# Evaluation du surcoût des allergies à la pénicilline en médecine générale

Jean-Marc Amans

▶ **To cite this version:**

Jean-Marc Amans. Evaluation du surcoût des allergies à la pénicilline en médecine générale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2001. hal-01738868

**HAL Id: hal-01738868**
**https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738868**

Submitted on 20 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

DOUBLE

Université Henri Poincaré - Nancy I

Faculté de Médecine de Nancy

2001

N° 137

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

**THESE**

pour obtenir le grade de

**Docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Jean-Marc AMANS**

le 15 novembre 2001

# EVALUATION DU SURCOUT DES ALLERGIES A LA PENICILLINE EN MEDECINE GENERALE

Examinateurs de la thèse :

| | | | |
|---|---|---|---|
| M. | P. KAMINSKY | Professeur | Président |
| M. | Ph.CANTON | Professeur | ) |
| M. | F. KOHLER | Professeur | ) Juges |
| Mme | G. KANNY | Docteur en Médecine | ) |
| M. | L. Franco | Docteur en Médecine | ) |

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 202534 6

Université Henri Poincaré - Nancy I
2001

Faculté de Médecine de Nancy
N°

# THESE

pour obtenir le grade de

**Docteur en Médecine**

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Jean-Marc AMANS**

le 15 novembre 2001

# EVALUATION DU SURCOUT DES ALLERGIES A LA PENICILLINE EN MEDECINE GENERALE

Examinateurs de la thèse :

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | P. KAMINSKY | Professeur | | Président |
| M. | Ph.CANTON | Professeur | ) | |
| M. | F. KOHLER | Professeur | ) | Juges |
| Mme | G. KANNY | Docteur en Médecine | ) | |
| M. | L. Franco | Docteur en Médecine | ) | |

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

---

**Président de l'Université : Professeur Claude BURLET**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI**

| | |
|---|---|
| Assesseurs | |
| du 1er Cycle : | **Mme le Docteur Chantal KOHLER** |
| du 2ème Cycle : | **Mme le Professeur Michèle KESSLER** |
| du 3ème Cycle : | **Mr le Professeur Jacques POUREL** |
| de la Vie Facultaire : | **Mr le Professeur Philippe HARTEMANN** |

## DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

## PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY -François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Max WEBER – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jean-Claude HUMBERT - Jacques LECLERE – Francine NABET

==========

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

---

### 42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

**1ère sous-section :** *(Anatomie)*
Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN
**2ème sous-section :** *(Histologie, Embryologie, Cytogénétique)*
Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP
**3ème sous-section :** *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT
Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

---

### 43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

**1ère sous-section :** *(Biophysique et traitement de l'image)*
Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE
**2ème sous-section :** *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

---

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et Biologie Moléculaire)*

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

---

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : *(Bactériologie, Virologie-Hygiène)*

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses - maladies tropicales)*

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

---

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : *(Médecine du travail et des risques professionnels)*

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : *(Médecine légale)*

Professeur Henry COUDANE

*4ème sous-section (Biostatistiques et informatique médicale )*

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

---

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : *(Hématologie )*

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

*(Génie biologique et médical)*

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : *(Cancérologie)*

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

*(Radiothérapie)*

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX

---

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

---

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION**

**1ère sous-section :** *(Neurologie)*

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

**2ème sous-section :** *(Neurochirurgie)*

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3ème sous-section :** *(Psychiatrie d'adultes)*

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4ème sous-section :** *(Pédopsychiatrie)*

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5ème sous-section :** *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean-Marie ANDRE

---

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1ère sous-section :** *(Rhumatologie)*

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

**2ème sous-section :** *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

**3ème sous-section :** *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4ème sous-section :** *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*

Professeur François DAP

---

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE**

**1ère sous-section :** *(Pneumologie)*

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

**2ème sous-section :** *(Cardiologie et maladies vasculaires)*

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

**3ème sous-section :** *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

**4ème sous-section :** *(Chirurgie vasculaire)*

Professeur Gérard FIEVE

---

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1ère sous-section :** *(Hépatologie, gastro-entérologie)*

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2ème sous-section :** *(Chirurgie digestive)*

-

**3ème sous-section :** *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

**4ème sous-section :** *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

---

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**
**MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

**1ère sous-section :** *(Médecine interne)*

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

**2ème sous-section :** *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

---

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

**1ère sous-section :** *(Pédiatrie)*

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

**2ème sous-section :** *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

**3ème sous-section :** *(Gynécologie et obstétrique)*

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

**4ème sous-section :** *(Endocrinologie et maladies métaboliques)*

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

**5ème sous-section :** *(Biologie du développement et de la reproduction)*

---

**55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES**

**1ère sous-section :** *(Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

**2ème sous-section :** *(Ophtalmologie)*

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

**3ème sous-section :** *(Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale)*

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

---

**27ème section : INFORMATIQUE**

Professeur Jean-Pierre MUSSE

---

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

==========

## PROFESSEUR ASSOCIÉ

**Hygiène et santé publique**

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

==========

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

**42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES**

**1ère sous-section :** *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON

**2ème sous-section :** *(Histologie, Embryologie, cytogénétique)*

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET
Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

**3ème sous-section :** *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

---

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et traitement de l'image)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

---

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

---

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : *(Bactériologie, Virologie-Hygiène)*

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

---

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Docteur Mickaël KRAMER

---

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : *(Hématologie)*

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE

---

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique)*

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

---

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

---

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

---

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

---

**60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**
Monsieur Alain DURAND

---

**64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

---

**65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE**
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

---

**67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**
Madame Nadine MUSSE

---

**68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**
Madame Tao XU-JIANG

==========

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

**Médecine Générale**
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

==========

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

==========

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

ofesseur Norman SHUMWAY (1972)
*iversité de Stanford, Californie (U.S.A)*
ofesseur Paul MICHIELSEN (1979)
*iversité Catholique, Louvain (Belgique)*
ofesseur Charles A. BERRY (1982)
*ntre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*
ofesseur Pierre-Marie GALETTI (1982)
*own University, Providence (U.S.A)*
ofesseur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
*ssachusetts Institute of Technology (U.S.A)*
ofesseur Mildred T. STAHLMAN (1982)
*nderbilt University, Nashville (U.S.A)*
ofesseur Harry J. BUNCKE (1989)
*iversité de Californie, San Francisco (U.S.A)*
ofesseur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
*titut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)*
ofesseur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
*iversité de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*
Professeur James STEICHEN (1997)
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

**A notre Maître et Président de Thèse**

**Monsieur le Professeur Pierre KAMINSKY**

Professeur de Médecine Interne

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail, et nous vous en remercions.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre estime et notre amitié.

**A notre Juge**

**Monsieur le Professeur Philippe CANTON**

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous avez accepté de juger ce travail, et nous vous en remercions.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre gratitude et de notre respect.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur François KOHLER**

Professeur de Biostatistiques et Informatique Médicale

Vous nous faites l'honneur d'être notre juge, et nous vous en remercions.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance, de notre estime et de notre amitié.

**A notre Juge**

**Madame le docteur Gisèle KANNY**

Praticien hospitalier

Vos conseils, votre gentillesse et votre disponibilité ont soutenu ce travail que vous avez bien voulu le juger aujourd'hui.

Nous vous prions de trouver ici la preuve de notre considération et de notre amitié.

**A notre Juge**

**Monsieur le docteur Louis FRANCO**

Médecin Généraliste

Maître de conférence associé

Vos conseils ont soutenu ce travail que vous avez bien voulu juger aujourd'hui.

Nous vous prions de trouver ici la preuve de notre considération.

A Lætitia,

avec tout mon amour,

A notre petit qui se profile à l'horizon,

A mes parents, pour leur affection et leur soutien constants,
A ma famille,
Avec toute ma tendresse,

A ma sœur Anne-Valérie,
A mon frère Jean-Philippe,

A mes beaux-parents,
et leur famille,

A mes amis,

A tous ceux que j'aime.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, qu'ils en soient ici remerciés.

A nos Maîtres d'externat et de résidanat,

A leurs collaborateurs qui nous ont tant appris

# *SERMENT*

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".*

SCD UHP - NANCY
MEDECINE

**INTRODUCTION** ..... **20**

**ETAT DES CONNAISSANCES EN 2001** ..... **23**

GÉNÉRALITÉS ET DÉFINITIONS ..... 24

*Allergène* ..... *24*

*Antigène* ..... *25*

*Immunogénicité* ..... *25*

*Atopie* ..... *25*

*Allergie* ..... *27*

Définition et histoire du mot : ..... 27

LA CLASSIFICATION DE GELL ET COOMBS ..... 29

*L'hypersensibilité de type I* ..... *30*

*L'hypersensibilité de type II* ..... *30*

*L'hypersensibilité de type III* ..... *31*

*L'hypersensibilité de type IV* ..... *31*

*Défauts de la classification de Gell et Coombs* ..... *32*

*Les limites de l'allergie* ..... *33*

FAUSSES ALLERGIES ..... 34

*Définition* ..... *34*

*Physiopathologie des fausses allergies* ..... *34*

Réactions pseudo-allergiques par activation de cellules effectrices ..... 35

Libération non spécifique d'histamine ..... 35

Activation du complément ..... 35

Réactions de type Jarish-Herxheimer ..... 36

Induction de réactions auto-immunes ..... 36

Effets modifiant l'immunité ..... 36

Mécanismes divers ..... 37

*Manifestations cliniques* ..... *37*

Histamino-libération non spécifique ..... 37

Anémie hémolytique ..... 37

Effets placebo négatifs ..... 38

EN RÉSUMÉ (1) ..... 39

ALLERGIE MÉDICAMENTEUSE ..... 40

ALLERGIE À LA PÉNICILLINE ..... 42

*Les pénicillines* ..... *42*

Mode d'action ..... 42

Spectre d'action, indication et évolution des pénicillines ..... 43

Effets indésirables ..... 45

*Allergie à la pénicilline* ..... *46*

Structure, métabolisme et allergénicité : ..... 46

Les différents types de réactions immunologiques ..... 49

Les mécanismes IgE-dépendants ....49
Les mécanismes de cytotoxicité....50
Les mécanismes de type Arthus....51
Mécanisme d'hypersensibilité à médiation cellulaire....52
Manifestations cliniques ....52
Les réactions cutanées....52
Les réactions systémiques....53
Les crises d'asthme....53
Les chocs anaphylactiques ....53
L'infarctus du myocarde ....55
Décès ....55
*Tableaux cliniques fréquemment rencontrés....56*
COÛT DU TRAITEMENT PAR LA PÉNICILLINE ....56
*Pénicillines naturelles :....57*
Pénicilline G :....57
Pénicilline V :....59
*Pénicilline A - Aminopénicillines :....60*
Ampicilline et dérivés....60
Ampicilline ....60
Pivampicilline....61
Bacampicilline ....62
Analogues de l'Ampicilline ....63
Amoxicilline....63
Amoxicilline associée à l'acide clavulanique ....68
*Pénicillines M :....70*
Oxacilline ....70
Cloxacilline....71
*Autres dérivés de la pénicilline :....72*
ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES ....72
**ENQUETE ....81**
BUTS DE L'ENQUÊTE....82
MATÉRIEL ET MÉTHODE....82
*Matériel....82*
Critères de choix des médecins investigateurs....82
Critères d'inclusion des patients ....83
Questionnaire....83
*Méthode ....85*
Périodes d'investigations....85
Mise en forme des données recueillies ....86
*Analyse statistique....86*
**RESULTATS....88**
*Accueil du questionnaire ....89*
*Description de la population des médecins interrogés....89*
MEURTHE ET MOSELLE ....90

*Description de la population des médecins qui ont répondu* ..... *92*
*Patients recueillis* ..... *94*
Origine géographique des patients recueillis ..... 95
Etude de la population par département ..... 96
*Critères diagnostics* ..... *97*
*Allergies associées* ..... *98*
*Les traitements* ..... *99*
La durée du traitement prescrit ..... 99
La durée du traitement de référence ..... 101
Les médicaments prescrits ..... 102
Les antibiotiques de référence ..... 105
*Le prix des traitements* ..... *107*
Le prix des traitements prescrits ..... 107
Le prix des traitements de référence ..... 107
*Le surcoût de traitement* ..... *108*

DISCUSSION ..... **109**

DISCUSSION DE LA MÉTHODOLOGIE DE L'ÉTUDE : ..... 110
*Le choix des praticiens* ..... *110*
*Durée des investigations* ..... *111*
*La rédaction du questionnaire* ..... *112*
*La non demande du diagnostic* ..... *113*
*Le type d'étude* ..... *113*
*La dénomination des milieux d'exercice* ..... *114*
*Le mode d'évaluation du surcoût* ..... *115*
*Discussion du surcoût* ..... *118*
DISCUSSION SUR L'INTÉRÊT D'UNE RECHERCHE SYSTÉMATIQUE EN CAS DE SUSPICION D'ALLERGIE À LA PÉNICILLINE ..... 123
QUELS EST L'INTÉRÊT D'UNE TELLE DÉMARCHE ? ..... 126

CONCLUSION ..... **128**

ANNEXES ..... **130**

ANNEXE 1 ..... 131
ANNEXE 2 ..... 132
ANNEXE 3 ..... 134

BIBLIOGRAPHIE ..... **135**

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

# INTRODUCTION

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Tous âges confondus, tous antibiotiques confondus, les réactions allergiques à ces produits sont retrouvées chez 15 à 20% des patients. L'allergie à la pénicilline représente 50% de ces réactions allergiques (2, 44, 151, 204) dont 1 sur 5000 anaphylaxies graves, parfois fatales (2, 44, 151, 204). Elles représentent un problème quotidien pour le médecin généraliste et allergologue (2, 44, 45, 151, 204). Ces allergies parfois redoutables, peuvent survenir chez n'importe qui, et à n'importe quel âge.

Ces accidents sont largement relatés dans la presse écrite et audio-visuelle.

Ceci contribue à entretenir dans l'esprit du public et dans celui du médecin praticien, une appréhension de l'allergie et, parfois, de qualifier d'allergie le moindre effet indésirable médicamenteux.

Plus que d'autres, les pénicillines ont la particularité de causer de nombreux effets indésirables, des accidents allergiques et pseudo-allergiques.

Les patients qui ont présenté une telle manifestation, se qualifient d'allergiques. Leur médecin, dans le doute, continue de leur faire porter l'étiquette d'allergique et évite, de prescrire des pénicillines, qu'il remplace par d'autres familles d'antibiotiques parfois plus onéreuses.

Cette pratique est-elle à l'origine d'un surcoût de traitement dans une pratique de médecine libérale ?

L'objet de ce travail est de tenter d'évaluer, s'il existe, le surcoût engendré, directement ou indirectement, par le diagnostic des allergies et des pseudo-allergies à la pénicilline.

Pour celà, nous allons définir ce qu'est une allergie, comment elle se manifeste et ses critères diagnostiques. Ensuite, nous définirons ce qu'est une fausse allergie, ses manifestations et ses critères diagnostiques.

Puis nous nous interesserons au prix et aux indications des antibiotiques. Les différentes pénicillines disponibles en ville seront étudiées ainsi que les familles d'antibiotiques susceptibles de les remplacer.

Dans une deuxième partie, nous exposerons l'enquête que nous avons mené auprès des médecins généralistes du département de médecine générale de la Faculté de Médecine de Nancy.

Les résultats de cette enquête seront comparés avec les données de la littérature.

# ETAT DES CONNAISSANCES EN 2001

## Généralités et définitions

### Allergène

Un allergène répond à plusieurs définitions : c'est un antigène, il est aussi immunogène. La différence entre le caractère antigènique et le caractère allergénique d'un composant reste encore sans explication, elle se situe principalement au niveau de l'isotype d'immunoglobulines plus particulièrement mises en jeu : les IgE qui interviennent dans les réactions adverses immunes caractéristiques de l'atopie (8, 31, 44, 75, 127).

Un allergène est dit *majeur* lorsqu'il se lie aux IgE spécifiques d'au moins 50% des sérums testés provenant de malades sensibilisés et exposés à la matière première allergénique considérée (8, 31, 44, 75, 127).

Un *isoallergène* désigne un allergène de même masse moléculaire qu'un autre mais avec une identité de séquence d'acides aminés d'au moins 67%. Ces isoallergènes sont associés en groupe car toujours reconnus ensemble (8, 31, 44, 75, 127).

Un *allergène recombinant* est un allergène obtenu par recombinaison génétique en transférant des gènes dans des micro-organismes ou des cellules capables de produire ensuite des protéines allergéniques (8, 31, 44, 75, 127).

## Antigène

Les antigènes sont des substances étrangères à l'organisme non reconnues comme telles et capables de susciter une réponse immunitaire humorale (via les anticorps) ou cellulaire (via les lymphocytes).

La réaction immunitaire dont le rôle est de protéger l'organisme peut devenir exessive et anormale, entraînant des pahologies. Les maladies allergiques sont des réactions d'hypersensibilité (8, 75, 127).

## Immunogénicité

L'immunogénicité est la capacité d'induire la production des effecteurs de la réponse immune. Toutes les substances immunogènes sont antigéniques, l'inverse n'est pas vrai (75).

## Atopie

L'atopie, terme qui signifie "bizarre", a été introduit en 1923 par Coca et Cooke, désigne une prédisposition héréditaire à

présenter certaines maladies dites atopiques (8, 75,127). En pratique, ce terrain peut être défini par quatre critères :

1- Anormale facilité à synthétiser

2- Des anticorps IgE spécifiques

3- A des allergènes naturels

4- Par les voies naturelles

Les bases génétiques de l'atopie reposent sur une transmission polygénique. Il convient d'envisager la génétique des nombreux intervenants de la réaction allergique (populations cellulaires, médiateurs chimiques, IgE) qui ont certaines propriétés programmées :

- synthèse des IgE (chromosome 5),
- présentation des antigènes (chromosome 6),
- synthèse et fixation des interleukines, substances synthétisées par les cellules immunitaires (chromosome 12 pour l'interféron gamma, chromosome 6 pour l'interleukine 4),
- récepteurs cellulaires des IgE (chromosome 11),
- hyperactivité bronchique (chromosome 4 et 7) (8).

20 à 30% de la population présente un terrain atopique, c'est-à-dire possède des anticorps IgE spécifiques. On dit que ces sujets sont sensibilisés. Cette sensibilisation peut rester latente, ou bien se traduire par des symptômes cliniques : on parle alors de maladies atopiques. Il s'agit d'une sensibilisation latente révélée par des tests cutanés ou biologiques (8).

L'atopie ne constitue pas un risque particulier de sensibilisation médicamenteuse, même en ce qui concerne le type IgE dépendant (127).

**Allergie**

Définition et histoire du mot :

Von Pirquet et Bela Schik (126), qui ont créé le mot d'allergie, du grec *allos* (autre) et *ergon* (action), en 1906, l'ont utilisé à propos de l'infection tuberculeuse qui sévissait à l'époque. Ils ont remarqué, en effet, que les sujets ayant été au contact du bacille tuberculeux réagissait différemment de ceux qui ne l'avaient jamais été et présentaient une réaction cutanée inflammatoire à l'injection de la toxine du bacille tuberculeux, la tuberculine. C'est ce que l'on a appelé l'allergie tuberculinique, réaction biologique tardive se produisant 24 à 48 heures après l'injection et qui prouve que les cellules de l'organisme (les lymphocytes) gardent la mémoire du contact avec le bacille mais en même

temps exercent une certaine protection contre lui ; ce sera d'ailleurs le fondement de la vaccination BCG.

Les maladies allergiques reconnaissent des mécanismes immunologiques variés, en relation avec des antigènes de l'environnement. Elles peuvent survenir en l'absence de terrain atopique chez n'importe qui, mais ceci dépend en fait des maladies (127).

**La classification de Gell et Coombs**

| Classification de Gell et Coombs des réactions immuno-allergiques (44) | | | |
|---|---|---|---|
| Type | Dénomination | Effecteur Mécanisme | Réaction clinique |
| I | Hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie | IgE, mastocytes et basophiles | Choc anaphylactique, Angiocœdème, Urticaire, Bronchospasme |
| II | Hypersensibilité par cytotoxicité | IgG, IgM, Complément, phagocytose | Cytopénies et/ou néphrites |
| III | Hypersensibilité par complexes immuns | Précipitines, IgM, IgG, Complément | Maladie sérique, Fièvres, Urticaire, Glomérulonéphrites, Vascularites |
| IV | Hypersensibilité retardée | Lymphocytes T | Eczémas de contact, Eruptions maculopapuleuses |

Regroupe en quatre types les réactions immunologiques en fonction du mécanisme mis en jeu.

### L'hypersensibilité de type I

C'est l'hypersensibilité immédiate, IgE dépendante.

Lors du contact préparant, il y a synthèse d'anticorps IgE. Cette phase est silencieuse.

Lors d'un contact ultérieur avec l'antigène, il se produit une réaction immunologique immédiate se traduisant par la libération de médiateurs préformés dont l'histamine est le plus important. Il peut se produire une seconde phase tardive à l'origine d'une inflammation (8, 44, 127).

### L'hypersensibilité de type II

Cette hypersensibilité est dite cytotoxique : elle met en jeu des anticorps de type IgG ou IgM et une activation du complément. Les déterminants antigéniques peuvent être présents sur la membrane cellulaire, ou bien un antigène ou un haptène circulant se fixe secondairementsur la membrane cellulaire, puis l'anticorps et le complément se fixent consécutivement.

Certaines maladies ne comportent pas de lésions cellulaires proprement dites : elles sont en relation avec des anticorps antirécepteurs, ne permettant pas à la substance correspondant à ces recepteurs, d'exercer ses effets (8, 44, 127).

### L'hypersensibilité de type III

Ce groupe rassemble les pathologies d'organe et les pathologies systémiques dont les lésions tissulaires sont en relation avec des dépôts d'immun-complexes. La création de ces lésions présuppose une grande quantité d'antigènes, une grande quantité d'anticorps, l'activation du complément, mais aussi l'implication de différentes populations activées : tant l'intensité de la réaction. La maladie sérique due à l'allergie médicamenteuse, les pneumonies interstitielles immuno-allergiques à précipitines, en sont des exemples (8, 44, 127).

### L'hypersensibilité de type IV

Elle est liée à l'activation de macrophages et de lymphocytes T sensibilisés à l'antigène, libérant des cytokines, c'est-à-dire à la mise en place d'une immunité cellulaire. On parle **d'hypersensibilité retardée** (ou allergie retardée) lorsqu'il dépend du contact avec l'antigène, des réactions cliniques se produisant entre 24 heures et 72 heures après le contact avec l'antigène : les dermites de contact à des substances chimiques, mais également divers tableaux cliniques en relation avec une hypersensibilité retardée microbienne ou mycosique en sont des exemples. Lorsqu'un organisme sensibilisé perd la capacité de réagir à l'antigène par l'activation cellulaire et la production de

cytokines, l'état nouveau est appelé : anergie (anergie à la tuberculine, anergie à la candidine, etc...) (8, 44, 127).

**Défauts de la classification de Gell et Coombs**

A l'époque où elle a été mise au point, cette classification n'envisageait pas les phénomènes de coopération entre anticorps et cellules cytotoxiques. Un mécanisme supplémentaire doit être signalé : la cytotoxicité induite par l'association d'IgG spécifiques de la cible cellulaire, et de cellules porteuses de récepteurs à IgG qui, activées, libèrent des facteurs aboutissant à la lyse cellulaire. Cette cytotoxicité cellulaire dépendant d'anticorps est appelée *antibody dependant cellular cytotoxicity.* Les cellules cytotoxiques sont des macrophages, ou des éosinophiles ou des neutrophiles ou des cellules mononuclées, les cellules K (*Killer*). Ce mécanisme peut être invoqué dans les hépatites médicamenteuses (127).

Certaines hypersensibilités médicamenteuses sont inclassables: les éosinophilies médicamenteuses qui s'accompagnent souvent de la mise en évidence d'IgE spécifiques ou d'hypersensibilité retardée, la fièvre médicamenteuse dont on postule qu'elle reflète une activation des macrophages avec libération d'interleukine I, les lupus induits médicamenteux et d'autres manifestations encore (127).

**Les limites de l'allergie**

L'allergie répond à un certain nombre de mécanismes biologiques de mieux en mieux précisés (127). Mais, toute réaction indésirable de l'organisme n'est pas allergique. C'est le cas, par exemple, de l'intolérance et de l'intoxication.

L'intolérance à un médicament, quel qu'il soit, peut se manifester par des symptômes qui ressemblent à de l'allergie, tels qu'éruptions cutanées ou troubles digestifs. Ces symptômes dépendent, soit de la composition chimique du produit - c'est l'effet pharmacologique -, soit de son absorption en trop grande quantité (surdosage). Dans ce dernier cas, ils sont évités ou atténués par la réduction de la posologie.

La différence entre allergie et intolérance n'est pas toujours évidente.

La pénicilline, par exemple, a été à l'origine d'accidents anaphylactiques graves. Mais les pénicillines de synthèse peuvent entraîner des rashs cutanés de mécanisme non allergique.

Il en est de même des intoxications où les symptômes dépendent de la dose ou de la concentration du produit dans l'environnement. Certains produits peuvent avoir, à forte concentration, des effets toxiques et à dose habituelle engendrer des réactions allergiques faisant intervenir des IgE spécifiques et être à l'origine d'accidents anaphylactiques sévères (127).

## Fausses allergies

### Définition

Les fausses allergies sont des réactions qui miment des maladies allergiques par la similitude des tableaux cliniques et parfois des agents étiologiques (46, 127).

### Physiopathologie des fausses allergies

Dans les réactions pseudo-allergiques, les cellules sont les mêmes, les médiateurs chimiques sont les mêmes. Seules les conditions de leur libération sont différentes. Elles ne correspondent pas à un mécanisme immunologique : il n'y a ni anticorps IgE, ni sensibilisation lymphocytaire. De même, les réactions peuvent être dues à l'activation non immunologique du complément (activation par voie alterne) (46, 127).

Réactions pseudo-allergiques par activation de cellules effectrices

### Libération non spécifique d'histamine

Le médicament active pharmacologiquement des cellules effectrices, provoquant la libération non spécifique de médiateurs chimiques, ou interfère avec des récepteurs de médiateurs chimiques impliqués dans l'hypersensibilité. L'histamino-libération non spécifique est particulièrement fréquente chez la femme, en relation avec de nombreux médicaments. Les réactions sont marquées lorsque le médicament histamino-libérateur est injecté par voie intra-veineuse (2, 5, 46, 127).

### Activation du complément

Très rare, survient uniquement avec les substances injectées par voie intra-veineuse (2, 46, 127).

Réactions de type Jarish-Herxheimer

Réaction allergique liée à une hypersensibilité retardée streptococcique, à des IgE spécifiques antitréponème ou réaction non immunologique liées à la libération d'endotoxines, provoquant le plus souvent une éruption cutanée. Certaines éruptions aux antibiotiques ont cette origine (5, 46, 51, 127).

Induction de réactions auto-immunes

Ces réactions sont soit généralisées, dans le cas d'un syndrome lupique, soit localisées à un organe ou une lignée sanguine (2, 5, 26).

Effets modifiant l'immunité

Action immuno-stimulante, provoquant la prolifération de cellules lymphoïdes : pseudo-lymphome. Exceptionnel.

Action immuno-dépressive : déficit en IgA, exceptionnel (5, 28, 31, 127).

Mécanismes divers

Ce groupe de réactions secondaires ne peut être rattaché à des mécanismes identifiés (5, 31, 127).

## Manifestations cliniques

Histamino-libération non spécifique

Elle se manifeste le plus souvent par une éruption localisée à la partie supérieure du corps, fugace et bénigne. Elle ne s'aggrave pas à chaque nouvelle réintroduction du médicament. Une particularité évoque ce type de réaction : elle survient dès la première administration du médicament, contrairement à l'allergie où un traitement antérieur avait été bien toléré, mais avait permis l'installation de la sensibilisation (31, 126, 127).

Anémie hémolytique

Bien que rare, ce phénomène existe (26).

Effets placebo négatifs

Ces réactions se caractérisent souvent par la richesse des symptômes neuro-sensoriels ou fonctionnels digestifs, l'anxiété particulière du sujet, la multiplicité des médicaments incriminés, de familles chimiques différentes. Les exanthèmes (rashs) en sont aussi un symptôme fréquent. Le diagnostic en est particulièrement difficile lorsque chez un même sujet, ils s'associent à des allergies médicamenteuses vraies (30, 31, 126).

**En résumé (1)**

| Principaux tableaux cliniques orientant vers : | |
|---|---|
| **Des réactions immuno-allergiques** | **Des réactions pseudo-allergiques** |
| Choc anaphylactique | Choc anaphylactoïde |
| Urticaire | Urticaire |
| Œdème de Quincke | Œdème de Quincke |
| Rash (généralisés > localisés) | Rash (visage et décolleté, plus évocateurs) |
| Purpuras | Symptômes cutanés ou généraux au soleil, au froid, à la pression, au stress |
| Dermatite atopique | Éruptions eczématiformes |
| Eczéma de contact | Dermite orthoergique |
| Conjonctivites, kératites, uvéites | Conjonctivites, kératites, uvéites virales Conjonctivite giganto-cellulaire des porteurs de lentilles? |
| Rhinites allergiques | Rhinites vasomotrices et NARES |
| Polypose naso-sinusienne (rare) | Polypose naso-sinusienne (fréquente) |
| Bronchites «asthmatiformes» (spastiques) du jeune enfant | Bronchiolites virales du nourrisson «sans lendemain» |
| Asthme allergique | Asthme dit « intrinsèque » |
| Maladie cœliaque | Syndromes divers de malabsorption |
| Allergie aux protéines au lait de vache | Intolérance secondaire au lactose |

## Allergie médicamenteuse

L'allergie représente 10% à 33% des effets secondaires des médicaments, implique un mécanisme immunitaire, avec une phase de sensibilisation, puis lors d'un nouveau contact, un tableau clinique ou biologique variable selon le type de sensibilisation (45).

Les haptènes de faible masse moléculaire, inférieure à 3000 Da, c'est à dire la plupart des médicaments, ne sont pas immunogènes. La sensibilisation impose une fixation, par covalence, de l'haptène à une protéine appelée protéine porteuse, pour former un antigène complet sensibilisant.

La liaison fréquente à l'albumine ou à une autre protéine endogène s'avére trop faible pour cela. La structure des médicaments n'offre aucun site chimique de fixation forte.

On admet la nécessité d'une étape de biotransformation au niveau du reticulum endothélial plasmatique des cellules pour qu'apparaissent des métabolites, dont certains sont instables et réactifs. Ils acquièrent, en général après insertion d'un atome d'oxygène, une structure électrophile (aldéhyde, quinone, sulfoxyde, etc...) qui leur permet de se lier à la fonction $NH_2$ d'acides aminés constitutifs des protéines.

Celà a deux conséquences. Soit une cyto-toxicité directe dépendante de la dose lorsque les protéines membranaires sont ainsi lésées, ou bien l'apparition d'un antigène complet (haptène

et protéine) sensibilisant. Ces deux événements peuvent s'associer.

Un système enzymatique de type mono-oxygénase, le cytochrome P450, assure cette biotransformation dans les cellules hépatiques mais aussi pulmonaires, rénales ou cutanées (45, 62).

L'administration orale représente la principale voie de sensibilisation (54,5%). C'est la voie des aminopénicillines. Les réactions sont à médiation cellulaire (45).

L'administration par voie parentérale est moins responsable de sensibilisation. Les réactions observées sont médiées par les IgE (45).

Les réactions allergiques par inhalation représentent 0,2% des réactions. La sensibilisation par contact représente 3,67% (45).

Des associations sont observées : symptômes cutanés et réactions de type IV (prurit, angio-œdème, rash maculo-papuleux), choc anaphylactique, asthme et réactions de type I (45).

## Allergie à la pénicilline

### Les pénicillines

Mode d'action

Les pénicillines ont toutes le même mécanisme d'action bactéricide en inhibant la transpeptidase, enzyme essentielle, présente sur la membrane cytoplasmique, qui commande la synthèse du peptidoglycane ou muréine, constituant essentiel de la paroi des bactéries à Gram négatif et à Gram positif ; ces enzymes, surnommées « autolysines », ont été appelées penicillin binding proteine (23).

Il existe plusieurs types de penicillin binding proteine : 1, 2 et 3 sont les plus importantes, cette dernière surtout. Il existe par bactérie plusieurs dizaines de penicillin binding proteine 1, 2, 3.

Sous l'action des pénicillines, la synthèse du peptidoglycane est perturbée. Il en résulte des bactéries de forme anormale, du fait d'une paroi déficiente. Ces bactéries sont tuées par lyse osmotique.

Les pénicillines sont, de ce fait, des antibiotiques bactéricides. Leur action est facilitée par un milieu à pH acide (23).

Spectre d'action, indication et évolution des pénicillines

La première pénicilline apparue sur le marché est la pénicilline G.

Son spectre d'action est large, il comprend les **cocci gram positif** (streptocoques, pneumocoques), les **cocci gram négatif** (gonocoques et méningocoques), les **bacilles gram positif** (*bacillus anthracis, corynebacterium diphteriæ, erysipelothrix, listeria*), **les spirochètes** (*borrelia, leptospira, treponema*), ***streptobacillus moniliformis***, ***spirillum minus***, ***pasteurella multocida***, et les **anaérobies stricts** (*actinomyces, clostridium, fusobacterium, peptococcus, peptostreptococcus*) (23, 27).

Ce spectre d'action est commun à toutes les pénicillines.

Un certain nombre de bactéries présentent une résistance naturelle aux pénicillines. Ce sont les bacilles gram négatifs, les *bacteroïdes fragilis*, les *legionella*, les *mycoplasma*, les *chlamydia*, les *rickettsiæ*, les mycobacteries, et les *nocardia* (23, 27).

D'autres, de plus en plus nombreuses, ont acquis leur résistance à la pénicilline. Elle s'organise selon trois modes : la production de bétalactamases, la modification de la cible (la penicillin binding proteine) et la diminution de la peméabilité membranaire (concerne les gram négatif). Pratiquement toutes les souches de staphylocoques ont acquis une résistance à la pénicilline, un nombre croissant de gonocoques et de pneumocoques savent résister à la pénicilline (23, 27).

Pour lutter contre ces résistances, les laboratoires pharmaceutiques ont fait évoluer les pénicillines. Ainsi, le spectre d'action varie d'une pénicilline à l'autre.

**La pénicilline M** est active sur les staphylocoques sensibles à la méticilline. Ces staphylocoques représentent la majorité des staphylocoques communautaires (23, 27).

**Les pénicillines du groupe A** possèdent un spectre élargi à certaines entérobactéries. 40% des *E. Coli* et 20% des *hemophilus influenzæ* sont résistants (23, 27).

Leur association à **l'acide clavulanique** élargit le spectre aux souches bactériennes productrices de pénicillinases telles que *hemophilus influenzæ, E. Coli, bacteroïdes fragilis* et certains staphylocoques méti S (23, 27).

**Les carboxy-pénicillines** possèdent le spectre des pénicillines A étendu aux pseudomonas, aux enterobacter, aux *serratia*, et aux *proteus* mais il existe des phénomènes de résistance acquise. Avec l'adjonction de l'acide clavulanique, le spectre s'élargit aux bactéries résistantes par production de pénicillinase. Le spectre de cet antibiotique est très large (23, 27).

**Les ureïdopénicillines** possèdent un spectre proche de celui des carboxy-pénicillines avec une bonne sensibilité sur les pseudomonas, les klebsielles et les enterocoques (23, 27).

**Les carbapénèmes** ont un spectre exceptionnellement large et une bonne résistance aux bétalactamases (23, 27).

En revanche, **les monobactames** ont un spectre étroit, limité aux bacilles gram négatif, aux cocci gram négatif et aux anaérobies. Ces antibiotiques résistent bien aux bétalactamases.

L'étendue du spectre et la bonne tolérance globale des pénicillines en font des antibiotiques de première intention dans de nombreuses pathologies (23, 27).

Effets indésirables

Les pénicillines peuvent induire des effets divers non désirés. Ces effets sont de plusieurs ordres.

**Les accidents microbiologiques** surviennent selon deux modalités ; soit par la destruction brusque de bactéries, avec libération d'endotoxine, par exemple la réaction d'Herxheimer survenant au début du traitement de la syphilis, soit par la modification de la flore saprophyte de l'hôte : les bactéries sensibles sont détruites permettant aux agents infectieux résistants de proliférer (5).

**Les accidents toxiques** sont dose-dépendants, prévisibles et reproductibles. Certaines pénicillines sont néphrotoxiques par surcharge saline, elles provoquent une alcalose hypokaliémique. Cet effet est observé avec la pénicilline G, la Ticarcilline et la Carbénicilline. D'autres pénicillines expriment leur néphrotoxicité différemment. Elles provoquent une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (5, 89, 100). C'est le cas des pénicillines semi-synthétiques : Ampicilline, Carbénicillines,

Méthicilline, Oxacilline. La toxicité des pénicillines s'exerce également au niveau du foie. L'Oxacilline est incriminée dans l'hépatite cholestatique (5).

Les pénicillines peuvent provoquer des accidents dans le cas de certaines associations avec d'autres médicaments. L'association de pénicillines A avec les uricosuriques risque de produire des réactions cutanées (3, 5, 177).

Les accidents allergiques sont imprévisibles, ils peuvent être liés à la dose. Les pénicillines sont les antibiotiques les plus allergisants (5, 44, 45, 46, 31, 204).

**Allergie à la pénicilline**

Il n'existe pas de rôle connu de l'atopie. La sensibilisation aux moisissures n'intervient en aucune façon. L'âge moyen est de 20 à 49 ans (31). L'utilisation par voie veineuse semble être un facteur de risque (31).

Structure, métabolisme et allergénicité :

Les bêta-lactamines (pénicillines ou pénames, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames) possèdent en commun un **cycle bêta-lactame** (figure 1) (23). Ce cycle est **associé à un noyau thiazolidique** (pénicillines), ou à des noyaux ayant une structure proche de celle du noyau thiazolidique

(céphalosporines et carbapénèmes). Seuls les monobactames ne possèdent qu'un cycle bêtalactame. De plus, une ou plusieurs chaînes latérales sont rattachées au cycle bêtalactame seul (pénicillines et monobactames) ou cycle bêtalactame et au noyau thiazolidique (céphalosporines et carbapénèmes).

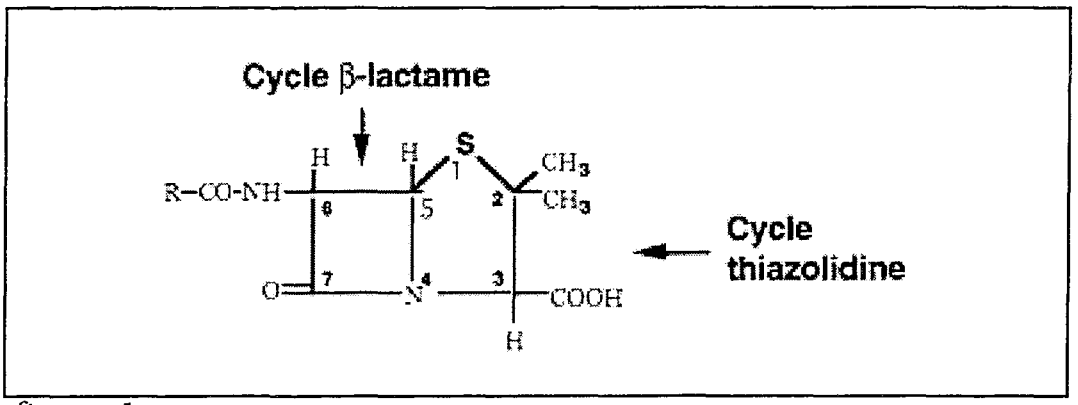



figure 1

Les déterminants antigéniques (allergiques) proviennent des produits de dégradation ou du métabolisme des bêtalactamines. Après ouverture du cycle bêtalactame, les bêtalactamines se conjuguent à des protéines, donnant ainsi naissance à des déterminants qualifiés de **majeurs** (benzyl-pénicilloïl ou céphalosporoïl), qui représentent plus de 90% des métabolites des bêtalactamines.

L'ouverture du noyau thiazolidique (pénicillines) ou des noyaux équivalents (céphalosporines, carbapénèmes) permet la formation de déterminants **mineurs** (pénicillamine, acide pénaldique, acide pénicillénique, acide pénicillanique, etc...).

Pendant longtemps, sur la base des études cliniques montrant l'existence d'une réactivité croisée, partielle mais importante, entre les pénicillines et les céphalosporines, on a pensé que

l'allergénicité des bêtalactamines était essentiellement liée à leur cycle commun bêtalactame.

En effet, le risque de réaction allergique aux céphalosporines est augmenté (x 4 à 8) chez les allergiques aux pénicillines. Ce risque est plus élevé pour les céphalosporines de première génération que pour les C2G et C3G (204).

Depuis la mise sur le marché des monobactames, pour lesquels aucune allergénicité croisée avec les autres classes de bêtalactamines n'a été mise en évidence, les études in vivo et in vitro (RAST ou ELISA, inhibition du RAST ou de l'ELISA par les bêtalactamines modifiées, cultures de clones de lymphocytes T spécifiques en présence de bêtalactamines diverses, non modifiées ou modifiées) ont permis de montrer qu'il existait plusieurs types de déterminants antigéniques/allergiques (34, 204) :

- les déterminants exprimés, pour l'essentiel, sur le noyau thiazolidique ou les noyaux équivalents, qui rendent compte des allergies croisées IgE dépendantes entre les diverses classes de bêtalactamines , à l'exception des monobactames (Azactam) ;

- ceux exprimés sur le noyau de type thiazolidique et le début des chaînes latérales, rendant compte des allergies à des bêtalactamines proches, le plus souvent d'une même classe ;

- ceux exprimés de façon sélective sur les chaînes latérales, responsables des monosensibilisations, qu'elles soient liées à une hypersensibilité immédiate ou à une hypersensibilité retardée.

Des homologies plus ou moins importantes entre les chaînes latérales de bêtalactamines de classes différentes peuvent être à l'origine, chez un nombre limité de patients, d'une allergie croisée à ces bêtalactamines : c'est le cas notamment pour la benzylpénicilline, le céfamandole (Kefandol), la céfalotine (Cefalotine Keflin®) et la céfaloridine (Ceporine), pour l'ampicilline (Ampicilline, Totapen®) et la céfalexine (Ceporexine), et pour l'amoxicilline et le céfadroxyl (Oracefal®) (53, 78).

Les différents types de réactions immunologiques

Rares sont les cas où, l'allergie étant soupçonnée, le mécanisme immunologique peut être réellement précisé (204).

**Les mécanismes IgE-dépendants**

Dans l'allergie à la pénicilline, les anticorps IgE observés sont spécifiques de la chaîne latérale, ou du noyau ß-lactamine, d'autres enfin sont spécifiques pour le déterminant benzyl-pénicilloyl tout entier. Certains déterminants mineurs peuvent également jouer un rôle par le même mécanisme à IgE, et M. De Weck a pu immuniser des cobayes de telle sorte qu'ils produisent des anticorps réaginiques vis à vis des déterminants mineurs (31, 204).

**Les mécanismes de cytotoxicité**

La réaction entre un anticorps circulant et un médicament lié à une cellule cible, concerne en particulier les anémies hémolytiques induites par les pénicillines et les céphalosporines. Elles s'observent chez des sujets ayant reçu des doses importantes de ces médicaments. Ceux-ci se fixent en grande quantité aux globules rouges par le déterminant pénicilloyl ou le déterminant céphalosporoyl. Des taux élevés d'anticorps IgG anti-pénicilloyl viennent réagir avec des déterminants antigéniques et provoquent une hémolyse (26, 31). Le test de Coombs direct de type IgG est positif et l'IgG éluée du globule rouge réagit in vitro avec des déterminants du médicament. Le complément n'intervient que rarement. Ce type d'accident est rare et s'observe chez des sujets recevant plus de dix millions d'unités de pénicilline par jour (31, 127).

**Les mécanismes de type Arthus**

Les antiserums peuvent aboutir chez certains malades à l'apparition de différents symptômes regroupés sous le terme de maladie sérique impliquant différentes phases : formation d'anticorps vis-à-vis des antigènes contenus dans le serum immun injecté, formation de complexes immuns, activation du complément avec libération par les polynucléaires neutrophiles d'enzymes lysosomiales protéolytiques et de protéines basiques, prolifération endothéliale des capillaires, en particulier au niveau des glomérules rénaux (63, 100). Le dépôt des complexes immuns peut être également facilité par la formation concomittante d'anticorps IgE qui, réagissant au niveau des mastocytes et des basophiles avec l'antigène, vont permettre la libération des différents médiateurs vasoactifs telle l'histamine. Ces médiateurs, comme l'ont suggéré des expériences animales et des observations cliniques, facilitent le dépôt des complexes immuns et donc la maladie sérique. L'importance de l'augmentation de la perméabilité vasculaire causée par les amines vasoactives et la nécéssité de la présence de complexes immuns ont été suggérées par l'étude de la survenue chez l'homme d'une maladie sérique aiguë. En dehors des serums immuns injectés, certains médicaments dont la pénicilline, les céphalosporines, peuvent aboutir à des manifestations cliniques liées à la présence de complexes immuns. La participation d'une hypersensibilité à médiation cellulaire a été également décrite et pourrait avoir une grande importance sur l'évolution de la maladie (31, 204).

## Mécanisme d'hypersensibilité à médiation cellulaire

La sensibilisation se fait essentiellement par contact et explique ainsi l'eczéma professionnel lié à la manipulation de médicaments dont la pénicilline. Il faut, à propos des allergies à médiation cellulaire, insister sur la fréquence des cosensibilisations, par exemple sensibilisation à différents médicament ayant une fonction chimique identique (31, 127).

Manifestations cliniques

### Les réactions cutanées

Parfois l'éruption a lieu dans des endroits insolites comme la langue.

Elles peuvent être de type immédiat, moins d'une heure, ou accéléré, entre la première et la deuxième heure avec essentiellement des urticaires, ils se manifestent dans 4,5% des traitements (127), ou retardé, supérieur à 72 heures, avec des réactions cutanées comme des rashs, des érythèmes polymorphes, des érythèmes bulleux, des érythrodermies (31, 33, 51).

### Les réactions systémiques

Elles sont observées dans 2% des traitements. On peut observer des maladies sériques ou des atteintes hématologiques ainsi que des atteintes rénales (16, 26, 31, 127). Un cas de cystite à éosinophiles a été rapporté en 1984 (108).

### Les crises d'asthme

Il a été décrit, dans la littérature des crises d'asthme par allergie à la pénicilline. Il s'agit d'un asthme professionnel (69, 86, 127).

### Les chocs anaphylactiques

Ils sont retrouvés dans 0,2% des traitements et sont plus souvent le fait de la pénicilline G et des céphalosporines.

Ils comportent des manifestations cliniques que l'on peut regrouper en formes graves, suraiguës, et en formes dégradées, souvent moins sévères.

Il est souvent difficile de trancher quant à la nature anaphylactique ou anaphylactoïde des phénomènes observés.

Les formes graves surviennent habituellement chez des patients ayant un terrain atopique, après l'administration intraveineuse du médicament. Les troubles apparaîssent avec une grande soudaineté, dans les minutes suivant l'injection. Ces manifestations peuvent également être induites par les résidus de pénicilline retrouvés dans la viande de porc ou de bœuf notamment (70, 95, 181, 199).

A côté des formes majeures existent des formes moins graves, à symptomatologie incomplète. L'altération de l'état général est moindre, le collapsus cardiovasculaire moins prononcé.

Le choc anaphylactique est dominé, dans ses formes graves, par l'existence d'un collapsus cardiovasculaire sévère dû à une vasoplégie, suivie d'une exosérose ; ces deux phénomènes entraînent une hypovolémie et un effondrement du débit cardiaque, eux-mêmes générateurs d'altérations vicérales diverses (15, 167).

Après les manifestations cardio-vasculaires, les manifestations respiratoires sont les manifestations les plus fréquentes au cours d'un choc anaphylactique. Ces manifestations se traduisent par un œdème des voies aériennes supérieures, un bronchospasme aigu ou un œdème pulmonaire (86, 127, 189).

**L'infarctus du myocarde**

Il est décrit, dans la littérature, plusieurs cas d'infarctus du myocarde survenus dans les suites immédiates d'un choc anaphylactique après la prise de pénicilline. Le mécanisme le plus fréquement invoqué est le spasme des artères coronaires dû aux médiateurs de l'anaphylaxie. Parfois, il se produit une rupture de plaque d'athérome responsable de l'aggregation plaquettaire (15, 167).

**Décès**

Il survient dans 0,02% des traitements (15, 31, 45, 204).

**Tableaux cliniques fréquemment rencontrés**

| Réactions immunologiques induites par les bêta-lactamines | | | |
|---|---|---|---|
| Type | Dénomination | Effecteur mécanisme | Réaction clinique |
| I | Hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie | IgE<br>Mastocytes et basophiles | Choc anaphylactique<br>Angiocœdème<br>Urticaire<br>Bronchospasme |
| II | Hypersensibilité par cytotoxicité | IgG, IgM<br>Complément<br>phagocytose | Cytopénies et/ou néphrites |
| III | Hypersensibilité par complexes immuns | Précipitines<br>IgM, IgG<br>Complément | Maladie sérique<br>Fièvres<br>Urticaire<br>Glomérulonéphrites<br>Vascularites |
| IV | Hypersensibilité retardée | Lymphocytes T | Eczemas de contact<br>Eruptions maculopapuleuses |

**Coût du traitement par la pénicilline**

Les prix sont tirés du dictionnaire Vidal 2001 et parus au Journal Officiel du 19/08/2000.

La pénicilline est vendue sous toutes les formes galéniques : en comprimés, en gélules, en poudre pour solutions buvables, en sirops et en poudre pour solutions injectables. En ce qui concerne les comprimés, nous ne ferons pas de différence entre les comprimés pelliculés, les comprimés dragéifiés, et les comprimés enrobés.

Afin de simplifier la lecture, les prix sont donnés par jour de traitement, sous forme d'une fourchette allant de la dose la plus faible à la dose la plus forte recommandée par le Vidal 2001. Cette présentation fait abstraction de la forme galénique.

Certaines pénicillines sont suffisament anciennes pour que le brevet soit tombé dans le domaine public. De ce fait, il existe des médicaments génériques et un certain nombre de marques concurrentes. Les marques citées sont celles publiées dans le Vidal.

Certaines pénicillines, les plus récentes, sont réservées à un usage hospitalier. Leur tarif n'est pas publié (27) (54) (142).

**Pénicillines naturelles :**

Pénicilline G :

Elle n'existe que sous forme injectable, elle est disponible pour les injections intraveineuses et les injections intramusculaires. En ville, trois marques sont disponibles réparties en quatre dosages différents.

| Pénicilline G | | | |
|---|---|---|---|
| Marque | Dosage | Prix d'une boîte | |
| | | Francs | Euros |
| Biclinocilline® | Flacon à 1 MUI | 29,80 | 4,54 |
| Extencilline® | Flacon à 2,4 MUI | 19,40 | 2,96 |
| | Flacon à 1,2 MUI | 16,60 | 2,53 |
| | Flacon à 600 000 UI | 16,30 | 2,87 |
| Pénicilline G Diamant® | Flacon à 1 MUI | 11,90 | 1,81 |

Chez l'adulte, elle est administrée à une dose variant de un million d'unités tous les deux jours à cinquante millions d'unités par jour en quatre fois ; chez l'enfant, cinquante à cent cinquante mille unités par kilogramme et par jour suffisent avec au maximum vingt millions d'unités quotidiennes.

Le coût du traitement journalier est compris dans une fourchette allant de **5,95 francs (0,91 euros)** à **59,60 francs (9,09 euros)** chez l'adulte et **7,45 francs (1,14 euros)** à **16,60 francs (2,53 euros)** chez l'enfant selon la marque choisie et la dose administrée.

Pénicilline V :

C'est la forme orale de la pénicilline naturelle. Elle existe sous trois formes galéniques, deux types de comprimés (enrobés et non enrobés) tous deux sécables et sous forme de poudre pour suspension buvable. Les poudres sont proposées avec différents dosages.

En ville, deux marques sont disponibles à la vente : Ospen® et Oracilline®

Elle est administrée à raison de deux à quatre millions d'unités quotidiennes chez l'adulte et cinquante mille à cent mille unités par kilogramme par jour chez l'enfant en trois à quatre prises.

Le prix de revient, par jour de traitement est de **3,80 francs (0,58 euros)** à **14,63 francs (2,23 euros)** chez l'adulte selon la pathologie en cause. Le coût du traitement, chez l'enfant, s'étend de **1,92 francs (0,29 euros)** à **10,97 francs (1,67 euros)** par jour.

**Pénicilline A - Aminopénicillines :**

Ampicilline et dérivés

Disponible sur le marché sous trois formes. La pivampicilline est un antibiotique bioprécurseur de l'ampicilline, il est disponible sous la marque Proampi®. Deux autres marques sont également distribuées, l'une contient uniquement de l'ampicilline, vendue sous la marque Totapen®, l'autre contient, en plus de l'ampicilline, un inhibiteur de la bétalactamase, le sulbactam et il est commercialisé sous le nom d'Unacim®.

**Ampicilline**

Distribuée sous la marque Totapen®, elle est disponible sous plusieurs formes galéniques orales et injectables par voie intraveineuse et intramusculaire.

Le coût journalier du traitement par voie orale s'élève, chez l'adulte, de **8,06 Francs (1,23 euros)** à **8,95 Francs (1,36 euros)**, selon la posologie.

Par voie parentérale, le traitement coûte, quotidiennement, pour un adulte, de **25,80 Francs (3,93 euros)** à **154,80 Francs (23,60 euros)**. Pour un enfant, la dépense quotidienne, par

kilogramme, est de **1,08 F/Kg (0,17 euros/Kg)** à **3,87 F/Kg (0,59 euros)**.

Il existe deux dosages de Totapen® réservés à l'usage hospitalier, utilisables par voie parentérale, intraveineuse ou intramusculaire.

L'ampicilline est également proposée sous une forme associée à un inhibiteur de la bêtalactamase, le Sulbactam. Cette forme est distribuée sous la marque Unacim®. C'est une forme à usage parentéral intramusculaire réservée à l'usage hospitalier.

**Pivampicilline**

Une seule marque, Proampi®, est disponible en ville avec une seule présentation en comprimés à 500 mg.

La posologie habituelle chez l'adulte est de 1 gramme par jour en deux fois 500 mg. Elle peut être augmentée jusqu'à 6 grammes par jour pour les septicémies, endocardites et méningites. Le coût journalier d'un traitement à dose habituelle est de **7,23 francs (1,10 euros)** et peut valoir jusqu'à **43,38 Francs (6,61 euros)** pour la posologie maximale autorisée.

Chez l'enfant de plus de cinq ans, la posologie habituelle est de 25 à 35 mg par kilogramme. Cette posologie peut être augmentée à 150 mg par kilogramme. Le coût journalier d'un traitement p

**Bacampicilline**

Deux marques, Penglobe® et Bacampicine®, se partagent le marché en ville. Elles sont disponibles sous forme de comprimés enrobés, sécables, dosés à 400 mg ou 600 mg.

La posologie habituelle chez l'adulte 800 à 1200 mg par jour en deux prises. Elle peut être portée à 2400 mg par jour.

Chez l'enfant de plus de cinq ans, la posologie est de 20 à 50 mg par kilogramme et dans certains cas augmentée à 150 mg par kilogramme

Le coût journalier est rappelé dans le tableau ci-dessous.

| | Bacampicine® | Penglobe® |
|---|---|---|
| Dose habituelle adulte | 4,78 F (0,73 euros) à 7,18 F (1,09 euros) | 6,06 F (0,92 euros) à 7,68 F (1,17 euros) |
| Dose maximale adulte | 14,36 F (2,18 euros) | 15,36 F (2,34 euros) |
| Dose habituelle enfant | 2,39 F (0,36 euros) à 7,18 F (1,09 euros) | 3,03 F (0,46 euros) à 7,68 F (1,17 euros) |
| Dose maximale enfant | 33,46 F (5,11 euros) | 42,42 F (8,19 euros) |

Analogues de l'Ampicilline

**Amoxicilline**

Dans le dictionnaire Vidal, nous retrouvons treize marques différentes d'amoxicillines dont dix sont des génériques, à la vente au public (27).

La plupart de ces marques sont délivrées sous diverses formes à prise orale. Il existe à la vente en pharmacie de ville, cinq formes injectables.

Les posologies habituelles chez l'adulte sont de 1 gramme, 1,5 grammes ou 2 grammes par jour en deux à trois prises quotidiennes. La posologie peut, dans certaines pathologies être portée à 6 grammes par jour en trois prises minimum par voie orale et 12 grammes par jour par voie intraveineuse. Le coût du traitement journalier varie selon la marque, la présentation et la posologie.

| Coût journalier de l'amoxicilline | | |
|---|---|---|
| Produit | Coût journalier de la posologie la plus faible | Coût journalier de la posologie la plus élevée |
| Agram® | 5,30 F (0,81 euros) | 7,95 F (1,21 euros) |
| Agram-Gé® | **Oral :**<br>Ad : 2,93 F (0,45 euros) à 6,73 F (1,03 euros)<br>Enf : 1,82 F (0,28 euros) à 18,72 (2,85 euros)<br>**Parentéral :**<br>19,00 F (2,90 euros) | **Oral :**<br>Ad : 17,46 F (2,66 euros)<br>Enf : 37,44 F (5,71 euros)<br>**Parentéral :**<br>69,60 F (10,61 euros) |
| Amodex-Gé® | **Oral :**<br>Ad : 2,63 F (0,40 euros) à 10,05 F (1,53 euros)<br>Enf : 1,15 F à 4,65 F<br>**Parentéral :** | **Oral :**<br>Ad : 15,78 F (2,41 euros) à 20,10 F (3,06 euros)<br>**Parentéral :** |

| | | |
|---|---|---|
| | 23,20 F (3,54 euros) | 69,60 F (10,61 euros) |
| Amophar-Gé® | Ad : 2,55 F (0,39 euros) à 11,64 F (1,77 euros)<br><br>Enf : 1,31 F (0,20 euros) à 11,64 F (1,77 euros) | Ad : 23,28 F (3,55 euros)<br><br>Enf : 23,28 F (3,55 euros) |
| Bactox-Gé® | **Oral :**<br><br>Ad : 3,33 F (0,51 euros) à 11,64 F (1,78 euros)<br><br>Enf : 2,60 F (0,40 euros) à 5,45 F (0,83 euros) | **Oral :**<br><br>Ad : 23,28 F (3,55 euros)<br><br>Enf : 23,28 F (3,55 euros) |
| Bristamox® | Ad : 6,76 F (1,03 euros) à 10,14 F (1,55 euros) | Ad : 20,30 (3,10 euros) |
| Bristamox-Gé® | Ad : 3,61 F (0,55 euros) à10,86 F (1,66 euros)<br><br>Enf : 0,14 F (0,02 euros) à 0,79 F (0,12 euros) | Ad : 21,70 F (3,31 euros) à 22,60 F (3,45 euros)<br><br>Enf : 22,60 F (3,45 euros) |

| | | |
|---|---|---|
| Clamoxyl® | **Oral :**<br><br>Ad : 2,93 F (0,45 euros) à 10,20 F (1,56 euros)<br><br>Enf : 0,16 F/Kg (0,02 euros/Kg) à 0,46 F/Kg (0,07 euros/Kg)<br><br>**Parentéral :**<br><br>Ad : 23,20 F (3,54 euros) à 38 F (5,79 euros)<br><br>Enf : 1,16 F/Kg (0,18 euros) | **Oral :**<br><br>Ad :20,30 F (3,10 euros) à 20,60 F (3,14 euros)<br><br>Enf : 0,48F/Kg (0,07 euros) à 20,60 F (3,14 euros)<br><br>**Parentéral :**<br><br>Ad : 139,20 F (21,22 euros) à 228 F (34,76 euros)<br><br>Enf : 1,90 F/Kg (0,29 euros) |
| Flemoxine®<br><br>Flemoxine-Gé® | Ad : 2,94 F (0,45 euros) à 10,11 F (1,54 euros)<br><br>Enf : 0,07 F/Kg (0,01 euros/Kg) à 10,11 F (1,54 euros) | Ad : 11,64 F (1,77 euros) à 20,22 F (3,08 euros)<br><br>Enf : 0,44 F/Kg (0,07 euros) à 20,22 F (3,08 euros) |
| Gramidil-Gé® | Ad : 2,44 F (0,37 euros) à 9,30 F (1,42 euros) | Ad :9,76 F(1,49 euros) à 18,60 F (2,84 euros) |

| | | |
|---|---|---|
| | Enf : 0,08 F/Kg (0,01 euros) à 9,30 F (1,42 euros) | Enf : 0,47 F/Kg (0,07 euros) à 18,60 F (2,84 euros) |
| Hiconcil® | Ad : 5,42 F (0,83 euros) à 16,44 F (2,51 euros)<br>Enf : 0,14 F/Kg (0,02 euros/Kg) à 0,95 F/Kg (0,15 euros/kg) | Ad : 21,68 F (3,31 euros) à 32,88 F (5,01 euros)<br>Enf : 0,82 F/Kg (0,13 euros/Kg) à 32,88 F (5,01 euros/Kg) |
| Zamocilline® | Ad : 2,97 F (0,45 euros) à 8,8 F (1,35 euros) | Ad : 11,84 F (1,81 euros) à 17,76 F (2,71 euros) |

Chez l'enfant d'âge inférieur à trente mois, les posologies sont, habituellement, de 50 à 100 mg par kilogramme toutes les huit heures. Au delà de trente mois, la posologie est comprise entre 25 et 50 mg par kilogramme en deux à trois prises sans dépasser 3 grammes par jour.

**Amoxicilline associée à l'acide clavulanique**

Seules, deux marques se partagent le marché, Augmentin® et Ciblor®. Aucune des deux n'est référencée comme médicament générique.

Elles sont proposée à la vente sous plusieurs formes galéniques et plusieurs présentations :

- sachets de poudre pour suspension buvable dosés à 1g d'amoxicilline pour 125mg d'acide clavulanique, par douze,
- comprimés pelliculés dosés à 500mg d'amoxicilline pour 125mg d'acide clavulanique, par douze,
- poudre pour suspension buvable 500mg d'amoxicilline pour 125mg d'acide clavulanique, par douze sachets,
- sachets de poudre pour suspension buvable dosés à 100mg d'amoxicilline pour 12,5mg d'acide clavulanique, par flacon de 60ml,
- poudre pour suspension buvable 100mg d'amoxicilline pour 12,5mg d'acide clavulanique, par flacon de 30ml,
- poudre et solvant pour solution injectable (intra-veineuse et perfusion) à 1g d'amoxicilline pour 200mg d'acide clavulanique, boîte unitaire,
- autres formes injectables et autres boîtages réservés à un usage hospitalier.

| Coût journalier de l'amoxicilline-acide clavulanique | | |
|---|---|---|
| Produit | Coût journalier de la posologie la plus faible | Coût journalier de la posologie la plus élevée |
| Augmentin® | **Oral :**<br><br>Ad : 14,30 F (2,18 euros) à 17,23 F (2,63 euros)<br><br>Enf : 0,81 F/Kg (0,12 euros/Kg) à 0,93 F/Kg (0,14 euros/Kg)<br><br>**Parentéral :**<br><br>Ad : 55,20 F (8,42 euros) à 110,40 F (16,84 euros) | **Oral :**<br><br>Ad : 21,45 F (3,27 euros) à 25,84 F (3,94 euros)<br><br>Enf : 17,23 F/Kg (2,63 euros)<br><br>**Parentéral :**<br><br>Ad : 165,60 F (16,83 euros) à 331,20 F (50,49 euros) |
| Ciblor® | Ad : 17 F (2,59 euros) à 21,50 F (3,28 euros)<br><br>Enf : 0,81 F/Kg (0,12 euros) à 0,93 F/Kg (0,14 euros) | |

**Pénicillines M :**

Oxacilline

Une seule marque, Bristopen® est disponible sur le marché, sous formes injectable et orale. La posologie journalière habituelle chez l'adulte et l'enfant se situe entre 35 et 50 mg/kg en deux prises, matin et soir. Par voie parentérale, la posologie est de 50 à 100 mg/kg chez l'enfant et l'adulte. Chez l'adulte, la dose est d'environ 2 grammes par jour et un gramme par jour chez l'enfant.

| Coût journalier de l'oxacilline | | |
|---|---|---|
| Produit | Coût journalier de la posologie la plus faible | Coût journalier de la posologie la plus élevée |
| Bristopen® | Voie orale :<br>1,74 F (0,27 euros)<br>Voie parentérale :<br>Ad, enfant : 0,84 F (0,13 euros)<br>Nné : 0,42 F (0,07 euros) | Voie orale :<br>12,33 F (1,88 euros)<br>Voie parentérale :<br>Ad, enfant : 1,68 F (0,26 euros)<br>Nné : 1,68 F (0,26 euros) |

Cloxacilline

Vendue en ville sous le nom d'Orbénine®, elle est disponible sous forme orale et soue forme injectable. La posologie de la forme injectable est la même chez l'adulte et l'enfant : 50 à 100 mg/kg.

La posologie de la forme orale se situe entre 25 et 50 mg/kg soit, chez l'adulte et l'enfant de plus de douze ans, deux grammes par jour en deux prises. Le coût journalier s'élève à 12,92 francs.

Chez l'enfant de moins de douze ans, la posologie journalière est à un gramme. Le coût journalier du traitement atteint la somme de 6,46 francs.

| Coût journalier de la cloxacilline | |
|---|---|
| Produit | Coût journalier |
| Orbénine® | **Voie orale :**<br>Ad : 12,92 F (1,97 euros)<br>Enf : 6,46 F (0,99 euros) à 6,90 F (1,05 euros)<br>**Voie parentérale :**<br>Ad, enfant : 40,40 F (6,16 euros)<br>Nné : 0,42 (0,07 euros) |

**Autres dérivés de la pénicilline :**

Sont tous réservés à l'usage hospitalier, leur tarif n'est pas publié dans le vidal.

## Alternatives thérapeutiques

En ville, la pénicilline est le traitement de référence dans les infections de la sphère oto-rhino-laryngologique, les infections pulmonaires, les infections cutanées, la chimioprophylaxie du rhumatisme articulaire aigu (27, 54).

En deuxième intention, pour ces infections, il est possible de prescrire un macrolide dans les infections oto-rhino-laryngologiques, cutanées et pulmonaires.

Une fluoro-quinolone peut également être prescrite pour traiter une infection pulmonaire.

A condition qu'il n'y ait pas d'allergie croisée, une céphalosporine de première, deuxième ou troisième génération peut être utilisée dans les infections de la sphère oto-rhino-laryngologique. Les céphalosporines de troisième génération sont, des trois, celles qui croisent le moins avec la pénicilline.

Ces traitements se substituent à la pénicilline, habituellement en deuxième intention (54).

Le coût journalier de ces traitements est donné dans les tableaux suivants.

| Tableau : coût journalier des macrolides et apparentés | | |
|---|---|---|
| Produit | Faible posologie | Posologie élevée |
| Abboticine® | E : 1,18 F/Kg (0,18 euros/Kg) | E : 1,18 F/Kg (0,18 euros/Kg) |
| Azadose® | A : 13,80 F (2,10 euros) | |
| Birodogyl® | A : 13,76 F (2,10 euros) | A : 20,64 F (3,15 euros) |
| Claramid® | A : 12,82 F (1,95 euros) à 13,14 F (2 euros) | A : 18,24 F (2,78 euros) à 18,48 F (2,82 euros) |
| Dalacine® | A : 7,10 F (1,08 euros) à 16,40 F (2,50 euros)<br>E : 0,21 F/Kg (0,03 euros/Kg) | A: 32,80 F (5 euros) |
| Dynabac® | A : 16,20 F (2,47 euros) à 16,46 F (2,51 euros) | |

| | | |
|---|---|---|
| Egery® | A : 6,82 F (1,04 euros) à 7,90 F (1,20 euros) | |
| Ery® granulés | E : 1,86 F/Kg (0,28 euros/Kg) | E : 3,02 F/Kg (0,46 euros/Kg) |
| Ery-Gé® | A et E : 3,38 F (0,52 euros) | A et E : 10,14 F (1,55 euros) |
| Erythrocine® | A : 8,23 F (1,26 euros)<br>E : 1,42 F/Kg (0,22 euros/Kg) | A : 15,63 F (2,38 euros)<br>E : 2,5 F/Kg (0,38 euros/Kg) |
| Erythrogram-Gé® | A : 6,77 F (1,03 euros)<br>E : 3,38 F (0,52 euros) | A : 12,71 F (1,94 euros)<br>E : 12,71 F (1,94 euros) |
| Josacine® | A : 8,96 F (1,37 euros) à 17,92 F (2,73 euros)<br>E : 0,55 F/Kg (0,08 euros/Kg) | A : 22,17 F (3,38 euros)<br>E : 0,95 F/Kg (0,15 euros/Kg) |

| | | |
|---|---|---|
| Lincocine® | A : 9,85 F (1,50 euros)<br>E : 6,56 F (1 euros) | A : 13,13 F (2 euros)<br>E : 13,13 F (2 euros) |
| Logecine® | A : 7,14 F (1,09 euros) | A : 8,28 F (1,26 euros) |
| Mosil® | A : 10,36 F (1,58 euros) | |
| Naxy® | A : 15,74 F (2,40 euros)<br>E : 0,50 F/Kg (0,08 euros/Kg) | A : 31,48 F (4,80 euros) |
| Pediazole® | E : 0,63 F/Kg (0,10 euros/Kg) | E : 0,68 F/Kg (0,10 euros/Kg) |
| Pyostacine® | A : 41,07 F (6,26 euros)<br>E : 10,50 F (1,60 euros) | A et E : 63 F (9,6 euros) |
| Rodogyl® | A : 14,46 F (2,20 euros) à 21,69 F (3,31 euros)<br>E : 7,23 F (1,10 euros) | A : 28,92 F (4,41 euros)<br>E : 10,84 F (1,65 euros) |

| | | |
|---|---|---|
| Rovamycine® | A : 16,88 F (2,57 euros)<br>E : 0,42 F/Kg (0,06 euros/Kg) | A : 26,85 F (4,09 euros)<br>E : 0,55 F/Kg (0,08 euros/Kg) |
| Rulid® | A : 18,21 F (2,78 euros) à 18,48 F (2,82 euros)<br>E : 3,80 F (0,58 euros) à 13,14 F (2 euros) | |
| Zeclar® | A : 15,74 F (2,40 euros) à 31,48 F (4,80 euros)<br>E : 0,50 F/Kg (0,08 euros/Kg) | A : 39,38 F (6 euros) à 62,96 F (9,60 euros) |
| Zithromax® | A et E : 21,13 F (3,22 euros) à 42,27 F (6,44 euros) | A et E : 86,80 F (13,23 euros) |

| Tableau : coût journalier des traitements par céphalosporines de première deuxième et troisième génération | | |
|---|---|---|
| Produit | Posologie habituelle | Posologie maximale |
| Alfatil® | A : 13,80 F (2,10 euros) à 17,40 F (2,65 euros)<br>E : 0,40 F/Kg (0,06 euros/Kg) à 0,52 F/Kg (0,08 euros/Kg) | A : 30,69 F (6,44 euros)<br>E : 0,80 F/Kg (6,44 euros/Kg) à 1,04 F/Kg (6,44 euros/Kg) |
| Alphexine® | E : 0,64 F/Kg (0,10 euros/Kg) à 1,28 F/Kg (0,20 euros/Kg) | E : 0,84 F/Kg (0,13 euros/Kg) à 1,67 F/Kg (0,26 euros/Kg) |
| Cefacet-Gé® | A : 12,66 F (1,93 euros)<br>E : 0,21 F/Kg (0,03 euros/Kg) à 0,42 F/Kg (0,06 euros/Kg) | |
| Cefacidal® | A : 26,3 F (4,01 euros) à 78,90 F (12,03 euros)<br>E : 0,66 F/Kg (0,10 euros/Kg) à 1,32 F/Kg (0,20 euros/Kg) | |

| | | |
|---|---|---|
| Cefaloject® | A : 49,60 F (7,56 euros)<br>E : 1,24 F/Kg (0,19 euros/Kg) | A : 148,8 F (22,68 euros) |
| Cefaperos® | A : 14,26 F (2,17 euros) à 15,28 F (2,33 euros)<br>E : 0,21 F/Kg (0,03 euros/Kg) à 0,59 F/Kg (0,09 euros/Kg) | |
| Ceporexine® | A : 14,7 F (2,24 euros) à 15,63 F (2,38 euros)<br>E : 0,26 F/Kg (0,04 euros/Kg) à 0,61 F/Kg (0,09 euros/Kg) | |
| Dexef® | A : 12,28 F (1,87 euros)<br>E : 6,14 F (0,94 euros) à 12,28 F (1,87 euros) | |
| Doncef-Gé® | A : 14,47 F (2,21 euros)<br>E : 7,23 F (1,10 euros) à 14,47 F (2,21 euros) | |
| Keforal® | A : 15,60 F (2,38 euros) à 15,90 F (2,42 euros)<br>E : 0,22 F/Kg (0,03 euros/Kg) à 0,57 | |

| | | |
|---|---|---|
| | F/Kg (0,09 euros/Kg) | |
| Kelsef® | A : 17,27 F (2,63 euros)<br><br>E : 8,64 F (1,32 euros) à 17,27 F (2,63 euros) | |
| Oracefal® | A : 18,76 F (2,86 euros) à 20,72 F (3,16 euros)<br><br>E : 0,51 F/Kg (0,08 euros/Kg) à 0,75 F/Kg (0,11 euros/Kg) | |
| Zeefra-Gé® | A : 13,77 F (2,10 euros)<br><br>E : 0,34 F/Kg (0,05 euros/Kg) à 0,69 F/Kg (0,11 euros/Kg) | |
| Cepazine® | A : 17,23 F (2,63 euros) à 34,45 F (5,25 euros)<br><br>E : 0,69 F/Kg (0,11 euros/Kg) à 1,24 F/Kg (0,19 euros/Kg) | |
| Zinnat® | 17,23 F (2,63 euros) à 34,45 F (5,25 euros)<br><br>E : 0,69 F/Kg (0,11 euros/Kg) à 1,24 F/Kg (0,19 euros/Kg) | |

| | | |
|---|---|---|
| Orelox® | A : 18,06 F (2,75 euros) à 36,12 F (5,51 euros)<br><br>E : 0,96 F/Kg (0,15 euros/Kg) à 1,13 F/Kg (0,17 euros/Kg) | |
| Oroken® | A : 23,78 F (3,63 euros)<br><br>E : 0,72 F/Kg (0,11 euros/Kg) à 1,10 F/Kg (0,17 euros/Kg) | |
| Rocephine® | A : 85,5 F (13,03 euros) à 171 F (26,07 euros)<br><br>E : 4,28 F/Kg (0,65 euros/Kg) à 8,55 F/Kg (1,30 euros/Kg) | |
| Taketiam® | A : 16,54 F (2,52 euros) à 33,08 F (5,04 euros) | |
| Texodil® | A : 16,54 F (2,52 euros) à 33,08 F (5,04 euros) | |

# ENQUETE

## Buts de l'enquête

Afin d'évaluer le surcoût qu'occasionne la suspicion d'allergie à la pénicilline, nous avons réalisé une enquête, au moyen d'un questionnaire que nous avons adressé à cent quarante six médecins généralistes exerçants en Lorraine, pour moitié en ville et pour moitié en milieu rural et semi-rural.

## Matériel et méthode

### Matériel

#### Critères de choix des médecins investigateurs

Tous les médecins investigateurs sont omnipraticiens, ils exercent en cabinet libéral dans l'un des quatre départements de la région Lorraine plus la Haute-Marne pour l'un d'entre eux.

Les praticiens retenus comme investigateurs dans cette enquête, ont été sélectionnés en deux temps.

Un premier groupe de vingt praticiens a été recruté au cours d'un enseignement post-universitaire. Ce groupe a permis de valider le questionnaire.

Un deuxième groupe de cent vingt-six médecins ont été sélectionnés parmi les médecins enseignants du département de Médecine Générale de la Faculté de Médecine de Nancy.

Critères d'inclusion des patients

Les patients sont inclus dans cette étude par les médecins investigateurs sur le fait qu'ils présentent, d'une part, une allergie, prouvée ou suspectée, à la pénicilline et une pathologie nécessitant un traitement antibiotique, et d'autre part, cette pathologie devra être justiciable d'un traitement par la pénicilline.

Questionnaire

Le questionnaire adressé aux médecins (annexe 2), comporte deux parties.

Une partie concerne le praticien, elle est remplie en une fois et retient les paramètres suivant : le sexe, l'année de naissance, le département d'exercice, le type d'exercice (urbain, semi-rural, rural), le nombre de fiches remplies au cours de la période de recueil, le nombre de consultations réalisées chaque jour et le nombre de traitements antibiotiques prescrits pendant l'étude. Ces items permettent d'une part de contrôler qu'il ne manque

pas de formulaire de patient et d'autre part de faire une description de la population des médecins interrogés.

D'autre part, le formulaire "patient" est rempli au cours de la consultation, il concerne chaque patient inclus dans l'étude, il nous fournit des renseignements administratifs (âge, sexe) et des renseignements liés à l'allergie supposée ou réelle). Ces items permettent d'évaluer le degré de certitude de l'allergie. L'allergie à la pénicilline a-t-elle été mise en évidence par le médecin traitant ou par un autre médecin et sur quels critères est-elle prouvée (chronologie, sémiologie, tests cutanés, tests biologiques test de réintroduction) ou suspectée (clinique, allégations). Existe-t-il une allergie à un autre produit (médicament ou non) ?

C'est sur ce formulaire que sont recueillies les prescriptions d'antibiotiques : antibiotique prescrit et antibiotique qui aurait été prescrit en dehors de toute notion d'allergie.

Le questionnaire est accompagné d'une lettre d'introduction présentant l'enquête et ses objectifs (annexe 1) et une enveloppe timbrée pour faciliter le retour.

## Méthode

Périodes d'investigations

Au total, plus de trois cent questionnaires ont été adressés aux médecins sélectionnés.

En avril 2000, vingt questionnaires ont été remis en mains propres aux médecins lors d'une soirée d'enseignement post-universitaire. Cette méthode a été employée afin de valider le questionnaire.

Après validation du questionnaire, plusieurs envois ont été réalisés de fin avril 2000 à début février 2001.

Les investigations ont été menées en avril 2000, en juillet 2000, en septembre 2000, en janvier et février 2001.

Le recueil des données a été réalisé sur des périodes de cinq jours consécutifs, durant la consultation au cabinet du médecin, en avril et en juillet 2000. A partir de septembre 2000, le recueil des données a été porté à dix jours de consultations.

D'avril 2000 à février 2001, un certain nombre de médecins ont été sollicités plusieurs fois.

Mise en forme des données recueillies

Les questionnaires ont été saisis dans une base de données réalisée pour l'occasion à l'aide du logiciel Quatrième dimension (v6.7).

Ce traitement a permi d'obtenir un fichier utilisable par le logiciel de statistiques SAS.

**Analyse statistique**

Afin d'évaluer le surcoût lié à la suspicion d'allergie, nous comparerons le prix de l'antibiotique effectivement prescrit à la pénicilline qui fait référence. Le surcoût est estimé comme étant la différence entre le traitement de référence et le traitement prescrit.

Pour cela, nous calculons le prix de revient de chaque traitement antibiotique. Nous l'obtenons en calculant, d'après la prescription du médecin, le nombre de boîtes nécessaires pour la totalité du traitement ; ce résultat est multiplié par le prix d'une boîte du médicament. Le prix des médicament est issu du Dictionnaire Vidal 2001 (27).

Nous procédons de la sorte avec chacun des patients retenus dans notre enquête.

La population d'étude est décrite avec, pour les variables qualitatives, les fréquences des différents items et, pour les variables quantitatives, la moyenne et l'écart type.

Le test statistique utilisé pour valider le calcul du surcoût est le test t pour la comparaison des valeurs à 0.

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS.

Cette façon de procéder permet de ne pas prendre en compte le diagnostic. Ce qui laisse au médecin, sa liberté de prescription puisque nous n'en évaluons ni la qualité ni la conformité avec les conférences de consensus.

# RESULTATS

## Accueil du questionnaire

Dans le premier groupe, cinquante pour cent des praticiens, soient dix médecins, ont répondu et ont retourné les questionnaires.

Dans le second groupe, seuls dix-neuf médecins nous ont répondu, malgré les diverses relances faites par téléphone.

Globalement, 20 % des praticiens sollicités ont répondu au questionnaire.

## Description de la population des médecins interrogés

Les médecins interrogés sont répartis sur les quatre départements de la Lorraine, auxquels s'ajoute la Haute-Marne.

73 exercent en Meurthe et Moselle :

| **Meurthe et Moselle** | Hommes | Femmes | **Total** |
|---|---|---|---|
| Milieu urbain | 34 | 6 | **40** |
| Milieu rural | 13 | 2 | **15** |
| Milieu semi-rural | 16 | 2 | **18** |
| Total | **63** | **10** | **73** |

11 exercent leur activité en Meuse :

| **Meuse** | Hommes | Femmes | **Total** |
|---|---|---|---|
| Milieu urbain | 2 | 0 | **2** |
| Milieu rural | 8 | 0 | **8** |
| Milieu semi-rural | 1 | 0 | **1** |
| Total | **11** | **0** | **11** |

22 sont installés dans les Vosges :

| **Vosges** | Hommes | Femmes | **Total** |
|---|---|---|---|
| Milieu urbain | 9 | 0 | **9** |
| Milieu rural | 3 | 1 | **4** |
| Milieu semi-rural | 7 | 2 | **9** |
| Total | **19** | **3** | **22** |

39 sont installés en Moselle :

| **Moselle** | Hommes | Femmes | **Total** |
|---|---|---|---|
| Milieu urbain | 10 | 2 | **12** |
| Milieu rural | 14 | 0 | **14** |
| Milieu semi-rural | 11 | 2 | **13** |
| Total | **35** | **4** | **39** |

1 homme exerce en Haute-Marne, en milieu rural.

Au total, **63** praticiens ont été sélectionnés en milieu urbain, **42** exercent en milieu rural et **41** ont une activité semi-rurale.

## Description de la population des médecins qui ont répondu

Parmi les cent-quarante-six médecins interrogés, vingt-neuf ont répondu au questionnaire.

Dix médecins sont issus du groupe de vingt médecins sollicités au cours de l'enseignement post-universitaire. Les dix-neufs autres médecins qui ont répondu sont issus du groupe de cent vingt-six contactés par courrier.

La population des médecins qui ont répondu, comporte vingt-cinq hommes et quatre femmes.

14 médecins exercent en Meurthe et Moselle :
- 11 (9 hommes et 2 femmes) en milieu urbain,
- 3 (2 hommes et 1 femme) en milieu semi-rural.

5 médecins exercent en Moselle :
- 1 homme en milieu urbain,
- 4 hommes en milieu mixte.

5 médecins exercent en Meuse :

1 en milieu urbain,

3 en milieu rural

1 en milieu semi-rural.

4 médecins exercent dans les Vosges :

3 hommes et 1 femme en milieu semi-rural.

1 médecin exerce en Haute-Marne :

Globalement, 20% des médecins interrogés ont répondu au questionnaire.

Pour chaque département, nous obtenons les pourcentages de réponses suivants :

Meurthe et Moselle : 19,17% des médecins interrogés ont recueillis les données demandées,

Moselle : 12,82% des médecins ont répondus à notre enquête,

Meuse : 45% des médecins interrogés nous ont répondu,

Vosges : 18,2% des médecins contactés ont mené l'enquête,

Haute-Marne : 100% de réponses à notre enquête, mais ce médecin était le seul sollicité dans ce département.

**Patients recueillis**

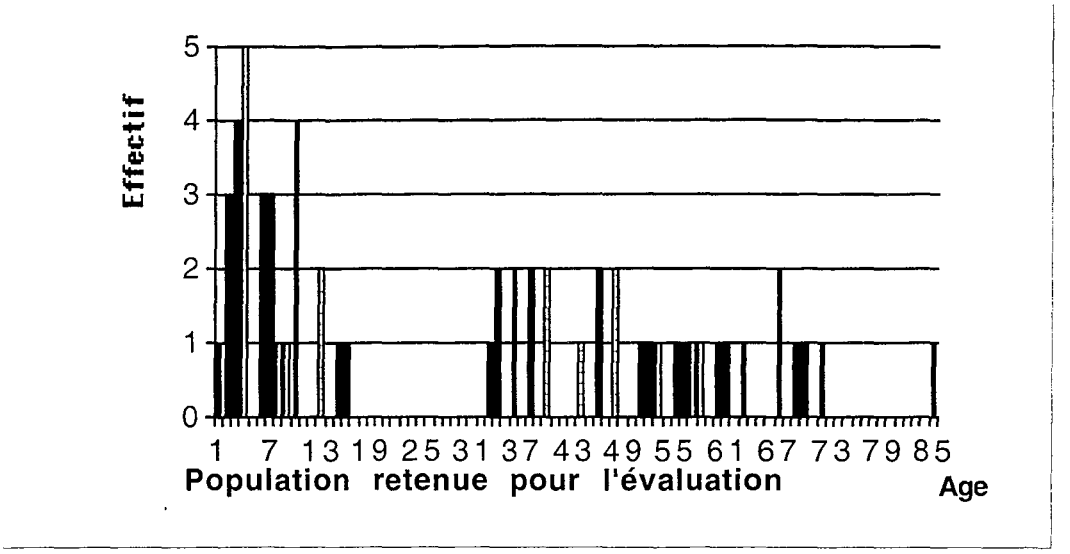
Au total, nous avons recueilli **71** patients allergiques ou supposés allergiques à la pénicilline parmi **4470** consultants de médecine générale. Il s'agit de **34** hommes âgés de 1 an à 67 ans et **37** femmes dont l'âge est compris entre 1 an et 85 ans.

Parmi les patients recueillis, nous comptons deux cas de patients qui ont présenté une réaction à la pénicilline pour la première fois. Ils n'ont pas été retenus pour évaluer le surcoût, l'antibiotique qui leur avait été prescrit n'a pas été remplacé par une autre classe pendant la période de recueil.

De même, n'ont pas été retenus pour l'évaluation du surcoût, les dix patients dont le traitement de référence n'est pas la pénicilline, dans ce cas il n'y a pas de surcoût de prescription du fait de l'allergie.

Parmi les patients colligés par les médecins interrogés, nous en retenons 59 afin de réaliser l'évaluation du surcoût.

Nous constatons que la population des patients suspects d'allergie à la pénicilline est répartie en deux groupes : de 0 à 15 ans et 33 à 85 ans, correspondant avec les âges de la vie où la consommation d'antibiotiques est plus forte.




Origine géographique des patients recueillis

Dans les Vosges, 6 patients ont été recueillis par les médecins interrogés qui exercent en milieu semi-rural.

37 patients supposés allergiques à la pénicilline ont été dénombrés en Meurthe et Moselle ; 31 habitent en zone urbaine et 6 vivent en milieu semi-rural.

En Moselle, 12 patients répondent aux critères de l'enquête ; ils vivent tous en milieu semi-rural.

4 patients en Haute-Marne, ils vivent en zone rurale.

Dans la Meuse, 12 patients ont été recueillis ; 3 vivent en zone urbaine, 7 en milieu rural et 2 en zone semi-rurale.

En résumé, 34 patients (47,89% de la population) habitent en zone urbaine, 11 (15,49% de la population) vivent en zone rurale et 26 (36,62% de la population) résident en milieu semi-rural.

Etude de la population par département

Dans les Vosges, la population des patients recueillis est âgée de 1 an à 46 ans. Cette population est composée de 4 garçons âgés de 1 an à 7 ans et 2 femmes âgées de 38 et 46 ans.

En meurthe et Moselle, la population est composée d'hommes âgés de 2 ans à 67 ans et de femmes dont l'âge s'étend de 2 ans à 85 ans.

En ville, les hommes ont entre 2 ans et 67 ans, les femmes vont de 2 à 85 ans ; en milieu semi-rural, l'âge des hommes est compris entre 8 et 57 ans, celui des femmes va de 42 à 63 ans.

Pour la Moselle, l'âge de la population est compris entre 3 et 61 ans pour les hommes et 8 et 69 ans pour les femmes.

En Haute-Marne, la population colligée est composée de 4 hommes âgés de 5 à 43 ans.

La population recensée en Meuse est composée de cinq hommes âgés de 7 à 48 ans et sept femmes âgées de 3 à 70 ans. En zone urbaine, un homme de 38 ans et deux femmes de 3 et 70 ans ont été recensés. En milieu rural, quatre femmes de 6 à 67 ans et

trois hommes de 7 à 48 ans. En milieu semi-rural, un garçon de 10 ans et une femme de 40 ans.

**Critères diagnostics**

Pendant ces 4470 consultations, il a été prescrit 666 traitements antibiotiques. Ceci correspond, environ, à une consultation sur sept.

Les patients suspects d'allergie à la pénicilline représentent 10,66% des patients qui ont reçu un traitement antibiotique dans les quatre départements de la Lorraine plus la Haute-Marne.

Dans cette population, l'allergie est prouvée chez 10 individus, soit 14% des cas.

La preuve est faite par le médecin traitant dans 85% des cas et par un allergologue dans seulement 15% des cas.

La chronologie d'apparition des signes de l'allergie est un critère diagnostic utilisé pour 18% des patients.

Pour 27% (13 parmi 71) des patients, la sémiologie a contribué au diagnostic de l'allergie à la pénicilline.

Les tests biologiques ont été utilisés pour cinq des patients. C'est 7,04% de la population.

Les tests cutanés ont apportés leur contribution au diagnostic dans 5,63% des cas, c'est à dire pour quatre patients de la population étudiée.

Le test de réintroduction du médicament a été pratiqué chez trois patients, ce qui représente 4,23% des cas.

L'allergie à la pénicilline n'est pas prouvée pour cinquante patients. Elle est suspectée chez ces patients, dix-neuf d'entre-eux allèguent présenter une allergie sans que le médecin traitant ait été le témoin de quelque signe que ce soit, vingt-sept ont présenté des signes qui font penser à une allergie et quatre patients sont référencés dans les deux catégories. La suspicion d'allergie fondée sur la clinique, mise en avant dans trente-et-un cas, représente 43,66% des patients de la population. L'allergie suspectée sur les allégations du patient, retrouvées dans vingt-trois cas, représente 32,39% de la population étudiée.

**Allergies associées**

Nous avons voulu savoir si les patients de la population étudiée présentait également une allergie à d'autres produits.

Neuf patients présentent une allergie connue à un autre médicament au moins. Ces patients représentent 12,68% de l'effectif de la population recueillie.

Parmi ces patients, six sont allergiques à une autre famille d'antibiotiques. Les céphalosporines de première génération sont

retrouvées dans deux cas sur six. Les céphalosporines de deuxième et troisième génération sont retouvées chez une patiente allergique aux céphalosporines de première génération et à la pénicilline.

Un sujet présente une allergies avérée aux curares, un autre est allergique au DI-ANTALVIC® et le dernier est allergique aux produits iodés.

Un patient est connu pour avoir présenté une allergie à un macrolide, la ROVAMYCINE®, mais il lui a été prescrit du RULID® pour lequel il ne lui est rien arrivé.

Le BACTRIM® est responsable d'allergie chez deux patients et un patient est allergique à la terramycine et la streptomycine.

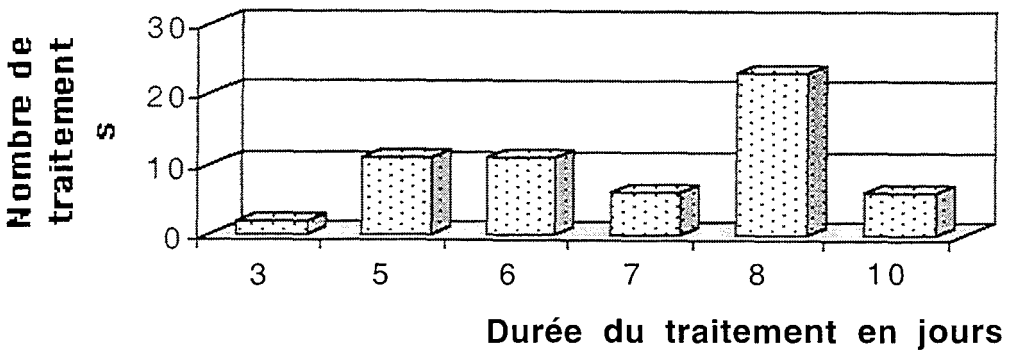
**Les traitements**

La durée du traitement prescrit

Le traitement prescrit, chez ces patients allergiques à la pénicilline, a une durée comprise **entre trois et dix jours**. La durée de traitement la plus fréquente est de **huit jours**. Cette durée de traitement est donnée 29 fois, soient dans 42,02% des cas.

Les traitements prescrits durent trois jours pour 3 patients (4,35%), cinq jours pour 12 patients (17,39%), six jours pour 12 autres patients, sept jours pour 7 individus (10,15%) et dix jours pour 6 d'entre eux (8,70%).

| Durée de prescription | Fréquence |
|---|---|
| 3 | 2 |
| 5 | 11 |
| 6 | 11 |
| 7 | 6 |
| 8 | 23 |
| 10 | 6 |

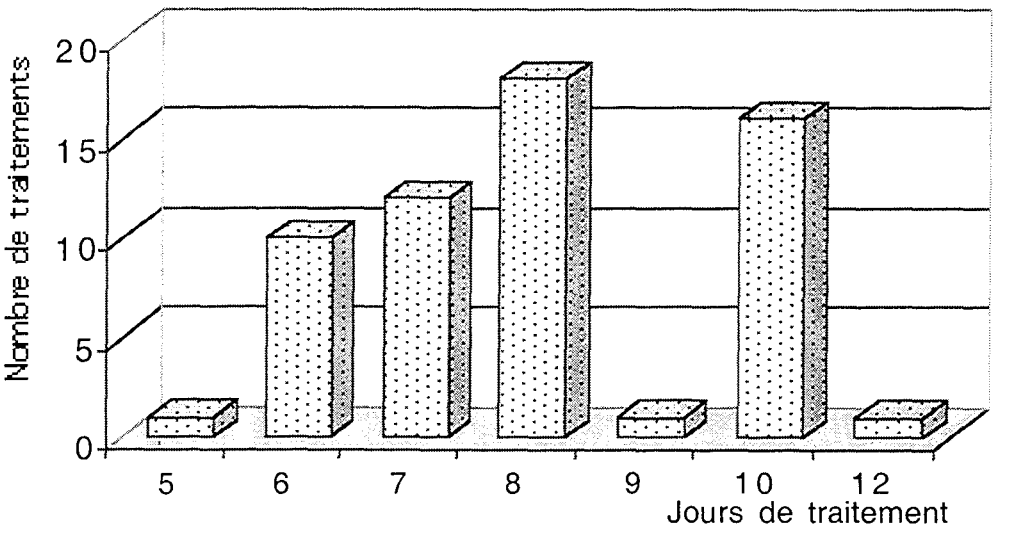


La durée du traitement de référence

Le traitement de référence est prescrit sur une période allant **de cinq jours à douze jours**.

La durée de prescription la plus fréquente est de **huit jours**. Cette durée de traitement aurait été proposée à 18 patients de l'enquête (soit 31% d'entre eux).

| Durée de prescription | Fréquence |
|---|---|
| 5 | 1 |
| 6 | 10 |
| 7 | 12 |
| 8 | 18 |
| 9 | 1 |
| 10 | 16 |
| 12 | 1 |




Les médicaments prescrits

Les médicaments prescrits sont regroupés par nom commercial, les différentes formes galéniques ne sont pas détaillées.

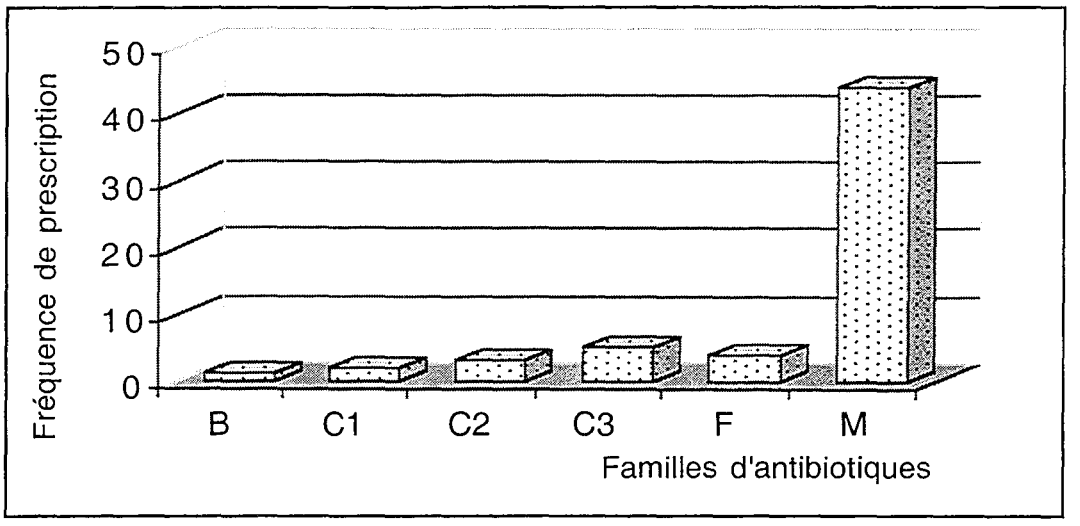
Dans le tableau suivant, sont détaillés les antibiotiques prescrits et la fréquence de prescription dans la population.

| Médicaments proposés en cas d'allergie à la pénicilline suspectée | |
|---|---|
| Antibiotique | Fréquence de prescription |
| Alfatil® | 1 |
| Bactrim® | 1 |
| Cefaperos® | 1 |

| | |
|---|---|
| Ciflox® | 1 |
| Josacine® | 14 |
| Mosil® | 4 |
| Naxy® | 8 |
| Oflocet® | 2 |
| Oroken® | 5 |
| Pediazole® | 1 |
| Rovamycine® | 1 |
| Rulid® | 7 |
| Tavanic® | 1 |
| Zeclar® | 6 |
| Zinnat® | 3 |
| Zithromax® | 3 |
| **Total** | **59** |

Le tableau suivant classe les antibiotiques par famille.

| Tableau : Familles d'antibiotiques utilisées | |
|---|---|
| Famille d'antibiotiques | Fréquence de prescription |
| Macrolides | 44 |
| Céphalosporines de 1° génération | 2 |
| Céphalosporines de 2° génération | 3 |
| Céphalosporines de 3° génération | 5 |
| Fluoroquinolones | 4 |
| Bactrim® | 1 |
| **Total** | **59** |




Les macrolides sont les plus prescrits en remplacement des pénicillines en cas de suspicion d'allergie.

Dans notre enquête, nous dénombrons 27 enfants de moins de quinze ans pour lesquels, on observe une nette prédominance de la Josacine® (14 prescriptions), suivie par Naxy® (5 prescriptions), Oroken® (3 prescriptions), Zeclar® (2 prescriptions), puis Alfatil®, Pediazole® et Zinnat® (1prescription).

Les antibiotiques de référence

Dans le tableau suivant, les différentes formes galéniques ne sont pas détaillées, les antibiotiques sont classés par ordre alphabétique.

| Antibiotique | Fréquence de prescription |
|---|---|
| A-gram® | **3** |
| Amodex® | **10** |
| Amophar® | **1** |
| Augmentin® | **7** |
| Bristamox® | **3** |
| Ciblor® | **8** |
| Clamoxyl® | **21** |
| Oracilline® | **5** |
| Penglobe® | **1** |
| **Total** | **59** |

Nous pouvons constater qu'en Lorraine, dans notre enquête, le Clamoxyl® est la première pénicilline à laquelle les médecins se réfèrent, il est choisi 21 fois sur 59.

L'association amoxicilline-acide clavulanique est utilisée en référence 15 fois sur 59. L'Augmentin® et le Ciblor® sont choisis avec une fréquence équivalente.

Toutes marques confondues, les amoxicillines sont les pénicillines de référence. Seulement cinq patients sur 59

auraient eu une autre pénicilline, Penglobe® 1/59 et Oracilline® 5/59.

Les génériques occupent une place non négligeable, ils sont cités 17 fois sur 59.

**Le prix des traitements**

Le prix des traitements prescrits

Le prix des traitements prescrits est calculé en prenant en compte le nombre de boîtes d'antibiotique nécessaires pour la durée du traitement.

Le traitement le moins cher revient à **43,40 Francs (6,62 euros)**. Le plus cher revient à **409,40 Francs (62,41 euros)**. La moyenne des prix des traitements prescrits est à **147,41 ±71,50 Francs, (22,47 ±10,90euros)**.

Le prix des traitements de référence

Le prix du traitement de référence s'échelonne, quant à lui, quelle que soit la classe d'antibiotique choisie par le praticien, de **13,80F (2,10 euros)** à **328,60F (50,10 euros)**. Le prix moyen

du traitement de référence est de **76,37 ±62,62 Francs (11,64 ±9,55 euros)**.

### Le surcoût de traitement

Le surcoût est calculé en faisant la différence entre le traitement prescrit et le traitement de référence.

Il est calculé globalement, pour un traitement complet.

Pour la population étudiée, le surcoût calculé minimum est de -38,90 Francs (-5,93 euros) et le surcoût maximum est à 271,60 Francs (41,41 euros). Le **surcoût moyen** est à **71,04 ±62,95 Francs (10,83 ±9,56 euros)** (test T : 9,37; p<,0001).

On note que dans cinq cas, le prix de revient du traitement prescrit est inférieur au prix du traitement de référence à base de pénicilline. La pénicilline n'est pas forcément le traitement meilleur marché.

# DISCUSSION

## Discussion de la méthodologie de l'étude :

### Le choix des praticiens

Nous voulions que le nombre des réponses soit important afin que cette enquête ait un coût et une durée raisonnables. Pour cela, nous avons interrogé, en grande partie, des médecins sélectionnés parmi les médecins du département de médecine générale de la Faculté de Médecine de Nancy. Ces praticiens, certes nombreux, ne sont pas un échantillon représentatif de la population médicale du fait de leur activité d'enseignement, de la proportion d'hommes et de femmes qui composent cet échantillon. Ces médecins représentent 81% de l'effectif des médecins interrogés.

Les autres médecins investigateurs, 20 sur les 146 représentent donc 19% de l'effectif interrogé. Ils ont été sélectionnés à la faveur d'un enseignement post-universitaire. L'enquête leur a été présentée de vive voix. Cette façon de procéder a permis d'obtenir qu'un praticien interrogé sur deux nous retourne le questionnaire dûment complèté.

**Durée des investigations**

La collecte des données qui ont servi à cette enquête, a été réalisée en plusieurs périodes de février 2000 à mars 2001. Ces périodes ont coïncidé avec des recrudescences de pathologies infectieuses.

Nous avons choisi d'interroger les praticiens pendant une courte période afin de ne pas monopoliser leur temps de travail avec cette enquête. Nous avons, dans un premier temps, opté pour une durée de cinq jours. Nous pensions qu'une période aussi courte aurait un effet stimulant sur le nombre des réponses.

En réalité, devant le faible taux de réponse à notre enquête, nous décidâmes de porter la durée du recueil des données à dix jours. Cette modification du protocole de l'enquête fut sans effet sur la proportion de médecins qui ont répondu au questionnaire. En revanche, le nombre de cas rapportés a augmenté.

Malgré cela, le pourcentage de patients allergiques colligés correspond à ce qui est rapporté dans la littérature(160).

**La rédaction du questionnaire**

Nous voulions que le praticien passe le moins de temps possible à remplir le questionnaire. Pour cela, nous l'avons raccourci au maximum pour ne garder que les items qui nous semblaient essentiels.

Une place très importante est réservée aux questions à choix multiple. Ceci présente deux intérêts, d'une part il est plus rapide de cocher une case que de faire une phrase et d'autre part, il est plus facile de traiter une réponse binaire que d'interpréter un texte libre.

L'inconvénient est que les réponses attendues ne laissent pas de place à la nuance, et nécessitent une bonne compréhension et l'acceptation de la démarche qui nous a conduit à la rédaction du questionnaire. Le relevé des données a pu paraître un peu trop bref à certains praticiens, parfaitement incompréhensible à d'autres. C'est peut être une des raisons du faible nombre des médecins qui ont répondu.

Quand l'allergie est confirmée par un autre médecin, nous ne savons pas s'il s'agit d'un allergologue ou non.

Certains items, tel que la chronologie et l'évolution du phénomène sont très peu souvent retenus pour faire le diagnostic de l'allergie. Est-ce que la notice explicative fournie avec les feuilles de recueil était suffisamment explicite, ou alors,

les médecins qui ont posé les diagnostics d'allergie prennent-il cet élément en considération ?

### La non demande du diagnostic

Fallait-il demander le diagnostic évoqué ?

Le but de ce travail est d'évaluer le surcoût de prescription lié au changement de famille d'antibiotique imposé par l'allergie à la pénicilline et non celui résultant d'un excès de prescription ou d'une indication non respectée. Dans notre questionnaire, nous ne demandions donc pas le diagnostic évoqué par le prescripteur. Nous ne voulions pas que notre travail puisse être assimilé à une évaluation des pratiques médicales.

### Le type d'étude

Le choix d'une étude prospective plutôt de rétrospective présente l'intérêt d'obtenir des données récentes recueillies au moment de leur production.

Ce mode d'enquête présente un certain nombre d'inconvénients. En premier lieu, la durée de recueil des informations est incompressible et nous ne savions pas, par avance, combien de cas nous allions obtenir. Cette façon d'enquêter est tributaire de

la période de recueil choisie. En ce qui concerne les antibiotiques, ils sont bien sûr prescrits pendant les périodes où les maladies infectieuses sont fréquentes. Mais il ne fallait pas que l'endémie soit trop importante pour ne pas surcharger un praticien déjà fort occupé.

Néanmoins ce mode d'enquête permet d'obtenir une réponse à tous les items du questionnaire, ce qui peut représenter une difficulté dans le cas d'une étude rétrospective où chaque dossier inclus ne donne pas une réponse à chaque question.

L'avantage incontestable de l'étude rétrospective est de pouvoir adapter ou améliorer le questionnaire au cours de l'enquête sans changer d'échantillon de population pour autant.

Ceci n'est pas possible, sur le plan pratique, au cours d'une enquête prospective, à moins de revoir les patients déjà vu en consultation.

**La dénomination des milieux d'exercice**

Selon l'INSEE, l'habitat semi-rural est défini par un regroupement de population de 3000 habitants au moins. Notre questionnaire ne vérifiait pas l'universalité de cette définition. Il ne demandait pas non plus si les patients étaient originaires de la ville ou de la campagne. En effet, certains médecins ayant une activité majoritairement citadine peuvent avoir des patients vivant dans les villages alentours.

La dénomination du milieu d'exercice a été laissée à la libre appréciation de chaque médecin interrogé.

**Le mode d'évaluation du surcoût**

Nous avons choisi de ne pas demander le diagnostic aux praticiens. Pour cette raison, nous n'avons pu regrouper les patients par pathologie et ainsi, l'évaluation du surcoût est une évaluation globale calculée sur la moyenne des prix des antibiotiques prescrits.

Néanmoins, la pathologie de ville susceptible d'être traitée par une pénicillinothérapie de première intention, est principalement constituée des infections pulmonaires et de la sphère oto-rhino-laryngologique.

Il fallait définir une référence en matière de traitement. Il nous a semblé que le meilleur moyen d'évaluer le surcoût était d'obtenir, du praticien, le traitement qu'il aurait choisi en temps normal. Cette façon de procéder nous a semblé être la meilleure parce qu'elle fait appel aux habitudes de prescription du praticien. Celui-ci est libre de donner la réponse de son choix sans aucune forme d'influence puisque le diagnostic ne figure pas dans l'enquête. Sa pratique médicale n'est évaluée à aucun moment.

Cette façon de faire nous impose de ne pas prendre en compte les patients pour lesquels le traitement de référence n'appartient

pas à la famille des pénicillines. En effet, dans ce cas, l'allergie à la pénicilline n'est pas le facteur motivant le changement de classe d'antibiotique.

De même, nous devons écarter les patients qui ont déclaré une allergie puisque dans les deux cas, l'antibiotique en cause a seulement été suspendu.

Cette méthode présente un inconvénient, le surcoût est évalué de façon globale. Il n'est pas calculé par pathologie. Ce point aurait peut-être permis de distinguer des pathologies communautaires plus onéreuses que d'autres.

Le calcul, tel qu'il a été réalisé, ne prend pas en compte les arrêts de traitement réalisés à l'initiative du patient, ce qui, finalement, induit un surcoût, quelque soit la famille d'antibiotique choisie, puisque le médicament est acheté, et donc remboursé par les Caisses d'Assurance Maladie, s'il n'est pas utilisé. Le surcoût peut même être très important si l'état du patient s'aggrave au point qu'il faille l'hospitaliser, mais cela dépasse le cadre de notre travail.

En médecine de ville, il est difficile d'évaluer l'efficacité d'un traitement pour plusieurs raisons. En premier lieu, si le traitement a été efficace, le patient reste chez lui et ne vient pas au cabinet du médecin lui faire part de l'efficacité de sa prescription. D'autre part, les visites à domicile et l'interrogatoire consciencieux des patients mettent en évidence que la prise des médicaments ne fait pas l'objet d'une rigueur implacable. Les médicaments sont pris de façon anarchique quand ils ne sont pas purement et simplement arrêtés.

A contrario, l'inefficacité du médicament est plus facilement évaluée à condition que le patient revienne au cabinet du médecin prescripteur pour lui en faire part. De plus, cette façon de faire n'est pas la règle.

L'enquête que nous avons mené auprès des médecins généralistes du département de Médecine Générale de la Faculté de Médecine de Nancy ne tient pas compte de l'efficacité ni de la tolérance du traitement.

En effet, le premier facteur d'interruption d'un médicament est l'intolérance du patient. Les motifs sont variés. Les comprimés sont trop gros, les gelules " collent à la langue et on ne peut pas les avaler ", ce médicament donne des boutons et celui-ci donne la diarrhée... Les raisons pour arrêter un traitement sont aussi nombreuses que les malades. Cette difficile acceptation des médicaments représente certainement une cause de surcoût non négligeable pour les Caisses d'Assurance Maladie.

Il faut noter que la période de recueil est très courte, cinq à dix jours selon la date d'envoi, et le questionnaire ne prend pas en compte une telle éventualité, ce qui aurait eu pour effet d'alourdir le travail de chaque praticien. La fiche de recueil des informations concernant les patients est anonyme ce qui rend le contrôle de deuxième passage difficile.

Ainsi nous évaluons un surcoût moyen théorique puisque le traitement est estimé efficace et que l'observance est totale.

**Discussion du surcoût**

Dans notre enquête, les résultats obtenus rapportent des durées de traitement per os sensiblement égales d'un patient à l'autre et cela quelque soit la famille d'antibiotique prescrite. Nous avons pu constater qu'il existe un surcoût dû au changement de classe d'antibiotique. Ce surcoût est relativement modeste, en moyenne 71,04 F (10,83 euros) par traitement. Ce résultat est à rapporter à l'ensemble des traitements antibiotiques prescrits dans le pays.

Bien que nous n'ayons pu obtenir de la caisse primaire d'assurance maladie le nombre de traitements antibiotiques remboursés, en moyenne, à l'année, nous pouvons estimer à l'aide des résultats de notre enquête, le surcoût que représente le changement de famille d'antibiotique en France, en médecine générale.

Posons les hypothèses suivantes : une consultation de médecine générale aboutit systématiquement à la rédaction d'une ordonnance, les pourcentages de traitements antibiotiques et de patients allergiques ou supposés allergiques à la pénicilline sont identiques en Lorraine et en France.

Toujours selon les résultats de notre enquête, nous observons qu'un médecin examine en moyenne 80 patients par semaine.

Si nous admettons qu'un médecin travaille environ 47 semaines par an, nous pouvons estimer qu'il rédige, sur cette période, environ 3760 ordonnances (47x80).

Si nous étendons cette estimation à l'ensemble de la profession, environ 60000 médecins généralistes en exercice (35), nous obtenons un surcoût global annuel estimé de 256.425.984 francs (3760x60000x71,04x0,016), soit en euros : 39.091.889,255. Au premier semestre 2000, les médecins généralistes représentaient 83,4% des prescripteurs de médicaments (35).

A titre de comparaison, pour la France entière, au cours du premier semestre 2000, le premier poste de dépenses de remboursement des médicaments en France était détenu par Mopral® et s'élevait à 791.000.000 francs (35), soit 120.587.172,63 euros.

En 1980, les antibiotiques représentent, toutes classes confondues, sur l'ensemble des médicaments, 6% en nombre de "lignes d'ordonnances" et 10% en valeur (12). Ils représentaient, à l'époque, 6,3% du marché pharmaceutique global (12). En ville, ils tenaient le quatrième rang avec une prédominance pour l'ampicilline et ses dérivés, ainsi que les macrolides. Ces deux groupes représentaient alors 50% du chiffre d'affaire de l'antibiothérapie (12).

Les unités vendues et le chiffre d'affaire des laboratoires pharmaceutiques, toutes classes d'antibiotiques confondues, ont suivi les mêmes tendances durant la période 1991-1996 (respectivement + 2,1% et + 2,6% en moyenne annuelle) (64). Les pénicillines restent en première place avec un chiffre d'affaires

représentant 31,7 % des ventes en 1996, puis viennent les macrolides avec 24,7 % des ventes. En raison de leur coût, les céphalosporines de deuxième et troisième génération se trouvent au troisième rang (18,3 %) devant les céphalosporines de première génération (13,3 %). Enfin viennent les fluoroquinolones (11,2 %) et les sulfamides (0,8 %).

Au premier semestre 2000, parmi les cents premiers médicaments remboursés par le régime général d'assurance maladie, le premier antibiotique est à la sixième place (35). Il s'agit de l'Augmentin®, les remboursements se chiffrent, pour cette période, à 253 millions de francs (38.569.601 euros), en augmentation de 8,4% par rapport au premier semestre 1999.

Au total, quatorze antibiotiques sont dénombrés dans ce classement (35).

Tableau : Les antibiotiques les plus remboursés (premier semestre 2000 comparé au premier semestre 1999).

| Rang 2000 | Rang 1999 | Nom commercial | Remboursement en MF pour la période | Variation par rapport à 1999 | Taux de prescription en ville |
|---|---|---|---|---|---|
| 6 | 6 | Augmentin | 253 | 8,4% | 86,7% |
| 19 | 22 | Pyostacine | 188 | 24,8% | 86,8% |
| 23 | 30 | Orelox | 158 | 30,9% | 96,9% |
| 29 | 27 | Rulid | 146 | 12% | 97,1% |
| 34 | 41 | Rocephine | 152 | 21,8% | 96,7% |
| 43 | 49 | Oroken | 119 | 15,2% | 96,1% |
| 56 | 85 | Zeclar | 101 | 28,5% | 96,1% |
| 59 | 95 | Ciflox | 105 | 34,9% | 89,6% |
| 63 | 69 | Zinnat | 93 | 4,5% | 97% |
| 69 | 21 | Clamoxyl | 90 | -36,6% | 92,6% |
| 71 | 67 | Alfatil | 86 | -0,7% | 98,3% |
| 75 | 72 | Josacine | 83 | -1,8% | 96% |
| 78 | 98 | Oflocet | 89 | 22,8% | 82,2% |
| 96 | 122 | Zithromax | 77 | 29,4% | 95,9% |

A la lecture de ce tableau, nous pouvons constater que certains antibiotiques sont en pleine croissance, le chiffre d'affaire qu'ils génèrent augmente sur le premier semestre 2000 comparé au premier semestre 1999. Ceci se traduit par une progression dans le " top 100 " de la CNAM (35). C'est le cas du Zithromax® qui est passé de la cent vingt-deuxième à la quatre-vingt seizième place d'une année sur l'autre avec une progression de 29,4% du coût des remboursements.

La consommation d'antibiotiques varie en fonction de l'âge du patient. La courbe est rapidement décroissante chez le jeune enfant. Elle augmente régulièrement à partir de 40-50 ans (12).

Pendant la période de recueil des données de notre enquête, nous pouvons observer que pour la population des patients allergiques à la pénicilline, l'effectif décroit jusqu'à l'âge de 16 ans puis augmente à nouveau à partir de 33 ans.

Si l'on considère que la consommation d'antibiotiques a gardé le même profil qu'il y a vingt ans, sachant que 15 à 20% des sujets traités par les antibiotiques rapportent des réactions susceptibles d'évoquer une hypersensibilité à ces médicaments et que les bêtalactamines sont les plus fréquemment accusés (50% des cas environ), il est normal de trouver plus de patients allergiques dans les classes d'âges les plus consommatrices.

Ainsi, avec la facilité d'accès aux soins et la proportion de patients suspects d'allergie en augmentation, le surcoût moyen que nous avons calculé devrait croître dans les années à venir, à la condition que les écarts de prix observés entre les différentes classes d'antibiotiques restent constants.

Si on compare les prix des antibiotiques, on constate, d'une part, parmi les pénicillines, les médicaments génériques ne sont pas les moins chers (Clamoxyl® : 2,90 F/jour à 10,20 F/jour, Bristamox-Gé® : 3,61 F/jour à 10,86 F/jour), les macrolides sont plus chers (7 à 40 francs par jour selon la marque et la forme galénique) sauf Ery-Gé® dont le coût journalier s'élève de 3,38 à 10,20 francs. Les céphalosporines sont encore plus chères que les macrolides : 13 à 20 francs pour une céphalosporine de

première génération, 17 à 35 francs pour une céphalosporine de deuxième génération et 18 à 36 francs pour une céphalosporine de troisième génération.

Bien que les médicaments génériques soient le fer de lance de toutes les politiques visant à réduire le coût de la santé depuis plus de vingt-cinq ans, qu'ils fassent baisser la facture dans certaines classes médicamenteuses, ce n'est pas le cas dans toutes les familles de médicaments (73, 82, 84, 85, 96, 99, 112, 173, 187).

D'autre part, le gouvernement anglais faisait remarquer en 1999 que certains médicaments génériques avaient subi une augmentation de tarif allant jusqu'à 700% en quelques années (92).

### Discussion sur l'intérêt d'une recherche systématique en cas de suspicion d'allergie à la pénicilline

Par rapport à l'ensemble du budget de la Sécurité Sociale, le surcoût de remboursement occasionné par l'allergie, prouvée ou suspectée, à la pénicilline est relativement modeste et il pourrait l'être d'avantage si les médicaments utilisés en deuxième intention sont des génériques. Nous avons pu remarquer, dans notre enquête, que pas un seul générique n'était proposé au patient, or, il en existe dans les familles des macrolides et des céphalosporines de première génération.

En revanche, il y aurait eu 17 prescriptions de génériques des pénicillines si ces patients n'étaient pas suspectés d'allergie à la pénicilline.

Sur le plan thérapeutique, une allergie à la pénicilline peut devenir beaucoup plus problèmatique lorsqu'il s'agit du seul antibiotique actif, par exemple, sur une septicémie ou une endocardite (13, 32, 76, 83, 106, 130, 143, 145). Dans ce cas particulier, l'hospitalisation est plus longue, le temps nécessaire à l'essai d'autres familles d'antibiotiques, de voir qu'ils sont inefficaces, puis de mettre en route le protocole d'accoutumance à l'antibiotique allergisant (7, 13, 128) prend un temps précieux qui se traduit par l'augmentation du nombre de journées d'hospitalisation, ce qui est très onéreux dans des services de spécialités chirurgicales. Une journée d'hospitalisation en service de chirurgie cardiaque au centre hospitalo-universitaire de Nancy coûte environ 7500 Francs en janvier 2001, soit 1143,37 euros.

En chirurgie cardio-vasculaire, par exemple, il est difficile d'établir un protocole d'antibioprophylaxie pour les patients qui disent être allergiques à la pénicilline. En effet, il existe des allergies croisées avec les autres bêta-lactamines. La plupart des antibiotiques actifs sur les principaux germes responsables des infections au cours de cette chirurgie ne sont pas satisfaisants du fait de leur toxicité ou de leur faible diffusion tissulaire ou de la lenteur de leur action antibactérienne (76, 83, 106, 145, 195).

Les patients, pour lesquels il est prévu une chirurgie lourde nécessitant une antibio-prophylaxie à base de pénicilline ou une

autre bêta-lactamine, doivent subir des tests cutanés (200, 202). Ces tests montrent, dans bon nombre de cas, que les patients qui se disent allergiques à la pénicilline, ne le sont pas en réalité (200, 202, 204).

Certaines études montrent qu'il persiste 49% des patients traités comme allergiques parmi ceux dont il a été fait la preuve de la non-allergie à la pénicilline (200, 202, 204).

Le coût d'une consultation d'allergologie revient à 180,00 francs (27,44 euros) plus ou moins une le coût d'une deuxième consultation pour lire les tests cutanés. Dans certains cas, il faudra aller jusqu'à faire un test de provocation orale, pour affirmer l'allergie à la pénicilline (45, 49, 77, 81, 107, 127, 168, 176, 201, 202). Il existe un nombre sans cesse croissant de tests biologiques permettant de confirmer ou d'infirmer le caractère allergique de la réaction présentée (45, 49, 164, 165, 166, 168, 176).

Le prix de la confirmation de l'allergie à la pénicilline est amorti dès la troisième prescription d'antibiotiques. Il est probable qu'un individu, sans facteur de risque infectieux particulier, ait plus de trois prescriptions d'antibiotiques au cours de sa vie.

Dans cette hypothèse, il est rentable de faire tester les patients suspects d'allergie à la pénicilline, surtout s'ils sont jeunes puisqu'on observe deux pics d'âges où la prescription d'antibiotiques est plus importante : avant quinze ans et après trente-trois ans jusqu'à quatre-vingt cinq ans.

Cette démarche permet, au moins, de lever le doute ; ce qui n'est déjà pas si mal.

**Quels est l'intérêt d'une telle démarche ?**

Depuis une dizaine d'années environ, les études sur les coûts directs et indirects des maladies allergiques se sont multipliées dans plusieurs pays (62). En France, les données sur ce sujet sont encore fragmentaires or, il est reconnu que les coûts occasionnés, s'ils sont relativement minimes pour les allergies légères, deviennent très importants pour les allergies sévères, en particulier l'asthme (204).

Quelques auteurs pointent du doigt le surcoût qu'engendre l'allergie à la pénicilline, aucun ne l'évalue en médecine générale alors que les médecins généralistes prescrivent plus de 80% des antibiotiques remboursés (35, 64). Ce sujet a été assez peu développé ces dernières années. Les auteurs qui ont publié sur ce sujet se sont surtout intéressé aux thérapeutiques de substitution et à l'évaluation du rapport coût/efficacité de l'antibiotique de substitution versus l'antibiotique de référence (22, 24, 154).

En dehors de l'intérêt économique, l'évaluation du surcoût pose le problème des solutions thérapeutiques à proposer au patient et surtout de celui du diagnostic de l'allergie qui n'est pas toujours simple (2, 45, 204).

D'autres, plus récemment, mettent en avant le surcoût engendré directement par la suspicion d'une allergie à la pénicilline et proposent des techniques de dépistage (83, 110, 168, 204).

En plus de l'interrogatoire, certains auteurs proposent la réalisation de tests cutanés, d'autres, la réalisation des RAST IgE et de prick tests voire d'IDR dans certains cas où le diagnostic est plus difficile (49, 200). Les IDR ont une plus grande sensibilité mais une plus faible spécificité que les pricks qui offrent une grande spécificité et une faible sensibilité (49, 200).

Quand le diagnostic est difficile à faire, certains vont jusqu'au test de provocation orale (77, 81).

Les auteurs mettent en évidence, dans une étude (168), que seuls 10 à 20% des patients ayant eu une histoire avec la pénicilline sont réellement allergiques à ce produit. Dans une autre, les auteurs découvrent que, sur 59 patients se présentants comme allergiques à la pénicilline, 55 (93%) ont des tests cutanés négatifs et 54 (90%) se voient accorder la possibilité d'être traités par une céphalosporine de première génération qu'ils reçoivent sans présenter de réaction (108).

# CONCLUSION

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Les allergies à la pénicilline sont des pathologies imprévisibles, à l'expression clinique variée. Le diagnostic n'est pas toujours aisé et nécessite parfois d'aller jusqu'à la réintroduction du produit afin d'observer les effets.

L'enquête que nous avons mené montre que l'on consomme des antibiotiques pratiquement à tous les âges de la vie, peut être un peu plus lorsqu'on est enfant, que la fraction de patients suspectés d'allergie représente environ 10% des patients traités par antibiotiques, et que le surcoût occasionné par la suspicion d'allergie est de l'ordre de 71,04 Francs (10,83 euros) en moyenne.

En revanche, ce surcoût est bien plus élevé quand il s'agit d'un patient hospitalisé et qu'une antibiothérapie prophylactique ou curative est nécessaire.

Pour cela, on pourrait proposer aux patients un bilan allergologique précis, éventuellement en milieu hospitalier, afin de lever le doute.

Cette démarche n'est pas forcément dispendieuse, si elle permet de faire l'économie de journées d'hospitalisation dans les services à fort coût journalier.

# ANNEXES

## ANNEXE 1

(lettre adressée aux médecins)

Cher Confrère,

Afin de réaliser ma thèse je vous propose de remplir un questionnaire dont le but est de répondre à la question : quel est le surcoût du traitement antibiotique donné en remplacement de la pénicilline chez les patients considérés, à tort ou à raison, comme allergiques à la pénicilline. Il ne s'agit en rien d'une évaluation de vos pratiques en matière d'antibiothérapie.

Ce travail, dont le sujet a été proposé par M. le professeur Kaminsky (Médecine J, Hôpital de Brabois), est supervisé par Mme le Dr G. Kanny (Médecine D, Hôpital Central) et MM. les Dr L. Franco (Médecin généraliste, Nancy) et C. Rabaut (Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital de Brabois).

Pour l'étude que nous vous proposons, le recueil des données se fait sur une période de cinq jours, pendant la consultation au cabinet, afin de ne pas abuser de votre patience. Pendant cette semaine de consultation, nous vous demandons de remplir une fiche par patient allergique à la pénicilline, que celle-ci soit prouvée ou seulement supposée. Nous vous demandons de remplir également une fiche vous concernant. Ces renseignements annexes n'ont pour but que de voir si les données recueillies sont conformes aux données de la littérature et de faire une étude descriptive de la population ainsi donnée.

Avec mes remerciements, je vous prie de croire, Cher Confrère, en l'expression de mes meilleurs sentiments.

**ANNEXE 2**

Données concernant le patient :

Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _ ou âge : _ _ _ Sexe : M / F

Allergie à la pénicilline prouvée par :

vous-même : ☐

autre médecin : ☐

Allergie à la pénicilline prouvée grâce à :

chronologie et évolution : ☐

sémiologie clinique : ☐

tests cutanés : ☐

tests biologiques : ☐

test de réintroduction : ☐

Allergie à la pénicilline suspectée sur :

Clinique : ☐ Allegations : ☐

Allergie à un autre produit :

Si oui, le(s)quel(s) :

Traitement antibiotique prescrit (± antihistaminique ou corticoïde) :

(nom commercial, posologie, durée du traitement)

Traitement antibiotique que vous auriez prescrit en dehors de toute notion d'allergie. Ce traitement peut être identique au traitement prescrit.

(nom commercial, posologie, durée du traitement)

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

**ANNEXE 3**

Données concernant le Médecin

Sexe :

Année de naissance :

Département d'exercice :

Mode d'exercice : / urbain / rural / semi-rural

| | J 1 | J 2 | J 3 | J 4 | J 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| Nombre de fiches complètées : | | | | | |
| Nombre de traitements antibiotiques prescrits : | | | | | |
| Nombre de consultations : | | | | | |

# BIBLIOGRAPHIE

SCD-UHP - NANCY
MEDECINE

1. Abramowitz PW ; Nold EG ; Hatfield SM
Use of clinical pharmacists to reduce cefamandole, cefoxitin, and ticarcillin costs.
Am J Hosp Pharm 1982 Jul;39(7):1176-80

2. Albengres E
Potentiel allergénique des médicaments et mise en évidence ex-vivo d'une réponse immunitaire.
Bull Acad Natl Med 2000;184(4):751-60

3. Allain H ; Chevrant-Breton J ; Beneton C ; Bousser AM ; Bentue-Ferrer D ; Mazeas D ; Van den Driessche J
Conséquences dermatologiques indésirables des médicaments. Résultats d'une enquête de pharmacovigilance.
Ann Med Interne (Paris) 1983;134(6):530-6

4. Anderson G ; Boldiston C ; Woods S ; O'Brien P
A cost-effectiveness evaluation of 3 antimicrobial regimens for the prevention of infective complications after abdominal surgery
Arch Surg 1996 Jul;131(7):744-8

5. AUZEPY Ph ; MANIGAND G ; et al.
Accidents des médicaments
Paris : Ellipses, 1990;-446p.

6. Balfour JA ; Benfield P
Cefpodoxime proxetil. An appraisal of its use in antibacterial cost-containment programmes, as stepdown and abbreviated therapy in respiratory tract infections.
Pharmacoeconomics 1996 Aug;10(2):164-78

7. Barriere H ; Nicolas G ; Bouhour JB
Réflexions sur un cas d'accoutumance rapide à la pénicilline.
Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1968;75(1):149-51

8. Beaudouin E ; Kanny G ; Flabbée J ; Moneret-Vautrin DA
Maladies allergiques et réactions pseudoallergiques : définitions, mécanismes, épidémiologie.
Encycl Méd Chir Paris, AKOS, 2001; 2-0010:4p

9. Bell GD ; Powell KU ; Burridge SM ; Bowden AF ; Atoyebi W ; Bolton GH ; Jones PH ; Brown C
Rapid eradication of Helicobacter pylori infection.
Aliment Pharmacol Ther 1995 Feb;9(1):41-6

10. Bengtson S ; Borgquist L ; Lidgren L
Cost analysis of prophylaxis with antibiotics to prevent infected knee arthroplasty.
BMJ 1989 Sep 16;299(6701):719-20
Erratum in : BMJ 1990 Nov 10;301(6760):1081

11. Benninger MS ; Sedory Holzer SE ; Lau J
Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis : summary of the Agency for Health Care Policy and Research evidence-based report.
Otolaryngol Head Neck Surg 2000 Jan;122(1):1-7

12. Bergogne-Berezin E
Economie medicale et antibiotherapie optimale.
Biomed Pharmacother 1982;36(8-9):393-5

13. Berthou JD ; Bocquet B ; Fleurette J ; Francoz Y ; Gonin A
La méthode d'accoutumance aux antibiotiques (à propos d'une observation d'endocardite infectieuse chez un sujet allergique aux seuls antibiotiques actifs).
Lyon Med 1972 Oct 8;228(15):261-9

14. Beurey J ; Weber M ; Eich D ; Dollard MC ; Thanry P
Hérédité et prévention de l'atopie.
Ann Dermatol Venereol 1982;109(5):481-6

15. Bouchat J ; Cornand G
Ischémie rétinienne, choc anaphylactique et arrêt cardiaque.
Bull Mem Soc Fr Ophtalmol 1969;82:202-7

16. Boutin C ; Rosello B ; Francois G ; Serradimigni A
Fièvre chez les cardiaques ; à propos d'un cas de maladie sérique à la pénicilline.
Mars Med 1965;102(12):986-9

17. Braun P ; Sherman H ; Komaroff AL
Urethritis in men : benefits, risks, and costs of alternative strategies of management.
Sex Transm Dis 1982 Oct-Dec ; 9(4) : 188-99

18. Busuttil RW ; McGrattan MA ; Freischlag J
A comparative study of cefamandole versus gentamicin plus clindamycin in the treatment of documented or suspected bacterial peritonitis.
Surg Gynecol Obstet 1984 Jan;158(1):1-8

19. Bowman L ; Faulkner D ; Lucy L
Differential costs and outcomes among pediatric oral antibiotic formulations identified from a large prescription database.
J Chemother 2000 Feb;12(1):72-8

20. Briceland LL ; Nightingale CH ; Quintiliani R ; Cooper BW
Multidisciplinary cost-containment program promoting less frequent administration of injectable mezlocillin.
Am J Hosp Pharm 1988 May;45(5):1082-5

21. Capri S ; Del Bono GP ; Dellamano R
Cost-effectiveness comparison of single and multiple-dose antibiotic treatment of lower uncomplicated urinary tract infections.
J Chemother 1992 Jun;4(3):171-5

22. Carbon C
Single-dose antibiotic therapy: what has the past taught us?
J Clin Pharmacol 1992 Aug;32(8):686-91

23. Carbon C ; Régnier B ; Saimot G ; Vildé JL ;Yéni P
Médicaments anti-infectieux.
Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1994; -500p.

24. Carlson KJ
Cost-effectiveness analysis of single-dose therapy of urinary tract infection compared to conventional treatment.
Eur Urol 1987 ; 13 Suppl 1 : 45-7

25. Carlson KJ ; Mulley AG
Management of acute dysuria. A decision-analysis model of alternative strategies.
Ann Intern Med 1985 Feb;102(2):244-9

26. Cazenave JP ; Oberling F ; Rodier L ; Mayer S ; Waitz R
Anémie hémolytique induite par la pénicilline au cours d'une agranulocytose avec réaction plasmocytaire de la moelle osseuse. A propos d'une observation. Revue de la littérature.
Sem Hop 1973 Jan 26;49(5):307-23

27. CDROM Dictionnaire VIDAL 2001 : 1/3
Paris : OVP-Editions du VIDAL

28. Chad ZH
Les maladies immunologiques d'origine medicamenteuse.
Union Med Can 1985 Jan;114(1):14-6

29. Chan R ; Hemeryck L ; O'Regan M ; Clancy L ; Feely J
Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital : open, randomised controlled trial.
Comment in : BMJ 1995 Sep 9;311(7006):685
Comment in : ACP J Club 1995 Nov-Dec;123(3):65
BMJ 1995 May 27;310(6991):1360-2

30. Charpin J ; Ohresser P ; Boutin C ; Roccaserra JP ; Francal P
Allergie à la pénicilline.
Mars Med 1966;103(7):577-8

31. CHARPIN J ; VERVLOET D ; et al.
Allergologie, 3° édition
Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1992;-1152p.

32. Chin A ; Gill MA ; Ito MK ; Yellin AE ; Berne TV ; Heseltine PN; Appleman MD
Treatment of intra-abdominal infections : cost comparison of ampicillin/sulbactam and clindamycin/gentamicin.
Hosp Formul 1990 Mar;25(3):295-6, 303-5

33. Chosidow O
Exanthèmes médicamenteux.
Rev Prat 2000 Jun 15;50(12):1310-3

34. Clot J ; Eliaou JF
Effet des antibiotiques sur les réponses lymphocytaires T.
Pathol Biol (Paris) 1987 Dec ; 35 (10 Pt 2) : 1435-9

35. CNAMTS
Les médicaments remboursés par le Régime Général d'Assurance Maladie au cours du 1er semestre 1999 et du 1er semestre 2000
CNAMTS MEDIC'Assurance Maladie : janvier 2001 : 62p

36. Combemale P ; Gavaud C ; Cozzani E ; Nicolas JF; Guennoc B; Dusseau JY
Dermatose a IgA lineaire (DIAL) induite par penicilline G.
Ann Dermatol Venereol 1993;120(11):847-8

37. Craig AM ; Davey P ; Malek M ; Murray F
Decision analysis of Helicobacter pylori eradication therapy using omeprazole with either clarithromycin or amoxicillin.
Pharmacoeconomics 1996 Jul;10(1):79-92

38. Criscuolo JL ; Kibler MP ; Micholet S ; Magnin G ; Ducroz B ; Toullat G ; Bernard JP ; Soutoul JH ; de Tourris H
Interet de l'antibioprophylaxie lors de gestes intra-uterins au cours d'un accouchement par voie basse. Etude comparative a partir de 550 patientes.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1990;19(7):909-18

39. Cunha BA
Ampicillin/sulbactam in lower respiratory tract infections: a review.
Clin Ther 1991 Nov-Dec;13(6):714-26

40. Davey PG
Cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis of wound infection.
J Chemother 1994 Apr;6 Suppl 2:29-33

41. Davey PG ; Duncan ID ; Edward D ; Scott AC
Cost-benefit analysis of cephradine and mezlocillin prophylaxis for abdominal and vaginal hysterectomy.
Br J Obstet Gynaecol 1988 Nov;95(11):1170-7

42. Davey PG ; Parker SE ; Crombie IK ; Jaderberg M
The cost effectiveness of amoxicillin/clavulanic acid as antibacterial prophylaxis in abdominal and gynaecological surgery.
Pharmacoeconomics 1995 Apr;7(4):347-56

43. Davis R ; Markham A ; Balfour JA
Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability.
Drugs 1996 Jun;51(6):1019-74

44. Demoly P ; Bousquet J ; Godard P ; Michel FB
Actualités des allergies médicamenteuses issues des antibiotiques et médicaments anti-rétroviraux.
Bull Acad Natl Med 2000;184(4):761-74

45. Demoly P ; Hillaire-Buys D ; Blayac JP ; Godard P ; Michel FB; Bousquet J
Allergies médicamenteuses : prise en charge et actualité.
Presse Med 1998 Sep 19;27(27):1406-11

46. Demoly P ; Messaad D ; Benahmed S ; Hillaire-Buys D ; Blayac JP ; Godard P ; Michel FB ; Bousquet J
Les réactions immuno-allergiques d'origine médicamenteuse : données épidémiologiques et cliniques.
Therapie 2000 Jan-Feb;55(1):13-9

47. Descotes J
Réactions pseudo-allergiques d'origine médicamenteuse.
Thérapie 1985 Jan-Feb;40(1):59-65

48. Devereux RB ; Frary CJ ; Kramer-Fox R ; Roberts RB ; Ruchlin HS
Cost-effectiveness of infective endocarditis prophylaxis for mitral valve prolapse with or without a mitral regurgitant murmur.
Am J Cardiol 1994 Nov 15;74(10):1024-9

49. Didier A ; Rance F ; Doussau S ; Dutau G
Le diagnostic allergologique.
Rev Mal Respir 2000 Feb;17(1 Pt 2):203-10

50. Dietrich ES ; Schubert B ; Ebner W ; Daschner F.
Cost efficacy of tazobactam/piperacillin versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infection.
Pharmacoeconomics 2001 Jan;19(1):79-94.
51. Djien V ; Bocquet H ; Dupuy A ; Revuz J ; Roujeau JC
Sémiologie et marqueurs de sévèrité des toxidermies érythémateuses.
Ann Dermatol Venereol 1999 Mar;126(3):247-50

52. Do Carmo G ; Abreu J ; Janz J
La penicilline G dans le traitement des méningites à pneumocoques. Son importance réelle au moment présent.
Pathol Biol (Paris) 1987 Jun;35(5 Pt 2):843-6

53. Donowitz GR ; Mandell GL
Cephalosporins and the penicillin-allergic patient [letter]
Erratum in : N Engl J Med 1989 Feb 9;320(6):408
Comment in : N Engl J Med 1989 Feb 23;320(8):538-9
N Engl J Med 1988 Aug 25;319(8):520-1

54. DOROSZ Ph.
Guide pratique des médicaments 2000, 20° édition
Paris : Maloine, 1999;-1778p.

55. Drouet M ; Nicolie B ; Mauffret N
Forme clinique inhabituelle "d'allergie" a l'amoxycilline.
Allerg Immunol (Paris) 1996 Nov;28(9):311-2

56. Duff P
Antibiotic selection in obstetric patients.
Infect Dis Clin North Am 1997 Mar;11(1):1-12

57. Durack DT
Current issues in prevention of infective endocarditis.
Am J Med 1985 Jun 28;78(6B):149-56

58. Dureux JB ; Martin J ; Canton Ph ; Kiffer B ; Barrachon J ; Chobaut JC
Etude statistique de 325 cas de méningites suppurées.
Lyon Méd 1972; 228: 531-539

59. Duverne J ; Mounier R ; Volle H
Incidents et accidents observés au cours de traitements de spécificités par de la benzathine pénicilline huileuse.
Lyon Med 1965 Dec 5;214(49):1251-4 contd

60. Elbaz P ; Salord JC
Comparaison de trois antibiotiques, cefaclor, josamycine et penicilline V dans le traitement des angines aigues. Etude multicentrique : 581 cas.
Pathol Biol (Paris) 1987 Jun ;35(5 Pt 2):847-52

61. Epelbaum S ; Benhamou PH ; Lok C ; Rossi D ; Labeille B ; Denoeux J ; Piussan C
Pustulose exanthematique aigue generalisee.
Pediatrie 1989;44(5):387-9

62. European Allergy White Paper.
UCB Institute of Allergy, 1997: 1-179

63. Fillastre JP
Néphropathies tubulo-interstitielles dues aux antibiotiques
J Urol Nephrol (Paris) 1973 Dec;79(12 Pt 2):428-39

64. Fleurette F et al.
Analyse descriptive de la consommation d'antibiotiques en France de 1991 à 1996.
Etudes et Information Pharmaco-Economiques ; Agence du Médicament.
www.santé.gouv.fr

65. Floret D
Place des macrolides dans le traitement des infections respiratoires de l'enfant.
Arch Pediatr 1995 Dec;2(12):1184-91

66. Ford LC
Cost of antibiotic prophylaxis in cesarean section.
Drug Intell Clin Pharm 1986 Jul-Aug ; 20(7-8) : 592-3

67. Fribourg S
Piperacillin versus clindamycin plus gentamicin for pelvic infections.
[letter]
Obstet Gynecol 1985 Sep;66(3):447-8

68. Garrelts JC ; Herrington AM
Cost-effective treatment of lower respiratory tract infections.
Pharmacoeconomics 1996 Jul;10(1):36-58

69. Gervais P
L'asthme professionnel par allergie aux penicillines.
Poumon Cœur 1966;22(5):555-64

70. Gervais P ; Chabaux C ; Castot A
Hypersensibilité allergique humaine et résidus alimentaires.
Toxicol Eur Res 1982 May;4(3):151-7

71. Gladen HE
Computer modelling antibiotic therapy costs. Impact of therapeutic range.
Drugs 1988;35 Suppl 2:208-13

72. Greenwood D ; Kawada Y ; O'Grady F
Treatment of acute bacterial cystitis : economy versus efficacy
Lancet 1980 Jan 26;1(8161):197

73. Griffiths LR ; Bartzokas CA ; Hampson JP ; Ghose AR
Antibiotic costs and prescribing patterns in a recently commissioned Liverpool teaching hospital. Part II : Antimicrobial chemoprophylaxis.
J Hosp Infect 1986 Sep ; 8(2) : 168-77

74. Grilliat JP ; Fau J ; Vautrin D
Enquête sur les aspects cliniques et la fréquence de l'allergie à la pénicilline.
Rev Fr Allergol 1966 Oct-Nov;6(4):206-12

75. Guérin L ; Veber C
Les allergènes.
Allerg Immunol (Paris) 1999 Apr;31 Spec No:9-17

76. Hall JC ; Christiansen K ; Carter MJ ; Edwards MG ; Hodge AJ ; Newman MA ; Nicholls TT ; Hall J
Antibiotic prophylaxis in cardiac operations.
Ann Thorac Surg 1993 Oct;56(4):916-22

77. Hassoun S
Intérêt des tests réalistes en allergie médicamenteuse : à propos d'un cas clinique.
Allerg Immunol (Paris) 1998 Nov;30(9):284-6

78. Hassoun S
L'allergie croisée.
Allerg Immunol (Paris) 1994 Feb;26(2):46-52

79. Hedges JR ; Lowe RA
Streptococcal pharyngitis in the emergency department : analysis of therapeutic strategies.
Am J Emerg Med 1986 Mar ; 4(2) : 107-15

80. Hemsell DL ; Hemsell PG ; Heard MC ; Nobles BJ
Piperacillin and a combination of clindamycin and gentamicin for the treatment of hospital and community acquired acute pelvic infections including pelvic abscess.
Surg Gynecol Obstet 1987 Sep ;165(3):223-9

81. Herve M ; de La Rocque F ; Bouhanna A ; Albengres E ; Reinert P
Exploration de 112 enfants suspects d'allergie a l'amoxicilline. Indications et intérêt du test de provocation oral.
arch. pédiatr. 1998 May ;5 (5) :503-9

82. Hill WL
Economic evaluation of pharmacologic therapy.
Drug Intell Clin Pharm 1986 Jul-Aug ;20(7-8):594-6

83. Hoen B ; Leport C ; Carbon C
Faits acquis dans le traitement antibiotique des endocardites bactériennes sur valve native et sur prothèse
Rev Prat 1993 Oct 15;43(16):2112-7

84. Horvitz RA ; Morgan JP ; Fleckenstein L
Savings from generic prescriptions. A study of 33 pharmacies in Rochester, New York.
Ann Intern Med 1975 May;82(5):601-7

85. Huber SL ; Patry RA
Internal standards : rationale for use in a drug utilization review program.
Drug Intell Clin Pharm 1981 Oct;15(10):789-92

86. Hugues FC ; Mougeot G
Accidents respiratoires médicamenteux.
Poumon Cœur 1983 Jan-Feb;39(1):25-9

87. Jacobson JJ ; Schweitzer S ; DePorter DJ ; Lee JJ
Antibiotic prophylaxis for dental patients with joint prostheses ? A decision analysis.
Int J Technol Assess Health Care 1990;6(4):569-87

88. Jacobson JJ ; Schweitzer SO ; Kowalski CJ
Chemoprophylaxis of prosthetic joint patients during dental treatment : a decision-utility analysis.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991 Aug;72(2):167-77

89. Jaeger A ; Rihn B ; Rodier L ; Walti M ; Sauder P ; Kopferschmitt J ; Mantz JM
Hemolyse intravasculaire et néphrite tubulo-interstitielle immunoallergiques dues à la pénicilline G.
Presse Med 1983 Sep 3 ; 12(30) : 1859-62

90. Jellison TK ; Mckinnon PS ; Rybak MJ.
Epidemiology, resistance, and outcomes of Acinetobacter baumannii bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam.
Pharmacotherapy. 2001 Feb;21(2):142-8.

91. Jhee SS ; Gill MA ; Yellin AE ; Berne TV ; Heseltine PN ; Appleman MD
Pharmacoeconomics of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin in the treatment of patients with intra-abdominal infections.
Clin Ther 1995 Jan-Feb;17(1):126-35

92. Jones J
Government orders inquiry as price of generic drugs soars [news]
BMJ 1999 Oct 30;319(7218):1151

93. Jorup-Ronstrom C ; Britton S
Recurrent erysipelas : predisposing factors and costs of prophylaxis.
Infection 1987 Mar-Apr ; 15(2) : 105-6

94. Kane RE ; Jennison K ; Wood C ; Black PG ; Herbst JJ
Cost savings and economic considerations using home intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis patients.
Pediatr Pulmonol 1988;4(2):84-9

95. Kanny G ; Puygrenier J ; Beaudoin E ; Moneret-Vautrin DA
Choc anaphylactique alimentaire : implication des résidus de pénicilline.
Allerg Immunol (Paris) 1994 May;26(5):181-3

96. Kemp BA ; Moyer PR
Equivalent therapy at lower cost. The oral penicillins.
JAMA 1974 May 20;228(8):1009-14

97. Kerr JR ; Barr JG ; Smyth ET ; O'Hare J
Technique for calculation of the true costs of antibiotic therapy.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992 Sep;11(9):823-7

98. Kerr JR ; Barr JG ; Smyth ET ; O'Hare J ; Bell PM ; Callender ME
Antibiotic pharmacoeconomics : an attempt to find the real cost of hospital antibiotic prescribing.
Ulster Med J 1993 Apr;62(1):50-7

99. King CH
Update : antibiotic therapy.
Compr Ther 1988 Mar;14(3):10-3

100. Kleinknecht D
Les Néphrites interstitielles aigues par hypersensibilité médicamenteuse.
Ann Med Interne (Paris) 1988;139(2):100-2

101. Kopf A ; Boue F ; Delfraissy JF ; Charton M ; Brisset JM ; Duclos JM ; Galanaud P
Cystites à éosinophiles d'origine allergique.
Presse Med 1984 Jan 21;13(2):83-6

102. Kuehm SL ; Doyle MJ
Medication errors : 1977 to 1988. Experience in medical malpractice claims.
Comment in : N J Med 1990 Apr;87(4):285
N J Med 1990 Jan;87(1):27-34

103. Kunin CM ; Chambers S
Responsibility of the infectious disease community for optimal use of antibiotics : views of the membership of the Infectious Diseases Society of America.
Rev Infect Dis 1985 Jul-Aug ; 7(4) : 547-59

104. Landholt TF ; Kotschwar TR
A pharmacoeconomic comparison of amoxicillin/clavulanate and cefpodoxime proxetil in the treatment of acute otitis media.
Clin Ther 1994 Mar-Apr;16(2):327-33; discussion 271-2

105. Lawrenz CA ; Cole P ; Theodorou A ; Cook RL ; Bermann L
Therapeutic interchange of ampicillin-sulbactam for cefoxitin.
Am J Hosp Pharm 1991 Oct;48(10):2150-4

106. Lebreton P ; Vergnaud M ; Zerr C ; Nigam M ; Kaladji C ; Quesnel J
Antibioprophylaxie utilisant l'association péfloxacine-fosfomycine en chirurgie cardiaque avec CEC chez les patients allergiques aux bêta-lactamines.
Cah Anesthesiol 1989 Mar-Apr;37(2):77-87

107. Le Sellin J
Intérêt des tests épicutanés dans l'allergie médicamenteuse.
Allerg Immunol (Paris) 1994 Nov;26(9):315-7

108. Le Sellin J
La prévention des maladies allergiques.
Allerg Immunol (Paris) 1999 May;31(5):145-7

109. Lieu TA ; Schwartz JS ; Jaffe DM ; Fleisher GR
Strategies for diagnosis and treatment of children at risk for occult bacteremia : clinical effectiveness and cost-effectiveness.
Comment in : J Pediatr 1991 Sep;119(3):506-8
J Pediatr 1991 Jan;118(1):21-9

110. Li JT ; Markus PJ ; Osmon DR ; Estes L ; Gosselin VA ; Hanssen AD
Reduction of vancomycin use in orthopedic patients with a history of antibiotic allergy.
Mayo Clin Proc. 2000 Sep;75(9):902-6.

111. Lomaestro BM ; Lesar TS
DUE (drug usage evaluation) of ticarcillin and clavulanate potassium : determining appropriate and cost-effective therapeutic options.
Hosp Formul 1988 Nov;23(11):909

112. MacDonald TM ; Collins D ; McGilchrist MM ; Stevens J ; McKendrick AD ; McDevitt DG ; Davey PG
The utilisation and economic evaluation of antibiotics prescribed in primary care.
J Antimicrob Chemother 1995 Jan;35(1):191-204

113. McKinnon PS ; Paladino JA ; Grayson ML ; Gibbons GW ; Karchmer AW
Cost-effectiveness of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients.
Clin Infect Dis 1997 Jan;24(1):57-63

114. Macy E
Elective penicillin skin testing and amoxicillin challenge : effect on outpatient antibiotic use, cost, and clinical outcomes.
J Allergy Clin Immunol 1998 Aug;102(2):281-5

115. Magnan A ; Vervloet D
La place de l'éosinophilie dans la pathologie de l'atopique.
Med Trop (Mars) 1998;58(4 Suppl):444-6

116. Manu P ; Varade W
Penicillin therapy for asymptomatic neurosyphilis: inpatient, intravenous or outpatient, intramuscular? [letter]
Lancet 1982 Oct 23;2(8304):924-5

117. Marra F ; Frighetto L ; Marra C ; Sleigh K ; Stiver H ; Bryce E ; Reynolds R ; Jewesson P
Cost-minimization analysis of piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious infections : a Canadian hospital perspective.
Ann Pharmacother 1999 Feb;33(2):156-62

118. Marra F ; Reynolds R ; Stiver G ; Bryce E ; Sleigh K ; Frighetto L ; MacDougall C ; Jewesson P
Piperacillin/tazobactam versus imipenem: a double-blind, randomized formulary feasibility study at a major teaching hospital.
Diagn Microbiol Infect Dis 1998 Jun;31(2):355-68

119. Martens MG
Evaluation of ticarcillin/clavulanate potassium in the treatment of obstetric and gynecologic infections.
Hosp Formul 1990 Feb;25(2):186-8, 192

120. Martin PY ; Unger PF ; Auckenthaler R ; Waldvogel FA
Efficacité et coût d'un traitement de ceftriaxone comparé à l'ampicilline-gentamicine dans les pyélonéphrites aiguës.
Rev Med Suisse Romande 1991 Jul;111(7):609-17

121. McKinnon PS ; Neuhauser MM
Efficacy and cost of ampicillin-sulbactam and ticarcillin-clavulanate in the treatment of hospitalized patients with bacterial infections.
Pharmacotherapy 1999 Jun;19(6):724-33

122. Mehtar S ; Drabu YJ ; Mayet F
Expenses incurred during a 5-week epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak [letter]
J Hosp Infect 1989 Feb;13(2):199-200

123. Messick CR ; Mamdani M ; McNicholl IR ; Danziger LH ; Rodvold KA ; Condon RE ; Walker AP ; Edmiston CE Jr
Pharmacoeconomic analysis of ampicillin-sulbactam versus cefoxitin in the treatment of intraabdominal infections.
Erratum in : Pharmacotherapy 1998 May-Jun;18(3):662
Pharmacotherapy 1998 Jan-Feb;18(1):175-83

124. Milkovich G ; Piazza CJ
Considerations in comparing intravenous and intramuscular antibiotics.
Chemotherapy 1991;37 Suppl 2:1-13

125. Minkoff H ; Mead P
An obstetric approach to the prevention of early-onset group B beta-hemolytic streptococcal sepsis.
Am J Obstet Gynecol 1986 May ; 154(5) : 973-7

126. MOLINA C
L'allergie à l'aube du troisième millénaire
Paris : Médecine sciences, 1995 ;-p. 5

127. Moneret-Vautrin D.-A ; Beaudouin E ; Brodschii M ; Croizier A ; Fau J ; Grave P ; Guerin B ; Hatahet R ; Jacson F ; Kanny G ; Maria Y ; Mouton C ; Prestat F ; Stringini R ; Thevenin F ; Widmer S.
L'allergol guide du praticien en immuno-allergologie
Paris : Masson, 1994;-179p.

128. Moneret-Vautrin DA ; Kanny G ; Beaudouin E
Accoutumance rapide aux médicaments : éléments de rationalisation des protocoles.
Allerg Immunol (Paris) 1999 Mar;31(3):73-8

129. Moore RD ; Smith CR ; Holloway JJ ; Lietman PS
Cefotaxime vs nafcillin and tobramycin for the treatment of serious infection. Comparative cost-effectiveness.
Arch Intern Med 1986 Jun ; 146(6) : 1153-7

130. Mozziconacci P ; Nouaille J
Allergie à la pénicilline au cours de la prophylaxie continue du rhumatisme.
Rev Fr Allergol 1965 Dec;5(5):302-5

131. Mugford M ; Kingston J ; Chalmers I
Reducing the incidence of infection after caesarean section: implications of prophylaxis with antibiotics for hospital resources.
Comment in : BMJ 1989 Nov 18;299(6710):1282-3
Comment in : BMJ 1989 Dec 9;299(6713):1466-7
BMJ 1989 Oct 21;299(6706):1003-6

132. Navarro JM ; Castano MA ; Delgado FJ ; Aguilar Y
Estudio del coste del tratamiento con amoxicilina. Envase comercial frente a envase clinico.
Aten Primaria 1990 Oct;7(9):603-4

133. Nettleman MD ; Smith V ; Moyer NP
Penicillin resistant Neisseria gonorrhoeae in low prevalence areas : implications for cost-effective management.
Sex Transm Dis 1990 Oct-Dec;17(4):175-80

134. Pankey GA ; Katner HP ; Valainis GT ; Clarkson MJ ; Cortez LM ; Dalovisio JR
Overview of bacterial infections of the skin and soft tissue and clinical experience with ticarcillin plus clavulanate potassium in their treatment.
Am J Med 1985 Nov 29 ; 79(5B) : 106-15

135. Parkin JL
Antimicrobial treatment of otitis media: penicillins, cephalosporins, sulfonamides.
Otolaryngol Head Neck Surg 1981 May-Jun;89(3 Pt 1):376-80

136. Parr MD ; Hansen LA ; Rapp RP
Cost comparison of ceftazidime versus tobramycin/ticarcillin therapy in three hospitals.
Drug Intell Clin Pharm 1988 Jul-Aug;22(7-8):628-31

137. Pastel D
Focus on oral ciprofloxacin; clinical and economic considerations.
Hosp Pharm 1989 Oct;24(10):814-20, 823-6, 842

138. Pechere JC ; Delisle R
Early selection of an antibiotic in anaerobic infections.
Surgery 1983 Jan;93(1 Pt 2):134-44

139. Pelc A ; Portier H ; Gehanno P ; Fiessinger S ; Ichou F
Cost saving of 5-day therapy with cefpodoxime proxetil versus standard 10-day beta-lactam therapy for recurrent pharyngotonsillitis in adults. A prospective general practice study.
Pharmacoeconomics 1996 Sep;10(3):239-50

140. Peltola H ; Vuori-Holopainen E ; Kallio MJ ; The SE-TU Study Group
Successful shortening from seven to four days of parenteral beta-lactam treatment for common childhood infections: a prospective and randomized study.
Int J Infect Dis. 2001;5(1):3-8.

141. Perrenoud D
Les allergies de contact médicamenteuses.
Rev Med Suisse Romande 1996 Mar;116(3):221-7

142. Perrot S et al.
Thérapeutique pratique, 10° édition
Med-line éditions, 2000;-1114p.

143. Petersdorf RG
Antimicrobial prophylaxis of bacterial endocarditis. Prudent caution or bacterial overkill ?
Am J Med 1978 Aug;65(2):220-3

144. Phaosavasdi S ; Snidvongs W ; Thasanapradit P ; Asavapiriyanon S ; Ungthavorn P ; Bhongsvej S ; Jongpiputvanich S ; Vesjajiva S ; Chitwarakorn A ; Panikabutra K et al
Cost-benefit analysis of diagnosis and treatment of syphilis in pregnant women.
J Med Assoc Thai 1987 Feb ; 70(2) : 90-5

145. Phillips E ; Louie M ; Knowles SR ; Simor AE ; Oh PI
Cost-effectiveness analysis of six strategies for cardiovascular surgery prophylaxis in patients labeled penicillin allergic.
Am J Health Syst Pharm. 2000 Feb 15;57(4):339-45.

146. Pichichero ME
Assessing the treatment alternatives for acute otitis media.
Erratum in : Pediatr Infect Dis J 1994 Jun;13(6):488
Pediatr Infect Dis J 1994 Jan;13(1 Suppl 1):S27-34; discussion S50-4

147. Pichichero ME
Group A streptococcal tonsillopharyngitis : cost-effective diagnosis and treatment
Comment in : Ann Emerg Med 1995 Mar;25(3):404-6
Ann Emerg Med 1995 Mar;25(3):390-403

148. Piper JM ; Baum C ; Kennedy DL
Prescription drug use before and during pregnancy in a Medicaid population.
Am J Obstet Gynecol 1987 Jul ; 157(1):148-56

149. Piquette RK
A targeted review of vancomycin use.
Can J Hosp Pharm 1991 Apr;44(2):83-7

150. Ponte CD ; Vasquez AM
Penicillin versus cefadroxil for streptococcal pharyngitis.
J Pediatr 1987 Apr ; 110(4) : 663

151. Ponvert C ; Lebourgeois M ; Scheinmann P ; Paupe J.
Les réactions allergiques aux médicaments anti-infectieux courants.
Rev. fr. Allergol. 1999; 39(6); 465-467

152. Prabhudesai PP ; Kuruvilla T ; Tadvi S
Community-acquired pneumonia: need for a cost-effective approach to treatment.
Comment on: Chest 1996 Oct;110(4):965-71
Chest 1997 Sep;112(3):861-2

153. Puchelle E ; Sobradillo V ; Aug F ; Sadoul P
Amoxicilline et ampicilline chez le bronchiteux chronique. Etude comparée : bactériologique, pharmacologique et clinique.
Nouv Presse Med 1975 Oct 15;4(34):2449-52

154. Rahal JJ
Choices of new penicillins and cephalosporins in the DRG era.
Curr Clin Top Infect Dis 1988;9:173-84

155. Rao N ; Jacobs S ; Joyce L
Cost-effective eradication of an outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a community teaching hospital.
Infect Control Hosp Epidemiol 1988 Jun;9(6):255-60

156. Rao S ; Machuga D
Clinical interventions reduce antimicrobial costs [letter]
Am J Hosp Pharm 1994 Mar 1;51(5):703

157. Reed MD ; Stern RC ; Myers CM ; Klinger JD; Yamashita TS; Blumer JL
Therapeutic evaluation of piperacillin for acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis.
Pediatr Pulmonol 1987 Mar-Apr ; 3(2) : 101-9

158. Resnik E ; Harger JH ; Kuller JA
Early postpartum endometritis. Randomized comparison of ampicillin/sulbactam vs. ampicillin, gentamicin and clindamycin.
J Reprod Med 1994 Jun;39(6):467-72

159. Ricart E ; Soriano G ; Novella MT ; Ortiz J ; Sabat M ; Kolle L ; Sola-Vera J ; Minana J ; Dedeu JM ; Gomez C ; Barrio JL ; Guarner C
Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients.
J Hepatol. 2000 Apr;32(4):596-602.

160. Robinson D
Cost and effectiveness of a program to prevent rheumatic fever.
HSMHA Health Rep 1971 Apr;86(4):385-9

161. Ruoff GE
Recurrent streptococcal pharyngitis. Using practical treatment options to interrupt the cycle.
Erratum in : Postgrad Med 1996 May;99(5):46, 51
Postgrad Med 1996 Feb;99(2):211-4, 219-22

162. Russo J Jr ; Russo ME
Comparative review of two new wide-spectrum penicillins : mezlocillin and piperacillin.
Clin Pharm 1982 May-Jun;1(3):207-16

163. Rust GS
Multicenter comparison of clarithromycin and amoxicillin.
Comment on : Arch Fam Med 1993 Aug;2(8):837-40
Arch Fam Med 1994 Jul;3(7):574-5

164. Sainte-Laudy J
Dosages biologiques en allergologie : contraintes, conception, critères et méthodes d'évaluation.
Allerg Immunol (Paris) 1999 Apr;31 Spec No:18-22

165. Sainte-Laudy J ; Cado S
Comparaison des dosages de l'histamine, de la tryptase et de l'interleukine 6 pour l'exploration des réactions anaphylactoïdes médicamenteuses.
Allerg Immunol (Paris) 1998 Sep;30(7):209-11

166. Sainte-Laudy J ; Vallon C ; Guerin JC
Intérêt du test de libération du leucotriène C4 pour le diagnostic d'une allergie médicamenteuse (résultats préliminaires).
Allerg Immunol (Paris) 1996 Feb;28(2):44-7

167. Salgado Fernandez J ; Penas Lado M ; Vazquez Gonzalez N ; Lopez Rico MR ; Alemparte Pardavila E ; Castro Beiras A
Infarto agudo de miocardio tras reacción anafiláctica por amoxicilina.
Rev Esp Cardiol 1999 Aug;52(8):622-4

168. Salkind AR ; Cuddy PG ; Foxworth JW.
Is this patient allergic to penicillin ? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy.
JAMA. 2001 May 16;285(19):2498-505.

169. Scevola D ; Barbarini G ; Concia E ; Michelone G ; Imo V
Costs and benefits of diagnostic and therapeutic methods in Salmonella infections.
Boll Ist Sieroter Milan 1985 ; 64(5) : 376-80

170. Schimpff SC
Overview of empiric antibiotic therapy for the febrile neutropenic patient.
Rev Infect Dis 1985 Nov-Dec ; 7 Suppl 4 : S734-40

171. Schlaeffer F ; Fried V ; Neuman L ; Levy R ; Alkan M
Low dose ceftriaxone versus ampicillin/gentamicin combination in the treatment of serious community-acquired infections in the elderly.
J Antimicrob Chemother 1991 Feb;27(2):245-7

172. Schropp KP ; Kaplan S ; Golladay ES ; King DR ; Pokorny W ; Mollitt DL ; Wise WE Jr ; Mason EO
A randomized clinical trial of ampicillin, gentamicin and clindamycin versus cefotaxime and clindamycin in children with ruptured appendicitis.
Surg Gynecol Obstet 1991 May;172(5):351-6

173. Schwarzmann SW
Novel cost-effective approaches to the treatment of community-acquired infections.
Ann Pharmacother 1998 Jan;32(1):S27-30

174. Scott WG ; Cooper BC ; Scott HM
Pharmacoeconomic evaluation of roxithromycin versus amoxycillin/clavulanic acid in a community-acquired lower respiratory tract infection study.
Infection 1995;23 Suppl 1:S21-4

175. Sochalski A ; Sullman S ; Andriole VT
Cost-effectiveness study of cefotetan versus cefoxitin and cefotetan versus combination antibiotic regimens.
Am J Surg 1988 May 31;155(5A):96-101

176. Solensky R ; Earl HS ; Gruchalla RS.
Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2000 Mar;84(3):329-33.

177. Souteyrand P ; d'Incan M ; Parent S
Réactions cutanées aux médicaments trompeuses ou rares.
Rev Prat 2000 Jun 15;50(12):1329-33

179. Stein GE ; VanderLinde J ; Mummaw N ; Leader I ; Sugarman B
The extended-spectrum penicillins : microbiologic, utilization, and cost review in a community hospital.
Hosp Pharm 1989 Sep;24(9):701-4

180. Stevens DL ; Smith LG ; Bruss JB ; McConnell-Martin MA ; Duvall SE ; Todd WM ; Hafkin B.
Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections.
Antimicrob Agents Chemother. 2000 Dec;44(12):3408-13.

181. Stresemann E
L'allergie à la viande : le problème des additifs à l'alimentation des animaux.
Acta Allergol 1967;22(2):139-44

182. Surbled M ; Lejus C ; Milpied B ; Pannier M ; Souron R
Syndrome de Lyell consécutif à l'administration d'amoxicilline chez un enfant de 2 ans.
Ann Fr Anesth Reanim 1996;15(7):1095-8

183. Suwangool P ; Moola-Or P ; Waiwatana A ; Sitthi-Amorn C ; Israsena S ; Hanvanich M
Effect of a selective restriction policy on antibiotic expenditure and use : an institutional model.
J Med Assoc Thai 1991 Jul;74(7):272-5

184. Tatum AJ ; Ditto AM ; Patterson R.
Severe serum sickness-like reaction to oral penicillin drugs : three case reports.
Ann Allergy Asthma Immunol. 2001 Mar;86(3):330-4.

185. Taylor DD ; Parris R ; Martin AM ; Berk WA
Clinical and cost effectiveness of prophylactic parenteral penicillin in the care of simple wounds undergoing suture repair.
West Indian Med J 1991 Jun;40(2):55-9

186. Tazi-Lakhassi L ; Benbachir M ; el Mdaghri N ; Zaghloul J
Amoxicilline orale dans les Méningites purulentes de l'enfant: relais précoce et réduction de la posologie.
J Int Med Res 1985;13(3):188-95

187. Temin P
Costs and benefits in switching from Rx to OTC.
J Health Econ 1983 Dec;2(3):187-205

188. Till B ; Williams L ; Oliver SP ; Pillans PI
A survey of inpatient antibiotic use in a teaching hospital.
S Afr Med J 1991 Jul 6;80(1):7-10

189. Tillie-Leblond I ; Tonnel AB
Manifestations respiratoires du choc anaphylactique.
Rev Mal Respir 2000 Feb;17(1 Pt 2):279-86

190. Tompkins RK ; Burnes DC ; Cable WE
An analysis of the cost-effectiveness of pharyngitis management and acute rheumatic fever .
Ann Intern Med 1977 Apr;86(4):481-92

191. Trebucq A ; Louis JP ; Tchupo JP ; Migliani R ; Smith J ; Delaporte E
Treatment regimens of STD patients in Cameroon: a need for intervention.
Sex Transm Dis 1994 Mar-Apr;21(2):124-6

192. Tsevat J ; Durand-Zaleski I ; Pauker SG
Cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis for dental procedures in patients with artificial joints.
Am J Public Health 1989 Jun;79(6):739-43

193. Vakil N ; Fennerty MB
Cost-effectiveness of treatment regimens for the eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer.
Am J Gastroenterol 1996 Feb;91(2):239-45

194. Van Ganse E
Utilisation de données informatisées en pharmaco-épidémiologie.
Therapie 2000 Jan-Feb;55(1):123-6

195. Vergnaud M ; Morel C ; Malbruny B ; Lebreton P ; Zerr C ; Nigam M
Utilisation d'une antibioprophylaxie par pefloxacine et fosfomycine en chirurgie cardiaque chez des malades allergiques aux bêtalactamines.
Pathol Biol (Paris) 1989 May;37(5):491-5

196. Villette B ; Rybojad M ; Puissant A
Expression dermatologique des effets indésirables des médicaments (à l'exception des cytostatiques).
Ann Med Interne (Paris) 1989;140(7):609-13

197. el Wady W ; Lazrak H ; Cantaloube D
Penicillinothérapie in situ dans le traitement des épulis.
Med Trop (Mars) 1998 ;58 (2) :149-54

198. Wakefield DS ; Helms CM ; Massanari RM ; Mori M ; Pfaller M
Cost of nosocomial infection : relative contributions of laboratory, antibiotic, and per diem costs in serious Staphylococcus aureus infections.
Am J Infect Control 1988 Oct;16(5):185-92

199. Wal JM
Evolution du concept de résidu, dans les produits animaux, des antibiotiques utilisés en élevage.
Ann Nutr Aliment 1979;33(3):325-41

200. Walker T ; Jung EG ; Bayerl C.
[Penicillin allergy as a diagnostic problem. Overview and personal studies]
Hautarzt. 2000 Nov;51(11):838-45.

201. Wardell WM
Economic or medical criteria, or both, in policy decisions about medicines ?
J Health Econ 1983 Dec;2(3):275-9

202. Warrington RJ ; Lee KR ; McPhillips S
The value of skin testing for penicillin allergy in an inpatient population : analysis of the subsequent patient management.
Allergy Asthma Proc. 2000 Sep-Oct;21(5):297-9.

SCD-UHP · NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

203. Washington AE ; Browner WS ; Korenbrot CC
Cost-effectiveness of combined treatment for endocervical gonorrhea. Considering co-infection with Chlamydia trachomatis.
JAMA 1987 Apr 17 ; 257(15) : 2056-60

204. de Weck A
Les allergies, un problème croissant de santé publique : causes et conséquences.
Allerg Immunol (Paris) 2000 Jan;32(1):6-11

205. Weiss JC ; Melman ST
Cost effectiveness in the choice of antibiotics for the initial treatment of otitis media in children : a decision analysis approach.
Pediatr Infect Dis J 1988 Jan;7(1):23-6

206. Wessel F
Les allergies per anesthésiques aux antbiotiques.
Allerg Immunol (Paris) 1998 Jun;30(6):190-2

207. Wise R
Clinical efficacy and antimicrobial pharmacodynamics.
Hosp Med 2000 Jan;61(1):24-30

VU

NANCY, le **16 OCTOBRE 2001**
Le Président de Thèse

Professeur **P. KAMINSKY**

NANCY, le **22 OCTOBRE 2001**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **26 OCTOBRE 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
PAR DÉLÉGATION

Professeur **M. GABRIEL**

RESUME DE LA THESE

Nombreux sont les patients qui se disent allergiques à la pénicilline et chez qui, on découvre fortuitement qu'il n'en est rien. D'où l'idée d'évaluer le surcoût qu'engendre le changement de classe d'antibiotique.
Après avoir défini ce qu'est une allergie et les manifestations cliniques de l'allergie à la pénicilline, les résultats d'une enquête réalisée en cabinet de médecine générale sont exposés. Cette enquête a été réalisée d'Avril 2000 à Février 2001 auprès de 29 médecins lorrains.
Cette enquête retrouve les mêmes proportions de patients allergiques ou dits allergiques à la pénicilline que les études épidémiologiques menées au plan national. L'enquête retrouve deux pics de fréquence de suspicion d'allergie et de prescription d'antibiotiques : avant quinze ans et après trente ans. Le surcoût est calculé en comparant le prix de l'antibiotique prescrit à celui qui aurait été prescrit si le patient n'avait pas été allergique.
Le surcoût retrouvé lors de cette enquête s'élève à 71,04 francs (10,83 euros).
Au delà de la simple augmentation de la facture, la suspicion d'allergie oblige, dans certaines pathologies hospitalières, à utiliser d'autres familles d'antibiotiques pas toujours adaptées à la pathologie à traiter.
Une consultation d'allergologie à 180 francs (27,44 euros) permet de lever le doute sur une suspicion d'allergie à la pénicilline.

TITRE EN ANGLAIS

VALUATION OF THE COST OF PENICILLIN ALLERGY IN GENERAL PRACTICE

THESE : MEDECINE GENERALE - ANNEE 2001

MOTS CLEFS :

Allergie médicament - Hypersensibilité - Bêtalactamines - Economie médicale - Coût - Enquête santé

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54500 - VANDŒUVRE LES NANCY cedex