

Tests cutanés en pratique de ville atelier C F A 2014

- Organisateur animateur
 - Montserrat AGELL PERELLO (Hyères)
- Expert hospitalier
 - Julie WATTON (Nancy)
- Expert Anaforcal
 - François WESSEL (Nantes)
- Rapporteur
 - Zarhy BACHTARZI (Alger)

Conflits d'intérêt

Dr Julie Waton

- Intérêts financiers : **aucun**
- Liens durables ou permanents : **aucun**
- Interventions ponctuelles : **aucun**
- Intérêts indirects : **aucun**

Conflits d'intérêt

Dr François WESSEL

- Intérêts financiers : **aucun**
- Liens durables ou permanents : **aucun**
- Interventions ponctuelles : **aucun**
- Intérêts indirects : **aucun**

Pre test

- La loi française interdit la pratique des T C M en ville oui non
- Je dois donner une information claire et précise (par oral ou mieux par écrit) des bénéfices risques de la pratique des T C M avant tout acte oui non
- Le patient doit signer une décharge de responsabilité avant de faire des T C M oui non
- Je peux tester sans risque toutes les pathologies cutanées par patch test seulement car ce test est moins risqué que prick ou I D R . oui non
- La règle est de faire des tests avec les produits apportés par le patient en faisant
- 1/100 , 1 /10 puis produit pur en prick puis en i d r si le produit est injectable. oui non
- Je peux et dois tester tout médicament qui est supposé avoir entraîné des réactions cutanées chez un patient oui non
- Le matériel de secours pour faire des T C M est plus important que pour les autres tests cutanés en ville oui non



Cas 1

AURELIE.....

Aurélie

- 37 ans , 2 enfants
- A eu rhinite pollinique
- Asthme intermittent non évalué
- Insuffisance veineuse membres inférieurs
 - Prescription VELITEN®cps (veinoprotecteur ?)
 - Au bout de 3 semaines apparition d'un prurit du thorax qui s'étend au dos et aux jambes
 - Arrêt du traitement et régression des symptômes cutanés en 2 semaines



QUE FAIRE ?

Recherche cause du prurit

- Lésions cutanées ?
- Autres facteurs de causalité ?
- Absence de lésion à arrêt du traitement ?
- Utilité du traitement ?
- Test est-il validé? (quelle C°, V P P , V P N ??)

On ne teste pas !

- Car :
 - Pas sévère
 - Imputabilité extrinsèque faible
 - littérature
 - Imputabilité intrinsèque faible
 - Délai long avant début des signes
 - Utilité du traitement discutable
 - Valeur des tests inconnue



AVIS DES EXPERTS

Algorithmes de pharmacovigilance

Utiles pour déterminer l'imputabilité médicamenteuse au vu des effets secondaires

Imputabilité intrinsèque, I, repose sur:

- 3 critères chronologiques
- 4 critères sémiologiques

Va de **I0**: imputabilité intrinsèque exclue à **I4**:
imputabilité intrinsèque certaine

Imputabilité extrinsèque, B, correspond aux données
de la bibliographie

Critères Chronologiques

- **Délai** entre administration et réaction
- **Arrêt** du médicament

- **Réintroduction** du médicament
de C0: incompatible à C3 vraisemblable

Critères Sémiologiques

- **Sémiologie** proprement dite: évocatrice ou non
- **Facteurs favorisants**: oui-non
- **Autres explication non médicamenteuse**: oui-non
- **Examens complémentaires** fiables spécifiques: positifs, négatifs, non fiables

De S1: douteux à S3: vraisemblable



Cas 2

JACQUES.....

Jacques

- 24 ans
- Asthme connu, traité par association β_2 +/- corticoïde
- Atopie (acariens, pollens)
- Doit être opéré genou (ligaments)
- carnet santé mention en rouge : allergie aux PENICILLINES
- Inquiétude de anesthésiste qui nous interroge sur possibilités d'antibioprophylaxie



QUE FAIRE ?

Anamnèse

- Histoire qui a motivé la mention ?
- Antibiotiques repris sans réaction depuis? (carnet santé)
 - Si on retrouve β lactames pris après accident initial : pas de pb
 - Si pas β lactame => enquête

Enquête

- Tests cutanés
 - Prick , IDR ,Patch tests
 - Amoxicilline , Peni G et 1 ou 2 C 2 g ou C 3 g
- Biologie (IgE spe mais intérêt ?)
- Réintroduction en H D J (ou par anesthésiste si délai court) après retester à distance car histoire ancienne et floue

Bilan négatif

- A eu Prick test, IDR et Patch tests: négatifs
 - Peni G ,Amox, cefuroxime, cefazoline.
- IgEs < 0,10 amox et peni G
- A eu réintroduction en HDJ d'Amox 1,2 g cumulé sans réaction à 48 heures
- PAS d'ALLERGIE !



Cas 3

MONIQUE.....

Monique

- 42 ans
- Une réaction 3 min après amoxicilline 2002
 - Urticaire ,œdeme ++ visage , lèvres +malaise
 - appel MG: anti h 1 + cortocoides et C I β lactames
- Une réaction suite à léchage de cuillère de son enfant
- avec amoxicilline 2011
 - Urticaire + œdème lèvres , paupières immédiate
- Une réaction dans pièce où mari prépare amox pour enfant
 - Prurit , rougeur œdème paupières



QUE FAIRE ?

Cas discutable ! Ville ou milieu hospitalier ?

- Amox très prudent ?
 - Prick (0,2mg)ml prurit papule =5 mm
- Autres tests ok prick et IDR progressives
 - Peni G
 - Cefuroxime
 - Cefazoline
 - Ceftriaxone

TPO en hospitalisation de jour

- C 2 g cefuroxime
- C 3 g ceftriaxone

- Ras donc deux alternatives ok

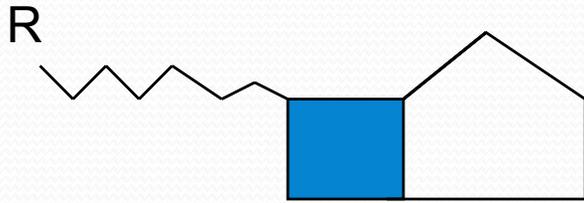


AVIS DES EXPERTS

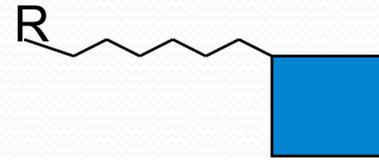
Allergies Béta-Lactamines

- 1 à 10% des patients traités
- 25 à 45% des allergies aux antibiotiques
- 75% : exanthèmes maculo-papuleux EMP
 - mécanisme ? Souvent non allergique
 - Intérêt et interprétation des tests ?
- Peut disparaître ==> réintroduction +++

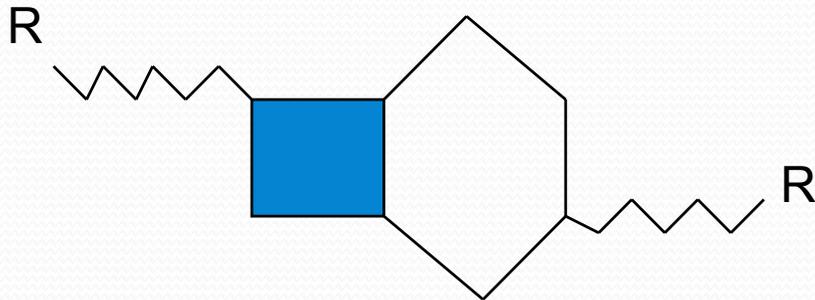
Structure chimique



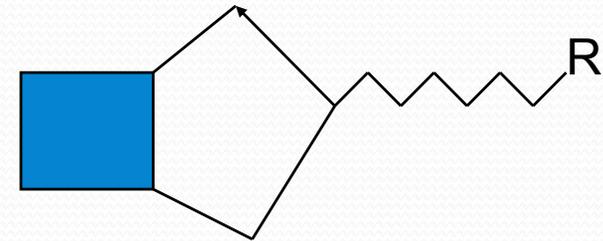
pénicillines



monobactames



céphalosporines



carbapénèmes

-  cycle béta-lactame
-  noyau thiazolidique

Différentes allergies

- Ouverture du noyau bêta-lactame
 - déterminants majeurs (ex PPL)
 - allergies croisées entre toutes les bétalactamines
- ouverture du noyau thiazolidique (ex MDM)
 - déterminants mineurs
 - allergies croisées dans une même classe +/- interclasses
- Chaîne latérale
 - monosensibilisation mais
 - Homologies chaînes latérales ==> allergies croisées :

péni G x céfamendol x céfalotine x céfalogridine

kéfandol®

keflin ®

céporine®

ampicilline x céfalexine x céfaclo

céporexine kéforal ®alfatil®

amoxicilline x céfadroxyl x céfatrizine

oracéfal®

céfaperos®

En pratique :

- Allergies croisées péni et C1 g fréquentes**
- Allergies croisées péni et C 2 g ou C3 g beaucoup plus rares**

Concentration des tests cutanés

- Si possible et pour bien se comprendre toujours exprimer ses résultats en dosage : .. Mg / ml ou
Unités / ml
- Car « pur » ou « 1/ 10 » peut avoir signification différente

Tests cutanés bêtalactames

- Quels tests?
 - Prick et IDR à lecture immédiate si possible réaction type I
 - Patch et IDR à lecture retardée si réaction non immédiate
- Prick à la concentration pure recommandée(moins si choc ou crainte)
 - **20 ou 25 mg/ml** pour les pénicillines synthétiques; **25 000 UI/ml** pour péni G
 - **2 mg/ml** pour les céphalosporines
- Si les prick sont **négatifs on débute les IDR à 1/100 voire 1 / 1000 de ces c°**
 - positifs on débute plus bas : 1/1000....1/10000
 - très positifs: on ne fait pas d'IDR
- Dernières dilution validée en IDR:
 - **péni : 25 ou 20 mg/ml**
 - **céphalo: 2 ou 2,5 mg/ml**
- Références ENDA ET Drug allergy D Vervloet et coll

Valeur prédictive négative des TPO

- Patients contactés 6 mois et plus après TPO négatif à une β -lact
- 365 / 457 patients ont répondu (79,9%) :
 - 2/3 immédiate
 - amoxicilline dans 50%
 - 118 (25,8%) ont été ré-exposés
 - 9 patients ont présenté une réaction non immédiate non sévère
(urticaire ou éruption mal étiquetée)
 - 4 ont accepté d'être re-testés
 - 2 étaient positifs => **VPN = 94,1%** (IC_{95%} : 89,8-98,3)

Demoly P et al., Allergy 2009

Dans 4 centres (1 en France, 2 en Italie, 1 au Portugal)

2003-2007

TESTS CUTANES

Témoins Positif (histamine)
Négatif (prick et I D R)

Médicament Benzyl-pénicilline
(forme injectable)

Pénicilline

Céphalosporine

• Pricks	250 UI/ml	0,25 mg/ml	0,02 mg/ml
	2 500 UI/ml	2,5 mg/ml	0, 2 mg/ml
	25 000 UI/ml	25 mg/ml	2 mg/ml
• IDR	250 UI/ml	0,25 mg/ml	0,02 mg/ml
	2 500 UI/ml	2,5 mg/ml	0, 2 mg/ml
	25 000 UI/ml	25 mg/ml	2 mg/ml

Pratique des dilutions

βlactames dilutions

- 1 g + 10 ml = 100 Mg /ml
- 1 cc dans 4,5 = 20 mg / ml considéré comme c° à ne pas dépasser
- Pour céphalosporine 2 mg / ml donc encore une dilution 0,5 cc dans 4,5

Réactions secondaires aux tests cutanés

Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: A risk factor analysis - *Co-Minh JACI 2006-117-466*

- 998 patients
 - 6 anaphylaxies 147 avec un test cutané positif aux bêta-lactamines
 - 13 réactions systémiques:**
 - 3 urticaires généralisées
 - 4 chocs anaphylactiques
 - 6 anaphylaxies
- **Facteurs de risques :**
 - Réaction survenant dans les 90 min suivant la prise
 - Histoire d'anaphylaxie ou de choc anaphylactique

Béta-lactamines

- **Réactions IgE-médiées :**

- Sensibilité des TC : 69-77%
 - retrait PPL-MDM : 20% de TPO évitables, Diater
 - resensibilisation : 0,9-27,9%
 - réactions systémiques après TC : 8,8% des patients TC+ (??)
-
- Sensibilité des IgEs : 38-54% et du BAT : 14-60%

- **Réactions non IgE-médiées :**

- Sensibilité des TC : 2,6-37,8% pour pénicillines et 0-4% pour les céphalosporines

Blanca M et al., Allergy 2009

alternatives aux Tests Cutanés

- **Réactivité croisée pénicillines-céphalosporines :**

0,5-10% (via noyau β -lactame et la chaîne latérale, faible niveau de preuve dans la littérature - *Pegler BMJ 2007*;

0,3 à 24% pour *Atanaskovic-Markovic et al. PAI 2005*)

Céphalosporines première génération +++

+++

- **Pénicillines- Imipénème/cilastatine et méropénème**

Tous les patients allergiques aux pénicillines qui ont accepté le TP à imipénème/cilastatine et/ou méropénème (TC:Négatifs) l'ont bien toléré :

-42 adultes ont toléré imipénème/cilastatine, 35 méropénème, et 68 les 2 antibiotiques - *Romano NEJM 2006 and Ann Intern Med 2007*

-107/108 enfants ont toléré méropénème - *Atanaskovic-Markovic et al. Allergy 2008* (1 avait des TC+ auméropénème)

-123/124 ont toléré imipénème/cilastatine - *Atanaskovic-Markovic et al. JACI 2009*

Avis d'expert

- Pour F W
- Plus de 1000 patients testés en ville tous grades confondus , anesthésiques, β lactames pour la plupart même après chocs grade III **jamais réaction systémique**
- Mais hélas toujours possible , comme avec tout test cutané donc prudence !!!

Jamais certitude

- Patiente 63 ans à Nantes
- Réaction amox ancienne
- Test cutané négatif
- T P O négatif
- Reprise à domicile quelques mois plus tard
 - Anaphylaxie après amox
 - Test cutané repositivé
 - Alternative cephalo proposée et négative

J W 1

- Mme V sans ATCD ni traitement particulier vous consulte avec une lettre de son médecin traitant:

Cher confrère

- Merci de voir Mme V, 70 ans, pour allergie à l'Allopurinol pour laquelle elle a été hospitalisée l'an dernier. Elle prenait également de l'Inexium et du Clamoxyl pendant cette allergie. Je ne suis pas sûr qu'il s'agisse d'une allergie puisqu'elle prenait l'Allopurinol depuis 6 semaines déjà, l'Inexium depuis 1 an! Le Clamoxyl a lui été débuté pendant l'allergie...Qu'en pensez vous?

Cordialement

- Mme V n'a pas reçu de compte rendu de son hospitalisation et le médecin traitant est injoignable

- 1) Dans le courrier du médecin traitant, quels sont les éléments orientant vers une toxidermie grave?
- 2) Quels signes de gravité supplémentaires recherchez vous à l'interrogatoire?
- 3) Quel diagnostic suspectez vous?
- 4) Faites vous des tests au cabinet? Si oui quel type de test? Avec quels médicaments? Décrivez les modalités de réalisation des tests
- 5) En attendant que contre indiquez vous?

- Dans le courrier du médecin traitant, quels sont les indices orientant vers une toxidermie grave?

Hospitalisation, délai > 15j de prise médicamenteuse, probable fièvre (prescription de Clamoxyl durant l'allergie), Allopurinol

- Quels signes de gravité supplémentaires recherchez vous à l'interrogatoire? Aviez vous de la fièvre? avez-vous gonflé du visage (mains)? vous a t on dit que vous aviez des ganglions? avez-vous eu des prises de sang de surveillance pendant plusieurs semaines?
- Quel diagnostic suspectez vous? DRESS
- Faites vous des tests au cabinet? Si oui quel type de test? Patchs tests (Tests épicutanés); il faudra faire des pricks tests et IDR mais en milieu hospitalier

- Avec quels médicaments?

Allopurinol: non, très suspect, ne sera jamais redonné: médicament non vital alors qu'un Dress peut mettre en jeu le pronostic vital ; patchs non sensibles dans les DRESS à l'allopurinol

B lactamines, Inexium et au moins un autre IPP

- Décrivez les modalités de réalisation des tests

6 semaines à 6 mois après la toxidermie (l'idéal!)

30% dans la vaseline et/ou l'eau pour les formes commercialisées

10% vas et/ou eau pour les molécules pures (injectables)

Lus à 48h et 96h

Ref: Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. A.Barbaud, M.Gonçalo, D.Bruynzeel, A.Bircher. Contact Dermatitis 2001

- En attendant que contre indiquez vous?

Allopurinol, B lactamines (environ 6% d'allergies croisées Pénicillines, Céphalosporines)

Dress Syndrome

- **Délais** longs médicament déclencheur : 2 sem à 6 mois
- **Clinique**: Atteinte de plusieurs organes

Peau: exantème maculopapuleux, œdème, purpura, pustules, atteinte muqueuse



c), atteinte

Possible sensibilisation aux autres médicaments pris durant le

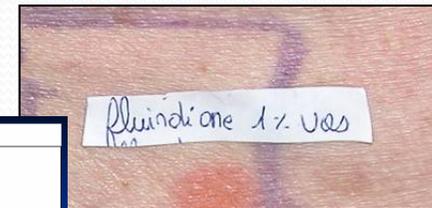
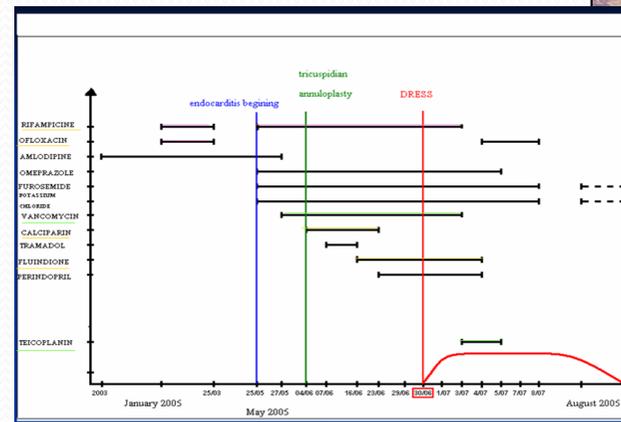
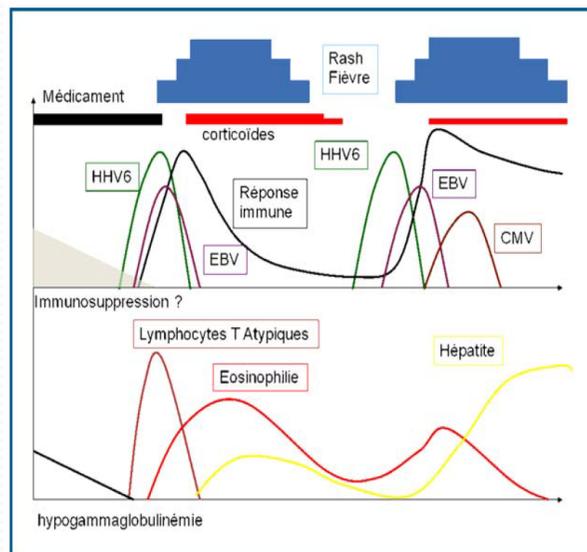
DRESS (20% des cas) : tester tous les médicaments (même les corticoïdes si ne cède pas sous cortico)

Réactivations virales (groupe herpès) donc poussées même si tous les médicaments arrêtés; Evolution plus prolongée (parfois des mois)

Signes biologiques Eosinophilie (>1500) , lymphocytose, lymphocytes atypiques, parfois syndromes d'activation macrophagique, thrombopénie

Patch positifs pour les DRESS (dans la littérature), avec: abacavir, antituberculeux, aspirine, carbamazépine, cyclines, beta-lactamines, celecoxib, esomeprazole, fluindione, lamotrigine, phénytoïne, propylthiouracil, spironolactone

Patchs négatifs avec Allopurinol et Salazopirine



macrolides

- 0,5 à 2,3 % des patients traités
- *pas d'allergie de classe*
- histamino-libération non spécifique possible

- IDR non validées patch OK
- **Erythromycine:**
 - Concentration du pur: 50mg/ml
 - Concentration non irritative en IDR: **1/1000**
- **Azithromycine (Zithromax):**
 - Concentration du pur: 100 mg/ml
 - Concentration non irritative en IDR: **1/10 000**

Quinolones

- Allergies très rares < 2%
- 1/3 : dès la 1^o prise :
 - histamino-libération non spécifique
 - alimentation (poisson)
- IDR non validées (DG: jamais de faux positif à 1/1000)
- Patch OK
- Allergies de classe
- allergies croisées avec : quinoléïnes ?????
idarac, intétrix, nivaquine , lariam

QUINOLONES

- Allergie rare, moins de 2% des traitements.
- **Diagnostic = Histoire clinique ++++**
- Aucune méthode *in vivo* ou *in vitro* n 'a été validée.
- - les tests cutanés peuvent être faussement négatifs ou faussement positifs (histamino-libérateur).
- - Les patch tests n'ont pas d 'intérêt: aucune réaction retardée de type eczéma n 'a été décrite.
- IgE spécifiques jamais retrouvées (les quinolones se comportent vraisemblablement comme des haptènes).

QUINOLONES

- Réactions croisées aux quinolones .
- L 'existence d 'une allergie à une quinolone contre-indique toutes les quinolones.
- Les allergies croisées avec les autres quinoléines (Lariam, nivaquine, Intérix, Idarac ...) n'ont pas été évaluées de façon systématique mais sont possibles.

Sulfamides

- 3 à 5 % d'allergies
- beaucoup chez HIV: « toxique », mais poursuite du traitement souvent possible sous anti-H1
- allergies de classe
- pas d'allergies croisées avec :
 - diurétiques
 - anti-HTA
 - hypoglycémiants
- IDR non validées, Patch OK

SULFAMIDES

Réactions allergiques: 10% des traitements, le plus souvent cutanées, retardées.

Fréquente chez les patients VIH positifs.

Aucune méthode diagnostique n'a été validée *in vivo* et *in vitro*.
Une induction de tolérance est réalisable si indication de prescription.

Les réactions croisées entre les sulfamides antibactériens, les diurétiques et les hypoglycémifiants restent théoriques mais imposent la prudence et l'introduction en milieu hospitalier.

Réaction cutanée retardée à l'Augmentin





Cas 4

ERIC.....

Eric

- 16 ans
- Jamais anesthésie locale ni générale
- Doit être opéré des dents sagesse (AL ou AG).
- Adressé par anesthésiste pour avis car :
 - Un oncle aurait fait arrêt cardiaque en cours opération et miraculé :considéré comme allergie à ??
 - Nombreux atopiques dans la famille



QUE FAITES VOUS ?

Histoire clinique

- Jamais contact A local ni A générale
- Pas clinique atopique
- Mange avocat banane kiwi
- Pas eu intolérance médicamenteuse connue
- Jamais urticaire
- Jamais asthme connu



AVIS DES EXPERTS

Abstention

- Motivée (RPC Allergo anesthésie)
- Dans la population générale, il n'y a pas lieu de pratiquer avant une anesthésie un dépistage systématique d'une sensibilisation au(x) médicament(s) et/ou produit(s) utilisé(s) en anesthésie. Ceci est justifié par l'absence de connaissances suffisantes sur les valeurs prédictives positive et négative des tests cutanés allergologiques et des examens biologiques dans la population générale.
- En effet, tout comme une valeur faussement négative, une valeur faussement positive peut avoir des conséquences néfastes en matière d'anesthésie en induisant un changement de technique non nécessairement adapté. De ce fait, le rapport bénéfice/risque d'une telle pratique est inconnu
- Chez les patients atopiques ou allergiques à un médicament non utilisé dans le cadre de l'anesthésie (4.2.), *il n'y a pas lieu de pratiquer des investigations à la recherche d'une sensibilisation aux médicaments anesthésiques ou autres produits utilisés pendant l'anesthésie.*



Cas 5

CHRISTIANE.....



Christiane

- Patiente de 40 ans
- A G en clinique Nantes pour stérilisation tubaire
- choc grade IV dès induction à la clinique => réanimation chu de Nantes

Description de feuille AG

- Sufentanyl, midazolam, rocuronium, propofol
- Choc grade IV urticaire b spasme, arrêt cardiaque +
+ adrénaline 3 mg i v + seringue électrique ++
transfert de clinique vers réanimation C H U
Nantes
- H + 3 : tryptase 242 +++ histamine > 100
- IgEs Saq: 1,5 non inhibé par Rocuronium ??



QUE FAIRE EN VILLE ?

Tests très prudents (avis expert) faits avant PFTA

- Commencer par prick dilution inférieure à celle recommandée:
 - Suxamethonium p t 1/50
 - Rocuronium (esmeron[®]) p t 1/10
 - Atracurium (tracrium[®]) p t 1/100
 - Cisatracurium(Nimbex[®]) p t 1/10





Recherche de réactions croisées entre curares







Conclusion

- En une fois bilan fait
 - C Rendu donné
 - C I rocuronium ++, pancuronium, vecuronium, suxamethonium
- Avec grande prudence et si pas alternative
 - Cisatracurium, atracurium,

AVIS DES EXPERTS

Prévention du risque allergique peranesthésique. Texte court.

*Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 30 (2011)
212–222*

RECOMMANDATIONS

Tests Cutanés aux Anesthésiques

- L'information du patient sur le déroulement de ces tests et sur leurs risques est indispensable pour obtenir son consentement éclairé .
La remise d'un document d'information est souhaitable
- La grossesse, le jeune âge, ou un traitement par bêtabloquants (sauf en ce qui concerne les b-lactamines), corticoïdes oraux, ou inhibiteur de l'enzyme de conversion ne **constituent pas** une contre-indication à la réalisation des tests

Pour réaliser les tests cutanés, il faut:

- Obtenir le consentement éclairé du patient,
- Il est recommandé de réaliser les tests cutanés avec les médicaments du protocole anesthésique, le latex et les autres médicaments ou produits administrés en période péri-anesthésique.
Le choix des médicaments à tester se fera par le binôme: médecin allergologue-médecin anesthésiste lors de la consultation d'allergo-anesthésie.
- La valeur prédictive diagnostique des PT est inférieure à celle des IDR (NP₄).
- Le résultat des PT guide le choix de la première concentration testée en IDR. Ainsi quand les PT sont négatifs, la réalisation des IDR commence à une dilution au 1/10000e de la solution mère pour les curares, et au 1/10 000e pour la morphine. Si l'IDR est négative, la concentration suivante, 10 fois plus concentrée, est utilisée en respectant un intervalle de 20 minutes entre chaque test. Les concentrations maximales à ne pas dépasser pour éviter les faux positifs figurent dans les Tableaux 3 et 4 (NP₁).

Rechercher une réaction croisée entre les curares....

- Il faut rechercher une sensibilisation croisée avec les autres curares en cas de positivité du PT ou de l'IDR avec un curare.

La recherche d'une sensibilisation croisée doit être réalisée avec tous les autres curares commercialisés, en tenant compte des concentrations maximales à ne pas dépasser (Tableau 3) (NP2).

- Il est recommandé de rechercher une allergie croisée avec les nouveaux curares commercialisés en cas de réaction anaphylactique avec un curare lors d'une anesthésie antérieure prouvée par la positivité des tests cutanés (NP3).



- La concentration maximale à ne pas dépasser avec le nouveau curare (ou tout nouveau médicament anesthésique introduit sur le marché) doit, au préalable, avoir été établie chez des sujets témoins.

Résultats des Tests cutanés

- Il faut exclure des comptes rendus des bilans allergologiques le terme « douteux » pour qualifier le résultat d'un test cutané. La réponse ne peut être que binaire en termes de « positivité » ou de « négativité ». Si nécessaire, il faut refaire le test à distance (NP4).
- La performance des tests cutanés peut diminuer au cours du temps, selon les médicaments testés. Elle est prolongée avec les curares, mais décroît avec les antibiotiques (NP2).

	Prick-test	IDR			
		1/10000	1/1000	1/100	1/10
Phosphate de codéine 9% ou Histamine 10mg/mL		PIPO*	PIPO*	PIPO*	PIPO*
LATEX Stailergènes <input type="checkbox"/>					
CURARES					
CELOCURINE-KLORID suxaméthonium (diluer à 10 mg/mL)					
NORCURON vécuronium (4 mg/mL)					
PAVULON pancuronium (2 mg/mL)					
ESMERON rocuronium (10 mg/mL)				1/200e	
TRACRIUM atracurium (10 mg/mL)					
MIVACRON mivacurium (2 mg/mL)					
NIMBEX cisatracurium (2 mg/mL)					
HYPNOTIQUES					
HYPNOMIDATE etomidate (2 mg/mL)					
HYPNOVEL midazolam (5 mg/mL)					
DIPRIVAN propofol (10 mg/mL)					
NESDONAL thiopenthal (25 mg/mL)					
MORPHINIQUES					
MORPHINE 10 mg/mL	10 ⁻¹				
AUTRES MORPHINIQUES*					

Nouvelles recommandations de la SFAR-SFA

Mertes et al. AFAR & RFA 2011

commentaires

- Le consentement éclairé n'a qu'une valeur limitée
- Les médicaments à tester dépendent du moment de la réaction.....
- Toujours valider le prick par une IDR sauf extrême positivité
- Prick pur équivalent à IDR 1/1000
- Faux positifs de la morphine à 1/1000 (histaminolibération)
- Morphine positive => tester les morphiniques: rarement positifs
- **Donner une réponse claire à l'anesthésiste**



Cas 6

NATHALIE.....

Nathalie

- Médecin anesthésiste de 39 ans
- A eu réaction malaise , avec p d connaissance il y a >20 ans suite à a locale chez dentiste
- Depuis soit soins sans anesthésie soit A G
- Pas autre pb de santé
- A eu a générale :ras
- Souhaite soins sous a locorégionale



Que faire?

Pratique sur patient allongé , informé, rassuré

- Lidocaïne
- Prick pur
- I D R 1/10
- Sous cutanée 0,10 cc puis 1 cc
- Toutes injections séparées de 20 à 30 minutes et donner certificat du déroulement des tests

AVIS DES EXPERTS

Allergie aux AL mythe ou réalité ???

- fonction **amide**: xylocaïne rare <1 %
- fonction **ester** : procaïne, benzocaïne
OUI eczema de contact 1% à 10%
- Allergie croisée entre esters et amide : non

Effets adverses des substances associées

- **Vasoconstricteur sympathomimétiques**

Malaise, angoisse, pâleur cutanée, rougeur, tachycardie, accès hypertensifs, angor, convulsions, PC

favorisé / surdosage, effraction vasculaire

susceptibilité adrénergique +++++

- **Conservateurs**

Sulfites : AL adrénalinés

Possibles HS retardées (riemersma 2004) patch sulfite 2% pet

Benzoates : (dance 2005 : 1 cas)

conservateurs des AL à f° amide

Pas allergie croisée / AL f° ESTER

Autres effets adverses

Stress: Manif neuro-sensorielles, malaise vagal, urticaire

hyperextension de la tête: syncope vagale

déséquilibre hémodynamique (péridurale)

Effets adverses des AL

1. toxicité

- mineurs: neuro-sensoriels : 2 à 4 µg/ml
paresthésies buccales et péri-orales, vertiges goût métallique, ébriété
- majeurs : > 8 µg/ml
 - SNC: somnolence, confusion, agitation, dysarthrie, nystagmus, diplopie, myoclonies, convulsions
coma et arrêt respiratoire
 - cardio-vasc : bradycardie(PR,QRS larges), blocs, foyers ectopiques multifocaux, réentrées => fibrill°ventriculaire arrêt cardiaque (marcaïne)

2. l'Allergie rare ++++++

Groupe I Esters de l'acide Benzoïque

Groupe A : avec amine en para: *benzocaïne ,procaïne ,
tétracaïne*

Groupe B : sans amine en para: *amydricaïne,
cyclométhycaïne, isobucaïne*

Eczéma ++++ urticaire de contact

Photosensibilisation

érythème pigmenté fixe

risque d'anaphylaxie (procaïne/ mésothérapie)

groupe A : risque allergie croisée avec PABA:

colorants azoïques, parabens, PPD, sulfonamides

Groupe II : fonction amide

noyau thiophène : articaïne : allergie croisée
improbable

noyau aromatique

lidocaïne , prilo, étido
possibles

bupiva , mépiva, ropiva

allergies croisées

● allergie immédiate ++++

● allergie retardée:

- Eczéma (lido et mépiva mais pas articaïne)

Duque 2004 et Bircher 1996

- Eczéma EMLA (1 cas **prilocaine**, 1 cas lido) **risque méthémoglobinémie**
- urticaire,
- EPF (articaïne, mepivacaine, lidocaïne)

Tests cutanés

- Groupe I : Patch tests
 - **faux positifs 15%**
 - pas d'extrapolation / anaphylaxie généralisée
 - Groupe II : prick pur , IDR 10^{-2} puis 10^{-1}
 - faux négatifs : rares mais peu fiables
 - **faux positifs : 10-15%**
- allergie retardée : patch et IDR peu explorés
- tel quels aqueux

Test de provocation +++++

- Injection 1 ml sous-cutané **avec anesthésique suspect**
- Sinon xylocaïne à 1%adréalinée
- si doute / sulfite, adrénaline: à part
- en consultation ,sans voie veineuse, Surveillance: ½ heure
- **Si PC, oedème de quincke, choc :**
 - hospitalisation, voie veineuse, à jeun
 - injection : 0,1 ml ; 0,3 ml ; 1 ml
- **femme enceinte :** « le test de provocation est à réaliser en salle de naissance, 30mn avant la réalisation de la péridurale » SFAR, ANAES Pr Laxenaire

Protocole Chandler: bupivacaïne 0,25% 0,1- 0,5- 1 – 2 ml toutes les 15 mn

En résumé

- Si allergie ester : pas besoin de tester amide
- si suspicion allergie à un amide :
 - connu : on teste celui-là
 - inconnu : xylo , TC sans adré , TP avec adré
- si allergie contact avec 1 amide
 - tester un autre AL en systémique
 - TP AL en cause ??? Plutôt oui

ANESTHESIQUES LOCAUX

- **Il faut injecter de 0,5 à 1 mL de la solution d'anesthésique local non diluée et non-adrénaline par voie sous-cutanée.** Le test est considéré comme négatif si aucune réaction d'hypersensibilité immédiate ne survient pendant les 30 minutes suivant l'injection.
- Chez la parturiente, il faut réaliser ce test en salle de naissances, 30 minutes avant la réalisation de la technique d'anesthésie périmédullaire, en ayant prévenu l'équipe obstétricale (NP4).
- En urgence, ce test de réintroduction peut être réalisé si la négativité des tests cutanés n'a pas été vérifiée avant l'accouchement, et si l'anamnèse n'est pas en faveur d'une réaction sévère.
- **Cependant, la réalisation anticipée des tests cutanés par l'allergologue est à privilégier.**

J W 2

Une femme de 56 ans consulte pour une allergie au Bactrim survenue il y a plus de 20 ans. Son nouveau médecin traitant lui a conseillé de faire des tests car elle fait des cystites à répétitions et a déjà eu 2 pyélonéphrites.

- « Je n'ai pas très envie de faire des tests docteur, je sais bien que je supporte pas le Bactrim, je me souviens j'ai eu du mal à manger pendant plusieurs semaines avec cette cochonnerie et pourtant j'en avais pris que 3 ou 4 jours.»

- 
1. Quels critères de gravité recherchez vous à l'interrogatoire
 2. Réalisez vous des tests au cabinet?
 3. Si oui lesquels?

1) Quels critères de gravité recherchez vous à l'interrogatoire:

- Hospitalisation, fièvre, atteinte de l'état général
- Atteinte muqueuse (buccale et génitale), conjonctivale
- Accompagnée ou non d'atteinte cutanée (SJ/Lyell), et sur quelle étendue (10%/30%)
- Signe de nikolsky: pas des bulles, plutôt décollement de peau

2) Réalisez vous des tests au cabinet?

NON, risque de réactivation +++

Les Nécrolyses Epidermiques Toxiques (TEN): S. de Stevens-Johnson, S. de Lyell

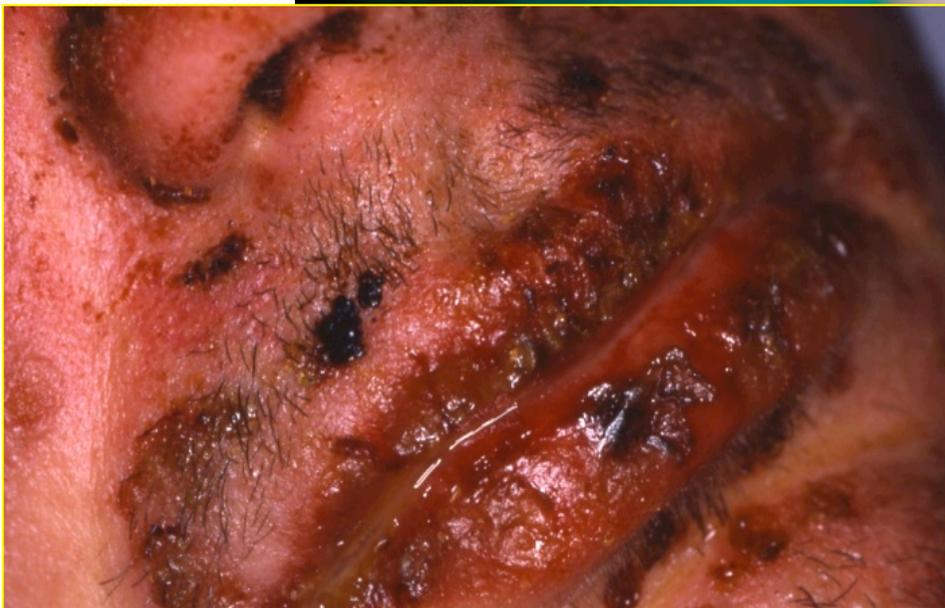


Description clinique: on ne peut pas passer à côté d'un Lyell mais à côté d'un SJ oui!

- Lésions maculo-papuleuses + pseudo-cocardes
- Toujours **érosions muqueuses**, souvent atteinte conjonctivale
- **Signe de Nikolsky** positif: Décollements épidermiques (10 %-30%)
- AEG, fièvre, arthralgies
- Atteinte pulmonaire, polyviscérale possible



S. De Lyell létal dû à l'allopurinol







S. de Stevens-Johnson, S. de Lyell

Incidence estimée : Lyell : 1-1,4 cas/million d'habitants/an , SSJ : 1-3 cas/ million d'habitants/an

Mortalité : 5% dans le SJS 30-35% dans le S. de Lyell

Médicaments les plus inducteurs: AINS (oxicams+), antibiotiques sulfamides (Bactrim®), autres antibiotiques, anticonvulsivants, paracétamol... (*EuroSCAR. JC Roujeau, M Mockenhaupt*)

Donc pas de bulles tendues: EPF, PEAG (mais pustules), bulles hydrostatiques....



(Mais le patient n'est pas médecin et décrit parfois des bulles dans les TEN alors que c'est une nécrolyse: prudence...Etat général et atteinte muqueuse!!)

Pas de tests au cabinet

S. de Stevens Johnson et Syndrome de Lyell



- Mécanismes physiopathologiques complexes (granulysine donc peu reproductible par patch tests)

In SJS/TENs, it has been demonstrated that the mediator for keratinocyte death is granulysin 15-kDa, released by cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells²⁹ acting through the caspase signalling pathway. However, it seems difficult to reproduce these mechanisms by drug PTs. In addition, drug PTs do not appear to be very sensitive for SJS/TEN, as only two of 22 patients tested by Wolkenstein et al.,⁹ and four of 17 tested in the present study had positive drug PTs. Nevertheless, positive PTs in SJS/TEN have been reported for beta-lactam antibiotics,² carbamazepine,¹⁷ co-trimoxazole²⁹ and pseudoephedrine.² The sensitivity of PTs in this type of SCAR could be particularly dependent on the drug, as Lin et al.¹⁷ obtained 10 positive PTs for carbamazepine in 16 patients with SJS/TEN. Klein et al.³⁰ obtained positive PTs when co-trimoxazole was tested on cutaneous sites previously affected by necrolysis, whereas drug PTs performed on other, less affected skin sites remained negative, but we did not observe any differences in testing skin areas that were or were not pre-

CUTANEOUS ALLERGY BJD
British Journal of Dermatology

A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions

A. Barbaud,¹ E. Collet,² B. Milpied,³ H. Assier,⁴ D. Staumont,⁵ M. Avenel-Audran,⁶ A. Grange,⁷ S. Amarger,⁸ P. Girardin,⁹ M.-T. Guinneeain,¹⁰ F. Truchetet,¹¹ A. Lasek¹² and J. Waton³ on behalf of the Toxidermies group of the French Society of Dermatology

© 2012 The Authors

BJD © 2012 British Association of Dermatologists 2013 168, pp555–562

- Peut être plus sensibles si réalisés sur les sites antérieurement siège d'un décollement
- **Jamais d'IDR (risque de réinduction)**



Cas 7 et 8

DAVID et GENEVIEVE.....



David 21 ans

- Rameur sportif
- Lombalgie : Ketum[®] sur lombaires et genou
- Puis 1 semaine après soleil , effort
- Lésion bulleuse visage et mains(photoexposées)
- Vu 10 jours après réaction : photos









Geneviève 58 ans

- Ketum[®] sur cheville et tibia droit
- 3 semaines après avec exposition solaire apparition bulles prurit sur jambe droite mais aussi sur autre jambe, cuisses et avant bras exposés soleil







Que faire

- En ville ?
- Au c h u ?
- Prick ?
- I d r ?
- Rien ?



Bien sûr

- RIEN car photodermatose au ketoprofene
- sauf
 - carte allergie
 - Déclaration pharmacovigilance
 - Conseils de photoprotection
 - Possibilité de réaction par procuration ou à distance de application

AVIS DES EXPERTS



Cas 9

EMELINE



Emeline

- 29 ans
- Pas de pathologie sauf douleurs menstruelles récurrentes bien calmées par ketoprofene
- Prise de ketoprofene (profenid[®]) habituelle
- 20 minutes après a eu prurit peu intense , oppression thoracique pas intervention médicale



Que faire

- En ville?
- En milieu protégé ?

En ville

- Tests cutanés non validés
 - Mécanisme ??
- EFR
 - normales
- Recherche polypose nasosinusienne
 - Pas visible en rhinoscopie antérieure

En milieu protégé

H D J chu Nantes

- Réintroduction Ketoprofene car
 - Épisode discret et déjà prises antérieures sans pb
 - Patiente jeune et douleurs menstruelles ++
- Test ++
 - 1 mg léger prurit de paumes et nez gratte
 - 10 mg urticaire ++
 - Rhinites ++
 - Asthme (chute 30 % vems, réversible par tt rapide)

AVIS DES EXPERTS

J W 3

- Une patiente de 57 ans consulte pour une éruption récidivante. Elle a pour antécédents des lombalgies et des migraines et ne prend aucun traitement au long cours. Elle voudrait savoir si c'est allergique.
- Elle décrit des lésions « rondes », revenant toujours au même endroit, parfois avec des cloques

- 
1. Quel diagnostic évoquez vous?
 2. Quels signes recherchez vous à l'interrogatoire pour le confirmer?
 3. Quels allergènes pourraient être responsables?
 4. Faites vous des tests? Si oui lesquels et comment?

- Quel diagnostic évoquez vous?

Erythème pigmenté fixe bulleux (récidive au même endroit, lésions ovalaires)

- Quels signes recherchez vous à l'interrogatoire pour le confirmer?

Absence de signes de gravité: pas d'atteinte de l'état général ni de fièvre

Pigmentation séquellaire

Bulle tendue

Atteinte muqueuse (génitale)

Récidive toujours aux mêmes endroits mais de nouvelles lésions sont possibles

- Quels allergènes pourraient être responsables?

Médicaments (antalgiques, AINS); aliments

- Faites vous des tests? Si oui lesquels, décrivez en les modalités de réalisation?

Oui, sans risque dans l'EPF, si on est sûr que ce n'est pas un sd de Stevens Johnson!

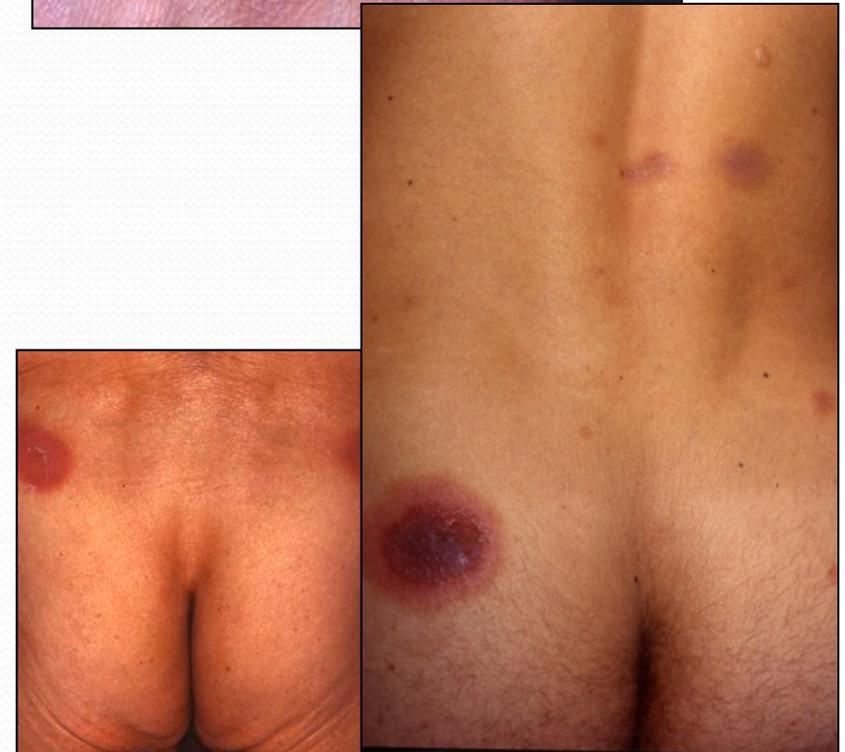
Sur le site de l'EPF

30% vas, lecture 48 et 96h selon critères ICDRG

Erythème pigmenté fixe

Dans les heures ou jours suivant la prise du médicament, lésions ovalaires bien limitées, récurrentes, laissant une pigmentation résiduelle.

- Début brutal, prurit, brûlures localisées. Puis apparition rapide d'une ou plusieurs plaques ovalaires érythémato-violacées ou brunes, œdémateuses, parfois vésiculo-bulleuses.
- Les muqueuses en particulier génitales, peuvent être touchées isolément ou avec des lésions cutanées.
- Peu ou pas de signes systémiques.
- Evolution favorable en quelques jours avec séquelles pigmentées.
- Après réintroduction du médicament, les récurrences se font aux mêmes endroits mais d'autres zones peuvent être atteintes.
- Zones de prédilection : mains, poignets, région ano-génitale surtout la verge.
- Les médicaments responsables : Pyrazolés : Amidopyrine, AINS, Phényl butazone, Sulfamides, Tétracyclines, Barbituriques, Aspirine, Paracétamol et bien d'autres (PCI..)





Novembre 2006

Février 2007



Figure 2 FDE lesion on the glans penis due to levocetirizine

Mahajan V.K et al. *Dermatology*

International Journal of Dermatology 2006, 44, 796-798

Erythème pigmenté fixe médicamenteux à localisation génitale exclusive

Cyclines, co-trimoxazole, paracétamol, amoxicilline, papavérine, anti-H1 (desloratadine, hydroxyzine, dimenhydrinate), zolmatriptan



Figure 1. Acetaminophen-induced FDE on the glans penis and scrotum of a 5-year-old boy.

Nussinovitch et al: Fixed Drug Eruption in the Genital Area

Pediatric Dermatology Vol. 19 No. 3 216-219, 2002



Patch tests médicamenteux

Formes commercialisées à 10% vas.
(Chemotechnique
laboratory, Vellinge, Sweden)

- Penicillin G, potassium salt
- Amoxicillin trihydrate
- Dicloxacillin sodium salt hydrate
- Cefotaxim sodium salt
- Doxycyclin monohydrate
- Minocycline hydrochloride
- Erythromycin base
- Spiramycin base
- Clarithromycin
- Pristinamycin
- Cotrimoxazole
- Norfloxacin
- Ciprofloxacin hydrochloride
- Carbamazepine
- Hydantoin
- Diltiazem hydrochloride
- Captopril
- Acetylsalicylic acid
- Diclofenac sodium salt
- Ketoprofene
- Piroxicam
- Acetaminophen
- Acyclovir
- Allopurinol
- Hydroxyzine hydrochloride
- Hydrochlorotiazide
- Clindamycin phosphate
- Cefradine
- Cefalexine
- Ibuprofen



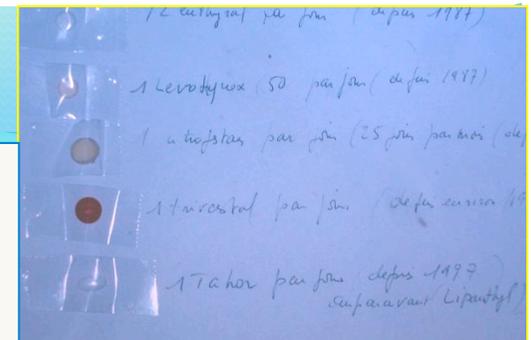
Médicaments apportés: 30%
vas ou eau / 10% vas ou eau
si forme pure (poudre des
injectables)

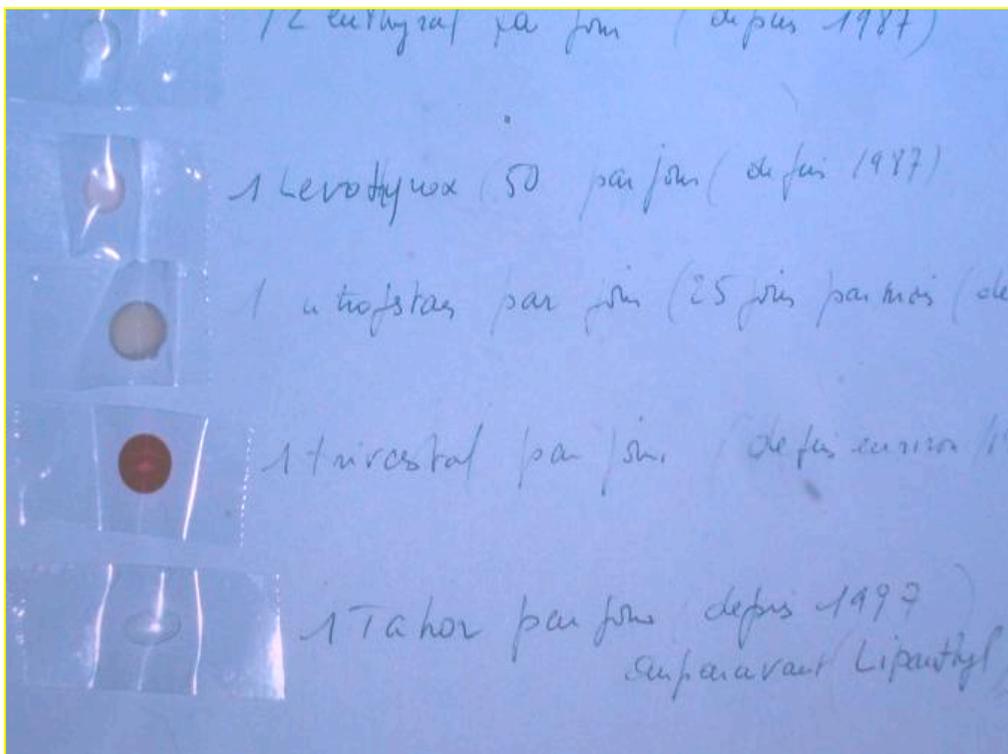
(ESCD criteria, Barbaud A et al. CD 2001)

Or 20%

(ENDA criteria, Brockow K et al. Allergy 2002)

Lecture à J2 et J5
(critères ICDRG)





Géllule: enlever
enveloppe

Écraser les cp en fine
poudre





Peser la poudre puis rajouter vaseline



Patch test dilués dans l'eau



Rajouter de l'eau jusqu'à affichage : 1.00g

AINS

- **AINS = 21-25%** de toutes les réactions adverses
- **Prévalence HS aspirine = 0,6-2,5%** population générale
- **Prévalence chez les asthmatiques : 4,3-11%**

*Gomes E. et al. Clin Exp Allergy 2004
EAACI/GA2LEN. Allergy 2007*

Classification des AINS selon leur structure

ACIDES CARBOXYLIQUES

- SALICYLES Aspirine
- DERIVES DE L'A. ACETIQUE: Indométacine
Diclofenac
- FENAMATES
Acide méfénamique (PONSTYL®)
Acide niflumique
- A. PROPIONIQUES
Ibuprofène, kétoprofène,
naproxène, flurbiprofène,
fénoprofène (NALGESIC®)...

ACIDES ENOLIQUES

- OXICAMS
Piroxicam
Meloxicam
Phénylbutazone
- PYRAZOLES

DERIVE PARA-AMINOPHENOL

Paracétamol (1893) (*acetaminophen*)

COXIBS

Celecoxib, Etoricoxib

Parecoxib (*métabolisé en valdecoxib*)

Pyrazolés Phénylbutazone

85% cas HS sélective (Quiralte 1997)

TC propifénazone + dans 83% des cas (Himly 2003)

Tests d'activation des basophiles prometteurs

Propioniques: Ibuprofène, Kétoprofène...

Réactions sélectives possibles

Aspirine

16% = HS sélectives (Blanca 2009)

Dérivés acide acétique: Diclofénac, Acéclofénac

TC positifs au diclofénac décrits

Indoliques Indométacine

Pas de réaction sélective décrite

Nimésulide Nimésulide

Pas de réaction sélective décrite

Oxicams Piroxicam, Méloxicam

Très peu de réactions immédiates sélectives

Surtout problèmes HS retardée +++

Fenamates Ac. Niflumique (Glafénine)

Réactions sévères dans le passé avec glafénine

Paracétamol

Réactions sélectives décrites

Coxibs Célécoxib, Parécoxib

Réactions sélectives décrites

Hypersensibilité immédiate aux AINS

Tableaux cliniques

Type	Réaction	Facteurs de risque	Réactions à plusieurs AINS	Réaction à la première exposition	Mécanisme	Accoutumance possible
I	Rhinite asthme	Asthme polypose	Oui	Oui	Pharmacologique	Oui
II	Urticaire et angio- oedème	Urticaire chronique idiopathiq	Oui	Oui	Pharmacologique	Non
III	Urticaire et angio- oedème	Aucun	Oui	Oui	Pharmacologique	Oui
IV	Urticaire et angio- oedème	Aucun	Non	Non	Immunologique	Oui
V	Anaphylaxie	Aucun	Non	Non	Immunologique	Oui

Aspirine et AINS

- Réaction d'hypersensibilité non IgE
- tests cutanés en cours de réévaluation (rares allergies vraies possibles)
- Tout patient présentant une intolérance à l'aspirine doit avoir une éviction stricte vis à vis de l'aspirine et des AINS anti-cox-1.
- Nimesulide (Nexen[®]) et meloxicam (Mobic[®]) sont plus anti-COX 2 que anti-COX-1, et induisent des bronchospasmes légers (AIA) quand ils sont utilisés à de fortes doses

Les coxibs anti-COX-2 sélectifs sont bien tolérés.
etoricoxib (Arcoxia[®])

Paracétamol

Faible inhibiteur de COX-1 et COX-2. Serait inhibiteur préférentiel d'un 3ème isozyme COX : COX-3.

A forte concentration, >ou= à 1gr, réaction croisée avec les AINS (Bronchospasme chez 34% des patients avec AIA). Réactions inhabituelles à une dose thérapeutique de 500mg.

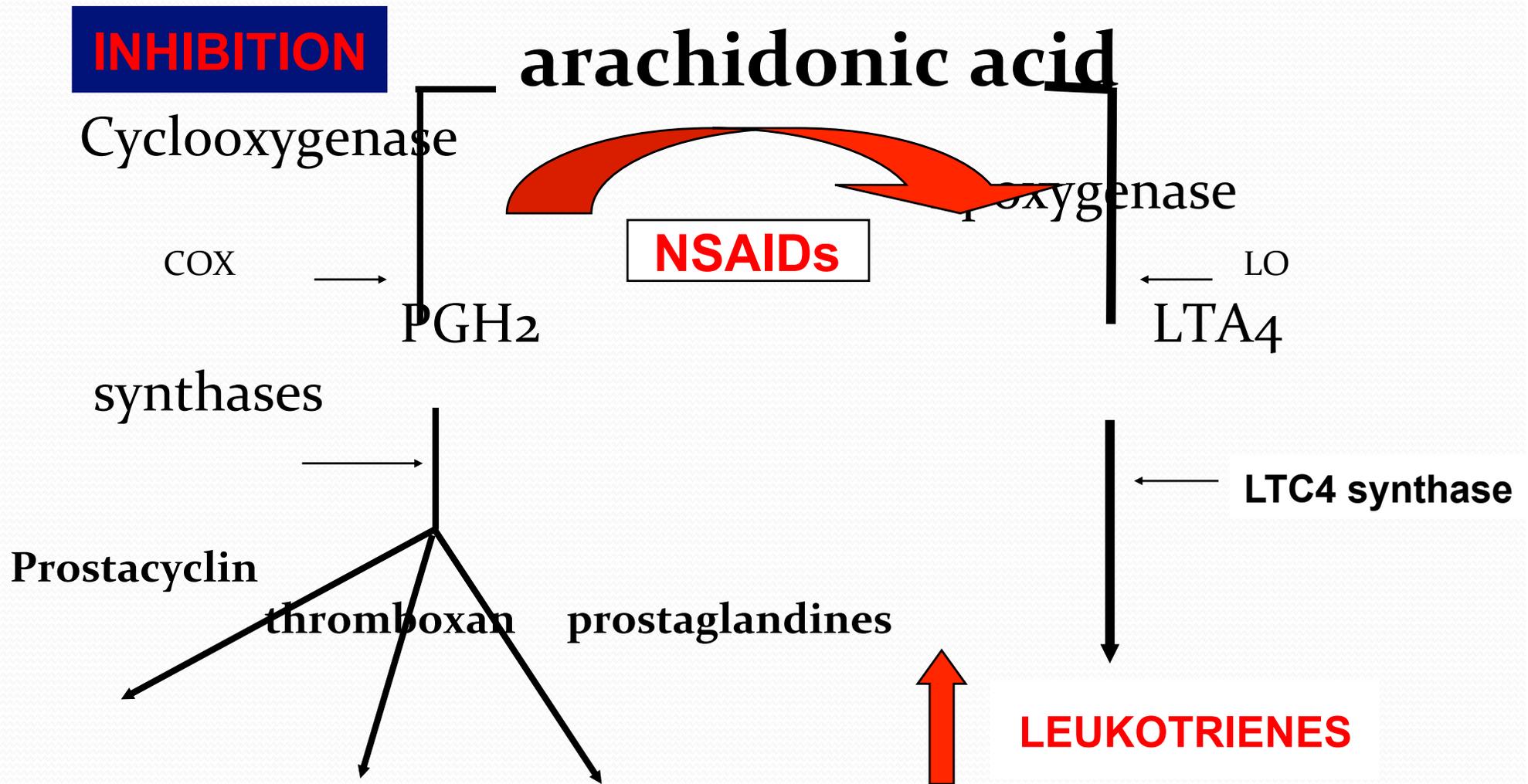
Réaction plus fréquente chez les patients présentant une réaction positive à une faible dose d'aspirine ou d'AINS.

Chez les patients présentant un AIA, ne pas prescrire de dose de paracétamol supérieure à 1000mg.

Paracétamol

- Les accidents allergiques sont rares,
- soit directement liées au paracétamol,
- soit liées à des réactions non spécifiques chez des patients présentant une hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à l'aspirine.

Mechanism of AIA : role of leukotrienes



Literature review (2004)

1131 patients underwent a challenge with COX-2 inhibitors.

- **In asthmatic patients**, the prevalence rate of intolerance is 1.3 %
- **In non asthmatic patients**, the prevalence rate is higher : 4.2 %

Intolerance to celecoxib (10.3%) seems more frequent than to rofecoxib (2.4%).

Selective COX-2 inhibitors: a safety alternative for patients with intolerance to NSAIDs. AAAAI San Francisco 2004

The challenge was negative in 98 % (47/48 of cases)

Intolerance to COX-1 inhibitors in asthmatic and non asthmatic patients could be relevant from different mechanisms.

- In non asthmatic patients, pathogenic mechanisms remain unclear .
- In AIA, the pathogenesis seems to implicate both the lipoxygenase (LO) and the cyclooxygenase pathways.

En résumé

- Si urticaire chronique : éviter les AINS **cox 1** et **cox2**
- Si asthmatique (polypose +++) : CI de tous les AINS
- Si réaction cutanée: tester un autre AINS: +/- inhibiteur **cox1**
- Toujours vérifier statut paracétamol surtout chez l'asthmatique
- Attention intolérance AINS et effort



Cas 11et 12

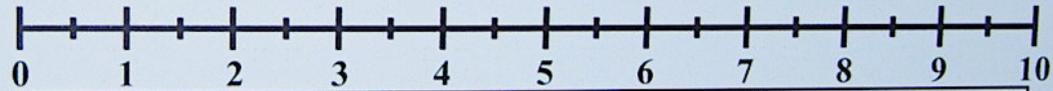
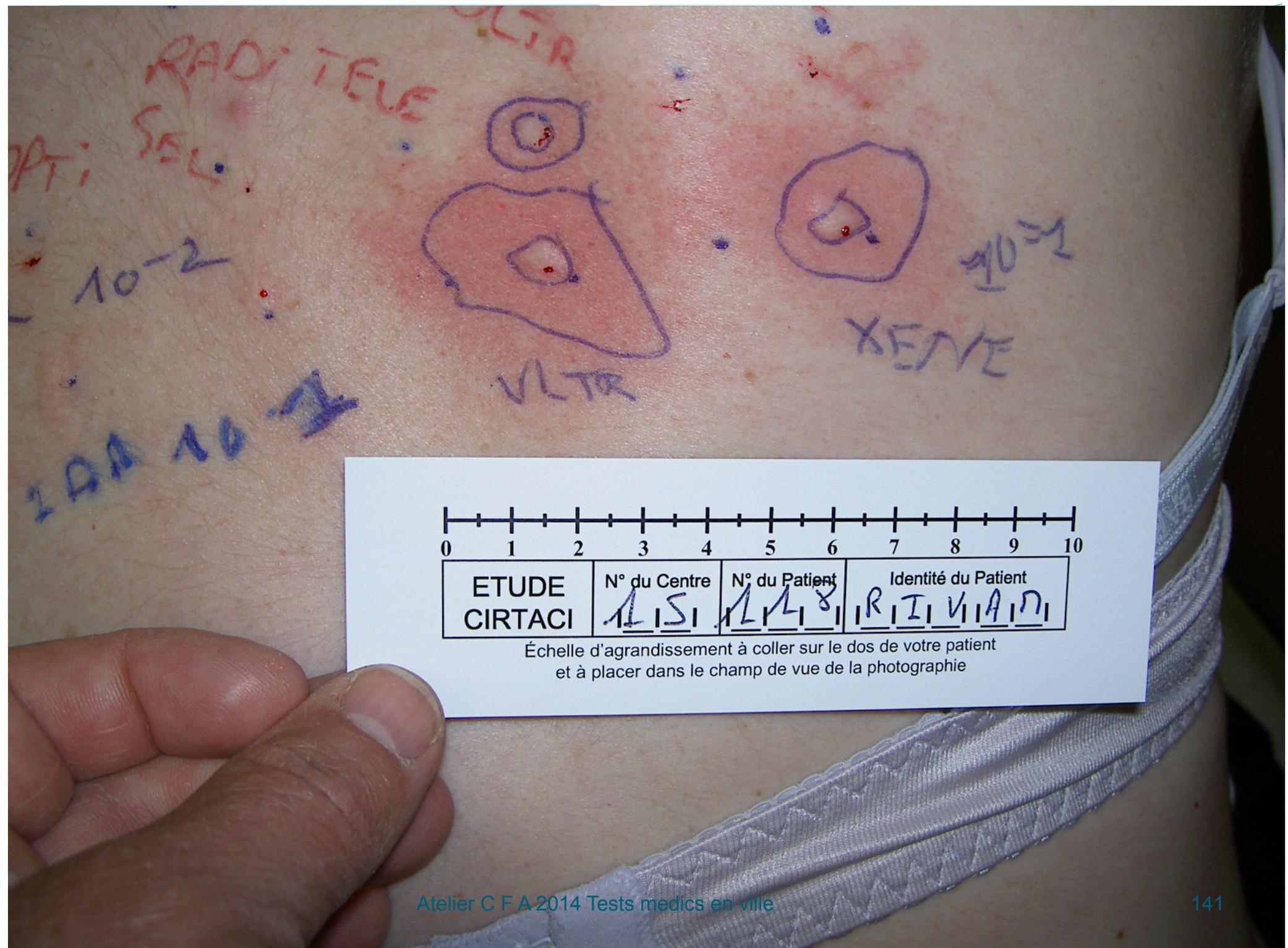
AMELIE.....

Amélie, née 1982
24 ans

- Scanner abdominal Xenetix®
- Réaction grade 1 immédiate 5 min
- Pas adrénaline (anti h 1 corticoïde hospitalisée 24 h)
- Tryptase 9,2 Mg /l et histamine p 103 ~ng/

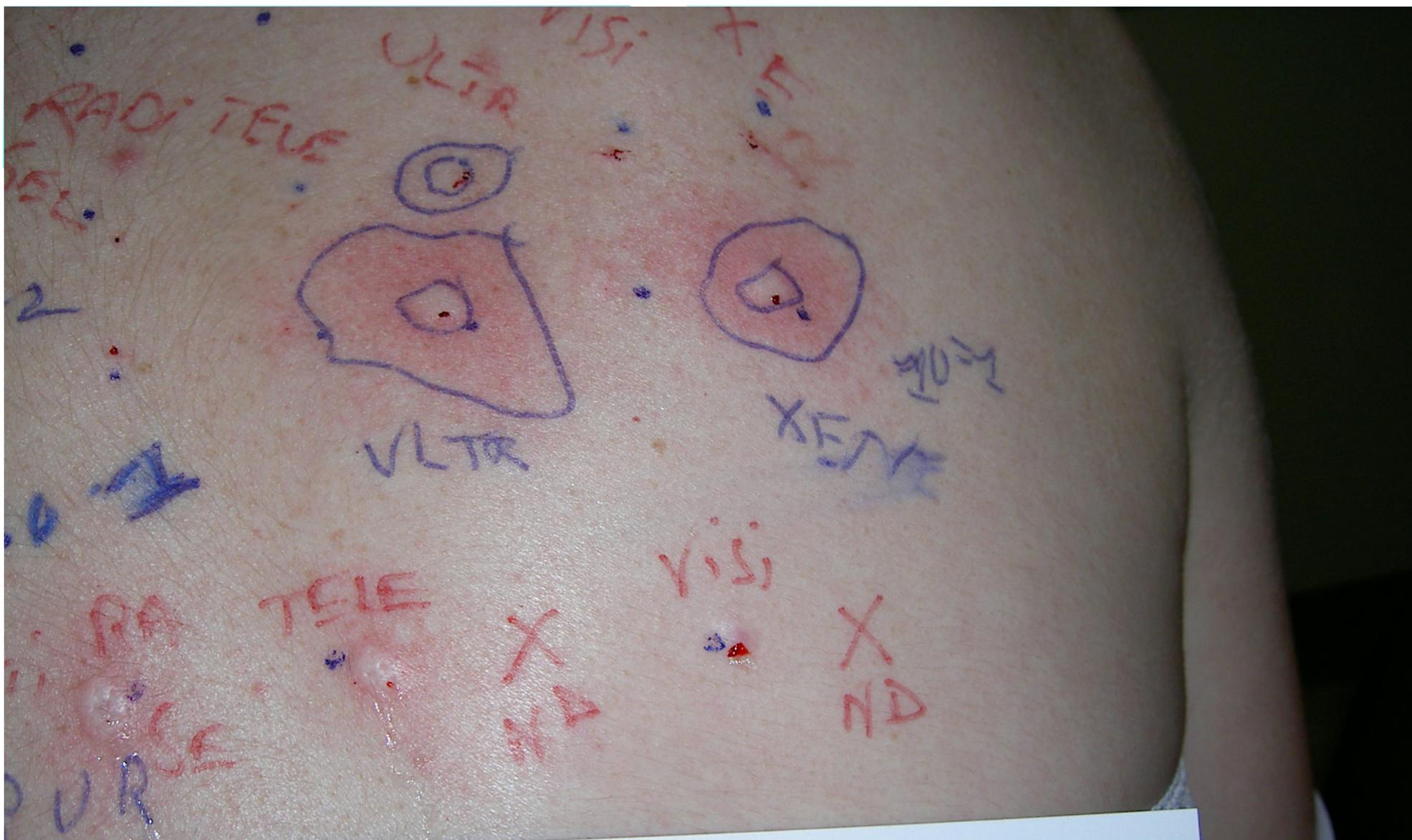


QUE FAIRE ?



ETUDE	N° du Centre	N° du Patient	Identité du Patient
CIRTACI	15	118	RIVIANI

Échelle d'agrandissement à coller sur le dos de votre patient
et à placer dans le champ de vue de la photographie



ETUDE GIRTACI	N° du Centre 151	N° du Patient 148	Identité du Patient RIVIANI

Carte d'agrandissement à coller sur le dos de votre patient

IDA 10-1

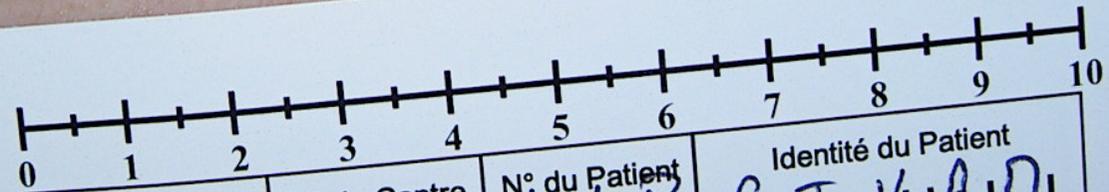
VLTR

ORNI OPTI RA TELE

IDA/PURSE

HEY ION

IOP



ETUDE CIRTACI	N° du Centre 151	N° du Patient 228	Identité du Patient RIVIANI
------------------	---------------------	----------------------	--------------------------------

Échelle d'agrandissement à coller sur le dos de votre patient
et à placer dans le champ de vue de la photographie



CAS 12

PAULINE.....

Pauline 63 ans

- Exanthème 24 h après scanner mai 2006
- Produit ??
- A duré 3 semaines vu à cs en ville cf photos







Que faire

Tests souvent décevants

- Prick
- IDR lecture immédiate et tardive
- Ici négatifs ...



AVIS DES EXPERTS

Classes de PCI

- **PCI ioniques tri-iodés haute osmolalité**

Radioselectan, Telebrix

- **PCI non ioniques tri-iodés faible osmolalité**

Iopamiron, Omnipaque, Optiray Ultravist,
Ioméron, Xénétix

- **PCI hexa-iodés (dimères)**

Visipaque, Hexabrix

Etude européenne ENDA

Brockow, Allergy 2009

- **TC+ dans 50% si faits dans les 2-6 mois**
- **Sp= 96-100%**

Time from reaction to skin testing	Immediate reaction		Non-immediate reaction	
	Patients tested	Positive cases	Patients tested	Positive cases
1 week-1.5 months	18	3 (17%)	19	9 (47%)
2 months	8	3 (38%)	20	8 (40%)
3 months	7	5 (71%)	11	9 (82%)
4-6 months	13	6 (46%)	12	5 (42%)
7-12 months	8	2 (25%)	10	2 (20%)
1-3 years	13	4 (31%)	7	2 (29%)
> 3 years	53	8 (15%)	18	4 (22%)
Unknown	2	1 (50%)	1	--
Overall	122	32 (26.2%)	98	37 (37.7%)

	Prick-test	1/1000	1/100	1/10*	Pur
PCI ioniques tri-iodés haute osmolalité					
Osmolalité (mOsm/kg H ₂ O)		PI/PO*	PI/PO*	PI/PO*	PI/PO*
Radioselectan amidotrizoate 700 à 2100					
Telebrix* ioxitalamate 2100					
PCI non ioniques tri-iodés faible osmolalité					
Iopamiron iopamidol 400 à 700					
Omnipaque iohexol 400 à 800					
Optiray ioversol 630 à 790					
Ultravist iopromide 600 à 700					
Iomeron iomeprol 300 à 700					
Xenetix iobitridol 600					
PCI hexa-iodés (dimères)					
Visipaque iodixanol 300 (non ionique)					
Hexabrix ioxaglate 300 à 600 (ionique)					
Contrôles					
Phosphate de codéïne 9% ou Histamine 10 mg/ml					
Latex					



PCI: Réactions non Immédiates

Tests Cutanés au Gadolinium

Gadoterate de méglumine: **Dotarem**,
Gadopentetate de méglumine **Magnevist**,
Gadobenate de méglumine: **Multihance**
Gadodiamide: **Omniscan**

Mangafodipir trisodium: **Telascan**

Gadoteriol: **Prohance**

Gadobutrol: **Gadovist**

Prick tests: Pur

IDR: 1/10000 au pur

Si tests cutanés positifs aux dérivés de la **méglumine**: CI de **Magnevist, Dotarem, Multihance** mais également des PCI contenant de la méglumine comme: **Radiosélectan, Telebrix, Hexabrix**.



AVIS DES EXPERTS

Type d'ANTECEDENTS	Conduite à tenir
<p>« Terrain allergique » (sans réaction antérieure aux PC)</p> <ul style="list-style-type: none"> - « allergique » à la povidone iodée (Bétadine®), aux crustacées, mollusques... - autres allergies alimentaires ou médicamenteuses, atopiques, rhinitiques et asthmatiques bien contrôlés 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ne préjuge pas d'une réaction future aux PC ✓ Pas d'exploration allergologique ✓ Pas de prémédication ✓ Injecter un produit de contraste non ionique
<p>Réaction immédiate après une injection d'un PC de sévérité légère (classe 0 à 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> - signes cutanéomuqueux locorégionaux - signes cutanéomuqueux généraux bien supportés : érythème, angioedème, urticaire non accompagnés d'autres symptômes 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pas de contreindication à l'examen ✓ Pas d'exploration allergologique ✓ Prémédication optionnelle, selon les cas ✓ Injecter un produit de contraste non ionique
<p>Réaction immédiate après une injection d'un PC de sévérité modérée à sévère (classe 2 à 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> - signes généraux : érythème, urticaire/angioedème accompagnés d'autres symptômes : vomissements et/ou diarrhée, bronchospasme, cyanose, chute TA systémique < 80 et fréquence cardiaque > 100 en l'absence de β-bloquant, arrêt respiratoire, arrêt circulatoire 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Contacter le Radiologue et/ou envisager une procédure alternative (Echo, IRM, Scanner sans injection) ✓ Si procédure alternative non pertinente : contraindre l'examen en attendant d'avis allergologique : <ul style="list-style-type: none"> - <i>Faire réaliser les tests allergologiques</i> - <i>Cibler la molécule en cause</i> - <i>Changer de produit de contraste</i> ✓ Si les tests sont négatifs, l'injection du produit de contraste devra être faite en prévenant le médecin anesthésiste-réanimateur. → <i>Une prémédication est alors possible</i>
<p>Asthme non contrôlé</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients ayant eu une crise ou gêne respiratoire dans les 8 jours précédents. <p>Urticaire/Angioedème idiopathique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pas de contreindication à l'examen, discuter cependant de la pertinence de reculer l'examen injecté en attendant du contrôle de la maladie ✓ Prémédication recommandée débutée au moins 12h avant l'examen (au mieux 48H) ✓ Injecter un produit de contraste non ionique
<p>Réaction retardée après une injection d'un PC</p> <ul style="list-style-type: none"> - signes cutanéomuqueux* survenant jusqu'à plusieurs jours après l'examen : exanthème maculopapuleux, EPF, SL et SJ, DRESS... 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Contacter le Radiologue et/ou envisager une procédure alternative (Echo, IRM, Scanner sans injection) ✓ Contraindre l'examen en attendant d'avis allergologique



Tests cutanés médicamenteux en pratique de ville ?

Y a t il des particularités ??

F.WESSEL

Code de déontologie du c ordre

- Article 32 (article R.4127-32 du code de la santé publique) *Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents.*

Code de déontologie du c ordre

- Article 32 (article R.4127-32 du code de la santé publique) Ces soins sont fondés sur les données acquises de la science
- Le mot "compétence" doit être entendu dans le sens du langage ordinaire : il ne s'agit pas des "compétences" officielles obtenues par un certificat d'études spéciales (CES), un diplôme d'études spécialisées (DES) ou sur avis des commissions de qualification.

Code de déontologie du c ordre

- *Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions ...*
- *doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles.*

Conditions de sécurité en ville

- Les mêmes que en milieu hospitalier mais avec des moyens de recours moins performants !!!

Sécurité active: *on évite l'accident !*

- Évaluer l'indication des tests cutanés
- Limiter ces tests aux produits disponibles * et aux concentrations validées voire en dessous
 - *possibilité légale de commander et payer les médicaments auprès de la pharmacie des hôpitaux, les conserver dans des conditions optimum de sécurité.
- ADAPTER les gestes
 - À sévérité de l'accident
 - Au patient et à tout le contexte
- Avoir une longue expérience
 - Théorique (d i u ,littérature)
 - Pratique (stages , compagnonnage)

Sécurité passive: *si cela se passe mal !*

- Aucune différence avec la pratique allergologique « classique » qui peut toujours entraîner des réactions anaphylactiques
- Quid des tests natifs (pas d'A M M mais comme pour médicaments :références aux pratiques consciencieuses et habituelle)

Sécurité passive comme pour toute activité « à risque »

- Matériel
 - Anti histaminiques
 - Corticoïdes
 - Adrénaline
 - Oxygène et β_2 + matériel intubation et perfusion
- Compétences
 - Savoir utiliser ces matériels
 - Mettre à jour le chariot d'urgence et sa check list en cas de pb

Et pour l'hôpital?

Merci de l'aide de Cyrille HOARAU

- **Médicaments**• article L5126-5 du Code de la Santé Publique (CSP)
 - **Le reconditionnement, la manipulation, les dilutions de médicaments sont encadrés par un dispositif légal selon un cahier des charges précis dépendant de la pharmacie**
 - **Donc doit être légalement préparé par la pharmacie !!**

- 
- « la pharmacie à usage intérieur est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement où elle est créée et notamment, d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles et, le cas échéant, des médicaments expérimentaux tels que définis à l'article L. 5121-1-1 et d'en assurer la qualité ».

Article L5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP)

- « **les préparations pour tests allergéniques consistent en des préparations magistrales comme « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé, soit extemporanément en pharmacie, soit**

Préparation

Opérations de préparation

- Zones de production
- zones de production séparées pour des formes pharmaceutiques différentes
 - production par campagne si une seule zone est disponible
 - Opérations préliminaires
 - propreté de la zone de travail et des locaux
 - matériel qualifié et étalonné régulièrement
 - matériel adapté à la préparation à réaliser
 - respect des conditions d'habillage et d'hygiène
 - Mise en œuvre des matières premières
 - vérification de la qualité des matières premières : date de péremption et contrôle effectués
- spécialité pharmaceutique comme matière première : ouverture du conditionnement primaire au moment de la préparation
 - matériel de pesée adapté : sensibilité et portée suffisante
 - édition de ticket de pesée
 - double contrôle des masses ou volumes prélevés
 - Réalisation de la préparation
 - respect des instructions : formulation unitaire, mode opératoire, matériel utilisé
- respect des spécifications : composition, référence des matières premières (lot, péremption), conditionnement, échantillonnage, date limite d'utilisation
 - Conditionnement
 - conditionnement primaire adapté : pas d'interaction contenant/contenu
 - présentations semblables réalisées consécutivement ou dans des zones séparées
- respect des instructions : nombre d'unités/poids/volume dans le récipient final, liste des articles nécessaires, mode opératoire

Préparation

Préparations terminées

- **contrôles réalisés : physico-chimique, microbiologique, galénique, teneur, conditionnement**
- **étiquetage conforme à la réglementation : nom et adresse de la PUI, dénomination du médicament (forme, dosage, voie d'administration), numéro d'ordonnancier, DLU**
- **libération des préparations après contrôle par un pharmacien**
 - **échantillonnage de la préparation terminée**

En conclusion

- La pratique en ville est **utile**
 - On voit beaucoup de patients à risque modéré
 - Hôpitaux ne peuvent pas tout voir et parfois urgence
 - Enrichir sa pratique
- La plus **grande prudence** est de mise
 - En ville
 - Mais aussi à hôpital
- **Adapter** les explorations
 - Aux besoins
 - Évaluer « bénéfique/risque » pour le patient

Et surtout ..

- Les avis d'experts proposés dans cette session ne sont pas opposables
- C'est à chacun de prendre sa responsabilité en fonction de son expérience et des besoins des patients.
- Il faut se former et commencer par des explorations a priori simples

Réponses post tests

- La loi française interdit la pratique des T C M en ville oui non
- Je dois donner une information claire et précise (par oral ou mieux par écrit) des bénéfices risques de la pratique des T C M avant tout acte oui non
- Le patient doit signer une décharge de responsabilité avant de faire des T C M oui non
- Je peux tester sans risque toutes les pathologies cutanées par patch test seulement car ce test est moins risqué que prick ou I D R . oui non
- La règle est de faire des tests avec les produits apportés par le patient en faisant
- 1/100 , 1 /10 puis produit pur en prick puis en i d r si le produit est injectable. oui non
- Je peux et dois tester tout médicament qui est supposé avoir entraîné des réactions cutanées chez un patient oui non
- Le matériel de secours pour faire des T C M est plus important que pour les autres tests cutanés en ville oui non

Réponses post tests

- La loi française interdit la pratique des T C M en ville oui **non**
- Je dois donner une information claire et précise (par oral ou mieux par écrit) des bénéfices risques de la pratique des T C M avant tout acte oui non
- Le patient doit signer une décharge de responsabilité avant de faire des T C M oui non
- Je peux tester sans risque toutes les pathologies cutanées par patch test seulement car ce test est moins risqué que prick ou I D R . oui non
- La règle est de faire des tests avec les produits apportés par le patient en faisant
- 1/100 , 1 /10 puis produit pur en prick puis en i d r si le produit est injectable. oui non
- Je peux et dois tester tout médicament qui est supposé avoir entraîné des réactions cutanées chez un patient oui non
- Le matériel de secours pour faire des T C M est plus important que pour les autres tests cutanés en ville oui non

Réponses post tests

- La loi française interdit la pratique des T C M en ville oui **non**
- Je dois donner une information claire et précise (par oral ou mieux par écrit) des bénéfices risques de la pratique des T C M avant tout acte **oui** non
- Le patient doit signer une décharge de responsabilité avant de faire des T C M oui non
- Je peux tester sans risque toutes les pathologies cutanées par patch test seulement car ce test est moins risqué que prick ou I D R . oui non
- La règle est de faire des tests avec les produits apportés par le patient en faisant
- 1/100 , 1 /10 puis produit pur en prick puis en i d r si le produit est injectable. oui non
- Je peux et dois tester tout médicament qui est supposé avoir entraîné des réactions cutanées chez un patient oui non
- Le matériel de secours pour faire des T C M est plus important que pour les autres tests cutanés en ville oui non

Réponses post tests

- La loi française interdit la pratique des T C M en ville oui **non**
- Je dois donner une information claire et précise (par oral ou mieux par écrit) des bénéfices risques de la pratique des T C M avant tout acte **oui** non
- Le patient doit signer une **décharge** de responsabilité avant de faire des T C M oui **non**
- Je peux tester sans risque toutes les pathologies cutanées par patch test seulement car ce test est moins risqué que prick ou I D R . oui non
- La règle est de faire des tests avec les produits apportés par le patient en faisant
- 1/100 , 1 /10 puis produit pur en prick puis en i d r si le produit est injectable. oui non
- Je peux et dois tester tout médicament qui est supposé avoir entraîné des réactions cutanées chez un patient oui non
- Le matériel de secours pour faire des T C M est plus important que pour les autres tests cutanés en ville oui non

Réponses post tests

- La loi française interdit la pratique des T C M en ville oui **non**
- Je dois donner une information claire et précise (par oral ou mieux par écrit) des bénéfices risques de la pratique des T C M avant tout acte **oui** non
- Le patient doit signer une **décharge** de responsabilité avant de faire des T C M oui **non**
- Je peux tester sans risque toutes les pathologies cutanées par patch test seulement car ce test est moins risqué que prick ou I D R . oui **non**
- La règle est de faire des tests avec les produits apportés par le patient en faisant
- 1/100 , 1 /10 puis produit pur en prick puis en i d r si le produit est injectable. oui non
- Je peux et dois tester tout médicament qui est supposé avoir entraîné des réactions cutanées chez un patient oui non
- Le matériel de secours pour faire des T C M est plus important que pour les autres tests cutanés en ville oui non

Réponses post tests

- La loi française interdit la pratique des T C M en ville oui **non**
- Je dois donner une information claire et précise (par oral ou mieux par écrit) des bénéfices risques de la pratique des T C M avant tout acte **oui non**
- Le patient doit signer une **décharge** de responsabilité avant de faire des T C M oui **non**
- Je peux tester sans risque toutes les pathologies cutanées par patch test seulement car ce test est moins risqué que prick ou I D R . oui **non**
- La règle est de faire des tests avec les produits apportés par le patient en faisant
- 1/100 , 1 /10 puis produit pur en prick puis en i d r si le produit est injectable. oui **non**
- Je peux et dois tester tout médicament qui est supposé avoir entraîné des réactions cutanées chez un patient oui non
- Le matériel de secours pour faire des T C M est plus important que pour les autres tests cutanés en ville oui non

Réponses post tests

- La loi française interdit la pratique des T C M en ville oui **non**
- Je dois donner une information claire et précise (par oral ou mieux par écrit) des bénéfices risques de la pratique des T C M avant tout acte oui **non**
- Le patient doit signer une **décharge** de responsabilité avant de faire des T C M oui **non**
- Je peux tester sans risque toutes les pathologies cutanées par patch test seulement car ce test est moins risqué que prick ou I D R . oui **non**
- La règle est de faire des tests avec les produits apportés par le patient en faisant
- 1/100 , 1 /10 puis produit pur en prick puis en i d r si le produit est injectable. oui **non**
- Je peux et dois tester tout médicament qui est supposé avoir entraîné des réactions cutanées chez un patient oui **non**
- Le matériel de secours pour faire des T C M est plus important que pour les autres tests cutanés en ville oui non

Réponses post tests

- La loi française interdit la pratique des T C M en ville oui **non**
- Je dois donner une information claire et précise (par oral ou mieux par écrit) des bénéfices risques de la pratique des T C M avant tout acte oui **non**
- Le patient doit signer une **décharge** de responsabilité avant de faire des T C M oui **non**
- Je peux tester sans risque toutes les pathologies cutanées par patch test seulement car ce test est moins risqué que prick ou I D R . oui **non**
- La règle est de faire des tests avec les produits apportés par le patient en faisant
- 1/100 , 1 /10 puis produit pur en prick puis en i d r si le produit est injectable. oui **non**
- Je peux et dois tester tout médicament qui est supposé avoir entraîné des réactions cutanées chez un patient oui **non**
- Le matériel de secours pour faire des T C M est plus important que pour les autres tests cutanés en ville oui **non**

Dilutions type Amoxicilline

1 g(1 000 MG)
amox + 10 ml
serum *f*

100 M G /
ml

Flacon
« Pur »

1,1 CC / 4,5 ml

19,6
Soit

20 Mg /
ml

0,5 cc/4,5 ml

$0,5/5 =$
 $1/10$

2 mg /ml

Indication des tests

voir texte SFAR / S F A

- Accident ou doute antérieur
- Latex évocateur
- Pas de tests prédictif dans population générale car V P P et V P N très mauvaise alors
 - Nombreux faux + et faux -
 - V P P et V P N sont dépendante de prévalence dans population

Sensibilité spécificité Valeurs prédictives

- Sensibilité : test positif si signe présent
- Spécificité : test négatif si signe absent
- V P Positive
 - Probabilité d'être allergique si test est +
- V P négative
 - Probabilité de ne pas être allergique si test est -

V P P et V P N et prévalence

- Prévalence est fréquence de la maladie dans la population étudiée
- Plus prévalence est grande plus la V P P est grande pour une même Se et Sp
- Prévalence de allergie
 - Choc en cours A G $\frac{1}{2}$
 - AG + curare 1/ 6 500
 - Anesthésie g 1 / 13 000

Pour les statisticiens

$$\begin{aligned} \text{VPP} = \Pr(M/S) &= \frac{\Pr(S/M)\Pr(M)}{\Pr(S/M)\Pr(M) + \Pr(S/\bar{M})\Pr(\bar{M})} \\ &= \frac{\text{Se} \times \Pr(M)}{\text{Se} \times \Pr(M) + (1 - \text{Sp}) \times (1 - \Pr(M))} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{VPN} = \Pr(\bar{M}/\bar{S}) &= \frac{\Pr(\bar{S}/\bar{M})\Pr(\bar{M})}{\Pr(\bar{S}/M)\Pr(M) + \Pr(\bar{S}/\bar{M})\Pr(\bar{M})} \\ &= \frac{\text{Sp} \times (1 - \Pr(M))}{(1 - \text{Se}) \times \Pr(M) + \text{Sp} \times (1 - \Pr(M))} \end{aligned}$$

Dilution Succinyl-cholineCelocurine[®]

1 ampoule
= 50 mg / 1 ml

1 ml dans 4 ml = 1 / 5
= 10 mg / ml = **Pur**

PUR 10 Mg /ml

Dilution 1 / 10
facultatif

0,5 ml / 4,5 =
1/10 = 1 mg / ml

Dilution 1/ 100

0,5 ml / 4,5 =
1/10 = 0,1 mg / ml

Ou Dilution 1/ 100
rapide

0,05 ml **pur** (10 mg/ml)
dans 4,5 ml =
0,05 / 4,5 = +/- 1 / 100

Produit	brick 1/10	brick pur	idr 1/10000	IDR 1/1000	IDR 1/100	IDR 1/10
témoin phosphate codéine						
Latex						
CURARES						
CELOCURINE succinyl choline diluer 10mg/ml						
NORCURON Vécuronium 4 mg /ml						
PAVULON pancuronium 2 mg/ml						
ESMERON Rocuronium 10 mg/ml						
TRACRIUM Atracurium 10 mg/ml					1/200	
MIVACRON Mivacurium 2 mg/ml						
NIMBEX Cisatracurium 2 mg/ml						
HYPNOTIQUES						
DIPRIVAN Propofol 10 mg/ml						
MORPHINIQUES						
MORPHINE 10 mg/ml						

Résultat des tests

- Identité du patient
 - Nom, prénom , date naissance
- Date et modalité des tests
 - Prick, i d r , consentement , arrêt antihistaminiques , témoin + et témoin -
- Date de accident anesthésique
- Conclusion:
 - Résultat des tests
 - Concordance avec clinique
 - Concordance avec bio de urgence (tryptase)
 - Résultat éventuel des i G e
 - Pas de conseils anesthésiques ++
 - Pas de contre-indication de « couverture »(perte de chance)