

UNIVERSITE DE NANTES

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2015

Thèse N° 034

---

**LES REACTIONS ALLERGIQUES GRAVES LIEES A LA PRISE  
D'AMOXICILLINE OU DE CLINDAMYCINE DANS LE CADRE  
DE LA PROPHYLAXIE DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE :  
ENQUETE A PARTIR DES DONNEES DE LA BANQUE  
NATIONALE DE PHARMACO-VIGILANCE.**

---

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*Présentée  
Et soutenue publiquement par*

**Pauline GIRAUD**

Née le 08/11/1989

*Le 3 juillet 2015 devant le jury ci-dessous :*

Président : Monsieur le Professeur Bernard GIUMELLI

Assesseur : Monsieur le Docteur Julien MAHE

Assesseur : Monsieur le Docteur Antoine DAUZAT

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS

Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le conseil de la faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

<b>UNIVERSITÉ DE NANTES</b>	
<b>Président</b>	Pr LABOUX Olivier
<b>FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE</b>	
<b>Doyen</b>	Pr AMOURIQ Yves
<b>Assesseurs</b>	Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.</b>	
Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur LESCLOUS Philippe	Madame LICHT Brigitte Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités</b>	
Monsieur BOULER Jean-Michel	
<b>Professeurs Emérites</b>	
Monsieur BOHNE Wolf	Monsieur JEAN Alain
<b>Praticiens Hospitaliers</b>	
Madame DUPAS Cécile Madame LEROUXEL Emmanuelle	Madame BLERY Pauline Madame Isabelle HYON Madame Hélène GOEMAERE GALIERE
<b>Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.</b>	<b>Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D.</b>
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BADRAN Zahi Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Madame JORDANA Fabienne Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLLOU Xavier Monsieur VERNER Christian	Madame BOEDEC Anne Monsieur CLÉE Thibaud Monsieur DAUZAT Antoine Monsieur DEUMIER Laurent Madame CLOITRE Alexandra Madame GOUGEON Béatrice Monsieur KOUADIO Kouakou (Assistant associé) Monsieur LANOISELEE Edouard Monsieur LE BOURHIS Antoine Madame LE GOFFE Claire Madame MAÇON Claire Madame MELIN Fanny Madame MERAMETDJIAN Laure Monsieur PILON Nicolas Monsieur PRUD'HOMME Tony Monsieur RESTOUX Gauthier Madame RICHARD Catherine Monsieur ROLOT Morgan
<b>Enseignants Associés</b>	<b>A.T.E.R.</b>
Madame BRETECHE Anne (MC Associé) Madame RAKIC Mia (MC Associé) Madame VINATIER Claire (PR Associé)	Monsieur COUASNAY Greig

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le professeur Bernard GIUMELLI,**

Professeur des Universités

Chef du département de prothèse de la faculté de chirurgie dentaire de Nantes

Praticien hospitalier des Centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires

Docteur de l'Université de Nantes

- NANTES -

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,*

*Merci pour vos enseignements et vos conseils tout au long de mes études et merci de votre accessibilité,*

*Veillez recevoir le témoignage de ma gratitude et de mon plus profond respect.*

## **A Monsieur le Professeur Philippe LESCLOUS**

Professeur des universités

Praticien hospitalier des Centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires

Département de chirurgie buccale, pathologie et thérapeutique, anesthésiologie et réanimation

Docteur de l'université de Paris René Descartes

Habilité à diriger les recherches

- NANTES-

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,*

*Merci pour la confiance que vous me témoignez et votre précieuse aide tout au long de mon travail,*

*Merci pour l'enseignement que vous m'avez apporté pendant mes études,*

*Veillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements et le témoignage de ma profonde reconnaissance.*

**A Monsieur le Docteur Julien MAHE**

Praticien attaché au service de Pharmacologie Clinique de Nantes

Docteur en Pharmacie

*Merci d'avoir accepté de participer à ce jury,*

*Merci pour votre travail avec Dr Veyrac, pour toutes les données récoltées auprès de la Banque Nationale de Pharmaco-Vigilance, éléments indispensables à l'élaboration de cette thèse.*

**A Monsieur le Docteur Antoine DAUZAT**

Assistant hospitalo-universitaire des Centres de soins d'enseignement et de recherche dentaires

Département de Chirurgie buccale, pathologie et thérapeutique

Docteur en Chirurgie Dentaire de la Faculté de Nantes

*Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.*

*Merci pour votre disponibilité et accessibilité.*

# Sommaire

<b>I.Introduction</b> .....	12
<b>1.1. L'endocardite infectieuse</b> .....	12
1.1.1. Historique de la prophylaxie de l'endocardite infectieuse .....	12
1.1.1.1. Première phase :1955 à 2002 .....	13
1.1.1.2. Deuxième phase de 2002 à aujourd'hui .....	14
1.1.2. Recommandations actuelles : l'antibioprophylaxie .....	15
1.1.2.1. Notion de patients à risque.....	15
1.1.2.2. Notion d'actes invasifs.....	16
1.1.2.3. Schéma d'administration de l'antibioprophylaxie .....	16
1.1.3. Pourquoi une telle remise en cause de l'antibioprophylaxie ? .....	16
<b>1.2. Choc anaphylactique à l'amoxicilline</b> .....	18
1.2.1. Rappels .....	18
1.2.2. Allergie aux antibiotiques.....	19
1.2.3. Choc anaphylactique .....	19
<b>II. Synopsis de l'étude basée sur une requête dans la BNPV</b> .....	21
2.1. Titre .....	21
2.2. Centre Régional de Pharmacovigilance concerné.....	21
2.3. Responsable de l'étude.....	21
2.4. Personnes impliquées .....	21
2.5. Date de la requête .....	21
2.6. Type d'effets indésirables .....	21
2.7. Médicaments concernés.....	21
2.8. Contexte.....	21
2.9. Méthodologie.....	23
2.10. Objectif principal.....	23
2.11. Objectif secondaire.....	23
2.12. Champs investigués.....	23
2.13. Période investiguée .....	23
2.14. Critères d'inclusion .....	23
2.15. Critères d'exclusion.....	23
2.16. Retombées attendues .....	24

<b>III. Résultats</b> .....	24
<b>3.1. Selon les différentes requêtes auprès de la BNPV</b> .....	24
3.1.1. Critères de recherche .....	24
3.1.1.1. Critères sur les cas .....	24
3.1.1.2. Critères sur les médicaments .....	25
3.1.1.3. Critères sur les effets indésirables .....	25
3.1.1.4. Critères sur les commentaires .....	25
3.1.2. Résultats .....	25
3.1.2.1. Requête A - Amoxicilline .....	25
3.1.2.2. Requête B - Clindamycine .....	25
3.1.3. Analyse de la requête A .....	26
3.1.4. Analyse de la requête B .....	28
<b>3.2. Descriptions des cas</b> .....	28
<b>3.3 Tableaux récapitulatifs</b> .....	35
<b>IV. Discussion</b> .....	41
<b>4.1. Limites de l'étude</b> .....	41
<b>4.2. Analyse de la littérature</b> .....	42
<b>V. Conclusion</b> .....	46
<b>VII. Bibliographie</b> .....	47

## **Liste des abréviations :**

ABP : Antibioprophylaxie  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AHA : American Heart Association  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
ATB : Antibiotique  
ATCD : Antécédent  
BNPV : Banque Nationale de Pharmaco Vigilance  
BSAC : British Society for Antimicrobial Therapy  
CRPV : Centre Régional de Pharmaco Vigilance  
EI : Endocardite Infectieuse  
ESC : European Society of Cardiology  
GA : Gravité Autre  
GH : Gravité nécessitant une hospitalisation  
GM : Mise en jeu du pronostic vital  
HTA : Hyper Tension Artérielle  
IDR : Intra Dermo Réaction  
IV : Intra Veineux  
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency  
N : Négatif  
NG : Non Grave  
NICE : National Institute for health and Clinical Excellence  
NP : Non Précisé  
OMS : Organisation Mondiale du Médicament  
P : Positif  
SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

# **I Introduction :**

## 1.1. L'endocardite infectieuse :

L'endocardite infectieuse (EI) est caractérisée par la présence d'un micro organisme de type bactérien le plus souvent, greffé sur l'endocarde valvulaire, pariétal ou sur une prothèse intracardiaque [4].

C'est une maladie qui peut entraîner des problèmes de santé graves et des complications souvent mortelles.

Depuis plusieurs années, un lien semble être établi entre la survenue d'une EI et les soins dentaires invasifs, ce qui a fait l'objet de la mise en place de différentes recommandations de bonne pratique concernant les personnes ayant un risque élevé d'EI avant tout acte dentaire. Toutes ont pour objectif la prophylaxie.

L'antibioprophylaxie (ABP) consiste à administrer une dose unique d'antibiotique, une heure avant le geste invasif, en l'absence de tout foyer infectieux cardiaque, l'objectif étant de prévenir le développement d'une infection locale, générale ou à distance [12]. Les micro organismes mis en cause dans l'EI sont sensibles aux antibiotiques. C'est pourquoi une ABP est mise en place chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse et cela, avant tout acte chirurgical pouvant entraîner une bactériémie. Le bénéfice d'une telle mesure chez des patients à moindre risque d'EI n'est pas clairement démontré.

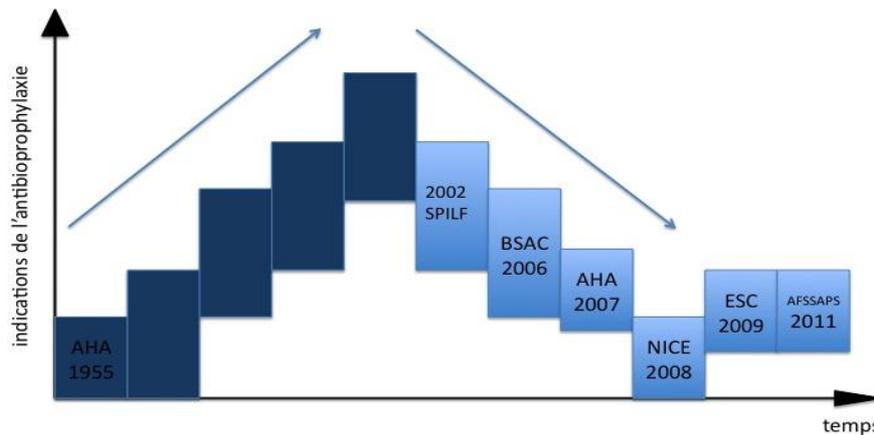
### *1.1.1. Historique de la prophylaxie de l'endocardite infectieuse :*

On distingue plusieurs phases chronologiques dans les recommandations de la prévention de l'EI (Fig. 1) :

- Une première phase ascendante de 1955 à 2002, qui est marquée par une augmentation du nombre de procédures à risque pour

lesquelles une ABP est recommandée chez les patients prédisposés.

- Une deuxième phase descendante, amorcée en 2002, caractérisée par une limitation des indications de l'ABP de l'EI. Le recours de l'ABP n'est plus systématique et apparaît mieux ciblé.



**Figure 1 : Evolution des prescriptions rythmée par les nouvelles recommandations au cours du temps (D'après Duval et coll., 2008) [6].**

#### 1.1.1.1. Première phase : 1955 à 2002:

Les premières recommandations datent de 1955 par l'American Heart Association (AHA) qui propose une ABP aux patients à risques, sans preuve d'efficacité. S'enchaîne alors une suite de recommandations avec une constante augmentation du champ de prescription. En 1992, la France remet en question l'ampleur de ce champ d'application : une prise de conscience de la consommation massive d'antibiotiques faisant apparaître de nouveaux germes résistants aux antibiotiques, des recommandations mal suivies depuis 1955, une absence de vérification de l'efficacité de l'ABP, un risque d'allergie à ces antibiotiques pouvant être à l'origine de certains décès vont amener à un nouveau consensus sous l'égide de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) : 3gr d'amoxicilline per

os une heure avant le geste chirurgical ou en cas d'allergie aux pénicillines, 1gr de pristinamycine ou 600mg de clindamycine [11].

#### 1.1.1.2. Deuxième phase : 2002 à aujourd'hui :

On observe un déclin des prescriptions d'antibiotiques pour les mêmes raisons évoquées ci-dessus par la SPILF en 2002 [2], tendance suivie par la British Society for Antimicrobial Therapy (BSAC) en 2006 [8] puis par l'AHA en 2007 [16]. En 2008, le National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) franchit un pas historique en ne recommandant plus aucune ABP systématique de l'EI lors de soins bucco-dentaires bactériémiques [10]. L'absence de preuve d'efficacité d'une telle ABP est le motif principal de ce changement de paradigme chez les britanniques [13]. Ces experts britanniques soulignent que le risque généré par une telle ABP, notamment par choc anaphylactique, serait supérieur au bénéfice escompté. Des décès semblent associés à cette pratique. Cependant, un rapport de l'AHA à propos de la prévention de l'EI a montré, en 2007, qu'il n'y avait aucun cas connu de choc anaphylactique fatal associé à une ABP de l'EI à l'amoxicilline, aux Etats-Unis, pendant ces 50 dernières années et que l'amoxicilline par voie orale a été le pilier des recommandations depuis plus de 20 ans [16].

En 2009 [9], l'European Society of Cardiology (ESC) maintient une ABP en modifiant légèrement les recommandations précédentes : 2gr d'amoxicilline per os dans l'heure qui précède le geste opératoire (au lieu de 3gr), et suppression de la pristinamycine en cas d'allergie, laissant place à la seule clindamycine, 600mg dans l'heure qui précède le geste opératoire. La dose prophylactique d'amoxicilline a été abaissée car aucune différence d'activité (et donc aucune perte de bénéfice) n'a été enregistrée dans les études comparant ces 2 doses dans ce cadre de prescription.

L'AHA [16] et l'ESC [9] (respectivement en 2007 et 2009) ont publiés de nouvelles recommandations en supprimant l'ABP de l'EI chez les patients à

risque modéré d'EI. Seuls les patients à haut risque d'EI, bénéficient aujourd'hui d'une ABP.

En 2011, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) s'alignait sur ces recommandations [12].

### *1.1.2. Recommandations actuelles de l'antibioprophylaxie :*

Excepté chez les britanniques, l'ABP est recommandée selon le risque infectieux du patient mais aussi en fonction de l'acte dentaire réalisé. L'AFSSAPS insiste bien sur l'importance de l'hygiène orale, indispensable dans la prévention des infections bucco-dentaires. En aucun cas la prescription d'antibiotiques ne peut palier l'insuffisance d'hygiène orale du patient [12].

Les recommandations sont principalement fondées sur la flore bactérienne des sites infectés et sur des paramètres de pharmacocinétique et de pharmacodynamiques des antibiotiques.

#### 1.1.2.1. Notion de patients à risque :

3 catégories de patients sont distinguées :

- La population générale (qui regroupe le plus grand nombre de patients)
- Les patients immunodéprimés à risque d'infection locale
- Les patients à haut risque d'EI.

Les cardiopathies à haut risque d'EI sont :

- Les prothèses valvulaires (mécanique ou bioprothèse) ou matériel étranger pour une chirurgie valvulaire conservatrice (anneau prothétique...).
- Les antécédents d'EI.
- Les cardiopathies congénitales cyanogènes :
  - > Non opérées ou dérivation chirurgicale pulmonaire-systémique,
  - > Opérées mais présentant un shunt résiduel

-> Opérées avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée, sans fuite résiduelle, seulement dans les 6 mois suivant la mise en place,

-> Opérées avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée avec shunt résiduel.

### 1.1.2.2. Notion d'actes invasifs :

Un acte est déclaré invasif si il est susceptible d'induire une infection locale, générale ou à distance.

Ainsi l'AFSSAPS (ANSM), en 2011, a établi une liste d'actes contre-indiqués chez les patients à haut risque d'EI, une liste d'actes non invasifs qui ne nécessitent pas d'antibioprophylaxie quelque soit le risque infectieux du patient, et une liste d'acte invasifs où l'ABP est recommandée chez les patients à haut risque d'EI [12].

### 1.1.2.3. Schéma d'administration de l'antibioprophylaxie (Fig. 2) :

Situation	Antibiotique	Prise unique dans l'heure qui précède l'intervention	
		Adulte Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale	Enfant Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte
Sans allergie aux pénicillines	Amoxicilline	2 g – v.o. ou i.v.	50 mg/kg – v.o. ou i.v.
En cas d'allergie aux pénicillines	Clindamycine	600 mg – v.o. ou i.v.	20 mg/kg – v.o. <sup>†</sup> ou i.v

v.o. : voie orale.

i.v. : voie intraveineuse, lorsque la voie orale n'est pas possible.

† : du fait de sa présentation pharmaceutique disponible pour la voie orale, la clindamycine est recommandée chez l'enfant à partir de 6 ans (prise de gélule ou comprimé contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans par risque de fausse route). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3 ans.

**Figure 2 : Schéma d'administration préconisé pour l'antibiothérapie prophylactique de l'AFSSAPS – recommandations de juillet 2011 [12]**

### 1.1.3. Pourquoi une telle remise en cause de l'antibioprophylaxie ?

La BSAC [8] (en 2006) et l'AHA [16] (en 2007) évoquent dans leurs publications la prévalence de bactériémie qui découle des activités quotidiennes (telles que le brossage de dents), l'absence d'association entre les épisodes d'EI et les

interventions dentaire mais aussi l'absence de preuve d'efficacité des antibiotiques dans ce cadre.

En effet, l'efficacité de ce traitement antibioprophylactique n'a jamais été prouvée par une étude randomisée et la pratique clinique a été dictée par des recommandations basées sur des avis d'experts.

Dans une étude menée 3 ans après l'introduction des recommandations du NICE en 2008, les auteurs mettent en évidence un déclin rapide (79,9%) des prescriptions antibiotiques par les dentistes (Fig. 3) [15]. Par ailleurs, ils n'observent ni une augmentation du taux de mortalité de l'EI à l'hôpital, ni même une augmentation significative du nombre de cas d'EI associées à un streptocoque d'origine buccale (Fig. 4). Il faut cependant remarquer que dans cette publication, la prescription résiduelle d'une ABP est très mal renseignée. Si l'on admet qu'une telle ABP a été maintenue chez les patients présentant les risques les plus sévères d'EI, on peut souligner que la forte diminution de la prescription d'une ABP enregistrée correspond à peu près à celle de son champ d'application en ne les réservant désormais qu'aux patients à haut risque d'EI.

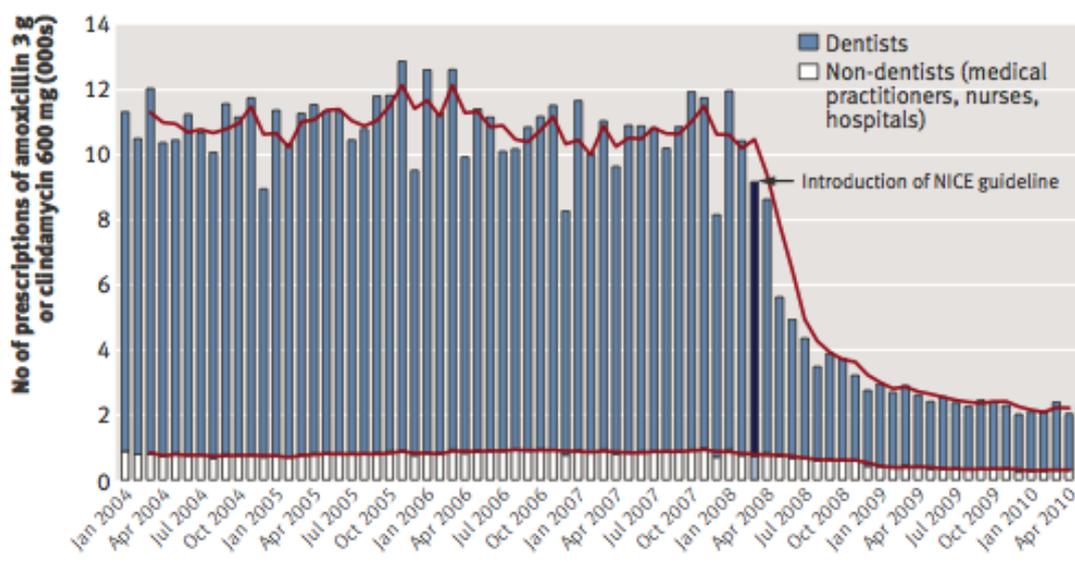


Figure 3 : Nombre total de prescription d'antibioprophylaxie (Amoxicilline 3g ou Clindamycine 600mg) par mois et par type de prescripteurs, en Grande Bretagne [15].

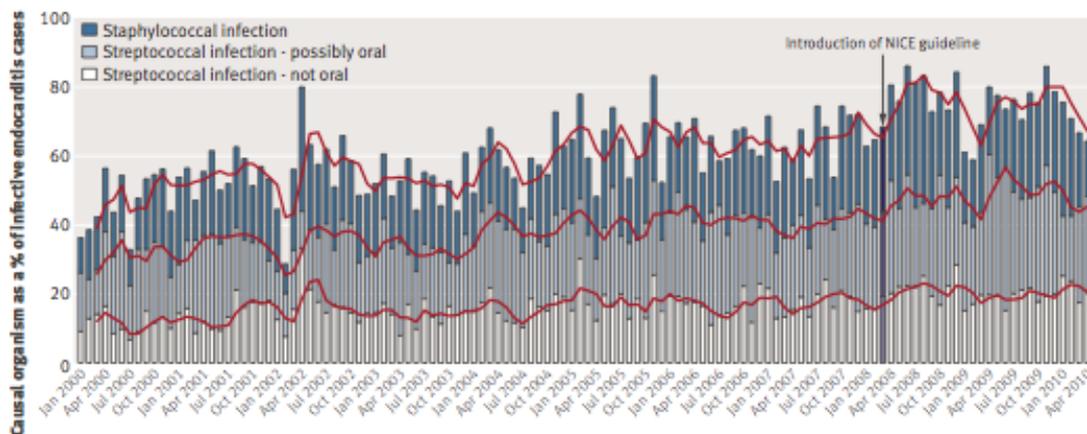


Figure 4 : Proportion d'endocardite infectieuse par mois et par type de micro organisme [15].

D'après l'analyse des recommandations de l'AHA [16], les effets indésirables de l'utilisation des antibiotiques auraient dépassé les avantages de l'ABP. En effet, dans une large population non sélectionnée, le risque de mort par choc anaphylactique serait cinq fois plus élevé que le risque de développer une EI.

## 1.2. Choc anaphylactique à l'amoxicilline:

### 1.2.1. Rappels :

L'amoxicilline est un antibiotique Béta-lactamine bactéricide de la famille des Pénicillines, à large spectre d'action antimicrobien. Les pénicillines ont toujours constitués la prophylaxie antibiotique de référence dans le cadre des soins dentaires par leur action sur les streptocoques oraux. La pénicilline G initialement prescrite a été remplacée par la pénicilline V, administrable par voie orale. La pénicilline générant le moins d'effets indésirables et qui est devenue la molécule de choix dans l'ABP est l'amoxicilline.

La Clindamycine est l'antibiotique de recours lors d'une allergie à l'amoxicilline. Cet antibiotique fait partie de la famille des Lincosamides, apparenté aux Macrolides.

### 1.2.2. Allergie aux antibiotiques :

D'après une étude espagnole en 2005 [7], la famille des Béta-lactamines est la principale cause de consultations pour les réactions allergiques aux médicaments (47% en 2005). L'amoxicilline est responsable de 29% des consultations et environ 63% des réactions provoquées par les Béta-lactamines. Quant aux Macrolides, parmi lesquels se trouve la clindamycine, ils ne sont impliqués qu'à hauteur de 3%. Aucun détail ne figure selon les molécules appartenant à cette famille (Fig. 5).

	Drug Allergies 2005	Drug Allergies 1992
B-lactams:	47%	55%†
Penicillin	13%	28%
Amoxicillin	29%	25%*
Other Penicillin Derivatives	3%	
Cephalosporins	2%	2%
NSAIDs	29%	24%
Pyrazolones	10%	16%†
Local Anesthetics	6%	3%†
Quinolones	3%	1%†
Sulfonamides	3%	7%†
Macrolides	3%	3%
Aminoglycosides	2%	3%
Iodinated Contrasts	2%	<1%
Tetracyclines	1%	3%†
Vitamins	1%	1%
Hormones	1%	
Other Blood Derivatives	1%	<1%
General Anesthetics	1%	1%
Others	11%	9%

\* indicates that amoxicillin was included in the category of penicillin derivatives.

† indicates a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ) between the 2005 and 1992 data.

\* L'amoxicilline est inclus dans la catégorie des dérivés de pénicillines.

† Indique une différence statistiquement significative ( $P < 0.05$ ) entre les données de 2005 et de 1992.

**Figure 5 : Médicaments provoquant des réactions allergiques et conduisant à la consultation des patients dans le service d'allergologie en Espagne en 2005 [7].**

### 1.2.3. Chocs anaphylactiques:

L'anaphylaxie est caractérisée par l'apparition soudaine de symptômes d'allergie aiguë, impliquant deux ou plusieurs systèmes d'organes. C'est une réaction

déclenchée par l'activation de cellules mastocytes, qui peut avoir une issue potentiellement fatale. Ring et Messmer ont classé les réactions allergiques en 4 différents groupes selon l'intensité et la gravité (Fig. 6) [14].

<b>Grades</b>	<b>Symptômes</b>
<b>I</b>	Lésions cutanées et/ou légère augmentation de la température corporelle
<b>II</b>	Réactions cardio-vasculaires (tachycardie, hypotension) mais le pronostic vital n'est pas engagé
<b>III</b>	Choc anaphylactique, mise en jeu du pronostic vital, spasme des muscles lisses (utérus, bronches ...).
<b>IV</b>	Arrêt cardiaque

**Figure 6 : Tableau de la classification des réactions allergiques de Ring & Messmer [14].**

Le comité du BSAC a estimé à 20 par million le nombre de risque de choc anaphylactique fatal, après l'administration d'amoxicilline. Aucune différence n'a été établie entre l'administration orale et intra veineuse [8].

Devant des données pas toujours convergentes et ces interrogations, il nous a paru intéressant de faire le point sur l'anaphylaxie aux molécules recommandées dans la prévention de l'EI, en France, en nous appuyant sur la Banque Nationale de Pharmaco Vigilance (BNPV).

## **II Synopsis de l'étude basée sur une requête dans la BNPV :**

TITRE: Choc anaphylactique à l'amoxicilline ou à la clindamycine dans le cadre de l'antibioprophylaxie par voie orale de l'endocardite infectieuse.

Centre Régional de Pharmaco Vigilance (CRPV) concerné: CRPV de Nantes

RESPONSABLE: Pr LESCLOUS Philippe

Personnes impliquées: Pauline GIRAUD (Etudiante en 6ème année de chirurgie dentaire), Alexandra Cloitre (Interne en Odontologie), Dr. Julien MAHE et Dr. Gwénaëlle VEYRAC (CRPV Nantes), Pr. Philippe Lesclous (UF de Chirurgie Orale, CHU Hôtel Dieu, Nantes)

Date de la requête: Février-Mars 2014

Type d'effet indésirable: Réaction anaphylactique

Médicaments concernés: Amoxicilline per os (princeps et génériques)

Clindamycine per os

CONTEXTE: En mars 2008, le NICE à la demande du ministère de la santé britannique, a entrepris et publié un travail sur l'antibioprophylaxie de l'EI. Il recommande désormais qu'une telle ABP chez les patients à risque d'EI, ne devait pas être administrée chez tous les patients chez lesquels sont pratiqués des soins interventionnels dentaires, gastro-intestinaux, génito-urinaires et du tractus respiratoire. L'absence de preuve de l'efficacité d'une telle antibioprophylaxie dans ce cadre bien précis est le motif principal de ce changement de paradigme chez les britanniques. De plus, pour les experts du NICE, le risque généré par une procédure antibioprophylactique systématique chez les patients à risque d'EI sujets à des interventions bactériémiques

(notamment bucco-dentaires) serait supérieur au bénéfice escompté, en particulier à cause du nombre de décès par choc anaphylactique fatal générés par une telle pratique (« Antibiotic prophylaxis against IE for dental procedures may lead to a greater number of death through fatal anaphylaxis than a strategy of non-antibioprophylaxis, and is not cost effective »).

En 2009, la European Society of Cardiology (ESC) édictait des recommandations sur la prévention, le diagnostic et le traitement de l'EI dans lesquelles était stipulé le maintien d'une antibioprophylaxie chez les patients à haut risque d'EI pour des procédures bactériémiques, à savoir chez les patients porteurs de valves cardiaques prothétiques, chez les patients ayant eu un antécédent d'EI et chez ceux porteurs d'une cardiopathie cyanogène non ou mal corrigée. Chez ces patients et pour de tels actes, une antibioprophylaxie de 2gr d'amoxicilline par voie orale (chez l'adulte) dans l'heure précédant le geste est recommandée. La molécule de recours en cas d'allergie à l'amoxicilline étant la clindamycine à la posologie de 600mg dans les mêmes conditions.

En 2011, L'Afssaps publiât des recommandations de bonne pratique sur la prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire dans lesquelles elle entérinait celle de l'ESC publiées en 2009. La seule différence réside dans les procédures buccodentaires jugées à risque bactériémique qui sont clairement énoncées dans les recommandations françaises, ce qui n'est pas le cas dans les recommandations européennes.

Au total, deux types de comportements radicalement différents sont promus actuellement dans ce cadre très précis. L'analyse de la littérature montre qu'effectivement il n'y a aujourd'hui aucune preuve de l'efficacité de l'antibioprophylaxie de l'EI dans ce cadre, notamment en diminuant l'incidence de l'EI chez les patients en bénéficiant. Mais l'inverse est également vrai ; il n'y a aucune preuve de l'absence d'efficacité d'une telle antibioprophylaxie dans ce cadre. Autrement dit, l'absence de preuve d'efficacité n'est pas la preuve de l'absence d'efficacité.

C'est pourquoi une mise au point sur l'existence de chocs anaphylactiques dans ce cadre de prescription précis pour ces deux molécules antibiotiques apparaît nécessaire en interrogeant la base de donnée nationale de la pharmacovigilance. A ce jour et à notre connaissance, aucune donnée n'est publiée à ce sujet.

Méthodologie / Schéma de l'étude : Etude descriptive rétrospective.

Extraction et analyse des cas enregistrés dans la BNPV selon une recherche SMQ (Question MedRa Normalisée) « Réaction anaphylactique » et selon l'indication des antibiotiques « antibioprophylaxie de l'EI ».

La SMQ « Réaction anaphylactique » est composée en 3 parties :

- Une recherche étroite contenant les termes centraux à une réaction anaphylactique.
- Une recherche large contenant des termes supplémentaires (signes, symptômes).
- Une méthode algorithmique qui combine un nombre de symptômes de réaction anaphylactique afin d'augmenter la spécificité. L'algorithme peut être mis en œuvre après avoir extrait les cas pertinents en appliquant la SMQ étroite/large.

Objectif principal : Quantification des cas survenus de choc anaphylactiques avec les deux molécules antibiotiques dans l'indication précise de l'antibioprophylaxie de l'EI.

Objectif secondaire : Analyse descriptive des cas.

Champs investigués : Indication, posologie, médicaments.

Description précise de l'événement, investigation allergologique.

Période investiguée : Depuis 1984 (données de la BNPV) jusqu'au 2 Juillet 2014.

Critères d'inclusion des cas :

- Prophylaxie en vue de soins dentaires
- Dans un contexte de prévention de l'endocardite infectieuse.
- Allergie à la molécule incriminée (amoxicilline ou clindamycine).
- Prise de l'antibiotique par voie orale.

Critères d'exclusion :

- Prophylaxie hors contexte dentaire

- Allergie à d'autres molécules (bain de bouche, iode, latex ... ).
- Hors contexte d'EI
- Prise d'antibiotiques pour une EI mais en curatif.
- Prise de l'antibiotique par voie intra-veineuse.

Retombées attendues : Meilleure connaissance du risque anaphylactique avec l'amoxicilline ou la clindamycine per os dans l'indication antibioprophylactique de l'EI.

Modification des recommandations en odontologie et cardiologie dans ces indications selon les résultats obtenus.

### **III- Résultats :**

#### 3.1. Selon les différentes requêtes auprès de la BNPV:

Nous avons formulé deux requêtes auprès de la BNPV. La requête A concernant l'amoxicilline et la requête B concernant la clindamycine. Pour chacune de ces deux requêtes, en relation avec la pharmacovigilance, nous avons définis des critères afin de cibler les recherches, ainsi que des sous requêtes avec des mots clés.

##### *3.1.1. Critères de recherche:*

###### **3.1.1.1. Critères sur les cas :**

- Origine des cas : CRPV
- Version : dernière version approuvée pour chaque cas. Chaque cas est enregistré dans la BNPV dans une version originale (V0). Si des modifications sont à apporter sur les cas (par exemple les résultats de tests allergologiques à ajouter), une nouvelle version du cas (V1) sera créée. Ainsi, les résultats de la requête effectuée permettent de ne prendre en compte que la dernière version du cas approuvée, donc la plus récente et la plus informative. La version (0) ou (x) se trouve à la suite du numéro identifiant le cas.

- Date : de 1984 à Juillet 2014
- Critères de gravités : Graves et non graves

#### 3.1.1.2. Critères sur les médicaments :

- Imputabilité OMS : suspect ou interaction
- Substances : « amoxicilline » ou « clindamycine » (selon la requête A ou B).

#### 3.1.1.3. Critère sur les effets indésirables :

SMQ Large : Réaction anaphylactique

#### 3.1.1.4. Critères sur le commentaire :

- Requête 1 : « endocardit\* » et « prophylaxi\* »
- Requête 2 : « endocardit\* » et « prophylact\* »
- Requête 3 : « endocardit\* » et « prévent\* »
- Requête 4 : « endocardit\* »

### 3.1.2. Résultats :

#### 3.1.2.1. Pour la requête A - Amoxicilline :

- Requête 1 : 13 cas
- Requête 2 : 0 cas
- Requête 3 : 20 cas
- Requête 4 : 100 cas

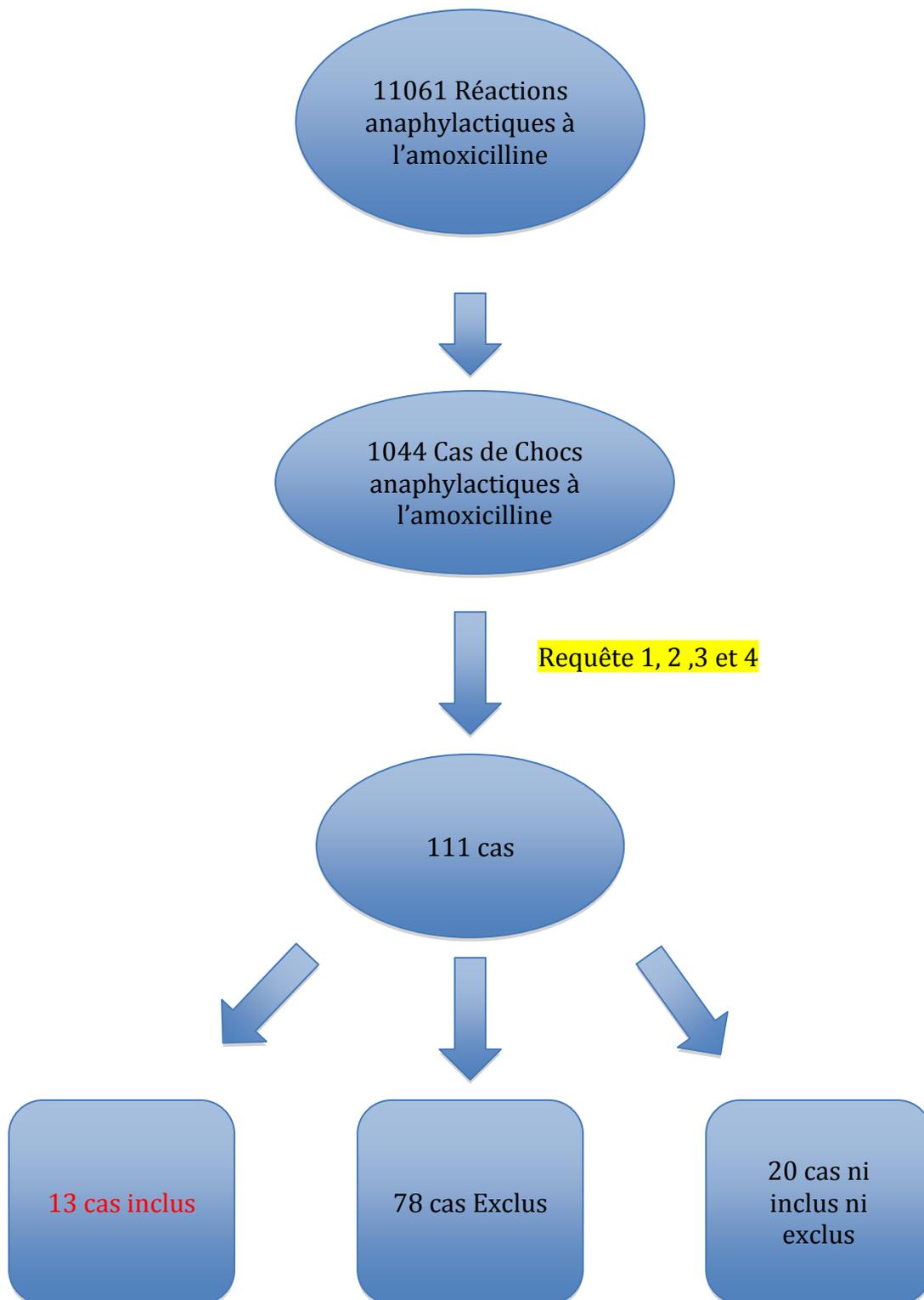
Ce qui fait 133 cas concernant l'amoxicilline. 22 cas se retrouvent dans plusieurs requêtes, donc en réalité nous avons 111 cas de réactions anaphylactiques liées à l'amoxicilline, déclarées à la BNPV.

#### 3.1.2.2. Pour la requête B - Clindamycine :

- Requête 1, 2 et 3 : 0 cas
- Requête 4 : 6 cas

Cependant en étudiant les 6 cas, on observe qu'il n'entrent pas dans le cadre de la prévention de l'EI mais dans celui du traitement curatif d'une EI.

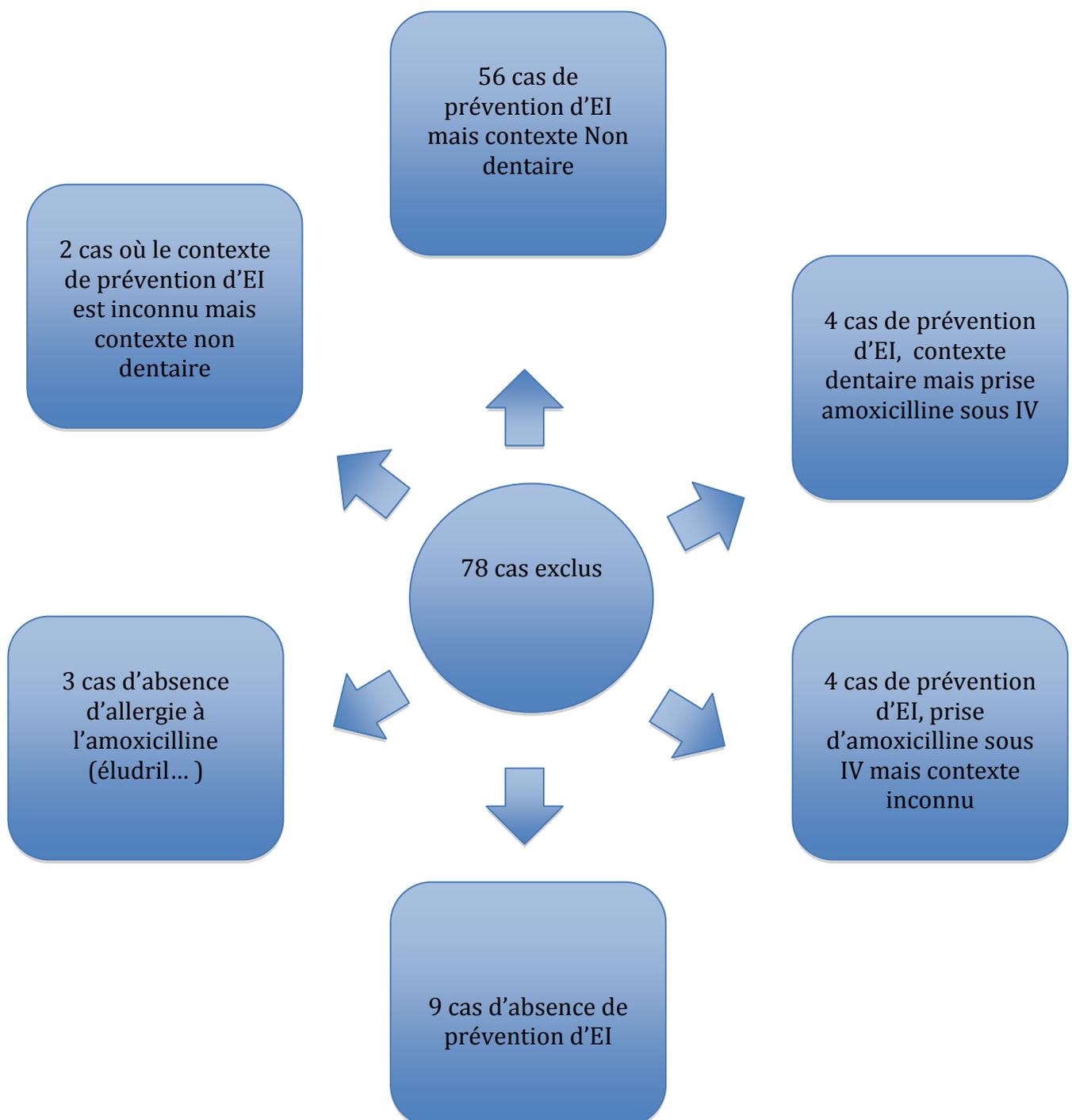
3.1.3. Analyse de la requête A :



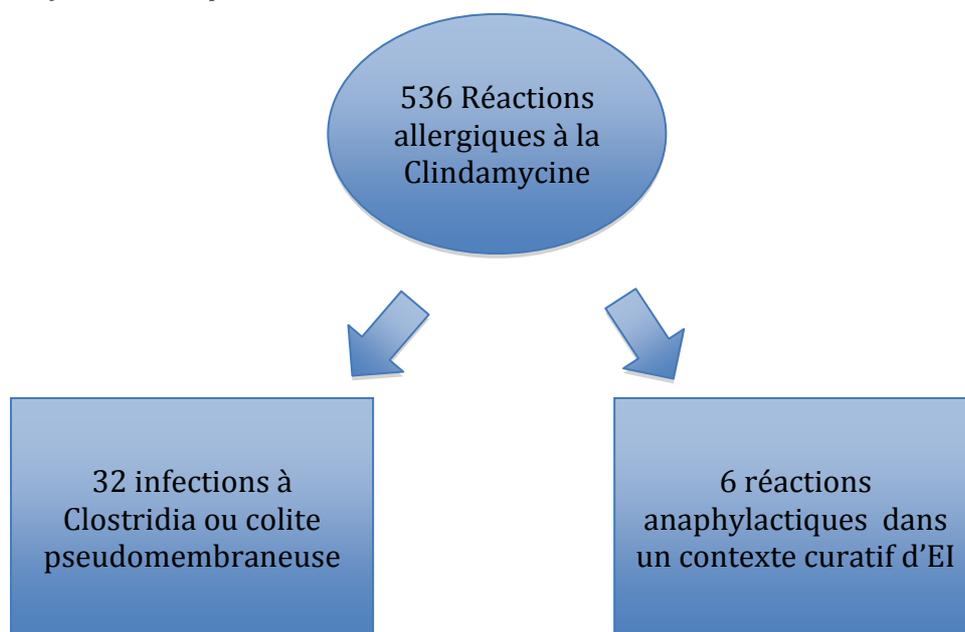
Sur les 11061 cas de réactions anaphylactiques, on enregistre 1044 cas de chocs anaphylactiques, soit 9,44%. Sur ces 1044 cas, seuls 111 (soit 10,63%) sont retenus après les requêtes 1, 2, 3 et 4. Enfin, seulement 13 cas seront inclus dans

cette étude (11,71%). Donc sur les 11061 cas de réactions anaphylactiques, 13 cas sont retenus (0,12%).

Pour les 20 cas qui ne peuvent être ni inclus ni exclus en première intention, il s'agit de cas soit dans un cadre d'EI avec prise de l'amoxicilline par voie orale dans un contexte de prescription inconnu (bucco-dentaire ?), soit dans un contexte bucco-dentaire en prise per os d'amoxicilline mais il existe un manque d'information concernant le cadre de prescription (prévention de l'EI en l'occurrence).



### 3.1.4. Analyse de la requête B :



Il n'existe donc à ce jour aucun cas de choc anaphylactique à la clindamycine dans le cadre de la prévention de l'EI, enregistré dans la BNPV.

### 3.2. Description des 13 cas :

*Cas n°1 :*

**Sexe :** F

**Age :** 83 ans

**ATCD :** Maladie d'Alzheimer

**Manifestations cliniques :** Erythème, vomissement, dyspnée.

**Traitements concomitants :** Non

**Traitement allergie :** Méthylprednisolone (Solumédrol®)

**Gravité :** Non grave

**Evolution :** Résolu

**Bilan allergologique :** Non

*Cas n°2 :*

**Sexe :** M

**Age :** 44 ans

**Prise antérieure d'amoxicilline :** oui : épisode d'urticaire généralisé

**Antécédents (ATCD) :** Insuffisance mitrale dystrophique (plastie de la valve mitrale)

**Manifestations cliniques :** Réaction anaphylactique aiguë

**Traitements concomitants :** Fluindione (Previscan®), Atenolol

**Traitement allergie :** non précisé

**Gravité :** Non grave

**Evolution :** Résolu

**Bilan allergologique :** Oui : Prick tests négatifs à l'amoxicilline, Intra-dermo réaction (IDR) positive à 1/100 pour l'amoxicilline et l'amoxicilline + acide clavulanique. Test d'activation des basophile positif pour l'amoxicilline (43%) et l'amoxicilline + acide clavulanique (57%). IgE Amoxicilline positives à 0,30kU/L.

**Conclusion du bilan :** Hypersensibilité immédiate à l'amoxicilline avec contre indication de l'ensemble des Béta-lactamines.

*Cas n°3 :*

**Sexe :** F

**Age :** 55 ans

**ATCD :** Valvulopathie mitrale, atopie (graminés, pollens), kyste ovarien SAI,

ATCD familial : allergie à l'amoxicilline (frère, sœur, mère et fils).

**Prise antérieure d'amoxicilline :** oui bien tolérée

**Manifestations cliniques :** Réaction anaphylactique aiguë

**Traitements concomitants :** non

**Traitement allergie :** anti histaminiques et corticoïdes IV

**Gravité :** Hospitalisation

**Evolution :** résolu

**Bilan allergologique :** Oui : Prick tests négatif, IDR positive à 1/100 à l'amoxicilline, IgE pénicillines négatives.

*Cas n°4 :*

**Sexe :** F

**Age :** 57 ans

**ATCD :** insuffisance aortique, urticaire chronique. En 2007, prise d'amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin®): malaise, diarrhée, chute de tension.

**Prise antérieure d'amoxicilline :** oui: amoxicilline + acide clavulanique : nausées, diarrhée, malaise.

**Manifestations cliniques :** Malaise général, prurit, diarrhée, vomissements.

**Traitements concomitants :** non

**Traitement allergie :** Bétaméthasone (Célestène®) inefficace, prise en charge aux urgences.

**Gravité :** hospitalisation

**Evolution :** résolu

**Bilan allergologique:** Oui : Prick test positif pour l'amoxicilline, test d'activation des basophiles positifs pour l'amoxicilline. IgE positives (0,48)

**Conclusion du bilan :** Hypersensibilité immédiate à l'amoxicilline.

*Cas n°5 :*

**Sexe :** F

**Age :** 40 ans

**ATCD :** migraines, prolapsus mitral, dermite irritative professionnelle.

**Prise antérieure d'amoxicilline :** Oui : épisode d'urticaire aiguë généralisée

**Manifestations cliniques :** urticaire aiguë généralisé, œdème du visage et gêne respiratoire.

**Traitements concomitants :** Naratriptan (Naramig®), Paracétamol-opium-caféine (Lamaline®), Kétoprofène (Biprofenid®) en cas de migraine.

**Traitement allergie :** non précisé

**Gravité :** Non grave

**Evolution :** résolu

**Bilan allergologique:** Oui : Prick test négatif à l'amoxicilline. IDR à 1/1000 négative. IDR 1/100 douteuse. IDR 1/00 positif avec érythème, papules prurit. IgE amoxicilline négative. Test d'activation des basophiles positif.

**Conclusion du bilan :** Hypersensibilité immédiate de type allergique à l'amoxicilline.

*Cas n°6 :*

**Sexe :** M

**Age :** 36 ans

**ATCD :** allergie familiale à l'amoxicilline (père).

**Manifestations cliniques :** prurit, érythème

**Traitements concomitants :** non

**Traitement allergie :** résolution spontanée

**Gravité :** non grave

**Evolution :** résolu

**Bilan allergologique:** Oui : Prick test et IDR négatifs

**Conclusion du bilan :** Réintroduction à dose progressive puis totale de l'amoxicilline sans problème particulier.

*Cas n°7 :*

**Sexe :** F

**Age :** 63 ans

**ATCD :** hypothyroïdie, hyper tension artérielle, insuffisance mitrale, trouble du rythme ventriculaire, appendicectomie, hystérectomie.

**Prise antérieure d'amoxicilline :** Oui : prurit buccal

**Manifestations cliniques :** prurit buccal, des mains, des bras, des jambes, toux, érythème du visage.

**Traitements concomitants :** non

**Traitement allergie :** adrénaline et corticoïdes

**Gravité :** mise en jeu du pronostic vital.

**Evolution :** résolu

**Bilan allergologique:** Oui : Prick test et IDR positifs à l'amoxicilline.

*Cas n°8 :*

**Sexe :** M

**Age :** 36

**ATCD :** Asthme modéré, prolapsus valvulaire mitral, allergie aux conifères.

**Manifestations cliniques :** prurit au niveau des membres et du dos.

**Traitements concomitants :** Dextropropoxyphène (Di antalvic®), Célécoxib (Celebrex®).

**Traitement allergie :** non précisé

**Gravité :** non grave

**Evolution :** résolu

**Bilan allergologique :** Oui : Test IDR négatif.

*Cas n°9 :*

**Sexe :** M

**Age :** 74 ans

**ATCD :** Myocardiopathie hypertrophique non obstructive, reflux gastro oesophagiens, intolérance médicamenteuse (Glifanan, Nimésulide (Nexen®)).

**Prise antérieure d'amoxicilline:** oui sans problème rapporté.

**Manifestation clinique :** érythème généralisé, angioedème des chevilles et genoux

**Traitements concomitants :** non

**Traitement allergie :** anti histaminiques

**Gravité :** non grave

**Evolution :** résolu

**Bilan allergologique:** Oui : Prick test, IgE et test d'activation des basophiles négatifs à l'amoxicilline. Mais test de provocation labial positif.

**Conclusion du bilan :** Possible allergie à l'amoxicilline en raison de l'histoire clinique évocatrice et des réactions au rappel et au test de provocation labial, bien que les tests cutanés, les IgE et les tests d'activation des basophiles à l'amoxicilline soient négatifs.

*Cas n°10 :*

**Sexe :** F

**Age :** 42 ans

**ATCD :** insuffisance mitrale, staphylocoque doré (porte d'entrée cheville), ATCD familial d'allergie à l'amoxicilline (grand-mère).

**Manifestations cliniques :** douleurs abdominales, diarrhée, prurit généralisé

**Traitements concomitants :** non

**Traitement allergie :** non

**Gravité :** non grave

**Evolution :** résolu

**Bilan allergologique:** oui : Prick test et IDR 1/1000 et 1/100 négatifs.

**Conclusion du bilan :** probable hypersensibilité non allergique à l'amoxicilline. Réintroduction à dose progressive jusqu'à 500mg bien tolérée.

*Cas n°11 :*

**Sexe :** M

**Age :** 63 ans

**ATCD :** HTA, souffle cardiaque systolique, valvulopathie

**Manifestations cliniques :** bouffées de chaleur, éruption maculo-papuleuse au niveau de l'abdomen, syncope avec chute, perte de connaissance, tachycardie, température à 36°C

**Traitements concomitants :** Diosmine (Daflon®), Valsartan (Cotareg®), Lercanidipine (Zanidip®), Permixon®.

**Traitement allergie :** aérosol d'adrénaline, dexchlorphéniramine, méthylprednisolone, perfusion d'hydroxyethylamidon.

**Gravité :** mise en jeu du pronostic vital.

**Evolution :** résolu

**Bilan allergologique:** Tests cutané positif.

**Conclusion du bilan :** allergie à l'amoxicilline confirmée.

*Cas n°12 :*

**Sexe :** F

**Age :** inconnu

**ATCD :** communication interventriculaire, rhino conjonctivite allergique au printemps, notion d'allergie au Diclofénac (Voltarène®) et au Thiolcolchicoside.

**Prise antérieure d'amoxicilline :** oui sans problème rapporté

**Manifestations cliniques :** malaise, sensation de gêne respiratoire basse, toux sèche, angioedème du visage et des paupières, hypotension, oppression thoracique et urticaire diffuse.

**Traitements concomitants :** non

**Traitement allergie :** Prednisolone (Solupred®)

**Gravité :** hospitalisation

**Evolution :** résolu

**Bilan allergologique:** oui : Test cutané positif (IDR à 1/1000 à deux reprises).

IgE pénicillines légèrement élevées. Test d'activation des basophiles négatif

**Conclusion du bilan :** hypersensibilité immédiate allergique à l'amoxicilline.

*Cas n°13 :*

**Sexe :** F

**Age :** 33 ans

**ATCD :** syndrome de Marfan, ATCD d'endocardite.

**Manifestations cliniques :** Rash

**Traitements concomitants :** non

**Traitement allergie :** non

**Gravité :** non grave

**Evolution :** résolu

**Bilan allergologique:** oui : Prick test positif.

### 3.3. Tableaux récapitulatifs :

Référence BNPV	Âge	Sexe	Date de survenue	ATCD familiaux Amoxicilline	Conatct antérieure avec l'Amoxicilline	Terrain atopique	Traitements concomitants
<b>PB0600416</b>	85	F	19/09/06	NP	NP	NP	NON
<b>LY2012639</b>	44	M	Janvier 2012	NP	OUI (octobre 2011) urticaire généralisé	NP	Fluindione, Atenolol, Ac Clavulanique
<b>LY20091346</b>	55	F	22/09/09	OUI (mère, frères, sœur allergiques)	OUI (bien toléré)	OUI (graminés, pollens)	NON
<b>LY20070392</b>	57	F	10/07/07	NP	OUI (bonne tolérance régulière)	OUI (latex)	NON
<b>LY0600508</b>	40	F	15/05/05	NP	OUI (urticaire aiguë)	OUI (Pénicillines)	Kétoprofène, Naratriptan, Lamaline®
<b>LY0300388</b>	36	M	20/12/02	OUI (père, intolérance)	NP	NP	NON
<b>NY20120021</b>	63	F	1/06/11	NP	OUI (prurit buccal)	NON	NON
<b>NY0100173</b>	36	M	21/04/01	NP	OUI (sans problème)	OUI (conifères)	Dextropropoxyphène, Célécoxib
<b>LY20131470</b>	74	M	Février 2012	NON	OUI (sans problème)	NON	NON
<b>LY20121217</b>	42	F	13/10/11	OUI( grand-mère allergique)	NP	NON	NON

<b>BX0600868</b>	63	M	6/11/06	NP	OUI (sans problème)	NP	Diosmine, Valsartan, Lercamidipine, Permixon, Ac Clavulanique
<b>LY20131476</b>	NP	F	Jan-13	NP	OUI (sans problème)	Rhino conjonctivite allergique au printemps, allergie Diclofénac et Thiocolchicoside	NON
<b>PS0201033</b>	33	F	20/10/02	NP	NP	NP	NON

NP : Non Précisé

**Tableau I: Caractéristiques de la population et antécédents allergiques.**

Références BNPV	Gravité	Manifestations cliniques	Traitements	Evolution
<b>PB0600416</b>	NG	Erythème, vomissement, dyspnée	Méthylprednisolone	Résolu
<b>LY20120639</b>	NG	Réaction anaphylactique aiguë	NP	Résolu
<b>LY20091346</b>	GH	Réaction anaphylactique aiguë	Antihistaminiques corticoïdes IV	Résolu
<b>LY20070392</b>	GA et GH	Réaction hypersensibilité immédiate, malaise général, prurit, diarrhées	Bétaméthasone inefficace	Résolu
<b>LY0600508</b>	NG	Urticaire aiguë, œdème de la face et gêne respiratoire	Pas de traitement pour l'allergie (relais Amoxicilline par Rovamycine)	Résolu
<b>LY0300388</b>	NG	Prurit, érythème	Pas de traitement	Résolu
<b>NY20120021</b>	GM	Prurit, toux, érythème facial, chute pression artérielle	Adrénaline et corticoïdes	Résolu
<b>NT0100173</b>	NG	Prurit, rash	NP	Résolu
<b>LY20131470</b>	NG	Erythème généralisé, angioedème de la cheville et des genoux	Antihistaminiques	Résolu
<b>LY20121217</b>	NG	Douleurs abdominales, diarrhée, prurit généralisé sans éruption cutanée	NP	Résolu

<b>BX0600868</b>	GM	Choc anaphylactique, éruptions maculo-papuleuses, syncope, perte de connaissance, tachycardie, hypophosphorémie, hyperleucocytose	Aérosol, Adrénaline, Dexchlorphéniramine, Méthylprednisolone, hydroxyethylamidon	Résolu
<b>LY20131476</b>	NG	Malaise, gêne respiratoire, toux sèche, angioedème du visage et des paupières, hypotension, oppression thoracique et urticaire	Prednisolone	Résolu
<b>PS0201033</b>	NG	Rash	NP	Résolu

NG : Non Grave

GM : Mise en jeu du pronostic vital

GA : Gravité Autre

GH : Nécessitant une hospitalisation

NP : Non Précisé

**Tableau II: Caractéristiques allergiques**

Numéro	Prick test	IDR	IGE	Test activation basophiles	Test provocation	Tests non réalisés
<b>PB0600416</b>						X
<b>LY20120639</b>	N	P (1/100)	P (0,30 kU/L)	P 43% amox		
<b>LY20091346</b>	N	P (1/100)	N à la péniciline IGE totales: 120			
<b>LY20070392</b>	P		P (0,48 kU/L) IGE totales: 2276	P		
<b>LY0600508</b>	N	N (1/1000) P(1/10)	N	P		
<b>LY0300388</b>	N	N				
<b>NY20120021</b>	P	P				
<b>NT0100173</b>		N				
<b>LY20131470</b>	N (3 fois)	N (3 fois)	N	N (1%)	P (au rappel du test de provocation labial)	
<b>LY20121217</b>	N	N (1/1000) N (1/100)				
<b>BX0600868</b>	P					
<b>LY20131476</b>	P	P (1/1000) deux fois	IGE pénicilline légèrement élevées IGE totales: 200kU/L	N		
<b>PS0201033</b>	P					

P : Positif N : Négatif

Tableau III: Tests pour le diagnostic de l'allergie

Réf BNPV	Age (année)	Sexe	ATCD Amoxicilline	Contact antérieur avec molécule	Terrain atopique	Gravité	Prick test	IDR
1	85	2	NP	NP	NP	NG		
2	44	1	NP	1	NP	NG	N	P
3	55	2	1	1	1	NG	N	P
4	57	2	NP	1	1	NG	P	
5	40	2	NP	1	1	NG	N	N
6	36	1	1	NP	NP	NG	N	N
7	63	2	NP	1	0	G	P	P
8	36	1	NP	1	1	NG		N
9	74	1	0	1	0	NG	N	N
10	42	2	1	NP	0	NG	N	N
11	63	1	NP	1	NP	G	P	
12	NP	2	NP	1	1	NG	P	P
13	33	2	NP	NP	NP	NG	P	
52,33+/- 15,88		61,54% F 38,46% M	75% d'ATCD amoxicilline	100% contact antérieur avec la molécule	62,5% de terrain atopique	15,38% de cas graves	45,45% de prick test p	44,44% d'IDR P

Tableau IV : Analyses statistiques des 13 cas

NP : Non précisé

NG : Non grave

G : Grave

P : Positif

N :Négatif

## **IV Discussion :**

L'objectif principal de cette étude était de quantifier le nombre de cas de chocs anaphylactiques avec les deux molécules d'antibiotique figurant dans les recommandations concernant l'ABP par voie orale de l'EI. Ceci afin d'avoir une meilleure connaissance du risque anaphylactique et éventuellement de proposer des recommandations selon les résultats obtenus.

### 4.1. Les limites de l'étude :

Cette étude présente quelques limites, notamment au niveau des notifications spontanées auprès de la pharmacovigilance en France. Selon une enquête réalisée à Bordeaux en 2002 [1], seuls 5% des effets secondaires graves des médicaments sont notifiés au système national de pharmacovigilance par les médecins français, ce qui fait en moyenne 1 cas sur 20. Même si le système de pharmacovigilance en France est réputé pour être l'un des plus efficaces au monde, ce problème de sous notification reste gênant pour la quantification du risque des effets indésirables. Cependant, le rôle principal de la pharmacovigilance est de constituer un système d'alerte visant à détecter la nature des nouveaux effets secondaires, et moins à les quantifier.

De plus, le nombre de cas inclus dans notre étude (13) n'est pas suffisant pour pouvoir admettre que le risque engendré par une telle ABP est supérieur au bénéfice attendu. De plus, parmi ces 13 cas de chocs anaphylactiques, aucun cas n'a abouti à un décès ; tous les cas ont été résolus par une prise en charge appropriée. Finalement, on ne dénombre que 2 personnes dont le pronostic vital a été engagé.

Enfin, le mode de recueil non systématisé des événements indésirables implique, dans un trop grand nombre de dossier, des éléments non renseignés, surtout concernant les antécédents médicaux, le contact antérieur avec l'amoxicilline ou encore le terrain atopique.

## 4.2. Analyse de la littérature :

Les recommandations du NICE concluait à un risque plus élevé de mort par choc anaphylactique à l'amoxicilline dans la prévention de l'EI que par l'EI elle-même. Cependant, aucun cas de mort par choc anaphylactique (dans le cadre de la prévention de l'EI) n'a été rapporté ni aux Etats-Unis, ni en Grande Bretagne, ni par l'enquête présente.

En Grande Bretagne, la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) a dénombré entre le 13 février 1972 et le 2 mai 2007 [10], 4333 cas de réaction à l'amoxicilline. Parmi ceux-ci, seulement 8 cas de chocs anaphylactiques fatals sont reportés: 5 cas pour lesquels l'administration s'est faite par voie intra veineuse, 2 cas pour lesquels la voie d'administration n'est pas connue et 1 cas par voie orale dans un contexte non renseigné. A ce jour, aucun cas fatal n'a été rapporté à la MHRA concernant la prise de 3gr d'amoxicilline par voir orale, dans le cadre de la prévention de l'EI avant l'abrogation de cette pratique par le NICE en 2008. Le risque de choc anaphylactique fatal par l'amoxicilline est estimé à environ 1/100000 et ce risque est beaucoup plus élevé chez les personnes recevant l'amoxicilline par voir intra veineuse [10]. Les déclarations des professionnels de santé à la MHRA sont volontaires et toutes les notifications concernant les effets secondaires des médicaments ne sont pas relatées.

Aux Etats-Unis, l'AHA n'a pas non plus rapporté de cas de choc anaphylactique fatal à l'amoxicilline, associés à l'ABP de l'EI pendant ces cinquante dernières années [16].

De plus, il est très difficile d'obtenir les données concernant l'amoxicilline par voie orale pour les 35 dernières années ; les données des 5 dernières années suggèrent qu'il y avait environ 100 million de traitement d'amoxicilline en cours, par voie orale, pendant cette période [10].

Dans l'étude menée 2 ans après l'introduction des nouvelles recommandations du NICE, aucune augmentation significative du nombre d'EI n'était identifiée, malgré la diminution de 78% des prescriptions d'antibiotique [15]. Cependant, un groupe de chercheurs et de cliniciens ont fait part de leur crainte concernant

le recul de cette étude. Pour eux, 2 ans n'est pas assez suffisants pour détecter un changement clinique significatif.

C'est pour cette raison qu'une nouvelle étude épidémiologique rétrospective à plus long terme a été menée afin de comparer l'incidence de l'endocardite infectieuse avant et après l'introduction des recommandations du NICE [3]. Dans un article récemment paru dans la revue britannique *The Lancet*, Mark Dayer et ses collègues rapportent les résultats concernant l'ABP de Janvier 2004 à fin mars 2013 ainsi que les résultats des patients avec un diagnostic primaire d'EI de janvier 2000 à fin mars 2013.

Ainsi, après la mise en place des nouvelles recommandations du NICE en 2008, on observe une large diminution des prescriptions d'antibiotique, de presque de 90%, dans le cadre de l'ABP [Fig.7]. Les auteurs soulignent une augmentation significative de l'incidence des EI qui concerne aussi bien les patients à haut risque d'EI que les patients à faible risque [Fig.8 et 9].

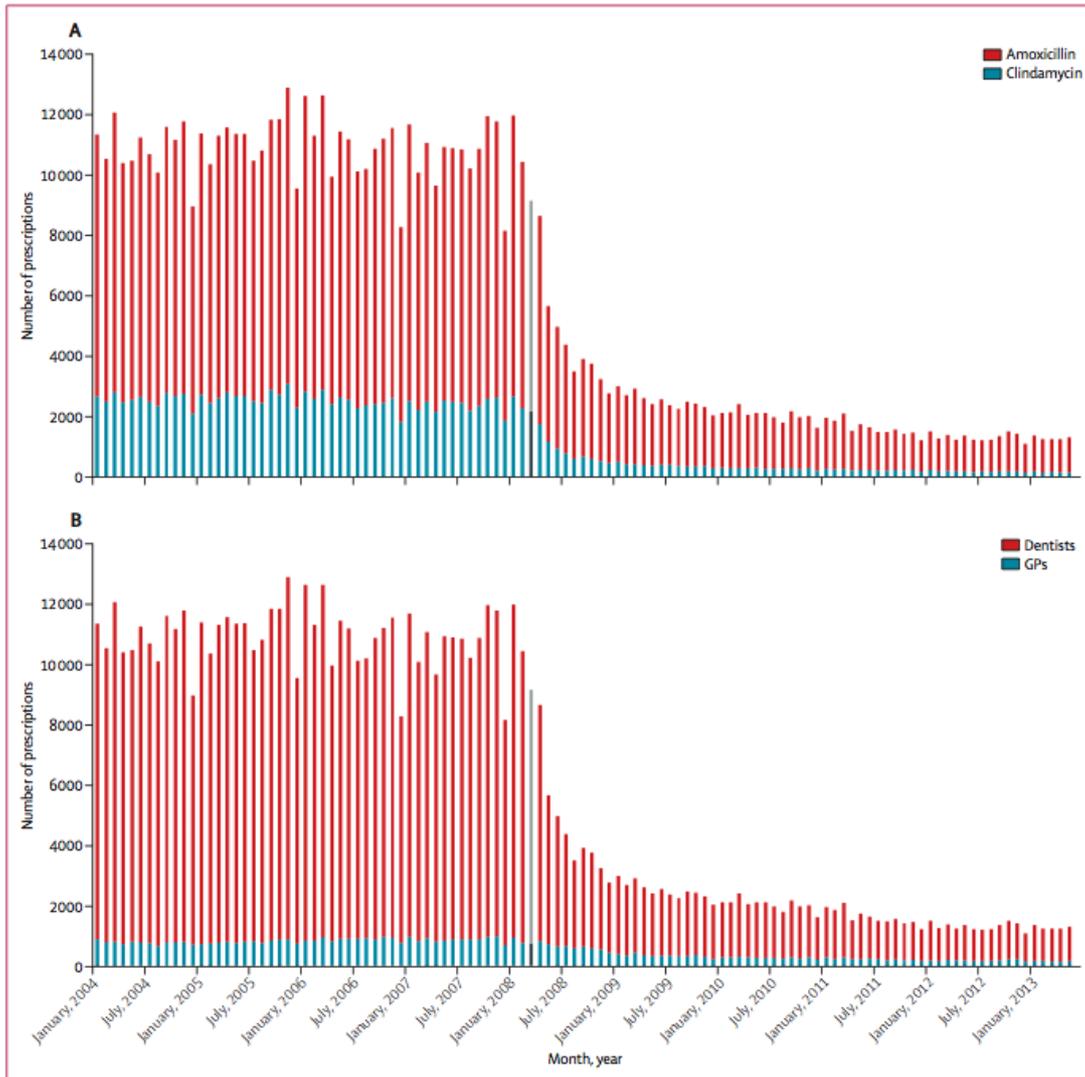


Figure 7 : Prescription de l'antibioprophylaxie par type d'antibiotique et par type de prescripteur [3].

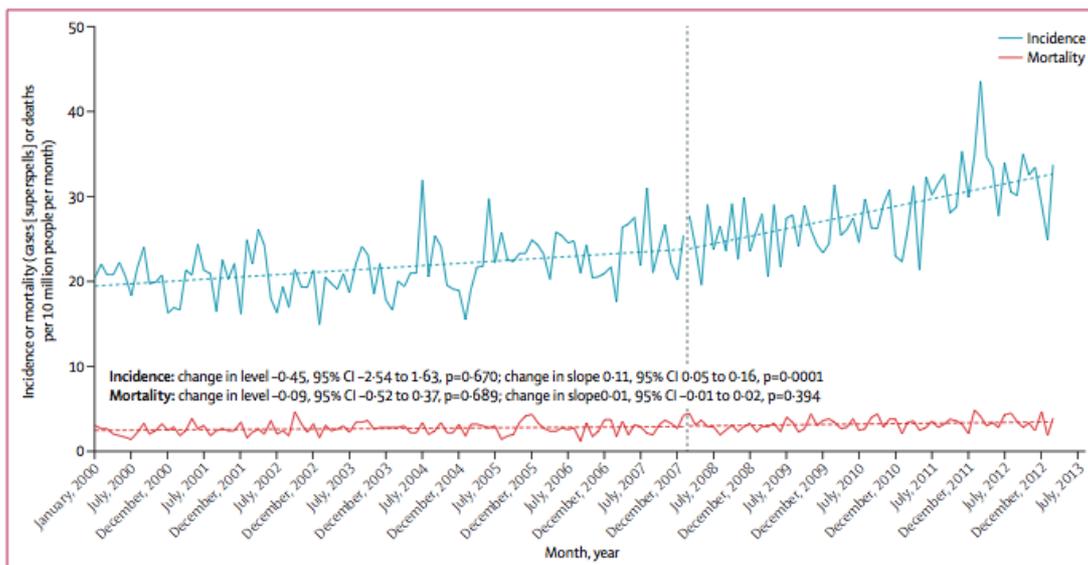
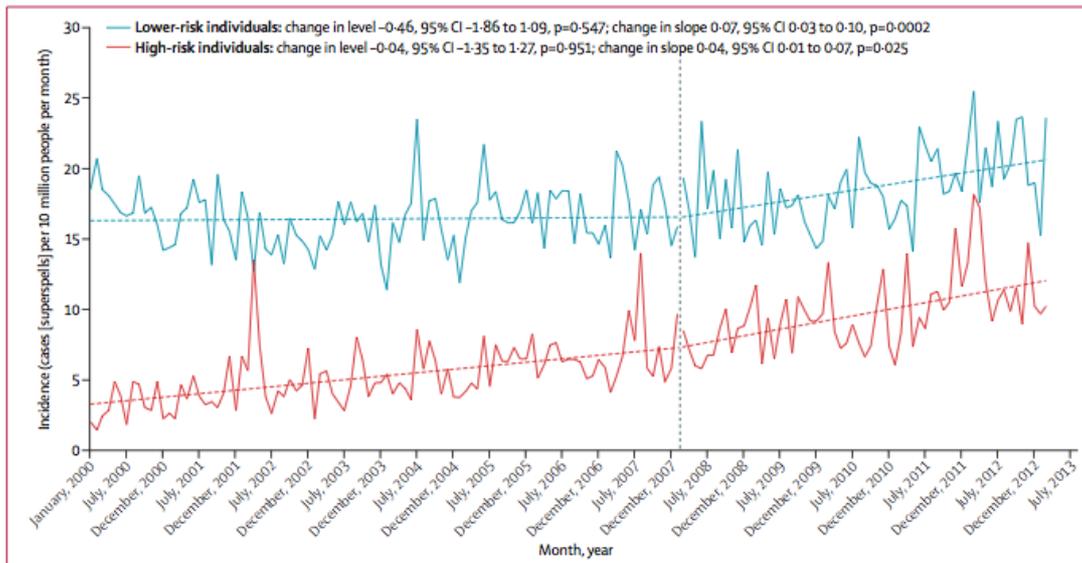


Figure 8 : L'incidence d'endocardite infectieuse et la mortalité liée à l'endocardite infectieuse [3].



**Figure 9 : L'incidence d'endocardite infectieuse par groupe de risque (haut risque d'EI et bas risque d'EI) [3].**

Bien qu'une relation temporelle ait été identifiée entre ces deux changements (diminution des prescriptions et augmentation des EI), le lien de causalité n'a pas été prouvé. Par manque de preuve d'efficacité, les résultats de la présente étude observationnelle ne fournissent aucune corrélation au sens statistique du terme. En effet, plusieurs éléments ne sont pas pris en compte comme le vieillissement général de la population britannique pendant cette période, l'augmentation des cardiopathies à risque d'EI ou encore les facteurs de comorbidité à potentiel infectieux (diabète). De plus, aucune preuve microbiologique ne vient confirmer le diagnostic d'EI d'origine bucco-dentaire (à streptocoques oraux). Si l'augmentation d'EI était imputable à la chute de l'ABP, elle ne devrait être visible que chez les gens ayant une EI à streptocoques oraux. Enfin, dans le reste du monde, en particulier en France [5], malgré la restriction de l'ABP aux patients à haut risque d'EI, l'incidence et la mortalité associée à l'EI restent inchangées ces dernières années.

## **V Conclusion :**

Ce travail a permis de faire le point et de quantifier les chocs anaphylactiques de l'amoxicilline par voie orale dans un contexte de prévention de l'EI. Malgré les limites que présente cette étude, il semblerait que le risque de choc anaphylactique de l'ABP de l'EI par voie orale dans le cadre de la pratique bucco-dentaire soit infinitésimal. En regardant les descriptifs, il semble qu'il y ait des prises antérieures d'amoxicilline avec manifestation allergique, d'où l'importance d'un bon interrogatoire médical avant toute prescription.

En revanche, on peut toujours se pose la question du nombre d'EI évitées grâce à ce type d'ABP. Aucune donnée fiable n'existe encore sur ce sujet. Il serait intéressant de mettre en œuvre une étude randomisée, contrôlée pour évaluer l'efficacité d'une telle ABP dans la prévention de l'EI.

## **VI Bibliographie :**

### **1- BEGAUD B et coll.**

Pharmacovigilance France notification spontanée : Seulement 5% des effets secondaires graves de médicaments sont notifiés par les médecins français.

J Am Med Assoc 2002;288(13):1588.

### **2- DANCHIN N, DUVAL X et LEPORT C.**

Société de pathologie infectieuse de la langue française (Spilf)

Société française de cardiologie (SFC)

Révision de la conférence de consensus de la prophylaxie de l'endocardite infectieuse. Argumentaire.

Med Mal Infect 2002;32(10):562–595.

### **3- DAYER MJ, JONES S, PRENDERGAST B et coll.**

Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13 : a secular trend, interrupted time-series analysis.

Lancet 2015;385(9974):1219-28.

### **4- DELAHAYE JP, LOIRE R, DELAHAYE F et coll.**

L'endocardite infectieuse

Encycl Méd Chir (Paris), Cardiologie, 11-013-B-10, 2000, 25.

### **5- DUVAL X, DELAHAYE F, ALLA F et coll.**

Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications : three successive population-based surveys.

J Am Coll Cardiol 2012;59(22):1968-1976.

### **6- DUVAL X et LEPORT C.**

Prophylaxis of infective endocarditis: current tendencies, continuing controversies.

Lancet Infect Dis 2008; 8(4):225–232.

**7- GAMBOA PM.**

The Epidemiology of Drug Allergy-Related  
Consultations in Spanish Allergology

Services : *Alergologica-2005*

J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19(Suppl. 2):45-50.

**8- GOULD FK, ELLIOTT TS., FOWERAKER J et coll.**

Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the  
British Society for antimicrobial chemotherapy.

J Antimicrob Chemother 2006;57(6):1035-1042.

**9- HABIB G, HOEN B, TORNOS P et coll.**

Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new  
version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of  
Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the  
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and  
the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer.

Eur Heart J 2009;30(19):2369-2413.

**10- LEE P et SHANSON D.**

Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin.

J Antimicrob Chemother 2007;60:1172-1179.

**11- LEPORT C, CARBON C, CARTIER F et coll.**

Société de pathologie infectieuse de la langue française (SPILF)- société française de  
cardiologie (SFC). Texte de consensus : prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

Med Mal Infect 1992;22 (Spec. Issue):1119-1141.

**12- LESCLOUS P, DUFFAU F, BENSAHEL JJ et coll.**

Agence Française de Sécurité Sanitaire et de Produits de Santé (AFSSAPS)  
Recommandations de bonne pratique. Prescription des antibiotiques en pratique  
bucco-dentaire.

Med Mal Infect 2011;42(5):193-212.

**13- OLIVER R, ROBERTS GJ et HOOPER L.**

Antibiotic for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry.

Cochrane Database Syst Rev 2008;4.CD003813.

**14- RING J et MESSMER F.**

Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes.

Lancet 1977;1(8009) :466-469.

**15-THORNHILL MH, DAYER MJ, FORDE JM et coll.**

Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study.

Br Med J 2011;342:d2392.

**16- WILSON W, TAUBERT KA, GEWITZ M et coll.**

Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group.

Circulation 2007;116(15):1736-1754.

**17- WRAY D, KEENAN D, FRANKLIN D et coll.**

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

Prophylaxis against infective endocarditis 2008. NICE clinical guideline No. 64.

<http://www.nice.org.uk/CG064>

GIRAUD Pauline –Les réactions allergiques graves liées à la prise d’amoxicilline ou de clindamycine dans le cadre de la prophylaxie de l’endocardite infectieuse : Enquête à partir des données de la Banque Nationale de Pharmaco-Vigilance. 53f.; ill.; tableaux ; 17 ref. ; 30cm. (Thèse : Chir. Dent ; Nantes ; 2015)

## RESUME

CONTEXTE : En mars 2008, le National Institute for health and Clinical Excellence (NICE) ne recommande plus aucune antibioprophylaxie (ABP) systématique de l’endocardite infectieuse (EI), en Grande-Bretagne. Le manque de preuve d’efficacité d’une telle ABP et les risques (allergie, résistance des germes) générés par celle ci sont les motifs principaux de ce changement de paradigme.

OBJECTIF : Quantification et analyse des cas de survenus de choc anaphylactique avec les deux molécules antibiotiques (amoxicilline et clindamycine), dans l’indication précise de l’antibioprophylaxie de l’endocardite infectieuse.

METHODOLOGIE : Etude descriptive rétrospective : Extraction et analyse des cas enregistrés dans la Banque Nationale de Pharmaco Vigilance (BNPV).

PERIODE INVESTIGUEE : De 1984 à Juillet 2014.

RESULTATS : Sur 11061 réactions anaphylactiques à l’amoxicilline répertoriées, on dénombre 1044 cas de chocs anaphylactiques. Seuls 13 cas rentreront dans nos critères d’inclusions : Contexte de prévention de l’endocardite infectieuse, prophylaxie en vue de soins dentaires et prise de la molécule par voie orale. Tous les cas ont été résolus, aucun n’a abouti à un décès.

CONCLUSION : Il semblerait que le risque de choc anaphylactique de l’ABP de l’EI par voie orale dans le cadre de la pratique bucco-dentaire soit infinitésimal. En regardant les descriptifs des cas, il semblerait y avoir des prises antérieures d’amoxicilline avec des manifestations cliniques, d’où l’importance d’un bon interrogatoire médical.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Chirurgie Bucco-dentaire

## MOTS CLES MESH :

Antibioprophylaxie – Antibiotic Prophylaxis  
Endocardite - Endocarditis  
Prévention – Prevention

Anaphylaxie - Anaphylaxis

## JURY:

Président: Monsieur le Professeur B. Giumelli  
Assesseur; Monsieur le Docteur J. Mahé  
Assesseur: Monsieur le Docteur A. Dauzat  
Directeur: Monsieur le Professeur P. Lesclous

## ADRESSE DE L'AUTEUR:

[pauline.giraud89@gmail.com](mailto:pauline.giraud89@gmail.com)