



Faculté de médecine

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Alexandra MERHEB

Née le 07/11/1996 à Aubergenville (78)

**Anaphylaxie médicamenteuse sévère : comparaison du profil
épidémiologique et de la démarche diagnostique des patients entre
hypersensibilité allergique et hypersensibilité non allergique**

Présentée et soutenue publiquement le **28 avril 2025** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT, Médecine Interne, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeure Alexandra AUDEMARD-VERGER, Médecine interne, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Minaxi PATEL, Allergologie, PH, CHU - Orléans

**Directeur de thèse : Docteur Cyrille HOARAU, Allergologie et immunologie clinique,
MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours**

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
 CLOUTOUR Nathalie Orthophoniste || CORBINEAU Mathilde | Orthophoniste |
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.
Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.
Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.
Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A l'ensemble de mon jury,

A Monsieur le Professeur MAILLOT,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie pour votre encadrement, votre bienveillance et votre gentillesse qui m'ont accompagnée lors de ma première année d'internat. Veuillez trouver ici, Monsieur le Professeur, le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur HOARAU, directeur de ma thèse,

Vous me faites l'honneur d'avoir dirigé ce travail et de siéger dans ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir encadrée pour ce travail mais également tout au long de mon internat. Soyez assuré de ma reconnaissance.

A Madame la Professeure AUDEMARD-VERGER,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. Je vous remercie grandement pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A Madame la Docteure PATEL,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury de thèse, Je vous remercie grandement pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour votre accompagnement et votre bienveillance lors de ma venue dans votre service. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A mon père, merci de m'avoir toujours soutenue et d'avoir été un exemple de courage et de persévérance.

A ma mère, merci d'avoir été un soutien infaillible, même dans les moments les plus difficiles et d'être un exemple de bienveillance et d'indépendance.

A mon frère et ma sœur, merci d'avoir toujours été à mes côtés (malgré la distance parfois), je n'aurai pas pu rêver à de meilleurs compagnons de vie.

A mes amis, qui m'accompagnent depuis plus de 10 ans,
C'est un plaisir d'évoluer à vos côtés, j'ai hâte de vivre les 10 prochaines années (et plus) avec vous.

A Alizon, qui a toujours su trouver les mots même lors des périodes de doutes et malgré la distance.
Merci de faire partie de ma vie.

A Juliette, avec qui j'ai grandi en allergologie. Je suis ravie d'avoir évolué et travaillé avec toi. Je te souhaite le meilleur pour l'avenir.

A Quentin, merci pour ta bienveillance et ton accompagnement lors des quelques mois où j'ai eu la chance de travailler avec toi.

A la promo du CoDES 2021, c'était un plaisir de commencer l'internat avec vous et de se rendre aux 4 coins de la région grand Ouest.

A mes cointernes, à ceux que j'ai croisé sur la longue route qu'est l'internat, merci d'avoir rendu les moments de travail des moments toujours agréables.

A Marie-Charlotte, Cyriaque et Marvin, merci d'avoir été les meilleurs cointernes dont j'aurai pu rêver pour mon dernier semestre en tant qu'interne.

RÉSUMÉ

Préambule :

Parmi les effets indésirables médicamenteux (EIM), les formes sévères d'hypersensibilité (HS) immédiate (HSI) ou anaphylaxie sont rares (0,2 à 3,1% en Europe) mais peuvent engager le pronostic vital³. Les mécanismes de ces HSI peuvent être IgE dépendantes (allergiques) ou IgE indépendantes (non allergiques) mais peuvent toutes les deux conduire à des formes fatales. Cependant, les formes allergiques peuvent être plus sévères et conduisent à des prises en charge différentes. Il convient de les différencier en réalisant notamment des explorations allergologiques dans des services compétents. Les explorations peuvent ainsi conduire au diagnostic positif d'HS allergique, compte tenu de tests cutanés ou biologiques ou de tests de réintroduction positifs, alors que le diagnostic d'HS non allergique est porté sur la clinique et lorsque les explorations allergologiques sont négatives. Ainsi, le diagnostic d'une HSI non allergique est généralement un diagnostic par défaut qui repose le plus souvent sur des arguments cliniques et biologiques d'infirmer l'allergie. Cependant, compte tenu de l'évolution des pratiques (modification des prises en charge diagnostiques régulière), nous avons souhaité réaliser une étude de pratique sur la démarche diagnostique et le contexte qui ont conduit au diagnostic d'HSI non allergique dans le service d'allergologie du CHRU de Tours.

Objectif de la thèse :

L'objectif de cette thèse est de comparer le profil épidémiologique et la démarche diagnostique des patients qui ont eu une anaphylaxie médicamenteuse sévère non allergique à ceux ayant eu une anaphylaxie médicamenteuse allergique.

Matériel et méthode :

Étude rétrospective observationnelle descriptive monocentrique des patients vus en hôpital de jour d'allergologie du CHRU de Tours entre le 01/01/2013 et le 31/01/2023 pour une anaphylaxie médicamenteuse sévère.

Résultats :

Les patients diagnostiqués hypersensibilité non allergique (HSNA) avaient plus fréquemment un terrain d'activation mastocytaire que ceux qui ont une allergie médicamenteuse confirmée. Les délais entre la réaction initiale et les explorations dans le service d'allergologie étaient plus longs dans le groupe HSNA. La valeur des tryptases de choc était plus basse dans le groupe HSNA que dans le groupe HSA.

Discussion et conclusion :

Le profil des patients semble différent chez les patients du groupe HSNA avec notamment un terrain d'activation mastocytaire plus important, mais avec une moindre dégranulation mastocytaire pendant la réaction d'hypersensibilité, ce qui va dans le sens d'une origine non allergique. Les délais d'exploration sont plus longs dans le groupe HSNA, ce qui interroge sur une éventuelle perte de sensibilité des tests réalisés. Par ailleurs, il y a davantage de perdus de vue dans le groupe HSNA, probablement liés à la multiplication des investigations. La conséquence est une exploration incomplète notamment pour les diagnostics différentiels comme les mastocytoses ou les hyperalphatryptasémies. Il serait donc intéressant, suite à ce travail, de modifier notre prise en charge : réduction des délais entre réaction et exploration et rechercher plus rapidement les pathologies mastocytaires non allergiques pour argumenter de la nature non allergique des HSNA.

Mots clés : Anaphylaxie médicamenteuse sévère – Hypersensibilité allergique – Hypersensibilité non allergique

ABSTRACT

Preamble :

Among drug-related adverse events, severe forms of immediate hypersensitivity (HS) or anaphylaxis are rare (0,2% to 3,1% in Europe), but can be life-threatening. The mechanism of these immediate hypersensitivities can be immunoglobulin E (IgE) dependant (allergic) or IgE independant (non-allergic) but both can lead to fatal forms. However, allergic reactions can be more severe and require different management. We should differentiate them by doing allergologic investigations in a dedicated department. We can conclude to an allergic hypersensitivity when the skin tests, biological tests or drug challenge are positive, while a diagnosis of non-allergic HS is made when these tests are negative. Thus, the non allergic diagnosis is an exclusion diagnosis because it is based on clinical arguments to rule out the allergy. However, as the medical practice evolve (regular changes in diagnostic management), we wanted to conduct a practice study on the diagnostic approach and context that led to the diagnosis of non allergic immediate hypersensitivity in the allergology department of the Tours University Hospital.

Aim of the study :

The aim of this study is to confront, in patients who experienced a severe drug-induced anaphylaxis, the epidemiological profile and allergologic investigations of patients with a diagnosis of non-allergic HS and allergic HS.

Material and Methods :

A retrospective, observational, descriptive, single-center study of patients seen in the allergy day hospital of the Tours University Hospital between 01/01/2013 and 31/01/2023 for severe drug-induced anaphylaxis.

Results :

Patients diagnosed with non-allergic hypersensitivity (NAHS) had more frequently a mast cell activation background than those with confirmed drug allergies. The time between the initial reaction and the allergy tests in the allergy department was longer in the NAHS group. Shock tryptase values were lower in the NAHS group than in the allergic hypersensitivity group.

Discussion and Conclusion :

The profile of patients seems different in those with NAHS, notably with a more significant mast cell activation background, but with less mast cell degranulation during the hypersensitivity reaction, which suggests a non-allergic origin. The exploration delays are longer in the NAHS group, raising concerns about a potential loss of sensitivity of the tests conducted, with more patients lost to follow-up in the NAHS group, likely due to the multiple investigations. The consequence is an incomplete exploration, particularly the lack of investigation into differential diagnoses such as mastocytosis or hyperalpathryptasemia. It would therefore be interesting, following this work, to modify our management : reduce the delays between the reaction and exploration and more quickly search for non-allergic mast cell pathologies to confirm NAHS.

Key words : Severe drug anaphylaxis – Allergic Hypersensitivity – Non Allergic Hypersensitivity

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

CRH : Compte rendu d'hospitalisation

DPP : Dossier patient partagé

ECG : Electrocardiogramme

EIM : Effet indésirable médicamenteux

HdJ : Hôpital de jour

HS : Hypersensibilité

HSA : Hypersensibilité allergique

HSI : Hypersensibilité immédiate

HSNA : Hypersensibilité non allergique

IDR : Intradermo réaction

IgE : Immunoglobuline E

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

OMH : Observation médicale d'hospitalisation

PCI : Produit de contraste iodé

PEG : Polyéthylène glycol

SAMA : Syndrome d'activation mastocytaire

STA : Service transversal d'allergologie

TAB : Test d'activation des basophiles

TC : Test cutané

TABLE DES MATIERES

1) INTRODUCTION	15
2) OBJECTIF	17
3) MATÉRIEL ET METHODE	17
4) RÉSULTATS	20
a) Caractéristiques générales des patients selon le caractère retenu d’HSA ou HSNA	21
b) Molécules impliquées	24
i) Anesthésie générale	24
ii) Antibiotiques	25
iii) Autres	26
c) Explorations réalisées	26
i) Tests cutanés	26
ii) Biologie	29
(1) IgE spécifiques	29
(2) TAB	31
(3) Tryptase	32
(4) Recherche génétique	33
iii) Test de réintroduction	33
5) DISCUSSION	36
6) CONCLUSION	39
Références bibliographiques	40
 ANNEXES	 42
Annexe 1 : Grade des réactions selon Ring et Messmer	42
Annexe 2 : Classification des hypersensibilités selon Gell et Coombs	42
Annexe 3 : Classification des hypersensibilités selon EAACI 2023	43
Annexe 4 : Algorithme de prise en charge des patients présentant une anaphylaxie médicamenteuse	44

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans les 2 groupes	22
Tableau 2 : Médicaments utilisés dans les 2 groupes	24
Tableau 3 : Médicaments utilisés lors des anesthésies générales dans les 2 groupes	25
Tableau 4 : Bêtalactamines utilisées dans les 2 groupes	25
Tableau 5 : Antibiotiques utilisés dans les 2 groupes	26
Tableau 6 : Explorations réalisées dans les 2 groupes	27
Tableau 7 : Résultats des TC dans les deux groupes	29
Tableau 8 : Dosage des IgE spécifiques réalisées dans les deux groupes	29
Tableau 9 : IgE spécifiques réalisées lors des explorations suite aux réactions per-anesthésiques dans les 2 groupes	30
Tableau 10 : IgE spécifiques anti-bêtalactamines et anti acide clavulanique réalisées dans les 2 groupes	
Tableau 11 : Résultats des dosages de tryptase et histamine dans les 2 groupes	33
Tableau 12 : Réintroduction dans les 2 groupes	33
Tableau 13 : Molécules réintroduites dans le groupe HSNA	34
Tableau 14 : Molécules réintroduites dans le groupe HSA	34
Tableau 15 : Diagnostic d'allergie dans le groupe HSA	35

Figures

Figure 1 : Pathways of anaphylaxis. The Journal of Allergy and Clinical immunology, volume 140/edition 2, Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine, pages 321–333, Copyright 2017	17
Figure 2 : The similarities and differences of IgE-mediated and MRGPRX2-mediated drug reactions. MRGPRX2 in drug allergy: What we know and what we do not know.	18
Figure 3: Flow chart	21
Figure 4 : Positivité des explorations dans le groupe HSA	23
Figure 5 : Explorations positives dans le groupe des HSA	27
Figure 6 : IgE spécifiques anti-Bêtalactamines positives dans les 2 groupes	31
Figure 7 : Résultats des TAB dans les 2 groupes	32

1) INTRODUCTION

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont fréquents, touchant environ 7% de la population (1). Parmi ces effets indésirables, les hypersensibilités médicamenteuses représentent 1/3 des EIM (2) et correspondent à des réponses inadaptées, imprévisibles et reproductibles en lien avec une reconnaissance anormale du système immunitaire.

Les hypersensibilités médicamenteuses peuvent être immédiates ou retardées. L'anaphylaxie définit la forme sévère d'une réaction d'hypersensibilité immédiate généralisée ou systémique sévère qui menace le pronostic vital (3) et nécessite une intervention médicale en urgence. Les symptômes d'anaphylaxie sont variés, associant éruption cutanée urticarienne, prurit palmoplantaire et/ou du cuir chevelu, œdème localisé au niveau de la face ou des voies aériennes supérieures associé ou non à une dysphagie, dysphonie, dyspnée avec parfois des sibilants, désaturation, douleurs abdominales intenses, nausées, vomissements, diarrhées, hypotension allant de la sensation de malaise jusqu'à la perte de connaissance et parfois le décès. Certaines formes particulières se manifestent par des douleurs thoraciques intenses avec modification de l'électrocardiogramme (ECG) définissant le syndrome de Kounis.

Il existe plusieurs définitions de l'anaphylaxie selon les sociétés savantes.

L'organisation mondiale en allergologie (WAO) propose de définir l'anaphylaxie selon les symptômes suivants (4) :

- Soit l'apparition simultanée d'une urticaire associée à des symptômes pulmonaires (dyspnée, bronchospasme) ou des symptômes gastro intestinaux sévères (vomissements répétés, douleurs abdominales sévères) ou des signes d'hypo perfusion périphérique (collapsus, syncope, perte d'urine).
- Soit l'apparition d'une hypotension ou d'un bronchospasme ou d'un angioœdème laryngé après l'exposition d'un allergène probable.

Le dernier avis d'expert de l'académie européenne d'allergologie (EAACI) de 2021 définit l'anaphylaxie comme très probable lorsque l'un des trois critères suivants est rempli (5) :

- Soit l'apparition rapide (de quelques minutes à plusieurs heures) d'une atteinte cutanée, muqueuse ou des deux (par exemple, urticaire généralisée, prurit ou rougeur, angioœdème) et au moins une atteinte respiratoire ou une réduction de la pression artérielle.
- Soit deux ou plusieurs des éléments suivants qui se produisent rapidement après l'exposition à un allergène probable pour ce patient (minutes à plusieurs heures) : une atteinte cutanée et/ou muqueuse ou une atteinte respiratoire ou une diminution de la pression artérielle ou symptômes associés d'hypoperfusion d'organe ou des symptômes gastro-intestinaux persistants.
- Soit une diminution de la pression artérielle après l'exposition à un allergène connu (minutes à plusieurs heures) ; pour les nourrissons et enfants faible pression artérielle systolique (spécifique à l'âge) ou diminution > à 30 % de la pression artérielle systolique de base, pour les adultes pression artérielle systolique <90 mmHg ou diminution > à 30 % par rapport à la pression de base du patient.

Dans cette définition, il n'y a pas de grade de sévérité car l'anaphylaxie est considérée comme une réaction sévère quels que soient les symptômes. Cette nouvelle présentation de l'anaphylaxie a un intérêt dans la prise en charge aiguë des hypersensibilités qui s'en retrouve simplifiée mais est finalement moins intéressante quand il s'agit de différencier les formes légères des formes modérées ou sévères.

De ce fait, la classification de Ring et Messmer reste encore utilisée afin d'évaluer la sévérité d'une anaphylaxie en différents grades de 1 à 4 (forme légère, modérée, sévère ou arrêt cardio-respiratoire) (Annexe 1).

Certains auteurs intègrent dans l'anaphylaxie le syndrome de relargage cytokiniques, bien que les symptômes, les mécanismes et les médiateurs soient différents. Ce syndrome inflammatoire est habituellement observé à la suite d'un traitement par CAR-T cell mais peut également être présent suite à d'autres traitements notamment des chimiothérapies. Il peut se manifester par une fièvre, des nausées ou vomissements, des diarrhées, une éruption cutanée, pouvant aller jusqu'à la défaillance d'organe (hypotension, désaturation, conséquence d'une hypoperfusion) (6).

En Europe, la prévalence des anaphylaxies d'origine médicamenteuse est de 0,2 à 3,1% (3). Elles représentent jusqu'à 33% des EIM suivant les études et sont en augmentation depuis plusieurs années (7).

Les médicaments sont par ailleurs cités comme la cause principale d'anaphylaxie fatale, représentant jusqu'à 60% des anaphylaxies mortelles dans certaines études (7), il est donc important de les identifier. (8)

Il existe plusieurs mécanismes aboutissant à une anaphylaxie (figure 1) : soit un mécanisme dépendant des immunoglobulines E (IgE) qui définit une hypersensibilité (HS) immédiate allergique ; soit un mécanisme indépendant des IgE ou IgG, en lien avec la voie MRGPRX2 (9), celle du complément, des systèmes de coagulation (10), de l'engagement des TLRs (11) ou en lien avec une cause pharmacologique comme pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (12), définissant une HS non allergique. Quelle que soit la voie impliquée, les symptômes d'anaphylaxie sont liés à une libération immédiate et parfois massive de médiateurs vasoactifs (histamine) par les mastocytes et les basophiles, ce qui explique pourquoi les symptômes peuvent être aussi proches voire identiques. Il existe plusieurs classifications des mécanismes des hypersensibilités : celle de Gell et Coombs datant de 1976 est la plus utilisée (Annexe 2) avec une actualisation de l'EAACI faite en 2023 (Annexe 3).

La responsabilité des IgE, définissant une hypersensibilité immédiate (HSI) allergique, implique :

- une sensibilisation préalable (13), c'est-à-dire une exposition antérieure
- des symptômes systématiques après exposition à l'allergène
- une réaction indépendante d'un effet de la dose
- des explorations allergologiques concordantes (tests cutanés, dosage d'IgE ou tests d'activation des basophiles, tests de réintroduction).

Cependant, ces éléments cliniques et biologiques ne sont pas toujours disponibles ce qui rend parfois difficile la confirmation ou l'infirmerie d'une HS allergique.

En effet, les tests cutanés (TC) ont des valeurs prédictives positive et négative variables en fonction des molécules. Les tests cutanés peuvent être faussement négatifs car certains médicaments doivent être métabolisés pour être reconnus par les IgE. A l'inverse, certains médicaments peuvent donner des tests cutanés positifs en engageant directement les MRGPRX2 au niveau cutané, sans présence d'IgE. Un test cutané positif ne signifie donc pas forcément la présence d'IgE spécifiques à la molécule testée.

De plus, les délais d'adressage parfois longs engendrent une prise en charge retardée des patients diminuant la sensibilité des tests cutanés notamment pour les bêtalactamines (14).

Compte tenu de ces aléas, le test de réintroduction représente le test de référence pour infirmer l'allergie (15). Il n'est cependant pas réalisable pour toutes les molécules et par tous les services d'allergologie, notamment pour les médicaments utilisés dans le cadre d'une anesthésie générale (hypnotiques, curares, morphiniques), compliquant la possibilité de différencier hypersensibilité immédiate allergique et non allergique.

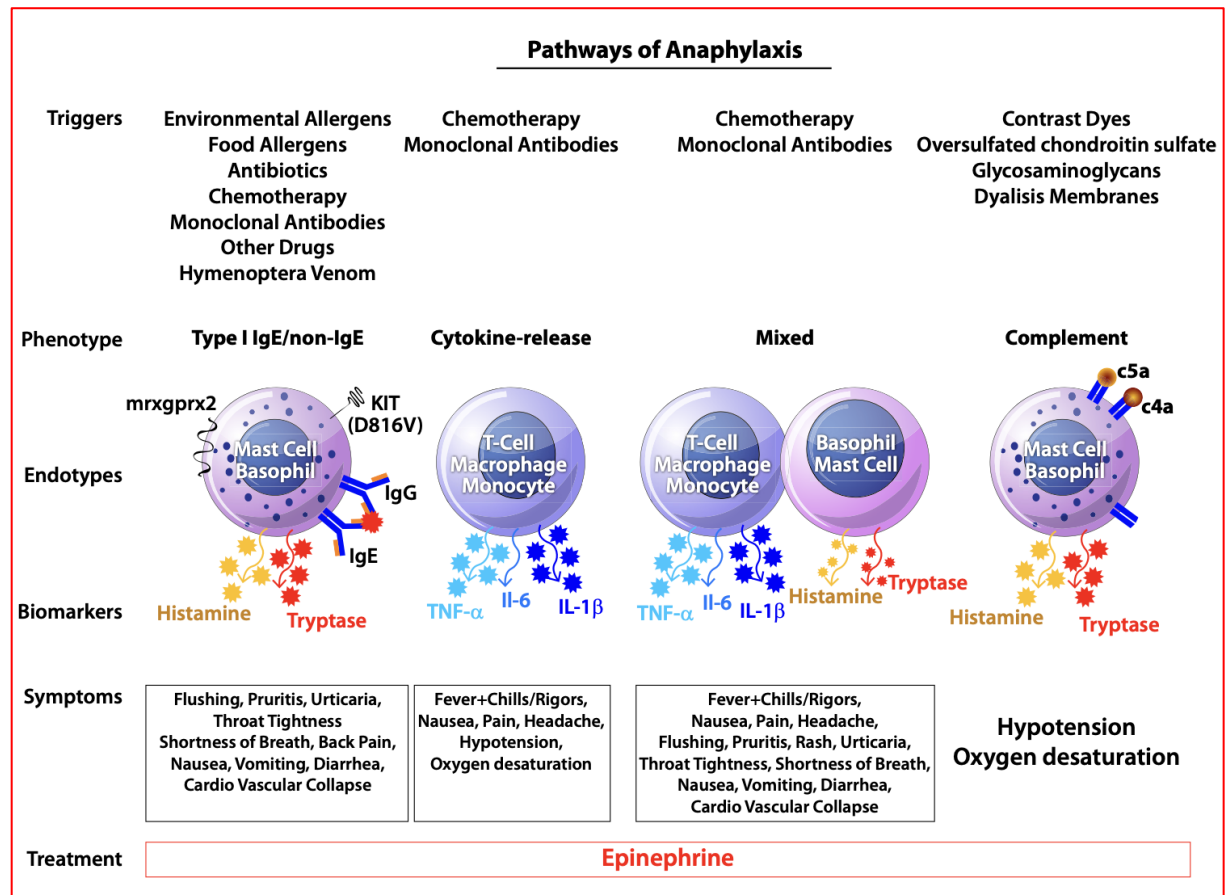


Figure 1 : Pathways of anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical immunology*, volume 140/edition 2, Castells M. *Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine*, pages 321–333, Copyright 2017

Certains facteurs comme l'âge, le sexe, les comorbidités cardiovasculaires, métaboliques ou atopiques, les infections, certains médicaments (AINS et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) notamment (7)) ou encore l'effort physique, les menstruations, l'alcool, le stress et le manque de sommeil peuvent majorer la sévérité d'une anaphylaxie quel que soit le mécanisme sous-jacent (4). Leur recherche est donc importante mais ne permettrait pas de différencier une HSI allergique ou non allergique. Certains terrains particuliers favorisent également l'activation mastocytaire non spécifique tels que l'urticaire spontanée, qui peut être chronique si elle persiste pendant plus de 6 semaines ou le syndrome d'activation mastocytaire non spécifique (SAMA) et peut expliquer des épisodes d'anaphylaxies non IgE dépendantes.

Certaines prédispositions génétiques favorisent également la survenue d'anaphylaxies sévères, sans forcément être dans le cas d'une hypersensibilité IgE dépendante telles que l'hyperalpathryptasémie héréditaire (16) ou la mastocytose (17).

Ces pathologies peuvent être identifiées par la recherche, pour l'hyperalpathryptasémie héréditaire, d'une duplication du gène TPSAB1 et pour la mastocytose par la recherche notamment de la mutation du gène *ckit* D816V et l'infiltration d'organes par des mastocytes anormaux. Certains patients présentent également des symptômes d'activation mastocytaire non spécifique (syndrome du mastocyte fragile ou « chatouilleur ») avec parfois augmentation de la tryptase basale sans pour autant être porteurs de mutations identifiées (16).

Différencier une HSI allergique d'une HSI non allergique a des conséquences cliniques pratiques sur le caractère obligatoire ou non d'une contre-indication et sur la possibilité d'une réactivité croisée avec d'autres molécules. Cependant, le diagnostic d'une HSI non allergique est le plus souvent un diagnostic par défaut qui repose dans la majorité des cas sur des arguments cliniques et biologiques d'infirmer de l'allergie.

Par ailleurs, il est important d'évoquer certains diagnostics différentiels lorsque les explorations allergologiques ne retrouvent pas d'argument pour une hypersensibilité allergique (HSA) surtout lorsqu'il existe une récurrence des réactions, notamment la dysfonction des cordes vocales (18) qui nécessite des explorations spécifiques (7), les exacerbations de pathologies respiratoires préexistantes, les pathologies neuropsychiatriques ou hématologiques entre autres (19). En effet, les explorations et les recommandations de prises en charge sont différentes des HSA.

Dans ce contexte et compte tenu de l'évolution des prises en charge diagnostiques nous avons souhaité réaliser une étude de pratiques sur le contexte et la démarche diagnostique qui ont conduit au diagnostic d'HSI non allergique.

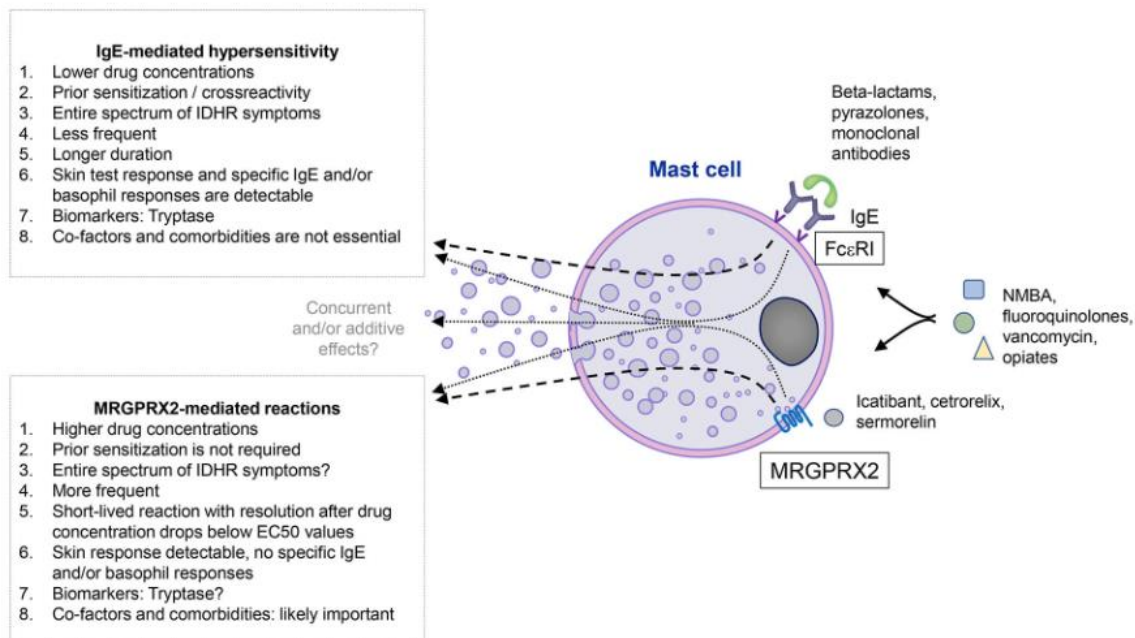


Figure 2 : The similarities and differences of IgE-mediated and MRGPRX2-mediated drug reactions. MRGPRX2 in drug allergy : What we know and what we do not know.

2) OBJECTIF

L'objectif de notre travail est de caractériser le profil épidémiologique et la démarche diagnostique des patients ayant présenté une anaphylaxie médicamenteuse sévère non allergique.

Le critère de jugement principal est de comparer le profil épidémiologique des patients qui ont eu une anaphylaxie médicamenteuse sévère non allergique à ceux ayant une anaphylaxie médicamenteuse allergique.

Le critère de jugement secondaire repose sur la comparaison de la démarche diagnostique des patients qui ont eu une anaphylaxie médicamenteuse sévère non allergique à ceux ayant une anaphylaxie médicamenteuse allergique.

3) MATÉRIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive monocentrique comparative, réalisée sur la période du 01/01/2013 au 31/01/2023 dans le service transversal d'allergologie (STA) au CHRU de Tours.

L'étude compare 2 groupes de patients vus en hôpital de jour (HdJ) pour l'exploration d'une anaphylaxie médicamenteuse sévère de grade III ou IV selon la classification de Ring et Messmer (annexe). Le premier groupe inclut les patients pour lesquels le diagnostic d'hypersensibilité non allergique a été retenu à l'issue de la prise en charge. Le 2^{ème} groupe comprend les patients pour lesquels le diagnostic d'allergie médicamenteuse a été retenu suite à des TC positifs et/ou des IgE spécifiques positives et/ou un test de réintroduction positif.

Les données ont été récupérées à partir des Observations Médicales d'Hospitalisation (OMH) et Comptes Rendus d'Hospitalisation (CRH) extraits du Dossier Patient Partagé (DPP) et anonymisés grâce au logiciel eHOP. Mots clés utilisés « anaphylaxie », « grade 3 », « grade 4 ».

Critères d'inclusion :

- Patient âgé d'au moins 18 ans lors de l'hospitalisation
- Patient vu au moins une fois en HdJ
- Réalisation d'explorations allergologiques TC +/- bilan biologique +/- test de réintroduction
- Anaphylaxie médicamenteuse
- Réaction d'hypersensibilité de grade III ou IV selon la classification adaptée de Ring & Messmer

Critères d'exclusion :

- Réaction de grade I ou II
- Anaphylaxie non médicamenteuse (venin d'hyménoptère ou alimentaire)
- Patient non vu en HdJ (pas d'OMH ou de CRH)

- Dossier non accessible
- Absence de test cutané réalisé pour la molécule impliquée

Les données suivantes ont été récupérées pour chaque patient : âge lors des explorations, sexe, date et âge lors de la réaction, grade de la réaction, molécules utilisées lors de la réaction, la présence ou non de cofacteur (prise d'AINS, consommation d'alcool, menstruations, effort physique), l'utilisation ou non d'adrénaline, les antécédents d'atopie, le délai entre la réaction et les explorations allergologiques, la date des explorations, le nombre de venues en HdJ, la réalisation ou non des explorations excipients/antiseptiques/latex si applicable, le dosage des IgE spécifiques, test d'activation des basophiles (TAB), recherche génétique, les résultats des tests cutanés, la réalisation ou non d'un test de réintroduction à la molécule impliquée ou à une alternative, les dosages de tryptases basale et de choc (réalisée habituellement entre 30 minutes et 2 heures après la réaction anaphylactique), de l'histamine, les antécédents de réaction à d'autres médicaments, d'autres allergies, les antécédents généraux (maladie cardiovasculaire, auto-immune, diabète, cancer, urticaire chronique spontanée, SAMA ou mastocytose), les traitements habituels, la récurrence de réaction suite aux explorations, l'antécédent d'urticaire spontanée ou de symptômes compatibles avec une mastocytose, le décès ou non du patient, si le décès était en lien avec une anaphylaxie, la conclusion et les propositions de prise en charge suite aux explorations allergologiques.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de BiostaTGV, XLstat, du logiciel Microsoft Excel version 2501.

Utilisation du χ^2 , t student, test de Fisher pour comparer les données des deux groupes. Le seuil de significativité de la P value a été fixé à moins de 0,05 avec un risque alpha de 5%

4) *RÉSULTAT*

Cinq cent quarante dossiers de patients ont été récupérés suite à la recherche eHOP. Trois cent cinquante sept dossiers ont été exclus car les patients avaient présenté une anaphylaxie non médicamenteuse (alimentaire ou aux venins d'hyménoptères) ou avaient présenté une anaphylaxie grade II selon Ring et Messmer. Les dossiers de 183 patients ayant présenté une anaphylaxie sévère (grades III et IV selon Ring et Messmer) médicamenteuse ont donc été récupérés. Parmi eux, 26 patients ont été exclus car soit leur dossier était inaccessible, soit qu'il s'agissait d'un doublon, soit que le patient avait présenté une anaphylaxie grade II (classée dans le courrier en grade III), pour 6 patients, le diagnostic d'hypersensibilité allergique médicamenteuse avait été posé sans la réalisation de tests cutanés à la molécule impliquée (Figure 3).

Soixante six des patients ayant présenté une anaphylaxie sévère médicamenteuse avaient des explorations négatives à l'issue des hospitalisations de jour ne permettant pas de poser le diagnostic d'allergie médicamenteuse. Ces patients ont été inclus dans le groupe des hypersensibilité non allergiques (HSNA).

Les explorations étaient positives pour 91 patients, permettant de retenir le diagnostic d'allergie médicamenteuse. Ces patients ont été inclus dans le groupe HSA.

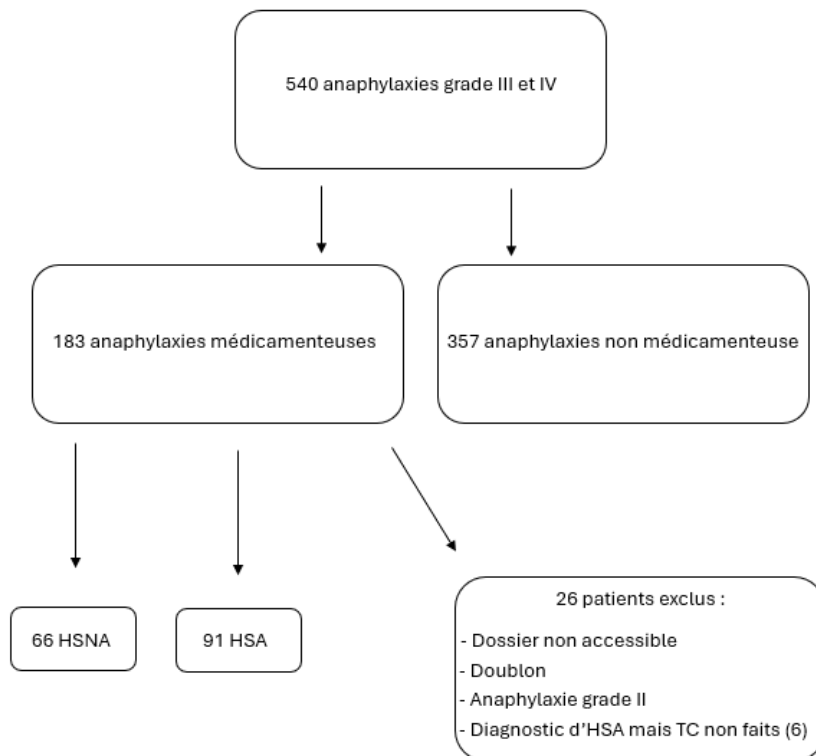


Figure 3 : Flow chart

a) Caractéristiques générales des patients selon le caractère retenu d'HSA ou d'HSNA

Les patients des deux groupes étaient comparables concernant l'âge, le sexe, le grade de la réaction, la présence de cofacteur lors de la réaction, les antécédents généraux ou d'atopie, l'utilisation d'adrénaline.

Il existe une différence significative concernant le traitement au long cours par IPP qui était plus important dans le groupe HSNA (21,2% contre 7,7% des patients ayant une HSA avec une p value 0,006) et une différence non significative concernant la corticothérapie orale au long cours : 3 patients du groupe HSNA étaient traités par corticothérapie orale (4,5%, p value 0,07), contre aucun dans le groupe HSA. La dose et la durée de la corticothérapie avant la venue en HdJ n'étaient pas connues.

Les patients du groupe HSNA avaient plus souvent des antécédents d'urticaire, de flush, de douleurs abdominales récidivantes ou de dermographisme (21% dans le groupe HSNA contre 10% dans le groupe HSA avec une p value 0,019). (Tableau 1)

	Groupe HSNA	Groupe HSA	P value (exlpo – vs +)
Age lors de la réaction (années)	48,2 (5 – 76)	48,8 (2 – 76)	0,78
Sexe F	46 (69,7%)	62 (68%)	0,86
Nombre HdJ	Moy 1,94 mediane 2 (1-4)	Moy 1,87 med 2 (1-7)	0,44
Délai entre réaction et explo (mois)	54,8 (0,25 – 600)	32,4 (0,25 – 384) 4 inconnus	0,03
Grade de la réaction			
III	63 (95%)	87 (96%)	0,96
IV	3 (5%)	4 (4%)	1
Présence de cofacteur	27 (40,9%)	28 (30,7%)	0,19
AINS	2 (3%)	0	0,09
Inf	14 (21%)	28 (30,8%)	0,18
OH	1 (1,5%)	0	0,24
Menstruations	1 (1,5%)	0	0,24
Effort	1 (1,5%)	0	0,24
Utilisation adré	35 53% (8 NC)	51 56% (19 NC)	0,70
Atopie	10 (15,2%) 1 inconnu	24 (26,4%) 4 inconnu	0,12
RCA	9 (13,6%)	16 (17,6%)	0,66
Asthme	6 (9%)	14 (15,4%)	0,33
DA	0 ?	1 (1%)	1
Allergie alimentaire	1 (1,5%)	3 (3,3%)	0,64
Antécédents :			
CV	16 (24%)	27 (29,7%)	0,45
Cancer	10 (15,2%)	17 (18,6%)	0,56
Diabète	5 (7,5%)	7 (7,6%)	0,97
MAI	2 (3%)	6 (6,5%)	0,47
UCS ou inductible	0	0	
SAMA/mastocytose	0	0	
TTT :			
Beta bloquant	7 (10,6%)	11 (12,1%)	0,8
IEC/ARA2	13 (19,7%)	16 (17,6%)	0,83
IPP	14 (21,2%)	7 (7,7%)	0,006
AntiH1	6 (9,1%)	5 (5,5%)	0,53
Neuroleptique	10 (15,2%)	13 (14,3%)	1
CTC	3 (4,5%)	0	0,07
Terrain urticaire/flush/dlr abdo/dermographisme	14 (21%)	9 (10%)	0,019
Autre allergie médicamenteuse	3 (4,5%)	2 (2,2%)	0,65
Autre allergie non médicamenteuse	4 (6%)	4 (4,4%)	0,72

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus dans les 2 groupes

Soixante seize patients sur 91 (82,4%) du groupe HSA, avaient des tests cutanés positifs dès la première venue en HdJ. Pour 1 patient, les tests cutanés réalisés lors de la première HdJ avaient provoqué une anaphylaxie grade III. Pour 2 patients, les tests cutanés étaient négatifs lors de la 1^{ère} HdJ mais les patients avaient présenté une anaphylaxie lors du test de réintroduction à la molécule impliquée. Pour 1 patient, les tests cutanés étaient négatifs lors de la 1^{ère} HdJ et positifs lors de la 2^{ème} HdJ. Pour 2 patients les tests cutanés étaient positifs lors de la deuxième HdJ pour des molécules qui n'avaient pas été testées lors de la 1^{ère} HdJ. Un patient avait présenté une réaction lors de l'accoutumance réalisée lors de la 2^{ème} HdJ. Pour 4 patients les tests cutanés étaient négatifs mais ils avaient présenté une anaphylaxie suite au test de réintroduction lors de la 2^{ème} HdJ ou lors de la 3^{ème} HdJ pour 2 patients. Pour 1 patient, les tests cutanés étaient positifs lors de la 4^{ème} HdJ. Pour un patient, les tests cutanés étaient négatifs mais les IgE spécifiques étaient positives. (Figure 4)

HdJ 1 : - TC + : 76 patients - Anaphylaxie lors TC : 1 patient - Réaction lors réintroduction : 2 patients
HdJ 2 : - TC + (non faits lors HdJ1) : 2 patients - TC + (- lors HdJ1) : 1 patient - Réaction lors accoutumance : 1 patient - Réaction lors réintroduction : 4 patients
HdJ 3 : - Réaction lors réintroduction : 2 patients
HdJ 4 : - TC + : 1 patient

Figure 4 : Positivité des explorations dans le groupe HSA

Les molécules pour lesquelles une hypersensibilité allergique a été retrouvée étaient surtout l'Amoxicilline et les autres Bêtalactamines ainsi que les curares (notamment le Suxamethonium), les autres molécules pour lesquelles une allergie a été retrouvée sont exposées dans le tableau 15.

Pour les patients chez qui le diagnostic d'allergie médicamenteuse n'a pas été posé, l'équipe d'allergologie avait conclu pour 21 patients à une hypersensibilité non spécifique, dans 20 cas

à l'absence d'allergie retrouvée (sans préjuger du mécanisme de la réaction), dans 14 cas à une réaction non allergique, dans 12 cas à une possible allergie devant l'histoire clinique compatible sans argument retrouvé lors des explorations pour confirmer celle-ci, à un syndrome d'activation mastocytaire dans un cas, une activation cytokinique dans 1 cas et pour 3 patients, des résultats discordants entre les tests cutanés et la réaction présentée ne permettant donc pas de conclure.

Dans le groupe HSNA, les propositions de prise en charge étaient pour 33 patients l'autorisation du traitement en cause pour 21 patients l'autorisation d'une alternative, pour 13 patients la contre-indication du traitement impliqué, pour 3 patients la proposition ou la réalisation d'une accoutumance, pour 10 patients il avait été proposé des explorations complémentaires (tests cutanés, biologiques ou test de réintroduction) qui n'ont finalement pas été réalisées car les patients ont été perdus de vue.

Dans le groupe HSA, la molécule impliquée était contre-indiquée pour 89 patients, 2 patients ont eu une accoutumance, 79 patients avaient une alternative médicamenteuse autorisée, 5 patients nécessitaient des explorations supplémentaires afin de proposer une alternative médicamenteuse (cutanées, biologiques ou un test de réintroduction) mais ont été perdus de vue.

b) molécules impliquées dans chaque groupe

Les AINS étaient plus souvent impliqués dans le groupe HSNA (9% contre 1,1% dans le groupe HSA avec p value 0,04). Il n'existait pas de différence significative concernant les autres médicaments ou contextes (anesthésie, antibiothérapie, injection de produit de contraste, chimiothérapie, antalgiques). (Tableau 2)

Médicaments utilisés	HSNA	HSA	P value
Anesthésie	27 (40,9%)	46 (50,5%)	0,23
ATB	30 (45%)	55 (60%)	0,07
Bétalactamines	29 (97%)	49 (89%)	0,62
PdC	8 (12%)	3 (3%)	0,054
Chimiothérapie	2 (3%)	4 (4,4%)	1
Antalgique	2 (3%)	5 (5,5%)	0,70
AINS	6 (9%)	1 (1,1%)	0,04
Autre	14 (21%)	13 (14,2%)	0,26

Tableau 2 : médicaments utilisés dans les deux groupes

i) Pour les anesthésies générales

Dans le groupe HSNA, 27 (40,9%) patients avaient eu une réaction anaphylactique lors d'une anesthésie générale, contre 46 (50,5%) patients dans le groupe des HSA (p value 0,15). Il n'existe pas de différence significative concernant les molécules utilisées lors des anesthésies générales dans les deux groupes, qu'il s'agisse des curares, des hypnotiques ou des morphiniques. (Tableaux 2 et 3)

Anesth	HSNA (27)	HSA (46)	P value
Curares	27	42	0,79
Rocuronium	3 (11,1%)	4 (8,7%)	1
Cisatracrium	1 (3,7%)	7 (15,2%)	0,14
Atracurium	14 (51,9%)	16 (34,8%)	0,26
Suxamethonium	6 (22,2%)	14 (30,4%)	0,32
Mivacurium	1 (3,7%)	0	0,39
Molécules non connues	2	1	0,56
Hypnotiques	38	80	
Propofol	14 (51,9%)	31 (67,4%)	0,84
Diprivan	6 (22,2%)	10 (21,7%)	0,62
Midazolam	2 (7,4%)	14 (30,4%)	0,09
Ketamine	16 (59,3%)	22 (47,8%)	0,11
Etomidate	0	3 (6,5%)	0,55
Morphiniques	19 (70,3%)	41 (89,1%)	0,52
Sufentanyl	15 (32,6%)	33 (71,7%)	0,16
Fentanyl	0	3 (6,5%)	0,54
Morphine	2 (7,4%)	0	0,09
Remifentanyl	2 (7,4%)	5 (10,9%)	1

Tableau 3 : Médicaments utilisés lors des anesthésies générales dans les 2 groupes

ii) Pour les antibiotiques

Dans le groupe HSNA, 30 des 66 (45,5%) patients avaient reçu un antibiotique avant leur anaphylaxie (dont 29 une Bêtalactamine). Dans le groupe HSA, 55 (60,4%) avaient reçu un antibiotique (dont 49 une Bêtalactamine) avec une p value 0,07. (Tableau 2)

Bêtalactamines	HSNA (29)	HSA (49)	P value
Amoxicilline	3	18	0,022
Augmentin	9	17	0,93
Cefuroxime	5	2	0,09
Cefixime	0	1	1
Ceftriaxone	0	3	0,29
Cefazoline	9	10	0,43
Pénicilline (molécule non connue)	2	0	0,13

Tableau 4 : Bêtalactamines utilisées dans les 2 groupes

L'Amoxicilline était plus souvent impliquée chez les patients du groupe HSA (18 cas) que dans le groupe HSNA (3 cas, p value 0,022). Il n'existe pas de différence significative concernant les autres Bêtalactamines utilisées. (Tableau 4)

Les autres antibiotiques utilisés sont reportés dans le tableau 5. Les patients avaient parfois reçu plusieurs antibiotiques simultanément. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes concernant ces molécules.

Autres ATB	HSNA	HSA
Pyostacine	0	2
Métronidazole	0	1
Vancomycine	1	0
Ciprofloxacine	0	1
Levofloxacine	1	1
Clindamycine	1	0
Gentamycine	1	0

Tableau 5 : Antibiotiques utilisés dans les 2 groupes

iii) Autres

Les autres médicaments utilisés lors des réactions étaient en majorité les produits de contraste, les chimiothérapies, les antalgiques, les AINS, pour certains patients d'autres médicaments avaient été utilisés (IPP, corticoïdes, colorants, solutions pour perfusion (Vialebex®, Gélofusine®, Voluven®), anti-histaminique H2, anxiolytiques, anticoagulants, antiémétiques, atropine, pommade HEC, acide tranexamique, sulprostone, anti-convulsivant, G-CSF. Il n'y avait pas de différence significative pour l'utilisation de ces traitements dans les deux groupes.

c) Explorations réalisées dans chaque groupe

Le délai entre la réaction et la prise en charge en HdJ pour explorations dans le service d'allergologie était significativement moins long dans le groupe HSA : en moyenne 32,4 mois contre 54,8 mois (p value 0,03) dans le groupe HSNA.

Quinze patients (22,7%) ont été perdus de vue dans le groupe HSNA contre 5 (5,5%) dans le groupe des HSA avec une p value 0,0014.

Il n'existe pas de différence concernant le nombre de venues en HdJ pour les deux groupes de patients.

Les explorations allergologiques usuelles comprennent les TC, les examens biologiques (IgE spécifiques, TAB) qui permettent de mettre en évidence des hypersensibilités IgE dépendantes. Nous nous aidons également des recherches génétiques (recherche de duplication du gène TPSAB1 et mutation du gène ckit D816V) qui mettent en évidence des terrains particuliers d'activation mastocytaire, pouvant expliquer un antécédent d'anaphylaxie sévère sans argument pour une hypersensibilité IgE dépendante lors des explorations allergologiques.

i) Tests cutanés

Des tests cutanés ont été réalisés pour chaque patient en HdJ d'allergologie. Ils sont réalisables en prick test pour la majorité des médicaments, en intradermoréaction (IDR) pour les médicaments disponibles sous forme injectable. Les tests cutanés aux AINS ne sont pas réalisés dans le STA du CHRU de Tours car ils ne sont pas indiqués en première intention devant la faible probabilité d'un mécanisme IgE dépendant (20).

Il existe une différence non significative entre la proportion de tests cutanés réalisés pour les antiseptiques/colorants entre les deux groupes (54% dans le groupe HSNA contre 83% dans le groupe HSA, p value 0,18). Il n'existe pas de différence quant à la fréquence de réalisation des TC au latex dans les deux groupes.

	HSNA	HSA	P value
TC latex non faits	8 (17%) NA 18	10 (17%) NA 32	0,97
TC antiseptiques/colorants non faits	25 (54%) NA 20	49 (83%) NA 32	0,18
TC excipients faits	1	5	0,40
Test de réintroduction Molécule impliquée	22 (33,3%)	17 (18,7%)	0,036
Test réintro alternative	22 (33,3%)	38 (41,8%)	0,28
TAB	14 (21,2%)	5 (3,33%)	0,0004
Résultat TAB			
Positif	3	0	
Douteux	4	2	
Neg	8	2	
Résultats non accessibles	2	1	
Recherche génétique	0	1	0,39
Perdus de vue	15 (22,7%)	5 (5,5%)	0,0014

Tableau 6 : Explorations réalisées dans les 2 groupes

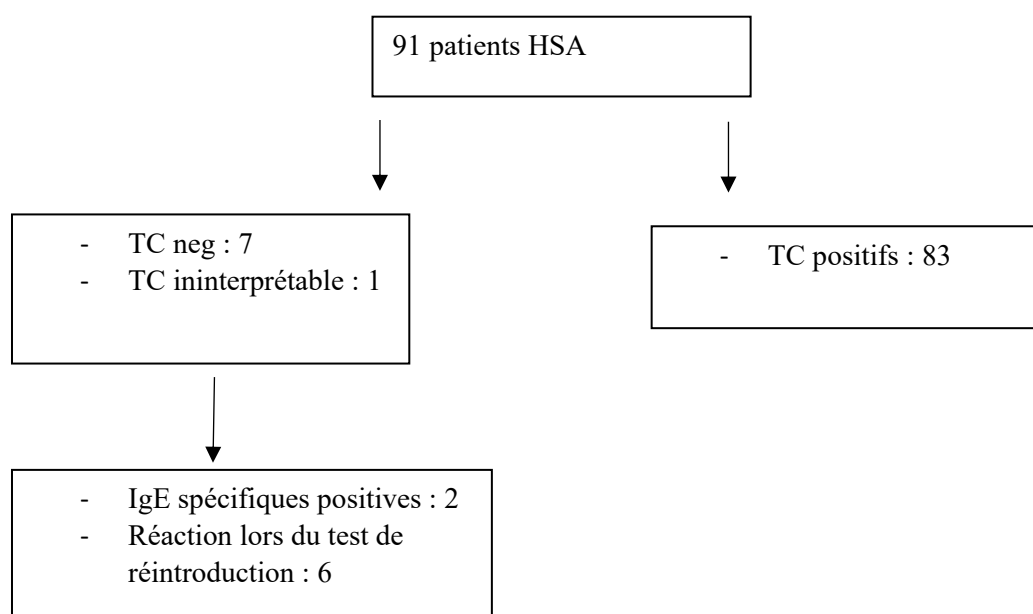


Figure 5 : Explorations positives dans le groupe des HSA

TC	HSNA		HSA	
Curares	+	douteux	+	douteux
Suxamethonium	1	2	17	
Rocuronium		1	6	
Tracrium		2	8	2
Cisatracrium			12	1
Mivacron			4	
Morphiniques				
Morphine		1		
Sufentanyl			1	
Fentanyl				
Remifentanyl		1		
Anesth locaux				
Lidocaine				
Ropivacaine				
Articaine				
Hypnotiques				
Propofol			1	
Diprivan				
Ketamine		2	1	2
Midazolam			1	
Tiaprotilal				
Thiopental				
Etomidate				
Antibiotiques				
Amoxicilline			25	
Augmentin			6	
Penicilline A			1	
Penicilline G			1	
Cefazoline			6	
Cefixime			1	
Ceftriaxone			3	
Cefuroxime			4	
Cefotaxime			1	
Tazocilline				
Flagyl				
Ciprofloxacine			1	
Levofloxacine			1	
IPP				
Pantoprazole			1	
Oméprazole				
Lansoprazole				
Esoméprazole				
PCI				
Iomeron				
Ultravist				
Omnipaque			1	
Xenetix				
Visipaque				
Chimio/immuno				

Oxaliplatine			1	
Carboplatine			1	
Taxol				
Pembrolizumab				
Bleu de patenté			2	
Ranitidine			1	
Ondansetron			3	
Latex			1	
Pommade HEC			1	
Movicol			1	
Colopeg			1	
Gelofusine			1	
Antiseptiques				
Chlorhexidine		1	1	
Povidone iodée			1	
Pholcodine			3	

Tableau 7 : Résultats des TC dans les deux groupes

Les tests cutanés étaient positifs pour un seul patient dans le groupe HSNA mais pour une molécule qui n'avait pas été utilisée lors de la réaction du patient. Les tests cutanés étaient parfois douteux notamment pour les curares, les morphiniques, les hypnotiques, la chlorhexidine.

(Tableau 7)

Dans le groupe HSA, les TC étaient positifs notamment pour les curares, les bêtalactamines, la pholcodine, deux patients avaient des tests positifs pour le bleu de patenté, d'autres patients avaient des tests positifs pour les antiseptiques, des sels de platine, les antiémétiques, les hypnotiques, le polyéthylène glycol (PEG), en cohérence avec les molécules reçues lors de la réaction et ayant donc permis de poser le diagnostic d'hypersensibilité IgE dépendante.

(Tableau 7)

ii) Biologie

1. IgE spécifiques :

Les IgE spécifiques sont généralement réalisées en complément des tests cutanés. Elles ne sont disponibles que pour certains médicaments et ne peuvent donc pas être faites pour toutes les molécules.

	HSNA	HSA	P value
IgE spécifiques	31 (46,9%)	59 (64,8%)	0,025
Médicament	38 (57,6%)	74 (81,3%)	0,001
Alpha gal	5 (7,6%)	1 (1,1%)	0,017
Aliment	7 (10,6%)	7 (7,7%)	0,52

Latex	18 (27,2%)	32 (35,2%)	0,29
Antiseptique	3 (4,5%)	1 (1,1%)	0,12

Tableau 8 : Dosage des IgE spécifiques réalisés dans les deux groupes

Les IgE spécifiques pour les médicaments étaient plus souvent réalisées dans le groupe avec des explorations positives (81,3% contre 57,6%, p value 0,001). Les IgE spécifiques alpha gal ont été plus souvent réalisées dans le groupe avec des explorations négatives (5 dosages vs 1 dosage p value 0,017) (Tableau 8).

Il existe une différence significative dans la fréquence des dosages d'IgE spécifiques anti-suxamethonium qui est plus importante dans le groupe HSA. Les IgE anti-suxamethonium étaient d'ailleurs plus souvent positives dans ce groupe (34% vs 9,5% dans le groupe HSNA avec une p value de 0,036). Il existe une différence non significative concernant les dosages des IgE anti-ammonium quaternaire, il n'y a pas de différence significative dans la fréquence de réalisation des autres IgE spécifiques (pholcodine, latex, chlorhexidine) ou des résultats pour les autres dosages (Tableau 9).

IgE spé	HSNA (27)	HSA (42)	P value
Suxamethonium	21 (77,8%)	41 (97,6%)	0,008
Suxamethonium +	2 (9,5%)	14 (34%)	0,036
Ammonium quaternaire	23 (85%)	41 (97,6%)	0,052
AQ +	6 (26%)	21 (51%)	0,05
Pholcodine	22 (81%)	36 (85,7%)	0,64
Pholcodine +	8 (36%)	21 (58%)	0,10
Latex	18	32	0,39
Latex +	3	5	0,92
Chlorhexidine	3	1	0,12
Chlorhexidine +	0	0	

Tableau 9 : IgE spécifiques réalisées lors des explorations suite aux réactions per-anesthésiques dans les deux groupes

IgE spé	HSNA	HSA	P value
Amoxicilline	17	40	0,028
Amoxicilline +	6 (35%)	18 (45%)	0,57
Penicilline V	13	32	0,049
Penicilline V +	3 (23%)	12 (37,5%)	0,49
Penicilline G	14	32	0,075
Penicilline G +	4 (28,6%)	10 (31,3%)	1
Ampicilline	13	35	0,014
Ampicilline +	4 (30,7%)	10 (28,6%)	1
Cefaclor	17	38	0,23
Cefaclor +	2 (11,8%)	9 (23,7%)	0,47
Acide clavulanique	0	1	

Acide clavulanique +	0	0	
-------------------------	---	---	--

Tableau 10 : IgE spécifiques anti-bêtalactamines et anti-acide clavulanique réalisées dans les deux groupes

Concernant les bêtalactamines, les IgE spécifiques anti-amoxicilline et anti-ampicilline étaient plus souvent réalisées dans le groupe des HSA, il n'y avait pas de différence dans la fréquence de réalisation des autres IgE spécifiques disponibles pour les bêtalactamines (Pénicilline G, Pénicilline V, Céfaclor). Il n'y avait par ailleurs pas de différence significative concernant la positivité des IgE spécifiques dans les deux groupes ($> 0,10$ kUA/L), les valeurs maximales des IgE spécifiques anti-amoxicilline sont cependant plus élevées dans le groupe HSA. (Figure 9)

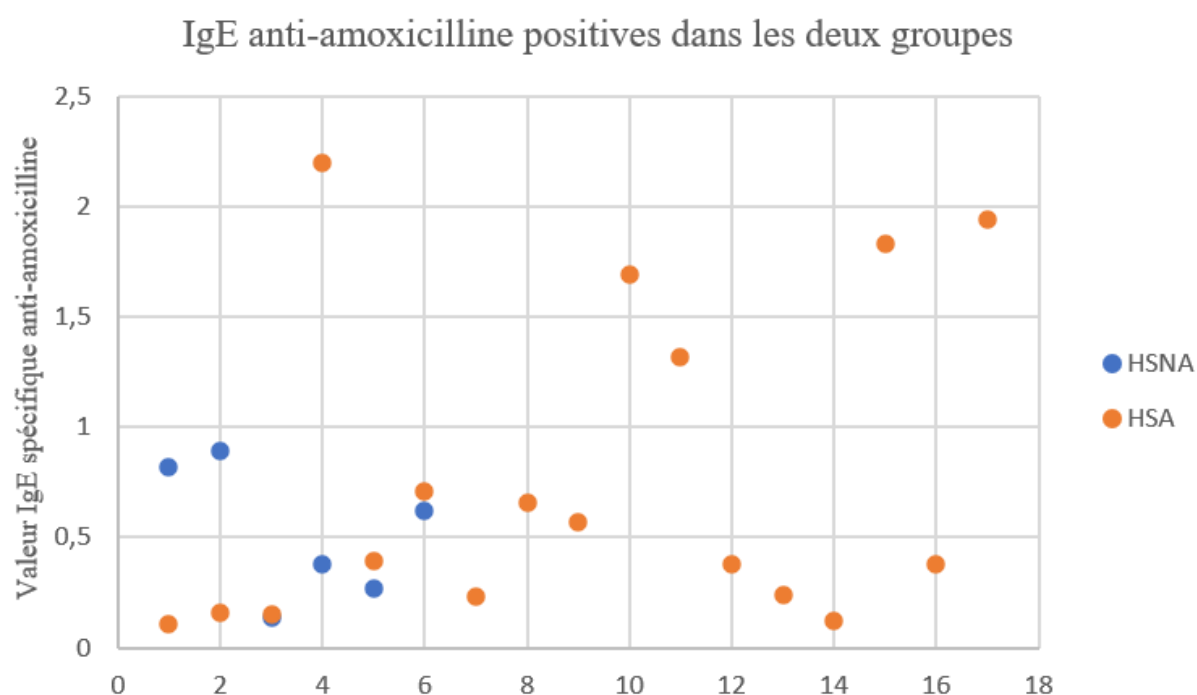


Figure 6 : valeurs des IgE spécifiques anti-amoxicilline positives dans les 2 groupes (exprimées en kUA/L)

2. Test d'activation des basophiles

Les TAB étaient plus souvent réalisés dans le groupe HSNA (14 dosages contre 3 dans le groupe des HSA avec une p value 0,0004). Les TAB avaient été réalisés pour les curares, les antibiotiques, les AINS, les produits de contraste iodés (PCI), les hypnotiques, le Paracétamol, la Chlorhexidine.

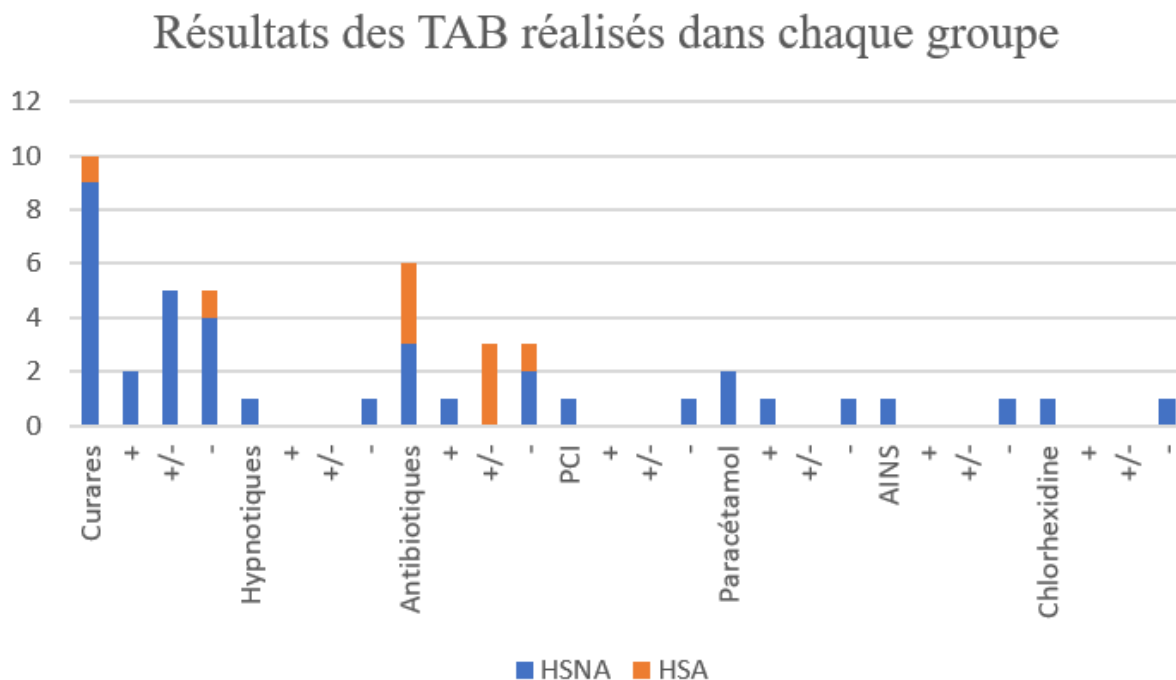


Figure 7 : Résultats des TAB dans les deux groupes (+/- = douteux)

Aucun des TAB réalisés dans le groupe des HSA n'est revenu positif aux molécules testées. Dans le groupe des HSNA, le TAB était parfois positif à une molécule qui n'avait pas été utilisée lors de la réaction. Pour 2 patients chez qui des TAB avaient été faits, les résultats n'ont pas pu être récupérés car ils n'étaient pas disponibles sur le dossier anonymisé des patients. (Figure 7vc)

3. Tryptase

La tryptase de choc doit être dosée entre 30 minutes et 2 heures après une anaphylaxie afin de mettre en évidence une dégranulation mastocytaire. La dégranulation est définie par une tryptase de choc supérieure ou égale à la tryptase basale x 1,2 + 2. La tryptase basale doit être dosée au moins 24 heures après un évènement anaphylactique. La tryptase basale normale est définie par une valeur < 8,4 µg/L, elle peut être augmentée en dehors de toute dégranulation ou pathologie mastocytaire notamment en cas d'insuffisance rénale ou de pathologies hématologiques (21).

La tryptase de choc était significativement plus élevée dans le groupe des HSA que dans le groupe des HSNA (en moyenne 49,96 µg/L contre 19,72 µg/L respectivement avec une p value à 0,0002), à noter que le dosage de la tryptase de choc dans le groupe des HSNA avait été moins souvent réalisé que dans le groupe des HSA. Les tryptases basales étaient par ailleurs comparables dans les deux groupes (Tableau 11).

	HSNA	HSA	P value
Tryptase basale (moy)	5,593 (1,82 – 21,9) 9 non dosé	5,20 (1,45 – 20,6) 10 non dosé	0,78
Tryptase de choc (moy)	19,72 (1,67 - 141) 40 non dosé (60%)	49,96 (2,35 – 200) 40 non dosé (44%)	0,0002
Histamine (moy)	25,46 (1,6 – 100) 61 non dosé (92,4%)	82 (43,9 – 100) 86 non dosé (94,5%)	0,067

Tableau 11 : Résultats des dosages de tryptase et histamine dans les deux groupes

4. Recherche génétique

Les explorations génétiques (recherche d'hyperalphatryptasémie héréditaire, mutation ckit D816V) n'ont été réalisées que chez un patient dans le groupe de patients avec des explorations positives, une duplication du gène TPSAB1 avait été retrouvée pour ce patient. Aucun dosage n'a été réalisé dans le groupe avec des explorations négatives. Il n'existait pas de différence du nombre de recherches génétiques dans les deux groupes.

iii) Test de réintroduction

Le test de réintroduction est le test de référence pour infirmer une hypersensibilité allergique. Il est réalisé sous surveillance hospitalière dans le service d'allergologie avec des protocoles validés pour chaque molécule. Les tests de réintroduction à la molécule utilisée avaient été plus souvent réalisés dans le groupe HSNA (21 patients contre 16 patients dans le groupe avec des explorations positives, p value 0,04).

Dans le groupe HSA, 9 patients sur 16 avaient présenté une réaction, parfois sévère, lors du test de réintroduction, ayant permis de poser le diagnostic d'hypersensibilité allergique alors qu'un seul patient avait présenté un prurit isolé lors d'un test de réintroduction dans le groupe HSNA (p value 0,0007). Il n'existe pas de différence significative entre la fréquence de réalisation des tests de réintroduction aux alternatives des médicaments impliqués entre les deux groupes (Tableau 12).

Dans le groupe HSNA, un patient avait présenté un prurit isolé suite au test de réintroduction de la molécule impliquée, sans autre signe associé.

Nombre de test de réintroduction	HSNA	HSA	P value
Molécule impliquée	21 (31,8%)	16 (17,5%)	0,04
Réaction	1 (4,8%)	9 (56%)	0,0007
Accoutumance	2	2	
Alternative	22 (33,3%)	41 (45%)	0,18
Réaction	0	2 (4,9%)	0,54

Tableau 12 : Réintroduction dans les deux groupes

Groupe HSNA	Test réintro / accoutumance (A)	Réaction lors TR molécule suspecte	Autre molécule suspecte	Alternative	Réaction lors TR alternative
1	Paracétamol	Prurit	Non	Non	
2	Bupivacaine	Non	Oui	Amoxicilline	Non
3	Aspirine	Non	Non	Non	
4	Cefuroxime	Non	Oui	Non	
5	Gentamycine	Non	Oui	Non	
6	Paracetamol, Ketoprofene, Cefuroxime	Non	Oui	Prednisolone	Non
7	Cefazoline	Non	Oui		
8	Amoxicilline	Non	Non	Non	
9	Amoxicilline	Non	Non	Non	
10	Amoxicilline	Non	Non	Non	
11	Carboplatine ^A	Non	Non ?	Non	
12	Amoxicilline	Non	Oui	Prednisolone	Non
13	Augmentin	Non	Oui	Non	
14	Zarzio ^A	Non	Non		
15	Céfazoline	Non	Oui	Non	
16	Céfazoline	Non	Oui	Non	
17	Céfazoline	Non	Oui	Non	
18	Céfazoline	Non	Oui	Non	
19	Céfazoline	Non	Oui	Non	
20	Celebrex	Non	Non	Non	
21	Cefuroxime	Non	Oui	Non	
22	Céfazoline	Non	Oui	Non	
23	Flurbiprofène	Non	Oui	Non (autre molécule déjà réintroduite)	

Tableau 13 : Molécules réintroduites dans le groupe HSNA. (Test de réintroduction = TR)

Groupe HSA	Test réintro/ Accoutumance (A)	Réaction lors TR molécule suspecte	Autre molécule suspecte	TR alternative	Réaction lors TR alternative
1	Carboplatine ^A	Grade III	Non	Non	
2	Cefazoline	Non	Oui	Non	
3	Cefuroxime	Non	Oui	Non	
4	Amoxicilline	Grade III	Non	Oui	Non
5	Amoxicilline	Grade III	Non	Non	
6	Cefazoline	Non	Oui	Non	
7	Doliprane	Non	Oui	Oui	Non

8	Metronidazole	Grade I	Oui	Non	
9	Amoxicilline	Grade III	Non	Oui	Non
10	Chlorhexidine	Non	Oui	Oui	Non
11	Oxaliplatine ^A	Grade I	Non	Non	
12	Xylocaine	Non	Oui	Non	
13	Paracétamol	Non	Oui	Non	
14	Paracétamol	Grade II	Non	Non	
15	Ceftriaxone	Grade II	Non	Oui	Non
16	Amoxicilline	Non	Oui	Non	
17	Xenetix	Grade I	Oui	Oui	Non
18	Xylocaine	Non	Oui	Non	

Tableau 14 : Molécules réintroduites dans le groupe HSA

Molécule	Diagnostic d'HSA
Amoxicilline	28
Suxamethonium	17
Cisatracrium	13
Tracrium	11
Rocuronium	7
Cefazoline	7
Penicilline	5
Pholcodine	4
Cefuroxime	3
Mivacron	3
Ondansétron	3
Ceftriaxone	2
Hypnovel	2
Bleu de patenté	2
Carboplatine	2
Céphalosporine	1
Augmentin	1
Cefixime	1
Pyostacine	1
Ciprofloxacine	1
Levofloxacine	1
Métronidazole	1
Ketamine	1
Propofol	1
Latex	1
Ranitidine	1
Oxaliplatine	1
PEG	1
Gelofusine	1
Ketoprofène	1
Pommade HEC	1
Omnipaque	1
Xenetix	1
Paracétamol	1

Pantoprazole	1
--------------	---

Tableau 15 : Diagnostic d'allergie dans le groupe HSA

5) DISCUSSION

Des recommandations existent pour la prise en charge diagnostique des hypersensibilités et proposent la réalisation de tests cutanés, IgE, TAB et des tests de réintroduction selon les molécules et les risques de réaction sévère (voir algorithme BL du service (celui que nous avons mis à jour). Cependant, il n'existe pas d'algorithme spécifique pour confirmer une hypersensibilité immédiate non allergique ou positionner les examens complémentaires notamment pour rechercher les maladies mastocytaires non allergiques (il n'existe pas de recommandation actuellement pour la recherche de mastocytoses ou de l'hyperalphatryptasémie héréditaire). Ce travail avait pour ambition d'étudier de manière rétrospective les caractéristiques épidémiologiques des HSNA et d'identifier la démarche diagnostique qui a conduit à retenir l'absence d'allergie ainsi que celle qui a conduit à rechercher une maladie mastocytaire non allergique.

Cependant, lors de la récupération des dossiers informatisés pour ce travail, l'utilisation de mots clés a probablement induit un biais dans l'exhaustivité des données récupérées, ce qui doit donc conduire à la prudence sur les conclusions à porter sur ce travail.

Les patients du groupe HSNA étaient plus souvent traités par IPP que les patients du groupe HSA. La prise d'IPP est considérée comme un cofacteur et peut donc favoriser ou aggraver des réactions anaphylactiques, qu'elles soient IgE dépendantes ou non. Le traitement par IPP était rapporté comme traitement habituel lors de la venue en HdJ. Cependant, nous n'avons pas d'information concernant la prise ou non de ce traitement lors de la réaction. Nous pouvons préjuger que lorsque la réaction était récente, le traitement était probablement déjà pris lors de la réaction mais lorsque la réaction était ancienne, nous n'avons aucune certitude concernant la prise ou non du traitement par IPP.

Un plus grand nombre de patients avait des antécédents d'urticaire spontanée, de flushs, de douleurs abdominales ou de dermographisme qui font partie des symptômes retrouvés chez les patients ayant un terrain d'activation mastocytaire non spécifique, qui sont donc plus à risque de présenter des anaphylaxies sans allergie.

Cette étude étant rétrospective, il existe un biais concernant les informations sur les symptômes d'activation mastocytaire qui ont été récupérées. En effet il est possible que ces informations n'aient pas été demandées pour chaque patient, notamment pour les patients qui avaient été vus dans le STA avant les années 2020 alors que cette notion était peu explorée.

Les délais de prise en charge entre la réaction et les explorations allergologiques dans le STA étaient significativement plus longs dans le groupe HSNA que HSA avec respectivement 54,8 mois et 32,4 mois. Ce délai peut expliquer une perte de sensibilité lors de la réalisation des tests cutanés qui est bien décrit notamment pour les bêtalactamines (14), les tests cutanés et biologiques peuvent donc être négatifs malgré une hypersensibilité IgE dépendante. En cas de tests cutanés négatifs, notamment pour les curares, il est conseillé de renouveler les tests cutanés à plusieurs semaines d'intervalle (22). C'est la raison pour laquelle les patients sont revus dans

le STA afin de renouveler les tests cutanés et/ou biologiques pour ne pas ignorer une allergie. Nous avons pu retrouver 3 cas de resensibilisation aux bêtalactamines après une nouvelle série de TC puis de tests de réintroduction pour des patients qui avaient été explorés entre 3 et 18 ans après la réaction initiale, ce qui justifie en cas de délais long de renouveler les tests.

Les tests cutanés étaient par ailleurs positifs pour 79,1% des patients du groupe HSA lors de la première venue en HdJ. De plus, les délais plus longs de prise en charge entraînent probablement un biais de mémorisation. Les symptômes exacts ainsi que les délais d'apparition et de régression, la présence ou non de cofacteur, les médicaments utilisés lors de la réaction ne sont pas forcément rapportés avec précision.

Un plus grand nombre de patients ont été perdus de vue dans le groupe HSNA (22,7% dans le groupe HSNA contre 5,5% dans le groupe HSA), ne permettant pas de renouveler ou de poursuivre les explorations allergologiques empêchant donc parfois de ne pas conclure à une absence d'allergie. En effet dans le groupe HSNA, seulement 31,5% des patients ont réalisé un test de réintroduction avec la/les molécule(s) impliquée(s) malgré des tests cutanés négatifs pour la majorité de ces patients. L'hypersensibilité allergique n'a donc pas été formellement infirmée chez la plupart de ces patients. Pour les patients qui avaient reçu plusieurs médicaments avant l'anaphylaxie médicamenteuse, il convient donc de réaliser, si possible, des tests de réintroduction pour chacune des molécules, multipliant donc le nombre d'HdJ. De plus, certaines molécules ne peuvent être réintroduites dans tous les centres compétents en allergologie. C'est le cas des curares et des hypnotiques notamment, qui nécessitent la coopération des anesthésistes et des allergologues (15).

Au niveau biologique, les IgE spécifiques pour les médicaments étaient plus souvent réalisées dans le groupe HSA. Il s'agit de tests réalisés en routine, ils auraient donc dû être réalisés aussi fréquemment dans les deux groupes. C'est le cas notamment pour les IgE spécifiques anti-suxaméthonium qui ont été dosées dans 97,6% des cas de réaction per-anesthésique dans le groupe HSA contre 77,8% dans le groupe HSNA. Ces IgE étaient dosées dans le groupe HSA même lorsque le suxaméthonium n'avait pas été utilisé lors de la réaction. Nous aurions donc dû observer une proportion similaire de dosage dans les deux groupes. Cependant, la cinétique non immédiate dans les 5 minutes après l'induction du curare n'est pas en faveur d'une hypersensibilité IgE dépendante concernant les curares et peut expliquer pourquoi les médecins ne la demandent pas systématiquement si le délai est > 15 – 20 mn. Dans le cadre d'une allergie IgE dépendante (avec anaphylaxie à l'induction) les IgE sont retrouvées plus souvent car les allergies aux curares sont fréquentes. En effet, elles représentent la 1^{ère} cause des allergies peranesthésiques (23). Cela explique pourquoi ces IgE spécifiques étaient plus souvent positives dans le groupe HSA (34% contre 9,5% dans le groupe HSNA). Les IgE spécifiques alpha gal ont été plus souvent dosées dans le groupe HSNA. Chez ces patients le bilan avait donc également pour but de rechercher une allergie alimentaire (une seule patiente avait réagi suite à la prise d'un AINS parmi les patients chez qui les IgE spécifiques alpha gal ont été réalisées). L'allergie à l'alpha gal devrait également être recherchée en cas d'anaphylaxie suite à l'utilisation de Gelofusine. Il existe de nombreux diagnostics différentiels non allergiques concernant les réactions per-anesthésiques comme le surdosage en agents anesthésiques, l'effet vasodilatateur du bloc neuro-axial, l'hyperréactivité des voies aériennes ou un asthme non contrôlé notamment (24). Les IgE spécifiques anti-amoxicilline et anti-ampicilline ont été plus souvent dosées dans le groupe HSA, sans différence concernant les résultats entre les deux

groupes. La réalisation moins fréquente des IgE spécifiques anti-médicaments dans le groupe HSNA peut être due à des oublis lors de la prise en charge, ou devant une histoire clinique peu en faveur (délai, contexte, dose), des tests cutanés négatifs, voire un test de réintroduction avec une bonne tolérance, une orientation vers une cause non IgE dépendante rendant le dosage moins pertinent.

Les TAB ont été plus souvent réalisés dans le groupe HSNA (14 dosages contre 3 dans le groupe des HSA). Dans le groupe HSNA, les résultats étaient en majorité douteux ou négatifs. Lorsqu'ils étaient positifs, il ne s'agissait pas d'une des molécules impliquées lors de la réaction, rendant le résultat peu contributif. Dans le groupe HSA, les résultats étaient douteux ou négatifs n'ayant pas empêché par la suite de conclure à une hypersensibilité IgE dépendante. Il est important de noter que les TAB sont réalisés au CHU d'Angers lorsqu'ils sont prélevés au CHRU de Tours, ce qui pourrait altérer les conditions pré-analytiques et rendre le dosage moins fiable.

La tryptase de choc était plus élevée dans le groupe HSA avec une valeur moyenne de 49,95 µg/L que dans le groupe HSNA avec une valeur moyenne de 19,72 µg/L. La tryptase de choc avait été moins souvent dosée dans le groupe HSNA. En effet, les patients et les médecins qui les prennent en charge n'ont pas forcément accès à un laboratoire lors de la réaction ou n'ont simplement pas été sensibilisés à l'intérêt de réaliser l'analyse. Ainsi, même dans les services d'urgence ou d'hospitalisation, ce dosage n'est malheureusement pas fait systématiquement. L'absence d'augmentation de la tryptase de choc oriente vers une réaction qui n'est pas d'origine allergique. Un diagnostic différentiel doit être évoqué en cas de suspicion d'anaphylaxie sans dégranulation mise en évidence par le dosage de la tryptase de choc. La tryptase de choc n'avait par ailleurs peut-être pas été dosée pour certains patients devant des symptômes isolés ou qui étaient peu évocateurs d'une anaphylaxie. Les tryptases basales sont comparables et inférieures à la norme supérieure dans les deux groupes. La tryptase basale n'a pas été dosée chez 9 patients du groupe HSNA (soit 14%) contre 10 patients (11%) dans le groupe HSA. Par ailleurs, 5 patients du groupe HSNA avaient une tryptase basale > 8,4 µg/L et ne se sont pas vu proposer de recherche génétique de duplication du gène TPSAB1 ou de mutation du gène ckit D816V. Cela peut être lié à la date des explorations en HdJ car ces analyses ne sont disponibles en routine que depuis 2 ans.

Une exploration génétique a été réalisée pour une seule patiente du groupe HSA avec une tryptase basale augmentée qui avait fait une anaphylaxie de grade III suite à la prise d'amoxicilline retrouvant une hyperalphatryptasémie héréditaire. La patiente n'avait pas d'antécédent d'autre anaphylaxie ou de terrain d'activation mastocytaire. Aucun autre patient des deux groupes n'a eu de recherche génétique. La recherche de duplication du gène TPSAB1 (découverte en 2016 comme associée à une augmentation de la tryptase basale) et de la mutation du gène ckit D816V est réalisée quasiment systématiquement actuellement en cas de réaction anaphylactique sévère notamment lors des anesthésies générales ou suite à des piqûres d'hyménoptères chez des patients qui ont une tryptase basale normale ou élevée. Cette recherche était moins souvent réalisée auparavant. Le diagnostic d'hyperalphatryptasémie héréditaire ou de mastocytose peut permettre d'expliquer l'occurrence d'une anaphylaxie sévère sans hypersensibilité IgE dépendante retrouvée lors du bilan allergologique.

Les tests de réintroduction aux molécules impliquées lors de la réaction ont été réalisés pour 21 patients (31,8%) dans le groupe HSNA, un seul patient avait présenté un prurit isolé lors d'un test de réintroduction au paracétamol, permettant de conclure à une activation mastocytaire non spécifique. Les autres patients n'ont présenté aucune réaction à la suite des tests de réintroduction. Sur les 16 tests de réintroduction réalisés pour les molécules impliquées dans le groupe HSA, 7 patients avaient présenté une réaction (du grade I au grade III), 2 patients avaient réagi lors d'une accoutumance (grade I et III). Les tests de réintroduction avaient été réalisés devant des tests cutanés négatifs pour les molécules réintroduites. Pour les 9 autres patients n'ayant pas réagi lors des tests de réintroduction, d'autres molécules ont été impliquées lors de la réaction et n'ont pas été réintroduites. Ces tests de réintroduction avaient donc permis d'écarter le diagnostic d'allergie à la molécule réintroduites, mais surtout confirment leur importance pour le diagnostic positif d'une allergie médicamenteuse.

Concernant les propositions de prise en charge dans le groupe HSNA, pour 33 patients, la molécule impliquée était autorisée malgré l'absence de test de réintroduction réalisé pour 12 patients (en effet 21 tests de réintroduction d'une des molécules impliquées ont été réalisés dans ce groupe). Nous pouvons donc penser que les symptômes présentés initialement par les patients ainsi que les résultats des tests cutanés et biologiques n'ont pas orienté les médecins les prenant en charge vers une étiologie allergique, rendant le test de réintroduction non indispensable avant d'autoriser l'utilisation de la molécule.

6) CONCLUSION

Le profil des patients semble différent chez les patients du groupe HSNA avec notamment un terrain d'activation mastocytaire plus important, mais avec une moindre dégranulation mastocytaire pendant la réaction d'hypersensibilité, ce qui va dans le sens d'une origine non allergique. Les délais d'exploration sont plus longs dans le groupe HSNA, ce qui interroge sur une éventuelle perte de sensibilité des tests réalisés, avec davantage de perdus de vue dans ce même groupe, probablement liés à la multiplication des investigations. De plus, certaines explorations telles que les dosages des IgE spécifiques, notamment pour les médicaments, ainsi que les tests de réintroduction n'ont pas été réalisées à la même fréquence dans les deux groupes, ce qui peut mettre en doute le diagnostic d'HSNA. La recherche de diagnostic différentiel comme la mastocytose ou l'hyperalphatryptasémie n'a pas été faite pour les patients dans le groupe HSNA. Il serait donc intéressant, pour donner suite à ce travail, de sensibiliser les médecins des autres spécialités sur l'intérêt de réaliser de façon systématique le dosage de la tryptase de choc lors des anaphylaxies ainsi que de détailler les symptômes présentés par les patients et de rapporter avec précision les médicaments reçus. De surcroît, il serait pertinent de modifier notre prise en charge : tendre à une réduction des délais entre la réaction anaphylactique des patients et les explorations réalisées dans le STA, créer un algorithme de prise en charge (Annexe 4) concernant les explorations allergologiques afin de limiter les erreurs diagnostiques, ainsi que de rechercher plus rapidement et systématiquement les pathologies mastocytaires non allergiques bien qu'il n'existe pas de recommandations d'experts sur le sujet. Il serait également intéressant, à l'issue de ce travail, de contacter les patients du groupe HSNA afin de recueillir des informations concernant une éventuelle récurrence d'anaphylaxie ainsi que de rechercher une hyperalphatryptasémie ou une mastocytose.

RÉFÉRENCES

1. Bousquet PJ, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologie des hypersensibilités médicamenteuses. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. déc 2005;45(8):626-32.
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2005;5(4):309-16.
3. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353-61.
4. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Rivas MF, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *The World Allergy Organization Journal*. 30 oct 2020;13(10):100472.
5. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-77.
6. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(2):85-96.
7. Kuruvilla M, Khan DA. Anaphylaxis to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. mai 2015;35(2):303-19.
8. Prevost M, Hoarau C, Perrotin D, Machet L, Maillot F, Marchand-Adam S, et al. Anaphylaxie au CHRU de Tours en 2018: état des lieux. [Tours]: SCD de l'université de Tours; 2020.
9. Kolkhir P, Ali H, Babina M, Ebo D, Sabato V, Elst J, et al. MRGPRX2 in drug allergy: What we know and what we do not know. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 9 sept 2022;151(2):410.
10. Simons F. 9. Anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. févr 2008;121(2):S402-7.
11. Khodoun MV, Strait R, Armstrong L, Yanase N, Finkelman FD. Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 juill 2011;108(30):12413-8.
12. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011;66(7):818-29.
13. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. nov 2023;78(11):2851-74.

14. Joerg L, Hasler S, Gschwend A, Meincke C, Nordmann TM, Glatz M, et al. 75% negative skin test results in patients with suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Influencing factors and interpretation of test results. *The World Allergy Organization Journal*. 5 nov 2021;14(11):100602.
15. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy*. 2024;79(3):565-79.
16. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R, et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased α -tryptase–encoding germline copy number at TPSAB1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 23 juill 2020;147(2):622-32.
17. Bonadonna P, Bonifacio M, Zanotti R. Mast Cell Disorders In Drug Hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 2016;22(45):6862-9.
18. Inan MI, Balaban YA, Yesillik S, Kartal O. A case of paradoxical vocal cord movement misdiagnosed as anaphylaxis. *Allergol Select*. 4 juill 2024;8:233-7.
19. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 30 oct 2020;13(10):100472.
20. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-12.
21. Waters AM, Park HJ, Weskamp AL, Mateja A, Kachur ME, Lyons JJ, et al. Elevated basal serum tryptase: disease distribution and variability in a regional health system. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 12 janv 2022;S2213-2198(22)00003-4.
22. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019;74(10):1872-84.
23. Tacquard C, Serrier J, Viville S, Chiriac AM, Franchina S, Gouel-Cheron A, et al. Epidemiology of perioperative anaphylaxis in France in 2017–2018: the 11th GERAP survey. *British Journal of Anaesthesia*. juin 2024;132(6):1230-7.
24. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2019;74(10):1872-84.

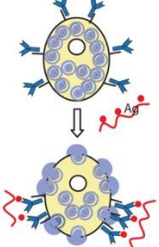
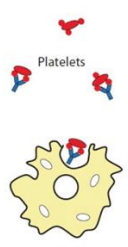
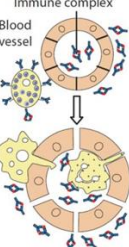
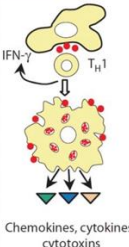
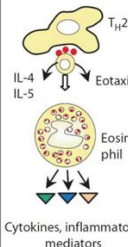
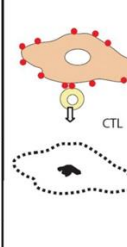
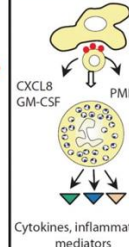
ANNEXES

Annexe 1 - Classification de Ring et Messmer

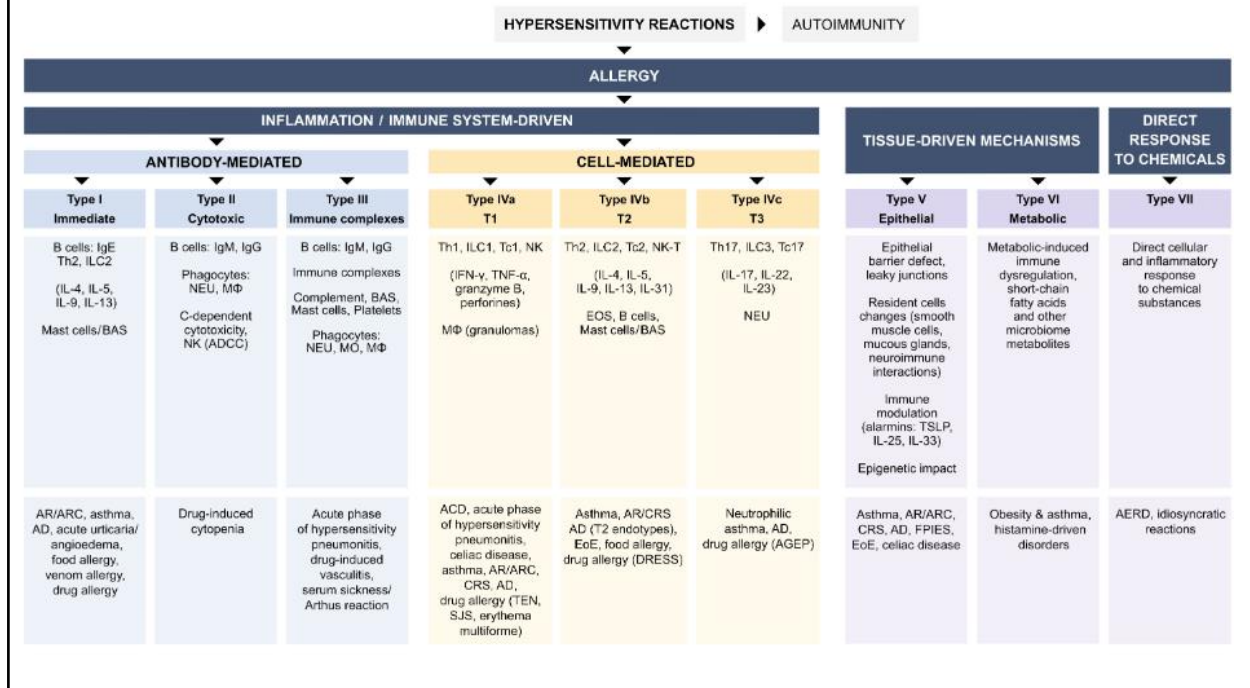
Classification de Ring et Messmer

Grades	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux érythème, urticaire, avec ou sans angioedème
II	Atteinte multiviscérale modérée signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux, dyspnée ± signes digestifs
III	Atteinte mono- ou multiviscérale grave collapsus cardio-vasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs Les signes cutanéomuqueux peuvent être absents ou n'apparaître qu'au moment de la restauration hémodynamique.
IV	Arrêt cardiaque

Annexe 2 - Classification des hypersensibilités selon Gell et Coombs

	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN- γ , TNF- α (T _H 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T _H 2 cells)	Perforin/granzyme B (CTL)	IL-17, IL-22 (Th17)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T-cell stimulation
Effector	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							

Annexe 3 - Classification des hypersensibilités selon EAACI 2023



Annexe 4 - Algorithme de prise en charge des patients présentant une anaphylaxie médicamenteuse

Anaphylaxie médicamenteuse

Prise en charge immédiate :

- Dosage de la tryptase de choc (30 minutes – 2 heures)
- +/- dosage des IgE spécifiques
- Eviction des médicaments suspects
- Orienter le patient dans le service d'allergologie avec informations détaillées concernant les molécules utilisées et les symptômes présentés par le patient
- Ordonnance à donner au patient pour la réalisation d'une tryptase basale (> 24h après la réaction)

Prise en charge dans le service d'allergologie :

Délai de 4 à 6 semaines minimum, < 6 mois si possible

- Tests cutanés à toutes les molécules utilisées non réintroduites depuis
- Dosage de la tryptase basale et des IgE spécifiques (si disponibles) si non réalisées avant la venue en hôpital de jour
- Interrogatoire précis concernant les symptômes d'activation mastocytaire et sur des antécédents d'anaphylaxies (médicamenteuses, alimentaires, venin d'hyménoptères)

En cas de TC - +/- IgE spé - :

Si faible probabilité d'allergie → Test de réintroduction
→ en l'absence de réaction = absence d'allergie →
recherche de diagnostic différentiel (recherche
génétique)

Si forte suspicion d'allergie : réalisation d'un TAB si
molécule disponible et recherche génétique
(hyperalphatryptasémie héréditaire et mastocytose)

Si TC + +/- IgE spécifiques + ou test de réintroduction positif :

- ➔ Diagnostic d'allergie
- ➔ Carte d'allergie à remettre
au patient
- ➔ Réintroduction d'une
alternative

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, loopy initial 'D' followed by a horizontal line and a small flourish.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

MERHEB Alexandra

46 pages – 15 tableaux – 7 figures

Résumé :

Préambule : Parmi les effets indésirables médicamenteux (EIM), les formes sévères d'hypersensibilité (HS) immédiate (HSI) ou anaphylaxie sont rares (0,2 à 3,1% en Europe) mais peuvent engager le pronostic vital³. Les mécanismes de ces HSI peuvent être IgE dépendantes (allergiques) ou IgE indépendantes (non allergiques) mais peuvent toutes les deux conduire à des formes fatales. Cependant, les formes allergiques peuvent être plus sévères et conduisent à des prises en charge différentes. Il convient de les différencier en réalisant notamment des explorations allergologiques dans des services compétents. Les explorations peuvent ainsi conduire au diagnostic positif d'HS allergique, compte tenu de tests cutanés ou biologiques ou de tests de réintroduction positifs, alors que le diagnostic d'HS non allergique est porté sur la clinique et lorsque les explorations allergologiques sont négatives. Ainsi, le diagnostic d'une HSI non allergique est généralement un diagnostic par défaut qui repose le plus souvent sur des arguments cliniques et biologiques d'infirmer l'allergie. Cependant, compte tenu de l'évolution des pratiques (modification des prises en charge diagnostiques régulières), nous avons souhaité réaliser une étude de pratique sur la démarche diagnostique et le contexte qui ont conduit au diagnostic d'HSI non allergique dans le service d'allergologie du CHRU de Tours.

Objectif de la thèse : L'objectif de cette thèse est de comparer le profil épidémiologique et la démarche diagnostique des patients qui ont eu une anaphylaxie médicamenteuse sévère non allergique à ceux ayant eu une anaphylaxie médicamenteuse allergique.

Matériel et méthode : Étude rétrospective observationnelle descriptive monocentrique des patients vus en hôpital de jour d'allergologie du CHRU de Tours entre le 01/01/2013 et le 31/01/2023 pour une anaphylaxie médicamenteuse sévère.

Résultats : Les patients diagnostiqués hypersensibilité non allergique (HSNA) avaient plus fréquemment un terrain d'activation mastocytaire que ceux qui ont une allergie médicamenteuse confirmée. Les délais entre la réaction initiale et les explorations dans le service d'allergologie étaient plus longs dans le groupe HSNA. La valeur des tryptases de choc était plus basse dans le groupe HSNA que dans le groupe HSA.

Discussion et conclusion : Le profil des patients semble différent chez les patients du groupe HSNA avec notamment un terrain d'activation mastocytaire plus important, mais avec une moindre dégranulation mastocytaire pendant la réaction d'hypersensibilité, ce qui va dans le sens d'une origine non allergique. Les délais d'exploration sont plus longs dans le groupe HSNA, ce qui interroge sur une éventuelle perte de sensibilité des tests réalisés. Par ailleurs, il y a davantage de perdus de vue dans le groupe HSNA, probablement liés à la multiplication des investigations. La conséquence est une exploration incomplète notamment pour les diagnostics différentiels comme les mastocytoses ou les hyperalpathryptasémies. Il serait donc intéressant, suite à ce travail, de modifier notre prise en charge : réduction des délais entre réaction et exploration et rechercher plus rapidement les pathologies mastocytaires non allergiques pour argumenter de la nature non allergique des HSNA.

Mots clés : Anaphylaxie médicamenteuse sévère – Hypersensibilité allergique – Hypersensibilité non allergique

Jury :

Président du Jury :	Professeur François MAILLOT
Directeur de thèse :	Docteur Cyrille HOARAU
Membres du Jury :	Professeure Alexandra AUDEMARD-VERGER
	Docteure Minaxi PATEL

Date de soutenance : 28 avril 2025