

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 14 décembre 2016**

**Par M<sup>elle</sup> MARIS Pauline**

---

**Bêta-lactamines et risques allergiques : conseils à l'officine**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame NEUT Christel, Maître de Conférences en Bactériologie,  
Université Lille II

**Assesseur :** Madame ROGER Nadine, Maître de Conférences en Immunologie,  
Université Lille II

**Membre extérieur:** Madame FRANCOIS Anne-Clotilde, Docteur en pharmacie,  
Pharmacien adjoint



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université Lille 2 – Droit et Santé

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Président :                      | Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  |
| Vice-présidents :                | Professeur Alain DUROCHER<br>Professeur Régis BORDET<br>Professeur Eric BOULANGER<br>Professeur Frédéric LOBEZ<br>Professeur Murielle GARCIN<br>Professeur Annabelle DERAM<br>Professeur Muriel UBEDA SAILLARD<br>Monsieur Ghislain CORNILLON<br>Monsieur Pierre RAVAUX<br>Monsieur Larbi AIT-HENNANI<br>Madame Nathalie ETHUIN<br>Madame Ilona LEMAITRE |
| Directeur Général des Services : | Monsieur Pierre-Marie ROBERT   |

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

|   |                              |
|---|------------------------------|
| Doyen :   | Professeur Damien CUNY       |
| Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :                   | Professeur Bertrand DECAUDIN |
| Assesseur en charge de la pédagogie                       | Dr. Annie STANDAERT          |
| Assesseur en charge de la recherche                       | Pr. Patricia MELNYK          |
| Assesseur délégué à la scolarité                          | Dr. Christophe BOCHU         |
| Assesseur délégué en charge des relations internationales | Pr. Philippe CHAVATTE        |
| Assesseur délégué en charge de la vie étudiante           | M. Thomas MORGENROTH         |
| Chef des services administratifs :                        | Monsieur Cyrille PORTA       |

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM          | Prénom    | Laboratoire         |
|------|--------------|-----------|---------------------|
| Mme  | ALLORGE      | Delphine  | Toxicologie         |
| M.   | BROUSSEAU    | Thierry   | Biochimie           |
| M.   | DECAUDIN     | Bertrand  | Pharmacie Galénique |
| M.   | DEPREUX      | Patrick   | ICPAL               |
| M.   | DINE         | Thierry   | Pharmacie clinique  |
| Mme  | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie         |
| M.   | GRESSIER     | Bernard   | Pharmacologie       |

|     |            |        |                     |
|-----|------------|--------|---------------------|
| M.  | LUYCKX     | Michel | Pharmacie clinique  |
| M.  | ODOU       | Pascal | Pharmacie Galénique |
| Mme | RENNEVILLE | Aline  | Hématologie         |
| M.  | STAELS     | Bart   | Biologie Cellulaire |

### Liste des Professeurs des Universités

| Civ. | NOM                | Prénom          | Laboratoire                             |
|------|--------------------|-----------------|---|
| M.   | ALIOUAT            | EI Moukhtar     | Parasitologie                           |
| Mme  | AZAROUAL           | Nathalie        | Physique                                |
| M.   | BERTHELOT          | Pascal          | Onco et Neurochimie                     |
| M.   | CAZIN              | Jean-Louis      | Pharmacologie – Pharmacie clinique      |
| M.   | CHAVATTE           | Philippe        | ICPAL                                   |
| M.   | COURTECUISSÉ       | Régis           | Sciences végétales et fongiques         |
| M.   | CUNY               | Damien          | Sciences végétales et fongiques         |
| Mme  | DELBAERE           | Stéphanie       | Physique                                |
| M.   | DEPREZ             | Benoît          | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| Mme  | DEPREZ             | Rebecca         | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M.   | DUPONT             | Frédéric        | Sciences végétales et fongiques         |
| M.   | DURIEZ             | Patrick         | Physiologie                             |
| M.   | FOLIGNE            | Benoît          | Bactériologie                           |
| M.   | GARÇON             | Guillaume       | Toxicologie                             |
| Mme  | GAYOT              | Anne            | Pharmacotechnie Industrielle            |
| M.   | GOOSSENS           | Jean François   | Chimie Analytique                       |
| M.   | HENNEBELLE         | Thierry         | Pharmacognosie                          |
| M.   | LEMDANI            | Mohamed         | Biomathématiques                        |
| Mme  | LESTAVEL           | Sophie          | Biologie Cellulaire                     |
| M.   | LUC                | Gerald          | Physiologie                             |
| Mme  | MELNYK             | Patricia        | Onco et Neurochimie                     |
| M.   | MILLET             | Régis           | ICPAL                                   |
| Mme  | MUHR – TAILLEUX    | Anne            | Biochimie                               |
| Mme  | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane          | Biologie Cellulaire                     |
| Mme  | PERROY             | Anne Catherine  | Législation                             |
| Mme  | ROMOND             | Marie Bénédicte | Bactériologie                           |
| Mme  | SAHPAZ             | Sevser          | Pharmacognosie                          |
| M.   | SERGHERAERT        | Eric            | Législation                             |
| Mme  | SIEPMANN           | Florence        | Pharmacotechnie Industrielle            |
| M.   | SIEPMANN           | Juergen         | Pharmacotechnie Industrielle            |
| M    | TARTAR             | André           | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M.   | WILLAND            | Nicolas         | Laboratoire de Médicaments et Molécules |

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM      | Prénom          | Laboratoire         |
|------|----------|-----------------|---------------------|
| Mme  | BALDUYCK | Malika          | Biochimie           |
| Mme  | GARAT    | Anne            | Toxicologie         |
| Mme  | GOFFARD  | Anne            | Bactériologie       |
| M.   | LANNOY   | Damien          | Pharmacie Galénique |
| Mme  | ODOU     | Marie Françoise | Bactériologie       |
| M.   | SIMON    | Nicolas         | Pharmacie Galénique |

## Liste des Maîtres de Conférences

| Civ. | NOM              | Prénom          | Laboratoire                             |
|------|------------------|-----------------|---|
| Mme  | ALIOUAT          | Cécile Marie    | Parasitologie                           |
| M.   | ANTHERIEU        | Sébastien       | Toxicologie                             |
| Mme  | AUMERCIER        | Pierrette       | Biochimie                               |
| Mme  | BANTUBUNGI       | Kadiombo        | Biologie cellulaire                     |
| Mme  | BARTHELEMY       | Christine       | Pharmacie Galénique                     |
| Mme  | BEHRA            | Josette         | Bactériologie                           |
| M    | BELARBI          | Karim           | Pharmacologie                           |
| M.   | BERTHET          | Jérôme          | Physique                                |
| M.   | BERTIN           | Benjamin        | Immunologie                             |
| M.   | BLANCHEMAIN      | Nicolas         | Pharmacotechnie industrielle            |
| M.   | BOCHU            | Christophe      | Physique                                |
| M.   | BORDAGE          | Simon           | Pharmacognosie                          |
| M.   | BOSC             | Damien          | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M.   | BRIAND           | Olivier         | Biochimie                               |
| Mme  | CACHERA          | Claude          | Biochimie                               |
| M.   | CARNOY           | Christophe      | Immunologie                             |
| Mme  | CARON            | Sandrine        | Biologie cellulaire                     |
| Mme  | CHABÉ            | Magali          | Parasitologie                           |
| Mme  | CHARTON          | Julie           | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M    | CHEVALIER        | Dany            | Toxicologie                             |
| M.   | COCHELARD        | Dominique       | Biomathématiques                        |
| Mme  | DANEL            | Cécile          | Chimie Analytique                       |
| Mme  | DEMANCHE         | Christine       | Parasitologie                           |
| Mme  | DEMARQUILLY      | Catherine       | Biomathématiques                        |
| Mme  | DUMONT           | Julie           | Biologie cellulaire                     |
| Mme  | DUTOUT-AGOURIDAS | Laurence        | Onco et Neurochimie                     |
| M.   | EL BAKALI        | Jamal           | Onco et Neurochimie                     |
| M.   | FARCE            | Amaury          | ICPAL                                   |
| Mme  | FLIPO            | Marion          | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| Mme  | FOULON           | Catherine       | Chimie Analytique                       |
| M.   | FURMAN           | Christophe      | ICPAL                                   |
| M.   | GELEZ            | Philippe        | Biomathématiques                        |
| Mme  | GENAY            | Stéphanie       | Pharmacie Galénique                     |
| M.   | GERVOIS          | Philippe        | Biochimie                               |
| Mme  | GOOSSENS         | Laurence        | ICPAL                                   |
| Mme  | GRAVE            | Béatrice        | Toxicologie                             |
| Mme  | GROSS            | Barbara         | Biochimie                               |
| M.   | HAMONIER         | Julien          | Biomathématiques                        |
| Mme  | HAMOUDI          | Chérifa Mounira | Pharmacotechnie industrielle            |

|     |               |                  |   |
|-----|---------------|------------------|---|
| Mme | HANNOTHIAUX   | Marie-Hélène     | Toxicologie                             |
| Mme | HELLEBOID     | Audrey           | Physiologie                             |
| M.  | HERMANN       | Emmanuel         | Immunologie                             |
| M.  | KAMBIA        | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie                           |
| M.  | KARROUT       | Youness          | Pharmacotechnie Industrielle            |
| Mme | LALLOYER      | Fanny            | Biochimie                               |
| M.  | LEBEGUE       | Nicolas          | Onco et Neurochimie                     |
| Mme | LECOEUR       | Marie            | Chimie Analytique                       |
| Mme | LEHMANN       | Hélène           | Législation                             |
| Mme | LELEU-CHAVAIN | Natascha         | ICPAL                                   |
| Mme | LIPKA         | Emmanuelle       | Chimie Analytique                       |
| Mme | MARTIN        | Françoise        | Physiologie                             |
| M.  | MOREAU        | Pierre Arthur    | Sciences végétales et fongiques         |
| Mme | MUSCHERT      | Susanne          | Pharmacotechnie industrielle            |
| Mme | NIKASINOVIC   | Lydia            | Toxicologie                             |
| Mme | PINÇON        | Claire           | Biomathématiques                        |
| M.  | PIVA          | Frank            | Biochimie                               |
| Mme | PLATEL        | Anne             | Toxicologie                             |
| M.  | POURCET       | Benoît           | Biochimie                               |
| M.  | RAVAUX        | Pierre           | Biomathématiques                        |
| Mme | RAVEZ         | Séverine         | Onco et Neurochimie                     |
| Mme | RIVIERE       | Céline           | Pharmacognosie                          |
| Mme | ROGER         | Nadine           | Immunologie                             |
| M.  | ROUMY         | Vincent          | Pharmacognosie                          |
| Mme | SEBTI         | Yasmine          | Biochimie                               |
| Mme | SINGER        | Elisabeth        | Bactériologie                           |
| Mme | STANDAERT     | Annie            | Parasitologie (80%)                     |
| M.  | TAGZIRT       | Madjid           | Hématologie                             |
| M.  | VILLEMAGNE    | Baptiste         | Laboratoire de Médicaments et Molécules |
| M.  | WELTI         | Stéphane         | Sciences végétales et fongiques         |
| M.  | YOUS          | Saïd             | Onco et Neurochimie                     |
| M.  | ZITOUNI       | Djamel           | Biomathématiques                        |

### Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM        | Prénom  | Laboratoire |
|------|------------|---------|-------------|
| Mme  | MAYES      | Martine | Anglais     |
| M.   | MORGENROTH | Thomas  | Législation |

### Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM      | Prénom    | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais     |
| Mlle | FAUQUANT | Soline    | Anglais     |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais     |

### Professeur Associé - mi-temps

| Civ. | NOM     | Prénom | Laboratoire                      |
|------|---------|--------|----------------------------------|
| M.   | DHANANI | Alban  | Droit et Economie Pharmaceutique |

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM       | Prénom     | Laboratoire                      |
|------|-----------|------------|----------------------------------|
| M.   | BRICOTEAU | Didier     | Biomathématiques                 |
| Mme  | CUCCHI    | Malgorzata | Biomathématiques                 |
| M.   | FRIMAT    | Bruno      | Pharmacie Clinique               |
| M.   | GILLOT    | François   | Droit et Economie pharmaceutique |
| M.   | MASCAUT   | Daniel     | Pharmacie Clinique               |
| M.   | ZANETTI   | Sébastien  | Biomathématiques                 |
| M.   | BRICOTEAU | Didier     | Biomathématiques                 |

### AHU

| Civ. | NOM     | Prénom    | Laboratoire         |
|------|---------|-----------|---------------------|
| Mme  | DEKYNDT | Bérengère | Pharmacie Galénique |
| M.   | PEREZ   | Maxime    | Pharmacie Galénique |

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# Remerciements

## **A Madame Christel Neut,**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Recevez l'expression de mes plus sincères remerciements.

## **A Madame Nadine Roger,**

Un grand merci pour m'avoir acceptée et m'avoir conseillée dans la rédaction de cette thèse et de m'avoir accordé de votre temps. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

## **A Madame Claire Pinçon,**

Merci pour votre aide précieuse et votre disponibilité. Dommage que vous ne soyez pas là parmi les membres du jury aujourd'hui.

## **A Madame Anne-Clotilde François,**

Durant mes années d'étude de Pharmacie, tu as pris du temps à me transmettre ton savoir. Je suis très heureuse que tu fasses partie aujourd'hui des membres de mon jury de thèse. Merci de m'avoir appris à être le pharmacien que je suis.

## **A ma mère et Bernard,**

Bernard, merci d'avoir été présent pour la fin de mes études.

Maman, merci de m'avoir encouragée sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour.

## **A mes trois sœurs : Blandine, Adélaïde et Léa et à mon beau-frère Christopher,**

Merci pour votre soutien tout au long de mes années d'études. Blandine, Adélaïde et Léa, merci d'avoir été présentes pour moi dans les moments difficiles et merci aussi pour tous les bons moments passés ensembles et ceux à venir.

## **A Thibaut,**

Merci mon chéri d'avoir cru en moi pendant toutes ces années d'études Je te remercie également de m'avoir aidée dans la rédaction de cette thèse. Ce travail n'aurait pu se faire sans tes encouragements et ton aide.

**A mes beaux-parents, à ma famille,**

Un grand merci pour votre soutien et votre réconfort tout au long de mes études.

**A tous mes amis de la faculté de pharmacie,**

Merci pour tous les bons moments passés à la fac.

**A l'équipe de la pharmacie de Don,**

Les filles, merci de m'avoir si bien accueillie parmi vous. Merci pour votre aide et votre patience durant mes années d'études.

**A Monsieur Morel,**

Merci à vous de m'avoir acceptée en tant que stagiaire tout au long de mes études et pour le savoir que vous m'avez transmis.

Merci à toutes les personnes qui ont répondu à mon questionnaire.

**A mon père,**

Qui nous a quittés trop tôt et à qui je souhaite dédier cette thèse. Je suis sûre que tu aurais été fier de moi.

# Sommaire

|  |    |
|--|----|
| Liste des abréviations .....   | 14 |
| Table des figures.....   | 16 |
| Introduction.....  | 18 |
| I. Présentation des $\beta$ -lactamines :.....   | 19 |
| I.1 Etat des lieux de la consommation de $\beta$ -lactamines en France :.....          | 19 |
| I.1.1 Evolution de la consommation d'antibiotique $\beta$ -lactames en ville :.....    | 19 |
| I.1.2 Part des différentes classes d'antibiotiques en ville :.....                     | 20 |
| I.2 Mode d'action des $\beta$ -lactamines :.....                                       | 21 |
| I.2.1 La paroi bactérienne :.....  | 21 |
| I.2.1.1 Chez les bactéries à Gram négatif :.....                                       | 21 |
| I.2.1.2 Chez les bactéries à Gram positif :.....                                       | 22 |
| I.2.2 Le peptidoglycane :.....   | 23 |
| I.2.2.1 La structure :.....  | 23 |
| I.2.2.2 La synthèse :.....   | 25 |
| I.2.3 Mécanisme d'action des $\beta$ -lactamines :.....                                | 25 |
| I.3 Les pénicillines: .....  | 27 |
| I.3.1 Historique :.....  | 27 |
| I.3.1.1 Les précurseurs de la découverte :.....  | 27 |
| I.3.1.2 La découverte du docteur Fleming :.....  | 27 |
| I.3.2 La classification des pénicillines :.....  | 28 |
| I.3.2.1 Les pénicillines du groupe G:.....   | 29 |
| I.3.2.2 Les pénicillines du groupe V :.....  | 30 |
| I.3.2.3 Les pénicillines du groupe M :.....  | 31 |
| I.3.2.4 Les pénicillines du groupe A (ou aminopénicillines) :.....                     | 32 |
| I.3.2.5 Les carboxypénicillines :.....   | 34 |
| I.3.2.6 Les uréidopénicillines :.....  | 35 |
| I.3.3 Les pénicillines en association avec un inhibiteur de $\beta$ -lactamases :..... | 36 |
| I.4 Les effets indésirables des pénicillines :.....                                    | 39 |
| I.4.1 Les troubles gastro-intestinaux :.....   | 39 |
| I.4.2 Les troubles neurologiques :.....  | 39 |
| I.4.3 Les troubles hépato-biliaires :.....   | 39 |
| I.4.4 Les troubles hématologiques :.....   | 40 |
| I.4.5 La réaction de Jarisch-Herxheimer :.....   | 40 |
| I.4.6 Les réactions d'hypersensibilité allergique :.....                               | 40 |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| I.4.7      | Résultats de l'enquête Ipsos 2015 : accès sur les effets indésirables des pénicillines : .....                        | 40        |
| <b>II.</b> | <b>Hypersensibilités allergiques et pénicillines : .....</b>  | <b>42</b> |
| II.1       | Quelques rappels d'immunologie : .....  | 42        |
| II.1.1     | La notion d'allergie : .....  | 42        |
| II.1.2     | Différence entre allergie et intolérance : .....  | 42        |
| II.1.3     | Les différents types d'hypersensibilités : .....  | 42        |
| II.1.3.1   | L'hypersensibilité de type I : .....  | 43        |
| II.1.3.2   | L'hypersensibilité de type II : .....   | 45        |
| II.1.3.3   | L'hypersensibilité de type III : .....  | 45        |
| II.1.3.4   | L'hypersensibilité de type IV : .....   | 46        |
| II.2       | Immunologie de l'hypersensibilité aux pénicillines : .....  | 47        |
| II.2.1     | Déterminants antigéniques majeurs : .....   | 47        |
| II.2.2     | Déterminants antigéniques mineurs : .....   | 47        |
| II.2.3     | Caractéristique moléculaire et conséquence immunologique : .....  | 48        |
| II.3       | Les différentes formes cliniques d'hypersensibilité aux pénicillines : .....  | 50        |
| II.3.1     | Les réactions de type immédiat (délai apparition < 1H) : .....  | 50        |
| II.3.1.1   | L'urticaire : .....   | 50        |
| II.3.1.2   | L'angioœdème : .....  | 50        |
| II.3.1.3   | Le choc anaphylactique : .....  | 51        |
| II.3.2     | Les réactions de type retardé (délai d'apparition > 1H) : .....   | 52        |
| II.3.2.1   | L'exanthème maculopapuleux: .....   | 52        |
| II.3.2.2   | L'érythème pigmenté fixe (EPF) : .....  | 53        |
| II.3.2.3   | Les toxidermies sévères : .....   | 53        |
| II.3.2.3.1 | Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de Lyell : .....  | 53        |
| II.3.2.3.2 | La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) : .....  | 54        |
| II.3.2.3.3 | Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteux ou DRESS (DRUG REACTION WITH EOSINOPHILA AND SYSTEMICS SYMPTOMS) : ..... | 55        |
| II.4       | Exploration de l'allergie aux pénicillines : .....  | 57        |
| II.4.1     | Les tests in vivo : .....   | 57        |
| II.4.1.1   | Description des tests cutanés à lecture immédiate: .....  | 57        |
| II.4.1.1.1 | Conditions de réalisations des tests cutanés : .....  | 58        |
| II.4.1.1.2 | Le prick-test : .....   | 59        |
| II.4.1.1.3 | Le test intradermique : intradermoréaction (IDR) .....  | 60        |
| II.4.1.1.4 | Limite des tests cutanés à lecture immédiate : .....  | 62        |
| II.4.1.2   | Description des tests cutanés à lecture retardée: .....   | 64        |
| II.4.1.2.1 | Le patch-test: test épicutané: .....  | 64        |
| II.4.2     | Les tests in vitro : .....  | 67        |
| II.4.2.1   | Dosage des IgE spécifiques : .....  | 67        |

|             |  |     |
|-------------|--|-----|
| II.4.2.2    | Test d'activation des basophiles : .....   | 67  |
| II.4.2.3    | Test de provocation orale (TPO) : .....  | 71  |
| II.5        | Démarche diagnostique devant une allergie aux bêta-lactamines : .....                          | 73  |
| II.5.1      | L'anamnèse : .....   | 73  |
| II.5.2      | Les facteurs de risques : .....  | 74  |
| II.5.2.1    | L'âge : .....  | 74  |
| II.5.2.2    | Le sexe : .....  | 75  |
| II.5.2.3    | Le terrain atopique : .....  | 75  |
| II.5.2.4    | Les facteurs génétiques : .....  | 76  |
| II.5.2.5    | Cas particulier des patients atteints de mononucléose : .....                                  | 76  |
| II.5.2.6    | Réactions croisées : .....   | 76  |
| II.6        | Conduite à tenir devant une réaction aux pénicillines : .....                                  | 77  |
| II.6.1      | Eviction de l'allergène : .....  | 77  |
| II.6.2      | Prise en charge du choc anaphylactique : .....   | 78  |
| II.6.2.1    | Prise en charge du grade 1 : .....   | 78  |
| II.6.2.2    | Prise en charge des autres grades: .....   | 78  |
| II.6.2.2.1  | Prise en charge initiale : .....   | 78  |
| II.6.2.2.2  | Prise en charge du grade 2 : atteinte multi-viscérale modérée : .....                          | 79  |
| II.6.2.2.3  | Prise en charge du grade 3 : atteinte multi-viscérale sévère : .....                           | 79  |
| II.6.2.2.4  | Prise en charge du grade 4 : arrêt cardio-circulatoire et/ou respiratoire : .....              | 79  |
| II.6.3      | Prise en charge des toxidermies : .....  | 80  |
| III.        | Rôle du pharmacien d'officine dans l'allergie aux $\beta$ -lactamines : ...                    | 81  |
| III.1       | Cas de comptoir à l'officine : .....   | 81  |
| III.1.1     | Présentation du cas : .....  | 81  |
| III.1.2     | Vérification de l'authenticité de l'ordonnance : .....   | 83  |
| III.1.3     | Complication du cas : .....  | 84  |
| III.2       | Attitude du pharmacien à adopter devant ce type de cas de comptoir : .....                     | 87  |
| III.2.1     | Conseils à donner aux patients ayants eu un antécédent d'allergies aux<br>pénicillines : ..... | 87  |
| III.2.2     | Utilisation d'outils d'aide à la dispensation : .....  | 89  |
| III.2.2.1   | Le logiciel d'aide à la dispensation : .....   | 89  |
| III.2.2.1.1 | Définition du logiciel d'aide à la dispensation : .....  | 89  |
| III.2.2.1.2 | Les objectifs du logiciel d'aide à la dispensation : .....                                     | 89  |
| III.2.2.1.3 | Exemple de logiciel d'aide à la dispensation : .....   | 90  |
| III.2.2.2   | Elaboration d'un concept de logiciel en cas d'allergie à un antibiotique: .....                | 96  |
| III.3       | Réalisation d'une enquête personnalisée: .....   | 100 |
| III.3.1     | Présentation de l'officine dans laquelle j'ai réalisé l'étude : .....                          | 100 |
| III.3.2     | Le questionnaire : .....   | 101 |
| III.3.3     | Analyse des réponses aux questionnaires : .....  | 105 |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| III.3.3.1                                | Présentation des résultats et discussion :.....                            | 105        |
| III.3.3.2                                | Facteurs prédictifs du risque d'allergie :.....                            | 112        |
| III.3.3.2.1                              | Facteurs prédictifs du risque d'allergie aux ATB : .....                   | 113        |
| III.3.3.2.2                              | Facteurs prédictifs du risque d'allergies alimentaires :.....              | 113        |
| III.3.3.2.3                              | Facteurs prédictifs du risque d'asthme allergique : .....                  | 113        |
| III.3.3.2.4                              | Facteurs prédictifs du risque d'allergie aux pollens, acariens etc. :..... | 114        |
| III.3.3.2.5                              | Facteurs prédictifs du risque de dermatite atopique :.....                 | 114        |
| III.3.3.2.6                              | Paragraphe statistique : .....   | 114        |
| III.3.4                                  | Conclusion de l'étude :.....   | 115        |
| <b>Conclusion.....</b>                   |  | <b>116</b> |
| <b>Annexes.....</b>                      |  | <b>117</b> |
| <b>Références bibliographiques .....</b> |  | <b>132</b> |
| <b>Références électroniques .....</b>    |  | <b>136</b> |

## Liste des abréviations

**AFPRAL** : Association française pour la prévention des allergies  
**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien  
**AMM** : Autorisation de mise sur le marché  
**ANSM** : Agence Nationale de sécurité du médicament  
**ATB** : Antibiotique  
**ATI** : Autorisation temporaire d'importation  
**BL** : Bêta-lactamines  
**BPO** : Benzylpénicilloyl  
**CSP** : Code de la santé publique  
**DDJ** : Doses définies journalières  
**DRESS**: Drug Reaction with Eosinophila and Systemics Symptoms  
**DSP** : Disaccharides PentaPeptides  
**EMP** : Erythème maculopapuleux  
**ENDA** : European Network for Drug Allergy  
**HS** : Hypersensibilité  
**IDR** : Intradermoréaction  
**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion  
**IFN- $\gamma$**  : Interféron gamma  
**IM** : Intramusculaire  
**IV** : Intraveineux  
**IgE** : Immunoglobuline de type E  
**IgG** : Immunoglobuline de type G  
**IgM** : Immunoglobuline de type M  
**LPS**: Lipopolysaccharide  
**MDM**: Minor Determinant Mixt  
**NAG**: N-acétylglucosamine-acide  
**NAM** : N-acétylmuramique-acide  
**NET** : Nécrolyse épidermique toxique  
**NK** : Naturals killers  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PLP** : Protéines liant les pénicillines  
**PPL** : Pénicilloyl-polylysine  
**RAA** : Rhumatisme articulaire aigu

**SSJ** : Syndrome de Stevens-Johnson  
**TAB** : Test d'activation des basophiles  
**TC** : Test cutané  
**TPO** : Test de provocation orale  
**VPP** : Valeur positive prédictive  
**VPN** : Valeur négative prédictive

## Table des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Cycle $\beta$ lactame commun (B) .....   | 19 |
| Figure 2 : Evolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques en ville en France en Doses Définies Journalières/1000 habitants/jour (53)..... | 20 |
| Figure 3 : Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville en France et comparaisons 2000-2013 (53).....                             | 21 |
| Figure 4: Structure de la paroi bactérienne chez les Gram négatifs (54) .....   | 22 |
| Figure 5: Structure de la paroi bactérienne chez les Gram positifs (54).....  | 22 |
| Figure 6 : Structure du peptidoglycane (6).....   | 24 |
| Figure 7: Structure des chaines peptidiques du peptidoglycane (6).....  | 24 |
| Figure 8: Stéréochimie similaire entre les pénicillines, les autres $\beta$ -lactames et le substrat D-Ala-D-Ala (55) .....                                     | 26 |
| Figure 9: Formation d'un complexe enzyme-substrat instable (56).....  | 26 |
| Figure 10: Structure de base des pénicillines (7) .....   | 28 |
| Figure 11: Structure de la pénicilline G (57) .....   | 29 |
| Figure 12: Structure de la benzathine benzylpénicilline (58).....   | 29 |
| Figure 13: Structure de la pénicilline V (59).....  | 30 |
| Figure 14 : Structure de l'oxacilline (60) .....  | 31 |
| Figure 15: Structure de la cloxacilline (61).....   | 31 |
| Figure 16: Structure de l'ampicilline (62) .....  | 33 |
| Figure 17: Structure de l'amoxicilline (63).....  | 33 |
| Figure 18 : Structure la ticarcilline (64) .....  | 34 |
| Figure 19 : Structure de la pipéracilline (65) .....  | 35 |
| Figure 20: Structure de l'acide clavulanique (66) .....   | 37 |
| Figure 21 : Structure de l'amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin <sup>®</sup> ) (67).....  | 38 |
| Figure 22: Structure du tazobactam (68) .....   | 38 |
| Figure 23 : Structure de sulbactam (69) .....   | 38 |
| Figure 24 : Antibiotiques à l'origine des effets indésirables (12) .....  | 41 |
| Figure 25: Nature des effets indésirables (12) .....  | 41 |
| Figure 26: Fixation des IgE sur les mastocytes (44) .....   | 43 |
| Figure 27: Phase de déclenchement : apparition des manifestations cliniques chez le patient sensibilisé (99).....   | 44 |
| Figure 28: Hypersensibilité de type II (96) .....   | 45 |
| Figure 29: Hypersensibilité de type III (96) .....  | 45 |
| Figure 30: Hypersensibilité de type IV (96).....  | 46 |
| Figure 31 : Tableau récapitulatif des différents types d'hypersensibilités (82) .....   | 46 |
| Figure 32: Déterminants antigéniques majeurs et mineurs des pénicillines (43).....  | 48 |
| Figure 33 : Urticaire 15 minutes après la prise d'un comprimé d'amoxicilline chez un sujet sensibilisé (15).....  | 50 |
| Figure 34 : Eruption maculopapuleuse (28).....  | 52 |
| Figure 35 : Erythème pigmenté fixe réactivé après TPO à l'amoxicilline (16) .....   | 53 |
| Figure 36 : Syndrome de Steven-Johnson ou de Leyll (70) .....   | 54 |
| Figure 37 : Pustulose exanthématique aiguë généralisée. (16) .....  | 55 |
| Figure 38 : Récapitulatif des différents types de toxidermies (16) (35) (85) (86) .....   | 56 |
| Figure 39 : Concentrations recommandées pour réaliser les prick-tests et les tests intradermiques (25) .....  | 58 |
| Figure 40: Technique du prick-test (90) .....   | 59 |
| Figure 41 : Prick-test positif (100).....   | 60 |
| Figure 42: Technique de l'intradermoréaction (90) .....   | 61 |

|   |     |
|---|-----|
| Figure 43: IDR positive à lecture immédiate à 200 mg/ml d'amoxicilline (photo de gauche) et IDR positive lecture retardée ( photo de droite) (16) ..... | 62  |
| Figure 44: Résultats des tests cutanés à lecture immédiate chez des patients qui ont une anamnèse d'allergie à la pénicilline (45) .....                | 63  |
| Figure 45 : Technique du patch-test (90).....   | 65  |
| Figure 46 : Fixation des patch-tests dans le dos (98) .....   | 65  |
| Figure 47 : Score International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) utilisé à chaque lecture des tests épicutanés (75) .....                      | 66  |
| Figure 48: Principe du test d'activation des basophiles (79) .....  | 68  |
| Figure 49: La cytométrie en flux: le rôle du flux (40) .....  | 69  |
| Figure 50: Résultats positifs à l'amoxicilline au test d'activation des basophiles en cytométrie de flux (79).....                                      | 70  |
| Figure 51: Doses recommandées d'allergène pour le test de provocation orale (51).....   | 72  |
| Figure 52 : Signes de gravité (cliniques et biologiques) à rechercher rapidement devant toute suspicion d'allergie médicamenteuse. (34) .....           | 74  |
| Figure 53 : Evolution du taux d'IgE anti-benzylpénicilline (BPO) en fonction du statut des patients, atopique ou non atopique (33).....                 | 75  |
| Figure 54: Carnet de santé à remplir en cas d'allergie (97) .....   | 88  |
| Figure 55: Menu principal du logiciel Léo <sup>®</sup> .....  | 91  |
| Figure 56: Ajout d'une hypersensibilité dans le logiciel Léo <sup>®</sup> .....   | 94  |
| Figure 57: Alerte bloquante avec le logiciel Léo <sup>®</sup> : allergie à l'amoxicilline.....  | 95  |
| Figure 58 : Délivrance de $\beta$ -lactamines dans une officine.....  | 100 |

# Introduction

La prévalence des maladies allergiques ne cesse d'augmenter dans le monde, si bien que l'allergie est aujourd'hui classée au 4<sup>ème</sup> rang des pathologies chroniques mondiales par l'OMS. Le pharmacien d'officine est souvent confronté à des allergies médicamenteuses. Les médicaments les plus incriminés sont les antibiotiques avec la classe des bêta-lactamines. Je me suis rendue compte à l'officine que beaucoup de patients sont souvent « étiquetés à tort allergiques à la pénicilline », une alternative thérapeutique est alors recherchée. Mais devant l'ignorance de l'authenticité de ces allergies, cette prescription alternative peut s'avérer plus toxique, moins efficace et plus coûteuse. En effet, entre 80 et 90 % des patients qui se disent « allergiques aux pénicillines », pourraient bénéficier à nouveau de ce traitement sans réaction clinique. (1) C'est pourquoi, j'ai choisi ce sujet qui traite de l'allergie aux antibiotiques car je pense que le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer.

Nous étudierons dans un premier temps les bêta-lactamines en faisant l'état des lieux de leur consommation. Celui-ci permettra de nous focaliser uniquement sur les pénicillines, nous verrons donc leur mode d'action et leur classification. Dans un second temps, nous aborderons la notion d'hypersensibilité allergique aux pénicillines, leurs manifestations cliniques et leurs explorations grâce aux tests cutanés. Enfin, nous nous intéresserons au rôle du pharmacien d'officine, quelle attitude doit-il adopter devant une allergie, quels conseils peut-il donner aux patients et quels sont les outils dont- il dispose ?

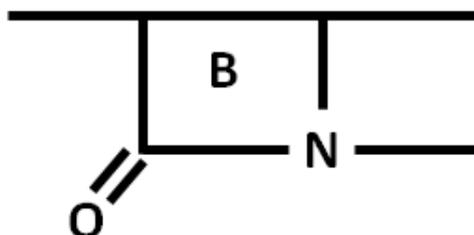
L'objectif de cette thèse est d'apporter une aide au pharmacien d'officine pour qu'il puisse distinguer une allergie d'une intolérance aux pénicillines, de rassurer le patient et de savoir le diriger vers des spécialistes pour faire les tests adaptés et éviter ainsi la perte de chance dans une situation où les bêta-lactamines seraient indispensables.

# **I. Présentation des $\beta$ -lactamines :**

Les  $\beta$ -lactamines constituent la famille d'antibiotiques la plus importante, aussi bien par le nombre et la diversité des molécules utilisables que par leurs indications en thérapeutique et en prophylaxie des infections bactériennes.

Un antibiotique (du grec anti : « contre », et bios : « la vie ») est une substance d'origine naturelle ou synthétique possédant une action spécifique de blocage et/ou de destruction des bactéries. (2)

La famille des  $\beta$ -lactamines comprend les pénicillines, les céphalosporines, les carbapénèmes et les monobactames. Ces molécules sont toutes caractérisées par la présence d'un cycle  $\beta$ -lactame (Figure 1) indispensable à l'activité antibiotique.



**Figure 1 : Cycle  $\beta$  lactame commun (B)**

## **I.1 Etat des lieux de la consommation de $\beta$ -lactamines en France :**

### **I.1.1 Evolution de la consommation d'antibiotique $\beta$ -lactames en ville :**

Le rapport de l'ANSM publié en Novembre 2014 (53) montre que la consommation totale d'antibiotiques en France a diminué de 10 % entre 2000 et 2013. En 2012, la consommation moyenne au sein des pays de l'Union Européenne est de 21,5 Doses Définies Journalières pour 1000 habitants et par Jour (DDJ/1000H/J). Dans le secteur ambulatoire, elle est de 29 DDJ/1000H/J. La France reste donc une grande consommatrice d'antibiotiques et se situe au quatrième rang au sein des pays de l'Union Européenne. Plus de 90 % de la consommation d'antibiotiques se fait dans le secteur ville.

D'après cette étude, la consommation d'antibiotiques a diminué dans toutes les classes, sauf pour celle des pénicillines en association (c'est-à-dire l'amoxicilline et molécule associée) avec une augmentation de 57,5% DDJ/1000H/J.

Pour les autres classes de  $\beta$ -lactamines, la diminution est très importante pour les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération avec -96% DDJ/1000H/J et les céphalosporines de 2<sup>ème</sup> génération avec - 63% DDJ/1000H/J. Elle est moindre pour les pénicillines à larges spectres avec -1,9% DDJ/1000H/J et seulement de -1% pour les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. (Figure 2)

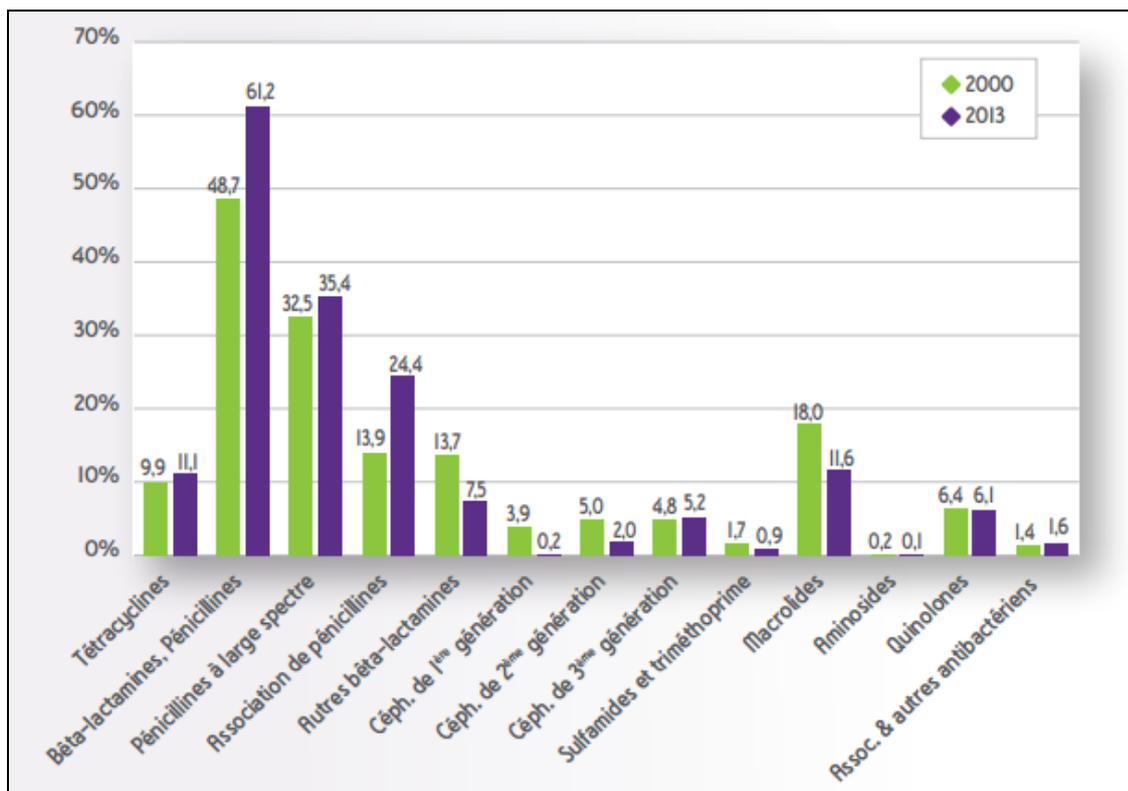
| Classe RTC  | 2000        | 2002        | 2004        | 2006        | 2008        | 2010        | 2012        | 2013        | % variation entre 2000 et 2013 |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------------------------|
| JOIA – Tétracyclines  | 3.3         | 3.4         | 3.5         | 3.3         | 3.4         | 3.2         | 3.3         | 3.4         | 1.8%                           |
| <b>JOIC – Bêta-lactamines, Pénicillines</b>                 | <b>16.3</b> | <b>16.3</b> | <b>12.8</b> | <b>14.6</b> | <b>14.7</b> | <b>15.6</b> | <b>17.4</b> | <b>18.4</b> | <b>13.2%</b>                   |
| Dont JOICA – Pénicillines à larges spectre                  | 10.9        | 9.1         | 7.0         | 8.0         | 8.2         | 8.5         | 9.7         | 10.7        | -1.9%                          |
| Dont JOICR – Association de pénicillines                    | 4.7         | 6.4         | 5.2         | 6.1         | 6.0         | 6.6         | 7.3         | 7.3         | 57.5%                          |
| JOID – Autres bêta-lactamines                               | 4.6         | 3.7         | 3.1         | 2.8         | 2.5         | 2.7         | 2.4         | 2.2         | -50.9%                         |
| Dont JOIDB – Céphalosporines de 1 <sup>ère</sup> génération | 1.3         | 0.6         | 0.3         | 0.2         | 0.1         | 0.1         | 0.1         | 0.0         | -96%                           |
| Dont JOIDB – Céphalosporines de 2 <sup>ème</sup> génération | 1.7         | 1.4         | 1.3         | 1.0         | 0.8         | 0.8         | 0.7         | 0.6         | -63%                           |
| Dont JOIDB – Céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération | 1.6         | 1.7         | 1.5         | 1.6         | 1.7         | 1.8         | 1.7         | 1.6         | -1%                            |
| JOIE – Sulfamides et triméthoprième                         | 0.6         | 0.5         | 0.5         | 0.5         | 0.5         | 0.4         | 0.4         | 0.3         | -51.3%                         |
| JOIF – Macrolides   | 6.0         | 5.2         | 4.3         | 3.9         | 4.1         | 3.8         | 3.7         | 3.5         | -42.0%                         |
| JOIG – Aminosides   | 0.1         | 0.0         | 0.1         | 0.1         | 0.1         | 0.0         | 0.0         | 0.0         | -55.9%                         |
| JOIM - Quinolones   | 2.1         | 2.1         | 2.1         | 2.2         | 2.1         | 2.0         | 1.9         | 1.8         | -14.3%                         |
| JOIR + JOIX – Associations et autres antibactériens         | 0.5         | 0.8         | 0.9         | 0.6         | 0.5         | 0.6         | 0.5         | 0.5         | 1.4%                           |
| <b>Total (nombre DDJ/1000H/J)</b>                           | <b>33.4</b> | <b>32.0</b> | <b>27.1</b> | <b>27.9</b> | <b>28.0</b> | <b>28.2</b> | <b>29.7</b> | <b>30.1</b> | <b>-10.0%</b>                  |

**Figure 2 : Evolution de la consommation des principales classes d'antibiotiques en ville en France en Doses Définies Journalières/1000 habitants/jour (53)**

### 1.1.2 Part des différentes classes d'antibiotiques en ville :

Les pénicillines sont les antibiotiques les plus utilisés. L'ensemble des  $\beta$ -lactamines (pénicillines, céphalosporines et autres  $\beta$ -lactamines) représente plus des deux tiers de la consommation ambulatoire.

Les pénicillines représentent 61,2 % de la consommation des antibiotiques en ville en 2013 et restent les antibiotiques les plus prescrits. (Figure 3)



**Figure 3 : Part des différentes classes d'antibiotiques dans la consommation de ville en France et comparaisons 2000-2013 (53)**

De ce fait, notre étude ciblera essentiellement la classe des pénicillines.

## **I.2 Mode d'action des $\beta$ -lactamines :**

Les  $\beta$ -lactamines sont des antibiotiques qui inhibent la synthèse de la paroi bactérienne.

### **I.2.1 La paroi bactérienne :**

(3) (4)

#### **I.2.1.1 Chez les bactéries à Gram négatif :**

Chez les bactéries à Gram négatif, la paroi est assez complexe. Un espace périplasmique contient le peptidoglycane qui sépare la membrane externe de la membrane interne. Le peptidoglycane est beaucoup moins épais chez les bactéries à Gram négatif que chez les bactéries à Gram positif. La membrane externe est quant à elle, formée d'une couche interne phospholipidique et d'une couche externe essentiellement composée de lipopolysaccharide (LPS). (Figure 4)

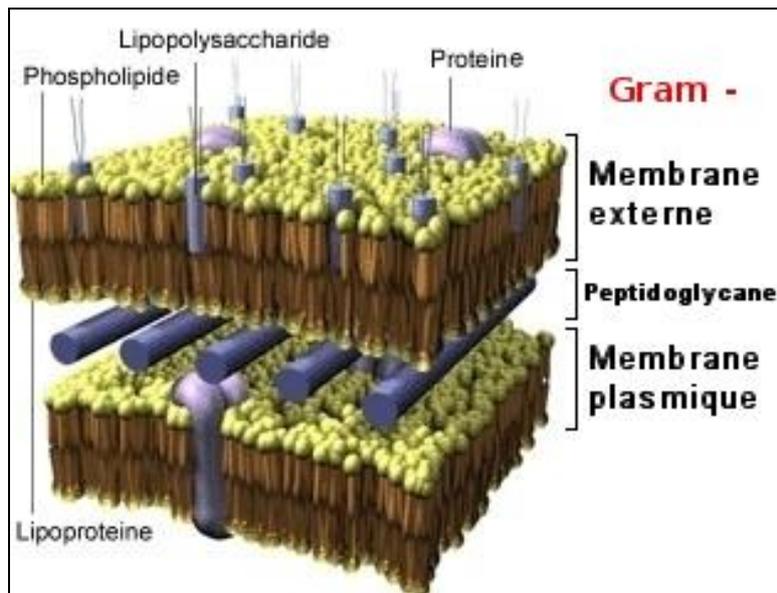


Figure 4: Structure de la paroi bactérienne chez les Gram négatifs (54)

1.2.1.2 [Chez les bactéries à Gram positif :](#)

Chez les bactéries à Gram positif, l'épaisseur du peptidoglycane est beaucoup plus épaisse et une seule membrane est retrouvée, la membrane plasmique. (Figure 5)

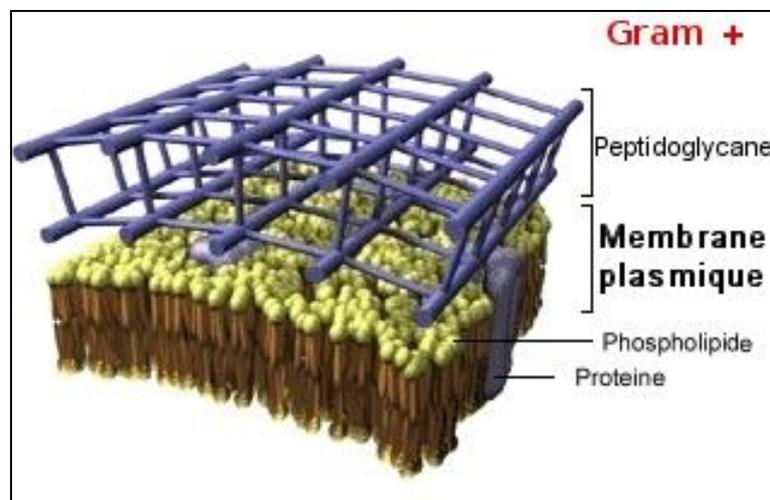


Figure 5: Structure de la paroi bactérienne chez les Gram positifs (54)

## **I.2.2 Le peptidoglycane :**

(4) (5) (55)

### **I.2.2.1 La structure :**

Comme vu précédemment, la paroi des bactéries est constituée principalement de peptidoglycane jouant un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité de la cellule aussi bien sur le plan de la rigidité que de la résistance à diverses agressions. Ce peptidoglycane est un polymère formé d'un disaccharidique de base : le N-acétylglucosamine-acide N-acétylmuramique (NAG et NAM). Cette structure de base est répétée d'une trentaine à plusieurs centaines de fois selon l'organisme. (Figure 6)

Ces longues chaînes polyosidiques sont reliées entre elles par des ponts interpeptidiques identiques et des chaînes latérales peptidiques. Les chaînes peptidiques sont composées de quatre acides aminés (souvent L-alanine, acide D-glutamique, L-lysine ou acide diaminopimélique (analogue de la lysine) et D-alanine) et attachées à l'acide N-acétylmuramique (Figure 7). Les ponts interpeptidiques assurent la fermeture du peptidoglycane, ils sont constitués de cinq molécules de glycine chez la plupart des bactéries Gram positif (entre la D-alanine terminale et la L-lysine en position 3). Pour les Gram négatifs, le pontage est direct.

Dans ce peptidoglycane, deux autres composants essentiels sont également présents : les acides teichoïques et les acides lipoteichoïques.



### 1.2.2.2 La synthèse :

La synthèse du peptidoglycane commence dans le cytoplasme de la bactérie, se poursuit dans la membrane cytoplasmique et s'achève dans la paroi déjà formée.

Cette synthèse fait intervenir trois types d'enzymes :

- Les transglycosylases qui permettent la formation des longues chaînes du peptidoglycane à partir de précurseurs qui se terminent par le motif D-ala-D-ala : les Disaccharides PentaPeptides (DSP). Ces enzymes permettent l'élongation.
- Les transpeptidases qui permettent la formation d'un pont interpeptidique, après rupture du motif D-ala-D-ala, entre le résidu D-ala restant et un acide aminé (souvent le 3<sup>ème</sup>) d'un autre pentapeptide.
- Les carboxypeptidases qui permettent de couper la liaison D-ala-D-ala. La perte du D-ala terminal permet une régulation de la synthèse.

### 1.2.3 Mécanisme d'action des $\beta$ -lactamines :

(11) (55) (56)

Les  $\beta$ -lactamines se fixent sur des protéines de la membrane cytoplasmique : les protéines liant les pénicillines (PLP). Ces PLP sont en fait les enzymes, citées ci-dessus, impliquées dans la synthèse du peptidoglycane. Seules les transpeptidases et les carboxypeptidases sont sensibles à l'action des  $\beta$ -lactamines car elles présentent une analogie structurale avec le substrat naturel de ces enzymes (le dipeptide D-ala-D-ala du pentapeptide). (Figure 8)

Ainsi, il y aura formation d'un complexe instable et la synthèse du peptidoglycane sera donc interrompue. (Figure 9)

Cela va conduire à l'inhibition de la synthèse de l'ARN, celle de l'ADN puis à l'arrêt de la croissance bactérienne.

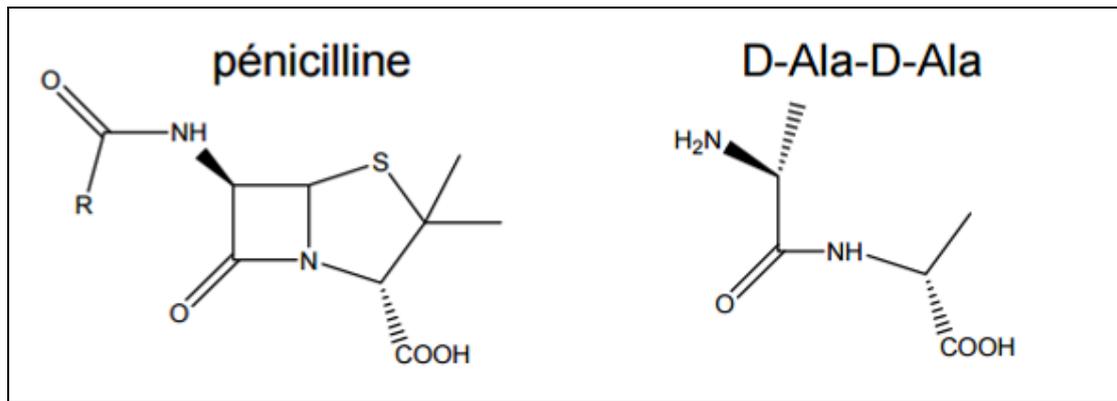


Figure 8: Stéréochimie similaire entre les pénicillines, les autres  $\beta$ -lactames et le substrat D-Ala-D-Ala (55)

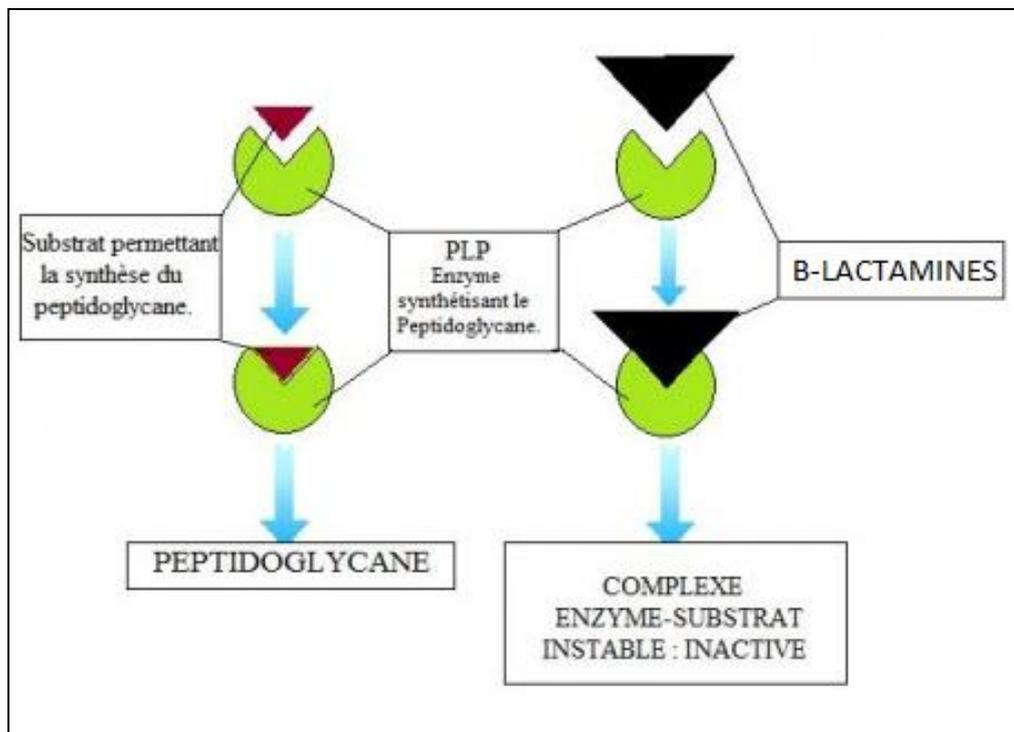


Figure 9: Formation d'un complexe enzyme-substrat instable (56)

Chez les bactéries Gram positif, les  $\beta$ -lactamines traversent facilement le peptidoglycane pour aller se fixer sur les PLP.

Chez les bactéries Gram négatif, la membrane externe constitue un obstacle. Les  $\beta$ -lactamines doivent la traverser, passer ensuite le peptidoglycane et l'espace périplasmique pour aller se fixer sur les PLP. Les molécules hydrophobes peuvent traverser la membrane externe par diffusion passive à travers la bicouche lipidique. Pour les molécules hydrophiles, elles peuvent emprunter des canaux ou des porines. C'est la voie principale des  $\beta$ -lactamines.

L'inhibition de l'activité de ces PLP correspond à l'effet bactériostatique des  $\beta$ -lactamines. Un effet bactéricide est également souvent retrouvé qui est la conséquence d'une lyse bactérienne avec mise en jeu du système autolytique de la bactérie (muréine-hydrolase).

### **I.3 Les pénicillines:**

(2) (7) (9) (11) (47)

#### **I.3.1 Historique :**

##### **I.3.1.1 Les précurseurs de la découverte :**

Duchesne, élève de l'école du Service de santé militaire de Lyon (1874-1912), dans sa thèse de médecine soutenue en 1897, « Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes. Antagonisme entre les moisissures et les microbes », avait déjà remarqué l'existence d'un antagonisme entre les moisissures et les bactéries : des cobayes ayant reçu un bouillon de culture de *Penicillium glaucum* en même temps que des cultures très virulentes de bacille d'Eberth résistaient à l'infection microbienne alors que les cobayes témoins mouraient rapidement.

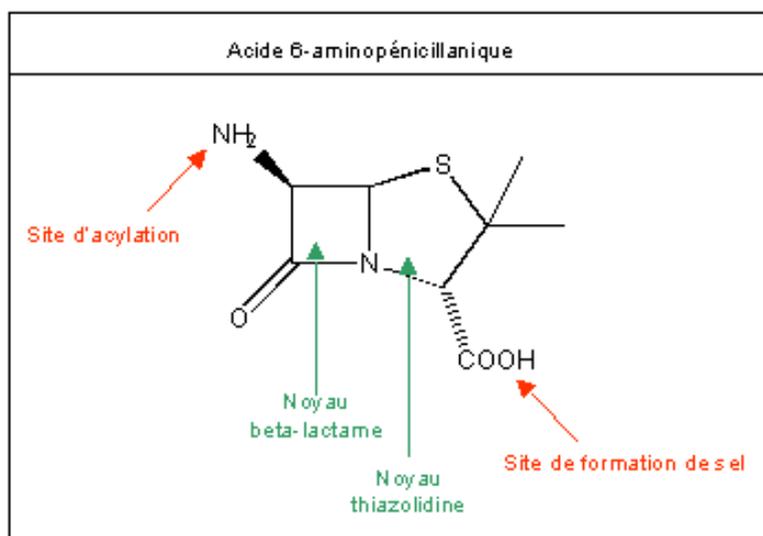
##### **I.3.1.2 La découverte du docteur Fleming :**

En 1928, Alexandre Fleming (1881-1955), professeur de bactériologie à Londres, observa sur une boîte de Pétri, qui contenait une culture de staphylocoques contaminée accidentellement par une moisissure, que les colonies de staphylocoques situées à proximité de la moisissure avaient été lysées. Il identifia cette moisissure comme étant un *Penicillium notatum* et réussit à préparer un « jus de moisissure » qu'il appela pénicilline. Pendant une dizaine d'année, il cultive et distribue cette moisissure sans jamais trouver une forme stable.

Il faudra donc attendre dix ans pour qu'Howard Florey et Ernst Chain arrivent à purifier la pénicilline sous une forme stable et à en utiliser ses propriétés thérapeutiques.

### I.3.2 La classification des pénicillines :

Comme nous l'avons vu précédemment, les pénicillines appartiennent à la famille chimique des  $\beta$ -lactamines. Le cycle bêtalactame est associé à un cycle thiazolidine pour ainsi former un cycle péname. Elles dérivent de l'acide 6-aminopénicillanique. (Figure 10)



**Figure 10: Structure de base des pénicillines (7)**

Six groupes de pénicillines sont distingués selon la nature des substituants de l'acide-6-aminopénicillanique. Ils sont décrits dans la suite de cette thèse.

### I.3.2.1 Les pénicillines du groupe G:

| DCI                                     | Spécialité  | Principales indications   | Forme galénique   | Voie d'administration                              | Posologies usuelles   | Disponibilité à l'officine         |
|---|---|---|---|--|---|------------------------------------|
| Benzylpénicilline (Figure 11)           | Pénicilline G®  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections sévères qui touchent la sphère ORL, respiratoires, infections cutanées...</li> <li>- Dans les septicémies</li> <li>- Dans les gangrènes gazeuses</li> </ul> | Poudre pour usage parentéral 1 MUI                          | Intramusculaire ou intraveineux lente ou perfusion | <b>Adulte:</b> 3 à 6 millions d'UI/jour<br><b>Enfant et nourrisson:</b> 50 000 à 100 000 UI/kg/jour<br><b>Nouveau-né:</b> 75 000 à 200 000 UI/kg/jour | Oui avec prescription hospitalière |
| Benzathinebenzylpénicilline (Figure 12) | Exencilline® en arrêt de commercialisation<br>Alternative : Benzathine benzylpénicilline SANDOZ 1,2 et 2,4 MUI Sigmacillina® en ATI | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erysipèle,</li> <li>- Syphilis précoce (primaire et secondaire),</li> <li>- Syphilis tardive</li> <li>- Prophylaxie de rhumatisme articulaire aigu (RAA)</li> </ul>    | Poudre et solvant pour suspension injectable 1,2 et 2,4 MUI | Uniquement en intramusculaire                      | <b>Adulte :</b> 2,4 MUI tous les 8 à 15 jours<br><b>Enfant :</b> 0,6 à 1,2 MUI selon l'âge  | Oui                                |

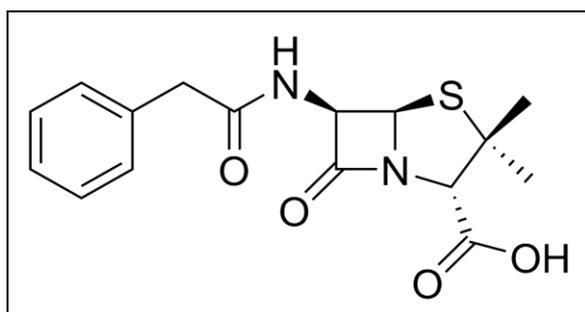


Figure 11: Structure de la pénicilline G (57)

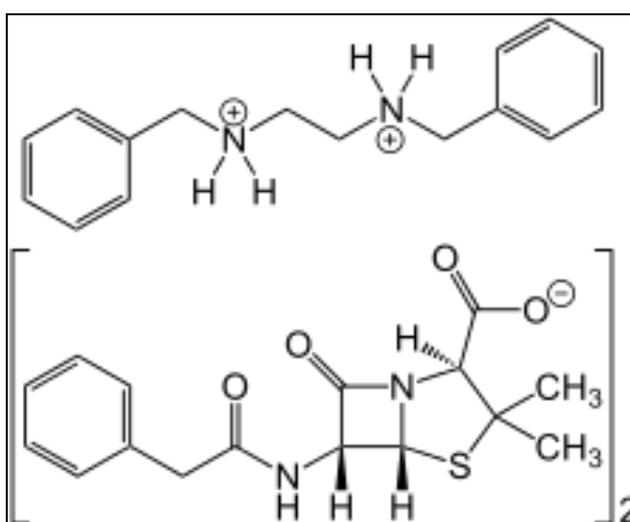


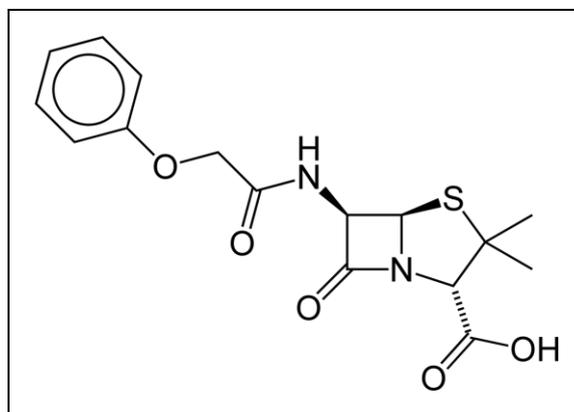
Figure 12: Structure de la benzathine benzylpénicilline (58)

## Le spectre antibactérien :

Les pénicillines G sont des antibiotiques à spectre étroit, actives sur les cocci et les bacilles à Gram positif, sauf les staphylocoques producteurs de pénicillinases qui sont devenus résistants.

### I.3.2.2 Les pénicillines du groupe V :

| DCI                                  | Spécialité  | Principales indications   | Forme galénique  | Voie d'administration | Posologies usuelles  | Disponibilité à l'officine |
|--------------------------------------|-------------|---|--|-----------------------|--|----------------------------|
| Phénoxyéthyl-pénicilline (Figure 13) | Oracilline® | <ul style="list-style-type: none"><li>- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique</li><li>- Rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA)</li><li>- Erysipèle récidivant chez des sujets contacts dans l'entourage d'une scarlatine</li></ul> | Comprimé sécable 1 MUI<br>Suspension buvable : <ul style="list-style-type: none"><li>- 1 MUI/10 ml</li><li>- 250 000 UI/5 ml</li><li>- 500 000 UI/5 ml</li></ul> | Voie orale            | <b>En curatif :</b><br><b>Adulte :</b> 2 à 4 MUI/jour en 2 à 4 prises<br><b>Nourrisson et enfant &lt; 40 kg :</b> 50 000 à 100 000 UI/kg/jour<br><b>En prophylaxie en 2 prises :</b><br><b>Adulte :</b> 2 MUI/jour<br><b>Nourrisson et enfant &lt; 10 kg :</b> 100 000 UI/kg/jour<br><b>Enfant de 10 à 40 kg :</b> 50 000 UI/kg/jour | Oui                        |



**Figure 13: Structure de la pénicilline V (59)**

Le spectre antibactérien est identique à celui des pénicillines G.

### I.3.2.3 Les pénicillines du groupe M :

| DCI                         | Spécialité | Principales indications   | Forme galénique  | Voie d'administration                 | Posologies usuelles  | Disponibilité à l'officine |
|-----------------------------|------------|---|--|---------------------------------------|--|----------------------------|
| Oxacilline<br>(Figure 14)   | Bristopen® | - Traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles<br>- Infections dues à des staphylocoques sensibles : infections respiratoires, ORL, ostéoarticulaires, endocardites...<br>- En prophylaxie des infections postopératoires en neurochirurgie | Poudre et solvant pour solution injectable IV à 1 g/5 ml       | Perfusion intraveineuse lente         | <b>En curatif :</b><br><br><b>Adulte :</b><br>8 à 12 g/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières<br><br><b>Enfant :</b><br>100 à 200 mg/kg/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières, sans dépasser 12 g/jour<br><br><b>En prophylaxie post-opératoires en chirurgie :</b><br><br>2 g IV à l'induction anesthésique ; puis réinjection de 1 g IV toutes les 2 heures en cas d'intervention prolongée | Oui                        |
| Cloxacilline<br>(Figure 15) | Orbénine®  | Identiques à celle de l'oxacilline  | Poudre pour solution injectable IV à 1 g<br><br>Gélule à 50 mg | Perfusion intraveineuse<br><br>Per os | Identique à celle de l'oxacilline par voie IV<br><br><b>Per os :</b><br><br><b>Adulte et enfant :</b><br>50 mg/kg/jour en 3 prises journalières, sans dépasser 3 à 4 g/jour  | Oui                        |

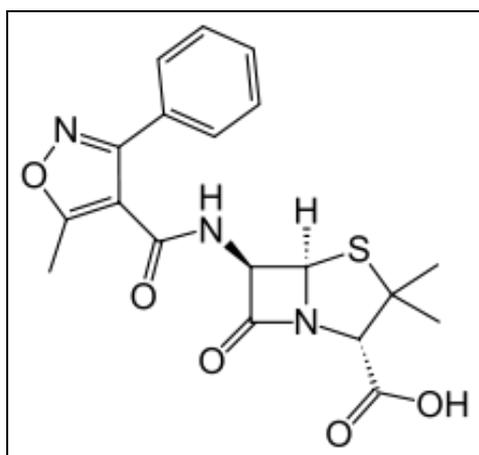


Figure 14 : Structure de l'oxacilline (60)

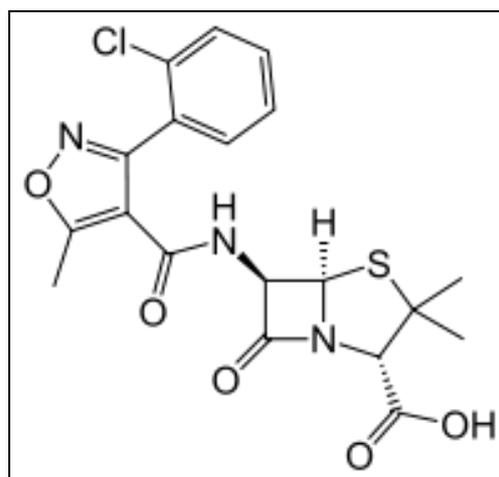


Figure 15: Structure de la cloxacilline (61)



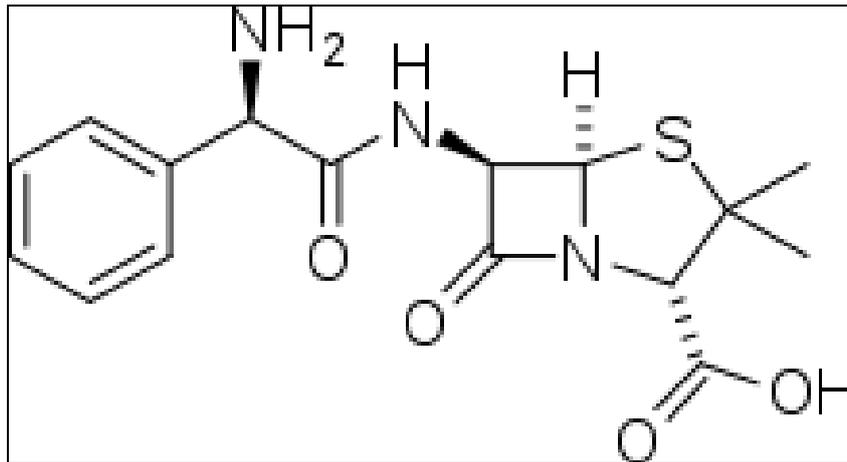


Figure 16: Structure de l'ampicilline (62)

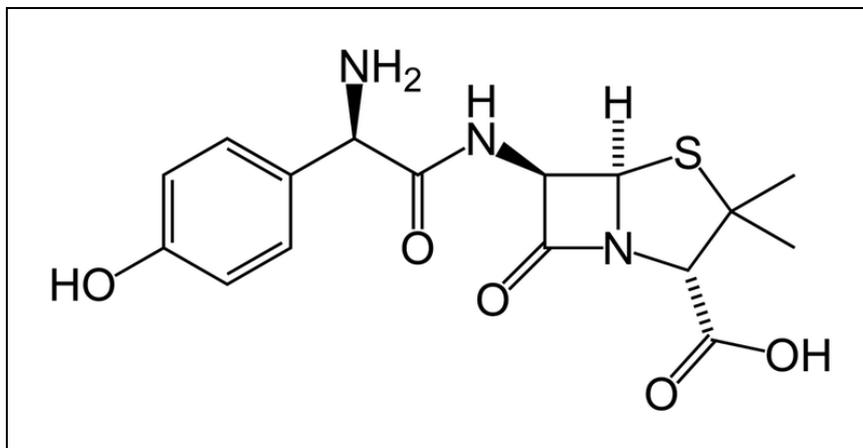


Figure 17: Structure de l'amoxicilline (63)

**Le spectre antibactérien :**

Il correspond au spectre de la pénicilline G mais élargi aux entérocoques et à certains bacilles à Gram négatif : *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Brucella*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella*...

### 1.3.2.5 Les carboxypénicillines :

| DCI                      | Spécialité | Principales indications   | Forme galénique                          | Voie d'administration  | Posologies usuelles  | Disponibilité à l'officine                   |
|--------------------------|------------|---|--|--|--|--|
| Ticarcilline (Figure 18) | Ticarpen®  | - Infections localisées et généralisées à germes sensibles, notamment les infections à <i>Pseudomonas</i> et à <i>Proteus</i> résistants aux aminopénicillines<br>- Infections urinaires d'origine exogène (après sondage, exploration instrumentales) à <i>Pseudomonas</i> et aux germes sensibles aux carboxypénicillines | Poudre pour solution injectable IV à 5 g | En perfusion intraveineuse lente ou en intraveineuse directe lente | <b>Adulte :</b> 15 g/jour de ticarcilline, en 3 à 6 injections<br><b>Enfant :</b> 225 mg/kg/jour, en 3 injections<br><b>Nourrisson :</b> 50 mg/kg/jour en 3 injections<br><b>Nouveau-né :</b> 125 à 250 mg/kg/jour en 3 injections | Non médicament réservé à l'usage hospitalier |

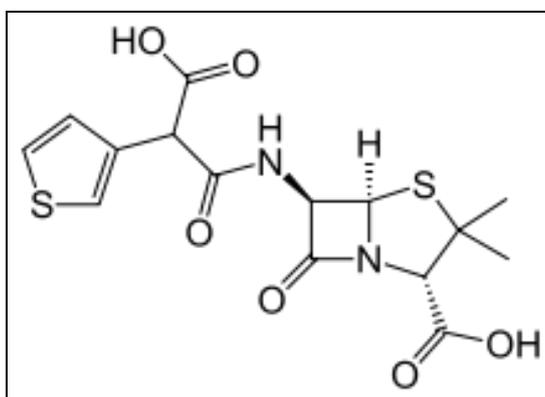


Figure 18 : Structure la ticarcilline (64)

#### Le spectre antibactérien:

La ticarcilline est généralement active sur *Pseudomonas aeruginosa* et sur *Enterobacter*.

### 1.3.2.6 Les uréidopénicillines :

| DCI                       | Spécialité               | Principales indications   | Forme galénique                          | Voie d'administration                 | Posologies usuelles  | Disponibilité à l'officine             |
|---------------------------|--------------------------|---|--|---------------------------------------|--|--|
| Pipéracilline (Figure 19) | Pipéracilline Panpharma® | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infections pulmonaires</li> <li>- Septicémies</li> <li>- Infections intra-abdominales et hépato-biliaires</li> <li>- Infections urinaires documentées</li> </ul> | Poudre pour solution injectable 1 ou 4 g | Voie intramusculaire ou intraveineuse | <p><b>Adulte :</b><br/>200mg/kg/jour (soit 12 g par jour pour un adulte de poids moyen), en 3 ou 4 injections</p> <p><b>Enfants:</b><br/>200 mg/kg/jour, jusque 300 mg/kg/jour dans les cas les plus sévères en particulier la mucoviscidose</p> | Oui mais sur prescription hospitalière |

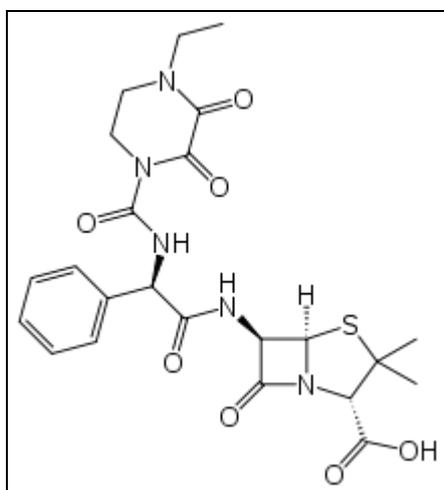


Figure 19 : Structure de la pipéracilline (65)

#### Le spectre antibactérien :

Le spectre d'action est élargi à des souches résistantes par production de pénicillinases, ce sont notamment les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*.

### I.3.3 Les pénicillines en association avec un inhibiteur de $\beta$ -lactamases :

| DCI   | Spécialité              | Principales indications   | Forme galénique  | Voie d'administration | Posologies usuelles   | Disponibilité à l'officine |
|---|-------------------------|---|--|-----------------------|---|----------------------------|
| Amoxicilline + Acide clavulanique (Figure 20) (Figure 21) | Augmentin® et générique | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sinusite bactérienne aiguë (diagnostiquée de façon appropriée)</li> <li>- Otite moyenne aiguë</li> <li>- Exacerbation de bronchite chronique (diagnostiquée de façon appropriée)</li> <li>- Pneumonie aiguë communautaire</li> <li>- Cystite</li> <li>- Pyélonéphrite</li> <li>- Infections de la peau et des tissus mous, en particulier cellulite, morsures animales, abcès dentaire sévère avec propagation de cellulite,</li> <li>- Infections des os et des articulations, en particulier ostéomyélite</li> </ul> | Comprimé pelliculé<br>500 mg/62,5 mg<br>Sachet 1 g/125 mg<br>Poudre pour suspension buvable : 100 mg/12,5 mg | Voie orale            | <p><b>Formes orales :</b></p> <p><b>Adultes et enfants <math>\geq</math> 40 kg :</b><br/>1000 mg/125 mg trois fois par jour</p> <p><b>Enfants &lt; 40 kg :</b><br/>de<br/>40 mg/5 mg/kg/jour à<br/>80 mg/10 mg/kg/jour (sans dépasser 3000 mg/375 mg par jour) en trois prises, selon la sévérité de l'infection.</p>                           | Oui                        |
|   |                         |   | Poudre pour solution injectable :<br>500mg/50mg ;<br>1g/200mg et<br>2g/200mg                                 | Voie intraveineuse    | <p><b>En IV :</b></p> <p><b>Adultes et enfants <math>\geq</math> 40 kg :</b><br/>1 g/200 mg toutes les 8 heures</p> <p><b>Enfants &lt; 40 kg :</b><br/>- Enfants de 3 mois et plus :<br/>25 mg/5 mg par kg toutes les 8 heures.<br/>- Enfants âgés de moins de 3 mois ou pesant moins de 4 kg :<br/>25 mg/5 mg par kg toutes les 12 heures.</p> | Oui                        |

| DCI   | Spécialité              | Principales indications  | Forme galénique  | Voie d'administration    | Posologies usuelles   | Disponibilité à l'officine                             |
|---|-------------------------|--|--|--------------------------|---|--|
| Ticarcilline + acide clavulanique (Figure 20) | Claventin®<br>Timentin® | Infections dues aux germes reconnus sensibles, notamment dans leurs manifestations :<br>- respiratoires, ORL,<br>- digestives et intra-abdominales, en particulier péritonéales,<br>-septicémiques, de la peau et des tissus mous, ostéoarticulaires<br>- urinaires,<br>- infections à flore mixte polymicrobienne aéro et anaérobie, à l'exclusion des méningites | Poudre pour solution injectable à 3 g/200 mg et à 5 g/200 mg | Voie intraveineuse       | <b>Adulte</b> : 12 à 15 g/jour de ticarcilline toutes les 4, 6 ou 8 heures<br><br><b>Enfant de 30 mois à 14 ans (dosage à 3 g/200 mg) :</b><br>225 mg/15 mg/kg/jour à 300 mg/20 mg/kg/jour, en 3 à 4 injections | Oui mais médicament soumis à prescription hospitalière |
| Pipéracilline + tazobactam (Figure 22)        | Tazocilline®            | <b>Adultes et adolescents :</b><br>- Pneumonies sévères<br>- Infections urinaires compliquées<br>- Infections intra-abdominales compliquées.<br>- Infections compliquées de la peau et des tissus mous<br><br><b>Enfants âgés de 2 à 12 ans :</b><br>Infections intra-abdominales compliquées  | Poudre pour perfusion 2 g/250 mg et 4 g/500 mg               | Perfusion intraveineuse  | <b>Adulte</b> : 4g/500 mg toutes les 6 à 8 heures<br>Enfant > 12 ans : 240 mg/ 30 mg à 320mg/kg/jour répartis en 3 à 4 perfusions   | Oui mais soumis à prescription hospitalière            |
| Ampicilline + sulbactam (Figure 23)           | Unacim®                 | Limitées aux infections dues aux germes sensibles dans de nombreuses localisations dont ORL, rénales, digestives.  | Poudre et solution pour usage parentéral à 500 mg et à 1g    | Intramusculaire profonde | <b>Adulte</b> :<br>1 g d'ampicilline, 2 fois par jour   | Oui  |

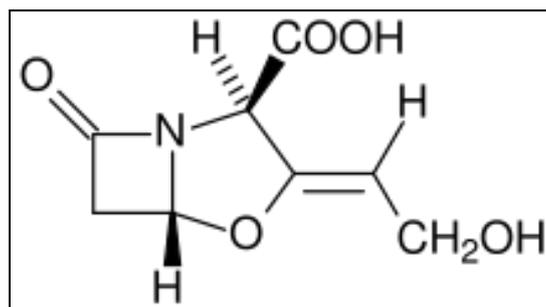


Figure 20: Structure de l'acide clavulanique (66)

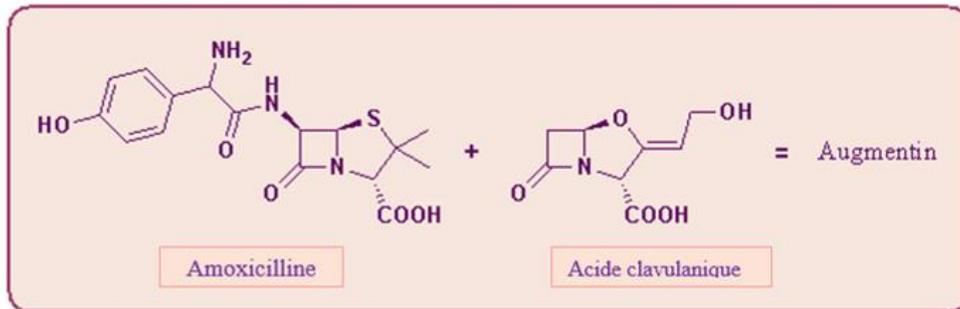


Figure 21 : Structure de l'amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin®) (67)

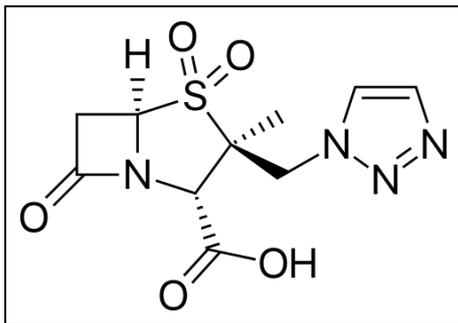


Figure 22: Structure du tazobactam (68)

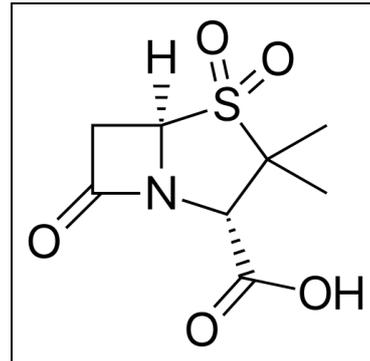


Figure 23 : Structure de sulbactam (69)

### Le spectre antibactérien :

Les inhibiteurs des bêta-lactamases sont des pénicillines sans activité antibiotique notable. Ils se fixent de façon irréversible aux bêta-lactamases bactériennes, de ce fait, ils protègent les bêta-lactamines de l'inactivation. Ils sont aussi efficaces sur des bactéries productrices de bêta-lactamases de type pénicillinase. (71)

## **I.4 Les effets indésirables des pénicillines :**

(11) (70)

Les pénicillines sont habituellement très bien tolérées mais cependant quelques effets indésirables sont retrouvés.

### **I.4.1 Les troubles gastro-intestinaux :**

Les troubles gastro-intestinaux sont surtout observés dans le cas d'un traitement par l'association avec un inhibiteur des  $\beta$ -lactamases : apparition de diarrhées dans 10% avec l'association amoxicilline + acide clavulanique et dans 1% avec l'ampicilline + sulbactam.

L'administration avec la nourriture améliore la tolérance digestive et diminue la fréquence et l'incidence de ces effets indésirables.

### **I.4.2 Les troubles neurologiques :**

L'administration de fortes doses de bêta-lactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives) et des arachnoidites.

L'origine de ces effets indésirables de type encéphalopathie n'est pas encore connue, il semblerait qu'il y ait un défaut de transmission synaptique. Toutes les pénicillines sont susceptibles de produire de tels effets indésirables.

Une étude montre que sur 3 901 patients ayant reçu une pénicilline par voie intraveineuse, 5 patients ont manifesté des convulsions. Quatre d'entre eux avaient reçu de la pénicilline G et le dernier de l'oxacilline. Ces manifestations seraient donc plus élevées avec les benzylpénicillines. (10) (13)

### **I.4.3 Les troubles hepato-biliaires :**

Dans la littérature (11), une élévation modérée des taux d'ASAT et/ou d'ALAT chez des patients traités par bêta-lactamines est observée, mais son origine est inconnue.

Par ailleurs, une augmentation transitoire des phosphatases alcalines et exceptionnellement des cas hépatites cholestatiques sont relevées. L'oxacilline est le plus souvent impliquée. (11)

#### **I.4.4 Les troubles hématologiques :**

Les pénicillines peuvent provoquer de très rares cas de leucopénie, de neutropénie, d'agranulocytose, de thrombocytopénie, d'éosinophilie et d'anémie hémolytique qui sont réversibles à l'arrêt du traitement.

#### **I.4.5 La réaction de Jarisch-Herxheimer :**

Cette réaction a été décrite lors d'une première injection de pénicillines G ou V chez des patients syphilitiques (probable libération brutale des antigènes tréponémiques). Les symptômes cliniques sont fièvre, frissons, sudation, hypertension, arthralgies et parfois un ictère. Des effets indésirables plus sévères comme une dilatation brutale de la crosse de l'aorte, une ischémie coronarienne, des convulsions voire des troubles de la vision avec névrite optique sont également possibles.

#### **I.4.6 Les réactions d'hypersensibilité allergique :**

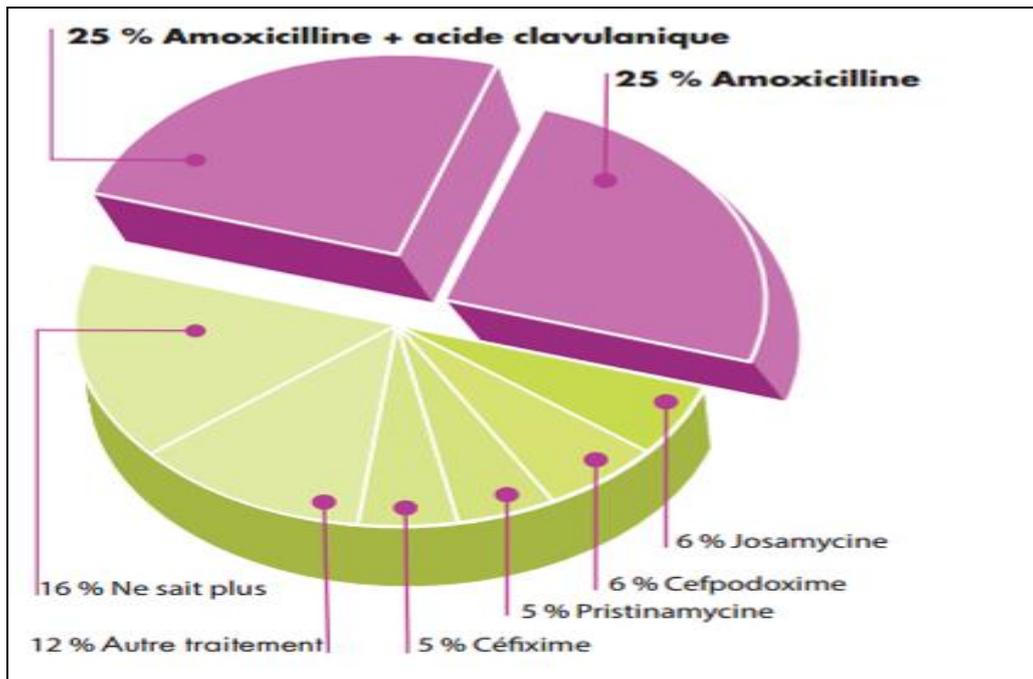
Ces effets indésirables sont de loin les plus fréquents de tous. Les réactions allergiques générales sont rencontrées dans 2% des cas. (3)

Plusieurs types d'hypersensibilité sont décrits. Les mécanismes immunologiques et les manifestations cliniques de ces différentes hypersensibilités seront détaillés dans la deuxième partie.

#### **I.4.7 Résultats de l'enquête Ipsos 2015 : accès sur les effets indésirables des pénicillines :**

En juin 2015, l'institut Ipsos a mené pour *Le quotidien du Médecin* et *Le quotidien du Pharmacien*, une enquête en vue de collecter des données sur les effets secondaires à la prise d'antibiotiques. (12)

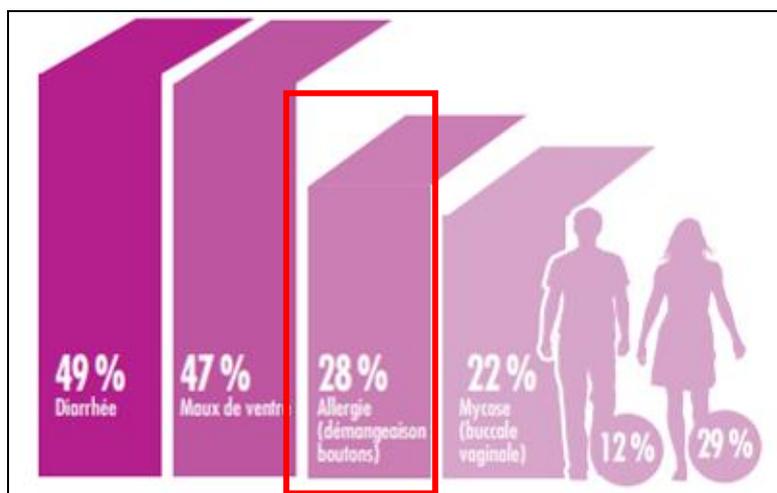
Dans cette étude, 721 personnes ont reçu un traitement antibiotique au cours des 6 derniers mois. L'analyse de la nature des effets indésirables repose sur l'interrogation de 502 personnes qui ont souffert d'effets indésirables post-antibiothérapie.



**Figure 24 : Antibiotiques à l'origine des effets indésirables (12)**

D'après cette étude, les effets indésirables sont survenus dans 50% des cas sous amoxicilline et sous (amoxicilline + acide clavulanique). Le pourcentage très élevé pourrait s'expliquer par le nombre important de patients auxquels l'amoxicilline est prescrite.

La nature des effets indésirables est surtout des diarrhées ou des maux de ventre (respectivement 49% et 47%) et en troisième position des manifestations cliniques d'origines allergiques avec 28%, ce qui est donc une part non négligeable.



**Figure 25: Nature des effets indésirables (12)**

## II. Hypersensibilités allergiques et pénicillines :

### II.1 Quelques rappels d'immunologie :

#### II.1.1 La notion d'allergie :

« Le terme **allergie** définit, d'une façon large, un ensemble de manifestations cliniques liées à une réponse anormale de l'organisme à l'introduction de substance(s) non toxique(s), faisant intervenir une réponse immunitaire excessive et/ou inadaptée spécifique de la (des) substance(s) en cause, et ne survenant que chez un nombre limité d'individus. Encore appelé réaction d'hypersensibilité. » (72)

#### II.1.2 Différence entre allergie et intolérance :

Comme vu précédemment, l'allergie est une réaction excessive du système immunitaire vis-à-vis d'un allergène. Les réactions allergiques mettent en jeu l'immunité spécifique adaptative avec implication des anticorps et des lymphocytes.

L'intolérance, encore appelée hypersensibilité non allergique est un phénomène n'impliquant pas le système immunitaire. En général, le phénomène est dose dépendant. Le plus souvent moins sévère que le mécanisme allergique. (84)

#### II.1.3 Les différents types d'hypersensibilités :

(16) (21) (50)

En 1945, Gell et Coombs ont classé les hypersensibilités (HS) en quatre types qui tiennent compte de la symptomatologie présentée ainsi que des mécanismes immunologiques impliqués :

- Les HS de type I liées aux immunoglobulines de type E
- Les HS de type II liées aux immunoglobulines de type G et de type M
- Les HS de type III impliquant les complexes immuns
- Les HS de type IV liées aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ cytotoxiques.

Quel que soit le type d'hypersensibilité, l'implication d'une réponse immunitaire adaptative va nécessiter une phase de sensibilisation, inductrice d'une mémoire immunitaire indissociable à l'apparition des manifestations cliniques. Durant cette phase de sensibilisation préalable, il y aura production des différents « acteurs »

impliqués dans le phénomène d'hypersensibilité. Les cellules NK et les cellules dendritiques peuvent également jouer un rôle durant cette phase dans la présentation antigénique.

Les pénicillines sont capables d'induire tous les types de réactions immunologiques décrites dans la classification de Gell et Coombs.

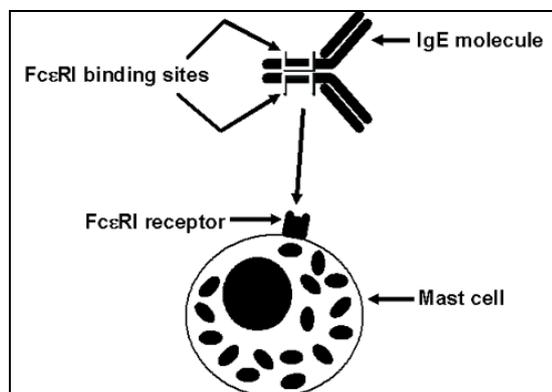
#### II.1.3.1 L'hypersensibilité de type I :

L'hypersensibilité de type I est le type le plus fréquent et le plus important.

La chronologie des événements est la suivante :

##### 1) La **phase de sensibilisation** :

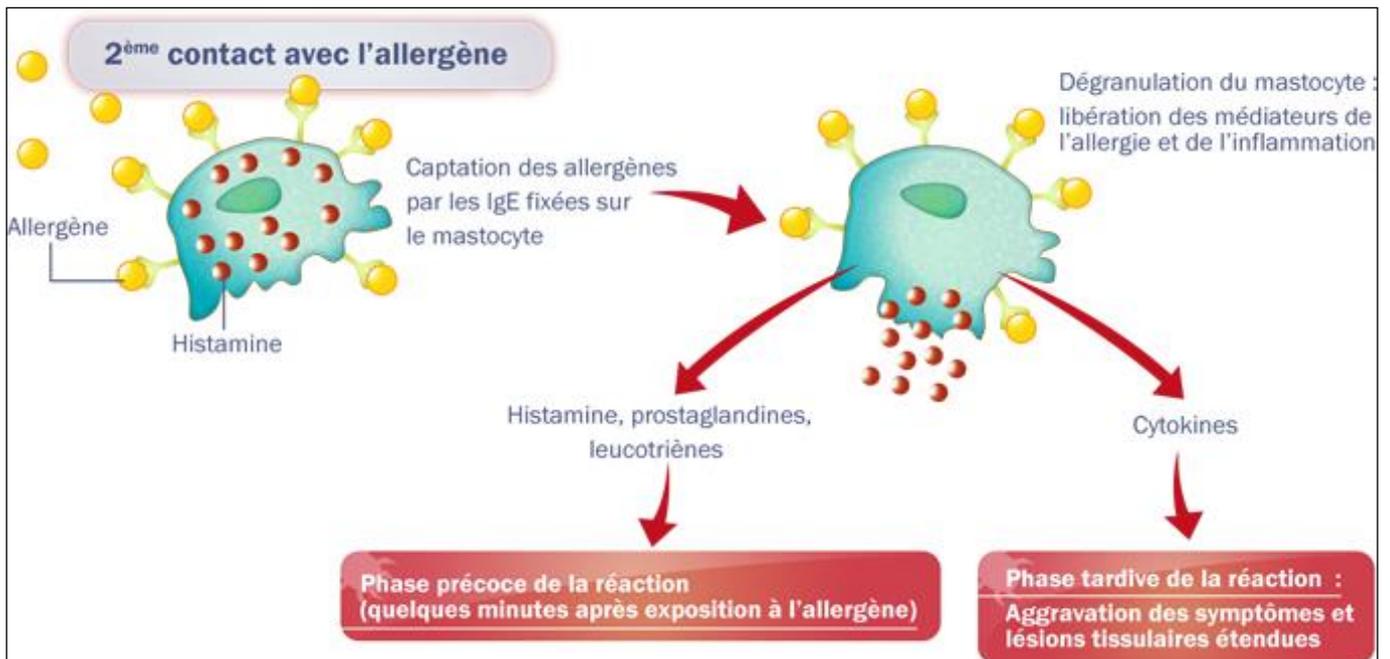
L'exposition à l'allergène induit la synthèse d'IgE spécifiques de cet allergène. Les IgE vont se fixer via leur fragment constant Fc sur les mastocytes et les basophiles qui présentent en surface un récepteur à haute affinité pour les IgE (Fc  $\epsilon$ RI). (Figure 26). Il va en résulter la dégranulation de ces cellules qui libèrent dans la circulation des amines vasoactives (histamine, sérotonine, protéases, tryptase, prostaglandines, leucotriènes...) et vont être responsables des phénomènes allergiques. Les IgE possèdent un tropisme à très forte affinité pour ces cellules. Durant cette phase de sensibilisation, il y a absence de symptomatologie clinique.



**Figure 26: Fixation des IgE sur les mastocytes (44)**

2) La **phase de déclenchement** :

Une réintroduction de l'allergène, un second contact entraîne le pontage des IgE membranaires qui se traduit par une activation cellulaire et la libération de médiateurs de l'allergie et de l'inflammation. Durant cette phase, le patient développe une manifestation clinique allergique pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique.



**Figure 27: Phase de déclenchement : apparition des manifestations cliniques chez le patient sensibilisé (99)**

Chez le sujet sensibilisé, les symptômes apparaissent dans les minutes qui suivent le contact avec l'allergène, il s'agit donc d'hypersensibilité allergique immédiate.

### II.1.3.2 L'hypersensibilité de type II :

Cette hypersensibilité est dite cytotoxique: elle met en jeu des anticorps de type IgG ou IgM et une activation du complément. Les déterminants antigéniques peuvent se fixer sur la membrane cellulaire, ou bien la structure médicamenteuse a un comportement hapténique ; elle se fixe secondairement sur une protéine porteuse qui la rend immunogène. Les anticorps produits associés à la molécule formeront des immuns complexes aptes à se fixer sur les membranes cellulaires. La dégradation de ces immuns complexes fixés fera appel au complément qui aboutit à la détérioration de la cellule pouvant aller jusque sa lyse.

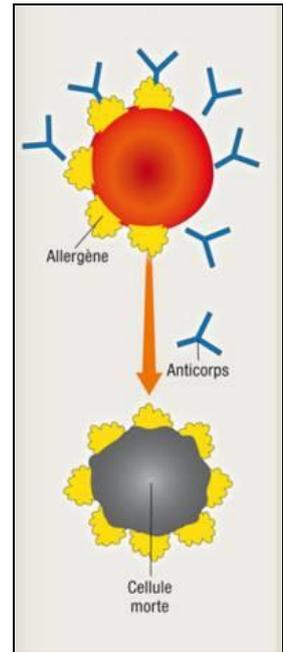


Figure 28: Hypersensibilité de type II (96)

### II.1.3.3 L'hypersensibilité de type III :

L'hypersensibilité de type III est due à des immuns complexes circulants qui ont la particularité de se déposer dans de nombreux tissus et les endommagent. L'activation complémentaire (C3a et C5a) génère la production d'anaphylatoxines responsables de l'accumulation de polynucléaires et de libération d'histamine. Les manifestations cliniques sont semi-retardées, elles apparaissent dans un délai de 6 heures qui suivent la réintroduction du médicament chez un sujet sensibilisé au préalable.

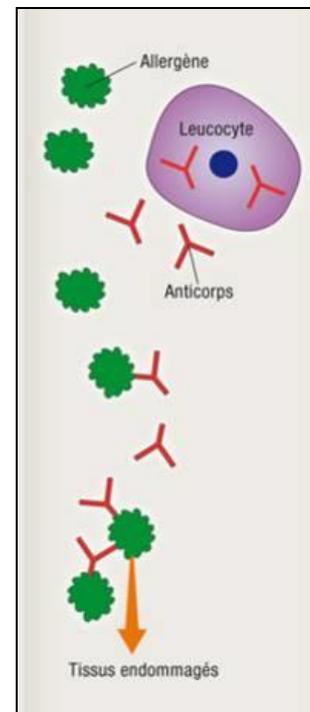
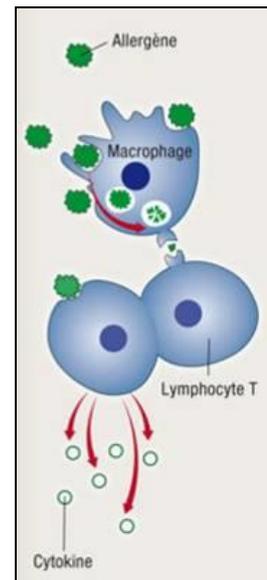


Figure 29: Hypersensibilité de type III (96)

#### II.1.3.4 L'hypersensibilité de type IV :

L'hypersensibilité de type IV est liée à l'activation de lymphocytes T sensibilisés à l'antigène, Certaines cytokines produites assureront l'activation macrophagique. L'hypersensibilité de type IV met en jeu une immunité à médiation cellulaire. Chez le sujet sensibilisé au préalable, les réactions cliniques se produisent entre 24 heures et 72 heures après le nouveau contact avec l'antigène. D'où la notion d'hypersensibilité retardée.



**Figure 30: Hypersensibilité de type IV (96)**

| Type | Classification                   | Délai d'apparition              | Manifestation  |
|------|----------------------------------|---------------------------------|--|
| I    | Médiée par les IgE               | 30 - 60 minutes                 | Angioedème, asthme, rhinite, urticaire, anaphylaxie                                  |
| II   | Cytotoxique                      | > 72 heures                     | Anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie                                    |
| III  | Complexe immun                   | > 72 heures et jusqu'à 21 jours | Syndrome de Stevens-Johnson, lésion tissulaire, maladie sérique (« serum sickness ») |
| IV   | Médiée par la cellule (retardée) | > 48 heures                     | Dermatite de contact   |

**Figure 31 : Tableau récapitulatif des différents types d'hypersensibilités (82)**

## **II.2 Immunologie de l'hypersensibilité aux pénicillines :**

(21) (43) (47)

### **II.2.1 Déterminants antigéniques majeurs :**

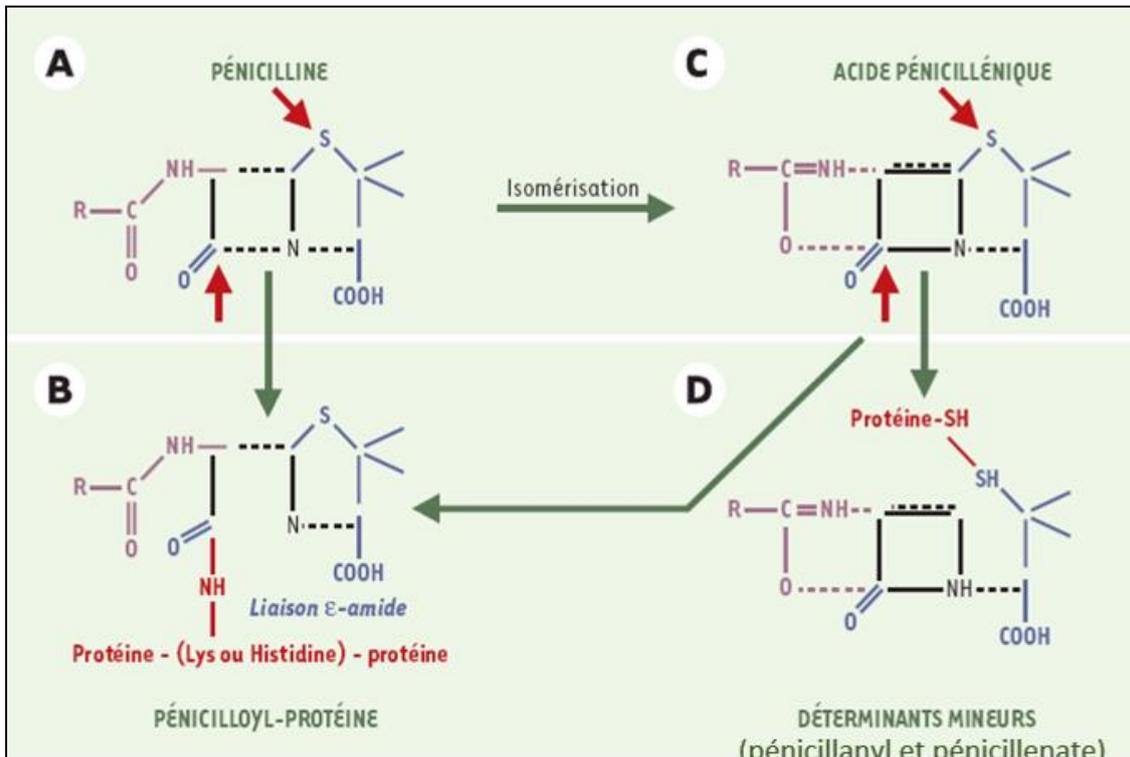
Lors du métabolisme, le noyau  $\beta$ -lactame s'ouvre spontanément ce qui permet au groupement carbonyle de se fixer à une protéine porteuse et entraîner la formation d'un composant principal de type haptène pénicilloyl. (Figure 32)

Ce groupement est qualifié de déterminant majeur car il constitue le principal produit de dégradation et joue un rôle dans environ 75% des réactions d'hypersensibilité immédiate.

La benzylpénicilline (pénicilline G) a servi de modèle. Le déterminant majeur est appelé dans ce cas le benzylpénicilloyl (BPO). Quatre-vingt-quinze pourcent de la pénicilline liée aux protéines tissulaires est sous cette forme. (2) (9)

### **II.2.2 Déterminants antigéniques mineurs :**

La pénicilline peut également subir une isomérisation en acide pénicillénique. Dans 5% des cas, il y aura la formation de déterminants antigéniques dits mineurs tels que le pénicillanyl et le pénicillenate. (Figure 32)



**Figure 32: Déterminants antigéniques majeurs et mineurs des pénicillines (43)**

### II.2.3 Caractéristique moléculaire et conséquence immunologique :

Les pénicillines possèdent un faible poids moléculaire (< 500 daltons), de ce fait elles agissent comme des haptènes. Un haptène est une molécule de faible poids moléculaire antigénique, c'est-à-dire capable d'être reconnue par le système immunitaire, mais non immunogène; incapable d'induire une réponse immunitaire, sauf s'il est couplé à une molécule porteuse. (13) Cette réponse immunitaire est hétérogène, à la fois spécifique (humorale et cellulaire) mais également innée.

« La **réponse immunitaire humorale** repose sur les lymphocytes B, est dirigée contre des antigènes libres, toxines ou micro-organismes. Cette réponse est favorisée par les lymphocytes T-auxiliaires, ou T-helper, de type 2. Elle aboutit à la production de grandes quantités d'immunoglobulines, IgM, IgG et IgA et dont la synthèse et la nature dépendent de certaines cytokines, notamment les interleukines IL4, IL5 et IL10, sécrétées par les lymphocytes T-auxiliaires. » (73)

« La **réponse immunitaire cellulaire** fait intervenir soit des lymphocytes T cytotoxiques, soit des macrophages. Cette réponse est favorisée par les lymphocytes T-auxiliaires, ou T-helper, de type 1. Ces deux types cellulaires sont sensibles à des cytokines, comme l'interleukine IL2 et l'interféron gamma (IFN).» (73)

Les pénicillines, elles-mêmes ne sont donc pas responsables du caractère immunogène. Ce sont leurs métabolites, après couplage à une protéine, qui en sont responsables et déclenchent les manifestations cliniques.

Ces manifestations cliniques peuvent être :

- Des réactions d'hypersensibilité immédiate qui surviennent dans la première heure
- Des réactions d'hypersensibilité non immédiate donc retardée qui apparaissent après 72h. Ce sont les plus fréquentes des réactions de la pénicilline (80 à 90% des cas). (3)

D'après une étude (19), l'hypersensibilité non immédiate à l'amoxicilline mettrait en jeu deux groupes de cellules NK : les CD56 dim avec une activité cytotoxique et les CD56 ayant une activité inflammatoire avec production d'interféron gamma. Ces cellules NK ont été étudiées in vitro chez 17 patients sensibilisés à l'amoxicilline (tests cutanés positifs) et chez 17 témoins qui tolèrent l'amoxicilline. Lorsque les patients sont atteints d'hypersensibilité non immédiate à l'amoxicilline, il y a une prolifération de ces cellules NK et l'expression de marqueurs de cytotoxicité par ces mêmes cellules (perforine et granzyme B). L'expression de ces marqueurs de cytotoxicité et la production d'IFN- $\gamma$  ont également été retrouvés lorsque ces cellules ont été activées en présence d'amoxicilline. Chez les sujets témoins, ces phénomènes ne sont pas retrouvés.

## **II.3 Les différentes formes cliniques d'hypersensibilité aux pénicillines :**

Les pénicillines peuvent être à l'origine de toutes les manifestations cliniques qui vont être décrites par la suite mais avec des fréquences variables.

### **II.3.1 Les réactions de type immédiat (délai apparition < 1H) :**

#### **II.3.1.1 L'urticaire :**

L'urticaire (du latin « urtica », ortie) se réfère à des papules pouvant confluer en placards bien délimités, qui ont trois caractéristiques principales : fugaces (chaque lésion disparaît en moins de 24 heures), migratrices et prurigineuses.



**Figure 33 : Urticaire 15 minutes après la prise d'un comprimé d'amoxicilline chez un sujet sensibilisé (15)**

#### **II.3.1.2 L'angioœdème :**

L'angioœdème se caractérise par une localisation sous-cutanée avec une extension en profondeur de l'œdème et repose sur la libération de médiateurs mastocytaire (type histamine). Cette tuméfaction ferme, pâle, est accompagnée d'une sensation de tension pouvant atteindre les muqueuses (langue, pharynx, larynx). Cet ensemble constituant l'œdème de Quincke. Ce type d'angioœdème est associé à une réaction urticarienne. Les signes de gravité sont la dyspnée, la dysphonie et la dysphagie. (15)

### II.3.1.3 Le choc anaphylactique :

L'anaphylaxie est la manifestation la plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate. C'est un accident rare qui apparaît brutalement. L'anaphylaxie est due à une libération de médiateurs (surtout l'histamine puis secondairement les leucotriènes) provenant des mastocytes et des polynucléaires basophiles d'un organisme préalablement sensibilisé par un antigène. Ces médiateurs seront à l'origine de la bronchoconstriction, la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité capillaire avec constitution d'un œdème interstitiel. (14) (15) (16)

Il existe une classification en fonction de la sévérité de l'anaphylaxie :

(14) (17)

| Grade            | Signes cliniques  |
|------------------|---|
| <b>Grade I</b>   | Signes cutanéomuqueux isolés  |
| <b>Grade II</b>  | Atteinte multi viscérale modérée : <ul style="list-style-type: none"><li>- Tachycardie</li><li>- Hypotension légère</li><li>- Hyperactivité bronchique, toux, dyspnée</li><li>- Nausées</li></ul>   |
| <b>Grade III</b> | Atteinte multi viscérale sévère : <ul style="list-style-type: none"><li>- Œdème de Quincke</li><li>- Etat de choc</li><li>- Tachycardie ou bradycardie, trouble du rythme</li><li>- Bronchospasme</li><li>- Trouble de conscience</li><li>- Vomissement, diarrhée</li></ul> |
| <b>Grade IV</b>  | Arrêt cardio-circulaire et/ou ventilatoire  |

Il semblerait que le choc anaphylactique survienne dans 0,2% des cas dans l'allergie aux bêta-lactamines avec une mortalité de 0,02%. Le nombre de décès secondaire à une réaction anaphylactique aux bêta-lactamines représenterait 75% des chocs mortels d'origine médicamenteuse. (20)

### II.3.2 Les réactions de type retardé (délai d'apparition > 1H) :

Les réactions de type retardé avec un délai d'apparition supérieur à 1 heure correspondent aux toxidermies. Elles se caractérisent par leur chronologie d'apparition, leurs signes cliniques et par leur gravité.

#### II.3.2.1 L'exanthème maculopapuleux:

Les exanthèmes maculopapuleux (EMP), également appelés rashes maculopapuleux sont les réactions cutanées les plus fréquemment rapportées, de 2,5 à 9,5% dans les traitements par l'amoxicilline et l'ampicilline (20). L'EMP survient dans les 24 heures à 10 jours après mise en place du traitement responsable. Il se caractérise par la présence de macules et de papules érythémateuses souvent non prurigineuses (Figure 34). Cette réaction cutanée disparaît en une dizaine de jours après l'arrêt de la pénicilline incriminée. L'EMP pose un problème de diagnostic différentiel chez l'enfant, il peut se confondre avec une éruption virale ou une intolérance transitoire à un médicament au décours d'une infection virale.

Le mécanisme responsable de l'EMP médicamenteux est dû à une hypersensibilité cellulaire retardée à un médicament avec une réponse cellulaire T polyclonale. (16) (35)



**Figure 34 : Eruption maculopapuleuse (28)**

### II.3.2.2 L'érythème pigmenté fixe (EPF) :

Il se caractérise par des lésions papuleuses en plaques ovalaires bien limitées, érythémateuses ou rouges violacées parfois bulleuses en leur centre (Figure 35). Ces lésions sont souvent retrouvées de manière symétrique au niveau du tronc et des membres. Lorsque le médicament incriminé est arrêté, elles disparaissent en laissant cependant une pigmentation. Après réintroduction du médicament, les lésions réapparaissent en un à quatre jours sur les sites déjà existants ou parfois sur de nouvelles localisations. Le diagnostic est parfois difficile et il peut être confondu avec un syndrome de Stevens-Johnson. (16) (35)



**Figure 35 : Erythème pigmenté fixe réactivé après TPO à l'amoxicilline (16)**

### II.3.2.3 Les toxidermies sévères :

#### II.3.2.3.1 Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de Lyell :

(16) (35) (87) (88) (89)

La nécrolyse épidermique toxique (NET) inclut les syndromes de Stevens Johnson (SJS) et de Lyell. Il s'agit de deux toxidermies graves qui entraînent une nécrose des kératinocytes par apoptose. Le début est brutal et peu caractéristique. Il y aura un signe de Nikolsky positif, c'est-à-dire un décollement bulleux sur peau saine en apparence. Les éruptions apparaissent généralement quelques jours à 20 jours après le début du traitement. Le patient va présenter une atteinte de l'état général avec de la fièvre, des arthralgies et une défaillance polyviscérale. Les examens biologiques ne sont pas caractéristiques et peuvent surtout montrer des troubles hydro-électrolytiques.

Lorsque le pourcentage de la surface décollée est inférieur à 10% de la surface corporelle, il s'agit du syndrome de Stevens-Johnson. Lorsque celui-ci est supérieur à 30%, c'est le syndrome de Leyll.

Le risque de décès est encore aujourd'hui estimé entre 20 à 25% des cas, par infection, détresse respiratoire aiguë ou défaillance polyviscérale. L'utilisation systématique de scores pronostiques, en particulier le SCORTEN (Annexe 5) a été mis en place pour estimer le risque de décès. (89)

En cas d'évolution favorable, la guérison est lente soit environ 4 semaines.



**Figure 36 : Syndrome de Steven-Johnson ou de Leyll (70)**

#### **II.3.2.3.2 La pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG) :**

La PEAG apparaît environ dans les 10 jours après l'instauration du médicament. Il s'agit d'une éruption à début brutal, disséminée, œdémateuse avec de nombreuses pustules non folliculaires, stériles et de petites tailles (0,3 à 0,5 mm de diamètre) sur fond érythémateux prédominant sur le tronc et sur les grands plis. (Figure 37) Elle est souvent associée à une fièvre.

Sur le plan biologique, il y a une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Sur le plan histologique, des pustules intraépidermiques voire sous cornées sont présentes. Une fièvre et une hyperleucocytose y sont associées. Sur la biopsie cutanée, il y a des pustules intraépidermiques et/ou sous cornées. Une nécrose focale des kératinocytes, un œdème du derme papillaire et de façon inconstante une vasculite et/ou un infiltrat périvasculaire comportant des éosinophiles sont souvent retrouvés.

La guérison est spontanée et rapide, en moins de 15 jours, suivie d'une desquamation. (16) (35)



**Figure 37 : Pustulose exanthématique aiguë généralisée. (16)**

#### **II.3.2.3.3 Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteux ou DRESS (DRUG REACTION WITH EOSINOPHILA AND SYSTEMICS SYMPTOMS) :**

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteux, encore appelé syndrome de DRESS est une toxidermie grave, elle débute brutalement 2 à 6 semaines après le début du traitement médicamenteux. Cette toxidermie se caractérise par un œdème ferme, persistant au visage, une polyadénopathie et une hépatosplénomégalie. Le patient présente une altération de l'état général avec de la fièvre. Sont présents également des troubles hématologiques avec une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose et surtout une éosinophilie dans 90% des cas, souvent associées à une cytolyse hépatique. Un syndrome mononucléosique et une atteinte viscérale (myocardite, péricardite, pneumopathie interstitielle, neuropathie) peuvent être retrouvés.

Le mécanisme immunologique du DRESS serait expliqué par la présence d'un infiltrat lymphocytaire périvasculaire. Il y aurait alors une réponse oligoclonale de lymphocytes T qui vont sécréter de l'IL5. (16)

Ce syndrome est peu fréquent avec les  $\beta$ -lactamines.

| Sémiologie   | Délai d'apparition après début de prise du médicament | Délai de disparition après arrêt du médicament | Part des causes médicamenteuses      | Principaux médicaments inducteurs  |
|--|---|--|--------------------------------------|--|
| Urticaire<br>Œdème de Quincke<br>Choc anaphylactique | Quelques minutes à 24 heures                          | Quelques heures à quelques jours               | < 10 %<br><br>30 %                   | <b>Pénicillines</b> , produits de contraste iodés, IEC, AINS, curarisants              |
| Exanthème maculopapuleux                             | 24 heures à 10 jours                                  | 4 à 10 jours                                   | Enfant : 10-20 %<br>Adulte : 50-70 % | <b>Aminopénicillines, β-lactamines</b> , sulfamides, antituberculeux, antiépileptiques |
| Pustulose exanthématique aiguë généralisée           | 24 heures à 10 jours                                  | 4 à 15 jours                                   | 70-90 %                              | <b>Aminopénicilline</b> , pristinamycine, diltiazem                                    |
| Erythème pigmenté fixe                               | 24 heures à 4 jours                                   | 1 semaine mais pigmentation persistante        | 100 %                                | Sulfamides, tétracyclines  |
| DRESS  | Quelques jours à 6 semaines                           | Plusieurs semaines                             | 70-90 %                              | Sulfamides, minocycline, IEC, allopurinol, antiépileptiques                            |
| Syndrome de Steven-Johnson et de Leyll               | Quelques jours à 20 jours                             | Environ 4 semaines                             | 70-90 %                              | Sulfamides, <b>pénicillines</b> , allopurinol, antiépileptiques                        |

**Figure 38 : Récapitulatif des différents types de toxidermies (16) (35) (85) (86)**

## II.4 Exploration de l'allergie aux pénicillines :

(14) (21) (49)

De nombreux tests permettent l'exploration de l'allergie aux pénicillines : les tests in vivo et in vitro. Voici ci-dessous, un tableau récapitulatif des différents tests existants. Les tests seront décrits précisément par la suite. (90)

|                       | <b>HS immédiate</b>              | <b>HS retardée</b>                      |
|-----------------------|----------------------------------|---|
| <b>Tests in vitro</b> | Prick test                       | IDR à lecture semi retardée et retardée |
|                       | IDR à lecture immédiate          | Patch tests                             |
| <b>Tests in vivo</b>  | IgE spécifiques                  | Test de provocation                     |
|                       | Test de provocation              | Test de transformation lymphocytaire    |
|                       | Test d'activation des basophiles |   |

### II.4.1 Les tests in vivo :

#### II.4.1.1 Description des tests cutanés à lecture immédiate:

L'objectif des tests cutanés dans les allergies aux pénicillines est de pouvoir déceler les patients qui risquent de développer des réactions immédiates (c'est-à-dire médiées par les IgE) en cas de réintroduction de la pénicilline.

Ces tests sont bien standardisés pour les pénicillines, des produits correspondants aux déterminants antigéniques sont utilisés. Nous avons vu précédemment que le déterminant majeur est le BPO, pour les déterminants mineurs, il en existe plusieurs dont le benzylpénicilline, le benzylpénicilloate et le benzylpénilloate. (20)

Le déterminant majeur est couplé chimiquement à une protéine porteuse (la polylysine) et forme alors un complexe immunogène le pénicilloyl-polylysine (PPL). Quant aux déterminants mineurs libérés au cours du métabolisme, ils sont labiles et ne peuvent donc être utilisés sous cette forme. C'est pourquoi, selon les recommandations, un mélange de benzylpénicilline, de benzylpénicilloate et de benzylpénilloate devrait être utilisé pour les tests, il est encore appelé Minor Determinant Mixt (MDM). (20) (21)

Les tests pour les déterminants majeurs et mineurs devraient être utilisés en plus de celui de l'antibiotique à tester pour améliorer la sensibilité des tests. « Jusqu'à 21% des patients ayant présenté une allergie de type immédiat à une pénicilline auront des tests positifs uniquement pour ces préparations » (23)

#### II.4.1.1.1 Conditions de réalisations des tests cutanés :

- Il est recommandé d'effectuer le bilan d'une allergie médicamenteuse six semaines après la réaction allergique car si le test est effectué avant six semaines, il risque d'être faussement négatif surtout pour les réactions de type immédiat. (16)
- Les tests cutanés doivent être réalisés en l'absence de prise de médicaments qui peuvent interférer avec le résultat du test, notamment les antihistaminiques. En général, il est conseillé de les arrêter au moins 5 jours avant la réalisation des tests. (Annexe 1)
- Pour les pénicillines, des concentrations d'antigènes bien définis sont utilisées. Elles sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

| Hapten         | Dose               | Units  |
|----------------|--------------------|--------|
| BPO            | $5 \times 10^{-5}$ | mmol/L |
| MDM            | $2 \times 10^{-2}$ | mmol/L |
| Amoxicilline   | 20-25              | mg/ml  |
| Ampicilline    | 20-25              | mg/ml  |
| Céphalosporine | 1-2                | mg/ml  |

**Figure 39 : Concentrations recommandées pour réaliser les prick-tests et les tests intradermiques (25)**

- Dans un premier temps, les tests cutanés sont effectués avec de l'amoxicilline. En France, le MDM et PPL (métabolites de la pénicilline) ne sont plus utilisés car ils ne sont plus commercialisés. (16)
- Les tests doivent être réalisés en milieu hospitalier pour effectuer une surveillance notamment pour assurer la prise en charge en urgence en cas d'effets secondaires au cours du test.

- La positivité des tests doit être interprétée par rapport à des témoins. Pour le témoin positif, c'est de l'histamine à 10 mg/ml ou de la codéine phosphate à 9% qui sont utilisées. En ce qui concerne le témoin négatif, il s'agit du diluant du médicament. Très souvent, c'est du sérum physiologique à 9%, ou du sérum physiologique phénolé.
- D'après le Comité scientifique de l'AFPRAL (74), il n'y a pas d'âge minimum pour consulter un allergologue et faire les tests de dépistage. Les tests cutanés peuvent donc être réalisés dès le plus jeune âge chez le nourrisson et les jeunes enfants.

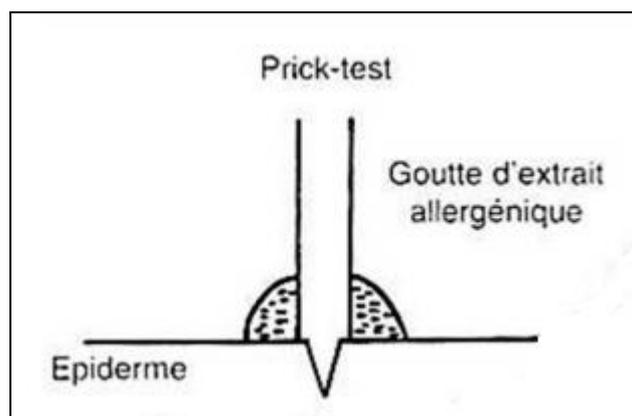
#### II.4.1.1.2 Le prick-test :

Le prick test permet de détecter des HS immédiates.

#### La technique :

Ce test est en général réalisé sur la face antérieure de l'avant-bras ou sur le dos. Il consiste à effectuer une effraction épidermique au moyen d'une pointe de l'ordre du millimètre qui sera enfoncée dans la partie superficielle de la peau au travers d'une goutte d'extrait allergénique en respectant les concentrations recommandées.

(21) (22)



**Figure 40: Technique du prick-test (90)**

### **Principe immunologique :**

L'allergène présent dans le derme superficiel, va provoquer le pontage de deux IgE spécifiques. Cela va conduire à la dégranulation cellulaire et la libération de médiateurs dont l'histamine. (26)

### **Lecture et résultats :**

La lecture se fait après 15-20 minutes. Le diamètre de l'érythème est mesuré et surtout celui de la papule éventuellement présente. Un test positif se caractérise par un érythème de 4 à 20 mm et une papule de 3 mm qui permet de traduire la sensibilité des cellules de la peau aux pénicillines. La positivité du test cutané doit être interprétée par rapport à un témoin négatif et un témoin positif (histamine).



**Figure 41 : Prick-test positif (100)**

#### **II.4.1.1.3 Le test intradermique : intradermoréaction (IDR)**

Le test intradermique permet de détecter des hypersensibilités immédiates mais également des hypersensibilités retardées.

Ces tests cutanés ne sont possibles seulement lorsque le médicament existe sous forme injectable. Les IDR sont réalisées seulement si les prick-tests sont négatifs en lecture immédiate.

### La technique :

Un volume d'allergène est injecté en intradermique, ce volume doit former une papule de 3 mm environ, ce qui correspond à un faible volume environ 0,05 ml. Tous les déterminants antigéniques peuvent être utilisés et les concentrations sont les mêmes que pour les prick-tests (Figure 39), les tests sont réalisés à concentration croissante, en général de 0,02 mg/ml à 20 mg/ml pour l'amoxicilline. (14)

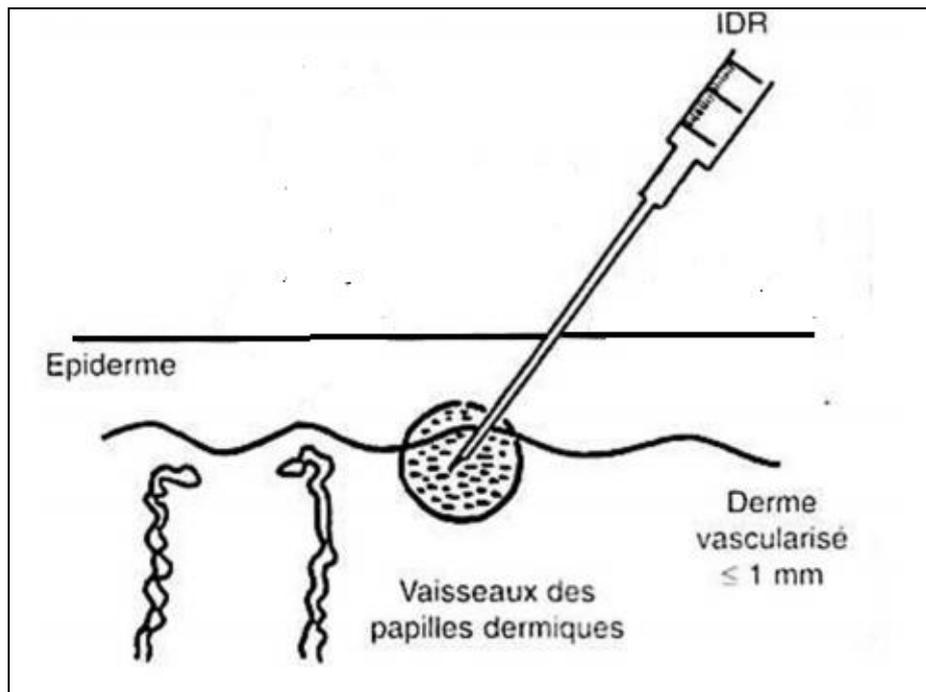


Figure 42: Technique de l'intradermoréaction (90)

### Principe immunologique :

Dans le cas d'une IDR, l'allergène va rejoindre les IgE fixées sur les mastocytes, ce qui va déclencher une réaction d'hypersensibilité immédiate. L'allergène peut également rentrer en contact avec les cellules dendritiques qui vont le présenter aux cellules T, dans ce cas, ce sera une hypersensibilité de type retardé. (26)

### Lecture et résultats :

Comme pour les prick-tests, la lecture se fait après 15-20 minutes pour les tests de type immédiat et à la 24<sup>ème</sup> et 48<sup>ème</sup> heure pour les réactions retardées.

Pour le test immédiat, le résultat est considéré comme positif si la papule de réaction est entourée d'un érythème et si son diamètre est supérieur ou égal à la papule d'injection à savoir 3 mm.

Pour le test retardé, il est considéré comme positif si une lésion eczématiforme apparaît à l'endroit du test. Ces résultats doivent être comparés à un témoin négatif et à un témoin positif. (16)

Le test intradermique est plus sensible que le prick-test. D'après une étude (24), sur 43 enfants explorés pour une hypersensibilité immédiate aux bêta-lactamines, 2 avaient des prick-tests positifs et 41 des intradermiques positives. C'est pourquoi, en première intention, des prick-test sont réalisés, et si ces derniers sont négatifs, des tests intradermiques seront utilisés ayant une meilleure sensibilité.



**Figure 43: IDR positive à lecture immédiate à 200 mg/ml d'amoxicilline (photo de gauche) et IDR positive lecture retardée ( photo de droite) (16)**

#### **II.4.1.1.4 Limite des tests cutanés à lecture immédiate :**

Une étude a été menée sur des patients présentant une anamnèse d'allergie à la pénicilline. L'objectif de cette étude est d'étudier la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive et négative des tests cutanés.

Voici les résultats obtenus dans le tableau suivant :

| Tests cutanés avec BPO/MDM/AX/AMP  | Patient allergique | Patient non allergique | Total |           |
|--|--------------------|------------------------|-------|-----------|
| Test cutané +  | 203                | 4                      | 207   | VPP 98%   |
| Test cutané -  | 87                 | 116                    | 203   | VPN 57,1% |
| Total  | 290                | 120                    | 410   |           |
|  | Sensibilité 70%    | Spécificité 96,6%      |       |           |
| BPO : benzylpénicilloyl ; MDM : mélange de déterminants mineurs ; AX : amoxicilline ; AMP : ampicilline. |                    |                        |       |           |

**Figure 44: Résultats des tests cutanés à lecture immédiate chez des patients qui ont une anamnèse d'allergie à la pénicilline (45)**

**Analyse des résultats de l'étude :**

(17)

La **sensibilité** correspond à la population de patients dont on sait qu'elle est allergique à la pénicilline parce qu'elle a subi un test de référence. Elle est définie par la proportion (%) de patients qui sont allergiques à la pénicilline et dont le test est positif, en d'autres termes par la proportion de patient allergique à la pénicilline que le test détecte correctement (vrais positifs). Elle est de 70%, ce chiffre est correct.

La **spécificité** correspond à la population de patients dont on sait qu'elle n'est pas allergique à la pénicilline parce qu'elle a subi un test de référence. Elle est définie par la proportion (%) de patients qui ne sont pas allergiques et dont le test est négatif, en d'autres termes par la proportion de patients non allergique à la pénicilline que le test détermine correctement (vrais négatifs). Elle est de 96,6%, ce chiffre est excellent.

La probabilité d'être allergique en cas de test cutané positif s'appelle la **valeur prédictive positive** (VPP). Elle est donnée par le rapport des vrais positifs sur l'ensemble des tests positifs. Donc ici, sur 207 tests cutanés positifs, 203 sont de vrais positifs, soit 98% (203/207). Autrement dit, un patient dont le test est positif

aura donc en réalité une probabilité de 98% d'avoir réellement une allergie aux pénicillines.

La probabilité de ne pas être allergique à une pénicilline en cas de test négatif s'appelle la **valeur prédictive négative** (VPN). Elle est donnée par le rapport des vrais négatifs sur l'ensemble des tests négatifs. Ici, sur 203 tests cutanés négatifs, 116 seulement sont des vrais négatifs, soit 57,1% (116/ 203). Un patient dont le test est négatif aura donc en réalité 57,1% de chance de ne pas être allergique aux pénicillines.

### **Conclusion de cette étude :**

Les tests cutanés à lecture immédiate possèdent une bonne sensibilité, une très bonne spécificité et VPP mais la valeur de la VPN n'est pas bonne. Il faut donc être vigilant chez les personnes qui obtiennent des tests cutanés négatifs car en réalité elles peuvent être allergiques.

#### [II.4.1.2 Description des tests cutanés à lecture retardée:](#)

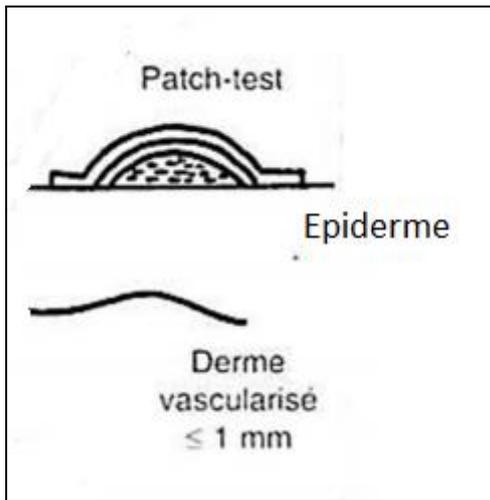
(37)

##### [II.4.1.2.1 Le patch-test: test épicutané:](#)

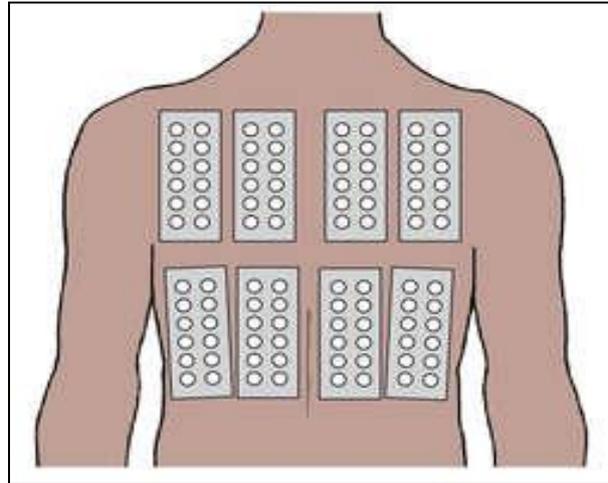
Ces tests sont utilisés pour investiguer les réactions d'hypersensibilité retardée, souvent pour des toxidermies type exanthème macuclopapuleux, érythème pigmenté fixe, syndrome de DRESS, syndrome de Leyll ou Stevens-Johnson. (75)

### **La technique :**

Les produits à tester sont déposés sur des supports comportant de petites chambres (en aluminium ou en plastique) fixées sur des plaques comportant un adhésif. Ils sont appliqués sur le dos pendant 48 heures à 72 heures.



**Figure 45 : Technique du patch-test (90)**



**Figure 46 : Fixation des patch-tests dans le dos (98)**

**Principe immunologique :**

L'allergène appliqué sur le dos va pénétrer dans l'épiderme, c'est là, qu'il sera présenté par les cellules de Langerhans aux cellules T spécifiques.

**Lecture et résultats :**

La lecture de ces tests se fait après 48 heures à 72 heures de contact. La positivité se traduit par la présence d'érythème et de vésicule. Un score peut être établi pour apprécier les différents degrés de positivité. (Figure 47)

| Score | Interprétation                        | Lésion élémentaire   |
|-------|---------------------------------------|--|
| NT    | Non testé                             | Sert à coter un allergène manquant dans une série                                      |
| -     | Négatif                               | Absence de réaction  |
| +?    | Douteux (Fig. 1)                      | Érythème simple  |
| +     | Réaction positive faible              | Érythème et œdème  |
| ++    | Réaction fortement positive (Fig. 2)  | Érythème, œdème et vésicules bien visibles   |
| +++   | Réaction violemment positive (Fig. 3) | Érythème, œdème et vésicules coalescentes ou bulles                                    |
| IR    | Réaction d'irritation (Fig. 3)        | Œdème absent, aspect fripé, papules, pustules, hypopion, vésicules, pétéchies, nécrose |



**Fig.1** : Test positif à 1+  
Pas d'œdème



**Fig.2** : Test positif à 2+  
Erythème, œdème et vésicule



**Fig.3** : Test positif à 3+  
Bulle qui repose sur une collerette d'œdème érythémateux



**Fig.4** : Réaction d'irritation  
Ni érythème  
Ni œdème  
Ni vésicule  
Mais couleur jaune

**Figure 47 : Score International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) utilisé à chaque lecture des tests épicutanés (75)**

**Précautions à prendre pour une éviter les difficultés de lecture :**

- Le test doit être effectué sur une peau saine
- Durant la pose des tests, il ne faut pas les mouiller, pas les décoller, pas de bain ni de douche, ne pas pratiquer de sport et éviter les traumatismes (transpiration, friction...)
- Pas de dermocorticoïdes sur le site de tests depuis au moins une semaine et pas de corticoïdes ou immunosuppresseurs par voie systémique depuis un mois.

## II.4.2 Les tests in vitro :

### II.4.2.1 Dosage des IgE spécifiques :

#### **Principe :**

Le dosage sérique des IgE spécifiques aux  $\beta$ -lactames est souvent réalisé chez les patients qui présentent des tests cutanés négatifs malgré une histoire clinique.

#### **La technique :**

Les IgE spécifiques ont été initialement dosés par la technique du « RAST » (Radio Allergo-Sorbent Test). L'isotope radioactif employé a été remplacé par un marqueur enzymatique mais le terme RAST est toujours utilisé. (91)

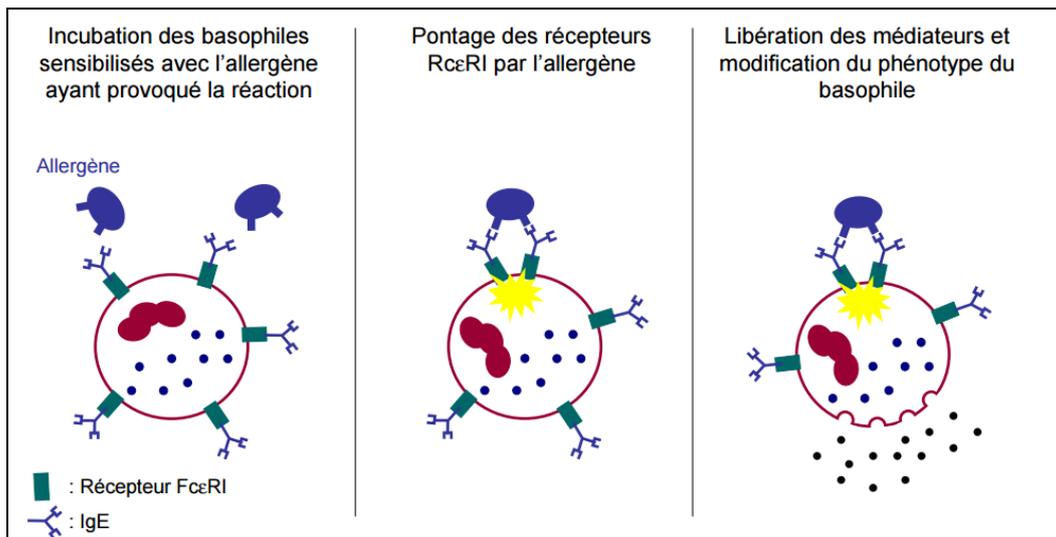
D'après une étude réalisée par Blanca et al. (27), 14 patients sur 19 allergiques au noyau  $\beta$ -lactames (c'est-à-dire des patients qui présentaient des tests cutanés positifs aux PPL et/ou MDM) avaient des IgE spécifiques dirigés contre le déterminant pénicilloyl ou amoxicilloyl. Dans cette même étude, 12 patients sur 29 patients allergiques à la chaîne latérale de l'amoxicilline (c'est-à-dire tests cutanés négatifs au PPL et MDM et positifs à l'amoxicilline) avaient des IgE spécifiques dirigés contre le déterminant pénicilloyl ou amoxicilloyl.

### II.4.2.2 Test d'activation des basophiles :

(40) (79)

#### **Principe du test :**

Le test d'activation des basophiles cherche à reproduire in vitro le déclenchement de la réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE en mettant directement en contact la cellule avec les allergènes incriminés.



**Figure 48: Principe du test d'activation des basophiles (79)**

**La technique :**

(40) (80)

Ce test se déroule en deux étapes :

- la première étape consiste à identifier les basophiles parmi l'ensemble des cellules du sang total grâce au marquage par un anticorps fluorescent anti-CCR3,
- la seconde étape permet d'identifier les basophiles activés. L'activation des basophiles entraîne des modifications phénotypiques, notamment la surexpression du marqueur CD203c ou l'expression de CD63 qui seront identifiés en cytométrie de flux grâce à des anticorps conjugués à un fluorochrome (par exemple la phycoérythrine ou un anticorps CD203c).

La cytométrie en flux est une méthode consistant à mesurer des cellules au sein d'un flux liquidien. La suspension cellulaire est injectée au cœur d'un flux liquidien qui en s'écoulant dans une buse conique de diamètre décroissant va focaliser les cellules et les entraîner, en les orientant, dans un fin capillaire pour les faire défiler à très grande vitesse au travers d'un faisceau lumineux focalisé.

En traversant le faisceau lumineux, chaque cellule engendre des signaux lumineux, corrélés à des caractéristiques cellulaires, signaux qui représentent la source de

données. Les données sont ensuite traitées et mémorisées informatiquement pour être retranscrites pour donner les résultats sous forme d'histogramme de fréquence ;

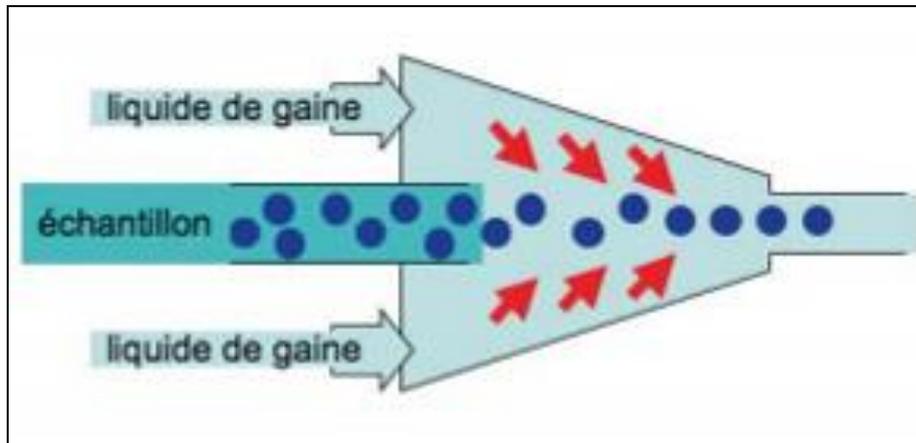
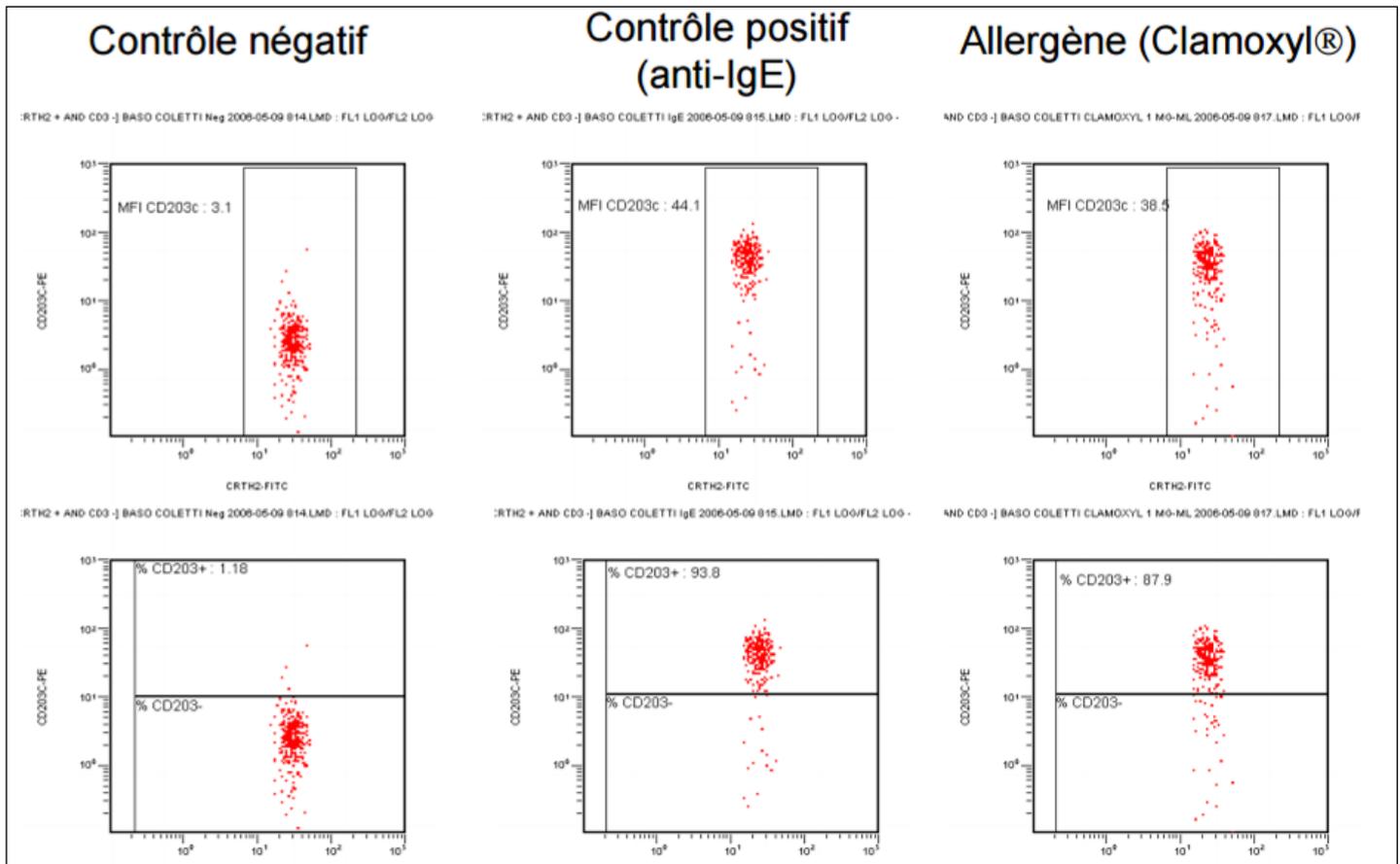


Figure 49: La cytométrie en flux: le rôle du flux (40)

### Les résultats :

Les résultats sont toujours comparés à un témoin négatif et à un témoin positif. Ici, le test est positif pour l'amoxicilline (Clamoxyl<sup>®</sup>) car il y a présence de marqueur CD203+.



**Figure 50: Résultats positifs à l'amoxicilline au test d'activation des basophiles en cytométrie de flux (79)**

D'après une étude (21), la sensibilité du test d'activation des basophiles (TAB) oscille aux alentours de 50% alors que la spécificité est estimée à 93,3%. Par ailleurs, la sensibilité du TAB peut atteindre 60% chez les patients dont les tests cutanés sont positifs avec les IgE spécifiques positifs alors qu'elle est estimée à 14% quand les IgE spécifiques sont négatifs et le TPO positif.

#### II.4.2.3 Test de provocation orale (TPO) :

Le TPO n'est effectué que si les autres explorations sont négatives. C'est le test de référence, le gold standard pour confirmer le diagnostic d'allergie médicamenteuse. Ce test est potentiellement dangereux et ne doit être entrepris qu'en milieu hospitalier dans un centre spécialisé avec matériel de réanimation à disposition.

Ce test est indiqué pour affirmer ou infirmer le diagnostic d'hypersensibilité chez les patients ayant une suspicion d'allergie avec un bilan cutané négatif ; pour trouver une alternative lorsque une allergie est confirmée pour une pénicilline et enfin d'exclure une réaction croisée entre une céphalosporine et une pénicilline lorsque une allergie est confirmée pour une pénicilline particulière. (38)

#### **Principe du test :**

L'allergène est administré par paliers à doses croissantes par voie orale, voie cutanée, voie intramusculaire ou voie intraveineuse selon le mode d'administration du médicament. Le plus souvent l'intervalle entre les doses administrées est de 60 minutes, le nombre de doses à administrer est adapté au cas par cas. En cas de réaction allergique, le test est interrompu. (92)

Il s'agit plus d'un protocole d'accoutumance que d'une véritable provocation médicamenteuse. Ce test s'adresse aux patients véritablement allergiques pour tenter de les « désensibiliser ». (16)

#### **La technique :**

D'après les recommandations ENDA, la benzylpénicilline doit d'abord être testée par voie orale puis en IM si pas de réaction. Ensuite, sont testés la pénicilline V puis l'amoxicilline par voie orale à des doses cumulatives de 400 et 500 mg. (51)

Les doses recommandées se trouvent dans le tableau ci-dessous :

| Médicament            | Benzylpénicilline     | Pénicilline V | Amoxicilline |
|-----------------------|-----------------------|---------------|--------------|
| Dose                  | $10^3$ IU/ml          | 5 mg          | 5 mg         |
|                       | $10^4$ IU/ml          | 50 mg         | 50 mg        |
|                       | $10^5$ IU/ml          | 15 mg         | 100 mg       |
|                       | $5 \times 10^5$ IU/ml | 200 mg        | 150 mg       |
|                       |                       |               | 200 mg       |
| Dose cumulative       | $6 \times 10^5$ IU/ml | 400 mg        | 500 mg       |
| Voie d'administration | IM                    | Oral          | Oral         |
| Intervalle (min)      | 45-60                 | 45-60         | 45-60        |

**Figure 51: Doses recommandées d'allergène pour le test de provocation orale (51)**

Ce protocole n'est plus utilisé aujourd'hui en France car la benzyl pénicilline n'est plus commercialisée.

En 2001, Torres et al. (45) démontraient que 17% des patients avec une hypersensibilité immédiate confirmée étaient diagnostiqués grâce au TPO.

## **II.5 Démarche diagnostique devant une allergie aux bêta-lactamines :**

### **II.5.1 L'anamnèse :**

(29) (30) (46) (47)

Lors de la démarche diagnostique, seront étudiées les manifestations cliniques et physiopathologiques. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire qui se doit d'être minutieux.

La première étape qui est l'interrogatoire, va s'intéresser aux points suivants :

- **Connaissance de l'antibiotique administré**
- **Chronologie précise des symptômes :**
  - Contact antérieur avec le médicament
  - La date de survenue de la réaction
  - Le délai entre la prise du médicament et la réaction
  - Effet de l'arrêt du médicament
- **Notion de territoire impacté:** cutané ou systémique
- **Voie d'administration per os ou intraveineuse**
- **Les facteurs confondants :**
  - Prise d'un autre médicament,
  - Maladie associée
  - Alimentation
- **Les antécédents du patient** (notion d'incidents allergiques antérieurs notamment)

Ces informations peuvent être recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé mis en place par la société européenne d'allergologie, il s'agit du questionnaire ENDA. (Annexe 2 ou disponible en ligne (83) )

Des algorithmes décisionnels permettant l'exploration aux  $\beta$ -lactamines et aidant le diagnostic ont été élaborés, ils sont retrouvés en annexes. (Annexe 3 et Annexe 4).

Lors de cet interrogatoire, seront répertoriés tous les signes de gravité permettant de prendre en charge le plus rapidement un choc anaphylactique, un œdème ou toutes

autres manifestations cliniques. En présence de ces signes de gravité, le dosage de certains paramètres biologiques permet de poser le diagnostic. (34)

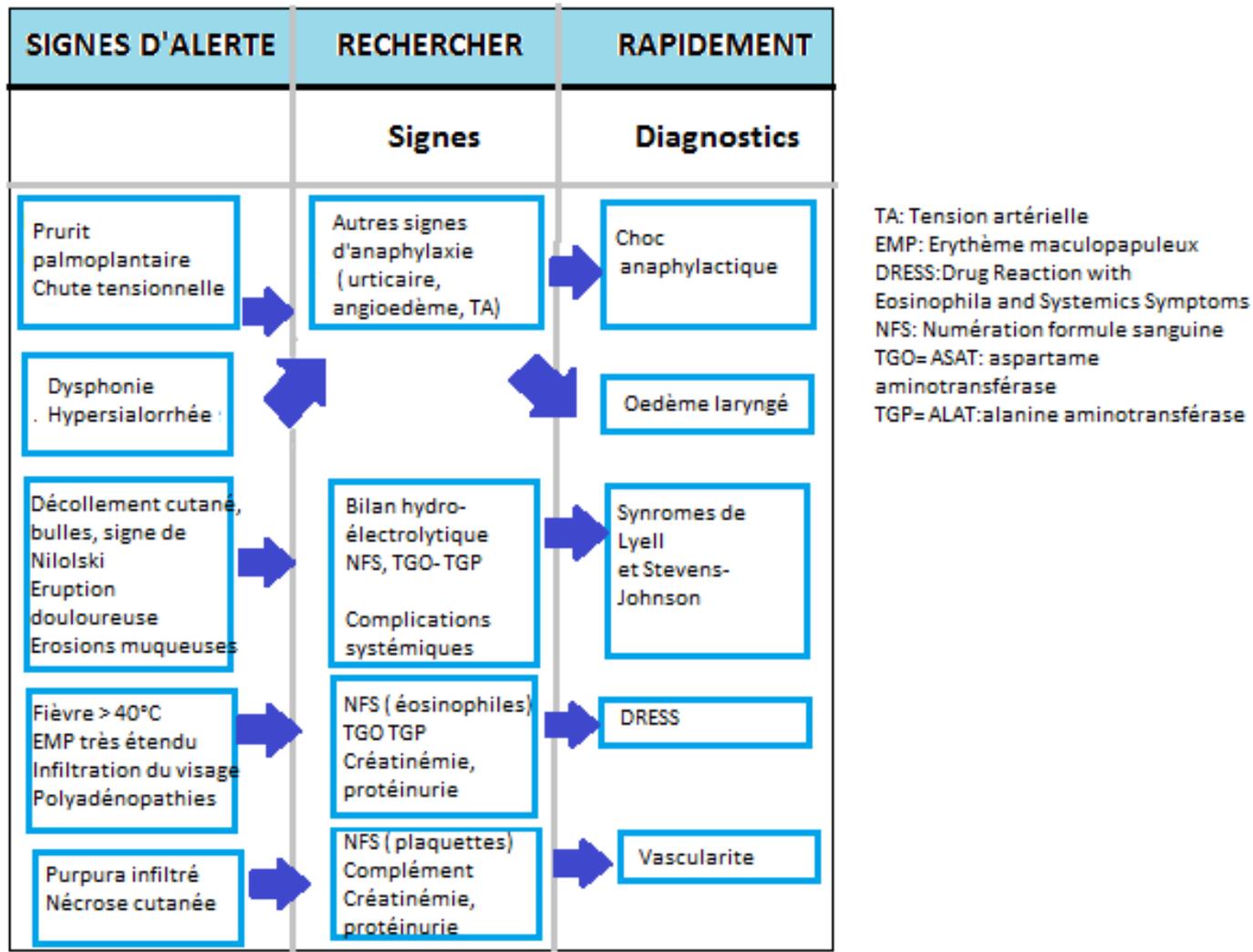


Figure 52 : Signes de gravité (cliniques et biologiques) à rechercher rapidement devant toute suspicion d'allergie médicamenteuse. (34)

## II.5.2 Les facteurs de risques :

### II.5.2.1 L'âge :

Les enfants seraient moins souvent touchés que les adultes mais l'influence de l'âge n'est pas clairement déterminée. Toutefois, chez l'enfant, seul le quart des réactions attribuées à des antibiotiques résulte d'une authentique réaction d'hypersensibilité médicamenteuse. (46)

### II.5.2.2 Le sexe :

La majorité des études épidémiologiques (46) montrent que les femmes sont deux fois plus atteintes d'hypersensibilité immédiate que les hommes.

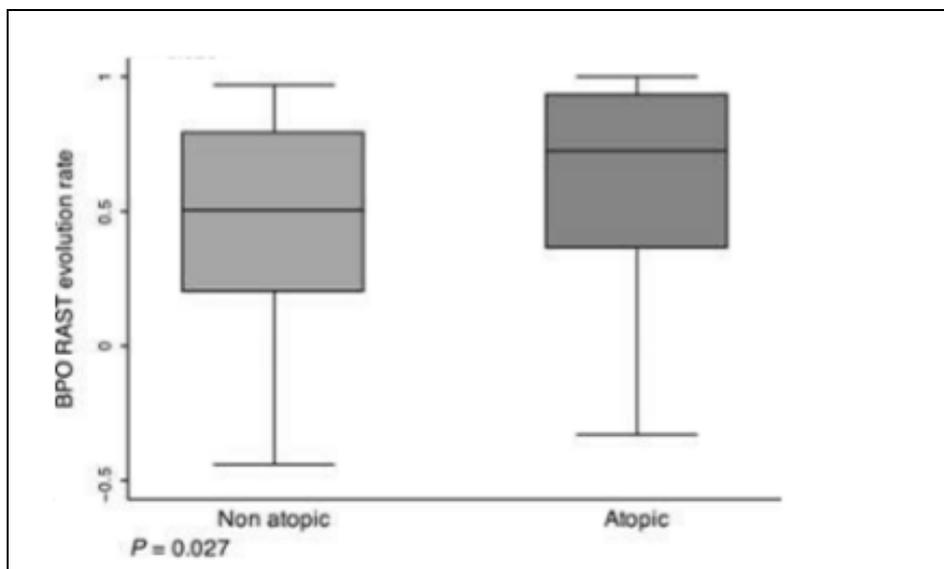
### II.5.2.3 Le terrain atopique :

Le terrain atopique n'augmenterait que très sensiblement le risque de réactions allergiques aux pénicillines.

Une étude (33) a été menée en Espagne afin d'évaluer le lien entre l'atopie et l'allergie aux  $\beta$ -lactamines. Elle a été réalisée sur 340 patients et un groupe contrôle de 340 patients.

Les patients sont considérés comme « atopiques », lorsqu'ils répondent à deux critères :

- Le dosage des IgE totaux doit être supérieur à 130 kU/l
- Le dosage des IgE pour un allergène donné doit être supérieur à 0,35 kU/l



**Figure 53 : Evolution du taux d'IgE anti-benzylpénicilline (BPO) en fonction du statut des patients, atopique ou non atopique (33)**

### Résultats :

Une légère augmentation du taux d'IgE anti-BPO est présente chez les personnes atopiques. Ce qui laisse supposer que les personnes atopiques seraient plus allergiques que les non-atopiques. (33)

#### II.5.2.4 Les facteurs génétiques :

D'après une étude récente menée par l'Inserm (81), l'allergie aux BL et plus particulièrement aux pénicillines serait liée à une susceptibilité génétique. Il y aurait une modification de la reconnaissance de l'antibiotique par les cellules immunitaires. Parmi les variations génétiques mises en évidence, trois affecteraient le gène codant pour la protéine HLA-DRA. Des halotypes HLA particuliers sembleraient être impliqués dans les réactions retardées aux amino-pénicillines (HLA A2 et DR W52). (46)

#### II.5.2.5 Cas particulier des patients atteints de mononucléose :

De nombreux patients atteints de mononucléose infectieuse développent une éruption cutanée au cours d'un traitement par pénicilline, ce qui évoque une allergie à la pénicilline. Dans la plupart des cas, cette éruption cutanée est provoquée par un état infectieux sous-jacent. Chez un patient traité par une pénicilline A type amoxicilline, le risque de développer une éruption cutanée est multiplié par 58. Il est alors étiqueté à tort « allergique aux pénicillines », alors que l'éruption provient de son état infectieux. (14) (16)

#### II.5.2.6 Réactions croisées :

Les pénicillines et les céphalosporines présentent une structure chimique proche, avec en commun notamment le noyau  $\beta$ -lactame et certaines chaînes latérales communes. Une sensibilisation à l'anneau  $\beta$ -lactame peut se traduire par une allergie de type immédiat aux pénicillines mais également aux céphalosporines : il s'agit de réactions croisées. (32)

Une étude récente (28) a exploré les allergies croisées entre les céphalosporines et les autres familles de  $\beta$ -lactamines. Cette étude inclut 98 patients ayant présenté une allergie immédiate à une céphalosporine prouvée par test cutané ou test de provocation orale. Les résultats montrent que 25% des patients avaient également des tests positifs pour les pénicillines.

Dans une autre étude, le taux de réactions croisées n'est plus que de 1 à 2% alors qu'il était estimé à 8% dans les années 80. Selon ces mêmes données, le risque de développer une allergie à une céphalosporine pour un patient ayant une allergie prouvée à une pénicilline est quatre à dix fois supérieur à celui d'un sujet non allergique. (101)

Le pourcentage de réactions croisées entre pénicillines et les autres bêta-lactames n'est donc pas encore bien déterminé.

## **II.6 Conduite à tenir devant une réaction aux pénicillines :**

### **II.6.1 Eviction de l'allergène :**

La prise en charge de l'allergie est globale. Elle commence par l'éviction de la pénicilline mis en jeu. Les différents tests sont réalisés afin de déterminer s'il s'agit d'une « allergie vraie ».

Dans le cas d'une réaction de type immédiat, les résultats sont les suivants : (54)

- Dans 85% des cas, les tests sont négatifs alors le risque de voir apparaître une nouvelle réaction lors de la réintroduction d'une pénicilline est de 3 à 15%.
- Dans 15 à 20% des cas, les tests sont positifs alors le risque allergique en cas de réintroduction de pénicillines varie entre 50 et 75 %. Dans ce cas, si un antibiotique doit être prescrit, toutes les pénicillines seront évitées et par précaution les autres  $\beta$ -lactames car présence du noyau  $\beta$ -lactames et chaînes latérales en commun. En cas de nécessité absolue d'une pénicilline, il faudra une désensibilisation. La désensibilisation (encore appelée induction de tolérance) peut être proposée dans des situations bien particulières lorsque :

1. Le traitement est essentiel, plus efficace que les thérapeutiques alternatives
2. Il n'y a pas d'alternative thérapeutique sans réaction croisée

3. Les réactions précédentes sont documentées et non sévères. La désensibilisation est contre-indiquée en cas de réactions sévères
4. Le rapport bénéfice/risque est favorable (39)

Dans le cas d'une réaction de type retardé, des TC sont réalisés pour éliminer la cause d'une réaction IgE dépendante. Si la réaction est de type non IgE-dépendante, une pénicilline pourra de nouveau être prescrite avec un risque allergique identique à celui de la population générale. Si la réaction est de type IgE dépendante, les pénicillines et les autres  $\beta$ -lactames seront évitées. (9)

### **II.6.2 Prise en charge du choc anaphylactique :**

(14) (18) (93) (94)

Nous avons vu dans la partie II.3, la définition du choc anaphylactique. Il existe quatre grades, la prise en charge est différente selon le grade.

#### **II.6.2.1 Prise en charge du grade 1 :**

Il n'y a pas de menace vitale. Un prurit, des signes cutanés muqueux, un angioœdème, un érythème, une urticaire sont présents.

La prise en charge est la suivante :

- Arrêt du médicament suspecté
- Jamais d'adrénaline
- Prescription d'anti-H1 per os si urticaire ou prurit
- Prescription de corticoïde per os si angioœdème

Il faut rassurer le patient. (93)

#### **II.6.2.2 Prise en charge des autres grades:**

Les réactions anaphylactiques du grade II et plus sont des urgences. L'antidote de l'histamine est l'adrénaline, c'est le traitement spécifique de l'anaphylaxie.

##### **II.6.2.2.1 Prise en charge initiale :**

- Appel du SAMU
- Arrêt du médicament
- Assurer la liberté des voies aériennes supérieures

- Mesurer les constantes hémodynamiques
- Pose d'une voie veineuse périphérique
- Oxygénothérapie à haut débit > 10L/min

#### **II.6.2.2.2 Prise en charge du grade 2 : atteinte multi-viscérale modérée :**

Il ne s'agit pas de menace vitale, il faut rassurer le patient.

La prise en charge est la suivante :

- Injection d'adrénaline à 0,3 mg en IM renouvelable toutes les 5 minutes ou en IVD : bolus de 0,01-0,02 mg toutes les 1 à 2 minutes
- Injection d'antihistaminiques per os ou intraveineux
- Injection de corticoïdes per os ou intraveineux.
- Si présence de bronchospasme : bronchodilatateur inhalé de type  $\beta$ 2 mimétique (salbutamol, Ventoline<sup>®</sup>) ou si résistance ou forme sévère : salbutamol intraveineux.

#### **II.6.2.2.3 Prise en charge du grade 3 : atteinte multi-viscérale sévère :**

La prise en charge est la suivante :

- Injection d'adrénaline à 0,3 mg en IM renouvelable toutes les 5 minutes ou en IVD : bolus de 0,01 -0,02 mg toutes les 1 à 2 minutes
- Remplissage vasculaire par cristalloïdes isotoniques
- Injection d'antihistaminiques per os ou intraveineux
- Injection de corticoïdes per os ou intraveineux
- Si présence de bronchospasme : bronchodilatateur inhalé de type  $\beta$ 2 mimétique (salbutamol, Ventoline<sup>®</sup>) ou si résistance ou forme sévère : salbutamol intraveineux.

#### **II.6.2.2.4 Prise en charge du grade 4 : arrêt cardio-circulatoire et/ou respiratoire :**

La prise en charge est la suivante :

- Massage cardiaque externe
- Adrénaline en intraveineuse en bolus de 1 mg toutes les 1 à 2 minutes puis relais par adrénaline en perfusion continue
- Remplissage vasculaire par cristalloïdes.

### II.6.3 Prise en charge des toxidermies :

#### **Conduite à tenir devant une toxidermie :**

(35)

- Examiner le patient
- Décrire la toxidermie, en déterminer le type sémiologique, l'extension et si possible la photographier
- Rechercher des signes de gravité
- Faire un schéma chronologique de toutes les prises médicamenteuses
- Interrompre tous les médicaments imputables, les remplacer par d'autres d'une classe chimique différente si le traitement est indispensable
- Remettre au patient une lettre précisant toutes les classes médicamenteuses interdites jusqu'à un éventuel bilan ultérieur
- Dire au patient de ne pas jeter les médicaments suspects mais de les conserver jusqu'au bilan ultérieur
- Programmer, si possible et nécessaire, un bilan dermato-allergologique dans un centre spécialisé dans les tests cutanés médicamenteux, dans les 6 mois qui suivent
- Déclarer tout accident iatrogène grave ou inattendu au centre régional de pharmacovigilance

### **III. Rôle du pharmacien d'officine dans l'allergie aux $\beta$ -lactamines :**

Le pharmacien d'officine a un rôle important dans la dispensation d'un antibiotique. Il est le dernier « maillon de la chaîne ». C'est pourquoi, il doit être vigilant. Il doit s'assurer que le patient ne présente pas d'hypersensibilité à la pénicilline prescrite. A chaque fois qu'un antibiotique est présent sur une ordonnance, il se doit de demander au patient s'il ne présente pas d'allergie à ce dernier. Là encore, le pharmacien s'adaptera à la réponse donnée par le patient en distinguant l'allergie de l'intolérance, le patient faisant souvent l'amalgame entre les deux. En cas d'« allergie vraie », le pharmacien le signalera au médecin si ce dernier ne l'a pas détectée et une autre molécule devra être prescrite en accord avec le médecin.

En outre, le pharmacien a à sa disposition un certain nombre d'outils qui pourront l'aider à détecter des allergies, c'est le cas des logiciels pharmaceutiques. Il peut également se créer de nouveaux outils comme un logiciel qui peut proposer une alternative thérapeutique en cas d'allergie à la molécule prescrite en fonction de la pathologie.

#### **III.1 Cas de comptoir à l'officine :**

##### **III.1.1 Présentation du cas :**

Madame D., âgée de 77 ans se présente le 27 juin 2016 à l'officine.

Elle explique qu'elle s'est faite piquée par un moustique, il y a quelques jours et que la piqûre s'est surinfectée. Elle a donc été voir son médecin traitant et elle sort avec l'ordonnance suivante :

Docteur [REDACTED]

Téléphone [REDACTED]

Médecine Générale

[REDACTED] Le lundi 27 juin 2016

Madame D.

né le [REDACTED] 77 ans Poids (10/05/2016) : 58 Kg

**ACIDE FUSIDIQUE 2 % ; voie cutanée ; crème**

*1 application matin et soir pendant 8 jours*

**ALCOOL BENZYLIQUE 4 % + BENZALKONIUM CHLORURE 0,025 % + CHLORHEXIDINE GLUCONATE 0,25 % ;**

**voie cutanée ; sol p appl loc**

*1 application matin et soir pendant 8 jours*

**compresses stériles 10\*10 1 boîte de 50**

*1 boîte*

**AMOXICILLINE 1 G ; voie orale ; cp dispers**

*1 comprimé (voie orale) le matin, le midi et le soir pendant 1 semaine*

Les soirs et week-ends , contactez le médecin de garde au 03.20.33.20.33  
et la pharmacie de garde au 08.25.74.20.30

Signature du prescripteur

### III.1.2 Vérification de l'authenticité de l'ordonnance :

Pour être recevable, une ordonnance doit comporter :

- L'identification du prescripteur : nom, adresse, qualité
- L'identification du malade : nom, prénom, âge, sexe, taille/poids si nécessaire
- Le médicament(s) : dénomination commune internationale, forme, posologie et mode d'emploi, c'est à dire la quantité prescrite ou la durée de traitement
- La mention telle que « à renouveler » ou « à ne pas renouveler »
- La signature du médecin apposée immédiatement en dessous de la dernière ligne, de façon à ne pas laisser d'espace résiduel
- La date

L'ordonnance présentée ici comporte toutes les mentions citées, elle est donc recevable.

#### **Analyse de l'ordonnance :**

L'ordonnance est établie pour Madame D., âgée de 77 ans.

L'objectif thérapeutique est de traiter sa piqûre de moustique surinfectée. C'est pourquoi, un antibiotique en local : acide fusidique (Fucidine<sup>®</sup>) lui a été prescrit ainsi qu'un antibiotique par voie systémique : amoxicilline (Clamoxyl<sup>®</sup>). Des compresses et de la Biseptine<sup>®</sup> (alcool benzylique, benzalkonium chlorure et chlorhexidine gluconate) lui sont prescrits pour désinfecter sa piqûre.

La posologie de l'amoxicilline est correcte, elle est de 3 g par jour chez l'adulte.

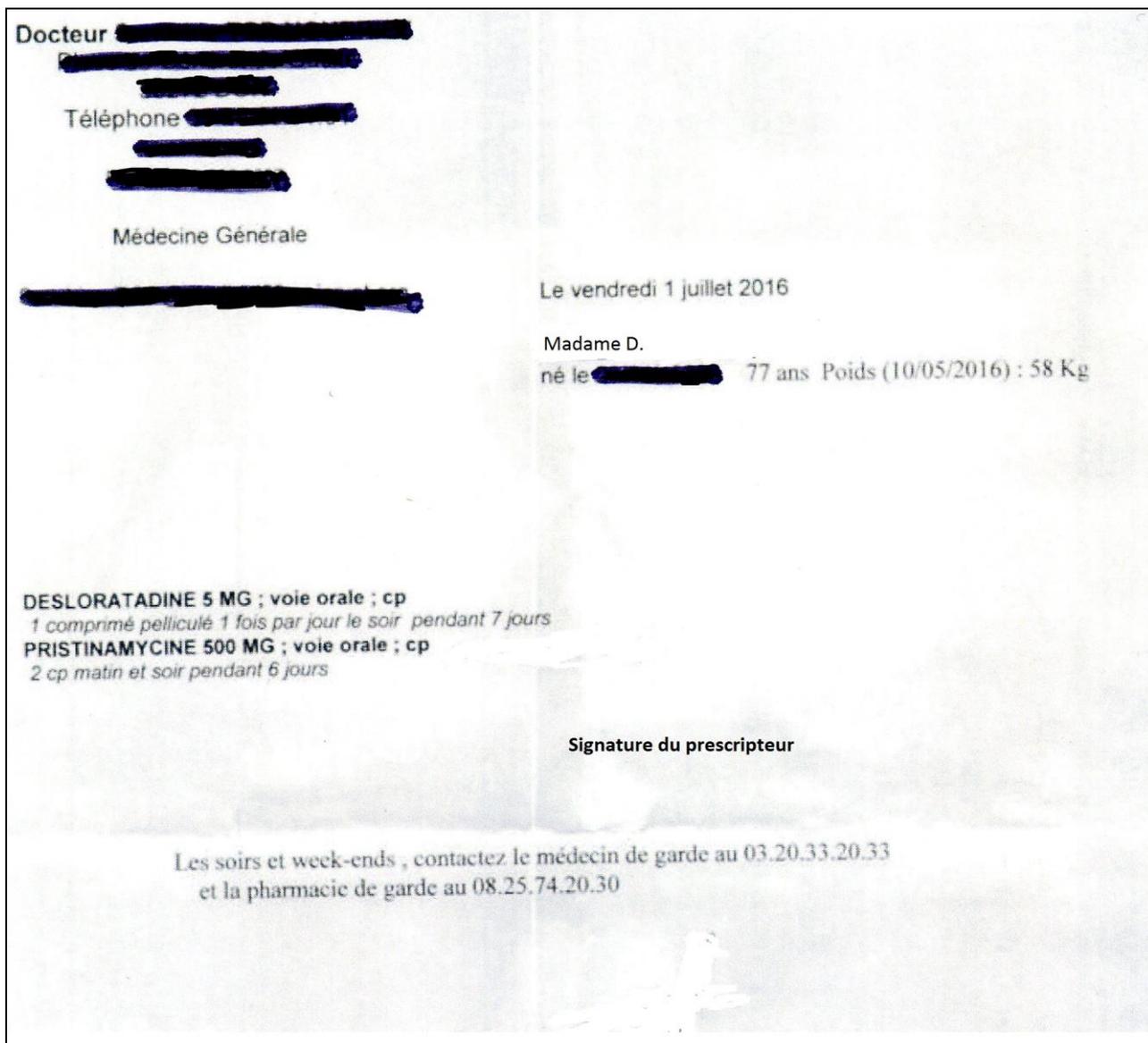
#### **Plan de prise et conseils associés :**

- Acide fusidique : une application matin et soir sur la piqûre infectée pendant 8 jours. A appliquer après avoir désinfecté au préalable avec la Biseptine<sup>®</sup>.
- Amoxicilline 1 g: un comprimé matin, midi et soir pendant 7 jours en mangeant. Il est très important de demander à la patiente si elle ne

présente pas d'allergie à cet antibiotique. Elle nous répond qu'elle n'a pas de souvenirs d'être allergique à un antibiotique. Lors de la délivrance de l'antibiotique, un probiotique (type Probiolog<sup>®</sup>, Eryphilus<sup>®</sup>, Ultra-levure<sup>®</sup>) pourra être proposé en expliquant à la patiente que l'antibiotique va détruire les flores commensales (notamment intestinale et vaginale).

### III.1.3 Complication du cas :

Quelques jours plus tard, Madame D. retourne voir son médecin traitant. Elle présente une urticaire localisée surtout au niveau du cou et sur les membres supérieurs avec démangeaisons. Ces symptômes sont apparus après la deuxième prise d'amoxicilline et se sont aggravés avec les prises suivantes. Elle revient donc à la pharmacie avec une nouvelle ordonnance.



En questionnant Madame D., elle explique que l'urticaire devenait de plus en plus importante avec les jours. Elle n'a pas fait tout de suite le lien avec la prise de l'amoxicilline.

#### **Explication du phénomène observé :**

Madame D. fait une réaction de type immédiat à l'amoxicilline. L'urticaire n'est pas apparue dès la première prise du comprimé car il faut une phase de sensibilisation comme nous l'avons vu dans précédemment. Probablement que Madame D. n'avait jamais pris d'amoxicilline auparavant ou que son organisme est devenu plus « sensible ».

Il faut donc expliquer à Madame D. qu'elle est allergique à l'amoxicilline et que les symptômes vont disparaître d'ici quelques jours avec l'arrêt de l'antibiotique.

### **Analyse de l'ordonnance :**

L'ordonnance est conforme car elle contient toutes les mentions citées précédemment.

L'objectif thérapeutique est de remplacer l'amoxicilline par une autre antibiothérapie en changeant de classe pour traiter la surinfection de Madame D, d'où la prescription de pristinamycine 500 mg (Pyostacine<sup>®</sup>) et de traiter les symptômes liés à l'allergie notamment les démangeaisons, d'où prescription de desloratadine (Aerius<sup>®</sup>) qui est un antihistaminique.

La posologie de Pyostacine<sup>®</sup> est correcte, elle correspond aux recommandations qui sont de 1 g deux à trois fois par jour dans les infections de la peau.

### **Plan de prise et conseils associés :**

- Desloratadine (Aerius<sup>®</sup>) : 1 comprimé par jour pendant 7 jours de préférence le soir car il s'agit d'un antihistaminique de type H1 qui est un peu sédatif.
- Pristinamycine 500 mg (Pyostacine<sup>®</sup>) : deux comprimés matin et soir pendant 6 jours à prendre en mangeant pour améliorer la tolérance digestive. Comme avec l'amoxicilline, les probiotiques pourront être proposés.

Un corticoïde (type Diprosone<sup>®</sup>) en local aurait pu être prescrit à mettre sur les lésions urticariennes pour soulager les démangeaisons, uniquement si ces dernières ne sont pas infectées.

### **III.2 Attitude du pharmacien à adopter devant ce type de cas de comptoir :**

#### **III.2.1 Conseils à donner aux patients ayants eu un antécédent d'allergies aux pénicillines :**

Le pharmacien pourra tout d'abord donner plusieurs conseils à Madame D.:

- Proscrire l'automédication
- Noter l'allergie sur le carnet de santé si la personne en possède un (Figure 54)
- Porter sur soi une carte d'allergie médicamenteuse à placer dans son portefeuille
- Avoir une liste des médicaments interdits en dénomination commune internationale et une liste de ceux autorisés
- Penser à signaler toute hypersensibilité à un professionnel de santé (médecin, dentiste, pharmacien, infirmière).

# Allergies

Allergies alimentaires

Aliment (ou allergène) en cause

Allergie : suspectée  certaine

Date :  /  /

Commentaires : .....

Nom, cachet et signature du médecin:

Aliment (ou allergène) en cause

Allergie : suspectée  certaine

Date :  /  /

Commentaires: .....

Nom, cachet et signature du médecin:

Allergies médicamenteuses

Médicament (ou allergène) en cause

Allergie : suspectée  certaine

Date :  /  /

Commentaires : .....

Nom, cachet et signature du médecin:

Médicament (ou allergène) en cause

Allergie : suspectée  certaine

Date :  /  /

Commentaires: .....

Nom, cachet et signature du médecin:

Autres allergies

Allergène en cause

Allergie : suspectée  certaine

Date :  /  /

Commentaires : .....

Nom, cachet et signature du médecin:

Allergène en cause

Allergie : suspectée  certaine

Date :  /  /

Commentaires: .....

Nom, cachet et signature du médecin:

SPÉCIMEN

5

Figure 54: Carnet de santé à remplir en cas d'allergie (97)

## **III.2.2 Utilisation d'outils d'aide à la dispensation :**

### **III.2.2.1 Le logiciel d'aide à la dispensation :**

#### **III.2.2.1.1 Définition du logiciel d'aide à la dispensation :**

Un logiciel d'aide à la dispensation (LAD) est un logiciel dont au moins une des fonctions permet l'enregistrement d'une dispensation de médicament au sens de l'article R 4235-48 du code de la santé publique. (76)

L'article R 4235-48 du CSP est le suivant : (77)

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

1° L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;

2° La préparation éventuelle des doses à administrer ;

3° La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale.

Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

#### **III.2.2.1.2 Les objectifs du logiciel d'aide à la dispensation :**

La certification des LAD a pour objectif de promouvoir des fonctionnalités susceptibles :

- d'améliorer la sécurité de la dispensation ;
- de faciliter le travail des utilisateurs et de favoriser la conformité réglementaire de la dispensation ;
- de contribuer à la maîtrise des coûts des traitements.

« Améliorer la sécurité de la dispensation des médicaments consiste notamment à détecter les contre-indications, les interactions médicamenteuses, les

incompatibilités physicochimiques, **les allergies répertoriées dans le dossier du patient**, les redondances de substances actives et les posologies journalières se trouvant en dehors des posologies prévues par l'AMM. Ces contrôles de sécurité sont d'autant plus efficaces qu'ils prennent en compte les dispensations précédentes enregistrées dans le Dossier Pharmaceutique. » (76)

La sécurité de la dispensation passe souvent par l'émission d'une alerte ou d'un signal d'information pour attirer l'attention de l'utilisateur.

#### **III.2.2.1.3 Exemple de logiciel d'aide à la dispensation :**

Il existe un certain nombre de logiciel d'aide à la dispensation disponible sur le marché comme LGPI, Alliance, Winpharma ... Tous ces logiciels sont certifiés et peuvent détecter des allergies répertoriées dans le dossier du patient.

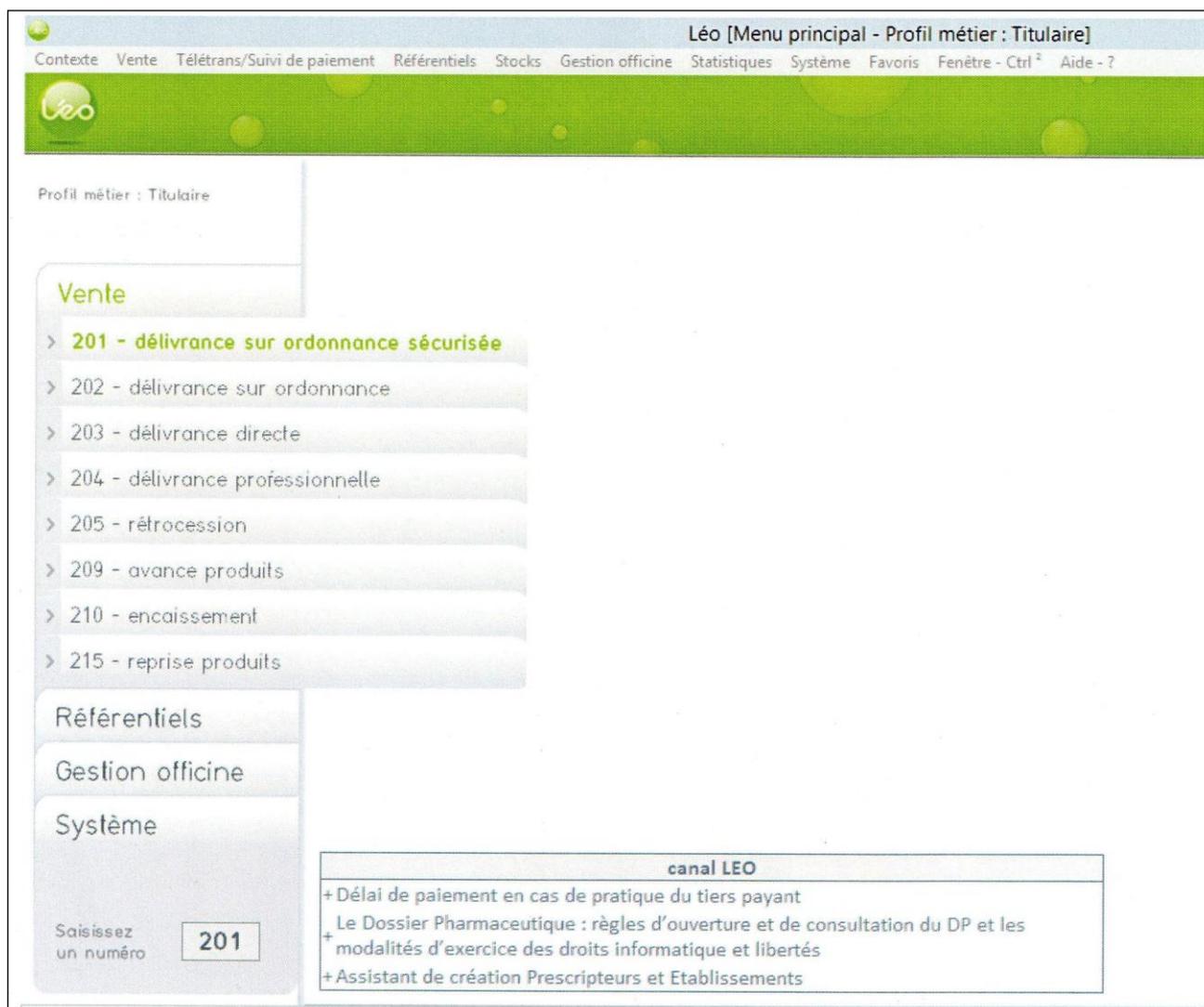
L'exemple qui va être développé par la suite sera celui du logiciel Léo<sup>®</sup>. Ce n'est pas le logiciel qui est utilisé le plus fréquemment mais c'est celui que j'ai utilisé durant mon stage de 6<sup>ème</sup> année.

#### **Interface du logiciel :**

Le menu principal du logiciel se présente sous différents onglets. Lors de la délivrance d'une prescription, il faut cliquer sur l'onglet « Vente ».

Il apparait alors :

- « Délivrance sur ordonnance sécurisée » lorsque le patient a sa carte vitale
- « Délivrance sur ordonnance » lorsque le patient ne possède pas sa carte vitale
- « Délivrance directe » lorsqu'il s'agit d'une vente sans ordonnance.



**Figure 55: Menu principal du logiciel Léo®**

**Délivrance de l'ordonnance du 1<sup>er</sup> juillet 2016 de Madame D. :**

Reprenons l'ordonnance de Madame D. du 1<sup>er</sup> juillet 2016 de Madame D. contenant Aerius® et Pyostacine®.

Le rôle du pharmacien ici, est de renseigner le logiciel pour détecter l'allergie à l'amoxicilline de Madame D. En cas de nouvelle prescription contenant de l'amoxicilline, le logiciel émettra une alerte bloquante.

### **Comment « Ajouter une hypersensibilité » dans le dossier de Madame D. ?**

- Cliquer sur l'onglet « Délivrance sur ordonnance sécurisée » ou « Délivrance sur ordonnance » si elle possède sa carte vitale ou non.
- Dans l'onglet « F3-Patient », il faut alors cliquer sur la case « Modifier patient ». (Figure 56: Figure du haut)
- Une fenêtre apparaît. Aller dans l'onglet « 7. Physiopathologie » puis à droite dans le cadre intitulé « Allergie », cliquer sur la case « Ajouter ». Une nouvelle fenêtre apparaît, il faut alors saisir le nom de la molécule puis « Valider » (Figure 56 : Figure du milieu et du bas)
- Dans le cas de Madame D., ajouter « Amoxicilline » mais également plus largement la classe des bêta-lactamines car nous avons vu précédemment qu'il existait des réactions croisées. Cliquer sur « Enregistrer ».

Contexte Vente Télétrans/Suivi de paiement Référentiels Stocks Gestion officine Statistiques Système Favoris Fenêtre - Ctrl² Aide - ?

Assuré

Nom / Prénom Madame D.

N° sécu. Organisme primaire

Compte Shift F1

Patient

Nom / Prénom Madame D. 77 ans

Prescripteur

Qualité Assuré

Compte Shift F2

Historiques Shift F4

F2 - Client F3 - Patient F4 - Prescripteur F5 - PEC F6 - Produits F7 - Facture F8 - SCanORdo

Nom / N° de sécu.  Rechercher Lire carte Patient anonyme **Modifier patient**

Contexte Vente Télétrans/Suivi de paiement Référentiels Stocks Gestion officine Statistiques Système Favoris Fenêtre - Ctrl² Aide - ?

1. Informations générales 2. Divers

Identité

Civilité MADAME  Masqué

Nom D.

Nom de jeune fille

Prénom

Date naissance .../.../1939

Commentaire

Coordonnées

Adresse

CP / Ville

Téléphone Mobile SMS

Courriel

N° fax

Tél. travail N° poste

Site web

Données commerciales

Compte Shift F4

Centre de séjour

Nom Chambre

3. Généralités patient 4. Prescripteurs 5. Garanties 6. Famille **7. Physiopathologie** 8. Historiques 9. Documents 0. Suivi patient

Etats physiopathologiques

Aucune donnée présente

Ajouter Supprimer

Allergies

- + Classe d'allergie : Hypersensibilité à l'amoxicilline
- + Classe d'allergie : Hypersensibilité aux bêta lactamines

Ajouter Supprimer

Enregistrer Annuler

Pauline\_103 Verr. num. 24/10/2016 19:00

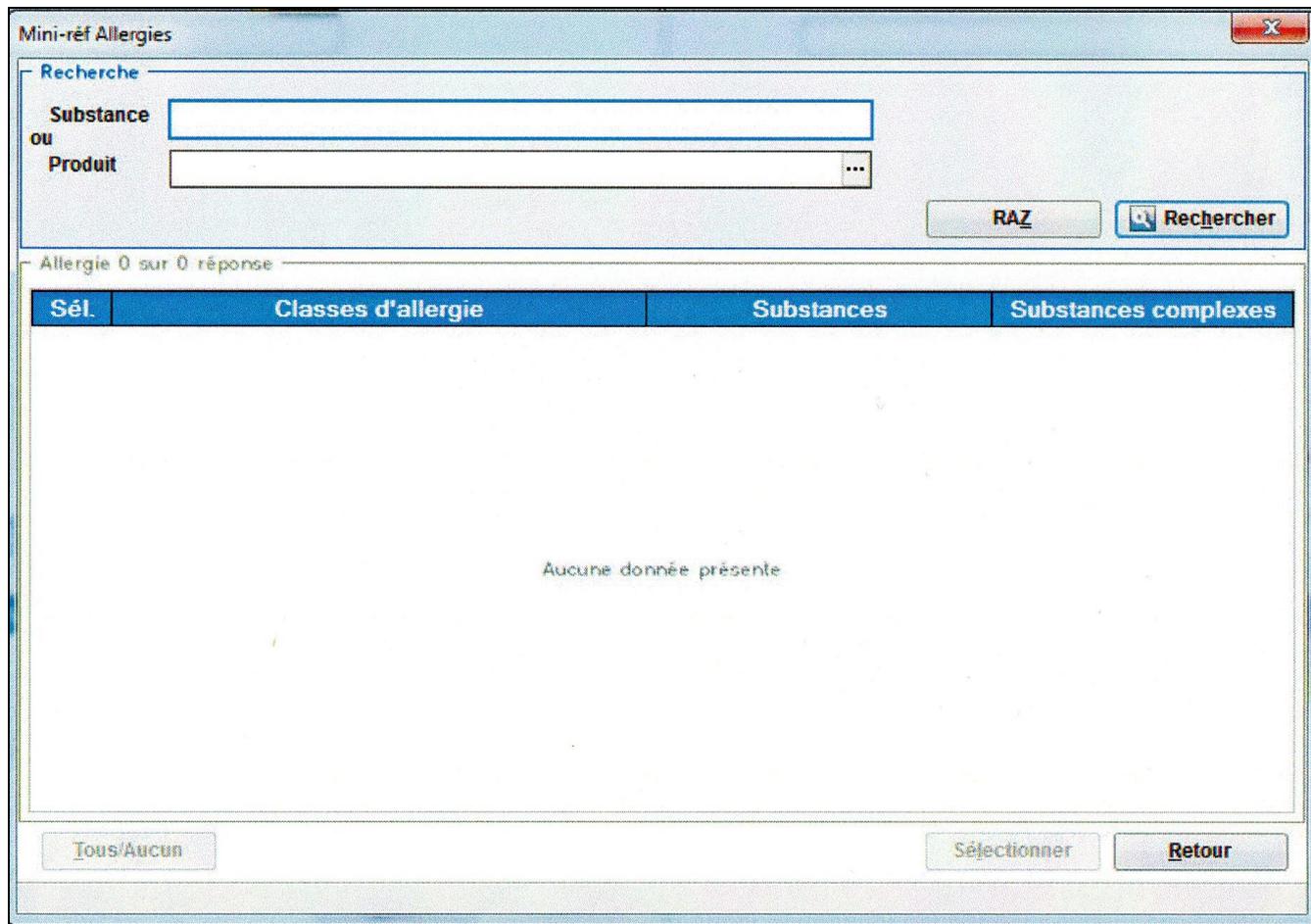


Figure 56: Ajout d'une hypersensibilité dans le logiciel Léo®

- Pour vérifier que l'hypersensibilité est bien enregistrée, aller dans l'onglet « F6-Produit » et taper « amoxicilline » et une alerte devrait alors apparaitre. Cette alerte va être bloquante et attirer l'attention du pharmacien. Il a le choix de tenir compte de l'alerte ou de l'ignorer.

The screenshot shows a software window titled "Gestion des alertes au global" with a red 'x' in the top right corner. The interface has a menu bar with five tabs: "1. Alertes médicales", "2. Autres", "3. Interactions médicamenteuses", "4. Surodosage", and "5. Contre-indications". The "5. Allergies" tab is selected and highlighted in red. Below the menu bar is a section titled "Liste des alertes" containing a table with the following data:

| Classe d'allergie                    | Substance    | Produits                   | Niveau | Ignorer                  |
|--------------------------------------|--------------|----------------------------|--------|--------------------------|
| Hypersensibilité à l'amoxicilline    | amoxicilline | AMOX BGR 1g Cpr disp Plq/6 |        | <input type="checkbox"/> |
| Hypersensibilité aux bêta-lactamines | amoxicilline | AMOX BGR 1g Cpr disp Plq/6 |        | <input type="checkbox"/> |

Below the table, there is a "Modifier la saisie" button. At the bottom of the window, there is a "Prescripteur" section with fields for "Nom:", "Téléphone : Inconnu", "E-mail", and "Courriel : Inconnu". At the very bottom, there are three buttons: "Tout ignorer", "Enregistrer", and "Annuler".

Figure 57: Alerte bloquante avec le logiciel Léo® : allergie à l'amoxicilline

### III.2.2.2 [Elaboration d'un concept de logiciel en cas d'allergie à un antibiotique:](#)

Le but serait de développer un logiciel permettant de proposer une alternative thérapeutique aux pharmaciens d'officine en cas d'allergie à un antibiotique pour un patient donné selon les recommandations en vigueur. Dans cette thèse, ne sera développé qu'un schéma de concept que j'ai créé.

L'idée est de renseigner le nom/prénom, numéro de sécurité sociale, l'âge, le sexe, les éventuelles allergies aux antibiotiques du patient dans une « Fiche patient ».

Reprenons l'exemple de Madame D. qui est allergique à l'amoxicilline. La « Fiche patient » est renseignée de cette manière :

The screenshot shows a software interface with a green background. At the top, there are two tabs: 'Prescription' and 'Fiche patient', with 'Fiche patient' being the active tab. Below the tabs, there are several input fields and dropdown menus:

- Nom/Prénom:
- Numéro de SS:
- Age:
- Sexe:  (dropdown arrow)
- Enceinte:  (dropdown arrow)
- Allergies aux antibiotiques:  (dropdown arrow)

Below these fields, there is a medication selection box. It contains a pill icon (red and blue) and the text 'Amoxicilline (classe bêta-lactamines)'. At the bottom of the interface, there are three buttons: 'Enregistrer', 'Modifier', and 'Retour'.

Ces données sont enregistrées dans le logiciel.

Un nouvel onglet « Prescription » apparaît. Le nom de la patiente ainsi que son numéro de sécurité sociale sont retrouvés. Le logiciel demande alors de renseigner la date de prescription et les médicaments prescrits sur cette dernière. Il faut également renseigner la pathologie pour laquelle l'antibiothérapie a été prescrite dans un menu déroulant. Ici, il s'agit d'une infection cutanée. Puis pour finir, cliquer sur la case « Rechercher une allergie ».

Prescription Fiche patient

Nom/Prénom: Madame D.

Numéro de SS: 2 39 03 59 ... ..

Prescription

Date: 27/06/16

Médicaments prescrits:

Acide Fusidique 2%  
Biseptine  
Compresses stériles  
Amoxicilline 1G

Pathologie pour laquelle est prescrit l'antibiothérapie:

Choisir

Infection cutanée

Rechercher une allergie

Comme nous avons renseigné que Madame D. est allergique à l'amoxicilline. Une fenêtre d'alerte apparaît :

Prescription Fiche patient

Nom/Prénom: Madame D.

Numéro de SS: 2 39 03 59 ... ..

Date: 27/06/16

Médicaments prescrits:

Acide Fusidique 2%  
Biseptine  
Compresses stériles  
Amoxicilline 1G

Pathologie pour laquelle est prescrit l'antibiothérapie:

Choisir

Infection cutanée

Rechercher une allergie

Allergie détectée

Amoxicilline 1G

Alternatives proposées:

Pristinamycine 500MG

Accepter Refuser

Une alternative thérapeutique est alors proposée par le logiciel en fonction des recommandations en vigueur. Le pharmacien est en mesure d'accepter ou de refuser la proposition. S'il accepte, l'antibiotique posant problème est alors remplacé avec accord du prescripteur:

Prescription Fiche patient

Nom/Prénom: Madame D.

Numéro de SS: 2 39 03 59 ... ..

Prescription

Date: 27/06/16

Médicaments prescrits:

- Acide Fusidique 2%
- Biseptine
- Compresses stériles
- Pristinamycine 500MG

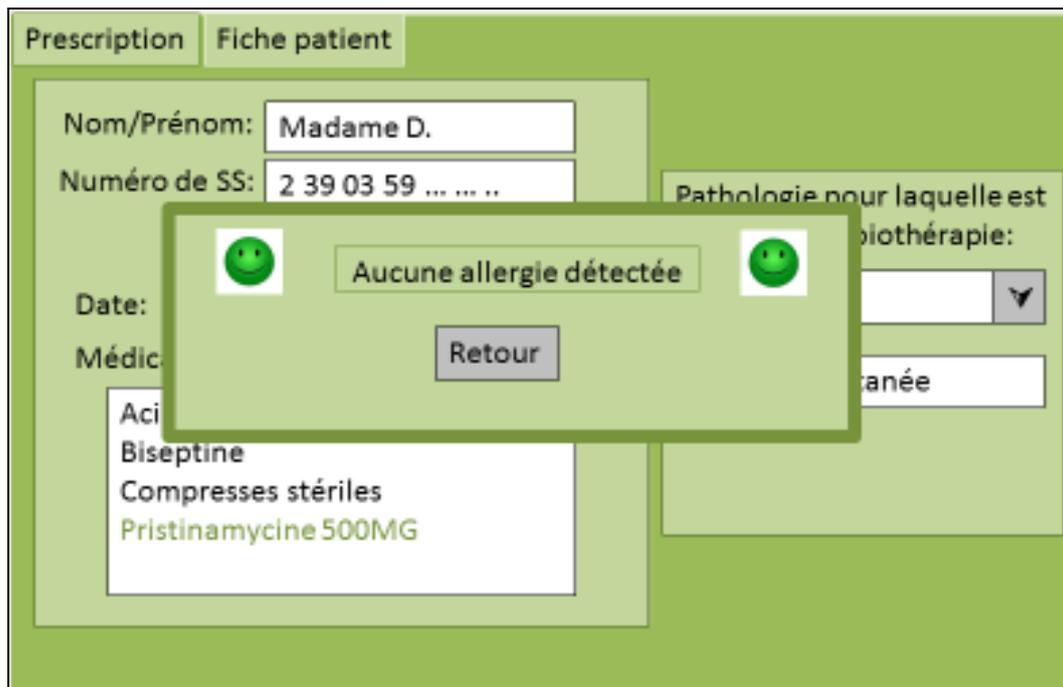
Pathologie pour laquelle est prescrit l'antibiothérapie:

Choisir ▼

Infection cutanée

Rechercher une allergie

Le pharmacien peut de nouveau cliquer sur « Rechercher une allergie » pour vérifier que le nouvel antibiotique « convient » à la patiente. Une fenêtre apparaît indiquant qu'aucune allergie n'a été détectée :



Dans le cas où ce logiciel serait réellement développé (car comme dit précédemment il ne s'agit que d'un concept), il serait intéressant que les données du patient concernant ses allergies soient accessibles à tous les professionnels de santé. ( pharmacien d'officine, pharmacien hospitalier, médecin,dentiste...).De la même façon que le dossier pharmaceutique, ces données pourraient être mises sur un serveur avec l'accord du patient. Le but étant de détecter le plus d'allergies médicamenteuses dues aux antibiotiques . Mais là encore, se pose le problème de l'authenticité des allergies. Il faudrait former et sensibiliser les professionnels qui rentrent les données dans le logiciel en s'assurant que patient a une « allergie vraie » à l'antibiotique et le mieux serait qu'il est fait les tests pour confirmer cette allergie.

### III.3 Réalisation d'une enquête personnalisée:

Dans le cadre de cette thèse, j'ai décidé de réaliser un travail personnalisé en réalisant un questionnaire à destination du grand public afin de voir la proportion d'allergies aux antibiotiques dans la population générale.

L'objectif de ce travail est de sensibiliser le grand public aux allergies. Mais il a également pour but d'améliorer l'attitude du pharmacien d'officine quant à la délivrance d'antibiotiques et de mettre en évidence des éventuels facteurs prédictifs d'allergie.

#### III.3.1 Présentation de l'officine dans laquelle j'ai réalisé l'étude :

L'officine dans laquelle j'ai réalisé cette enquête est celle où j'ai réalisé mon stage de 6<sup>ème</sup> année. Elle est située à Don.

Dans la base de données, il y a 16 621 dossiers patients créés et 4 484 prescripteurs. Le nombre moyen de prescription par jour est de 150.

J'ai étudié la délivrance de bêta-lactamines dans l'officine sur une période de 12 mois (de Juin 2015 à Juin 2016). La répartition est faite en fonction du nombre de boîtes délivrées. (Figure 58)

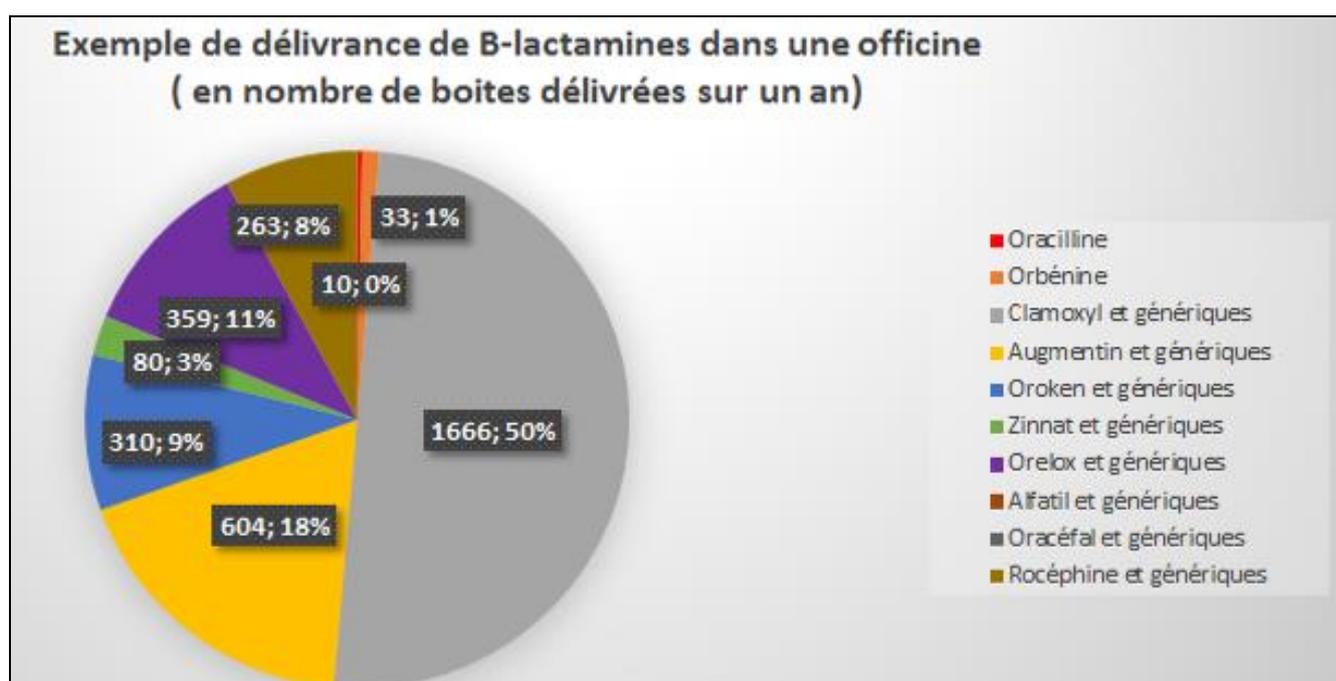


Figure 58 : Délivrance de  $\beta$ -lactamines dans une officine

Les valeurs reprennent la tendance nationale. Les pénicillines sont les antibiotiques les plus prescrits avec 69%, surtout représentées par l'amoxicilline avec 50% et l'amoxicilline-acide clavulanique avec 18%.

### III.3.2 Le questionnaire :

Ce travail a nécessité la rédaction d'un questionnaire avec l'aide de « Google Forms » pour le mettre en ligne sur internet (95). Une version papier a permis sa diffusion à l'officine et dans mon entourage. (Annexe 6)

Le questionnaire se devait d'être simple et rapide pour être accessible au comptoir. Il est composé de 11 questions que voici :

**Question 1 :**

*Etes-vous ?*

- Un homme
- Une femme

**Question 2 :**

*Quelle est votre tranche d'âge ?*

- 0-15 ans
- 16-25 ans
- 26-35 ans
- 36-45 ans
- 46-55 ans
- 56-65 ans
- 66-75 ans
- Supérieure à 75 ans

**Question 3 :**

*Pour vous, qu'est-ce qu'une allergie suite à la prise d'un antibiotique ? (Plusieurs réponses possibles)*

- Avoir des nausées, des vomissements
- Avoir des diarrhées
- Apparition d'éruptions cutanées (urticaires, boutons...)
- Apparition d'un gonflement (visage, lèvre, gorge...)
- Apparition de gênes respiratoires
- Avoir des maux de tête
- Apparition de démangeaisons
- Apparition de mycoses
- Je ne sais pas
- Autre :.....

**Question 4 :**

*Etes-vous allergique à un antibiotique ?*

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

*Si oui, à quel(s) antibiotique(s) ?*

.....

Si oui, Avez-vous fait des tests pour confirmer cette allergie ?

- Oui
- Non

**Question 5 :**

*Dans votre famille, connaissez-vous des personnes allergiques à un antibiotique ?*

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

*Si oui, qui dans votre famille ?*

.....

*A quel antibiotique cette personne est-elle allergique ?*

.....

**Question 6 :**

*Quand un MEDECIN vous prescrit un antibiotique, vous demande-t-il si vous êtes allergique à cet antibiotique ?*

- Oui
- Non
- Je ne prends jamais d'antibiotique

**Question 7 :**

*Quand un PHARMACIEN vous délivre un antibiotique, vous demande-t-il si vous êtes allergique à cet antibiotique ?*

- Oui
- Non
- Pas concerné

**Question 8 :**

*Votre pharmacien a-t-il déjà remplacé l'antibiotique prescrit sur votre ordonnance par un autre car vous y êtes allergique ?*

- Oui
- Non
- Pas concerné

**Question 9 :**

*Combien de fois par an prenez-vous des antibiotiques en moyenne ?*

- Jamais
- Entre 1 à 2 fois par an
- Entre 3 à 4 fois par an
- Entre 5 à 6 fois par an
- Supérieure à 6 fois par an
- En continu pendant l'année

**Question 10 :**

*Que feriez-vous en cas d'allergie à un antibiotique avec apparition d'urticaire ?  
(Plusieurs réponses possibles)*

- Je vais aux urgences
- J'appelle mon médecin
- J'appelle mon pharmacien
- J'arrête tout de suite mon traitement sans avis médical
- Je continue mon traitement car cela passera

**Question 11 :**

*Etes-vous concerné par les critères suivants ? (Plusieurs réponses possibles)*

- Allergies alimentaires
- Asthme allergique
- Allergies (pollens, acariens, graminées, poils chien/chat....)
- Dermatite atopique
- Aucun de ces critères
- Autre :.....

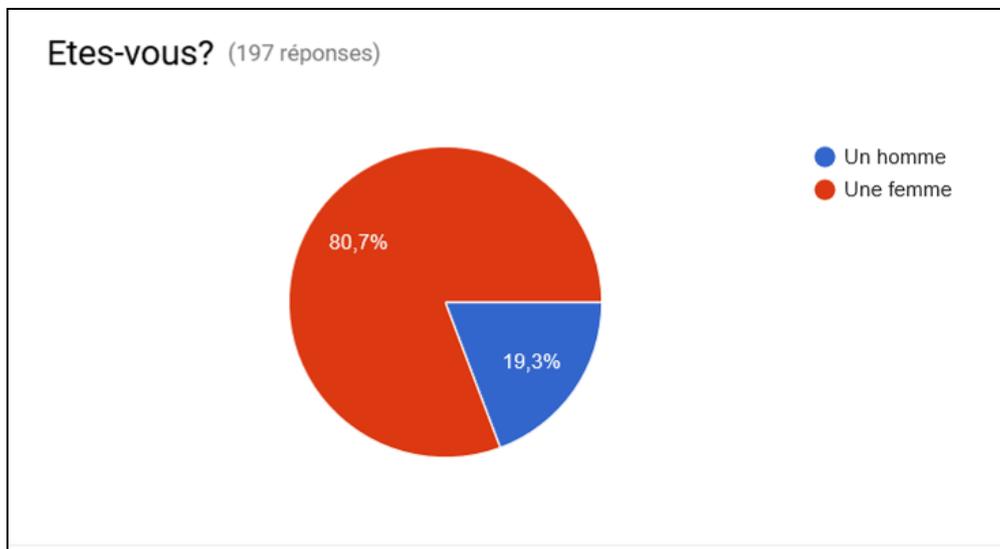
### III.3.3 Analyse des réponses aux questionnaires :

#### III.3.3.1 Présentation des résultats et discussion :

Cent quatre-vingt-dix-sept personnes ont répondu aux questionnaires : cent vingt personnes ont répondu en ligne et soixante-dix-sept personnes ont répondu sur le format papier. Le questionnaire a été diffusé sur une période de 5 mois (de juillet 2016 à novembre 2016).

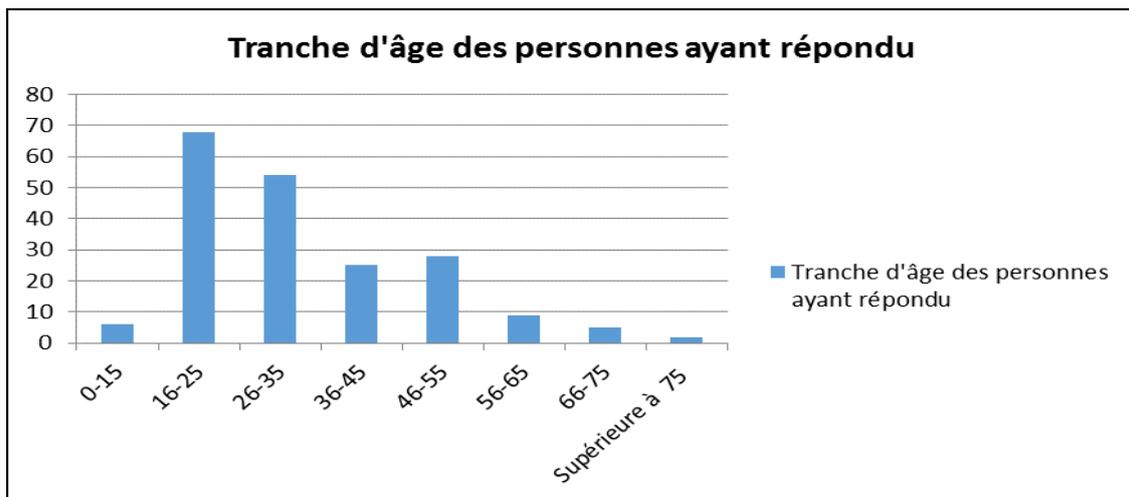
Voici les résultats :

#### Question 1 :



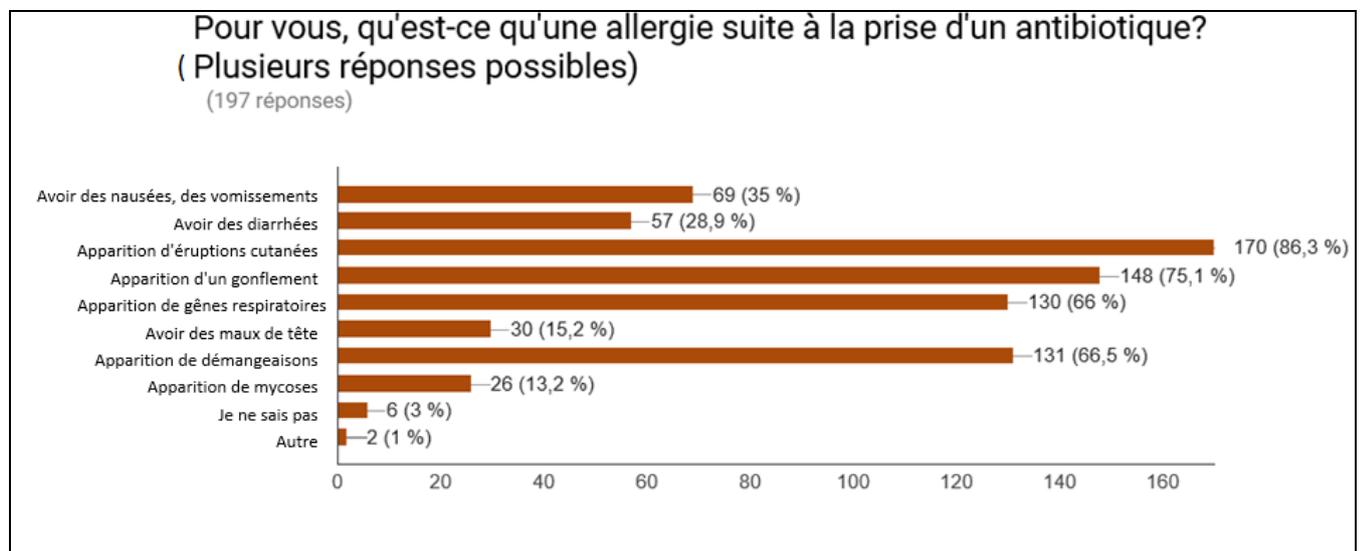
Ce sont surtout les femmes avec 80,7% qui ont répondu au questionnaire pour seulement 19,3% d'hommes. Les femmes sont sans doute plus intéressées par le sujet.

## Question 2 :



La tranche d'âge ayant le plus répondu est celle de 16-25 ans suivi par celle de 26-35 ans. Cette tendance s'explique sans doute par le fait qu'elles sont plus connectées à Internet.

## Question 3 :

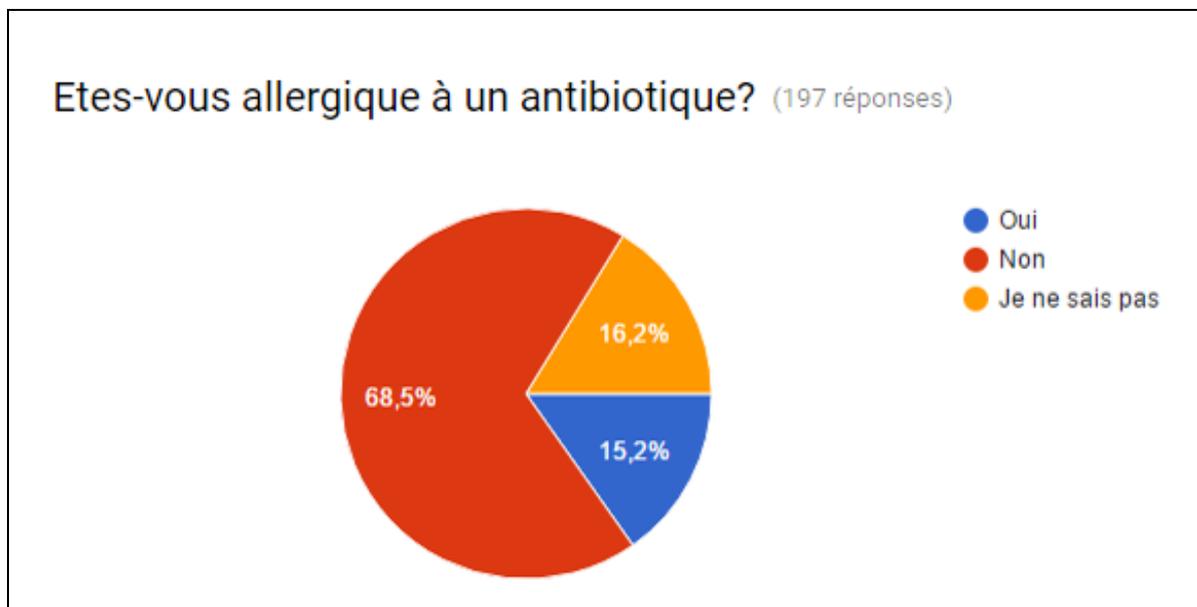


Dans 86,3% soit 170 réponses, les personnes ont répondu qu'une allergie était le fait d'avoir l'apparition d'éruptions cutanées. En seconde position avec 75,1% soit 148 réponses, une allergie est l'apparition d'un gonflement. En troisième position avec 66,5% soit 131, la réponse donnée est « apparition de démangeaisons ». Enfin avec 66% soit 130 réponses, les personnes ont répondu qu'il s'agit d'apparition de gênes respiratoires.

Les quatre critères ci-dessus ( apparition d'éruptions cutanées, apparition d'un gonflement, apparition de gênes respiratoires et apparition de démangeaisons) correspondants à la majorité des réponses sont les signes cliniques d'une hypersensibilité à la prise d'un antibiotique chez un sujet sensibilisé .(cf. II.3)

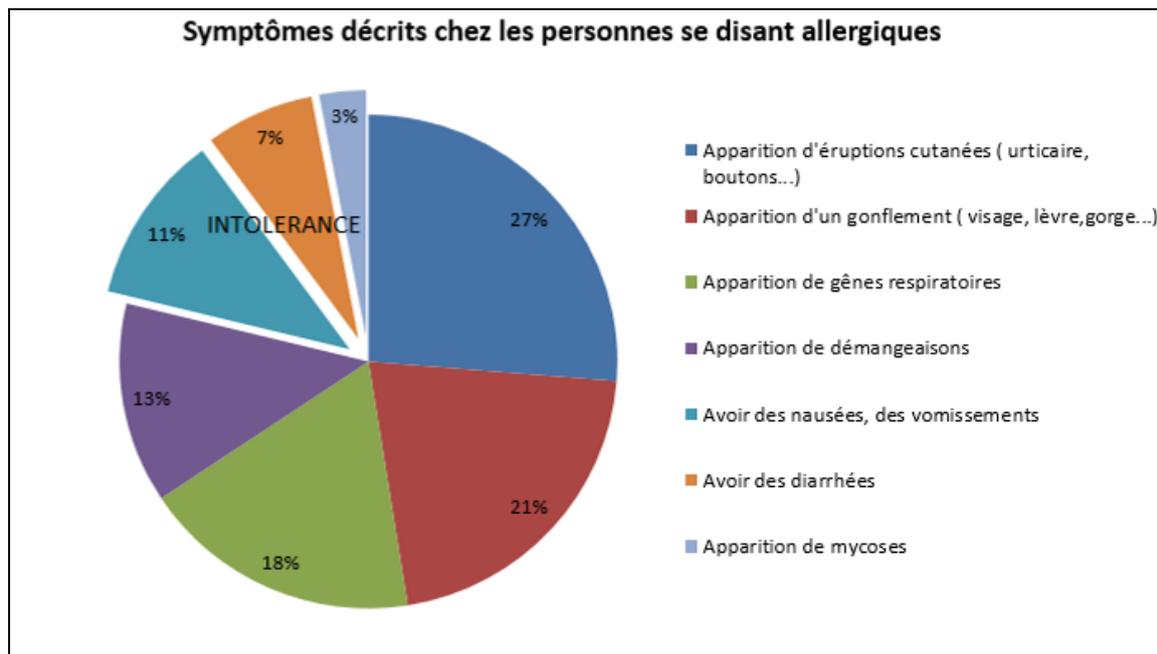
Par contre, les critères « avoir des nausées, des vomissements » avec 35% de réponses, « avoir des diarrhées » avec 28,9% et « avoir de mycoses » avec 13,2% sont des signes d'intolérance et non d'hypersensibilité. Il y a donc une confusion entre intolérance et allergie dans la population générale.

**Question 4 :**



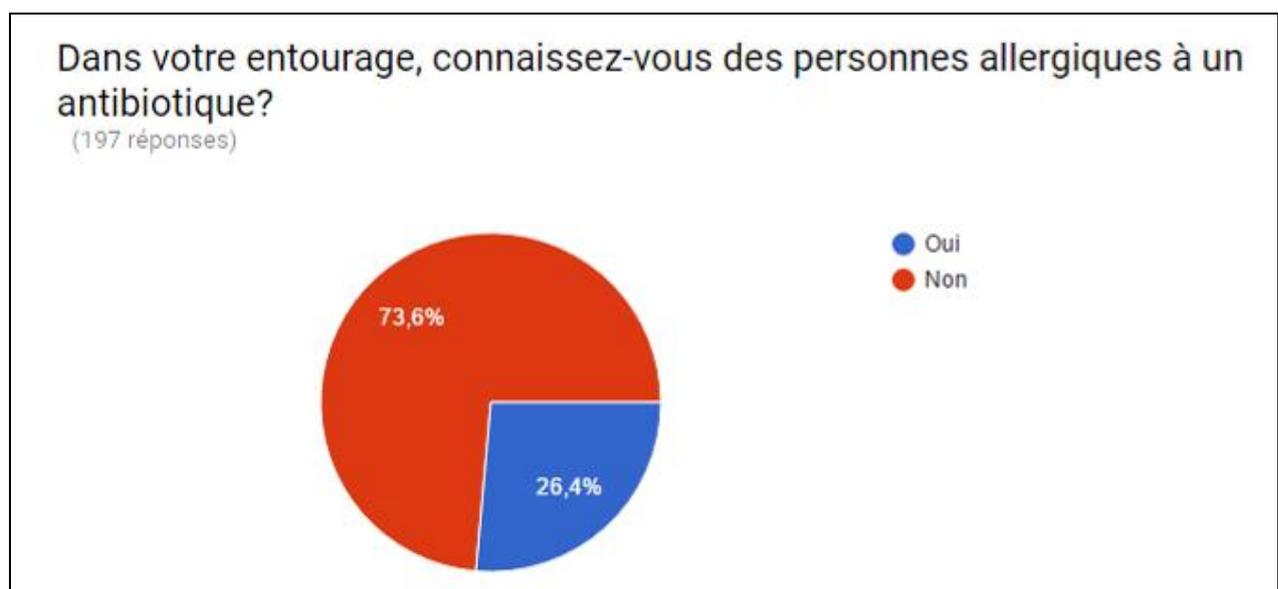
Il y a 15,2 % des personnes qui se disent « allergique à un antibiotique ».

Reprenons la question 3, en regardant ce que ces personnes ont répondu.



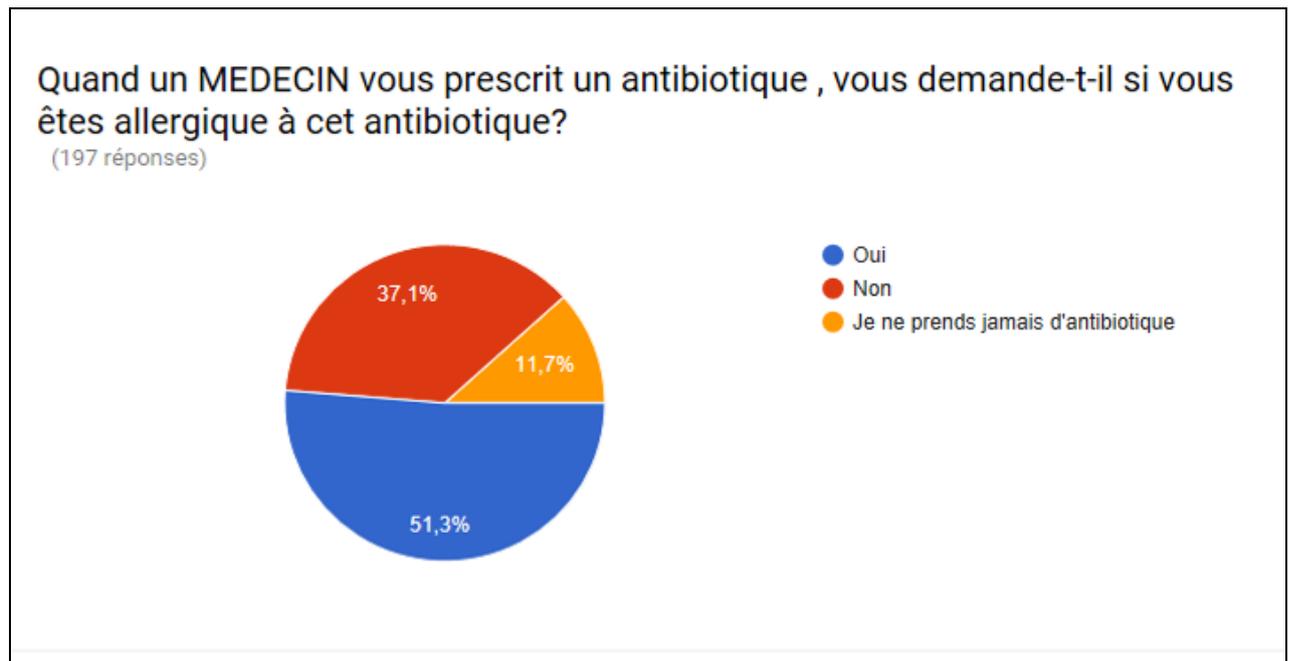
Dans la majorité des cas, elles ont répondu les critères correspondants à une « vraie allergie ». Mais là encore, certaines personnes se disent allergiques alors qu'elles ne présentent qu'une intolérance.

### **Question 5 :**



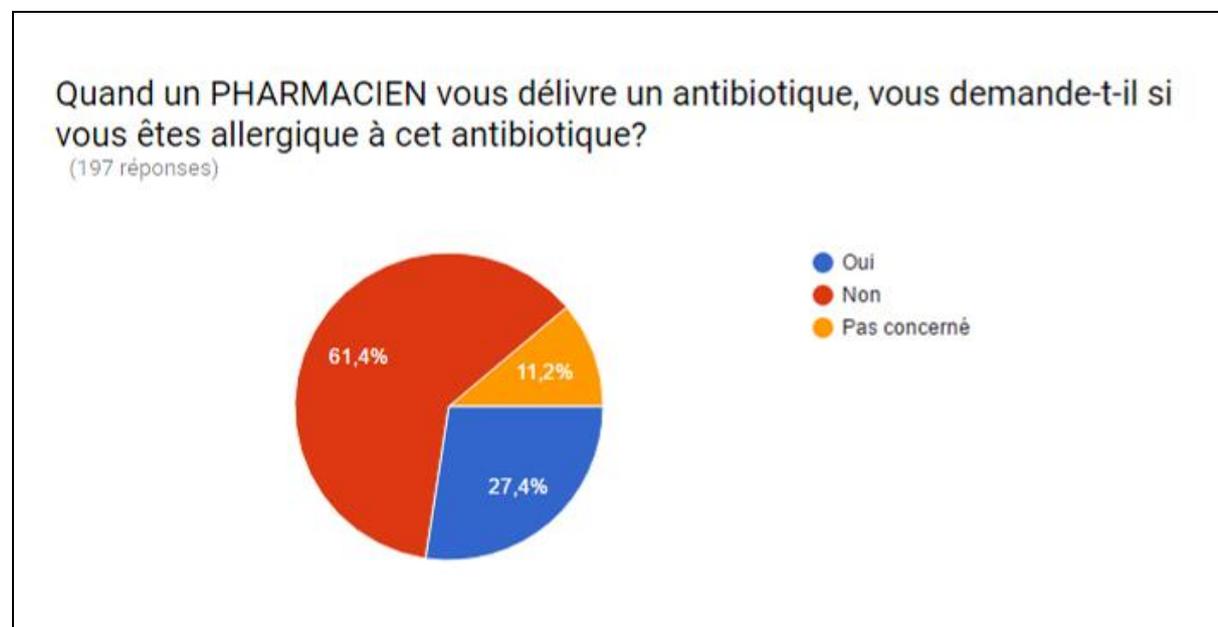
Vingt-six pourcent, soit environ une personne sur quatre connaissent une personne allergique dans leur entourage.

### **Question 6 :**



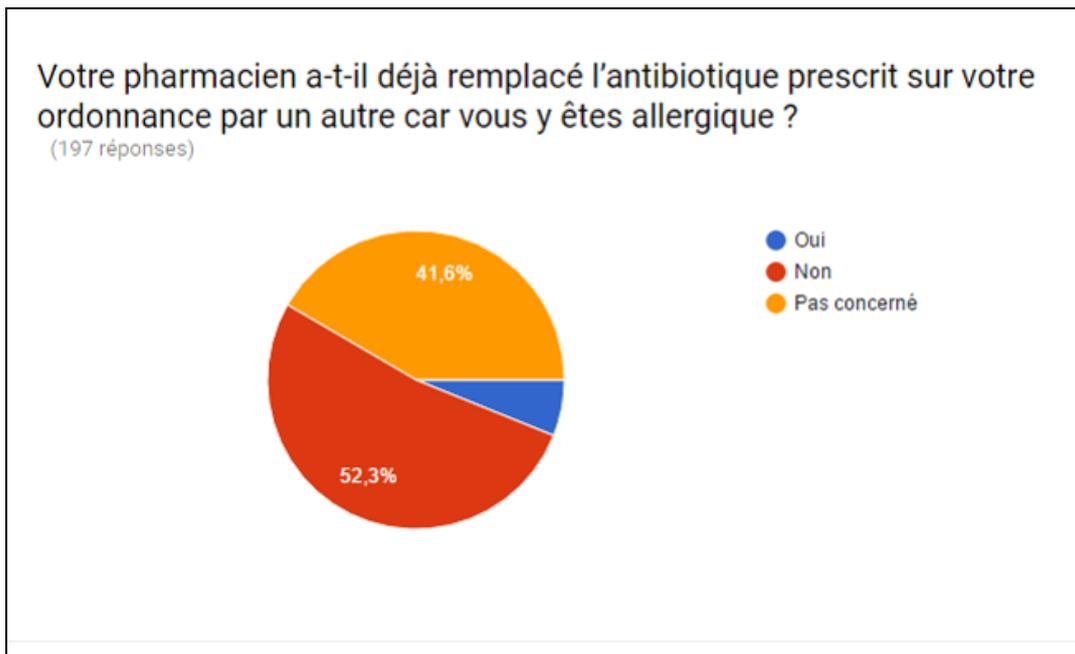
Seulement 51,3% des médecins se renseignent sur une éventuelle allergie que son patient peut avoir.

### **Question 7 :**



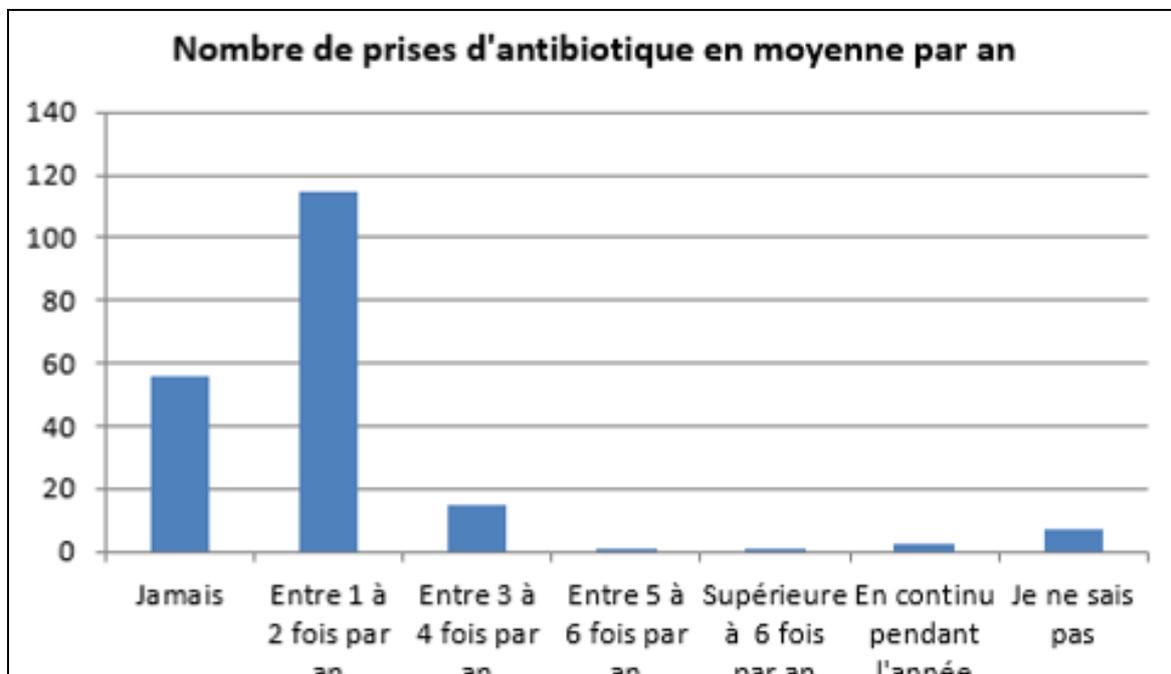
Seuls 27,4 % des pharmaciens demandent si le patient a une allergie lorsqu'ils délivrent un antibiotique. Ce chiffre est alarmant. Il faut resensibiliser le pharmacien d'officine.

### Question 8 :



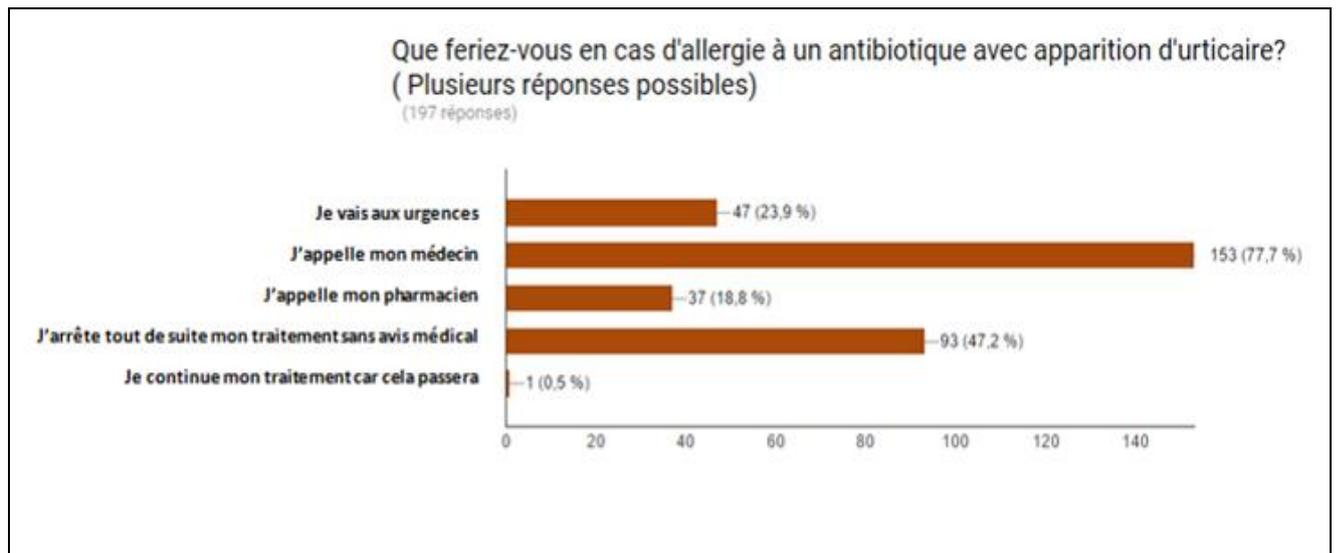
Le pharmacien d'officine n'est pas souvent confronté à remplacer un antibiotique sur une ordonnance, il le fait que dans 6,1% des cas.

### Question 9 :



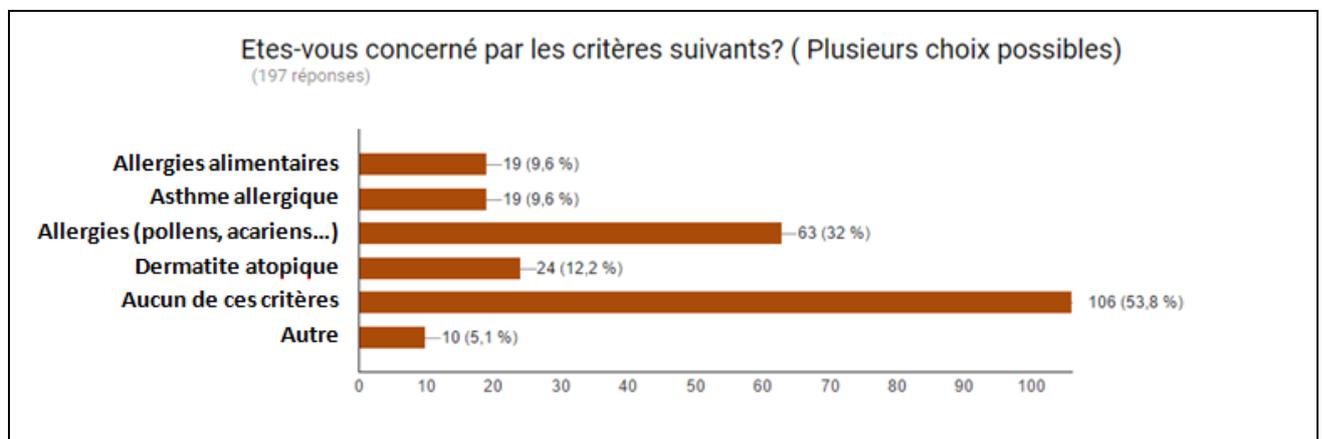
La majorité des personnes prennent un antibiotique entre une à deux fois par an. Une surconsommation d'antibiotique ne peut donc pas être décrite ici.

### Question 10 :



Soixante-dix-sept pourcent des personnes appelleraient leur médecin en cas d'allergie à un antibiotique avec apparition d'urticaire contre seulement dix-huit pourcent qui appelleraient leur pharmacien. A se demander, si le patient a plus confiance en son médecin qu'en son pharmacien.

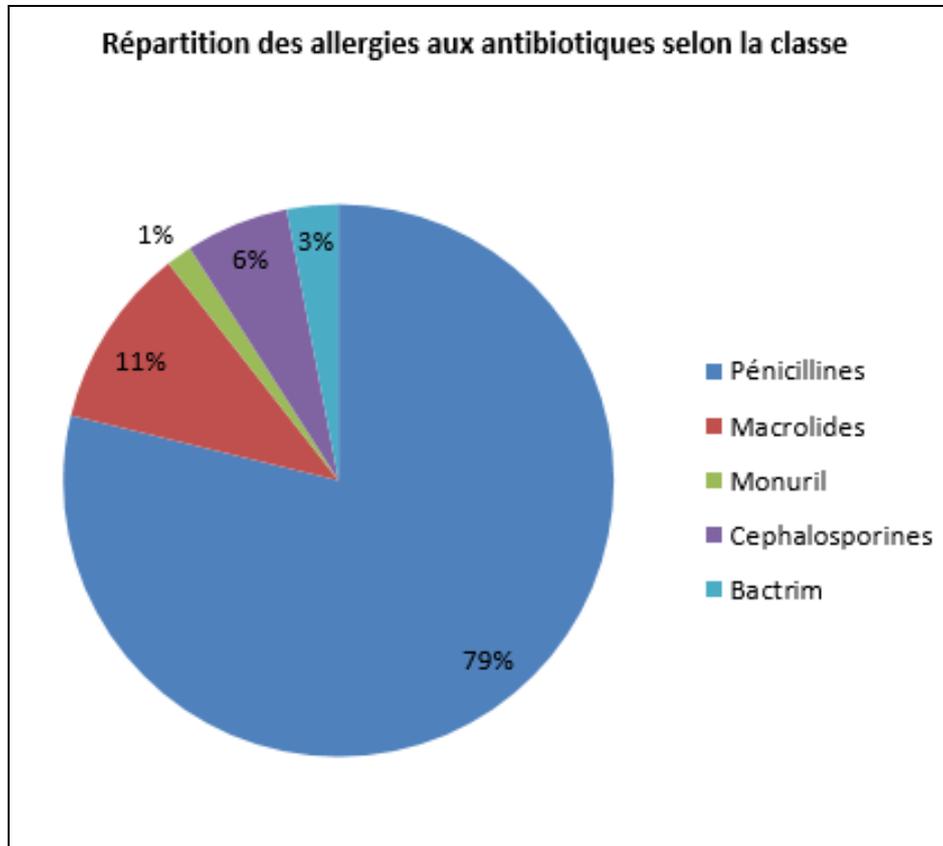
### Question 11 :



Cette question a été posée dans le but de rechercher un éventuel lien entre allergies aux antibiotiques et les autres allergies. Elle sera utile pour les analyses statistiques réalisées par la suite.

### **Classe d'antibiotique la plus allergène :**

Voici la répartition des allergies aux antibiotiques pour les personnes qui ont répondu qu'elles étaient allergiques et pour celles qui connaissent un proche allergique.



La classe la plus allergène est celle des pénicillines avec surtout l'amoxicilline et l'amoxicilline en association avec l'acide clavulanique. Cette tendance s'explique sans doute car il s'agit des antibiotiques les plus prescrits et est identique à celle observée au niveau nationale.

#### III.3.3.2 Facteurs prédictifs du risque d'allergie :

Les analyses statistiques qui sont intégrées dans cette thèse ont été réalisées par Guillaume Tosato et Madame Claire Pinçon.

Le but de ces analyses statistiques serait de mettre en évidence des éventuels facteurs prédictifs du risque d'allergie aux antibiotiques. Les données des réponses aux questionnaires ont donc été croisées pour obtenir les résultats ci-dessous.

### III.3.3.2.1 Facteurs prédictifs du risque d'allergie aux ATB :

Les variables considérées étaient le sexe, la classe d'âge, la présence d'une allergie chez un membre de la famille, une allergie aux pollens, acariens etc., et des allergies alimentaires. La présence d'un asthme allergique et la présence d'une dermatite atopique ont été inclus puis exclus des variables candidates.

Aucun facteur n'a pu être mis en évidence.

### III.3.3.2.2 Facteurs prédictifs du risque d'allergies alimentaires :

|                                     | Odds-ratio | IC95%            | p    |
|-------------------------------------|------------|------------------|------|
| Allergie ATB                        | 1.028      | [0.261 – 4.054]  | 0.97 |
| Allergie aux pollens, acariens etc. | 3.386      | [1.210 – 9.473]  | 0.02 |
| Asthme allergique                   | 4.140      | [1.278 – 13.414] | 0.02 |

Le risque d'allergies alimentaires est multiplié par 3.4 environ pour les sujets allergiques aux pollens, acariens etc. et multiplié par 4 environ pour les sujets avec un asthme allergique. On ne peut pas conclure que l'allergie aux ATB est un facteur de risque.

### III.3.3.2.3 Facteurs prédictifs du risque d'asthme allergique :

|                                     | Odds-ratio | IC95%            | p    |
|-------------------------------------|------------|------------------|------|
| Allergie ATB                        | 0.555      | [0.114 – 2.707]  | 0.47 |
| Allergie aux pollens, acariens etc. | 3.462      | [1.237 – 9.689]  | 0.02 |
| Allergies alimentaires              | 4.154      | [1.279 – 13.489] | 0.02 |

Le risque d'asthme allergique est multiplié par 3.5 environ pour les sujets allergiques aux pollens, acariens etc. et multiplié par 4.2 environ pour les sujets avec des allergies alimentaires. On ne peut pas conclure que l'allergie aux ATB est un facteur de risque.

#### III.3.3.2.4 Facteurs prédictifs du risque d'allergie aux pollens, acariens etc. :

|                        | Odds-ratio | IC95%           | p    |
|------------------------|------------|-----------------|------|
| Allergie ATB           | 1.351      | [0.585 – 3.119] | 0.48 |
| Allergies alimentaires | 3.368      | [1.207 – 9.397] | 0.02 |
| Asthme allergique      | 3.446      | [1.234 – 9.623] | 0.02 |

Le risque d'allergie aux pollens, acariens etc .est multiplié par 3.4 environ pour les sujets avec des allergies alimentaires et multiplié par 3.4 environ également pour les sujets avec un asthme allergique. On ne peut pas conclure que l'allergie aux ATB est un facteur de risque.

#### III.3.3.2.5 Facteurs prédictifs du risque de dermatite atopique :

|                                     | Odds-ratio | IC95%           | p    |
|-------------------------------------|------------|-----------------|------|
| Allergie ATB                        | 1.076      | [0.335 – 3.451] | 0.90 |
| Allergie aux pollens, acariens etc. | 2.387      | [1.005 – 5.669] | 0.05 |

Le risque de dermatite atopique est multiplié par 2.4 environ pour les sujets allergiques aux pollens, acariens etc. On ne peut pas conclure que l'allergie aux ATB est un facteur de risque.

#### III.3.3.2.6 Paragraphe statistique :

La recherche de facteurs prédictifs du risque d'allergie aux antibiotiques, d'allergie aux pollens etc., d'allergies alimentaires, d'asthme allergique et de dermatite atopique a été effectuée avec des régressions logistiques. Lorsque les effectifs le permettaient, des modèles multivariés étaient construits en incluant toutes les covariables, quel que soit leur degré de signification dans les analyses univariées. La sélection des covariables était ensuite effectuée manuellement, de façon à minimiser le critère d'information bayésien, et à maximiser l'index de concordance c et le degré de signification du test de Hosmer et Lemeshow (calibration).

Pour toutes les analyses, le risque de première espèce était fixé à 5%.

Ces analyses ont été réalisées par le Module pour l'Enseignement et la Recherche Collaboratifs en Statistique (GIVRE – MERCS) de la faculté de pharmacie de Lille 2, et effectuées avec le logiciel SAS (SAS v9.4, SAS Institute).

### III.3.4 Conclusion de l'étude :

Les analyses statistiques réalisées n'ont pas permises de mettre en évidence de lien entre :

- L'allergie aux antibiotiques et l'âge
- L'allergie aux antibiotiques et le sexe
- L'allergie aux antibiotiques et le terrain génétique
- L'allergie aux antibiotiques et les autres allergies

Face à de tels résultats, nous ne pouvons donc pas conclure. Il faudrait refaire ces analyses en incluant plus de personnes.

## Conclusion

Les allergies aux pénicillines sont les allergies aux antibiotiques les plus fréquentes. Ce sont des pathologies imprévisibles à l'expression clinique très variée allant de l'urticaire, au choc anaphylactique voire à des toxidermies graves mettant en jeu le pronostic vital du patient. C'est pourquoi, devant un éventuel doute d'allergie, la classe des pénicillines voire plus largement celle des  $\beta$ -lactamines seront évitées.

Pour éviter une éventuelle perte de chance pour le patient par l'utilisation d'antibiotiques moins efficaces, il est conseillé de réaliser des bilans allergologiques pour lever ce doute.

Le pharmacien d'officine peut orienter le patient vers un allergologue, lui expliquer les enjeux des différents tests. Son rôle est aussi d'éviter les accidents iatrogènes en détectant les hypersensibilités aux antibiotiques. Il dispose pour cela d'outils comme les logiciels d'aide à la dispensation. Mais il a également un rôle d'éducation pour le patient, bien faire comprendre la notion d'hypersensibilité qui est différente de celle d'intolérance. Enfin, il pourra donner les conseils à appliquer en cas d'allergie à une pénicilline.

# **Annexes**

# Annexe 1 (102)

## LISTE DES MEDICAMENTS :

### A ARRETER, SI POSSIBLE, 5 JOURS AVANT L'HOSPITALISATION

|   |   |
|---|---|
| <p><b><u>ANTIHISTAMINIQUES H 1</u></b></p> <p><b>ANTIHISTAMINIQUES NON SEDATIFS</b></p> <p>AERIUS (Desloratadine) : cp<br/>         CETIRIZINE : cp<br/>         CLARYTINE (Loratidine) : cp, sirop<br/>         KESTIN (Ebastine) : cp<br/>         MISTALINE (Mizolastine) : cp<br/>         MIZOLLEN (Mizolastine) : cp<br/>         PRIMALAN (Méquitazine) : cp, sirop<br/>         REACTINE (Cétirizine) : cp<br/>         TELFAST (Fexofénadine) : cp<br/>         QUITADRILL (Mequitazine) : cp<br/>         VIRLIX (Cétirizine) : cp, solution buvable<br/>         XYZALL (Levocétirizine) : cp<br/>         ZYRTEC (Cétirizine) : cp, solution buvable<br/>         ZYRTECSET (Cétirizine) : cp</p> <p><b>ANTIHISTAMINIQUES SEDATIFS</b></p> <p>ALLERGFON (Carbinoxamine) : cp<br/>         APAISYL (Isothipendyl) : cp, crème<br/>         APHILAN, APHILAN RETARD (Buclizine) : cp<br/>         PERIACTINE ( Cyproheptadine) : cp<br/>         DIMEGAN, DIMEGAN LP (Bromphéniramine) : cp, sirop, inj<br/>         HISMANAL (Asthémizole) : cp<br/>         ISTAMYL gel en application locale<br/>         PERIACTINE (Cyproheptadine) : cp<br/>         PHENERGAN (Prométhazine) : cp, sirop, inj<br/>         POLARAMINE REPETABS<br/>         POLARAMINE (Dexchlorphéniramine) : cp, sirop, inj<br/>         THERALENE (Alimémazine) : cp, sirop, inj</p> <p><b><u>ANTI-ALLERGIQUES DIVERS</u></b></p> <p>ATARAX (Hydroxycine) : cp, sirop, inj<br/>         HYPOSTAMINE (Tritoqualine) : cp ou Tritoqualine<br/>         INTERCRON (cromoglycate disodique) : ampoule buvable<br/>         NALCRON (cromoglycate disodique) : ampoule buvable<br/>         SINGULAIR (Montélukast) : cp</p> | <p><b>SIROPS ANTI-TUSSIFS ANTI-HISTAMINIQUES</b></p> <p>FLUISEDAL (Prométhazine)<br/>         RHINATIOL (Prométhazine)<br/>         Sirop Teyssedre<br/>         CALMIXENE (Primetixene)<br/>         TOPLEXIL (Oxomemazine)<br/>         BRONCALENE (Chlorphenamine)<br/>         HEXAPNEUMINE (Chlorphenamine)</p> <p style="text-align: center;"><b><u>ATTENTION !</u></b></p> <p><b><u>TINSET (OXATOMIDE) doit être arrêté 5 semaines avant les tests cutanés</u></b></p> <p><b><u>KETOTIFENE (ZADITEN) doit être arrêté 4 semaines avant les tests cutanés</u></b></p> <p style="text-align: center;"><b><u>Certains COLLYRES, SPRAY NASAL, contiennent des anti-histaminiques</u></b></p> |
|---|---|

**Annexe 2**

**QUESTIONNAIRE ENDA (83)**

# 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 **REACTION MEDICAMENTEUSE : 1: par rapport au 1er jour**    2: par rapport à dernière prise    1    2  
ant.

- 1- ..... Date de la réaction: ..... Chronologie: .....
- 2- .....
- 3- .....
- 4- .....
- 5- .....
- 6- .....

### SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX:

- Angioedème → localisation : .....
- Conjonctivite
- Eczéma de contact  Cause topique  Cause hématogène .....
- Exanthème maculeux
- Exanthème maculopapuleux
- Erythème pigmenté fixe
- Prurit isolé
- Purpura → Taux des plaquettes:.....
  - palpable  hémorragique±nécrotique
  - Atteinte viscérale .....
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée
- Syndrome de Stevens Johnson / Lyell
- Urticaire
- Vasculite urticarienne
- Autres (préciser morphologie et localisation) :

### DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

.....  
.....

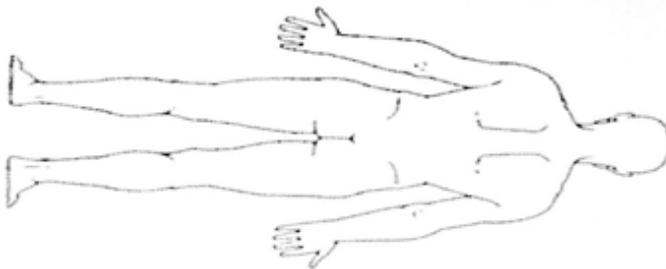
### FACTEURS FAVORISANTS:

- Infections virales :  grippale  Autres
- Fièvre.....
- Photosensibilité (lésions photodistribuées) ?  Non  Oui  Ne sait pas
- Stress
- Exercice
- Autres (préciser) : .....

### EVOLUTION: Intensité



### LOCALISATION DES LESIONS ET EVOLUTION (↑ ↓, reporter les chiffres ou couleurs différentes si plusieurs réactions)



généralisé

### SYMPTOMES GASTROINTESTINAUX:

- Diarrhée
- Douleurs gastro-intestinales
- Nausée, vomissements
- Autres (préciser) : .....

### SYMPTOMES RESPIRATOIRES:

- Dyspnée → DEP ou VEMS : .....
- Dysphonie
- Rhinite:
  - Rhinorrhée
  - Eternuements
  - Obstruction nasale
- Sifflements / Bronchospasme
- Toux
- Autres (préciser) : .....

### SYMPTOMES ASSOCIES:

- 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 → Poulx: ...../min
- Autres (préciser) : .....

**SYMPTOMES PSYCHIQUES:**

- Angoisse / 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<br>Durée du traitement : | Intervalle prise/<br>réaction | Prise antérieure de ce(s) médicament(s):  |
|--|--|-------------------------------|---|
| 1.   | .....mg/j .....; .....j                          |                               | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas<br><input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: ..... |
| 2.   | .....mg/j .....; .....j                          |                               | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas<br><input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: ..... |
| 3.   | .....mg/j .....; .....j                          |                               | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas<br><input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: ..... |
| 4.   | .....mg/j .....; .....j                          |                               | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas<br><input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: ..... |
| 5.   | .....mg/j .....; .....j                          |                               | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas<br><input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: ..... |
| 6.   | .....mg/j .....; .....j                          |                               | <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas<br><input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes: ..... |

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

- Arrêt des médicaments suspectés N° # .....
- Antihistaminiques  locaux  oraux  systémiques; --> préciser : .....
- Corticostéroïdes  locaux  oraux  systémiques; --> préciser : .....
- Bronchodilatateurs  locaux  systémique; --> 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 (Goujerot, Lupus, etc)  Urticaria pigmentosa / mastocytose
- Polypose naso-sinusienne  Lymphoprolifération (LAL, LLC, Hodgkin...)
- Mucoviscidose  Chirurgie du disque intervertébral  Urticaire chronique
- Diabète  Foie : .....  HIV positif
- Autre/Préciser : .....  Reïn : .....

.....  
 .....  
 .....

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

Au

**HISTOIRE FAMILIALE :**

Allergies / Allergies médicamenteuses : .....

.....

# TESTS DIAGNOSTIQUES :

# RESULTATS

## 1) PENDANT L'EPISODE AIGU:

|                | DATE   | NORMAL                   | ANORMAL                                | DOUTEUX                  |
|----------------|--|--------------------------|--|--------------------------|
| <u>Sang:</u>   | <input type="checkbox"/> NFS: <input type="checkbox"/> Eosinophiles: ..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> Autres: .....                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> ECP .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> CRP / VS .....                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> Cytométrie (.....) .....                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> Histamine .....                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
| <u>Foie:</u>   | <input type="checkbox"/> Tryptase .....                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> GOT .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> GPT .....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> $\gamma$ GT .....                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
| <u>Rein:</u>   | <input type="checkbox"/> Phosphatase alk. ....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> Créatinine .....                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> Méthylhistaminurie .....                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
| <u>Autres:</u> | <input type="checkbox"/> Autres : .....                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> Médiateurs (IL-4-5-10) .....                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> Complexes immuns circ. ....                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> Biopsie cutanée .....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |
|                | <input type="checkbox"/> Complément .....                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: ..... | <input type="checkbox"/> |

## 2) AU DECOURS:

|   | NEGATIF   | POSITIF  | DOUTEUX                  |
|---|---|--|--------------------------|
| <u>Tests cutanés:</u>                   | <input type="checkbox"/> Prick: .....   | <input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé | <input type="checkbox"/> |
|   | .....   | <input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé | <input type="checkbox"/> |
|   | .....   | <input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> IDR: .....   | <input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé | <input type="checkbox"/> |
|   | .....   | <input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé | <input type="checkbox"/> |
|   | .....   | <input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé | <input type="checkbox"/> |
| <u>Tests sanguins:</u>                  | <input type="checkbox"/> Patch: .....   | <input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé | <input type="checkbox"/> |
|   | .....   | <input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé | <input type="checkbox"/> |
|   | .....   | <input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> IgE totales .....  | <input type="checkbox"/> Valeur: .....                             |                          |
|   | <input type="checkbox"/> IgE spécifiques : <input type="checkbox"/> CAP <input type="checkbox"/> RAST ..... | <input type="checkbox"/> Valeur: .....                             |                          |
|   | .....   | <input type="checkbox"/> Valeur: .....                             |                          |
| <u>Tests cellulaires:</u>               | <input type="checkbox"/> IgG spécifiques/Test de Coombs indir.: .....                                       | <input type="checkbox"/> Valeur: .....                             |                          |
|   | <input type="checkbox"/> Autre: .....   | <input type="checkbox"/> Valeur: .....                             |                          |
|   | <input type="checkbox"/> TTL: .....   | <input type="checkbox"/> SI: .....                                 | <input type="checkbox"/> |
|   | .....   | <input type="checkbox"/> SI: .....                                 | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> Test d'activation des basophiles (préciser : .....                                 | <input type="checkbox"/> Valeur: .....                             | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> CAST: .....  | <input type="checkbox"/> Valeur: .....                             | <input type="checkbox"/> |
| <u>Tests de provocation:</u>            | <input type="checkbox"/> Autre: .....   | <input type="checkbox"/> Valeur: .....                             | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> Anesthésiques locaux : .....   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> AINS : .....   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> Aspirine : .....   | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> Paracétamol : .....  | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> |
|   | <input type="checkbox"/> $\beta$ -lactamines : .....  | <input type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Autres : ..... | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>   |                          |

## CONCLUSIONS:

- Réaction de type I (médiée par les IgE) à : A.....
- Réaction de type II (médiée par les anticorps) à : B.....
- Réaction de type III (à complexes immuns) à : C.....
- Réaction de type IV (cellulaire) à : D.....
- Réaction cytotoxique (cellulaire) à : E.....
- Réaction pseudoallergique à : F.....
- Réaction pharmacologique à : G.....
- Réaction psychologique à : H.....
- Autre: ..... à : I.....

ECHELLE DE PROBABILITE: (marquer la lettre du médicament sur l'échelle)

Très vraisemblable      Vraisemblable      Plausible      Douteux      Exclue / Non cotée

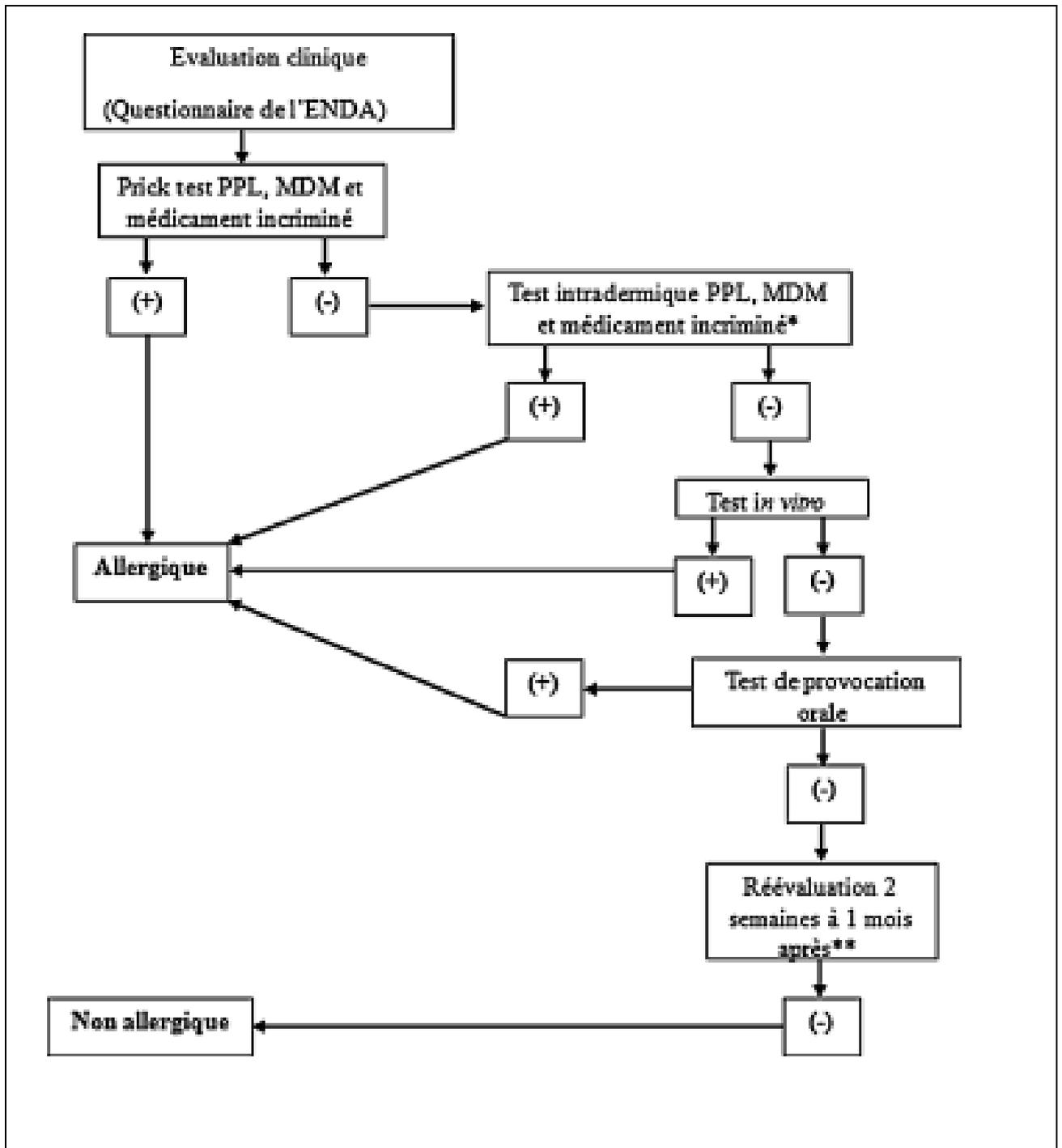
---

**DECLARATION AU CRPV ?**                       Non                       Oui      Score : C:....., S:....., I:.....      Date: .

**REMARQUES:** .....  
.....

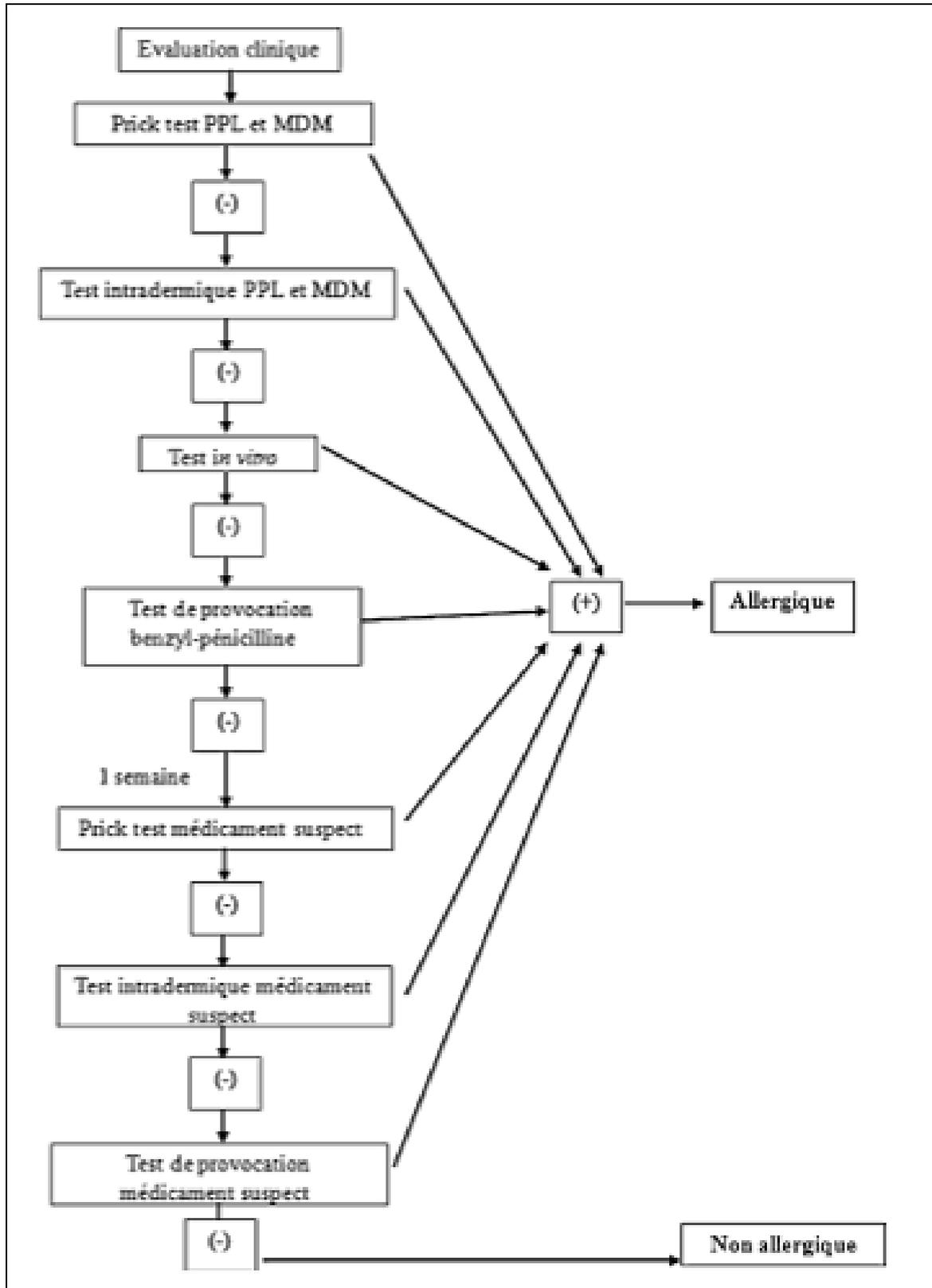
### Annexe 3

#### Algorithme court d'exploration des réactions d'HS immédiates aux BL (21)



## Annexe 4

### Algorithme long d'exploration des réactions d'HS immédiates aux BL (21)



## Annexe 5

# Score SCORTEN (89)

1 point par item :

- ▶ Âge > 40 ans
- ▶ Cancer, hémopathie
- ▶ Décollement cutané > 10 %
- ▶ Pouls > 120
- ▶ Bicarbonate < 20 mmol/l
- ▶ Urée > 10 mmol/l
- ▶ Glycémie > 14 mmol/l

| <b>Score total</b> | <b>Estimation du risque de décès</b> |
|--------------------|--------------------------------------|
| 0-1                | 3 %                                  |
| 2                  | 12 %                                 |
| 3                  | 35 %                                 |
| 4                  | 58 %                                 |
| ≥ 5                | 90 %                                 |

## Annexe 6

# **QUESTIONNAIRE** **« Allergies aux antibiotiques et conseils à l'Officine » diffusé à l'officine et dans mon entourage**



## Allergies aux antibiotiques et conseils à l'Officine

Dans le cadre de ma thèse intitulée « Bêta-lactamines et risques allergiques : Conseils à l'officine », je réalise un questionnaire pour connaître vos allergies, votre attitude à avoir face à une allergie et celles des professionnels de santé. Ce questionnaire est anonyme et y répondre ne prend que quelques minutes.

### **Question 1 :**

*Etes-vous ?*

- Un homme
- Une femme

### **Question 2 :**

*Quelle est votre tranche d'âge ?*

- 0-15 ans
- 16-25 ans
- 26-35 ans
- 36-45 ans
- 46-55 ans
- 56-65 ans
- 66-75 ans
- Supérieure à 75 ans

### **Question 3 :**

*Pour vous, qu'est-ce qu'une allergie suite à la prise d'un antibiotique ? (Plusieurs réponses possibles)*

- Avoir des nausées, des vomissements
- Avoir des diarrhées
- Apparition d'éruptions cutanées (urticaires, boutons...)
- Apparition d'un gonflement (visage, lèvres, gorge...)
- Apparition de gênes respiratoires
- Avoir des maux de tête
- Apparition de démangeaisons
- Apparition de mycoses
- Je ne sais pas
- Autre :.....

### **Question 4 :**

*Etes-vous allergique à un antibiotique ?*

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

*Si oui, à quel(s) antibiotique(s) ? .....*

*Si oui, Avez-vous fait des tests pour confirmer cette allergie ?*

- Oui
- Non

### **Question 5 :**

*Dans votre famille, connaissez-vous des personnes allergiques à un antibiotique ?*

- Oui
- Non

*Si oui, qui dans votre famille ?.....*

*A quel antibiotique cette personne est-elle allergique ?*

.....

**Question 6 :**

*Quand un MEDECIN vous prescrit un antibiotique, vous demande-t-il si vous êtes allergique à cet antibiotique ?*

- Oui
- Non
- Je ne prends jamais d'antibiotique

**Question 7 :**

*Quand un PHARMACIEN vous délivre un antibiotique, vous demande-t-il si vous êtes allergique à cet antibiotique ?*

- Oui
- Non
- Pas concerné

**Question 8 :**

*Votre pharmacien a-t-il déjà remplacé l'antibiotique prescrit sur votre ordonnance par un autre car vous y êtes allergique ?*

- Oui
- Non
- Pas concerné

**Question 9 :**

*Combien de fois par an prenez-vous des antibiotiques en moyenne ?*

- Jamais
- Entre 1 à 2 fois par an
- Entre 3 à 4 fois par an
- Entre 5 à 6 fois par an
- Supérieure à 6 fois par an
- En continu pendant l'année

**Question 10 :**

*Que feriez-vous en cas d'allergie à un antibiotique avec apparition d'urticaire ? (Plusieurs réponses possibles)*

- Je vais aux urgences
- J'appelle mon médecin
- J'appelle mon pharmacien
- J'arrête tout de suite mon traitement sans avis médical
- Je continue mon traitement car cela passera

**Question 11 :**

*Êtes-vous concerné par les critères suivants ? (Plusieurs réponses possibles)*

- Allergies alimentaires
- Asthme allergique
- Allergies (pollens, acariens, graminées, poils chien/chat....)
- Dermatite atopique
- Aucun de ces critères
- Autre :.....

# Références bibliographiques

- 1.J-C Caubet, P.A Eigenman, Allergies aux bêtalactamines chez l'enfant, Rev Med Suisse 2008 ; 4 :1014-7
- 2.Julie-Anne Chemelle, Etude par modélisation moléculaire de l'effet allergène des antibiotiques de la famille des  $\beta$ - lactamines, tant sur le plan immédiat que retardé. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard-Lyon I, 2010
- 3.J.-D. Cavallo, R. Fabre, et al. Bêtalactamines, EMC-Maladies Infectieuses Volume 1 (2004) 129–202
- 4.Gutmann L.; Williamson R., Paroi bactérienne et bêta-lactamines, Med Sci (Paris), 1987, Vol. 3, N° 2; p.75-81
- 5.Roujeinikova A, Crystal structure of the cell wall anchor domain of MotB, a stator component of the bacterial flagellar motor: Implications for peptidoglycan recognition Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jul 29; 105(30):10348-53.
- 6.Prescott, Harley, Klein Willey, Sherwood, Woolverton. Microbiologie, 3<sup>ème</sup> Edition, 2010 ; p.56-57
- 7.Sébastien Faure, Les pénicillines, Actualités Pharmaceutiques, Volume 47, Issue 476, Aout 2008, Pages 43-46
- 8.Nicolas JF, Cousin F., Thiovolet, Immunologie clinique et Allergologie, John Libbey, Eurotext, Paris, 2002, p 117
- 9.Birnbaum J., Verloet D., Allergie aux pénicillines, Rev Fr Allergol, 1997, 37 (1):29–35
- 10.Porter and H. Jick. Drug-induced anaphylaxis, convulsions, deafness, and extrapyramidal symptoms. The Lancet, Volume 309, Issue 8011, 12 March 1977, Pages 587-588
- 11.Catherine Gaudy, Jacques Buxeraud, Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique, Elsevier, 2005, p-37-50
- 12.Ipsos, Les antibiotiques et leurs effets indésirables, une enquête Ipsos 2015, Le quotidien des pharmaciens, Janvier 2016, p.3-4
- 13.Immunologie fondamentale [Texte imprimé] : 2e cycle des études de médecine, de pharmacie et d'odontologie / Jean-Claude Homberg
- 14.Laxenaire M-C, Mertes P-M. Accidents anaphylactiques. EMC - Médecine. févr 2004;1(1):59-69.

- 15.A.-L.Rival-Tringali, N. Gunera-Saad, F. Bérard, J.-F. Nicolas, Que faire devant une allergie médicamenteuse ? Décision thérapeutique en médecine générale, n°31, mai 2006
- 16.Elodie Autegarden. Le dépistage des allergies à la pénicilline en médecine générale : validation d'un arbre décisionnel simplifié auprès d'un centre d'allergologie de référence. Allergologie. 2013.
- 17.M.R. Nendaz, A. Perrier, Diagnostic test: sensitivity, specificity positive predictive value, negative value, Revue des Maladies Respiratoires, Vol 21, N° 2 - avril 2004, pp. 390-393
- 18.La revue du praticien, « Hypersensibilité aux médicaments » Vol. 65 \_  
Septembre 2015
- 19.Chaves, M. J. Torres and al., « Natural killer–dendritic cell interaction in lymphocyte responses in hypersensitivity reactions to betalactams ». European journal of allergy and clinical immunology
- 20.H.Haouichat, L.Guénard et al., Skin tests in the investigation of penicillin allergy. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Volume 42, Issue 8, December 2002, Pages 779-792
- 21.A.Chaabane, K.Aouam et al. Allergy to betalactams: Myth and realities. Medecine et maladies infectieuses 39 (2009) 278-287
- 22.J.-L. Bourrain, Methodology for rapid readout tests, Annales de dermatologie et de vénéréologie (2009) 136, 661—667
- 23.D. Comte, S.Petitpierre et al. Allergie aux  $\beta$ -lactamines, Rev Med Suisse 2012;836-842
- 24.Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, 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; 22:411–8.
- 25.Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013; 68:702–12.
- 26.Collège des Enseignants en Dermatologie de France. Tests cutanés allergologiques. Mai 2011.
- 27.Blanca M, Mayorga C et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. Allergy. 2001 Sep;56(9):862-70.
- 28.Romano A., Gseta F., Valluzi RL. et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins : Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams an carbapenems. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 994-9.

- 29.C.Ponvert. Diagnosis of allergic and non-allergic hypersensitivity reactions to commonly used drugs and biological substances in children: Diagnostic algorithm. *Archives de pédiatrie* 18 (2011) 486-492
- 30.P.Demoly, V.Piette, D. Messaad, Diagnostic de l'allergie médicamenteuse : quels tests et dans quelles circonstances, *Revue Maladie Respiratoire*, 19, 260-262.
- 31.Tchen T; Reguliai Z et al., Usefulness of skin testing in cutaneous drug eruptions in routine practice. *Contact Dermatol* 2009; 61: 138-44.
- 32.Park MA, Koch CA et al, Increased adverse drug reactions to cephalosporins in penicillin-allergic patients with positive penicillin skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2010 ; 153 :268-73.
- 33.J.A Cornejo-Garcia, R-M. Guéant-Rodriguez et al, Biological and genetic determinants of atopy are predictors of immediate-type to betalactams, in Spain. *Allergy* 67 (2012) 1181-1185
- 34.P.Demoly, Diagnosis of antibiotic allergy, *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 48 (2008) S32-S38
- 35.A.Barbaud. Prise en charge globale des toxidermies. *Annales de dermatologie et de Vénérologie*, Volume 134, Issue 4, Part 1, April 2007, Pages 391-401.
- 36.Vanderlinden P. Skin Reactions to Antibacterial Agents in General Practice. *Journal of Clinical Epidemiology*. Août 1998;51(8):703-708.
- 37.Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions . Proposed by the Working party of the ESCD for the study of skin testing in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. déc 2001;45(6):321-328.
- 38.Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854-863.
- 39.A. Ouazana, M. François et al., Attitude of practitioners towards drug allergies. Comparison between general practitioners' and allergists' attitudes. A qualitative study. *Revue Française d'Allergologie*. Février 2015, 55 (1), 13-22
- 40.Céline Beauvillaina, Martine Drouet et al. Le test d'activation des basophiles, *Revue francophone des laboratoires*. Juillet/Aout 2008 –n°404 : 67-77
- 41.Zambonino, Corzo and al. Diagnostic evaluation of hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in a large population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014: 25: 80-87.
- 42.Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, de Weck A, Aberer W. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72

43. Demoly Pascal, Hillaire-buys Dominique, Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses, Médecine/Sciences 2003, 19 :327
44. Belliveau Paul P., Omalizumab: A Monoclonal Anti-IgE Antibody, Medscape
45. Torres J, Romano A, Mayorga C, Carmen M, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. Allergy. sept 2001;56(9):850-856.
46. Mertes Paul-Michel, Guéant JL, Demoly Pascal, L'allergie aux antibiotiques, Pathologies Infectieuses, MAPAR 2007, p 536-546.
47. C. Ponvert, P. Scheinmann, Bêtalactamines : réactions allergiques et pseudoallergiques, Journal de pédiatrie et de puériculture 17 (2004) 65-74.
48. Analyses d'articles, Réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux médicaments. Partie 1 : épidémiologie, génétique, physiopathologie, diagnostic, prévention, médicaments anti-infectieux, Revue française d'allergologie 51 (2011) 458-468
49. P. Demoly, B. Arnaud, Explorations biologiques des allergies médicamenteuses, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 44 (2004) 450-455.
50. Amans Jean Marc, Evaluation du surcoût des allergies à la pénicilline en médecine générale, thèse Docteur en Médecine, 15 novembre 2001.
51. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy. févr 2009;64(2):183-193.

## Références électroniques

52. Hoai-Bich CO MINH, Pascal DEMOLY, Méthodologie et préparation des tests cutanés : prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate, Diagnostic de l'allergie aux médicaments John Libbey Eurotext, Paris © 2005, pp. 41-52.  
PDF disponible en ligne :  
[http://allergo.lyon.inserm.fr/SAM/bibliographie/09\\_CoMinh-Demoly.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/SAM/bibliographie/09_CoMinh-Demoly.pdf).  
Consulté le 27/08/2016.
53. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (novembre 2014) L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2013. Repéré à : Http :  
[//www.ansm.sante.fr/.../1/.../ANSM\\_rapport\\_consommation\\_antibio+2013.pdf](http://www.ansm.sante.fr/.../1/.../ANSM_rapport_consommation_antibio+2013.pdf).  
Consulté le 31/05/2015
54. Les antibiotiques sont-ils vraiment efficaces ? Disponible sur :  
<http://lesantibiotiques-lapenicilline.e-monsite.com/pages/ii-le-fonctionnement.html>. Consulté le 23/10/2016.
55. F. Van Bambeke – B. Marquez. Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne. (2008-2009) PDF disponible en ligne :  
<http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2009-2010/vanbambeke/02-beta-lactames-BW-2.pdf>. Consulté le 27/08/2016.
56. Développement et généralisation de la pénicilline pendant la seconde guerre mondiale PDF disponible en ligne : <http://tpegroupe23.weebly.com/mode-de-fonctionnement.html>. Consulté le 21/11/2016.
57. Wikipédia en ligne :  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/P%C3%A9nicilline#/media/File:Penicillin-G.png>
58. Wikipédia en ligne :  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Benzathine\\_benzylp%C3%A9nicilline#/media/File:Benzylopenicillin-Benzathin\\_Structural\\_Formula\\_V.1.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Benzathine_benzylp%C3%A9nicilline#/media/File:Benzylopenicillin-Benzathin_Structural_Formula_V.1.svg) Consulté le 23/10/2016.
59. Wikipédia en ligne :  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Ph%C3%A9noxym%C3%A9thylp%C3%A9nicilline#/media/File:Penicillin-V-2D-skeletal.png>. Consulté le 23/10/2016.
60. Wikipédia en ligne :  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Oxacillin#/media/File:Oxacillin\\_skeletal.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Oxacillin#/media/File:Oxacillin_skeletal.svg).  
Consulté le 23/10/2016.
61. Wikipédia en ligne :  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Cloxacilline#/media/File:Cloxacillin.svg>. Consulté le 23/10/2016.
62. Wikipédia en ligne :  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Ampicilline#/media/File:Ampicillin\\_structure.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ampicilline#/media/File:Ampicillin_structure.svg).  
Consulté le 23/10/2016.

63. Wikipédia en ligne :  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Amoxicilline#/media/File:Amoxicillin-2D-skeletal.png>. Consulté le 23/10/2016.
64. Wikipédia en ligne :  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Ticarcline#/media/File:Ticarcillin.svg>. Consulté le 23/10/2016.
65. Wikipédia en ligne :  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Pip%C3%A9racilline#/media/File:Piperacillin.svg>
66. Wikipédia en ligne :  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide\\_clavulanique#/media/File:Clavulanic\\_acid\\_structure.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_clavulanique#/media/File:Clavulanic_acid_structure.svg). Consulté le 23/10/2016.
67. [http://images.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.cic.klte.hu%2F~gundat%2Fblac3afe.gif&imgrefurl=http%3A%2F%2Fmissearthschweiz.ch%2Fwp-content%2Fgallery%2F2008%2Fantibiotics%2Faugmentin%2Fcvsaugmentin-457mg-price.html&h=200&w=587&tbnid=JnRIgR-08L-A\\_M%3A&docid=BV7L95e\\_Lcl13M&ei=P0kbWNXPG4PaUZWUifgO&tbnid=isc h&iact=rc&uact=3&dur=515&page=0&start=0&ndsp=40&ved=0ahUKEwiV67HT5YzQAhUDbRQKHRVKAu8QMwgfKAlwAg&bih=950&biw=1920](http://images.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.cic.klte.hu%2F~gundat%2Fblac3afe.gif&imgrefurl=http%3A%2F%2Fmissearthschweiz.ch%2Fwp-content%2Fgallery%2F2008%2Fantibiotics%2Faugmentin%2Fcvsaugmentin-457mg-price.html&h=200&w=587&tbnid=JnRIgR-08L-A_M%3A&docid=BV7L95e_Lcl13M&ei=P0kbWNXPG4PaUZWUifgO&tbnid=isc h&iact=rc&uact=3&dur=515&page=0&start=0&ndsp=40&ved=0ahUKEwiV67HT5YzQAhUDbRQKHRVKAu8QMwgfKAlwAg&bih=950&biw=1920). Consulté le 23/10/2016.
68. Wikipédia en ligne :  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Tazobactam#/media/File:Tazobactam\\_structure.svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Tazobactam#/media/File:Tazobactam_structure.svg). Consulté le 23/10/2016.
69. Wikipédia en ligne :  
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Sulbactam#/media/File:Sulbactam.svg>. Consulté le 23/10/2016.
70. eVidal en ligne. Consulté le 31/05/2015.
71. B-Lactames et apparentés, PDF disponible à l'adresse suivante :  
<http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/24-beta-lactamines.pdf>. Consulté le 17/07/2016.
72. Définition « allergie » sur le site ameli.fr, disponible à l'adresse suivante :  
<http://www.ameli-sante.fr/allergies/quest-ce-quune-allergie.html>. Consulté le 10/07/2016.
73. Définition réponse immunitaire humorale et cellulaire, Encyclopédie Larousse Médicale, disponible à l'adresse suivante :  
[http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/r%C3%A9ponse\\_immunitaire/15829](http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/r%C3%A9ponse_immunitaire/15829). Consulté le 10/07/2016
74. Le diagnostic de l'allergie. <https://allergies.afpral.fr/allergie/decouvrir-les-allergies/diagnostic>. Consulté le 12/11/2016.

- 75.M.Vigan. Patch test Reading. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2009) 136, 606—609. Disponible sur internet le 23 juillet 2009. [[http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatologie/12.3.Lecture\\_tests\\_epicutanes.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatologie/12.3.Lecture_tests_epicutanes.pdf)]. Consulté le 26/06/2016.
- 76.Référentiel de certification par essai de type des logiciels d'aide à la dispensation en officine, Haute Autorité de Santé, Version 2016.1, PDF disponible à l'adresse suivante : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/referentiel\\_lad\\_officine100216.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/referentiel_lad_officine100216.pdf). Consulté le 29/10/2016.
- 77.Article R4235-48 du CSP, version en vigueur au 8 août 2004, disponible à l'adresse suivante : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913703&cidTexte=LEGITEXT000006072665>. Consulté le 29/10/2016.
- 78.L'ordonnance et les règles de prescription des médicaments, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, disponible à l'adresse suivante : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/ordonnance.html>. Consulté le 29/10/2016.
- 79.Paul Rouzair, Laure Denis et al., Test d'activation des basophiles dans l'allergie aux médicaments : intérêts et limites, Laboratoire Immulogie du Centre Hospitalier Universitaire Lyon-Sud, 18 février. PDF disponible en ligne à l'adresse suivante : [http://allergo.lyon.inserm.fr/desc\\_2010/TEST\\_ACTIVATION\\_BASOPHILE\\_S\\_25-02-10.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/desc_2010/TEST_ACTIVATION_BASOPHILE_S_25-02-10.pdf). Consulté le 27/10/2016.
- 80.Christine Bouz, Test d'activation des basophiles, Juin 2016, disponible à l'adresse suivante : <http://www.biomnis.com/biomnis-live/lumi%C3%A8re-sur/test-dactivation-basophiles/>. Consulté le 27/10/2016.
- 81.JL Guéant et coll. J Allergy Clin Immunol, Allergie à la pénicilline, une affaire de gènes, Edition en ligne du 12 septembre 2014, disponible à l'adresse suivante : <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/allergie-a-la-penicilline-une-affaire-de-genes>. Consulté le 30/06/2016.
- 82.Audrey Vachon, Votre expérience avec un outil clinique pour une meilleure gestion des allergies croisées potentielles entre bêta-lactamines., Pharmaactuel, Vol. 48, No. 2, 2015, disponible à l'adresse suivante : <http://www.pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1019/795#s1-pharm-48-98>. Consulté le 30/06/2016.
- 83.Questionnaire ENDA disponible en ligne : [http://www.eaaci.org/attachments/669\\_French-ENDA-Questionnaire.pdf](http://www.eaaci.org/attachments/669_French-ENDA-Questionnaire.pdf). Consulté le 30/06/2016.
- 84.Léonard Anne Sophie, Pr. Nicolas Jean François et al. Centre Hospitalier Lyon-Sud - Allergies aux aliments et aux médicaments, disponible en ligne : <http://www.chu-lyon.fr/web/2959>. Consulté le 10/07/2016.

85. Dr Durox Hélène, CHU Limoges, juin 2014, Effets secondaires dermatologiques des antibiotiques, PDF disponible à l'adresse suivante : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI14/2014-JNI-Effets-secondaires-dermatologiques-des-antibiotiques.pdf>. Consulté le 07/11/2016.
86. Collège National des Enseignants de Dermatologie, Item 181 : Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Toxidermies ou réactions cutanées médicamenteuses, support de cours 2010-2011, PDF disponible en ligne à l'adresse suivante : [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_30/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_30/site/html/cours.pdf). Consulté le 07/11/2016.
87. Toxidermies de Stevens Johnson et de Lyell, CHU Hôpitaux de Rouen, disponible à l'adresse suivante : [http://www3.chu-rouen.fr/Internet/professionnelSante/infos\\_medicales/toxidermie/pathologies/stevens/](http://www3.chu-rouen.fr/Internet/professionnelSante/infos_medicales/toxidermie/pathologies/stevens/). Consulté le 30/06/2016.
88. Professeur Mohamed Denguezli, Le syndrome de Lyell, Atlas de dermatologie en ligne : <http://www.atlas-dermato.org/atlas/lyellfin.htm>
89. Haute Autorité de Santé. Nécrolyse épidermique toxique (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) Protocole national de diagnostic et de soins. Juin 2010, disponible en ligne : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald\\_31\\_pnds\\_sjs\\_lyell\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald_31_pnds_sjs_lyell_web.pdf). Consulté le 30/06/2016.
90. Quand penser à une hypersensibilité aux bêta-lactamines? Stratégie diagnostique chez l'enfant, 10 Septembre 2015, CHU Toulouse, PDF disponible à l'adresse suivante : [http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/7-\\_quand\\_penser\\_a\\_une\\_allergie\\_aux\\_beta-lactamines.\\_dr\\_a.martin-blondel.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/7-_quand_penser_a_une_allergie_aux_beta-lactamines._dr_a.martin-blondel.pdf). Consulté le 30/06/2016.
91. Haute Autorité de Santé, Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques, Mai 2005, Dosage\_IgE\_rap.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cité 21 avr 2012]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage\\_IgE\\_rap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosage_IgE_rap.pdf). Consulté le 24/09/2016.
92. Cabinet d'Immunologie et d'Allergologie PAIANO, Juin 2012, disponible en ligne à l'adresse suivante : [http://www.immunologie-allergologie-paiano.ch/system/storage/71/71/f/78/TESTS\\_DE\\_PROVOCATION-PAIANO-GENEVE.pdf](http://www.immunologie-allergologie-paiano.ch/system/storage/71/71/f/78/TESTS_DE_PROVOCATION-PAIANO-GENEVE.pdf). Consulté le 07/11/2016
93. Dr LE QUANG Diane, Service allergeo anesthésie, CH Lyon Sud, Choc anaphylactique, PDF disponible en ligne : [http://allergo.lyon.inserm.fr/2015\\_DESC/CHOC\\_ANAPHYLACTIQUE\\_2015\\_S L.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/2015_DESC/CHOC_ANAPHYLACTIQUE_2015_S L.pdf). Consulté le 30/10/16.

94. Prise en charge d'un choc anaphylactique, Recommandations pour la pratique clinique – SFAR - édition 2010, PDF disponible en ligne :  
[http://www.sfar.org/wp-content/uploads/2015/07/Choc\\_Anaphylactique\\_SFAR\\_2010.pdf](http://www.sfar.org/wp-content/uploads/2015/07/Choc_Anaphylactique_SFAR_2010.pdf)
95. Questionnaire réalisé avec "Google Forms", disponible en ligne:  
<https://docs.google.com/forms/d/17kM4-07qUhcD1YAIXG2al4iUxcoPe7WADZeUMeflops/viewform>. Réalisé le 03/07/2016.
96. Elodie Lavigne, L'allergie des médicaments est très répandue, Planète santé, mai 2014, disponible en ligne à l'adresse suivante:  
<http://www.planetesante.ch/Magazine/Autour-de-la-maladie/Allergie-medicamenteuse/L-allergie-aux-medicaments-est-tres-repandue>. Consulté le 07/11/2016.
97. Carnet de santé "Allergies", page 5 en ligne: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet\\_de\\_sante.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/carnet_de_sante.pdf). Consulté le 09/09/2016.
98. Medical Dictionary, 2009 Farlex and Partners, définition patch test:  
<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/patch+test>. Consulté le 20/10/2016.
99. Dr LUMPP Marie, Qu'est-ce que l'allergie ?, Aymelle Santé, disponible en ligne à l'adresse suivante : <http://www.aymelle-sante.com/qu-est-ce-que-l-allergie/>  
Consulté le 01/11/2016.
100. Tests allergiques cutanés, Service pneumologie, Cliniques Universitaires Saint Luc UCL Bruxelles, disponible en ligne :  
<http://www.saintluc.be/services/medicaux/pneumologie/allergies.php>. Consulté le 06/11/16.
101. <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/art/32618.html>. Consulté le 27/11/2016.
102. Inserm, Tests allergologiques cutanés, PDF disponible en ligne :  
[http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches\\_patientes/Fiche2.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches_patientes/Fiche2.pdf). Consulté le 01/12/2016.



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : MARIS PAULINE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 14 / 12 / 2016 à 18.h.15. Amphithéâtre ou salle : Amphi PAULINE  
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ROGER Prénom : NADINE

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....

Date : 14/11/2016  
Signature: Roger

Avis du Président de Jury

Nom : NEUT Prénom : Christel

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....

Date : 14/11/2016  
Signature: NEUT

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

**Nom : MARIS**  
**Prénom : Pauline**

**Titre de la thèse :**

**Bêta-lactamines et risques allergiques : conseils à l'officine**

**Mots-clés :** Antibiotiques,  $\beta$ -lactamines, pénicillines, hypersensibilité, allergie médicamenteuse, choc anaphylactique, œdème de Quincke, toxidermies, tests cutanés, rôle du pharmacien

---

**Résumé :**

**Une allergie aux  $\beta$ -lactamines, notamment aux pénicillines est rapportée spontanément par 5 à 10 % des patients. Pour autant, seulement 10 à 15 % de ces patients ont une allergie prouvée par des tests allergologiques. Ces tests allergologiques sont classés en deux catégories : les tests in vitro et les tests in vivo.**

**Il faut également différencier l'hypersensibilité de l'intolérance aux pénicillines, les deux critères sont bien souvent confondus par le patient. L'hypersensibilité se manifeste par une urticaire, un œdème ou par une toxidermie. Quant à l'intolérance, il s'agit de vomissements, diarrhées, mycoses.**

**Le pharmacien d'officine a un rôle à jouer pour détecter les signes d'hypersensibilité à une pénicilline chez un patient, savoir le sensibiliser et l'orienter vers un allergologue. Le but étant de lui éviter toute perte de chance en prescrivant une alternative thérapeutique qui peut être moins efficace et plus toxique.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame NEUT Christel, Maître de Conférences en Bactériologie, Université Lille II

**Assesseur :** Madame ROGER Nadine, Maître de Conférences en Immunologie, Université Lille II

**Membre extérieur:** Madame FRANCOIS Anne-Clotilde, Docteur en pharmacie, Pharmacien adjoint