



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Article original

Impact du bilan d'allergie aux bêta-lactamines sur les médecins généralistes dans une cohorte de 154 patients

The impact of allergy to beta-lactam antibiotics on general practitioners and patients in a cohort of 154 French patients

M. Ben Hayoun^{a,*}, T. Bourrier^b, C. Pognonec^a, C. Sanfiorenzo^a, C.H. Marquette^a, S. Leroy^a

^a Service de pneumologie, hôpital universitaire, CHU Pasteur, 30, avenue de la Voie-Romaine, CS 51069, 06002 Nice, France

^b Service de pédiatrie, hôpital universitaire, 06200 Nice, France

Reçu le 24 septembre 2014 ; accepté le 10 juin 2015

Résumé

Introduction. – Après un bilan allergologique aux β -lactamines (β L), seulement 10 à 15 % des patients sont réellement allergiques. Les conséquences pratiques de ce bilan allergologique, pour les médecins généralistes (MG), les pédiatres ou les patients, ont été évaluées.

Matériel et méthode. – Cette étude a été conduite sur 2 années consécutives au CHU de Nice en pneumologie et pédiatrie. Elle a inclus 126 adultes et 28 enfants admis pour suspicion de réaction d'hypersensibilité aux β L. Les résultats de ce bilan allergologique ont été recueillis. Par la suite, un questionnaire téléphonique a été appliqué prospectivement par le même investigateur auprès des MG, pédiatres ou des patients afin de recueillir la compréhension du statut allergologique, l'impact sur les prescriptions d'antibiotiques et leurs critères de sélection pour référer de nouveaux patients.

Résultats. – Un cinquième des patients inclus étaient allergiques aux β L. L'étude des données sociodémographiques et cliniques n'a pas identifié de profil type du patient allergique. La gravité des réactions et le délai de la consultation ne préjugeaient pas d'une allergie vraie. L'allergie prouvée aux β L ne posait aucun problème d'interprétation pour les MG. À l'inverse, chez les adultes présentant un bilan négatif, 33 % des MG et 28 % des patients étaient inquiets à l'idée de réintroduire un β L.

Conclusion. – Une démarche standardisée de prise en charge de l'allergie aux β L identifie 20 % d'allergiques vrais. Pour les non-allergiques, l'interprétation et les conséquences de ce bilan en médecine générale nécessitent une meilleure compréhension de cette procédure afin de supprimer les craintes de réactions allergiques malgré un bilan allergologique négatif et de diminuer le coût des antibiotiques alternatifs.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : β -lactamine ; Hypersensibilité ; Allergie ; Médecin généraliste ; Antibiotique

Abstract

Introduction. – Only 10 to 15% of patients seen in consultation for possible beta-lactam (β L) allergy are found to be allergic to one of these antibiotics. The aim of this study was to investigate the practical consequences of such consultations on general practitioners (GPs), pediatricians and on the patients themselves.

Material and methods. – From January 1, 2011 to December 31, 2012, 126 adults and 28 children were admitted to the Pulmonary and Pediatrics services of a French University Hospital for investigation of a suspected allergy to a β L antibiotic. A thorough allergy workup was conducted on all the patients. The allergic status, the impact on prescriptions and the criteria used by the physicians to refer such patients for consultation were subsequently collected from each referring GP and pediatrician. The patient's hospital physician used a phone questionnaire to investigate their patients' post-hospitalization reactions.

Results. – One fifth of the population was found to be allergic to a β L. There was no difference the age, sex ratio, past history and clinical reactions between the allergic and non-allergic patients. In addition, no significant relationship was found between the patient's clinical reaction, time to consult and allergic status. Both physicians and patients understood very well the patient's allergic status and its consequences, e.g., an alternative

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : benhayounmichele@hotmail.fr (M. Ben Hayoun).

antibiotic. With respect to the non-allergic adult patients, 2 years later, 33% of GPs and 28% of patients were nevertheless still worried about the possible re-introduction of a β L.

Conclusion. – In a standardized study of patients admitted to a hospital for suspected allergy to a β L antibiotic, only 20% were found to be allergic. Physicians and patients understood that for such patients, non- β L antibiotics would be required in the future. Concerning non- β L allergic patients and their physicians, both need a better understanding of their concerns about the possibility of β L allergy when an antibiotic is needed in the future.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: Beta-lactam antibiotics; Allergy; Patients; General practitioners; Pediatricians

1. Introduction

Les β -lactamines (β L) sont les médicaments les plus fréquemment responsables d'allergie. Cinq à dix pour cent des patients rapportent spontanément « une allergie à la pénicilline ». Pour autant, seulement 10 à 15 % de ces mêmes patients présentent une allergie prouvée par des tests allergologiques positifs [1–4]. Les 85 % restants sont donc suspects d'être allergiques à tort et se privent d'une classe d'antibiotique importante. En effet, les β L sont actives sur la plupart des germes les plus courants et constituent ainsi le traitement de première intention d'un grand nombre de pathologies rencontrées en médecine générale [1]. Comparativement à d'autres classes d'antibiotiques, leur coût est plus faible et l'émergence de bactéries résistantes est moindre [5]. Preston et al. ont étudié 97 patients ayant une notion d'allergie aux β L dans leurs antécédents et qui avaient besoin d'un traitement par antibiotique pour une infection habituellement traitée par des β L. Moins de 10 % des patients ont eu des tests allergologiques pour confirmer ou non cette notion d'allergie, et plus de 50 % ont eu une alternative thérapeutique plus chère [6]. Dans un récent article anglais, il a été calculé le coût supplémentaire que représentait un patient suspect d'allergie aux β L dans un hôpital : 108 euros/patient [7]. Il nous a donc semblé opportun d'évaluer la place du médecin généraliste (MG) dans la prise en charge de l'allergie aux β L, cela en aval et en amont de la réalisation du bilan allergologique. Les objectifs de cette étude ont été :

- d'identifier le profil des patients adressés pour suspicion d'allergie aux β L ;
- d'analyser l'interprétation du bilan allergologique par le MG et/ou les patients eux-mêmes ;
- enfin, d'étudier les conséquences pratiques de ces explorations pour le MG sur l'adressage de nouveaux patients.

2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude prospective portant à la fois sur une population pédiatrique et adulte, au CHU de Nice. Du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2012, tous les patients admis pour exploration d'une hypersensibilité aux β L ont été inclus. Par la suite, un questionnaire téléphonique a été appliqué auprès des MG ou pédiatres.

2.1. Patients

Tous les patients ayant été pris en charge pour une exploration allergologique vis-à-vis des β L au CHU de Nice ont été inclus, hormis ceux pour lesquels les dossiers cliniques étaient incomplets ou manquants. La première étape de l'étude consistait en un recueil rétrospectif des caractéristiques des patients à partir de leurs dossiers médicaux. Nous avons recueilli les données démographiques, les caractéristiques médicales, les antécédents personnels atopiques et les antécédents familiaux d'allergie aux β L. Les caractéristiques de l'épisode suspecté comme allergique ont été recueillies grâce au questionnaire Européen de l'ENDA [8]. Après avoir donné une information claire au patient ou au représentant légal, avoir recueilli leur consentement, l'exploration allergologique était réalisée en hôpital de jour après mise en place d'une perfusion de sécurité. Ce bilan comprenait : les tests cutanés à type d'IDRs à lectures retardées et des patchs tests en cas de suspicion d'allergie retardée, et/ou des prick test et IDR à lecture immédiate en cas de suspicion d'allergie immédiate. Les β L testés correspondaient à une batterie qui comprenait de façon quasi systématique : pénicilline G, amoxicilline, ceftriaxone, et céfuroxime pour les adultes et amoxicilline, ceftriaxone ou céfuroxime chez les enfants, ainsi que la β L suspectée si celle-ci était différente. Les concentrations maximales des tests cutanés respectaient les recommandations de l'époque de l'ENDA/EAACI de 2003 [9] : pénicilline G : 10 000–25 000 U/mL, amoxicilline : 20 à 25 mg/mL, céphalosporines : 1 à 2 mg/mL. En cas de négativité des tests cutanés, le bilan se poursuivait par un test de provocation oral (TPO). L'antibiotique choisi était alors la β L initialement suspectée ou à défaut l'amoxicilline. En cas de tests cutanés positifs pour les pénicillines ou les céphalosporines, le TPO était réalisé avec la classe restante. L'ensemble des résultats des tests allergologiques cutanés et des TPO ont été relevés. Une réaction clinique était qualifiée de grave lorsqu'il s'agissait : d'un œdème de Quincke, d'un choc anaphylactique ou d'une crise d'asthme (grade II à IV de la classification de Mueller). Tous les MG, pédiatres, patients/parents recevaient un compte rendu complet du bilan allergologique.

2.2. Questionnaire téléphonique prospectif

La seconde étape de l'étude a donc consisté en un questionnaire téléphonique systématique auprès des MG/pédiatres ou bien à défaut des patients/parents eux-mêmes si le MG/pédiatre

Questionnaire n°1 destiné aux MG / pédiatres : En cas de bilan allergologique négatif :
1) La conclusion du bilan allergologique de Mr X, que vous avez dû recevoir, était-elle claire ? 2) Depuis le bilan allergologique, Mr X a-t-il eu besoin d'antibiotique ? - si oui : avez-vous utilisé une β -lactamine ? Si non : pourquoi ? - si non : pensez vous que vous lui prescrirez dans le futur une β -lactamine ? Si non : pourquoi ? 3) Après ce bilan, pensez-vous adresser d'autres patients faire ce même bilan ? 4) Sélectionnez vous vos patients selon certains critères avant de les adresser à un bilan allergologique aux β -lactamines ?
Questionnaire n°2 destiné aux MG / pédiatres : En cas de bilan allergologique positif :
1) Après ce bilan, pensez-vous adresser d'autres patients faire ce même bilan ? 2) Sélectionnez vous vos patients selon certains critères avant de les adresser à un bilan allergologique aux β -lactamines ?
Questionnaire n°3 destiné aux patients / parents :
1) Quelle est la conclusion de votre bilan allergologique ? 2) Avez-vous eu besoin d'antibiotique depuis ce bilan ? - si oui : avez-vous pris une β -lactamine ? - si non : pourquoi ? Qu'en pense votre médecin généraliste ?

Fig. 1. Questionnaires téléphoniques auprès des MG/pédiatres, ou à défaut des patients/parents.

n'était pas joignable. Ce questionnaire a été appliqué par le même investigateur. La formulation des questions était différente et adaptée pour les patients. Il permettait d'analyser l'interprétation faite du bilan allergologique aux β L, ainsi que les critères de sélection utilisés par les médecins avant d'adresser de nouveaux patients. Les questionnaires sont détaillés sur la Fig. 1.

2.3. Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont exprimées en fréquence et pourcentage et les variables quantitatives en moyenne et écart-type. Les comparaisons entre les patients allergiques et non allergiques aux β L pour les caractéristiques sociodémographiques et cliniques pour les variables nominales ont été faites au moyen du test de Fisher si le test du χ^2 était non applicable. Pour les variables continues, utilisation du test t de Student. Les résultats sont considérés comme significatifs pour un intervalle de confiance de 95 % ($p < 0,05$). Les statistiques ont été calculées avec le logiciel StatView version 5.0.

3. Résultats

3.1. Population

Sur cette période de 2 années consécutives, 141 adultes et 33 enfants étaient éligibles. Parmi eux, 15 adultes et 5 enfants étaient exclus pour manque d'information dans le dossier médical. Au total, 126 adultes et 28 enfants étaient inclus dans l'étude (Fig. 2). L'ensemble des caractéristiques des patients est représenté dans le Tableau 1. Concernant les données démographiques des patients, 63 % des patients avaient plus de 50 ans. Une nette majorité de femmes était retrouvée : le sex-ratio était de 2,8 chez les adultes et 2,5 chez les enfants. Dans 29 % des cas, le médecin à l'origine de la demande de la réalisation du bilan allergologique était leur MG et pour 44 % un médecin

spécialiste, le plus souvent un anesthésiste. Pour les enfants, 100 % étaient adressés par leur pédiatre ou MG. Concernant l'antibiotique suspecté, il s'agissait, pour 44 % des adultes et 74 % des enfants, de l'amoxicilline $\pm$ acide clavulanique.

3.2. Résultats du bilan allergologique

Une allergie aux β L a été prouvée chez 20,6 % des adultes et 21,4 % des enfants. Chez les enfants, les demandes de bilan pour réaction retardée étaient nettement plus importantes que chez les adultes : 71 % contre 33 %. Après bilan allergologique, les allergies retardées étaient plus fréquentes chez les adultes que chez les enfants, 34 % contre 16 %. Pour l'âge ou le sexe, il n'y avait pas de différence significative entre les patients allergiques et non allergiques (Fig. 3). Il en va de même pour les antécédents personnels d'atopie, excepté l'asthme, et pour les antécédents familiaux d'allergie aux bêta-lactamines. L'asthme était retrouvé comme facteur protecteur vis-à-vis de l'allergie aux β L, et cela de façon significative. Il est important de préciser que les antécédents des patients ont été recueillis uniquement grâce à l'interrogatoire, aucun test diagnostique n'a été réalisé afin d'étayer les dires des patients (exemple exploration fonctionnelle respiratoire pour l'asthme). Concernant les caractéristiques de l'épisode allergique, aucune relation significative n'a été retrouvée entre la gravité de la réaction clinique initiale, le délai de consultation, et le fait d'avoir un bilan allergologique positif. Pour les patients allergiques, l'antibiotique suspecté initialement par le patient était concordant dans 88 % des cas pour les adultes et 100 % des cas pour les enfants (Tableau 2).

3.3. Questionnaire prospectif téléphonique

Le questionnaire a pu être complété par les MG pour 80 patients adultes sur 126. Lorsque le MG n'était pas en mesure de répondre, le patient lui-même a été contacté. Ceci a

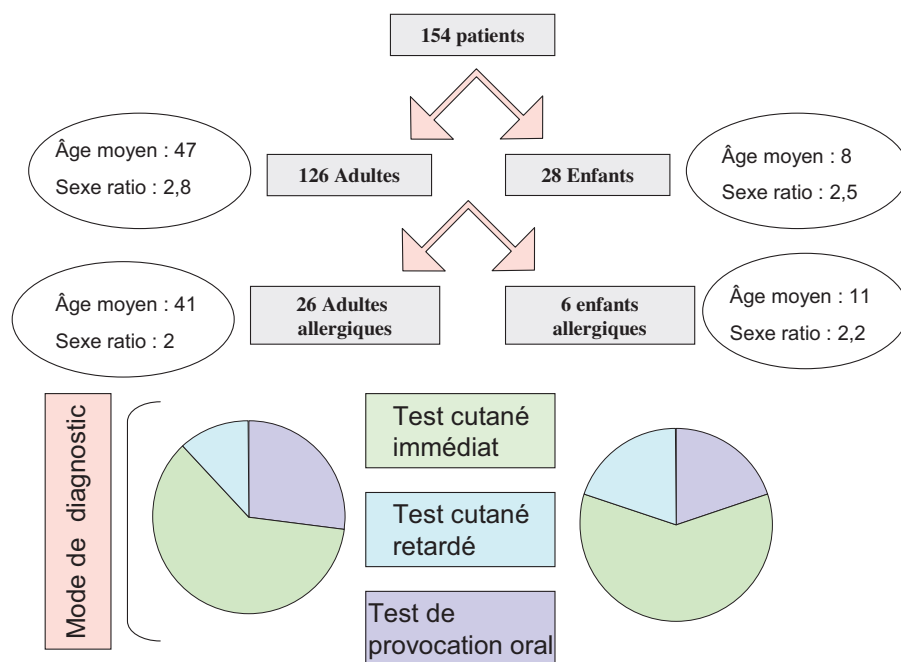


Fig. 2. Diagramme de sélection des patients ainsi que le mode de diagnostic de l'allergie aux β L.

concerné 27 adultes. Au total, le questionnaire a été complété pour 85 % de la population adulte. Parmi les 28 enfants sélectionnés, 18 MG/pédiatres ont pu être contactés pour répondre au questionnaire, soit 64 % des médecins. Lorsque le MG/pédiatre n'était pas en mesure de répondre au questionnaire, les parents étaient alors contactés. Cette procédure a concerné cinq parents, soit 18 %. Au total, le questionnaire a pu être rempli pour 23 enfants, soit 82 %. Le taux de réponse est élevé, dans la population adulte et enfant. Les résultats du questionnaire sont présentés dans le [Tableau 3](#). La compréhension du compte rendu du bilan allergologique, que les médecins et patients

avaient reçu par courrier, était très bonne. En effet entre 71 % et 100 % de bonne compréhension était rapportée. Et pourtant, 33 % des MG et 28 % des patients gardaient une appréhension à réintroduire une β L malgré un bilan allergologique négatif. ([Tableau 3](#)). Ce résultat n'est absolument pas retrouvé dans la population pédiatrique, ou l'ensemble des MG/pédiatres ou parents n'exprimaient aucune crainte à réintroduire une β L en cas de bilan allergologique négatif. Les MG et pédiatres étaient pour la plupart très favorables au fait d'adresser d'autres patients pour la réalisation de ce même bilan allergologique s'ils venaient à rencontrer d'autres patients suspects d'être allergique

Tableau 1

Caractéristiques du profil des patients (adultes et enfants) comparant les patients allergiques aux non aux β L. Les statistiques ont été faites de façons isolées sur la population pédiatrique et adulte.

Caractéristiques	Patients allergiques		Patients non allergiques		$p < 0,05$
	Adultes	Enfants	Adultes	Enfants	
Nombre de patients, n	26	6	100	22	
Sex-ratio, n	2,2	2	2,8	2,5	NS
Âge moyen, n	41	11,1	55,8	7,1	NS
Médecin à l'origine de la demande					
Adressé par médecin généraliste/pédiatre, %	35	100	29	79	
Adressé par médecin spécialiste, %	31	0	44	0	NS
Démarche spontanée ou absence d'information, %	34	0	27	21	
Motif de réalisation du bilan					
Bilan diagnostique, %	30	100	31	96	
Objectif thérapeutique, %	65	0	69	4	NS
Absence d'information, %	5	0	0	0	
Antécédents					
Terrain atopique/allergie, %	39	67	51	54	NS
Allergie à un autre médicament, %	15	5	17	7	NS
Antécédent d'asthme, %	12	50	17	39	0,05
Antécédent familiaux d'allergie aux β -lactamines, %	4	17	4	7	NA
Délai entre réaction et bilan allergologique, mois	70	11	134	14	NS
Réaction clinique grave, %	38	17	28	8	NS

Tableau 2

β L suspectées des patients allergiques (adultes et enfants) et le taux de concordance.

β -lactamine suspectée	Adultes allergiques, n (%)	Enfants allergiques, n (%)
Amoxicilline	11 (41)	4 (66)
« Pénicilline » non précisée	8 (31)	
Amoxicilline + ac.clav	3 (12)	
Ceftriaxone	2 (8)	
Céfazoline	1 (4)	
Penicilline G	1 (4)	
Oxacilline		1 (17)
Pipéracilline		1 (17)
Total	26 (100)	6 (100)
Taux de concordance vis-à-vis de l'antibiotique initialement suspecté	23 (88,4)	6 (100)

aux β L. La dernière question concernait les critères de sélection utilisés par les MG/pédiatres afin d'adresser ces patients suspects d'être allergiques aux β L en bilan allergologique. Les réponses ont été variées et témoignaient parfois d'idées fausses sur les indications du bilan allergologique. Pour une grande majorité, 51 % des MG des adultes et 33 % des MG/pédiatres des enfants n'avaient aucun critère particulier pour adresser leurs patients suspects d'être allergiques aux β L en bilan allergologique. Les autres médecins nous ont fait part de leurs critères : critères pour référer un patient en bilan allergologique :

- réaction sévère initiale aux β L ;
- le jeune âge ;
- absence d'alternative thérapeutique.

Critères pour exclure le bilan allergologique :

- réaction sévère initiale aux β L ;
- patient âgé ;
- aucune β L consommée antérieurement ;
- contexte viral ;

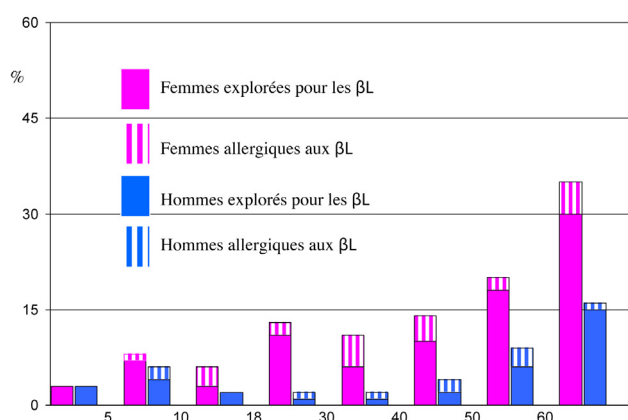


Fig. 3. Répartition en pourcentage des patients allergiques aux β L dans chaque tranche d'âge, ainsi que la répartition en pourcentage des patients explorés.

- réaction après 8 jours d'antibiotiques ;
- éruption maculo-papuleuse.

Au total, 51 % des MG des adultes et 33 % des MG/pédiatres n'ont pas connaissance des critères de sélection des patients pour adresser en bilan allergologique aux β L.

4. Discussion

Les β L sont les médicaments les plus fréquemment responsables d'allergie, mais cette allergie est surestimée. En effet, de nombreux patients se disent « allergiques aux β L », sans preuve formelle [10]. Ce problème est d'autant plus fréquent en médecine générale que les β L sont la classe d'antibiotiques la plus consommée en France et que les MG sont à l'origine de 90 % des prescriptions d'antibiotiques [11]. De plus, elles constituent le traitement de choix des infections les plus couramment rencontrées. Le diagnostic par excès d'allergie aux β -lactamines expose à trois problématiques :

- l'utilisation d'alternatives moins adaptées au spectre bactérien ;
- le surcoût pour la société des alternatives thérapeutiques [6,7] ;
- l'émergence de résistances du fait de certaines de ces alternatives (fluoroquinolone) [5].

Dans notre population la fréquence des patients allergiques est de 20 % en moyenne aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Ceci concorde avec les données de la littérature, où cette fréquence de l'allergie aux β L varie entre 10 et 20 %. Cette fréquence élevée est potentiellement le résultat d'une consultation allergologique initiale spécialisée faite pour chaque patient avec le support du questionnaire européen ENDA [8]. Cet outil standardisé a été appliqué le plus souvent possible sur cette période d'observation. Sur une population de 1431 enfants, l'étude de Ponvert a rapporté une fréquence de 15,9 % d'enfants allergiques aux β L. Parmi les enfants suspects de réaction allergique aux β L, celle-ci était confirmée pour 16,7 % de ceux qui rapportaient une réaction retardée et 30,9 % de ceux qui rapportaient une réaction immédiate [12]. Tout comme dans notre étude, une réaction retardée est donc beaucoup plus fréquemment suspectée chez les enfants, sans que l'allergie ne soit au final plus souvent avérée. L'étude de Caubet et al. souligne bien la majorité des éruptions non allergiques chez les enfants qui sont suspects de réactions retardées sous β L [13]. Ceci peut donc expliquer cette discordance entre la fréquence des réactions retardées suspectées chez les enfants, et la fréquence des allergies prouvées. L'un des objectifs de cette étude était d'identifier un éventuel phénotype des patients allergiques versus non allergiques. Les patients ainsi explorés étaient en nette majorité de sexe féminin, avec un sex-ratio de 2,5 pour les enfants et de 2,8 pour les adultes. Cette dominance féminine n'a pas été retrouvée statistiquement significative chez les patients allergiques aux β L. Concernant les adultes, l'étude de Branellec et al. s'était intéressée à 1057 questionnaires remplis par des MG dans le département de Seine-Saint-Denis au sujet de leurs patients suspects d'être allergiques aux β L. Les

Tableau 3

Réponses des médecins traitants/pédiatres/parents au questionnaire.

	Adultes (n = 107)		Enfants (n = 23)	
	Médecins traitants	Patients	Médecins traitants ou pédiatres	Parents
Questionnaires remplis, n	80	27	18	5
Résultats du bilan allergologique compris (%)	71	74	83	100
Questionnaire remplis pour les patients non allergiques, n	69	25	16	5
Appréhension à reprendre une β lactamine (%)	33	28	0	0
Questionnaire remplis pour les patients allergiques, n	11	2	2	0
Résultats du bilan allergologique compris (%)	82	100	100	ND

femmes y étaient également les plus représentées [10]. De même, d'après Demoly et al., dans l'article *Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses*, la plupart des études démontrent que les femmes sont plus souvent concernées que les hommes par la suspicion d'allergie (65–70 % versus 30–35 %) [1]. Le fait que l'on retrouve plus de femmes suspectes d'être allergiques est potentiellement expliqué par une plus grande consommation d'antibiotiques. En effet, selon l'ANSM, en 2010 les femmes représentaient 57,3 % de la part de consommation des antibiotiques en France [11]. Cela peut s'expliquer par le fait que la consommation augmente chez les personnes âgées, or l'espérance de vie des femmes est supérieure à celle des hommes. De plus des facteurs liés aux modes de vie et aux habitudes familiales (soins donnés par leurs mères à des enfants habituellement gardés en collectivité, par exemple) permettraient de participer à cet écart. Concernant les enfants, ce sex-ratio n'est pas retrouvé dans la littérature. En effet, deux grandes études de Ponvert comprenant 115 enfants, et 424 enfants, montrent un sex-ratio en faveur du sexe masculin, sans que ce résultat ne soit significatif pour les allergiques [12,14]. Le sexe ne serait donc pas un facteur associé à l'allergie aux β L. Si une majorité de patients explorés étaient âgés de plus de 50 ans, la plus grande proportion des patients allergiques aux β L se trouvait entre 30 et 50 ans. Cependant, sur un plan statistique, l'âge moyen des patients allergiques est comparable à celui des non allergiques. Ceci reste le cas si on compare par tranche d'âge (Tableau 4).

L'exposition aux antibiotiques augmente avec l'âge avec un phénomène cumulatif. Concernant les enfants, nous n'avons identifié aucun cas d'allergie vraie chez les moins de 5 ans, mais il faut préciser que même si les tests allergologiques peuvent être réalisés à partir de n'importe quel âge, le plus jeune enfant testé avait 2 ans. Il est retrouvé dans plusieurs études, que les enfants sont moins concernés par les allergies aux médicaments que les adultes [1,14]. D'après Ponvert, les études basées sur les tests allergologiques suggèrent que la majorité des réactions présumées allergiques chez l'enfant ne résulte pas d'une hypersensibilité médicamenteuse, mais est plutôt la conséquence

des maladies infectieuses et/ou inflammatoires pour lesquelles ont été prescrits ces médicaments [10,14]. Nos résultats sont en accords avec ces données. Les antécédents personnels et familiaux d'atopie et d'allergie ont été référencés sur la base des déclarations des patients. Nous avons ainsi une fréquence de l'atopie particulièrement élevée tant chez les enfants que les adultes. La comparaison des cohortes d'allergiques versus non allergiques n'a pas identifié de différence entre ces deux populations. L'atopie n'a donc pas dominé chez nos allergiques vrais aux β L. Ceci est cohérent avec les données de la littérature, mais leurs réactions pourraient être plus sévères [10,15]. De plus, il semble probable qu'interviennent d'autres prédispositions génétiques, notamment pharmacogénétiques, telles que l'implication d'haplotypes HLA (HLA A2 et DR W52) dans l'allergie retardée [16,17]. Dans la revue de la littérature, l'antécédent familial d'allergie aux β L ne semble pas jouer de rôle dans l'allergie aux β L, pourtant certains cas ont été rapportés. Dans notre étude, cela était le cas pour 2 familles, une adulte et sa mère et une enfant et sa mère. Concernant les antécédents du patient, nous n'avons pas été en mesure d'analyser de façon statistique certains antécédents médicaux qui peuvent constituer un facteur de risque d'allergie aux β L comme la mucoviscidose, ou bien encore les patients VIH. Les administrations intermittentes et répétées ainsi que le mode d'administration, sont considérées comme un facteur de risque d'allergie aux β L [18]. Nous n'avons pas pu étudier non plus l'historique des prises cumulées de β L (la fréquence et le mode d'administration) chez les patients avant la réaction suspectée comme allergique, ce qui constitue une des limites de notre étude. En effet, dans la littérature, il est retrouvé que les modalités d'administration du médicament (fréquence et voie) influencent la fréquence des réactions allergiques. La voie parentérale est décrite comme la voie la plus immunogène, devant les voies locales également très immunogènes du fait probablement de l'inflammation locale [19].

Enfin, en dehors des caractéristiques intrinsèques des patients, la question d'un lien entre la gravité de la réaction

Tableau 4

Répartition des âges des patients allergiques et non allergiques.

	Patients âgés entre 0 et 10 ans	Patients âgés entre 11 et 30 ans	Patients âgés entre 31 et 50 ans	Patients âgés > 50 ans
Allergiques, n	3	6	12	12
Non-allergiques, n	18	15	20	66
%	14	28,6	37	15,4

présentée et la réalité de l'allergie se posait. Dans ce sens, nous n'avons pu identifier de lien entre allergie « vraie » et gravité des symptômes ayant amené au diagnostic.

Cette donnée suggère que nous ne devons pas limiter nos explorations aux seules réactions graves et que nous ne pouvons exclure une allergie sur des symptômes « mineurs ». Une réaction sévère est toujours envisageable. Il est important de préciser que les certaines des réactions initiales graves ont eu lieu dans un contexte d'anesthésie générale au bloc opératoire et sont donc en lien à une allergie aux curares et non aux β L.

La question enfin du délai de consultation entre la réaction clinique et les tests allergologiques est une donnée souvent évoquée dans la littérature. Il s'agit de la mémoire « immunologique ». Chez nos patients, les réactions les plus sévères ont certes incité à un bilan allergologique plus précoce, cependant le délai entre la réaction et le bilan n'est pas différent entre nos deux populations d'allergiques et de non allergiques.

En synthèse, les critères âge, sexe, gravité de la réaction et délai de consultation ne devraient pas nous faire préjuger des résultats du bilan allergologique.

Les MG sont les plus grands prescripteurs d'antibiotiques en France [11], cependant, les adultes étudiés étaient le plus souvent adressés par un médecin spécialiste. En effet, bien que les MG soient souvent les premiers à être confrontés au problème d'une alternative thérapeutique lors d'une suspicion d'allergie aux β L, ils ne sont pas les plus demandeurs de ce bilan allergologique. Ceci peut s'expliquer, entre autre, par les réponses que nous avons obtenues des MG à notre interrogatoire : pour certains, ils ne sont pas informés du fait que ce bilan allergologique existe, pour d'autres ils n'en connaissent pas les modalités et ne veulent donc pas infliger à leur patient un bilan qui pourrait s'avérer trop contraignant, comme une hospitalisation. Enfin, certains sont inquiets des risques de ce bilan, d'une part, et jugent que la gravité de la réaction initiale suspectée suffit à poser le diagnostic.

Dans notre étude, 51 % des MG des adultes et 33 % des MG/pédiatres n'ont pas de critère de sélection des patients à adresser en bilan allergologique aux β L. De plus, certaines réponses nous ont surpris : n'adresser que les patients ayant présenté des symptômes graves, ou au contraire ne pas les adresser ; n'adresser que les enfants et adolescents ; ne pas adresser les personnes âgées. Cela traduit le défaut de connaissance ou d'information sur l'allergie médicamenteuse et sa démarche diagnostique en médecine de ville.

Concernant les conséquences de ce bilan allergologiques pour les MG et les patients, il a été montré qu'un bilan allergologique prouvant l'allergie aux β L ne pose aucun problème de prise en charge. Ces résultats participeraient même à convaincre ces MG à adresser d'autres patients. Alors qu'un bilan allergologique infirmant l'allergie médicamenteuse est plus sujet à controverses et ne semble pas lever toutes les inquiétudes des MG et des patients.

Il nous semblait important de revenir sur ces points de controverses qui sont un échec du bilan allergologique mené. Si le patient allergique connaît son statut, nous constatons que 28 % des non-allergiques interrogés n'étaient pas capables de se positionner pour un bilan réalisé dans les 2 ans précédents. De

même, parmi les 94 MG/patients interrogés, seulement 49 % des patients non allergiques avaient eu une prescription de β L ou en recevait une en cas de nécessité. Pour 32 % des autres, une β L ne sera plus prescrite du fait de la crainte du patient ou du MG et cela même si le bilan allergologique est confirmé négatif par un test de provocation. Ce résultat a également été retrouvé dans l'étude de Khau et al. qui a étudié le comportement de 206 patients et 163 MG suite à un bilan allergologique négatif aux pénicillines. Trois ans après ce bilan allergologique négatif, 52 % des patients avaient repris une pénicilline, et seulement 29 % des médecins en avaient re-prescrit [19]. Nous supposons que les craintes persistent malgré un bilan rassurant. Mais, il est vrai qu'aucune question n'a été posée aux MG n'ayant pas compris clairement le compte rendu d'allergologie qu'ils ont reçu afin d'éclaircir cette incompréhension. L'information qu'apporte toutefois notre travail est la différence entre la population adulte et la population enfant. Les pédiatres et parents des enfants non allergiques ne s'opposent pas à la reprise de l'antibiotique. Nous n'avons pas dans la littérature de données comparatives.

Ces résultats plaident en faveur d'un renforcement de la pédagogie auprès des patients et de leurs tiers. Ils appuient une démarche, déjà initiée, de poursuivre le test de provocation au domicile plusieurs jours de suite pour rassurer le patient et le médecin généraliste sur l'innocuité de l'antibiotique, même pris hors structure de soins.

5. Conclusion

L'étude des données sociodémographiques et cliniques n'a pas identifié de profil type du patient allergique aux β L. La gravité des réactions et le délai de la consultation ne préjugeaient pas d'une allergie vraie. Si ce travail ne facilite pas le *screening* des patients à référer, il nous confirme les difficultés du parcours de soins. Les indications d'exploration, la démarche diagnostique et la connaissance de centres spécialisés font parfois défaut. L'impact d'un diagnostic par excès ou par défaut est pourtant majeur. Le diagnostic de non-allergie conduit lui aussi à un bénéfice individuel certain. Les conséquences sont également collectives en termes de coût et d'écologie bactérienne. Pour autant, nous constatons que le bilan allergologique, même complet et rassurant, ne suffit pas à convaincre tous les MG et leurs patients. Ce point sera un sujet de travail à part entière : création d'un réseau ville-hôpital, adapter la communication orale et écrite entre MG, patients et allergologue.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel FB, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *Med Sci* 2003;19:327–36.
- [2] Surtees SJ, Stockton MG, Gietzen TW. Allergy to penicillin: fable or fact? *BMJ* 1991;302:1051–2.

- [3] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA* 2001;285:2498–505.
- [4] Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309–16.
- [5] Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin skin testing: potential implications for antimicrobial stewardship. *Pharmacotherapy* 2013;33:856–67.
- [6] Preston SL, Briceland LL, Lesar TS. Accuracy of penicillin allergy reporting. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:79–84.
- [7] Satta G, Hill V, Lanzman M, Balakrishnan I. β -lactam allergy: clinical implications and costs. *Clin Mol Allergy* 2013;11:2.
- [8] Bousquet PJ, Demoly P, Romano A, Aberer W, Bircher A, Blanca M, et al. Pharmacovigilance of drug allergy and hypersensitivity using the ENDA-DAHD database and the GALEN platform. The Galenda project. *Allergy* 2009;64:194–203.
- [9] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72.
- [10] Branellec A, Thomas M, Fain O, Kettaneh A, Stirnemann J, Letellier E. Fréquence de l'allergie à la pénicilline autodéclarée dans le département de Seine-Saint-Denis. *Rev Med Interne* 2008;29:271–6.
- [11] ANSM. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France; 2012.
- [12] Ponvert C. Diagnostic des réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux médicaments courants de l'enfant : arbre décisionnel. *Arch Pediatr* 2011;18:486–92.
- [13] Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218–22.
- [14] 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.
- [15] Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin allergy testing in patients presenting with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy* 2013;3:115–9.
- [16] Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Cur Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:305–10.
- [17] Mertes PM. Allergy to antibiotics. *MAPAR* 2007:535.
- [18] Caimmi S, Sanfiorenzo C, Caimmi D, Bousquet PJ, Chiron R, Demoly P. Comprehensive allergy work-up is mandatory in cystic fibrosis patients who report a history suggestive of drug allergy to beta-lactam antibiotics. *Clin Transl Allergy* 2012;2:10.
- [19] Khau CA, Vial-Dupuy A, Gaouar H, Autegarden JE, Amsler E, Nissen A, et al. Intérêt d'une exploration allergologique aux pénicillines. *Rev Fr Allergol* 2013;53:364.