

2015-2016

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en MÉDECINE GÉNÉRALE

**Parcours de soins devant une réaction
d'hypersensibilité au médicament : observation au
cabinet du médecin généraliste et de l'allergologue.**

**Étude prospective de décembre 2015 à mai 2016, en Maine-et-
Loire et ses départements limitrophes.**

CHARPENTIER-SALIOU Cécile

Née le 27 juillet 1989, à Bordeaux (33)

Sous la direction de Monsieur le Docteur BONNEAU Jean-Charles

Membres du jury

Monsieur le Professeur CONNAN Laurent	Président
Monsieur le Docteur BONNEAU Jean-Charles	Directeur
Madame Le Docteur DROUET Martine	Membre
Madame le Docteur BEAUVILLAIN Céline	Membre
Madame le Docteur DE CASABIANCA Catherine	Membre

Soutenue publiquement le :
1^{er} décembre 2016



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Cécile CHARPENTIER-SALIOU déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 31/10/2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

Directeur de l'UFR : Pr Isabelle RICHARD

Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric LAGARCE

Directeur du département de médecine : Pr Nicolas LEROLLE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUDRAN Maurice	Rhumatologie	Médecine
AZZOUI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire	Médecine
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; transfusion	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GARRE Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine

GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUEZ Jean-François	Médecine générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JARDEL Alain	Physiologie	Pharmacie
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile	Médecine
LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
MILEA Dan	Ophtalmologie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET M.-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique ; médecine d'urgence	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique	Médecine
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
ZAHAR Jean-Ralph	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine

ZANDECKI Marc

Hématologie ; transfusion

Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAGLIN Isabelle	Pharmacochimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
CRONIER Patrick	Chirurgie orthopédique et traumatologique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTROT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JEANGUILLAUME Christian	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie

ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TURCANT Alain	Pharmacologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AMIARD Stéphane	Informatique	Médecine
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Laurent Connan,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury,
Pour m'avoir guidé dans l'organisation et la mise en page de ce travail.

A Monsieur le Docteur Jean-Charles Bonneau, Monsieur le Docteur James Le Sellin et Madame le Docteur Martine Drouet,

Pour m'avoir fait découvrir cette belle discipline qu'est l'allergologie et m'avoir donné le goût de continuer à l'appréhender,
Pour m'avoir épaulé dans ce travail de thèse, me permettant de le mener à bien.

A Madame le Docteur Céline Beauvillain et Madame le Docteur Catherine De Casabianca,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, et d'en enrichir la discussion.

A toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de ce projet,

Monsieur le Professeur Huez, Madame Godin, Madame Carine Renou et Madame Christine Forestier, Les secrétaires des Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins du Maine-et-Loire, de la Mayenne, de la Sarthe et de la Loire-Atlantique, et A tous les médecins ayant accepté de participer à l'enquête...,
Ben, Matthieu, Aurélie, Clément pour vos relectures,
Merci pour votre aide précieuse.

Aux équipes médicales et paramédicales rencontrées au cours de ces 9 années de médecine, et plus particulièrement pendant les 3 années d'internat,

Pour votre accueil, votre compréhension, et votre pédagogie,
Merci d'avoir participé à me conforter dans le choix de la médecine générale libérale et à m'apporter les outils nécessaires à son exercice.

REMERCIEMENTS

A mes compagnons de route :

Aurélie, Mathilde, et nos cafés chez Daniel ! ; Anne-So, Blandine, et ce voyage à Mayotte riche de découvertes,
Aurélie et Gauthier, Lise, Kamélia et Romain, Daphné, Violette et Vlad, JM, et l'internat de Laval puis la Vie à Angers et tous ces chouettes moments avec vous,
Clément et Emeline, Anne-Hélène, Gwladys, et la Médecine Interne, ou comment créer des liens d'amitié dans l'adversité !,
Matthieu et Tiphaine, et nos petits dîners, surtout ceux improvisés ! ; Fred, Anne-So, Louise, Marion, Emmanuelle, Olivier, pour cette équipe de choc que nous formions aux urgences,
Et tous ceux que je n'ai pas nommés,
Pour tous les bons, et moins bons, moments passés ensemble à la découverte de la Médecine,
Unis par le même élan, animés par les mêmes aspirations.

A Lauriane,

Pour ton courage, ta sagesse, ta joie de vivre,
Pour ton amitié depuis toutes ces années.

A mes Chacouettes,

Pour votre folie douce,
Pour m'avoir fait voyager dans des endroits improbables,
Pour accepter d'endurer mes « ronchonnades » depuis tout ce temps,
Je vous aime.

A ma Famille, A mes Beaux-Parents et à mon Beau-Frère, A Julien,

Pour votre présence, notamment dans les moments importants.

A mes Grands-Parents,

Pour m'avoir appris la persévérance, et
La bienveillance.

A mes Parents, à ma Grande Sœur et à mon Petit Frère,

Pour m'avoir permis de grandir dans un doux cocon familial,
Pour la force que vous m'avez apportée par votre soutien inconditionnel au cours de ces dernières années.

A ma moitié,

Pour toutes ces belles valeurs que j'apprends au quotidien en vivant à tes côtés,
L'une d'elle est la volonté ; celle que tu m'as transmise, et qui m'a permis d'arriver au bout de ce long parcours.
Merci de me supporter,
Et de me porter chaque jour au-dessus des nuages.

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ATCD	Antécédents
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIAM	Consensus International sur l'Allergie Médicamenteuse
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigène
HAS	Haute Autorité de Santé
IDR	IntraDermoRéaction
Ig	Immunoglobuline
MNI	MonoNucléose Infectieuse
NC	Non Concerné
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RHS	Réaction d'HyperSensibilité
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise
SYFAL	Syndicat Français des ALLergologues
TAB	Test d'Activation des Basophiles
TC	Tests Cutanés
TP	Tests de Provocation
TTL	Test de Transformation Lymphocytaire

Plan

INTRODUCTION

MATERIELS ET MÉTHODES

- 1. Présentation de l'étude**
- 2. Population étudiée**
- 3. Méthode de recrutement**
- 4. Elaboration des questionnaires**
- 5. Recueil et analyse des données**

RÉSULTATS

- 1. Caractéristiques des médecins interrogés**
 - 1.1. Année d'installation**
 - 1.2. Lieu d'exercice**
 - 1.3. Formation reçue par les médecins**
- 2. Données générales des patients répertoriés**
 - 2.1. Age et Sexe**
 - 2.2. Spécialité des médecins ayant adressé les patients**
- 3. Données concernant la clinique et la molécule suspectée**
 - 3.1. Le type de molécule suspecté**
 - 3.2. Antériorité avec la molécule**
 - 3.3. Date de la réaction**
 - 3.4. Le type de réaction**
- 4. Imputabilité et évaluation du risque**
 - 4.1. Recherche des critères d'imputabilité**
 - 4.2. Evaluation du risque**
 - 4.3. Impact sur la prise en charge ultérieure du patient**
- 5. Prise en charge et orientation du patient**
 - 5.1. Demande d'un bilan biologique**
 - 5.2. Prises en charge et orientations**
- 6. Analyses**
 - 6.1. Facteurs influençant la prise en charge des médecins généralistes**
 - 6.2. Corrélation des conclusions entre médecins généralistes et allergologues**

DISCUSSION ET CONCLUSION

- 1. Forces et faiblesses de l'étude**
- 2. Résultats principaux**
- 3. Discussion générale**
- 4. Perspectives**

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

Médecin de premier recours, le médecin généraliste est souvent le premier contact avec le système de soins (1). C'est le cas avec les pathologies allergiques qui touchent environ 25% de la population (2), et sont classées au 3^{ème} rang des maladies chroniques par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (3). Au sein de ces pathologies, les réactions d'hypersensibilité (RHS) aux médicaments concernent 7% de la population générale et ne sont considérées comme allergiques que dans 10% des cas (4). La prévalence de cette pathologie reste imprécise, probablement compte tenu des sur-diagnostic liés à l'utilisation abusive du terme « allergique » (5) et des sous-diagnostic liés au manque de déclaration à la pharmacovigilance (6).

On parle d'hypersensibilité lorsque l'organisme réagit de façon excessive à une substance étrangère. On distingue alors, l'hypersensibilité allergique qui implique des mécanismes de l'immunité adaptative, de l'hypersensibilité non allergique.

Les RHS allergiques débutent par une phase de sensibilisation : en réaction à un antigène habituellement reconnu comme inoffensif, l'hôte va développer des anticorps ou des lymphocytes T spécifiques de cet antigène. Selon la classification de Gell et Coombs (1963), 4 types de réactions d'hypersensibilité peuvent survenir, mais les réactions I et IV sont les plus fréquentes et les plus connues (les réactions de type II et III sont dites « médiés par des anticorps ») (4, 5) :

- Les réactions de type I sont dites immédiates : l'antigène pour lequel l'hôte aura développé des Immunoglobulines E (IgE) spécifiques va être reconnu par les mastocytes et les basophiles qui les portent, et déclencher immédiatement leur dégranulation, à l'origine des signes cliniques précoces,
- Les réactions de type IV sont dites retardées : l'antigène pour lequel l'hôte aura développé des lymphocytes T spécifiques va être reconnu, 24 à 48h après le contact, par les cellules du derme. Par l'intermédiaire de signaux, ces cellules vont recruter les lymphocytes T mémoires spécifiques de cet antigène, et ainsi déclencher la cascade de signaux à l'origine des signes cliniques.

Les réactions d'hypersensibilité non allergiques mettent en jeu l'immunité innée, non immunisante. Elles impliquent des mécanismes divers : histamino-libération non spécifique, accumulation de bradykinine, activation du complément, activation de la synthèse des leucotriènes, bronchospasme par l'action pharmacologique de la substance... (7).

La réaction d'hypersensibilité immédiate survient moins d'une heure à six heures après la dernière prise médicamenteuse. Cliniquement, elle peut s'exprimer sous différentes formes, parfois associées : une urticaire, un œdème de Quincke, un symptôme ORL et/ou ophtalmologique (conjonctivite, rhinite), un bronchospasme, un symptôme gastro-intestinal, voire une défaillance hémodynamique (4, 7).

La réaction d'hypersensibilité retardée peut apparaître à partir d'une heure après la première prise médicamenteuse. Ses manifestations cliniques peuvent être les suivantes : une urticaire retardée, un exanthème maculo-papuleux, une vascularite, une toxidermie bulleuse, une pustulose exanthématique aigue généralisée, un Syndrome Babouin ou Systemic Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE) (4, 7).

Bien qu'elles puissent paraître bien définies, ces réactions peuvent être soumises à des cofacteurs qui risquent de modifier leur sévérité mais aussi leur délai d'apparition. Les cofacteurs qui ont été identifiés sont les suivants : autres médicaments, infections associées, effort, stress, fièvre... (4, 7).

Les RHS aux médicaments impliquent différents mécanismes.

Ceux liés aux médicaments :

La plupart des substances médicamenteuses ne sont pas actives immunologiquement et doivent se lier à une protéine endogène pour le devenir, ceci est en lien avec leur faible poids moléculaire. On dit alors que la substance médicamenteuse se comporte comme un haptène (molécule de bas poids moléculaire pouvant se fixer à un anticorps, mais devant être liée à une macromolécule pour induire une réponse immunitaire spécifique). C'est le cas des bêta-lactamines qui peuvent, en s'associant à une protéine, former des déterminants majeurs et mineurs, responsables des réactions allergiques. A noter que la similitude entre les chaînes latérales des différentes bêta-lactamines peut-être responsables de réactions croisées (par exemple entre les pénicillines et les céphalosporines (8).

Ainsi, certaines substances médicamenteuses fonctionnent comme des haptènes et seront actives immunologiquement après s'être fixées à une macromolécule ; tandis que d'autres le seront par l'intermédiaire de leurs produits de dégradation, les métabolites (on dit qu'elles se comportent comme des pro-haptènes) (9).

Deux autres phénomènes sont à prendre en compte dans le déroulement de la réaction :

- Le concept de danger : nécessité de signaux activateurs issus de la substance immunogène pour stimuler les cellules présentatrices d'antigène (CPA), et donc initier la réponse immune (5),

- Le concept de pharmaco-interaction : possibilité qu'une molécule puisse interagir avec un récepteur de cellule T ou une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité, par des liaisons non covalentes, sans passer par les CPA, et activer les cellules T de façon spécifique (5).

Et ceux liés à l'hôte :

Ils sont multiples et regroupent l'âge, le sexe, le groupe ethnique, l'environnement (pathologies intercurrentes (Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), Mononucléose infectieuse (MNI)...), médicaments associés...) et la génétique.

Face à une suspicion de RHS au médicament, la démarche diagnostique est fondée sur un interrogatoire minutieux. Après avoir décrit la clinique, son ancienneté, et fait la liste des molécules suspectées, il permet de rechercher les critères d'imputabilité intrinsèques (chronologiques et sémiologiques) et extrinsèques (bibliographiques) (10). S'il s'oriente vers une RHS à un médicament, le caractère allergique doit être confirmé, ou infirmé, avec certitude.

Des explorations allergologiques s'imposent si :

- Il n'existe pas d'alternative thérapeutique équivalente, en dehors de tout risque d'allergie croisée, à la molécule requise,
- Le patient rapporte des antécédents de réactions sévères à d'autres médicaments.

C'est 4 à 6 semaines après la fin de la réaction que les tests pourront être réalisés (7, 11) car :

- Il existe un risque de faux négatifs en post réactionnel immédiat, du fait de « l'épuisement » mastocytaire (notamment en cas de réaction anaphylactique),
- Il y a un risque de réaction sévère par réexposition à l'allergène lors des tests cutanés (11, 12). Le délai est d'ailleurs parfois allongé à 3 - 6 mois pour les toxidermies les plus sévères (13). Et en cas de réaction mettant en jeu le pronostic vital, les tests de provocation ne pourront pas être réalisés.
- Les tests cutanés peuvent se négativer (évolution annuelle estimée à moins 10 - 15%) (8),
- Le taux d'IgE spécifiques se normalise progressivement (diminution de plus de 50% par an), jusqu'à se négativer en absence de nouveau contact (8).

Pour les réactions immédiates, les explorations commencent par des pricks tests, puis, en cas de négativité, par des intradermoréactions (IDR) avec des dilutions préétablies. Pour les réactions retardées, ce sont des patchs tests et des IDR à lecture retardée qui seront effectués. Bien que nous retrouvions dans la littérature une bonne

sensibilité pour les bêta-lactamines (8), les curares (14) et les héparines (15) ; pour la majorité des substances médicamenteuses, les indicateurs de validité n'ont pas encore montré leur pertinence. A noter que les molécules pro-haptènes ne réagiront pas à ces tests, seuls les tests de provocation seront alors indiqués. Ces derniers sont actuellement considérés comme le « gold standard » pour la mise en évidence d'une RHS à un médicament. Ils permettent de confirmer ou d'infirmer l'implication de la molécule suspectée, de mettre en évidence une tolérance, d'évaluer la réactivité à d'autres molécules alternatives et éventuellement d'induire une tolérance (7) (16).

L'arbre décisionnel présenté par le Consensus International sur l'Allergie Médicamenteuse (CIAM) en 2014 résume cette démarche diagnostique (Annexe 1).

D'autres explorations existent mais sont soit limitées dans leur utilisation, comme les dosages d'IgE spécifiques, soit encore peu développées, comme le test d'activation des basophiles (TAB) et le test de transformation lymphocytaire (TTL).

En ce qui concerne les IgE spécifiques, selon la Haute Autorité de Santé (HAS) (17), leur dosage est recommandé dans certaines situations :

- En cas d'incident per-anesthésique, en association aux tests cutanés, IgE spécifiques aux ammoniums quaternaires (présents dans les curares),
- En cas de réaction suspecte et des tests cutanés négatifs, ou si les tests cutanés ne peuvent pas être réalisés, IgE spécifiques des bêta-lactamines.

Ils permettent de montrer la présence d'anticorps circulants (à interpréter en fonction du taux d'IgE totales), mais n'ont pas de valeur prédictive d'une réaction allergique en absence d'antécédent. Ils ne sont pas non plus le signe d'une sensibilisation, comme les tests cutanés. Enfin, leur pertinence n'a pas été démontrée, en dehors des bêta-lactamines et des curares (17). La liste des IgE spécifiques disponibles en France actuellement se trouve en Annexe 2 (18).

Par ailleurs, le TAB permet de mettre en évidence, *in vitro*, la RHS immédiate qui a eu lieu au contact de l'allergène suspecté. C'est une technique en pleine évolution qui serait un atout supplémentaire pour le diagnostic des RHS médicamenteuses. Déjà employée pour la détection des RHS aux curares et aux bêta-lactamines, elle nécessiterait d'être optimisée afin de pouvoir être plus largement utilisée, sa sensibilité n'étant pas suffisante à ce jour, et étant limitée aux produits solubles (19).

Enfin, le TTL est une technique peu utilisée car possible uniquement dans les laboratoires spécialisés du fait de sa technicité, sa faible sensibilité et ses difficultés d'interprétation. Elle mesure la réPLICATION d'acide désoxyribonucléique (ADN) par l'intermédiaire d'un marqueur radioactif, la thymidine tritiée. Cette réPLICATION survient lors des transformations cellulaires qui font suite à la stimulation des lymphocytes T mémoires spécifiques

par l'antigène. Ce test est donc utile dans la mise en évidence d'une sensibilisation à un allergène donné responsable de RHS retardées (20).

Le sujet concerne régulièrement les médecins généralistes, en moyenne, 7,18 patients par mois selon l'étude de V.-A. Huynh (21). Plusieurs études ont mis en lumière la prise en charge de ces réactions, en interrogeant les médecins généralistes, et parfois les allergologues, sur leur pratique en général. Elles ont ainsi pu relever des éléments à améliorer comme la formation des médecins généralistes (retrouvés dans les études de M. Vonarx, V.-A. Huynh et A. Ouazana) (6, 21, 22) et la communication entre médecin généraliste et allergologue (notamment par les informations transmises dans les courriers) (22).

Par ailleurs, c'est un problème de santé publique, notamment du fait des implications écologiques, économiques et de morbi-mortalité. Une revue de la littérature réalisée en 2006 a montré que les médicaments font partie des trois premières causes de chocs anaphylactiques, avec une médiane de temps à 5 minutes entre le contact et l'arrêt cardio respiratoire (23). Les bêta-lactamines sont connues pour être les médicaments les plus pourvoyeurs de RHS au médicament, or 75% des chocs mortels liés aux médicaments sont dûs aux bêta-lactamines (8). De plus, nous pouvons imaginer les conséquences d'une alternative thérapeutique inadaptée :

- Non-respect de l'écologie bactérienne : résistances, spectre plus large (24),
- Mise en danger du patient : retard dans la prise en charge, traitement de seconde intention d'efficacité moindre, nouvelle réaction allergique par réactions croisées,
- Coût majoré : traitement alternatif plus cher, consultations multiples voire hospitalisation (si inefficacité ou réaction sévère), absentéisme et arrêts de travail.

L'objectif de cette enquête était de décrire la prise en charge et le parcours de soins de patients consultant chez le médecin généraliste ou chez l'allergologue pour une réaction d'hypersensibilité à un médicament faisant suspecter une allergie.

MATERIELS ET MÉTHODES

1. Présentation de l'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique descriptive, prospective, réalisée auprès des médecins généralistes et allergologues libéraux du Maine-et-Loire, secondairement étendue à la région Pays de la Loire, sur la période du 1^{er} décembre 2015 au 31 mai 2016.

2. Population étudiée

Les RHS au médicament étaient répertoriées par :

- Les médecins généralistes exerçant en ambulatoire dans le Maine-et-Loire, répertoriés par le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins du Maine-et-Loire en 2015,
- Les allergologues exerçant en ambulatoire dans le Maine-et-Loire, recensés par le Syndicat Français des Allergologues (SYFAL) en 2015.

Les critères d'exclusions étaient :

- L'exercice d'une activité différente de la médecine générale ne permettant pas de compléter le questionnaire,
- Les allergènes autres que médicamenteux.

3. Méthode de recrutement

Un courrier postal a été envoyé à 469 médecins généralistes et 9 allergologues. Il contenait une lettre explicative du projet de thèse (Annexe 3) et un bulletin réponse précisant le mode de communication pour la suite des échanges (mail ou fax).

Début février 2016, nous avions récupéré 3 questionnaires de médecins généralistes, et 12 questionnaires provenant de deux allergologues. Devant le faible nombre de résultats, nous avons étendu le recrutement aux départements limitrophes : la Sarthe, la Mayenne, la Vendée et la Loire-Atlantique. Nous avons utilisé les Pages Jaunes® pour les médecins allergologues, et les répertoires des Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins pour les médecins généralistes (hormis pour la Loire-Atlantique dont le Conseil de l'Ordre a répondu par la négative). Concernant les médecins généralistes du Maine-et-Loire, nous avons modifié le mode de recrutement. Le questionnaire accompagné de quelques lignes explicatives était systématiquement envoyé aux médecins

généralistes adressant leurs patients en consultation d'Allergologie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers, et aux cabinets de deux allergologues d'Angers.

Chaque mois, nous relancions les médecins ayant répondu favorablement à la demande de participation, en leur envoyant un mail ou un fax contenant à nouveau le questionnaire.

4. Elaboration des questionnaires

Deux questionnaires ont été élaborés à partir des données de la littérature, notamment pour la méthodologie et les notions d'allergologie. Comme cela est recommandé (25), un médecin généraliste et deux allergologues ont testés leur questionnaire respectif sur le mois de novembre 2015. Après modifications, ils ont été diffusés à l'ensemble des médecins recrutés.

Pour les médecins généralistes, il comportait 11 questions (Annexe 4), et pour les allergologues, 12 questions (Annexe 5). Chaque questionnaire se divisait en cinq parties dont les questions étaient fermées à choix multiples, ou semi-ouvertes. Elles sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Résumé des questionnaires adressés aux médecins généralistes et aux allergologues.

	Questionnaire adressé aux médecins généralistes	Questionnaire adressé aux allergologues
Caractéristiques du médecin	<ul style="list-style-type: none"> - Date d'installation du médecin - Lieu d'exercice du médecin - Formation sur le sujet 	<ul style="list-style-type: none"> - Date d'installation du médecin
Caractéristiques du patient	<ul style="list-style-type: none"> - Age du patient - Sexe du patient 	<ul style="list-style-type: none"> - Age du patient - Sexe du patient - Précision sur la personne ayant adressé le patient
Clinique et molécule suspectée	<ul style="list-style-type: none"> - Présentation clinique - Molécule suspectée - Antériorité avec cette molécule 	<ul style="list-style-type: none"> - Présentation clinique - Molécule suspectée - Antériorité avec cette molécule - Date de la réaction
Critères d'imputabilité	<ul style="list-style-type: none"> - Détails des critères recherchés - Evaluation du risque 	<ul style="list-style-type: none"> - Détails des critères recherchés - Evaluation du risque
Prise en charge et orientation	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan biologique - Prise en charge : éviction, remplacement, avis spécialisé - Si avis spécialisé, précisions sur le parcours et la conclusion 	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan biologique et immuno-allergologique - Prise en charge au cabinet ou au CHU - Conclusion - Consultation justifiée ou non

Le questionnaire était à remplir dans toutes les situations où le patient présentait, ou rapportait avoir présenté, une réaction dans un contexte de prise médicamenteuse, et faisant évoquer une RHS allergique. Les médecins pouvaient remplir autant de questionnaires que de patients éligibles qu'ils rencontraient en consultation.

5. Recueil et analyse des données

Les données ont été recueillies à partir des questionnaires adressés aux médecins généralistes et aux allergologues à l'aide du logiciel Microsoft® Office Excel® 2013, et ont été anonymisées avant d'être analysées.

Les calculs de pourcentages, de médianes et de moyennes, ainsi que la réalisation des graphiques et boîtes à moustaches, ont été fait à partir du logiciel Microsoft® Office Excel® 2013.

Nous avons utilisé le site « BiostaTGV » (26) afin de réaliser des tests de Fisher pour lesquels une différence était considérée comme significative quand la valeur p était inférieure à 0,05.

RÉSULTATS

Parmi les 1094 médecins généralistes contactés (502 en Maine-et-Loire, 371 en Sarthe, 187 en Mayenne, 29 en Loire-Atlantique et 5 en Vendée), 6 médecins ont répondu ne pas être en mesure de participer au vu de leur activité et 61 questionnaires ont été reçus, rédigés par 55 médecins généralistes.

Dix-huit allergologues ont été contactés, 4 ont participé à l'étude, et 88 questionnaires ont été récupérés.

Au sein de ces questionnaires, nous en avons exclu 5 remplis par des médecins généralistes et 1 par un allergologue pour manque de lisibilité, questionnaire incomplet ou suspicion d'allergie autre que médicamenteuse.

Un diagramme de flux résume les effectifs rapportés dans l'enquête en Figure 1.

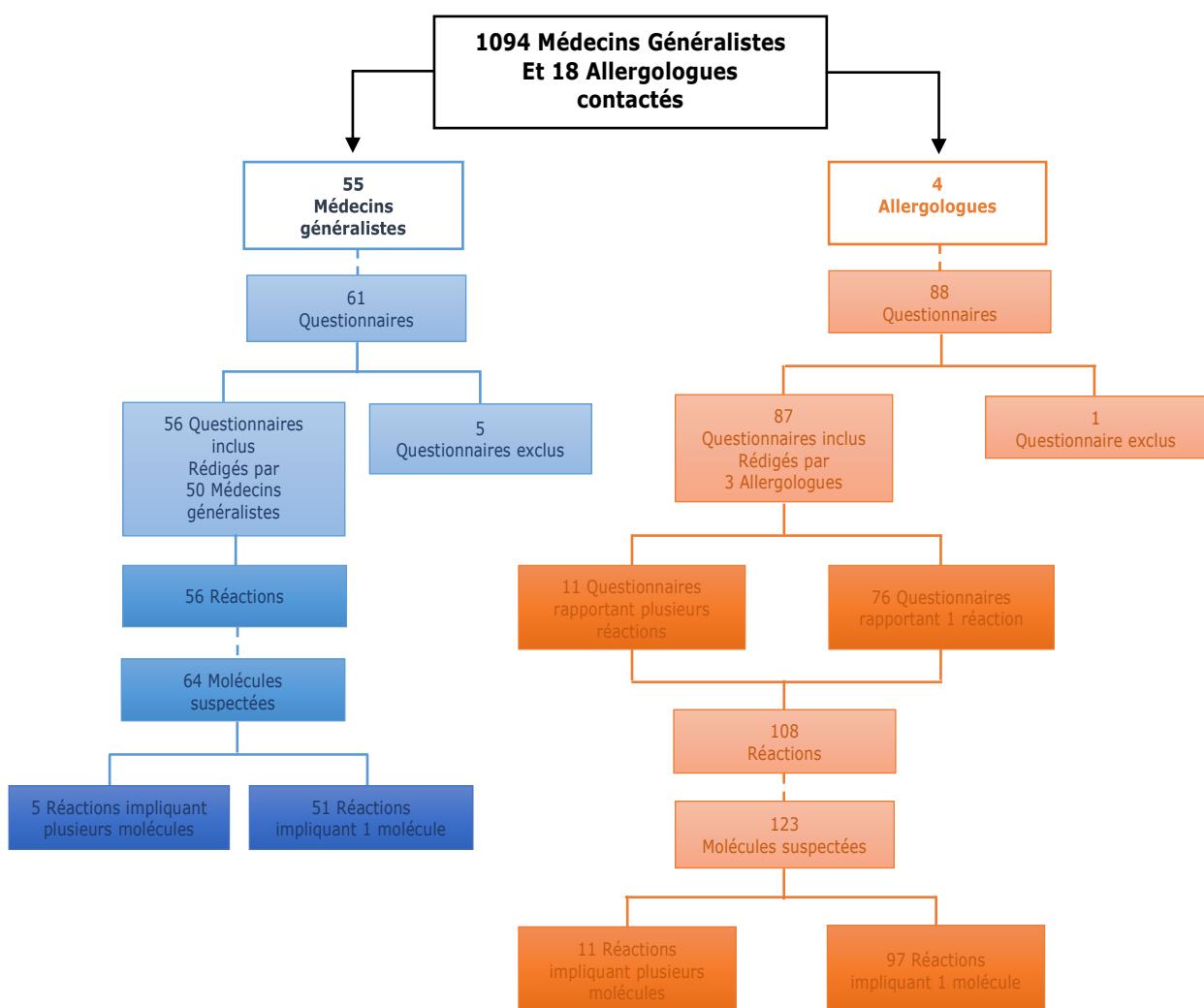


Figure 1 : Diagramme de flux résumant les effectifs rapportés au cours de l'enquête.

1. Caractéristiques des médecins interrogés

1.1. Année d'installation

Les années d'installation s'étalaient de 1976 à 2015 pour les médecins généralistes, et de 1978 à 1993 pour les allergologues.

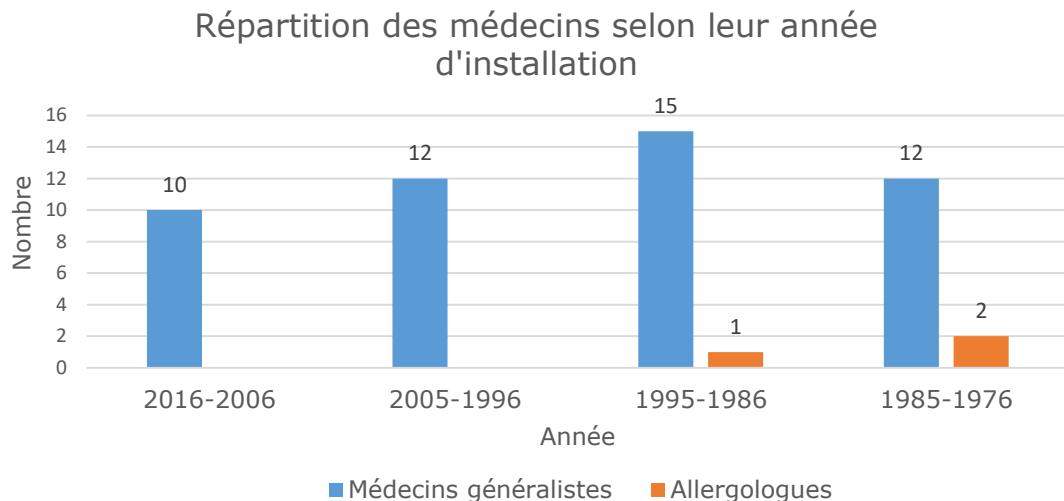


Figure 2 : Répartition des médecins généralistes et allergologues selon leur année d'installation, par catégories de 10 ans.

1.2. Lieu d'exercice

- o Réponses des médecins généralistes

Parmi les 50 médecins généralistes ayant répondu, 20 exerçaient en ville, 17 en milieu semi-rural et 13 en milieu rural.

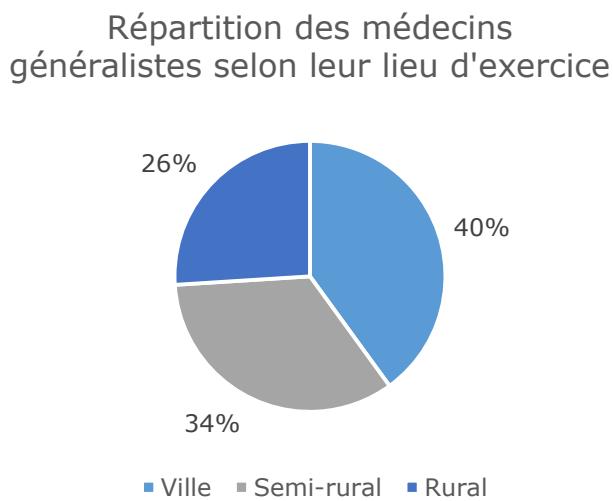


Figure 3 : Répartition des médecins généralistes selon leur lieu d'exercice.

- o Réponses des allergologues

Les trois allergologues qui ont participé à l'étude exerçaient tous en ville.

1.3. Formation reçue

- Réponses des médecins généralistes

Soixante-deux pour cent des médecins généralistes n'avaient pas reçu de formation sur le sujet (soit 31 d'entre eux). Par ailleurs, 38% en avaient reçu une (soit 19 médecins généralistes) : 7 à la faculté, 6 lors de formations dans le cadre du développement professionnel continu, 2 dans les livres et les revues médicales, et 4 ne l'ont pas précisé.

- Réponses des allergologues

Cette question n'avait pas été posée aux allergologues.

2. Données générales des patients répertoriés

2.1. Age et sexe

- Réponses des médecins généralistes

Parmi les 56 patients répertoriés, 74,5% étaient des femmes (soit 41 patientes) et 25,5% étaient des hommes (soit 14 patients). L'âge moyen était de 37,2 ans. Une réponse n'a pas été communiquée.

- Réponses des allergologues

Parmi les 87 patients répertoriés, 68,9% étaient des femmes (soit 60 patientes) et 31,1% étaient des hommes (soit 27 patients). L'âge moyen était de 44,6 ans.

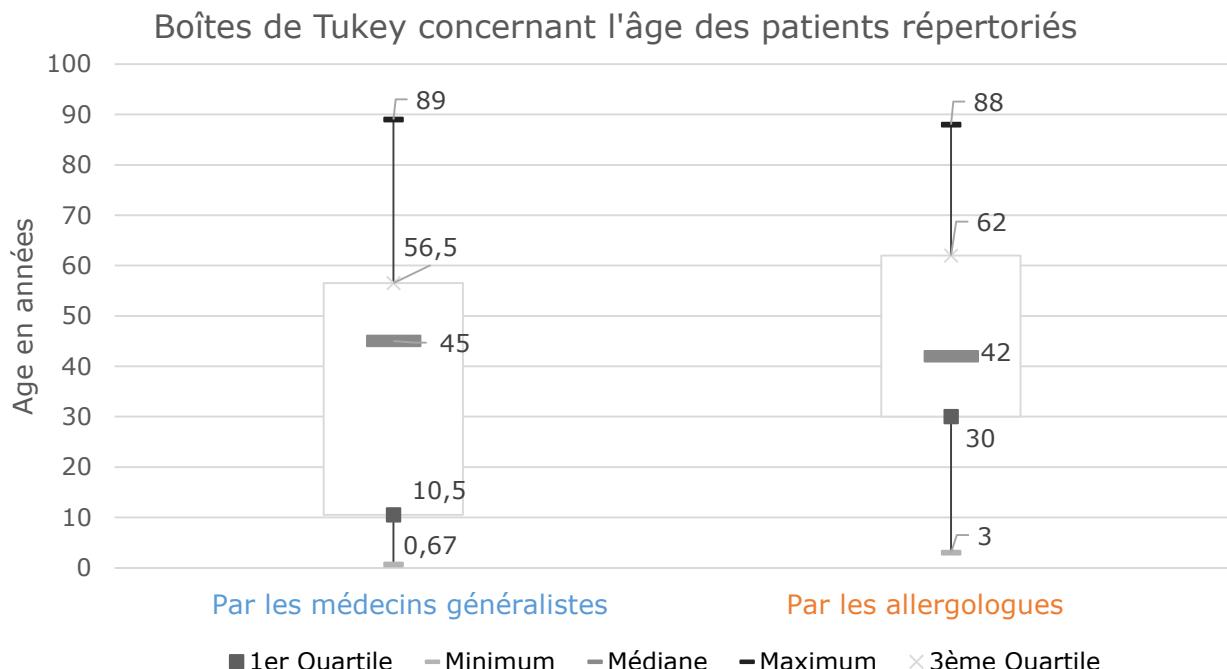


Figure 4 : Boîtes de Tukey représentant les caractéristiques de position de l'âge des patients répertoriés par les médecins généralistes et les allergologues.

2.2. Spécialité des médecins ayant adressé les patients

- o Réponses des médecins généralistes

Cette question n'avait pas été posée aux médecins généralistes.

- o Réponses des allergologues

Au sein des 87 patients répertoriés, 71 étaient adressés par leur médecin généraliste.

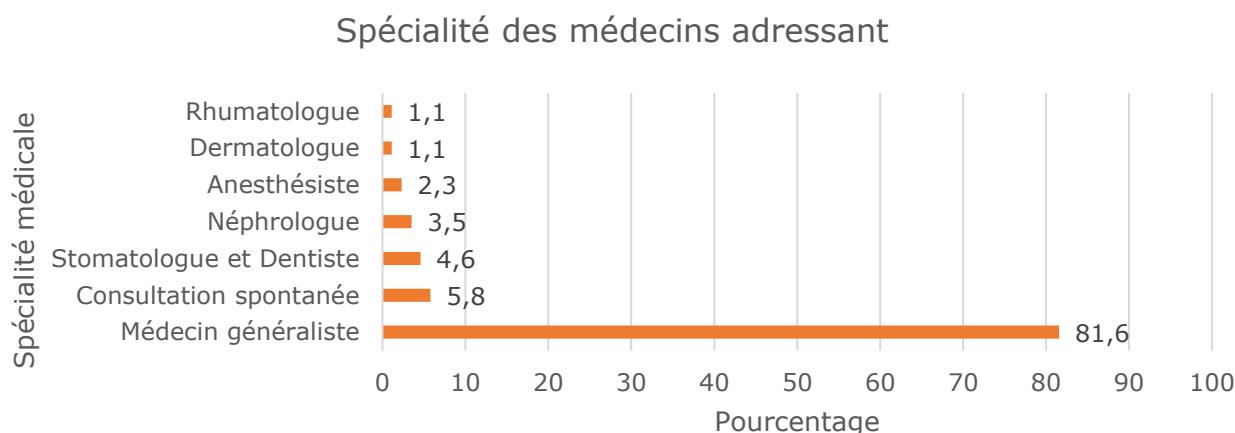


Figure 5 : Spécialité des médecins ayant adressé les patients répertoriés par les allergologues.

3. Données concernant la clinique et la molécule suspectée

3.1. Le type de molécule suspectée

- o Réponses des médecins généralistes

Parmi les 64 molécules ayant été suspectées, 50 étaient des antibiotiques. Une molécule n'a pas été communiquée.

- o Réponses des allergologues

Au sein des 123 molécules suspectées, 64 étaient des antibiotiques.

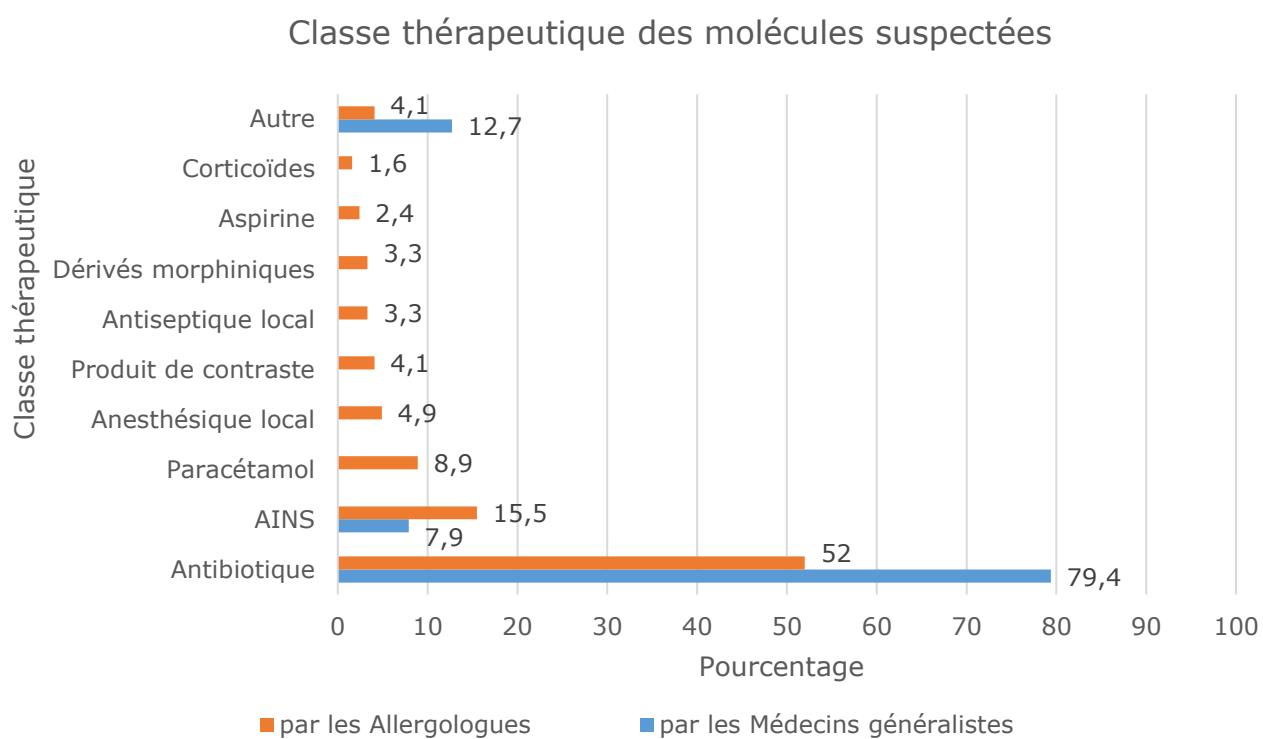


Figure 6 : Présentation des molécules suspectées par les médecins généralistes et les allergologues selon leur classe thérapeutique.

Parmi les différentes familles d'antibiotiques, les bêta-lactamines étaient suspectées dans 80% des réactions dans les questionnaires remplis par les médecins généralistes, et dans 67,2% des réactions dans ceux remplis par les allergologues.

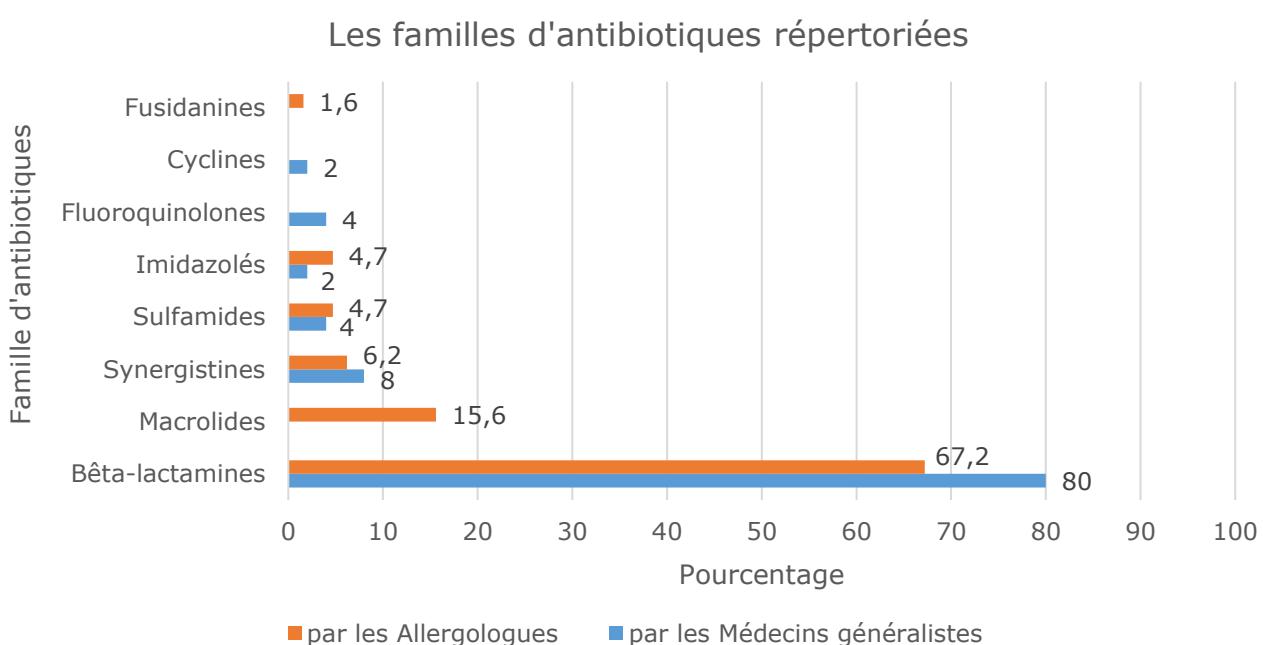


Figure 7 : Présentation des différentes familles d'antibiotiques répertoriées par les médecins généralistes et les allergologues.

3.2. Antériorité avec la molécule

- o Réponses des médecins généralistes

Sur les 64 molécules suspectées, 42 avaient déjà été prescrite par le passé.

- o Réponses des allergologues

Sur les 123 molécules suspectées, 75 avaient déjà été prescrite par le passé. L'antériorité n'a pas été retrouvée pour 42 d'entre elles.

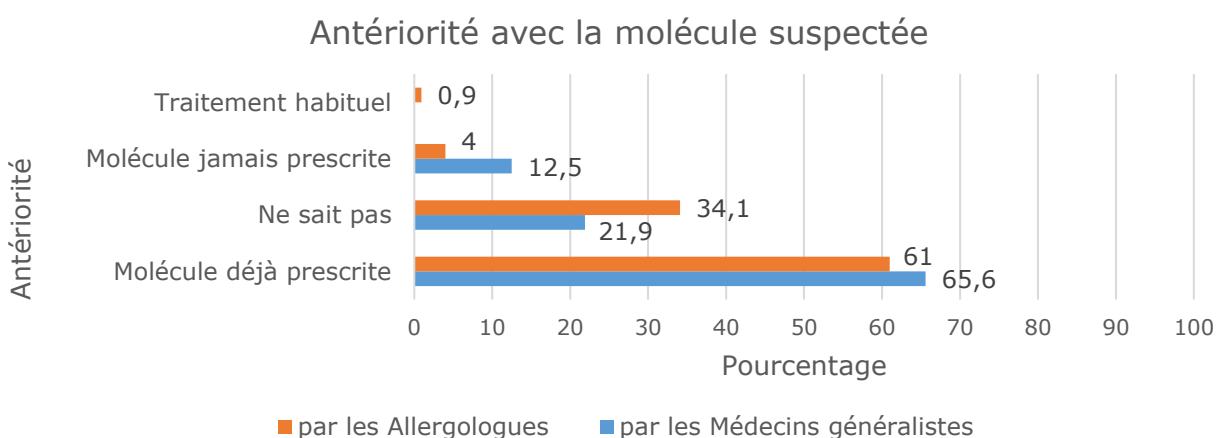


Figure 8 : Présentation de l'antériorité avec la molécule suspectée selon qu'elle ait déjà été prescrite, ou non, au patient, réponses des médecins généralistes et des allergologues.

3.3. Date de la réaction

- o Réponses des médecins généralistes

Cette question n'avait pas été posée aux médecins généralistes.

- o Réponses des allergologues

Sur 108 réactions rapportées par les allergologues, 57 avaient eu lieu il y a 1 an et moins, 25 il y a plus de 15 ans, et dans 7 des réactions, aucune date n'a été retrouvée.

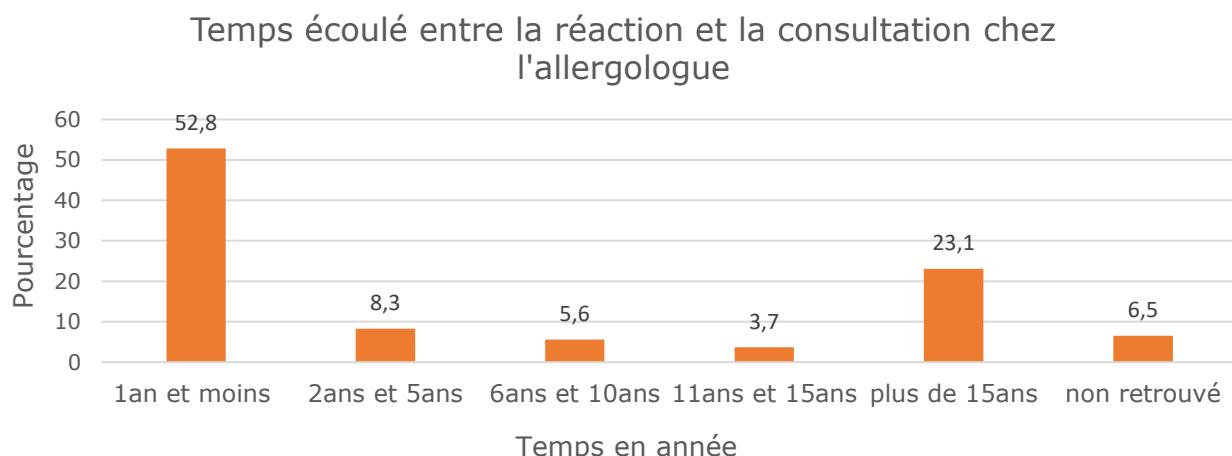


Figure 9 : Temps écoulé entre la réaction et la consultation chez l'allergologue, par catégories de 5 ans.

3.4. Le type de réaction

- o Réponses des médecins généralistes

Sur les 56 réactions, 54 étaient cutanées et 2 étaient des états de choc.

- o Réponses des allergologues

Sur les 108 réactions, 88 étaient cutanées. Les autres manifestations étaient des troubles ORL (rhinite, éternuement, prurit pharyngé), des troubles digestifs, un malaise et une réaction de type neurologique.

Le type de réaction n'a pas été retrouvé pour 10 des réactions.

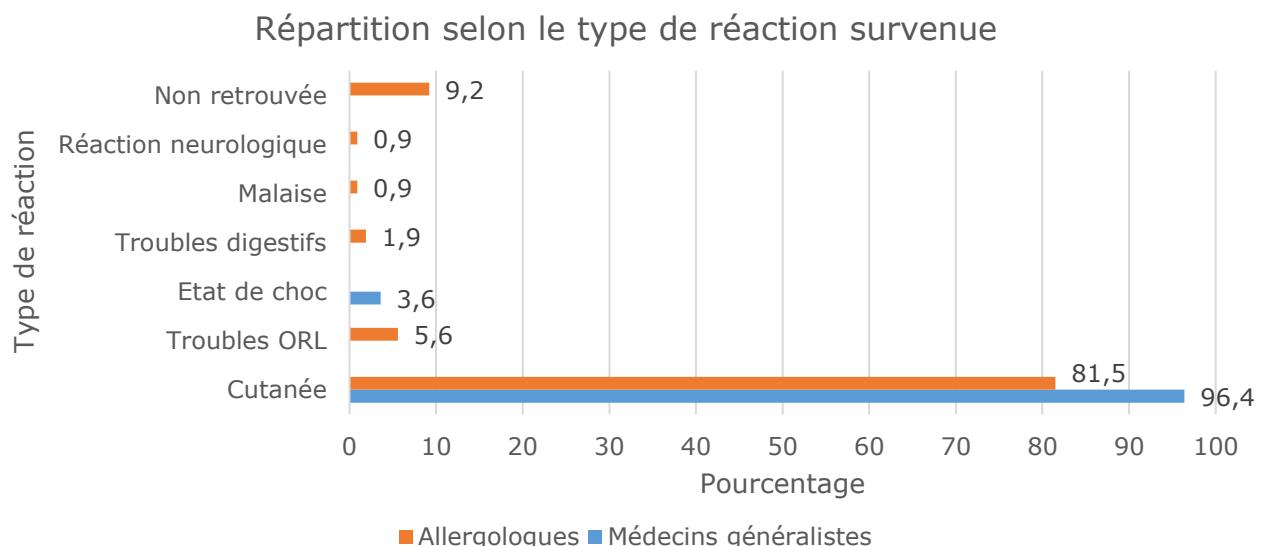


Figure 10 : Répartition en pourcentage selon le type de réaction survenue, concernant les réactions répertoriées par les médecins généralistes et les allergologues.

4. Imputabilité et évaluation du risque

4.1. Recherche des critères d'imputabilité

- Réponses des médecins généralistes

La chronologie a été recherchée dans 92,9% des cas.

- Réponses des allergologues

La chronologie a été recherchée dans 100% des cas.

Les critères sémiologiques ont été évalués dans 100% des cas (102 réponses), mais 6 questionnaires sont revenus sans réponse à cette question.

Les critères bibliographiques ont été évoqués dans 100% des cas (89 réponses), mais 19 questionnaires sont revenus sans réponse à cette question.

4.2. Evaluation du risque

- Réponses des médecins généralistes

Le risque a été évalué dans 78,8% des cas (41 réponses). La réponse n'a pas été communiquée dans 4 questionnaires.

- Réponses des allergologues

Le risque a été évalué dans 100% des cas (101 réponses), mais 7 questionnaires sont revenus sans réponse à cette question.

4.3. Impact sur la prise en charge ultérieure du patient

- Réponses des médecins généralistes

Pour 26 des réactions, les médecins généralistes interrogés ont considéré que la réaction aurait un impact lors de la prise en charge ultérieure du patient. La réponse n'a pas été communiquée dans 24 questionnaires.

- Réponses des allergologues

Pour 89 des réactions, les allergologues interrogés ont considéré que la réaction aurait un impact lors de la prise en charge ultérieure du patient. Dix-sept questionnaires sont revenus sans réponse à cette question.

Il n'y avait pas de différence significative dans la recherche des critères chronologiques ($p=0,76$), dans l'évaluation du risque lié à la réaction ($p=0,26$) et dans la recherche d'un impact sur la prise en charge ultérieure ($p=0,41$) entre les médecins généralistes et les allergologues.

Tableau 2 : Recherche des critères d'imputabilité, Évaluation du risque et de l'impact futur : comparaison des réponses entre les médecins généralistes et les allergologues.

		Médecins généralistes	Allergologues	Significativité $p<0,05$
Recherche des critères chronologiques	Oui	92,9% (n=52)	100% (n=108)	$p=0,76$
	Non	7,1% (n=4)	0% (n=0)	
Recherche des critères sémiologiques	Oui	NC*	100% (n=102)	
	Non	NC	0% (n=0)	
Recherche des critères bibliographiques	Oui	NC	100% (n=89)	
	Non	NC	0% (n=0)	
Evaluation du risque	Oui	78,8% (n=41)	100% (n=101)	$p=0,26$
	Non	21,2% (n=11)	0% (n=0)	
Evaluation de l'impact sur la prise en charge future	Oui	81,3% (n=26)	97,8% (n=89)	$p=0,41$
	Non	18,7% (n=6)	2,2% (n=2)	

*Non Concerné

5. Prise en charge et orientation du patient

5.1. Demande d'un bilan biologique

- Réponses des médecins généralistes

Aucun bilan biologique n'a été demandé pour 80,4% des réactions et des IgE (totales ou spécifiques d'une molécule) ont été demandées dans 7,1% des cas ; les autres bilans qui ont été demandés sont détaillés en Annexe 6 (soit 7 réponses).

- Réponses des allergologues

Les allergologues interrogés ont répondu à 83,2% ne pas avoir réalisé de bilan biologique devant la réaction. Sur les 18 qui en ont demandé un, 14 comportaient des IgE (dont 13 étaient des IgE Amoxicilline, Pénicilline G et V). Un des allergologues n'avait pas répondu à cette question.

5.2. Prises en charge et orientations

- Réponses des médecins généralistes : Conclusions et orientations

La prise en charge était répartie en 4 réponses possibles dont les résultats ont été les suivants : 19,6% d'éviction seule, 1,8% de conseils seuls, 30,4% d'éviction et remplacement par une autre molécule, 48,2% demande d'avis spécialisé. Au sein des médecins ayant conclu à une éviction et au remplacement par une autre molécule, 58,8% ont également demandé un avis spécialisé. Ainsi, 66% des patients répertoriés ont finalement bénéficié d'un avis spécialisé. Il n'y a pas eu significativement plus de demandes d'avis spécialisé que d'éviction, de conseils et, d'éviction et remplacement ($p=0,05$).

L'allergologue vers lequel le patient était orienté travaillait dans 55,9% des cas au CHU et dans 44,1% des cas en ambulatoire (différence non significative, $p=0,68$). Parmi ceux qui étaient dirigés vers un allergologue ambulatoire, 33,3% ont finalement été adressés à un allergologue du CHU.

A l'issue des explorations en ambulatoire et au CHU, 9 conclusions ont été rapportées sur les 35 demandes d'avis allergologique : 8 réactions allergiques et 1 non allergique (différence non significative, $p=0,09$).

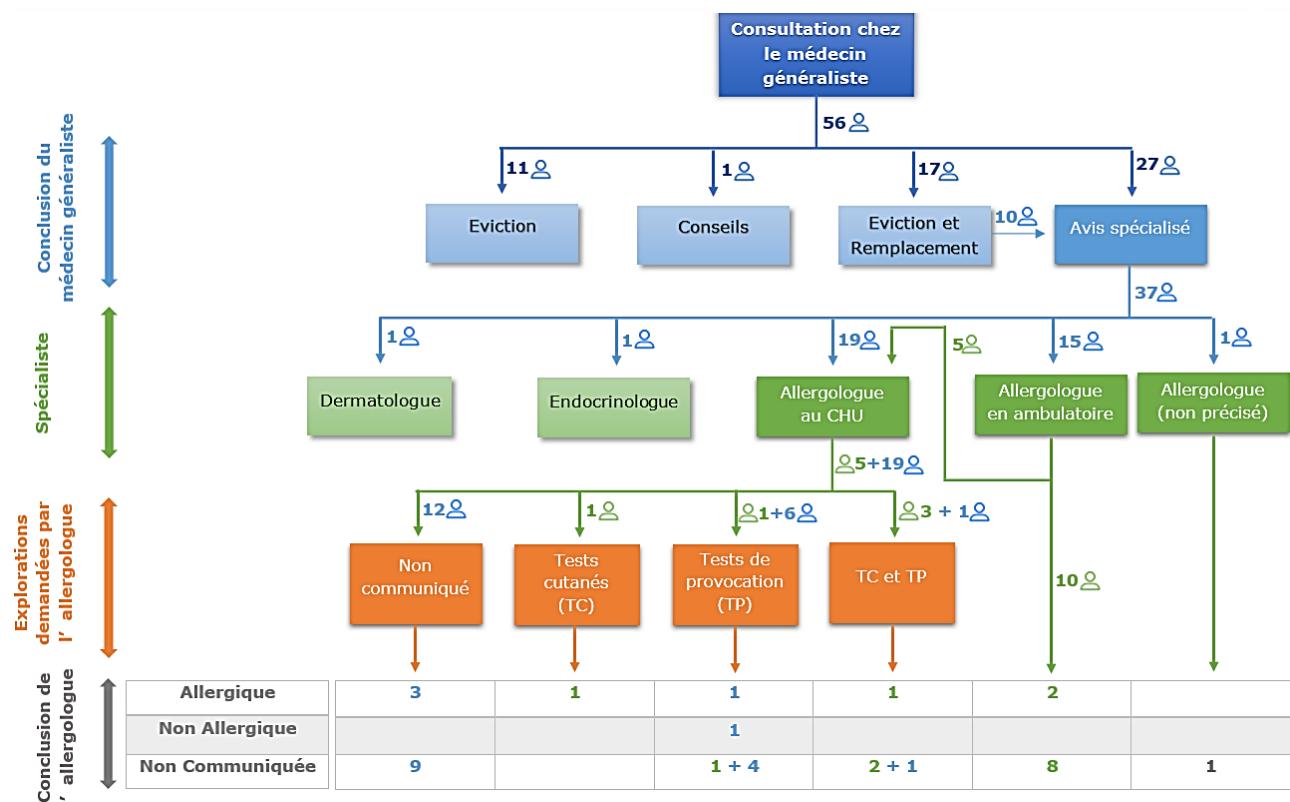


Figure 11 : Diagramme de flux concernant les prises en charge et orientations, à partir des réponses des médecins généralistes.

- o Réponses des médecins généralistes : Notes dans le carnet de santé

Une note était inscrite dans le carnet de santé des enfants dans 80% des cas. A noter que 2 questionnaires ne mentionnaient pas la réponse à cette question. Le détail des notes est visible en Annexe 7.

- o Réponses des allergologues : Bilan allergologique, conclusions et orientations

Les patients ont bénéficié d'une exploration allergologique (TC et/ou TP) dans 83,3% des cas. A l'issue de l'interrogatoire et du bilan complémentaire (bilan biologique et allergologique), une conclusion a pu être apportée dans 89,5% des cas. A noter que 13 patients ont été perdus de vue après les premiers tests. A ce stade, 18,9% des réactions étaient considérées comme allergiques.

Pour 15 des réactions, les patients ont été adressés au CHU à la suite de ces investigations. Parmi ces réactions, 23,1% ont été considérées allergiques, sachant que 2 patients ont été perdus de vue.

A l'issue des explorations ambulatoires et hospitalières, il y avait significativement plus de réactions non allergiques (77,4%), que allergiques (22,6%) ($p<0,001$). A noter que, au total, 15 patients ont été perdus de vue.

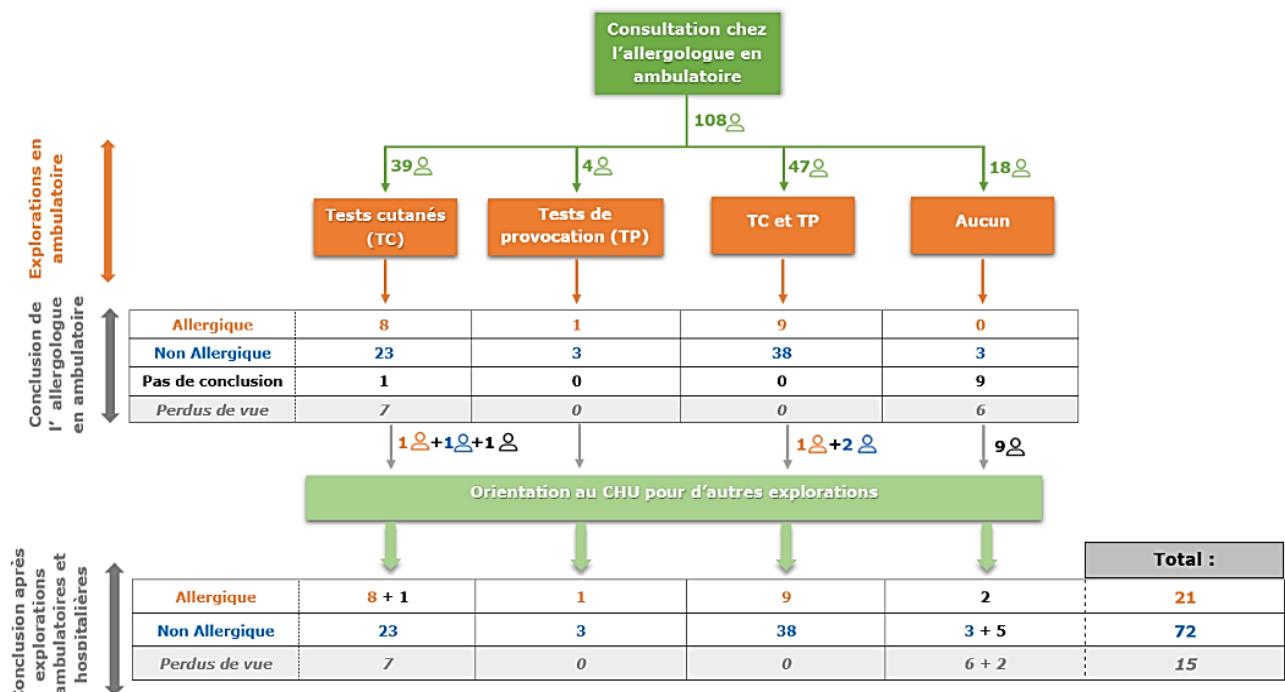


Figure 12 : Diagramme de flux concernant les prises en charge et orientations, à partir des réponses des allergologues.

- o Réponses des allergologues : La consultation était-elle justifiée ?

Les allergologues interrogés ont considéré que la consultation était justifiée dans 95,7% des cas (soit 66 réponses) et qu'elle ne l'était pas dans 4,3% des cas (soit 3 réponses). Pour 18 des questionnaires recueillis, la réponse n'était pas communiquée.

6. Analyses

6.1. Facteurs influençant la prise en charge des médecins généralistes

L'analyse des données n'a pas montré de différence significative dans la prise en charge du patient en fonction de l'année d'installation du médecin généraliste.

Comparaison des prises en charge selon l'année d'installation des médecins généralistes

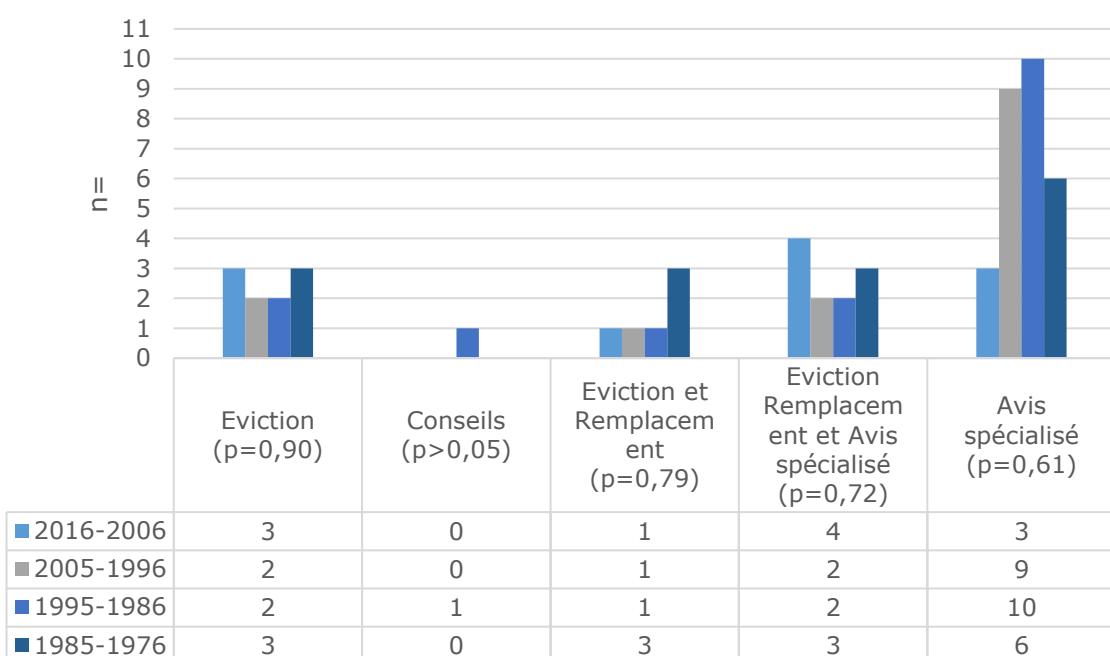


Figure 13 : Recherche d'une différence significative dans chaque prise en charge selon l'année d'installation des médecins généralistes.

Il n'y avait pas non plus de différence significative dans chaque prise en charge selon que les médecins généralistes avaient bénéficié d'une formation, ou non.

Comparaison des prises en charge selon que le médecin généraliste ait reçu, ou non, une formation

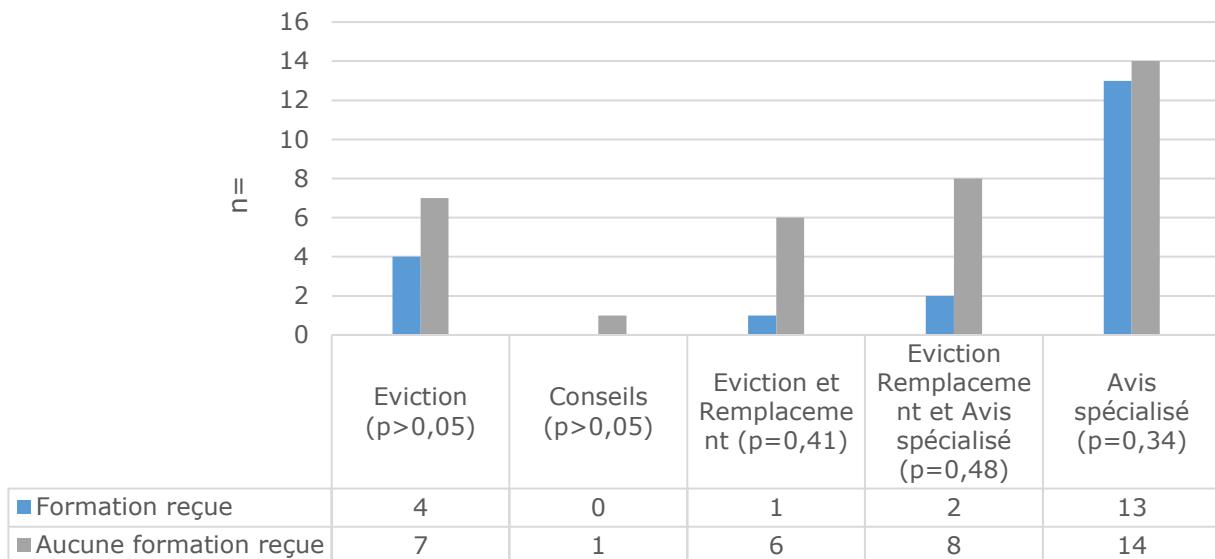


Figure 14 : Recherche d'une différence significative au sein de chaque prise en charge, selon que le médecin généraliste ait reçu, ou non, une formation.

Il n'y avait pas non plus de différence significative dans l'orientation des patients vers un allergologue en ambulatoire ou au CHU selon le lieu d'exercice des médecins généralistes.

Comparaison du lieu d'orientation en allergologie selon le lieu d'exercice des médecins généralistes

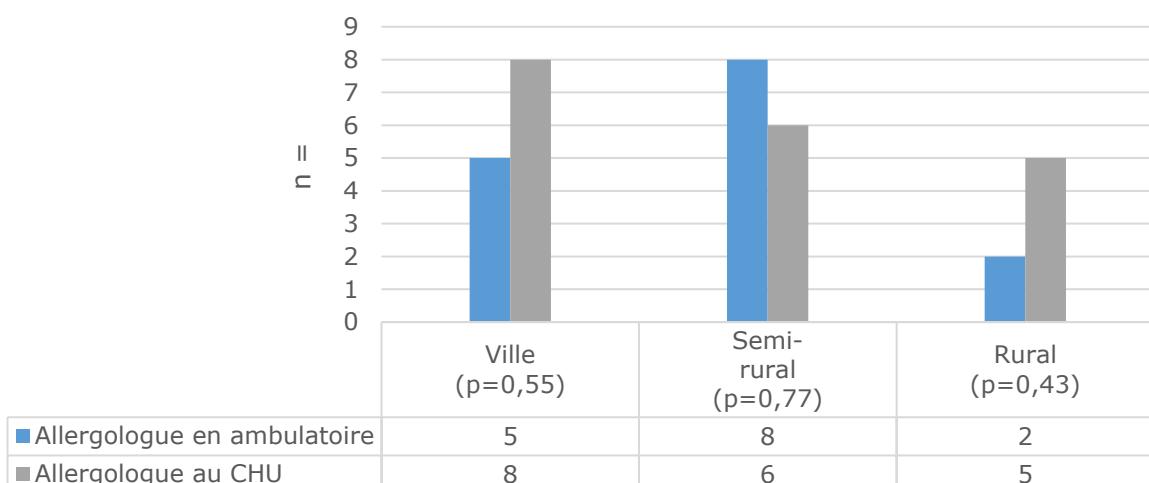


Figure 15 : Recherche d'une différence significative entre l'orientation en ambulatoire ou au CHU et le lieu d'exercice des médecins généralistes.

6.2. Corrélation des conclusions entre médecins généralistes et allergologues

Au total :

- 26 réactions (11 « éviction », 7 « éviction et remplacement » sans demande d'avis spécialisé par la suite, 8 des conclusions obtenues après avis spécialisé) sur les 27 répertoriées par les médecins généralistes et pour lesquelles une conclusion a été donnée, ont été considérées comme étant allergiques (soit 96,3%).
- 21 réactions sur les 93 répertoriées par les allergologues et pour lesquelles nous avons obtenu une réponse, ont été considérées comme allergiques (soit 22,6%).

Au sein de cette étude, les réactions répertoriées par les médecins généralistes ont été significativement plus considérées comme étant allergiques, que celles répertoriées par les allergologues ($p < 0,001$).

Comparaison du pourcentage de réactions dites allergiques entre les réponses des médecins généralistes et celle des allergologues

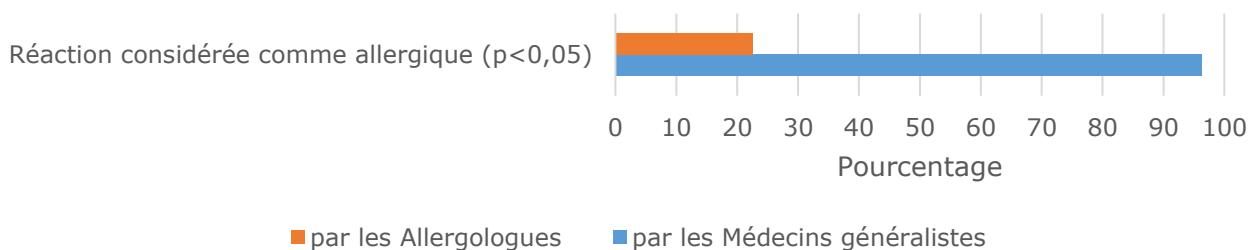


Figure 16 : Comparaison des conclusions des médecins généralistes et des allergologues concernant les réactions considérées comme allergiques.

DISCUSSION

1. Forces et faiblesses de l'étude

1.1. Concernant le recrutement

Devant le faible pourcentage de réponses à deux mois du début de l'étude, la procédure de sélection a été modifiée au cours du recueil. Par conséquent, un nouveau biais a été introduit car les questionnaires étaient envoyés à partir du service d'allergologie du CHU d'Angers et des cabinets de deux allergologues. De fait, la zone de recrutement a été élargie aux départements limitrophes. L'étude a ainsi touché des médecins généralistes probablement sensibilisés au sujet, du moins à l'allergologie, car ayant eux-mêmes adressé des patients en allergologie.

Concernant le recueil des données chez les allergologues, le biais est issu du fait que les trois allergologues étaient connus des auteurs de ce travail. Cela explique le nombre de questionnaires remplis par rapport aux nombres de médecins recrutés.

1.2. Concernant la méthode

Nous avons choisi d'effectuer un recueil prospectif des données, cela permettait de :

- Limiter le défaut de données, par rapport à un recueil rétrospectif soumis aux données renseignées, ou non, dans le dossier,
- Rapporter la prise en charge la plus proche de la réalité par rapport à un questionnaire interrogeant la pratique en général.

Afin de renforcer l'étude, nous aurions pu :

- Allonger la période de recueil à 1 an afin d'obtenir plus de réponses,
- Procéder à partir d'un questionnaire en ligne pour solliciter une plus grande part de population, avoir une possibilité de rappel plus aisés, et un recueil des données facilité (27).

Nous avons mis en parallèle l'activité des médecins généralistes à celle des allergologues, plutôt qu'à celle décrite dans la littérature, afin de représenter au mieux la réalité du terrain. Nous avons ainsi pu mettre en lumière leur conduite à tenir en pratique et montrer l'intérêt des explorations. En effet, le taux de réactions considérées comme allergiques (22,6%) était proche de celui retrouvé dans la littérature (4). Nous avons également pu confirmer

que la cible principale, aux côtés des allergologues, pour une amélioration de ces prises en charge était les médecins généralistes, étant à l'origine de ces consultations dans plus de 80% des cas dans notre étude. A noter que l'extrapolation des résultats concernant la prise en charge faite par les allergologues reste limitée, car observée sur la pratique de trois allergologues.

1.3. Concernant les questionnaires

Les questions à choix multiples introduisent un biais de réponse par la suggestivité des propositions, mais évitent la peur de la « mauvaise réponse » (22). Cependant, les questions ouvertes qui permettraient de supprimer ce biais, exposent à des réponses moins précises (plus difficiles à analyser), voire ne répondant pas à la question en cas d'interprétation inadéquate. Dans notre étude, nous avons privilégié les questions fermées à choix multiples, parfois accompagnées d'une question semi-ouverte permettant d'obtenir une précision, comme préconisé dans la littérature (25).

L'ordre des questions répondait à une démarche diagnostique classique (28). Par ailleurs, nous aurions pu ajouter des questions portant sur le contexte dans lequel le médicament a été prescrit, la liste des médicaments prescrits de façon concomitante, et la notion de déclaration à la pharmacovigilance (les RHS allergiques et non allergiques représentent 15% des effets indésirables liés aux médicaments) (4).

Nous pouvons également relever un biais de mémorisation concernant les critères d'imputabilité, notamment la date de survenue, la molécule concernée, le type de réaction et la chronologie. Ce biais intervient pour les réactions qui n'ont pas été explicitées dans le dossier ou dans le carnet de santé du patient, et qui remontent à plusieurs années. Il est important car le diagnostic, et notamment la prise en charge et l'orientation du patient, reposent sur ces éléments.

1.4. Concernant les résultats

Le faible nombre de données recueillies compromet l'extrapolation des résultats à la population générale.

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer cela :

- Le manque d'intérêt pour la discipline (comme l'évoquent A. Ouazana (22) et V.-A. Huynh (21) suite à leurs enquêtes),
- Le manque de temps (comme l'a noté un des médecins sur le bulletin réponse),

- Le caractère prospectif de l'enquête impliquant le risque de mettre le questionnaire de côté, puis de l'oublier,
- La difficulté à relancer les médecins car nous avons eu peu de retours concernant les bulletins réponses, donc peu d'adresses ou de numéros de fax pour les recontacter.

Néanmoins, l'étude a répondu à la question principale qui était d'observer la prise en charge des suspicions de réactions d'hypersensibilité allergique à un médicament au cabinet du médecin généraliste et de l'allergologue. Elle a permis d'apporter des données supplémentaires sur le sujet, toujours dans l'objectif d'améliorer les pratiques.

2. Résultats principaux

Plus de 80% des médecins qui adressaient leur patient chez les allergologues étaient des médecins généralistes. Ce sont donc notamment ces spécialistes qui devraient être sensibilisés sur ce sujet.

Les médecins généralistes et les allergologues ne demandaient pas de bilan biologique dans la majorité des cas, en accord avec les recommandations de la HAS (17) et du CIAM (7).

Un avis spécialisé était demandé devant 66% des réactions répertoriées par les médecins généralistes, ce qui pose la question de l'optimisation de ces prises en charge (55,9% dans l'étude de V.-A. Huynh). Plus de 70% de ces demandes d'avis étaient faites auprès d'un allergologue du CHU. Pour autant, pour plus de 75% de ces réactions aucune conclusion n'était inscrite sur le questionnaire, soulevant la question de l'accessibilité aux consultations d'allergologie dans un délai de 4 à 6 semaines. Ce résultat peut aussi s'expliquer par l'absence de retour de la part des patients, auprès de leur médecin généraliste, dans les délais du recueil.

Pour plus de 40% des réactions répertoriées par les allergologues, les explorations comportaient à la fois des tests cutanés et un test de provocation, et pour 36,1% il s'agissait uniquement de tests cutanés. Par la suite, environ 15% des réactions référencées par les 3 allergologues en ambulatoire ont été orientées au CHU pour d'autres explorations (histoire complexe, tests disponibles uniquement en hospitalier ou bilan à risque au vue de l'histoire clinique...). Enfin, 22,6% de ces réactions ont été considérées comme allergiques, rejoignant les taux retrouvés dans la littérature (4, 22).

3. Discussion générale

Les médecins généralistes qui ont répondu étaient répartis de façon équilibrée concernant l'année de leur installation et leur lieu d'exercice. La proportion de médecins généralistes ayant déclaré exercer en ville était comparable à celle des médecins généralistes libéraux des Pays de la Loire (près de 50% en 2007), mais ne l'était pas pour l'exercice en zone semi-rurale et rurale. Cela peut s'expliquer par l'ancienneté de la référence mais aussi par le faible nombre de données recueillies, peu représentatif. Les 3 allergologues exerçaient tous en ville ce qui concorde avec les données du SYFAL qui compte 86% d'allergologues exerçant en ville en Pays de la Loire en 2016.

Le pourcentage de médecins généralistes déclarant avoir reçu une formation (38%) était comparable à celui retrouvé dans l'étude de V.-A. Huynh (moyenne du niveau estimé des connaissances à 4,93/10) (21). Il en est de même dans l'étude de M. Vonaryx (6) qui note que 44,4% des médecins ont bénéficié d'une formation sur les toxidermies, ce qui rejoint notre enquête, car la majorité des réactions étaient cutanées. Notre résultat renforce ceux des études précédentes qui préconisaient la promotion de la formation sur le sujet (6, 21, 22). En complément de l'aspect théorique de ces formations, elles permettraient également de rassurer les médecins, et ainsi les patients, sur la légitimité de ces tests, et leur faible risque en termes de réaction systémique (29). En effet, selon une enquête réalisée en 2011 sur la prise en charge des toxidermies (6), les médecins généralistes interrogés n'étaient rassurés après un test cutané que dans 30% des cas, et l'enquête de V.-A. Huynh en 2015 montrait que plus d'un tiers des médecins généralistes ne changeraient pas leur pratique même après la réalisation de test. Nous pouvons penser qu'une meilleure connaissance de ces tests favoriserait leur acceptation et diminuerait l'anxiété qui en émane.

Par ailleurs, le recueil auprès des allergologues nous a montré que plus de 80% des médecins qui adressaient un patient étaient des médecins généralistes, ce qui conforte la proposition d'insister sur la formation auprès de ces spécialistes plus particulièrement.

En ce qui concerne la molécule suspectée, respectivement chez les allergologues et les médecins généralistes, 52 et 79,4% étaient des antibiotiques, représentant ainsi la classe thérapeutique la plus suspectée devant une RHS au médicament, comme dans la littérature (30, 31). D'où l'importance d'optimiser ces prises en charge, ce qui permettrait de minimiser les coûts et lutter contre l'émergence des résistances bactériennes.

La deuxième classe thérapeutique la plus représentée était celle des AINS. Là aussi, l'enjeu est important car la majorité des réactions aux AINS sont de type intolérances et non allergiques (32). De ce fait, l'administration d'un autre AINS mais de la même famille, anti-COX1, pourrait entraîner une nouvelle réaction. La connaissance de ces mécanismes permettrait de mieux les prendre en charge.

La démarche diagnostique des RHS au médicament est complexe. Nous parlons des classes thérapeutiques concernées, mais il n'est pas toujours aisé de connaître l'allergène en cause, qui peut être : la molécule active, le métabolite ou un excipient. De plus, prenons l'antériorité : 60 à 65% des molécules répertoriées avaient déjà été prescrite par le passé, nous permettant d'évoquer une possible sensibilisation antérieure, et donc l'hypothèse d'une réaction allergique. Cependant, une sensibilisation peut également se faire par le biais d'une autre molécule, par réaction croisée. Prenons l'exemple de la sensibilisation aux curares par l'intermédiaire, notamment, des sirops à la pholcodine (33), ou par exposition professionnelle (chez les coiffeurs) (14, 34). A noter que les allergologues ayant répondu n'ont pas retrouvé d'antériorité chez près d'un tiers des patients sélectionnés : cette information manquante est un argument en moins pour éclairer le diagnostic, d'où l'importance d'en conserver une trace écrite. Dans notre étude, les médecins généralistes avaient écrit une note dans le carnet de santé des enfants dans la majorité des cas. Cependant, les notes manquaient souvent de précision (Annexe 7).

Par ailleurs, une question portait sur la date de la réaction, elle n'avait été posée qu'aux allergologues, et les réponses obtenues ont montré que près d'un quart des réactions avaient eu lieu il y a plus de 15 ans, et dans 6,5% aucune n'avait été retrouvée. Ici aussi, le manque d'informations peut entraver la démarche diagnostique. En effet, le risque de faux négatifs sur les tests cutanés est non négligeable, sachant que le taux d'IgE diminue avec le temps (35). Il y a donc un risque lors de la consultation tardive d'une moins bonne définition de l'expression clinique de la réaction, et de difficultés dans la retranscription de la chronologie.

La majorité des réactions était cutanée, d'expression polymorphe, nous rappelant l'importance d'une description précise, voire de photographies, afin de pouvoir identifier la ou les lésions élémentaires. En effet, selon le contexte, l'interprétation de cette réaction peut être tout autre, notamment virale. A noter que les réactions cutanées sévères doivent faire l'objet d'une prise en charge dermatologique spécialisée, et ne seront explorées que plus tard, minimum 3 mois après la résolution de l'épisode.

La recherche des critères d'imputabilité et l'évaluation du risque étaient quasiment systématiques dans les réponses des médecins généralistes et des allergologues. Par ailleurs, près de 50% des questionnaires remplis par les médecins généralistes et 15% de ceux remplis par les allergologues, n'avaient pas de réponse à la question de l'impact sur la prise en charge thérapeutique future. Elle n'avait probablement pas été assez explicitée dans le questionnaire. Pour autant, ces notions sont essentielles dans la démarche diagnostique en étant à l'origine de l'orientation des patients, ou non, pour la suite de la prise en charge. De manière contradictoire, sur les six médecins généralistes ayant répondu que la réaction n'aurait pas d'impact dans le futur, trois ont demandé un avis spécialisé.

La majorité des médecins, généralistes et allergologues, n'ont pas demandé de bilan biologique. Lorsqu'ils en demandaient un, c'était pour rechercher des IgE, éliminer un diagnostic différentiel, évaluer la gravité de la réaction ou pour compléter le bilan dans un contexte particulier (ex : leucémie aigüe myéloïde). Les bilans biologiques qui recherchaient des IgE concernaient les pénicillines (Ampicilline, Amoxicilline, G et/ou V). En effet, les recommandations de la HAS et du CIAM préconisent leur dosage dans les réactions per-anesthésiques, et, pour les bêta-lactamines, en cas de tests cutanés non réalisables ou de discordance entre la clinique et les tests cutanés.

La majorité des tests réalisés par les allergologues était des tests cutanés seuls ou associés à un test de provocation, et se faisait en ambulatoire. Environ 15% des patients répertoriés par les allergologues étaient adressé au CHU dans un deuxième temps afin de :

- Poursuivre les explorations d'une réaction étant survenue après la prise de plusieurs médicaments,
- Sécuriser les explorations après la survenue d'une réaction diffuse au décours d'un prick test,
- Réaliser des tests complémentaires pour rechercher une alternative thérapeutique.

Cela reflète les limites de la pratique allergologique en ambulatoire.

Au sein des questionnaires remplis par les médecins généralistes, 66% des prises en charge ont abouti à une demande d'avis spécialisé. Ce résultat est comparable à ceux retrouvés dans l'étude de M. Vonarx (62%) (6) et de V.-A. Huynh (56%) (21). Néanmoins, ces chiffres restent trop faibles. En effet, toute réaction faisant suspecter une RHS allergique au médicament devrait être explorée, ou du moins faire l'objet d'une consultation chez un spécialiste, car :

- Le risque de se priver d'une alternative thérapeutique plus intéressante en cas d'éviction sans preuve, n'est pas négligeable, quand on sait que seul 10% des RHS au médicament sont réellement allergiques (4),
- Il est possible qu'une réaction croisée se produise lors de l'administration d'une molécule de la même famille (36). Dans notre étude, plus de 15% des patients ont bénéficié d'un remplacement de molécule sans avoir eu d'exploration au préalable,
- Nous pouvons définir une alternative thérapeutique, en milieu sécurisé, en cas d'allergie avérée,
- Selon l'étude de VA Huynh, la réaction peut susciter de l'anxiété chez le patient, mais également chez le praticien (21). Une meilleure communication sur ce sujet permettrait probablement d'en diminuer l'intensité.

Les conclusions obtenues par les allergologues viennent renforcer ces arguments, car seules 22,6% des réactions ont été confirmées comme étant allergiques dans notre étude.

Les patients répertoriés par les médecins généralistes étaient orientés vers un allergologue du CHU dans 70% des cas, avec une première consultation en ambulatoire au préalable pour plus de 25% d'entre eux. Ces pourcentages sont en proportions inverses avec ceux des allergologues, dont la majorité des prises en charges était ambulatoire. Là encore, une information sur la pratique des allergologues en ambulatoire et en hospitalier permettrait une orientation optimisée de ces patients.

Par ailleurs, à propos des patients ayant été adressés chez un allergologue, seuls 9 réponses ont été obtenues sur les 35 patients adressés. Certains questionnaires étaient annotés : « rendez-vous dans 6 mois », « pas de consultation allergo disponible en Sarthe », « pas revu encore ». Ce fait soulève la question de l'accessibilité aux consultations d'allergologie. En effet, l'enquête du Professeur Pascal Demoly intitulé « L'offre de soin en allergologie en 2011 » (37) rapporte qu'une vingtaine d'allergologues était formée chaque année. Or, pour répondre à la demande, il faudrait 80 à 90 nouveaux allergologues par an. Outre l'appréhension liée aux différents tests, le délai des rendez-vous peut aussi expliquer une partie des perdus de vue au cours des explorations des patients répertoriés par les allergologues dans notre étude.

A propos de la question posée aux allergologues, sur le fait que la consultation soit justifiée ou non : parmi les réponses données (34% de non réponse), la consultation était considérée comme justifiée dans 95% des cas. Lorsqu'elle ne l'était pas, les raisons retrouvées étaient les suivantes : molécule reprise depuis et sans effet,

absence de critères d'imputabilité suffisants. Même si ces consultations concernent une minorité, elles reflètent le manque de données et de temps passé à l'interrogatoire. En effet, un article publié dans « Exercer » en 2014 (38) relève le fait que les consultations en médecine générale ont souvent plusieurs motifs, c'est probablement pourquoi, à l'issue de l'étude de A. Ouazana, il propose la réalisation d'une consultation dédiée afin d'en optimiser la prise en charge (22).

4. Perspectives

A l'issue de l'analyse de cette étude et de la littérature, deux facteurs susceptibles d'améliorer la prise en charge, se distinguent : l'information et la formation.

L'information entre les spécialistes : point clef de la démarche diagnostique, la perte d'informations risque d'entraver l'enquête, que ce soit par le délai entre la réaction et la consultation ou par l'absence de données concernant la clinique ou la chronologie. Une meilleure conservation et transmission de ces données permettrait d'en faciliter la prise en charge, nous avons ainsi proposé un outil afin d'y participer.

La formation des médecins généralistes mais également des allergologues :

- En effet, un nombre supérieur d'allergologues signifierait une meilleure accessibilité aux consultations. Pour cela, une modification de l'accès à la formation en allergologie est en cours, par la création d'un Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) en Allergologie (39, 40),
- La formation des médecins généralistes, notamment par les groupes d'échange des pratiques entre pairs où l'analyse des cas cliniques que chacun amène mais aussi par la réflexion qu'elle entraîne, participent à optimiser les échanges entre les spécialistes et le parcours de soins de leurs patients. Ici, l'accueil d'un allergologue au sein de ces groupes permettrait d'en enrichir la discussion sur les éléments nécessaires à chacun pour la prise en charge, et les critères d'orientation vers tel spécialiste et telle structure.

Nous proposons ainsi un résumé de la démarche diagnostique face à une RHS au médicament faisant suspecter une allergie.

4.1. Outils proposés

- **Carte d'identité de l'allergie supposée**

Après six mois de stage en allergologie, la réalisation de cette étude, et la lecture bibliographique, nous aimerions proposer un premier outil qui serait un outil de communication, permettant de limiter la perte de données.

Il s'agirait d'une carte d'identité de la suspicion d'allergie. Elle interviendrait en amont de la consultation avec l'allergologue, afin d'assurer la transmission la plus complète possible des informations nécessaires au diagnostic de certitude. Elle serait remplie par le médecin généraliste adressant le patient à l'allergologue, et pourrait d'ailleurs être utilisée par tout médecin constatant ce type de réaction suspecte d'allergie. Elle regrouperait les points suivants :

- La date de la réaction,
- Le nom du médicament suspecté (et non des substances, intérêt de pouvoir explorer les excipients si besoin), et sa voie d'administration,
- La notion de prise antérieure, et la description de la réaction s'il y en avait eu une,
- Le délai entre la prise et la réaction,
- La durée de la réaction,
- La description de la réaction,
- Le contexte de la prescription,
- Les autres traitements en cours au même moment.

Elle devrait s'accompagner de photographies. Sa taille serait celle de notre carte nationale d'identité afin de faciliter sa conservation, dans le portefeuille (Annexe 8).

A noter qu'il serait certainement souhaitable de réaliser une enquête dédiée plus spécifiquement à l'étude des courriers adressés aux allergologues afin de compléter les données recueillies dans notre étude, permettant ainsi de justifier pleinement l'utilisation de cet outil.

- **Fiche récapitulative**

Le deuxième outil que nous pouvons proposer est celui d'une fiche récapitulative pour la prise en charge de ces RHS au médicament avec suspicion d'allergie, pour les médecins généralistes. En effet, les allergologues disposent d'un outil d'aide à la démarche diagnostic réalisé par les membres de l'European Network of Drug Allergy, et proposé dans une version française, en 2000, par le Professeur Pascal Demoly (41). Cependant, il comporte 3 pages et détails, entre autres, les explorations allergologiques réalisées, il n'est en fait pas adapté à la pratique en médecine générale.

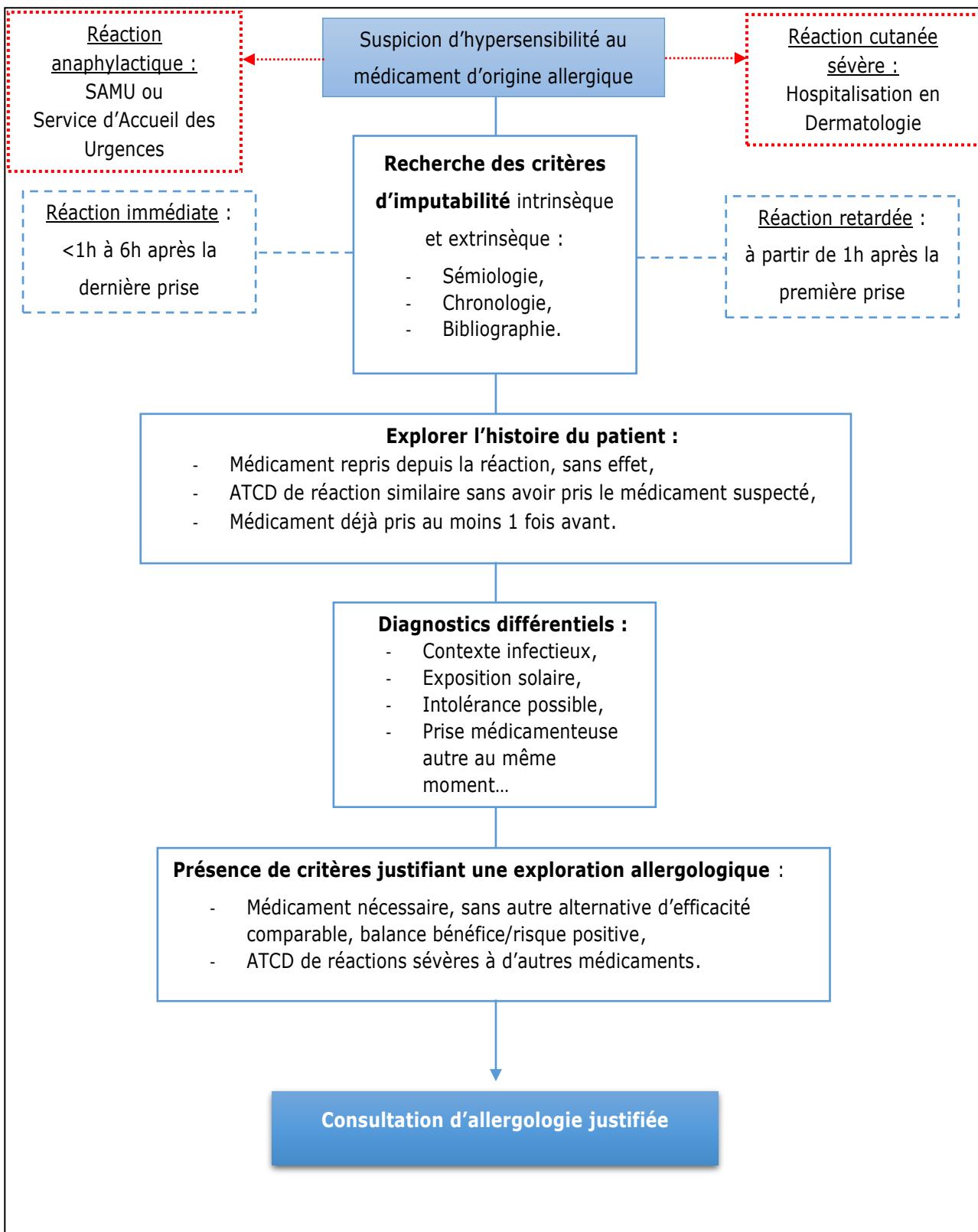


Figure 17 : Fiche récapitulative proposée pour la prise en charge des RHS au médicament avec suspicion d'allergie, pour les médecins généralistes.

CONCLUSION

Finalement, notre étude montre que suite à une réaction d'hypersensibilité à un médicament faisant évoquer une allergie, l'orientation vers un allergologue est la prise en charge la plus fréquente. Toutefois, elle n'est pas systématique. Hormis les réactions cutanées sévères où les patients sont hospitalisés en dermatologie, et ne seront explorés qu'à distance ; lorsque la clinique et les critères d'imputabilité sont en faveur d'une réaction allergique, le patient devrait toujours se voir proposer une enquête étiologique et allergologique. Ainsi, un diagnostic de certitude pourrait être établi, permettant de conserver un arsenal thérapeutique optimal, de diminuer l'anxiété autour de la prise médicamenteuse, et de limiter le risque de récidive et le coût pour la société. Cependant, nous pouvons imaginer que le manque de formation et de temps en consultation en médecine générale sont des freins à cette prise en charge. De plus, le manque de communication, la perte de données, et le délai de consultation en allergologie viennent entraver la démarche diagnostique. Aussi, à l'issue de cette étude et de nos lectures, nous avons proposé deux outils : l'un visant à assurer la transmission et la conservation des données entre le médecin généraliste et l'allergologue, l'autre proposant un récapitulatif de la démarche diagnostique face à ces réactions. Il serait intéressant d'en évaluer leur efficacité, afin de les adapter au mieux à la pratique des médecins généralistes et allergologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. France - La Definition Europeenne de la Medecine Generale – Medecine de Famille | Wonca Europe [Internet]. woncaeurope.org. 2002 [cité 27 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.woncaeurope.org/content/france-la-definition-europeenne-de-la-medecine-generale-%E2%80%93-medecine-de-famille>.
2. Allergies [Internet]. inserm.fr. 2016 [cité 18 août 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/allergies>.
3. International Statistical Classification of Diseases and Related Healt Problems 10th Revision (ICD-10) - WHO Version for;2016 [Internet]. who.int. 2016 [cité 27 oct 2016]. Disponible sur: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/III>.
4. Villani A, Demoly P, Nicolas J-F. Hypersensibilité aux médicaments : définitions et mécanismes. Rev Prat. sept 2015;65:967-71.
5. Demoly P. Les allergies médicamenteuses. Mt Pédiatrie. janv 2007;10(1):34-43.
6. Vonarx M. Évaluation de l'expérience des médecins généralistes du département du Nord dans la prise en charge des réactions cutanées médicamenteuses. Rev Fr Allergol. 2012;52:11-9.
7. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K. Consensus International sur l'Allergie Médicamenteuse. Allergy. 2014;69:420-37.
8. Chaabane A. Allergie aux bétalactamines : mythe et réalités. Médecine Mal Infect. 2009;39:278-87.
9. Bousquet P-J, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. Rev Fr Allergol Immunol Clin. déc 2005;45(8):626-32.
10. Michael. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud [Internet]. Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais. 2014 [cité 18 août 2016]. Disponible sur: <http://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>.
11. Diot-Junque N, Mullet C, Mertes P-M. Anaphylaxie systémique et choc anaphylactique médicamenteux. Rev Prat. sept 2015;65:976-80.
12. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. MS Médecine Sci. 2003;19(3):327-36.
13. Bensaïd B, Valeyrue-Allanore L, Lebrun-Vignes B, Nicolas J-F. Exanthèmes médicamenteux et toxidermies sévères. Rev Prat. sept 2015;65:981-5.
14. Chiriac A-M, Demoly P. Allergie et curares. Presse Médicale. sept 2016;45(9):768-73.
15. Phan C, Vial-Dupuy A, Autegarden J-E, Amsler E, Gaouar H, Abuaf N, et al. Étude de 19 cas d'allergie aux héparines prouvée par des tests cutanés. Ann Dermatol Vénéréologie. janv 2014;141(1):23-9.
16. Hacard F, Bérard F. Induction de tolérance aux médicaments. Rev Prat. sept 2015;65:986-9.
17. HAS. Indication du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. 2005.
18. Catalogue des allergènes 2016 [Internet]. phadia.com. 2016 [cité 23 oct 2016]. Disponible sur: [http://www.phadia.com/Global/Market%20Companies/France/Allergie/Brochures/Catalogue%20des%20allerg%C3%A8nes%202016%20\(complet\).pdf](http://www.phadia.com/Global/Market%20Companies/France/Allergie/Brochures/Catalogue%20des%20allerg%C3%A8nes%202016%20(complet).pdf).

19. Beauvillain C, Drouet M, Renier G. Le test d'activation des basophiles. Rev Francoph Lab. août 2008;2008(404, Part 1):67-77.
20. Duché JC, Barré J. Le test de transformation lymphocytaire. Doc Pour Médecine Trav. sept 2005;(103):323-6.
21. Huynh V-A, Lungoci E, Nosbaum A, Hacard F, Subtil F, Nicolas J-F, et al. Le médecin généraliste face à la prise en charge de « l'allergie au médicament » : un éclairage sur la pratique actuelle en région Rhône-Alpes, et perspectives d'amélioration. Rev Fr Allergol [Internet]. [cité 18 août 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877032016000828>.
22. Ouazana A, François M, Pung R, Dona M, Jami A. Conduites des médecins face aux allergies médicamenteuses. Attitudes comparées entre médecins généralistes et allergologues. Étude qualitative. Rev Fr Allergol. févr 2015;55(1):13-22.
23. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Nace L, Longrois D, Mertes P-M. Prise en charge d'une réaction anaphylactique en extrahospitalier et aux urgences : revue de la littérature. Ann Fr Anesth Réanimation. mars 2007;26(3):218-28.
24. Emergence des bactéries multi-résistantes - Importance renforcée du bon usage des antibiotiques. Afssaps.fr. 2010.
25. MOOD 4123: Parcours quantitatif [Internet]. moodle.univ-angers.fr. [cité 15 sept 2016]. Disponible sur: <http://moodle.univ-angers.fr/mod/folder/view.php?id=121612>.
26. BiostaTGV - Statistiques en ligne [Internet]. BiostaTGV. [cité 15 sept 2016]. Disponible sur: <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/?module=tests>.
27. Gingras M-E, Belleau H. Avantages et désavantages du sondage en ligne comme méthode de collecte de données : une revue de la littérature [Internet]. INRS. 2015. Disponible sur: <http://espace.inrs.ca/2678/>.
28. Société Française de Médecine Générale : Démarche diagnostique [Internet]. SFMG. [cité 8 sept 2016]. Disponible sur: http://www.sfm.org/theorie_pratique/demarche_diagnostique/.
29. Co Minh H-B, Demoly P. Les tests cutanés sont-ils dangereux ? In: Diagnostic de l'allergie aux médicaments : tests cutanés. John Libbey Eurotext; 2005. p. 123-8. (EJD Book Series).
30. P. Demoly (Expert universitaire), D. Giamarchi (Expert Anaforcal), M. Epstein (Organisateur-Animateur), Y. El Gueddari (Rapporteur). Allergies aux antibiotiques [Internet]. 2015 [cité 21 mai 2015]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0335745704002217>.
31. Dix ans d'évolution des consommations d'antibiotiques en France. ansm.sante.fr. 2012.
32. Drouet M. Réactions allergiques ou pseudo-allergiques aux AINS. Rev Prat Médecine Générale. janv 2014;28(914):62-3.
33. Maraninchi D. Information importante de pharmacovigilance relative au rôle de la pholcodine dans la sensibilisation aux curares. 2011 Avril. (Afssaps).
34. Mertes P-M. Pour : Faut-il contre-indiquer les curares chez les patients sensibilisés à la pholcodine ? Rev Fr Allergol. 2016;56:169-70.
35. Blanca M. Natural evolutionof skin test sensitivity in patients allergic to B-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol. 1999;103(5):918-24.
36. Paradis H, Thirion D, Bergeron L. Les allergies croisées aux antibiotiques: comment s'y retrouver ? Pharmactuel. janv 2009;42(1):22-33.
37. Demoly P, Bosse I, Bouteloup F. L'offre de soins en allergologie en 2011. Rev Fr Allergol. mars 2011;51(2):64-72.

38. Letrilliart L, Supper I, Schuers M. ECOGEN : études des Eléments de la COnsultation en médecine GEnérale. Exerc Rev Fr Médecine Générale. 2014;114(114):148-57.
39. Reconnaissance de la spécialité d'allergologue - Sénat [Internet]. 2016 [cité 3 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2015/qSEQ151118718.html>.
40. Demoly P. Réforme des études par Pr Demoly [Internet]. SYFAL. 2016 [cité 3 nov 2016]. Disponible sur: http://www.syfal.fr/documents/Redorme_des_etudes_par_Pr_Demoly.pdf.
41. Demoly P, Bencherioua A, Kvedariene V. Diagnostic des allergies médicamenteuses : questionnaire européen. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2000;40:494-9.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux résumant les effectifs rapportés au cours de l'enquête.....	10
Figure 2 : Répartition des médecins généralistes et allergologues selon leur année d'installation, par catégories de 10 ans.	11
Figure 3 : Répartition des médecins généralistes selon leur lieu d'exercice.	11
Figure 4 : Boîtes de Tukey représentant les caractéristiques de position de l'âge des patients répertoriés par les médecins généralistes et les allergologues.	12
Figure 5 : Spécialité des médecins ayant adressé les patients répertoriés par les allergologues.	13
Figure 6 : Présentation des molécules suspectées par les médecins généralistes et les allergologues selon leur classe thérapeutique.....	14
Figure 7 : Présentation des différentes familles d'antibiotiques répertoriées par les médecins généralistes et les allergologues.	14
Figure 8 : Présentation de l'antériorité avec la molécule suspectée selon qu'elle ait déjà été prescrite, ou non, au patient, réponses des médecins généralistes et des allergologues.	15
Figure 9 : Temps écoulé entre la réaction et la consultation chez l'allergologue, par catégories de 5 ans.	16
Figure 10 : Répartition en pourcentage selon le type de réaction survenue, concernant les réactions répertoriées par les médecins généralistes et les allergologues.	16
Figure 11 : Diagramme de flux concernant les prises en charge et orientations, à partir des réponses des médecins généralistes.	19
Figure 12 : Diagramme de flux concernant les prises en charge et orientations, à partir des réponses des allergologues.	20
Figure 13 : Recherche d'une différence significative dans chaque prise en charge selon l'année d'installation des médecins généralistes.	21
Figure 14 : Recherche d'une différence significative au sein de chaque prise en charge, selon que le médecin généraliste ait reçu, ou non, une formation.	22
Figure 15 : Recherche d'une différence significative entre l'orientation en ambulatoire ou au CHU et le lieu d'exercice des médecins généralistes.	22
Figure 16 : Comparaison des conclusions des médecins généralistes et des allergologues concernant les réactions considérées comme allergiques.	23
Figure 17 : Fiche récapitulative proposée pour la prise en charge des RHS au médicament avec suspicion d'allergie, pour les médecins généralistes.	33

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Résumé des questionnaires adressés aux médecins généralistes et aux allergologues.....	8
Tableau 2 : Recherche des critères d'imputabilité, Évaluation du risque et de l'impact futur : comparaison des réponses entre les médecins généralistes et les allergologues.	18

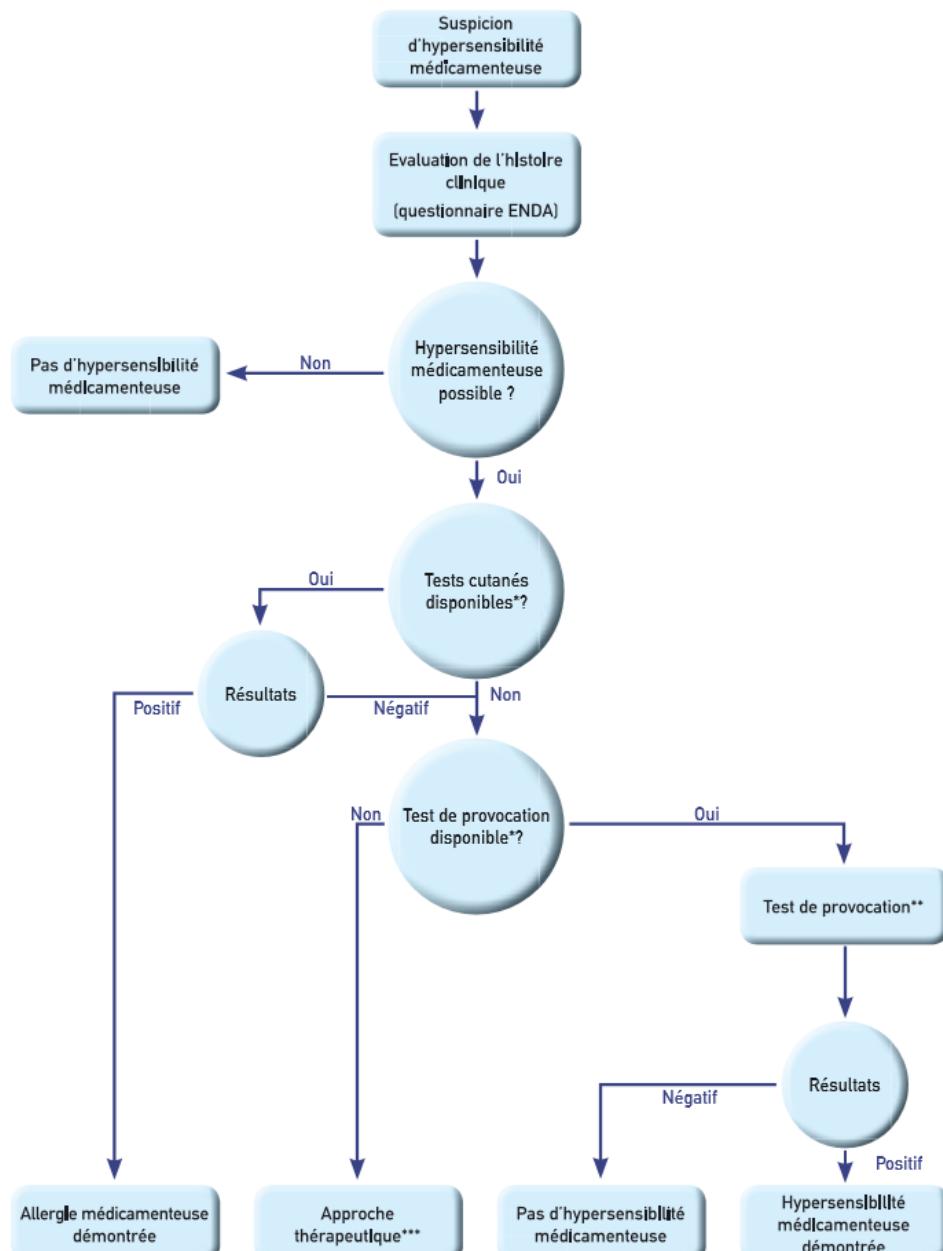
TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION.....	1
MATERIELS ET MÉTHODES	6
1. Présentation de l'étude	6
2. Population étudiée	6
3. Méthode de recrutement	6
4. Elaboration des questionnaires	7
5. Recueil et analyse des données.....	9
RÉSULTATS.....	10
1. Caractéristiques des médecins interrogés	11
1.1. Année d'installation	11
1.2. Lieu d'exercice	11
1.3. Formation reçue	12
2. Données générales des patients répertoriés.....	12
2.1. Age et sexe.....	12
2.2. Spécialité des médecins ayant adressé les patients	13
3. Données concernant la clinique et la molécule suspectée	13
3.1. Le type de molécule suspectée	13
3.2. Antériorité avec la molécule	15
3.3. Date de la réaction.....	15
3.4. Le type de réaction	16
4. Imputabilité et évaluation du risque	17
4.1. Recherche des critères d'imputabilité	17
4.2. Evaluation du risque.....	17
4.3. Impact sur la prise en charge ultérieure du patient	17
5. Prise en charge et orientation du patient	18
5.1. Demande d'un bilan biologique	18
5.2. Prises en charge et orientations	19
6. Analyses	21
6.1. Facteurs influençant la prise en charge des médecins généralistes	21
6.2. Corrélation des conclusions entre médecins généralistes et allergologues.....	23
DISCUSSION	24
1. Forces et faiblesses de l'étude	24
1.1. Concernant le recrutement.....	24
1.2. Concernant la méthode.....	24
1.3. Concernant les questionnaires	25
1.4. Concernant les résultats	25
2. Résultats principaux	26
3. Discussion générale	27
4. Perspectives	31
4.1. Outils proposés.....	32

o	Carte d'identité de l'allergie supposée	32
o	Fiche récapitulative	32
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	35
LISTE DES FIGURES	38
LISTE DES TABLEAUX	39
TABLE DES MATIERES	40
ANNEXES	I
Annexe 1 : Démarche diagnostique proposée par le Consensus International sur l'Allergie Médicamenteuse en 2014.	I
Annexe 2 : Liste des IgE spécifiques disponibles en 2016.	II
Annexe 3 : Lettre d'introduction au questionnaire.	III
Annexe 4 : Questionnaire à destination des médecins généralistes.	IV
Annexe 5 : Questionnaire à destination des Allergologues.	VI
Annexe 6 : Détails des bilans biologiques demandés par les médecins généralistes.	VIII

ANNEXES

Annexe 1 : Démarche diagnostique proposée par le Consensus International sur l'Allergie Médicamenteuse en 2014.



* Les tests biologiques disponibles à l'heure actuelle dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse ont une faible sensibilité.

** En l'absence de contre-indication.

*** Si aucune alternative n'est possible (e.g., curares, agents chimiothérapeutiques), la réadministration du médicament est autorisée sous stricte surveillance, en prenant en compte soit une prémédication soit une désensibilisation.

Annexe 2 : Liste des IgE spécifiques disponibles en 2016.

Source allergénique	Code
ACTH	Rc206
Ammonium quaternaire	c260
Amoxicilloyl (Amoxicilline)	c6
Ampicilloyl (Ampicilline)	c5
Anatoxine tétanique	Rc208
Cefaclor	c7
Chlorexidine	c8
Chymopapaïne	c209
Gélatine bovine	c74
Insuline bovine	c71
Insuline humaine	c73
Insuline porcine	c70
Penicilloyl G (Penicilline G)	c1
Penicilloyl V (Penicilline V)	c2
Pholcodine	c261
Protamine	Rc207
Suxamethonium (Succinylcholine)	c202

Annexe 3 : Lettre d'introduction au questionnaire.

« Dr Jean-Charles Bonneau
4 square du Puits Anceau
49000 ANGERS »

Chères Consœurs, Chers Confrères,

Interne en Médecine Générale, actuellement en 3^{ème} année, je réalise une thèse sur la prise en charge des allergies médicamenteuses, plus particulièrement sur l'orientation ou non, vers un allergologue.

Pourquoi ce sujet ?

- Je m'intéresse à l'allergologie et souhaite passer la Capacité d'Allergologie.
- Au cours de mes stages chez les médecins généralistes, j'ai pu constater la diversité des prises en charge face aux allergies médicamenteuses.

Effectivement, mes premières recherches sur le sujet ont mis en évidence l'absence de ligne directrice dans les recommandations. De plus, la nécessité de certains médicaments en absence de solution alternative, nous pousse à vouloir affirmer l'allergie médicamenteuse vraie afin d'optimiser la prise en charge des patients.

L'objectif est de répertorier les prises en charge à la fois en médecine générale et en allergologie, afin de réaliser une fiche, utilisable au cabinet du médecin généraliste, sur la démarche diagnostic et l'orientation du patient présentant, à priori, une allergie médicamenteuse.

Le questionnaire comporte 11 / 12 questions, et est envoyé aux médecins généralistes et allergologues du Maine et Loire. L'étude sera réalisée sur 6 mois, de décembre 2015 à mai 2016.

Je vous remercie par avance de votre participation, et ne manquerai pas de vous informer des résultats de l'étude.

Bien cordialement,

Cécile Charpentier,
Avec l'aide du Dr Jean-Charles Bonneau, Allergologue

Annexe 4 : Questionnaire à destination des médecins généralistes.

N° fax : 02.51.86.88.45

Thèse de Médecine Générale, Décembre 2015 – Mai 2016

Mail : ccile.charpentier@gmail.com

Questionnaire aux médecins généralistes

Prise en charge des allergies médicamenteuses au cabinet

Date du questionnaire :

1. Date d'installation du médecin :

2. Lieu d'exercice du médecin :

- Rural
- Semi-rural
- Ville

3. Formation sur le sujet ? :

- Non
- Oui, où avez-vous été formés ? (université, livres, FMC ...) :

Age du patient : Sexe du patient :

4. Quelle est la molécule suspectée à priori ? :

- Antibiotique : lequel
- AINS : lequel
- Aspirine
- Produit de contraste iodé
- Allopurinol
- Héparine : laquelle
- Anesthésique local : lequel
- Autre :
- Ne sait pas

5. Est-ce que cette molécule a déjà été prescrite au patient par le passé ?

- Oui
- Traitement habituel quotidien
- Non
- Ne sait pas

6. Quelle est la présentation clinique constatée en consultation ou décrite par le patient ? :

- Prurit
- Erythème
- Macule
- Papule
- Bulle
- Vésicule

- Pustule
- Purpura
- Desquamation
- œdème
- Photosensibilité
- Etat de choc
- Détresse respiratoire
- Autre :

7. Critères d'imputabilité recherchés ? :

- Chronologie évocatrice ? :
 - Délai de survenue :
 - Evolution après arrêt du médicament :
 - Effets après ré-administration :
- Non recherchés

8. Est-ce que le risque a été évalué ? :

- Oui :
 - La réaction cutanée constatée/décrise a-t-elle un impact sur la prise en charge du patient ? (répondre par oui ou non) :
- Non

9. Un bilan biologique a-t-il été réalisé ? :

- Non
- Oui, lequel :
.....

10. Quelle a été la suite de la prise en charge ? :

- Eviction à vie du médicament supposé être en cause
- Eviction et remplacement par une autre molécule, laquelle ? :
- Pas d'éviction mais conseils en cas de récidive, lesquels :
.....
- Concernant les enfants, notes dans le carnet de santé ? Si oui, lesquelles :
.....
- Avis spécialisé (consultation en allergologie)

11. Si avis spécialisé :

- Allergologue en ville
- Allergologue au CHU
- Conclusions de l'allergologue :
.....
- Après avis auprès de l'allergologue, orientation vers le CHU pour poursuite des explorations ?
- Après avis auprès de l'allergologue, orientation vers le CHU pour réintroduction ?

Annexe 5 : Questionnaire à destination des Allergologues.

N° fax : 02.51.86.88.45

Thèse de Médecine Générale, Décembre 2015 – Mai 2016

Mail : ccile.charpentier@gmail.com

Questionnaire aux allergologues

Prise en charge des allergies médicamenteuses au cabinet

Date du questionnaire :

1. Date d'installation du médecin :

Age du patient : Sexe du patient :

2. Le patient vous est-il adressé par le médecin généraliste ?

- Oui
- Non
 - Dans ce cas, précisez, par qui ? :
.....
- Vient spontanément

3. Quelle est la molécule suspectée à priori ? :

- Antibiotique : lequel
- AINS : lequel
- Aspirine
- Produit de contraste iodé
- Allopurinol
- Héparine : laquelle
- Anesthésique local : lequel
- Autre :

4. Est-ce que cette molécule a déjà été prescrite au patient par le passé ?

- Oui
- Traitement habituel quotidien
- Non
- Ne sait pas

5. De quand date la réaction ? :

6. Quelle est la présentation clinique constatée en consultation ou décrite par le patient ? :

- Prurit généralisé
- Urticaire aigue
- Angioedème (œdème du derme et de l'hypoderme)
- Choc anaphylactique
- Exanthème maculo-papuleux
- Erythème pigmenté fixe
- Pustulose exanthématique aigue généralisée
- Syndrome de Lyell ou Stevens-Johnson
- DRESS syndrome
- Purpura (vasculaire ou thrombopénique)
- Photosensibilité
- Eczéma

Autre :

7. Critères d'imputabilité recherchés ? :

- Chronologie évocatrice ? :
 - Délai de survenue :
 - Evolution après arrêt du médicament :
 - Effets après ré-administration :
- Critères sémiologiques évocateurs ? (entourer la réponse) :
 - Réaction d'hypersensibilité immédiate
 - Réaction d'hypersensibilité retardée
 - Autre réaction allergique :
 - Réaction pharmacologique :
 - Histamino-libératrice non spécifique
 - Secondaire aux prostaglandines
 - Réaction dose-dépendante
 - Photosensibilité
- Critères bibliographiques (Vidal, etc) ?

8. Est-ce que le risque a été évalué ? :

- Oui :
 - La réaction cutanée constatée/décrise a-t-elle un impact sur la prise en charge du patient ?
(répondre par oui ou non) :
- Non

9. Enquête immuno-allergique réalisée :

- Bilan biologique ? Si oui, lequel :
.....
- Tests cutanés ? Si oui, lesquels (entourer la/les réponses), et dire quelles molécules ont été testées :
 - Prick-tests :
 - Intradermiques :
 - Patch-tests :
- Test de provocation orale :
- Autres :

10. Orientation :

- Prise en charge en cabinet
- CHU

11. Conclusion des explorations, et prise en charge (évitement, autre molécule, poursuite du traitement...) :

.....
.....

12. Si le patient vous est adressé par le médecin généraliste, pensez-vous que la consultation est justifiée ?

- Oui
- Non

Annexe 6 : Détails des bilans biologiques demandés par les médecins généralistes.

Médecin Généraliste	Bilan demandé
M4	Bilan hépatique et biopsie cutanée
M5	Immunoglobulines E totales et Immunoglobulines E spécifiques de l'AMOXICILLINE
M8	Numération Formule Sanguine Vitesse de Sémination
M18	Numération Formule Sanguine Plaquettes INR
M20	« Bilan Immunoallergologique » non détaillé
M30	« Bilan en contexte de chimiothérapie pour une LAM » non détaillé
M31	Numération Formule Sanguine CRP Ionogramme sanguin
M40	Numération Formule Sanguine Plaquettes CRP Immunoglobulines E ECBU
M45	Tryptase Immunoglobulines E Test d'activation des basophiles
M11 et M42	Non communiqué

Annexe 7 : Détail des notes inscrites par les médecins généralistes dans le carnet de santé des enfants.

Médecin généraliste	Notes dans le carnet de santé	Molécule suspectée
M1	« Avait fait une réaction à l'Amoxicilline »	OROKEN (Céfixime)
M13	Pas de réponse	AMOXICILLINE (Amoxicilline)
M14	Pas de réponse	AMOXICILLINE (Amoxicilline)
M16	« Allergie retardée Spasfon »	SPASFON (Phloroglucinol)
M17	Non communiquées	AMOXICILLINE (Amoxicilline)
M20	« Allergie supposée à la molécule suspectée »	Ne sait pas
M21	« Allergie en attendant confirmation ou pas »	AMOXICILLINE (Amoxicilline)
M22	NON	AMOXICILLINE (Amoxicilline)
M24	« Risque allergique »	AMOXICILLINE (Amoxicilline)
M26*	« Allergie Orelox, Aerius, Consultation médecin si récidive »	ORELOX (Cefpodoxime)
M27	Non communiquées	AMOXICILLINE (Amoxicilline)
M28	« Type d'éruption et délai d'apparition »	AUGMENTIN (Amoxicilline/ Acide clavulanique)
M34	« Urticaire sous Amoxicilline »	AMOXICILLINE (Amoxicilline)
M35	« Note à l'emplacement dédié dans le carnet »	AMOXICILLINE (Amoxicilline)
M38	« Allergie pénicilline »	PENICILLINE
M49	« Détail de l'éruption »	OROKEN (Céfixime)
M50	NON	AMOXICILLINE (Amoxicilline)

*Prise d'Amoxicilline, puis 3 jours après, de Cefpodoxime.

Annexe 8 : Proposition pour une carte d'identité de l'allergie supposée, sur 4 volets.



Suspicion d'allergie médicamenteuse

Nom Prénom du patient :

Date de la consultation :

Nom du Médecin :

Date de la réaction :

Nom du médicament suspecté et voie d'administration :

Notion de **prise antérieure** du même médicament (oui, non, ne sait pas) :

Symptômes :

Délai d'apparition :

Durée de la réaction :

Joindre les **photographies** des lésions.

Autres médicaments pris dans le même temps :

Contexte (infection, fièvre, soleil, examen complémentaire, prévention...) :

Carte à conserver et à remettre à l'allergologue lors du bilan.

CHARPENTIER – SALIOU Cécile

Parcours de soins devant une réaction d'hypersensibilité au médicament : observation au cabinet du médecin généraliste et de l'allergologue.

Etude prospective de décembre 2015 à mai 2016, en Maine-et-Loire et ses départements limitrophes.

RÉSUMÉ

Objectif : Recueillir la prise en charge des médecins généralistes (MG) et allergologues libéraux des Pays de la Loire devant une suspicion de réaction d'hypersensibilité au médicament (RHM) allergique.

Méthode : Etude descriptive prospective à partir de patients rencontrés en consultations, de décembre 2015 à mai 2016. Questionnaires adressés par courrier, initialement à 469 MG et à 9 allergologues du Maine-et-Loire, secondairement étendus aux départements limitrophes.

Résultats : Dans 66% des cas, les MG demandaient un avis spécialisé face à une réaction supposée allergique et imputable à un médicament. Le spécialiste demandé était un allergologue hospitalier dans 55,9% des cas et ambulatoire dans 44,1%. Parmi ces 35 réactions explorées, seules 8 ont été confirmées allergiques et 1 infirmée. La molécule suspectée était définitivement supprimée de l'arsenal thérapeutique des patients dans 32,1% des cas, sans avis spécialisé. Dans 30,4% des cas, les patients avaient bénéficié d'une molécule de remplacement sans avoir eu d'explorations au préalable. Concernant les réponses des allergologues, plus de 80% des patients étaient adressés par un MG. Soixante-dix-huit des 94 réactions ont bénéficié d'explorations allergologiques, dont 50 comportaient un test de provocation. Quinze pour cent des patients ont été secondairement adressés au CHU pour d'autres explorations. La date de la réaction était inconnue dans 6,5% des cas, et 23,1% des réactions dataient d'il y a plus de 15 ans. Parmi les réactions répertoriées par les allergologues, 22,6% ont été considérés comme allergiques. Les réactions répertoriées par les MG et allergologues étaient cutanées dans plus de 80% des cas, la molécule suspectée appartenait majoritairement à une famille d'antibiotique, et en seconde place à un anti-inflammatoire non stéroïdien. La recherche de la chronologie, l'évaluation du risque et de l'impact sur la prise en charge ultérieure se faisaient dans environ 80% des cas.

Conclusion : En cas de suspicion de RHM allergique, l'orientation vers un allergologue était la prise en charge la plus fréquente dans notre étude, mais non systématique. L'objectif principal des explorations étant de conserver un arsenal thérapeutique optimal et dénué de risque pour le patient. A l'issue de cette observation, nous avons proposé une carte d'identité de l'allergie suspectée afin d'aider à la transmission des données, et une fiche récapitulative de la démarche diagnostique face à une RHM, supposée allergique.

Mots-clés : réaction d'hypersensibilité au médicament, médecin généraliste, allergie, prise en charge, communication.

Care pathway to a hypersensitivity reaction to drug : observation at general practitioner's office and allergist's office.

Prospective study from December 2015 to May 2016, in Maine-et-Loire and the neighboring departments.

Objective : Collect the medical care of general practitioners (GP) and allergists in Pays de la Loire facing an allergic hypersensitivity reaction to drug (HRD).

Method : Prospective descriptive study from patients seen in consultation, between December 2015 and May 2016. Survey sent by mail, initially to 469 GP and 9 allergists of Maine-et-Loire, secondarily extended to neighboring departments.

Results : In 66% of cases, GP asking specialist advice facing a supposedly allergic reaction and due to a drug. The allergist was in hospital 55.9% and 44.1% in ambulatory. Of these 35 reactions explored, only 8 were confirmed allergy and one overturned. The suspected drug was permanently deleted from the therapeutics of patients in 32.1% of cases without specialist advice. In 30.4% of cases, patients had received replacement molecule without having to first explorations. Regarding the responses of allergists, more than 80% of patients were referred by a GP. Seventy-eight of the 94 responses received allergic explorations, including 50 involved a challenge. Fifteen percent of patients were secondarily addressed to University Hospital for further explorations. The date of the reaction was unknown in 6.5% of cases and 23.1% of reaction was dated from over 15 years. Among the reactions listed by allergists, 22.6% were considered allergic. The reactions listed by GP and allergists were skin in 80% of cases, the suspected molecule mostly belonged to a family of antibiotics, and in second place in a non-steroidal anti-inflammatory. The search for the timeline, assessment of risk and the impact on further management were made in 80% of cases.

Conclusion : In case of allergic HRD suspected, referral to an allergist was the most frequent support in our study, but unsystematic. The main objective of exploration is to maintain optimals therapeutics and without risk to the patient. Following this observation, we proposed an ID of the suspected allergy to assist in the transmission of data, and a summary sheet of the diagnostic process facing a HRD, supposedly allergic.

Keywords : hypersensitivity reaction to drug, general practitioner, allergy, medical care, communication.

ABSTRACT

Objectif : Recueillir la prise en charge des médecins généralistes (MG) et allergologues libéraux des Pays de la Loire devant une suspicion de réaction d'hypersensibilité au médicament (RHM) allergique.

Méthode : Etude descriptive prospective à partir de patients rencontrés en consultations, de décembre 2015 à mai 2016. Questionnaires adressés par courrier, initialement à 469 MG et à 9 allergologues du Maine-et-Loire, secondairement étendus aux départements limitrophes.

Résultats : Dans 66% des cas, les MG demandaient un avis spécialisé face à une réaction supposée allergique et imputable à un médicament. Le spécialiste demandé était un allergologue hospitalier dans 55,9% des cas et ambulatoire dans 44,1%. Parmi ces 35 réactions explorées, seules 8 ont été confirmées allergiques et 1 infirmée. La molécule suspectée était définitivement supprimée de l'arsenal thérapeutique des patients dans 32,1% des cas, sans avis spécialisé. Dans 30,4% des cas, les patients avaient bénéficié d'une molécule de remplacement sans avoir eu d'explorations au préalable. Concernant les réponses des allergologues, plus de 80% des patients étaient adressés par un MG. Soixante-dix-huit des 94 réactions ont bénéficié d'explorations allergologiques, dont 50 comportaient un test de provocation. Quinze pour cent des patients ont été secondairement adressés au CHU pour d'autres explorations. La date de la réaction était inconnue dans 6,5% des cas, et 23,1% des réactions dataient d'il y a plus de 15 ans. Parmi les réactions répertoriées par les allergologues, 22,6% ont été considérés comme allergiques. Les réactions répertoriées par les MG et allergologues étaient cutanées dans plus de 80% des cas, la molécule suspectée appartenait majoritairement à une famille d'antibiotique, et en seconde place à un anti-inflammatoire non stéroïdien. La recherche de la chronologie, l'évaluation du risque et de l'impact sur la prise en charge ultérieure se faisaient dans environ 80% des cas.

Conclusion : En cas de suspicion de RHM allergique, l'orientation vers un allergologue était la prise en charge la plus fréquente dans notre étude, mais non systématique. L'objectif principal des explorations étant de conserver un arsenal thérapeutique optimal et dénué de risque pour le patient. A l'issue de cette observation, nous avons proposé une carte d'identité de l'allergie suspectée afin d'aider à la transmission des données, et une fiche récapitulative de la démarche diagnostique face à une RHM, supposée allergique.