



HAL
open science

Étude sur les allergies médicamenteuses déclarées par le patient hospitalisé en service de Médecine

Caroline Boutelleau

► **To cite this version:**

Caroline Boutelleau. Étude sur les allergies médicamenteuses déclarées par le patient hospitalisé en service de Médecine. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03335964

HAL Id: dumas-03335964

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03335964>

Submitted on 7 Sep 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

Etude sur les allergies médicamenteuses déclarées par le patient hospitalisé en service de Médecine

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Caroline BOUTELLEAU

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 31/08/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Présidente du jury :

Madame la Professeure Marie-Thérèse LECCIA

Membres :

Mme la Professeure Laurence BOUILLET

M. le Docteur Philippe LANG

M. le Docteur Alexis BOCQUET, directeur de thèse

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Année : 2021

Etude sur les allergies médicamenteuses déclarées par le patient hospitalisé en service de Médecine

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Caroline BOUTELLEAU

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 02/09/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Présidente du jury :

Madame la Professeure Marie-Thérèse LECCIA

Membres :

Mme la Professeure Laurence BOUILLET

M. le Docteur Philippe LANG

M. le Docteur Alexis BOCQUET, directeur de thèse

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONIAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Héléne	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrien	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Table des matières

Table des matières	6
Remerciements	7
Résumé.....	8
Lexique :	10
Article	11
Introduction	11
Méthodes	13
Résultats.....	15
Discussion.....	22
Conclusion	27
Références bibliographiques.....	29
Serment d'Hippocrate.....	32
Abstract	33

Remerciements

Aux membres du Jury :

Au Professeur Marie-Thérèse Leccia, merci de me faire l'honneur d'être la présidente de mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Au Professeur Laurence Bouillet, merci d'avoir accepté avec enthousiasme d'être membre de ce jury et de juger mon travail. Je vous témoigne mon respect et vous remercie de participer activement à la collaboration entre nos deux spécialités.

Au Dr Philippe Lang, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury, et merci pour ce semestre à Chambéry qui m'a appris à lier connaissances et apprentissage dans la bonne humeur.

Au Dr Alexis Bocquet, merci de m'avoir choisie pour ce travail, de m'avoir accompagnée jusqu'au bout, pour ta bienveillance et ta disponibilité.

A ma famille et mes amis :

A ma mère, qui a toujours été présente et bienveillante. Merci de m'avoir partagé ta passion pour la médecine (animale certes) et de m'avoir encouragé dans cette belle voie.

A mon père, pour tes encouragements, ton soutien permanent. Je souhaite que Jeanne ait la même chance que moi de grandir dans un cadre bienveillant et de pouvoir réaliser ses rêves.

A ma sœur et son enthousiasme même dans les mauvais moments, j'espère que tu auras une vie heureuse avec François.

A ma grand-mère qui a veillé sur moi pendant si longtemps. Merci Mamie pour tout ce que tu as fait pour Aline et moi.

A tous mes co-internes avec qui j'ai passé de bons moments. A Thibaud et Sonia qui m'ont aidé jusqu'au dernier moment. Merci à Marie qui a gardé le démon.

Merci à Kabil, premier interne d'allergologie, qui a pavé la route que la relève emprunte sans embuche. Et à Claire qui le supporte depuis tout ce temps !

Au Pr Olive, à Bruna et Mélanie qui ont été impliqués directement dans l'étude.

A Gimli, malgré les ecchymoses et lacérations cutanées, je ne regrette pas de t'avoir adopté !

Enfin à mon Roro, merci de m'avoir soutenu depuis tout ce temps, dans ces longues études et d'avoir été mon ange gardien.

Résumé

Introduction

La prévalence, les caractéristiques et l'impact des allergies médicamenteuses rapportées par les patients hospitalisés, tout médicament confondu, sont peu connus. Notre étude prospective a pour but de décrire ces allergies rapportées par les patients hospitalisés et d'étudier leur impact sur la prise en charge hospitalière en phase aiguë.

Méthodes

Tous les patients hospitalisés dans le service de médecine interne du centre hospitalier universitaire Grenoble Alpes rapportant une allergie et sans jugement sur leur véracité ont été inclus dans l'étude entre novembre 2020 et avril 2021. Les caractéristiques de la réaction étiquetée allergique et l'impact sur la prise en charge du patient par le médecin prescripteur ont été recueillis. Les principales caractéristiques de leur séjour hospitalier ont ensuite été comparées aux autres patients hospitalisés ne déclarant pas d'allergie.

Résultats

58 patients avec un total de 92 allergies déclarées ont été inclus avec un nombre moyen d'allergies déclarées par patient de 1,59.

Nous avons observé une prévalence de 5,6% d'allergies médicamenteuse rapportées dans les services de médecine interne, avec une majorité de médicament anti-infectieux (58,7%) dont particulièrement les bêtalactamines. Les symptômes décrits lors de la réaction initiale étaient en majorité cutanés (65,9%). Parmi tous les médicaments, 29.3% ont été jugés utiles ou nécessaires à la prise en charge du patient. Six médicaments ont été réintroduits en hospitalisation dont 5 ont été bien tolérés. Les femmes déclaraient plus souvent des allergies médicamenteuses que

les hommes ($p=0.029$). Entre les patients déclarant une allergie médicamenteuse et ceux n'en déclarant pas, il n'y avait pas de différence significative en termes de durée d'hospitalisation, de nombre de passages en réanimation et de mortalité.

Discussion

La prévalence du nombre d'allergies déclarées que nous avons trouvée (5,6%) est inférieure à celle décrite par certaines études, avec pour explication un possible biais de mémoire.

La plupart des caractéristiques des réactions suspectes d'allergie et décrites par les patients, dont la prise en charge ambulatoire et la résolution spontanée sans traitement sont en faveur d'une hypersensibilité non allergique. Le tout est renforcé par la bonne tolérance de la majorité des réintroductions. La prédominance féminine à rapporter des allergies se retrouvent dans d'autres études et pourraient s'expliquer par une prédisposition féminine à présenter une urticaire non allergique induite par les médicaments.

Contrairement à d'autres études, nous n'avons pas observé de différence significative sur la durée d'hospitalisation, le passage en réanimation et la mortalité entre les patients rapportant une allergie ou non, possiblement par manque de puissance statistique sur l'effectif ou d'une bonne gestion de l'équipe médicale en termes de substitution thérapeutique.

Conclusion

Dans notre étude, nous avons retrouvé une prévalence de 5,6% de patients déclarant des allergies à leur entrée en hospitalisation. La majorité concernaient les anti-infectieux. Les femmes ont rapporté significativement plus d'allergie que les hommes. Nous n'avons pas montré de différence significative en termes de morbi-mortalité entre les patients déclarant des allergies et les patients n'en rapportant pas, n'écartant pas la nécessité de désétiqueter les patients étiquetés allergiques pour faciliter leur prise en charge.

Lexique :

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

CHU : centre hospitalier universitaire

PCI: produit de contraste iodé

Article

Introduction

Les réactions secondaires aux médicaments sont fréquentes et les conséquences liées à la iatrogénie médicamenteuse représentent un enjeu de santé publique. Parmi ces réactions, seule une partie est réellement d'origine allergique. Beaucoup des réactions médicamenteuses sont donc classées à tort comme des réactions allergiques (1).

Plusieurs études se sont intéressées aux allergies médicamenteuses notifiées dans les dossiers médicaux ou rapportées par les patients. Selon une revue systématique avec méta-analyse récente, on trouve au moins une allergie aux médicaments rapportées chez environ 16% des patients hospitalisés contre 5.9% dans la population générale ou 11.4% en ambulatoire. Les principales classes médicamenteuses associées à cette notion d'allergie sont : les bêtalactamines, les produits anesthésiques locaux ou systémiques et les antalgiques (2). Néanmoins, parmi les 53 articles inclus dans cette revue, seulement 4 études (3–6) ont été réalisées sur une population de patients hospitalisés.

Les réactions allergiques peuvent être sévères et engager le pronostic vital. Une allergie vraie est donc une contre-indication à l'utilisation du médicament, hors contexte particulier de désensibilisation (7,8). Ainsi, plusieurs études chez des patients hospitalisés et centrées sur les bêtalactamines dont les pénicillines ont mis en évidence une association entre la notion d'allergie à ces antibiotiques et la prescription d'un antibiotique de réserve, une augmentation de la mortalité, une augmentation de la durée de séjour, de la réhospitalisation à 14 jours (9), une augmentation de la sévérité des infections au cours du séjour, et de l'antibiorésistance (9–11).

La confirmation du caractère allergique d'une réaction nécessite un processus recourant fréquemment aux tests cutanés et aux tests de provocation médicamenteux, au moyen d'une ou plusieurs consultations par un allergologue (12). En pratique, le mécanisme allergique de la réaction n'est souvent pas retenu au terme de ces investigations et le désétiquetage allergique est une nécessité devant la morbi-mortalité hospitalière induite par un diagnostic erroné d'allergie médicamenteuse

(13).

Il existe à ce jour et en particulier en France, peu de données sur les allergies médicamenteuses rapportées par les patients hospitalisés et qui incluent toutes les molécules sans se centrer uniquement les bêtalactamines. L'allergie aux produits de contraste iodés (PCI) n'est souvent pas incluse dans ce type d'étude alors même qu'ils sont assimilables à un médicament. Or l'impact d'un diagnostic erroné d'allergie aux PCI pourrait avoir des conséquences en termes de morbi-mortalité hospitalière.

Notre étude a donc pour but d'étudier de façon prospective la prévalence, les caractéristiques épidémiologiques et l'impact sur la prise en charge hospitalière des allergies médicamenteuses rapportées par les patients hospitalisés dans un service de médecine interne en France. Tous les médicaments ont été inclus, y compris les antiseptiques et les produits de contraste, et aucun jugement sur l'authenticité du caractère réellement allergique de la réaction n'a été pris en compte pour l'inclusion dans l'étude.

Méthodes

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle réalisée au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (Grenoble, France) dans le service de médecine interne comprenant un total de 56 lits d'hospitalisation conventionnelle. L'étude a été menée du 1^{er} novembre 2020 au 30 avril 2021. Cette étude a fait l'objet d'une déclaration et d'une acceptation auprès de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du CHU Grenoble Alpes, en conformité avec la déclaration d'Helsinki et les règles d'éthique locales.

Population de l'étude

Tous les patients hospitalisés sur la période de l'étude ont été inclus. Les patients refusant de participer à l'étude après information, ne pouvant exprimer leur opposition et les mineurs ont été exclus de l'étude. Les patients exprimant à l'interrogatoire une allergie médicamenteuse ou confirmant une allergie médicamenteuse préalablement notifiée dans le dossier médical ont été étiquetés comme allergiques. Aucun jugement sur le caractère réellement allergique de la réaction médicamenteuse par les médecins du service n'a été pris en compte sur l'étiquetage allergique des patients. Les produits de contraste et les antiseptiques ont été considérés comme des médicaments.

Données recueillies

Pour tous les patients inclus dans l'étude ont été notés l'âge, le sexe, le motif d'hospitalisation, le diagnostic médical à l'issue de l'hospitalisation, les durées du séjour, le passage en unité de soins intensifs ou de réanimation.

De plus, pour chaque patient étiqueté allergique, le nombre de médicaments, les noms et classes médicamenteuses ont été recueillis.

Enfin, pour chaque patient et par médicament, les caractéristiques de la réaction (date, symptômes, délai entre la prise médicamenteuse et la réaction, durée des symptômes, prise en charge, traitement, prise

antérieure à la réaction étiquetée allergique et reprise de la molécule dans l'intervalle entre la réaction étiquetée allergique et l'inclusion dans l'étude), le statut de l'étiquette allergique (rapporté par le patient, un médecin extérieur au service ou confirmé par un allergologue) et l'impact sur la prise en charge hospitalière ont été recueillis. L'impact comprend, en plus des données du séjour hospitalier (passage en réanimation, mortalité, durée du séjour), une évaluation de l'intérêt du médecin pour le médicament auquel le patient est étiqueté allergique dans le cadre de sa prise en charge, le choix de molécule de substitution et pour finir, l'éventuelle utilisation et tolérance du médicament auquel le patient est étiqueté allergique au cours du séjour.

Analyses statistiques

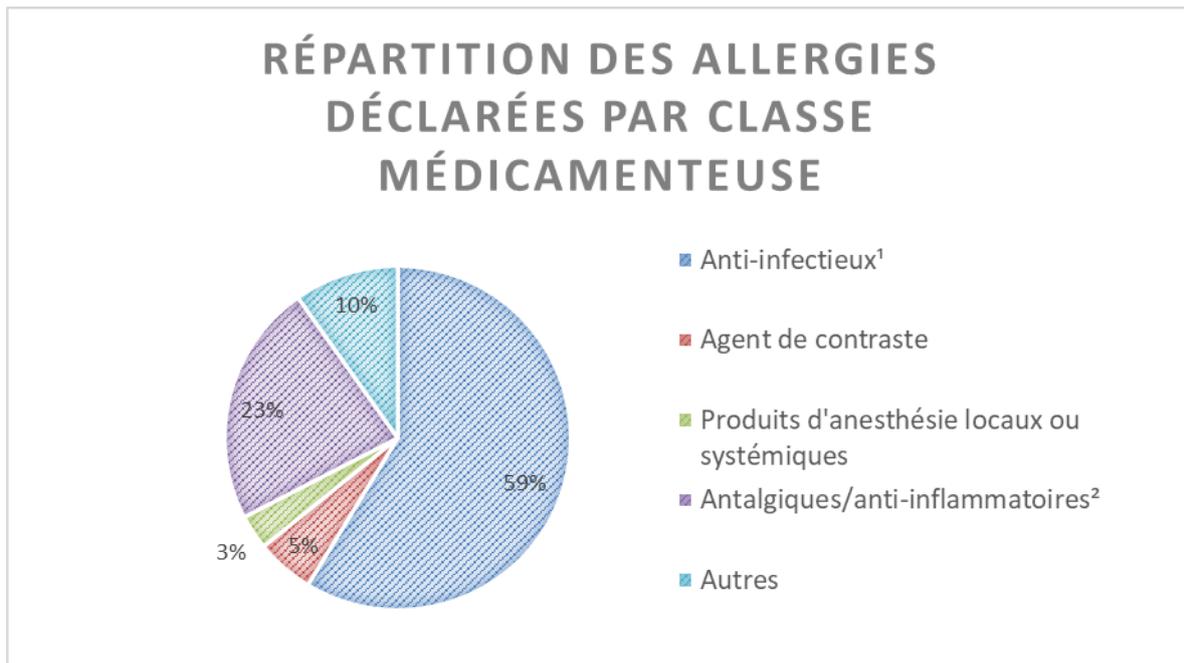
Les données ont été analysées par le logiciel de statistiques R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0). Les données qualitatives sont exprimées en nombre absolu et pourcentage, les données quantitatives selon leur médiane et leurs valeurs maximale et minimale. Le test non paramétrique exact de Fisher et non paramétrique de Wilcoxon Mann Whitney ont été utilisés pour comparer respectivement les données qualitatives et quantitatives. Les tests ont été réalisés de manière bilatérale et une valeur du risque alpha avec $p < 0.05$ est considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Prévalence des patients étiquetés allergiques et caractéristiques des événements étiquetés allergiques

1029 patients ont été hospitalisés sur la période de l'étude dans le service de médecine interne avec une médiane d'âge de 74 ans [18-100], 525 hommes (51%) contre 504 femmes (49%). Cinquante-huit patients rapportent une allergie médicamenteuse, soit 5,6% des patients. Le nombre moyen d'allergies déclarées par patient étant de 1,59, avec une médiane de 1 [1-5]. Quarante-deux événements étiquetés allergiques ont donc été rapportés. L'âge médian des patients étiquetés allergiques est de 75 ans [19-97] et la majorité des patients inclus sont des femmes : 38 (65%) contre 20 hommes (35%).

Sur les 92 allergies aux médicaments rapportées, 54 (58,7%) concernent des anti-infectieux (antibiotiques, antiviraux, antifongiques), soit la majorité, dont 33 des bêtalactamines (35,9%). La deuxième classe médicamenteuse la plus rapportée concerne les antalgiques et anti-inflammatoires (dont les corticoïdes), avec un total de 21 allergies rapportées soit 22,8%. Parmi cette classe, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent 9,8% du total des allergies déclarées, tout comme les opioïdes. Les corticoïdes ne représentent que 2,1% des allergies déclarées. Enfin, 5,4% des allergies rapportées concernent des agents de contraste (iodés ou gadolinés) et 3,3% des produits d'anesthésie locaux ou systémiques (Figure 1).



¹dont 33 bêta-lactamines (35,9%), 5 quinolones (5,4%), 8 macrolides et apparentés (8,7%), 8 autres anti-infectieux (8,7%) ² dont 9 AINS (9,8%), 9 opioïdes (9,8%), 2 corticoïdes (2,1%)

Figure 1 : Répartition par classe médicamenteuse des 92 allergies déclarées chez 58 patients hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU Grenoble Alpes

L'allergie a été rapportée par le patient seul pour 44 événements allergiques (44,6%), notée dans le dossier médical du patient ou rapportée par un médecin dans 44 cas (47,8%), et confirmée par un allergologue dans 7 cas (7,6%). L'intervalle médian entre la réaction et l'hospitalisation est de 11 ans [0-66] pour les 60 cas où la donnée a pu être recueillie.

Les principales caractéristiques des événements allergiques (âge de la réaction, principales manifestations cliniques, délai entre la réaction et la prise médicamenteuse) et les modalités de prise en charge sont résumées dans le tableau 1.

	Evénements étiquetés allergiques
Age du patient lors de la réaction(n=59)	
<15 ans	1 (1,7%)
Entre 15 et 50ans	26 (44,1%)
> 50ans	32 (54,2%)
Médiane (en années)	52 [0-88]
Symptômes présentés lors de la réaction(n=82)	
Signes cutanés ¹²	54 (65,9%)
Signes digestifs ²	18 (22,0%)
Signes hémodynamiques ³	2 (2,4%)
Signes neurologiques ⁴	14 (17,1%)
Signes respiratoires ⁵	7 (8,6%)
Autres signes	10 (12,2%)
Délai entre la prise du médicament et la réaction(n=69)	
Moins d'une heure	29 (42,0%)
Quelques heures	20 (29,0%)
Quelques jours	19 (27,6%)
Après la fin du traitement	1 (1,4%)
Type de prise en charge(n=75)	
Ambulatoire	63 (84,0%)
Hospitalisation conventionnelle	11 (14,7%)
Soins intensifs/Réanimation	1 (1,3%)
Traitement de la réaction(n=61)	
Aucun traitement	41 (67,2%)
Antihistaminique	13 (21,3%)
Corticoïdes	3 (4,9%)
Remplissage	1 (1,6%)
Adrénaline intramusculaire ou intraveineux	0 (0%)
Aérosol (salbutamol et/ou adrénaline)	0 (0%)
Autre traitement	4 (6,6%)

¹ Rash, urticaire, angioœdème, érythème maculo-papuleux, érythrodermie, érythème pigmenté fixe, purpura, pustules, décollement, desquamation

² Nausées, vomissements, diarrhées, constipation

³ Tachycardie, bradycardie, hypotension, choc

⁴ Agitation, malaise, perte de connaissance, vertiges

⁵ Dyspnée, bronchospasme, désaturation, toux

Tableau 1 : Principales caractéristiques des événements étiquetés allergiques (pour n événements étiquetés allergiques dont les données étaient disponibles)

Les réactions ont été principalement responsables de signes cutanés et digestifs (65,9% et 22% respectivement) avec un délai entre la prise du médicament et la réaction inférieur à une heure ou quelques heures (42% et 29% respectivement). Elles ont été prises en charge pour la majorité des cas en ambulatoire (84%) et les patients n'ont, pour la plupart, pas bénéficié de traitement spécifique de l'allergie (67,2%). A noter que sur les 19 réactions cutanées dans les réactions initiales rapportées comme allergique (65,9% des réactions), une urticaire était présente à 10 reprises (53%), un rash à 7 reprises rash (37%) et un angioœdème 6 fois (32%).

Pour ceux dont l'information a pu être recueillie, la majorité des patients ont déclaré n'avoir jamais pris le médicament avant la réaction (35 événements allergiques sur 55 soit 63,6%) ou n'avoir jamais pris un médicament de la même classe avant la réaction (19 cas sur 33, 57,6%). Pour 85 événements étiquetés allergiques, les patients ont déclaré ne jamais avoir repris le médicament depuis la réaction dans 80 cas (94,1%). Pour 5 cas (5,9%), les patients ont déclaré avoir repris le médicament ou avoir été réexposés au médicament avant l'hospitalisation sans notion de réaction particulière.

Facteurs associés à la notion d'allergie médicamenteuse rapportée par le patient hospitalisé et association à la morbi-mortalité hospitalière

La prévalence des allergies rapportées est de 5,6%. Les patients rapportant une allergie sont plus fréquemment des femmes que des hommes de façon statistiquement significative ($p=0,029$). Il n'y a en revanche pas de différence significative pour l'âge (Tableau 2).

Concernant la morbidité-mortalité hospitalière, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en termes de durée d'hospitalisation, de décès, de transfert en soins intensifs ou réanimation (Tableau 2).

	Patients avec allergie médicamenteuse	Patients sans allergie rapportée	Ensemble des patients	p-value
Age (années)				
Médiane	75 [19-97]	74 [18-100]	74 [18-100]	
Sexe				
	rapportée n=971	n=1029	n=58	
				p=0,50
Homme	20 (34,5%)	504 (52%)	525 (51%)	p=0,029
Femme	38 (65,5%)	467 (48%)	504 (49%)	

Nombre de séjours avec allergie rapportée n=71
 Nombre de séjours sans allergie rapportée n=1113
 Nombre total de séjours n=1184

Durée d'hospitalisation (jours)

Médiane	7 [0-35]	6 [0-56]	6 [0-56]	p=0,16
Passage en réanimation/soins continus				
Oui	5 7%	84 8%	89 8%	p=1
Non	66 93%	1029 92%	1095 92%	

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et morbi-mortalité hospitalière des patients hospitalisés en médecine interne en fonction de la présence ou non d'une allergie médicamenteuse rapportée par le patient.

Impact de la notion d'allergie médicamenteuse rapportée par le patient hospitalisé sur la prescription et la prise en charge médicamenteuse

Parmi les 92 médicaments pour lesquels une allergie a été rapportée, 27 (29,3%) ont été notés comme étant un traitement du ou des diagnostics portés lors de l'hospitalisation ou utiles ou nécessaires à la prise en charge du patient lors de son séjour.

Sur ces 27 molécules utiles à la prise en charge du patient, 5 ont été utilisées et réintroduites au cours de l'hospitalisation sans consultation d'allergologie préalable (18,5%). Dans 17 cas (63%), les patients ont bénéficié de la prescription d'une molécule d'une autre classe médicamenteuse (autre classe d'antibiotique, d'antalgique ou prescription d'un examen d'imagerie utilisant un autre type de produit de contraste). Enfin, dans 4 cas (14,8 %), le médecin a renoncé à la prescription ou à l'utilisation d'une alternative. Pour deux patients le scanner prescrit n'a pas été injecté, dans un autre cas un antibiotique de type macrolide n'a pas été administré, et pour un patient aucun scanner n'a été réalisé. Pour un des patients dont l'allergie au médicament a été jugé utile ou nécessaire à la prise en charge la donnée est manquante.

Au total, 6 réintroductions de médicaments pour lesquels les patients ont rapporté une allergie ont été effectuées durant l'hospitalisation. Un des médicaments (une benzodiazépine) n'était pas en lien direct avec le motif d'hospitalisation et jugé nécessaire pour la prise en charge du patient. Pour 4 de ces médicaments, la réintroduction a été faite car l'allergie a été jugée peu probable. Dans un des cas il s'agit d'une réintroduction "partielle" car l'allergie déclarée concerne l'antibiotique amoxicilline associée à l'acide clavulanique, et seule l'amoxicilline a été réintroduite. Une seule des réintroductions s'est faite sous traitement associé (antihistaminique). Cette réintroduction concerne un corticoïde. Pour 5 des médicaments réintroduits, la tolérance a été bonne. Pour un des médicaments, le patient a de nouveau présenté les mêmes symptômes neurologiques (hallucinations). Les caractéristiques de ces réintroductions sont détaillées dans le tableau 3.

Patient	Age	Sexe*	Médicament suspect d'allergie	Médicament réintroduit	Réaction initiale suspecte d'allergie	Justification de la réintroduction	Traitement associé	Tolérance
1	70	F	Méthylprednisolone	Méthylprednisolone	Urticaire, Angioedème	Allergie peu probable	Antihistaminiques	Bonne
2	79	F	Benzodiazépine	Oxazepam	Hallucinations	Erreur médicale	Aucun	Mauvaise : hallucination
3	89	H	Amoxicilline- acide clavulanique	Amoxicilline	Neurologiques, autres	Réintroduction d'amoxicilline sans soucis de tolérance entre l'événement suspect d'allergie et l'hospitalisation actuelle	Aucun	Bonne
4	68	F	Pénicilline	Amoxicilline/acide clavulanique	Rash, urticaire	Allergie peu probable	Aucun	Bonne
5	56	H	Métronidazole	Métronidazole	Angioedème	Allergie peu probable	Aucun	Bonne
5	56	H	Produit de contraste iodé	Produit de contraste iodé	Neurologiques (malaise)	Allergie peu probable	Aucun	Bonne

Tableau 3: Caractéristiques des 6 médicaments réintroduits en cours d'hospitalisation chez 5 patients rapportant une allergie à ces mêmes produits.

* H : Homme/ F : Femme

Discussion

Notre étude a montré une prévalence d'allergie rapportée par les patients hospitalisés de 5.6%. Cette dernière est inférieure aux données de la littérature par rapport à la méta-analyse publiée par Sousa-Pinto et al. dans laquelle on peut observer une prévalence d'allergie rapportée chez les patients hospitalisés de 15.9% avec un intervalle de prévalence selon les études variant de 7.5% à 23.5%. Ce résultat reste néanmoins compatible avec certaines études sur base de données informatiques retrouvant une prévalence des allergies rapportées en population générale de 5.9% (intervalle de prévalence de 0,23% à 23,4%) (2). Nous retrouvons également une grande disparité de cette prévalence d'allergies rapportées en fonction du pays et de l'ancienneté des études réalisées. Dans une cohorte prospective Hongkongaise récente, une prévalence de 13,5% a été mise en évidence sur une population de patients hospitalisés, sans différence particulière entre la population âgée et jeune (14). Une étude rétrospective réalisée aux États-Unis sur dossiers de santé électroniques de 1990 à 2013 montre une importante prévalence d'allergies rapportées, 35%, dont 12,8% de pénicillines, 6,8% opioïdes, et 3,5% AINS (15). Enfin, une autre étude portugaise retrouve en revanche une prévalence en population adulte beaucoup plus faible de 7,8%. Les bêtalactamines sont majoritaires (4,5%) et viennent ensuite les AINS 1,9% (16).

La faible prévalence d'allergies rapportées dans notre étude peut potentiellement résulter d'un biais de mémoire dans cette population plutôt âgée avec une médiane de 74 ans, ou d'oubli d'inclusion. Cette faible prévalence est d'autant plus importante qu'aucun jugement sur le caractère réellement allergique de la réaction médicamenteuse n'a été porté par le médecin prenant en charge le patient. De même, les médecins et infirmières n'avaient pas reçu de formation préalable spécifique pour différencier une authentique hypersensibilité allergique médicamenteuse d'un effet secondaire médicamenteux non allergique à partir de l'anamnèse. Toutefois, la sensibilisation de la population et des professionnels de santé sur le fait que toute réaction médicamenteuse n'est pas forcément allergique participe peut-être à la faible prévalence que nous avons trouvée (17).

En ce qui concerne les classes médicamenteuses, la majorité des allergies rapportées impliquent les anti-infectieux et plus particulièrement les bêtalactamines (2,15,16). Ce constat semble concorder avec l'ensemble de la littérature publiée jusqu'à présent. Par exemple, dans une étude rétrospective de Glissen et al. sur les allergies aux antibiotiques, 7% d'allergies aux antibiotiques sont retrouvés chez les patients hospitalisés, dont 84% concernent les bêtalactamines (18). De même dans une revue de la littérature sur les allergies aux antibiotiques, entre 5 et 15% d'allergies aux bêtalactamines sont rapportées dans les dossiers patients (19).

Les antalgiques de type AINS ou les opiacés sont souvent retrouvés en majorité après les antiinfectieux parmi les allergies rapportés (15,16). Pour les AINS, cela peut s'expliquer par l'effet pharmacologique propre de ces molécules par inhibition de Cox1 qui peuvent induire une urticaire un angioœdème ou bien une crise d'asthme qu'on retrouve notamment dans la triade de Fernand Widal (20). Ces deux symptômes peuvent en effet être facilement confondus avec des symptômes d'anaphylaxie.

Cette répartition des classes médicamenteuses, en dehors de toute considération sur le caractère réellement allergique des réactions, est concordante avec la fréquence de prescription de ces classes médicamenteuses en médecine ambulatoire ou hospitalière où le diagnostic d'infection est fréquent.

En effet, dans une étude prospective réalisée dans plusieurs services de médecine interne en France, 34% des hospitalisations sont en rapport avec une cause infectieuse (24). La prédominance d'allergie rapportée aux bêtalactamines parmi les médicaments anti-infectieux peut s'expliquer par le fait que ce sont la famille d'antibiotiques la plus prescrite en cas d'infection.

La particularité de notre étude est d'avoir inclus les produits de contraste iodés et gadolinés parmi les médicaments. L'allergie déclarée à des produits de contraste représente 5,4% des allergies médicamenteuses rapportées par les patients hospitalisés. Les conséquences attendues d'un étiquetage d'allergie à un produit de contraste sont multiples comme recevoir un scanner non injecté, une IRM non injectée ou bénéficier d'un autre examen d'imagerie (scintigraphie par exemple). Cela pourrait avoir des conséquences directes ou indirectes pour le patient : moins bonne qualité de l'imagerie, interprétation plus difficile, difficultés d'accès à certaines imageries pouvant entraîner un retard de prise en charge, ou

une majoration du coût de l'hospitalisation. Cependant et à notre connaissance, aucune étude spécifique n'a été réalisée à ce jour sur l'impact de ces allergies déclarées aux produits de contraste en milieu hospitalier. Néanmoins, la question présente un réel intérêt avec une littérature abondante sur le processus de désétiquetage de l'allergie au produit de contraste et sur l'interrogatoire de patients se disant allergiques au produit de contraste (25,26).

Lorsqu'un patient est hospitalisé, le recueil de ses allergies est une partie indispensable de l'interrogatoire, afin de ne pas les méconnaître et d'éviter un accident potentiellement mortel. Cependant les allergies déclarées par les patients sont dans la plupart des cas des effets secondaires médicamenteux non allergiques (1). Ainsi plusieurs études ont montré que parmi les allergies aux pénicillines rapportées, il y a très peu d'allergie vraie (27–29). Dans une étude aux urgences ciblant les allergies rapportées aux pénicillines par exemple, le diagnostic d'allergie a été exclu après tests cutanés et réintroduction chez près de 80% des patients. (30). Dans une autre étude, un questionnaire a été utilisé chez des patients hospitalisés rapportant une allergie à un médicament afin de préciser le diagnostic. Après analyse des questionnaires, environ 51% des réactions rapportées ont été identifiées comme étant soit un effet secondaire du médicament, soit non liées au médicament (31). Dans notre étude, nous avons fait le choix de recueillir les allergies rapportées par le patient ou notifiées par un médecin sans jugement de valeur entre allergie vraie et hypersensibilité non allergique (intolérance). Sur la base de la littérature, nous pouvons supposer que finalement peu de patients étaient vraiment allergiques. Nous entendons par allergie "vraie", l'implication d'un mécanisme immunologique spécifique d'un antigène avec une médiation par immunoglobuline E (IgE) ou lymphocytaire T spécifique.

Plusieurs arguments vont dans le sens de mécanisme non allergique dans notre étude : le fait que l'allergie n'ait été confirmée que dans 7,6% par un allergologue, la faible fréquence de signes hémodynamiques (2,4%) qui orienteraient vers un choc anaphylactique, le faible taux de prise en charge en hospitalisation conventionnelle ou en réanimation (14,7% et 1,3% respectivement) et le faible recours à des traitements de l'allergie (67.2% des cas sans traitement entrepris). Peu de patients rapportent avoir pris le médicament antérieurement à la réaction, ce qui est plutôt en défaveur du diagnostic d'allergie vraie

puisque'une phase de sensibilisation est nécessaire pour induire une réponse immunitaire spécifique d'un antigène. De plus, dans 5 cas, le médicament avait été repris avant l'hospitalisation avec une bonne tolérance et 5 des médicaments utiles avaient été réintroduits pendant l'hospitalisation sans réaction ce qui peut éliminer raisonnablement une allergie pour ces médicaments.

Dans notre étude, nous retrouvons une plus grande prévalence d'allergie médicamenteuse rapportée par les femmes que par les hommes. Une étude prospective de Trinkle et al. avait fait le même constat en 1999 (4). Plus récemment une revue de Eaddy Norton et al. a eu pour objectif d'explorer les mécanismes possibles liés au fait que les femmes ont plus tendance à avoir des allergies médicamenteuses que les hommes. Cette étude a conclu que la prédisposition des femmes à développer des allergies est probablement multifactorielle et inclut un recours aux soins plus fréquent, une plus grande exposition aux médicaments, des facteurs génétiques liés au chromosome X, des changements épigénétiques mais aussi des interactions hormonales différentes avec le système immunitaire (32).

De façon intéressante, nous avons trouvé 19 réactions cutanées dans les réactions initiales rapportées comme allergiques (65,9% des réactions), comprenant 10 réactions urticariennes (53%), 7 rashes (37%) et 6 angioœdèmes (32%). Or l'urticaire ou l'angioœdème peut résulter de mécanismes différents, et est le plus souvent non allergique (33,34). De nombreux médicaments sont responsables d'hypersensibilité non allergique (21,22). Certains peuvent induire une urticaire par action directe non IgE-médiée sur le relargage des médiateurs par les mastocytes. Il s'agit principalement des opiacés, de la codéine et des produits de contraste notamment (19). De plus, nous savons également que l'urticaire est plus fréquente chez les femmes, comme le montre cette étude sur l'épidémiologie de cette maladie à l'échelle mondiale (35). Nous pouvons donc supposer qu'une urticaire non allergique survenue au cours d'un traitement médicamenteux chez une patiente présentant un terrain d'urticaire pourra être confondue avec une allergie par le praticien.

Concernant la morbi-mortalité hospitalière, notre étude n'a pas mis en évidence de modification de la durée d'hospitalisation, de la mortalité, et du nombre de passage en réanimation lorsque des allergies à des médicaments tous confondus sont rapportées. Cependant, plusieurs études centrées sur les pénicillines ont pu montrer cette différence comme une étude de Sousa-pinto et al. étudiant le poids

économique et clinique des allergies rapportées aux pénicillines (36). Une étude réalisée aux Pays-Bas avait montré un impact important des allergies déclarées aux pénicillines chez les patients hospitalisés, avec notamment un nombre de réhospitalisation à 12 semaines plus important, et une utilisation plus fréquente d'antibiotiques de seconde ligne (9). Certaines études ont également mis en évidence un taux de mortalité plus important chez les patients rapportant une allergie. Dans une importante cohorte rétrospective américaine un taux de mortalité significativement plus élevé (14%) a été observé parmi la population rapportant une allergie aux pénicillines (37). Une autre cohorte rétrospective sur les patients hospitalisés atteint d'une hémopathie maligne a montré un taux de mortalité et de réhospitalisation plus important chez les patients étiquetés allergiques aux bêtalactamines (38). Dans notre étude, cette absence de significativité peut s'expliquer par un effectif insuffisant ou bien une réelle absence de différence compte tenu du choix d'avoir mené l'étude sur l'ensemble des médicaments et de ne pas la centrer sur les pénicillines.

Malgré l'absence d'impact sur la morbi-mortalité hospitalière, dans 29,3 % des cas le médicament auquel le patient est étiqueté allergique a été considéré comme nécessaire ou utile à la prise en charge. Cela a conduit dans 63% des cas à la prescription d'alternative ou dans 14,8% des cas à un renoncement à son utilisation. Un désétiquetage rapide de l'allergie semble donc indispensable pour faciliter la prise en charge hospitalière du patient. Une revue de plusieurs études de Chen J.R. et al. a montré la faisabilité de tester les patients hospitalisés étiquetés allergiques aux pénicillines et leur bénéfice sur la gestion des anti-infectieux (39). Une autre étude de Confino-Cohen et al. a mis en évidence l'utilité d'un questionnaire structuré pour préciser le diagnostic d'allergie médicamenteuse chez les patients hospitalisés. Une baisse importante du pourcentage de patients étiquetés allergiques par les internistes a été observée après l'utilisation de ce questionnaire (40). Ce type de pratique n'est pas encore mise en place dans les services de notre étude, mais il pourrait s'agir d'une avancée majeure en termes de bénéfice individuel et collectif en partenariat avec d'autres spécialités. Nous pourrions également l'envisager pour tous les médicaments qui sont les plus utiles en phase aigüe, y compris les produits de contraste.

Conclusion

Les allergies aux médicaments rapportées par les patients hospitalisés sont fréquentes, et peuvent avoir des conséquences en termes de morbi-mortalité hospitalière. Elles sont pour la plupart mal étiquetées et sont souvent des réactions d'hypersensibilité non allergique (ou intolérance). Dans cette étude prospective recueillant les caractéristiques des allergies déclarées par les patients hospitalisés dans le service de médecine interne de novembre 2020 à avril 2021, nous avons trouvé une prévalence de 5,6% d'allergies médicamenteuses rapportées. La majorité de ces allergies concerne les médicaments anti-infectieux (58,7%) et particulièrement les bêtalactamines (35,9%). 5,4% concernent les produits de contraste. Les médecins des unités rapportent un impact sur la prise en charge du patient dans 29,3% des allergies déclarées, avec dans 63% des cas l'utilisation d'une alternative thérapeutique. Peu des allergies rapportées semblent être de vraies allergies, car la majorité des symptômes décrits lors de la réaction initiale étaient peu sévères et de résolution spontanée. Six réintroductions ont pu être réalisées sans réaction allergique (5 ont été bien tolérées ; un patient a présenté une réaction d'intolérance non allergique).

On ne retrouve pas de différence significative entre la durée d'hospitalisation et le nombre de passage en réanimation chez les patients ayant des allergies déclarées et les autres patients hospitalisés. En revanche il y a significativement ($p=0,029$) plus de femmes parmi les patients rapportant des allergies. Cela peut s'expliquer par la prédisposition à l'urticaire inducible dans la population féminine, car la majorité des symptômes décrits lors de la réaction initiale étaient cutanés. Malgré l'absence de morbidité hospitalière associée à une allergie médicamenteuse rapportée par le patient dans notre étude, la mise en place d'outils simples pour éliminer rapidement une authentique allergie médicamenteuse semble nécessaire afin de limiter son impact sur la prise en charge, notamment sur la prescription d'alternative médicamenteuse potentiellement pourvoyeur de iatrogénie, de sélection de germes résistants ou de coût plus important.

THÈSE SOUTENUE PAR : Caroline BOUTELLEAU

TITRE :

Etude sur les allergies médicamenteuses déclarées par le patient hospitalisé en service de Médecine

CONCLUSION :

Les allergies aux médicaments rapportées par les patients hospitalisés sont fréquentes, et peuvent avoir des conséquences en terme de morbi-mortalité hospitalière. Elles sont pour la plupart mal étiquetées et sont souvent des réactions d'hypersensibilité non allergique (ou intolérance).

Dans cette étude prospective recueillant les caractéristiques des allergies déclarées par les patients hospitalisés dans le service de médecine interne de novembre 2020 à mai 2021, nous avons trouvé une prévalence de 5,6% d'allergies médicamenteuses rapportées.

La majorité de ces allergies concerne les médicaments anti-infectieux (58,7%) et particulièrement les betalactamines (35,9%). 5,4% concernent les produits de contraste. Les médecins des unités rapportent un impact sur la prise en charge du patient dans 29,3% des allergies déclarées, avec dans 70,8% des cas l'utilisation d'une alternative thérapeutique. Peu des allergies rapportées semblent être de vraies allergies, car la majorité des symptômes décrits lors de la réaction initiale étaient peu sévères et de résolution spontanée. Six réintroductions ont pu être réalisées sans réaction allergique (5 ont été bien tolérées ; un patient a présenté une réaction d'intolérance non allergique).

On ne retrouve pas de différence significative entre la durée d'hospitalisation et le nombre de passage en réanimation chez les patients ayant des allergies déclarées et les autres patients hospitalisés. En revanche il y a significativement ($p=0,02867$) plus de femmes parmi les patients rapportant des allergies. Cela peut s'expliquer par la prédisposition à l'urticaire inducible dans la population féminine, car la majorité des symptômes décrits lors de la réaction initiale étaient cutanés.

Malgré l'absence de morbidité hospitalière associée à une allergie médicamenteuse rapportée par le patient dans notre étude, la mise en place d'outils simples pour éliminer rapidement une authentique allergie médicamenteuse semble nécessaire afin de limiter son impact sur la prise en charge, notamment sur la prescription d'alternative médicamenteuse potentiellement pourvoyeur de iatrogénie, de sélections de germes résistants ou de coût plus importants.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 12 Août 2021

LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

Le Doyen de l'UFR de Médecine

Pr. Patrice MORAND



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Marie-Thérèse LECCIA

Références bibliographiques

1. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. août 2019;74(8):1457-71.
2. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1 oct 2017;119(4):362-373.e2.
3. Lange L, Koningsbruggen SV, Rietschel E. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(7):634-8.
4. Trinkle R. Gender Differences among Patients Reporting Medication Allergies. *Journal of Pharmacy Technology*. 1 mai 1999;15(3):90-3.
5. Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiróz J. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Alergia Mex*. 1 oct 2011;58(4):179-84.
6. Kongkaew C, Hann M, Mandal J, Williams SD, Metcalfe D, Noyce PR, et al. Risk Factors for Hospital Admissions Associated with Adverse Drug Events. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2013;33(8):827-37.
7. Peter JG, Lehloenya R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. juin 2017;5(3):547-63.
8. Tanno LK, Touati N, Allichon S, Martin B, Ebisawa M, Ansotegui I, et al. A Proposal from the Montpellier World Health Organization Collaborating Centre for Better Management and Prevention of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. févr 2021;9(2):676-683.e1.
9. van Dijk SM, Gardarsdottir H, Wassenberg MWM, Oosterheert JJ, de Groot MCH, Rockmann H. The High Impact of Penicillin Allergy Registration in Hospitalized Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. oct 2016;4(5):926-31.
10. Sousa-Pinto B, Araújo L, Freitas A, Delgado L. Hospitalizations in Children with a Penicillin Allergy Label: An Assessment of Healthcare Impact. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):234-8.
11. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. mars 2014;133(3):790-6.
12. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. avr 2014;69(4):420-37.
13. Mayorga C, Fernandez TD, Montañez MI, Moreno E, Torres MJ. Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy*. déc 2019;74(12):2368-81.
14. Li PH, Chung HY, Lau CS. Epidemiology and outcomes of geriatric and non-geriatric patients with drug allergy labels in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. juin 2021;27(3):192-7.

15. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy*. sept 2016;71(9):1305-13.
16. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. oct 2004;34(10):1597-601.
17. Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, Banerji A, Castells M, Finkelman FD, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. août 2015;136(2):262-271.e2.
18. Gilissen L, Spriet I, Gilis K, Peetermans WE, Schrijvers R. Prevalence of Antibiotic Allergy Labels in a Tertiary Referral Center in Belgium. *J Allergy Clin Immunol Pract*. juin 2021;9(6):2415-2425.e8.
19. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet*. 12 janv 2019;393(10167):183-98.
20. Blanca-Lopez N, Somoza-Alvarez ML, Bellon T, Amo G, Canto G, Blanca M. NSAIDs hypersensitivity: questions not resolved. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2018;18(4):291-301.
21. Farnam K, Chang C, Teuber S, Gershwin ME. Nonallergic drug hypersensitivity reactions. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(4):327-45.
22. Jurakić Tončić R, Marinović B, Lipozencić J. Nonallergic hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, radiocontrast media, local anesthetics, volume substitutes and medications used in general anesthesia. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2009;17(1):54-69.
23. Mathelier-Fusade P. Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol*. févr 2006;30(1):19-23.
24. Sovaila S, Delforge J. Enquête SiFMI 2015 : caractéristiques des patients issus des urgences hospitalisés dans 18 centres de médecine interne pendant une semaine en juillet 2015. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2015;36:A43-4.
25. Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada MC, García-Avilés C, García Nuñez I, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(3):144-55; quiz 2 p following 155.
26. Ruff C, Banayan E, Overdeck D. Patients have very limited knowledge of their contrast allergies. *Clin Imaging*. 8 août 2021;79:319-22.
27. Cooper L, Harbour J, Sneddon J, Seaton RA. Safety and efficacy of de-labelling penicillin allergy in adults using direct oral challenge: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist*. mars 2021;3(1):dlaa123.
28. Ben Fadhel N, Aroua F, Chadli Z, Ben Romdhane H, Chaabane A, Sahtout M, et al. Betalactam hypersensitivity: The importance of delabelling in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 25 avr 2021;

29. Stone CA, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. févr 2020;75(2):273-88.
30. Marwood J, Aguirrebarrena G, Kerr S, Welch SA, Rimmer J. De-labelling self-reported penicillin allergy within the emergency department through the use of skin tests and oral drug provocation testing. *Emerg Med Australas*. oct 2017;29(5):509-15.
31. Klieman P, Fredman B, Goldberg A, Confino-Cohen R. Drug allergy in hospitalized perioperative patients: the contribution of a structured questionnaire for accurate diagnosis. *Immunotherapy*. août 2013;5(8):837-41.
32. Eaddy Norton A, Broyles AD. Drug allergy in children and adults: Is it the double X chromosome? *Ann Allergy Asthma Immunol*. févr 2019;122(2):148-55.
33. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas J-F. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. févr 2006;30(1):3-11.
34. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. févr 2018;54(1):88-101.
35. Peck G, Hashim MJ, Shaughnessy C, Muddasani S, Elsayed NA, Fleischer AB. Global Epidemiology of Urticaria: Increasing Burden among Children, Females and Low-income Regions. *Acta Derm Venereol*. 22 avr 2021;101(4):adv00433.
36. Sousa-Pinto B, Cardoso-Fernandes A, Araújo L, Fonseca JA, Freitas A, Delgado L. Clinical and economic burden of hospitalizations with registration of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. févr 2018;120(2):190-194.e2.
37. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Walensky RP, Choi HK. Recorded Penicillin Allergy and Risk of Mortality: a Population-Based Matched Cohort Study. *J Gen Intern Med*. sept 2019;34(9):1685-7.
38. Huang K-HG, Cluzet V, Hamilton K, Fadugba O. The Impact of Reported Beta-Lactam Allergy in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies Requiring Antibiotics. *Clin Infect Dis*. 18 juin 2018;67(1):27-33.
39. Chen JR, Khan DA. Evaluation of Penicillin Allergy in the Hospitalized Patient: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. *Curr Allergy Asthma Rep*. juin 2017;17(6):40.
40. Confino-Cohen R, Leader A, Klein N, Pereg D, Khoury S, Perl L, et al. Drug allergy in hospitalized patients: the contribution of allergy consultation and a structured questionnaire. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158(3):307-12.

Serment d'Hippocrate

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”

Abstract

Characteristics and impact of self-reported drug allergy by inpatients: a prospective study

Self-reported drug allergies by hospitalized patients are frequent and have consequences in terms of hospital morbidity and mortality. Most of them are mislabeled and are often non-allergic hypersensitivity reactions (or intolerance). In this prospective study, we determined the characteristics of self-reported drug allergies in an internal medicine unit from November 2020 to May 2021. 5.6% hospitalized patients reported drug allergies. Most of them concerned anti-infective drugs (58.7%). For 29.3% of self-reported drug allergies, physicians reported an impact on the health care management. Among those cases 70.8% led to a use of a therapeutic alternative. Only few reported drug allergies seem to be real, because most symptoms described in the initial reaction were mild and resolved spontaneously. Six reintroductions could be performed without allergic reaction. We showed no significant difference between the length of stay, mortality and the number of transfers in intensive care unit. There are significantly ($p = 0.02867$) more women among the patients reporting allergies. This may be explained by the predisposition to inducible urticaria in the female population, as most patients described cutaneous symptoms in the initial reaction. Despite the absence of hospital morbidity associated with a drug allergy reported by the patient in our study, the implementation of simple tools could quickly eliminate a drug allergy. It could reduce drug allergy impact on treatment, by limiting prescription of a drug alternative potentially providing adverse drug reactions, selection of resistant germs or more expensive cost.