

EVALUATION D'UN PROTOCOLE DE RÉINTRODUCTION DANS LES HYPERSENSIBILITÉS RETARDÉES AUX BÉTALACTAMINES CHEZ L'ADULTE

Marine Masbernard, Claire Bernier
Plate Forme Transversale d'Allergologie
CHU de Nantes

Introduction

- Moins de 10 % des patients étiquetés « allergiques » aux bêtalactamines le sont réellement
- Bilan allergologique indispensable :
 - Anamnèse détaillée
 - Patch test
 - IDR à lecture retardée à 48h
- **Gold standard : Test de réintroduction médicamenteuse**

Sensibilité des tests <30%

Tests de réintroduction médicamenteuse

- Hypersensibilités immédiates : Doses croissantes par paliers sur quelques heures
- Hypersensibilités retardées : Non consensuel
- Protocoles TPO dans la littérature souvent proposés sur **plusieurs jours**
 - J1 : 1/100 de la dose thérapeutique
 - 1/10 de dose 3 jours à une semaine plus tard
 - Dose pleine 3 jours à une semaine plus tard
 - J1 : Doses croissantes jusqu'à 1/5 eme dose
 - J3 : Augmentation à la dose thérapeutique
 - J1 : fraction de dose ou pleine dose
 - J7 : une dose thérapeutique

Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. Allergy. 2004;59(11):1153–60.

Torres MJ, Blanca M. The Complex Clinical Picture of β -Lactam Hypersensitivity: Penicillins, Cephalosporins, Monobactams, Carbapenems, and Clavams. Medical Clinics of North America. 2010 Jul;94(4):805–20.

Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber P a. J, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clinical & Experimental Allergy. 45(2):300–27

Objectifs de l'étude

Objectif principal :

Etudier la validité d'un protocole de réintroduction en 2 doses sur une demi-journée pour les HSR aux bêtalactamines

Objectif secondaire :

- Evaluer la réticence des patients à la reprise de la bêtalactamine après un test de réintroduction négatif

Tests de réintroduction

- Protocole en deux doses en hôpital de jour :
 - 1/10 ème de dose
 - 9/10 ème de dose 30 minutes plus tard
 - Surveillance 2 heures
 - Puis surveillance par le patient à domicile avec consignes de rappeler si réaction
- Réintroduction du médicament initialement imputable :
 - Histoire peu probable et/ou non grave
 - **et** tests cutanés négatifs
- Réintroduction alternative (cephalosporine ou pénicilline) :
 - Histoire initiale grave (SCAR) ou très probable
 - et/ou tests cutanés positifs

Méthode : 2 étapes

- Etude rétrospective de 01/2015 à 12/2017 de tous les patients réintroduits pour une suspicion d'hypersensibilité retardée à une bêtalactamine
 - Analyse des réactions présentées au décours immédiat de la réintroduction
- Appel téléphonique systématique de tous les patients avec TPO négatifs :
 - En cas de reprise de l'antibiotique :
 - Recueil de la tolérance
 - En cas de non reprise :
 - Cause de la non reprise
 - Evaluation de la réticence à une éventuelle reprise

Caractéristiques patients

Nombre de patients inclus	113
Sexe (Homme/Femme)	36 (31,9%) / 77 (68,1%)
Age moyen au moment de la réaction	41+/-23 ans (DI=16) (Min=3 mois ; Max=83 ans)
Médicament suspecté	
Amoxicilline	57 (50,4%)
Augmentin	26 (23%)
Pénicilline	12 (10,6%)
Rocéphine	6 (5,3%)
Oracilline	3 (2,7%)
Orelox	3 (2,7%)
Cefazoline	1 (0,9%)
Céphalosporine	1(0,9%)
Merone	1(0,9%)
Oracefal	1(0,9%)
Orbénine	1(0,9%)
Tazocilline	1(0,9%)
Délai moyen de réaction	140 heures (DI=36) (Min=20 minutes ; Max=720 heures)
Délai médian de réaction	96 heures (DI=36)
Type de réaction initiale	
EMP	75 (66,3%)
Urticair/angiooedème	8 (7,1%)
Erythrodermie	5 (4,4%)
PEAG	8 (7,1%)
EPF	2 (1,8%)
DRESS	2 (1,8%)
Lyell	0
Stevens Johnson	0
Autres	13 (11,5%)

Caractéristiques patients

Réaction de l'enfance	25 (22,1%)
<i>Réactions graves</i>	10/113 (8,8%)
<i>Tests cutanés positifs</i>	29/113 (25,7%)
<i>Pricks tests</i>	0/113
IDR	22/113 (19,5%) (NR=5/113 soit 4,4%)
<i>Amoxicilline</i>	12/22 (54,5%)
<i>Pénicilline G</i>	4/22 (18,2%)
<i>Augmentin+ Amoxicilline</i>	2/22 (9,1%)
<i>Méronem</i>	1/22 (4,5%)
<i>Oxacilline</i>	1/22(4,5%)
<i>Tazocilline</i>	1/22 (4,5%)
<i>Zinnat+ Rocéphine</i>	1/22(4,5%)
Patches tests	18/113 (15,9%) (NR=37/113 soit 32,7%)
<i>Amoxicilline seule</i>	10/18 (55,6%)
<i>Pénicilline G seule</i>	2/18 (11,1%)
<i>Augmentin seul</i>	2/18 (11,1%)
<i>Augmentin + Pénicilline G</i>	1/18 (5,6%)
<i>Amoxicilline + Pénicilline G</i>	1/18 (5,6%)
<i>Rocéphine</i>	1/18 (5,6%)
<i>Zinnat + Cefotaxime + Cefalexine</i>	1/18 (5,6%)

Test de réintroduction	Médicament imputable	Alternatives
Nombre de patients	75 (66%)	38 (34%)
Age moyen	49,7+/- 47 (Min=15 ; Max=83)	52,5+/- 24,6 (Min=17 ; Max=87)
Tests cutanés positifs avec la molécule initialement imputable	0/75	29/38 (76,3%)
Réaction initiale grave	1/75 (1,3%)	9/38 (2,4%) dont 5 avec tests cutanés négatifs
Type de molécule		
Amoxicilline	55/75 (73,3%)	2/38 (5,3%)
Augmentin	10/75 (13,3%)	0/38 (0%)
Rocéphine	5/75 (6,7%)	35/38 (92,1%)
Zinnat	0/75 (0%)	1/38 (2,6%)
Oracilline	2/75 (2,7%)	0/38 (0%)
Orelox	2/75 (2,7%)	0/38 (0%)
Cefazoline	1/75 (1,3%)	0/38 (0%)
Test de réintroduction positif	4/75 (5,3%)	0/38 (0%)

Tests de réintroduction positifs : 4/113

EMP à 24 heures de la prise d'amoxicilline,
durée : 48h
Tests négatifs
TPO à l'amoxicilline : EMP à 24h

Urticaire aiguë généralisée 48 heures après amoxicilline
Tests cutanés négatifs
TPO amoxicilline : EMP à 24h

Eruption à J8 amoxicilline
Tests cutanés négatifs
TPO à l'amoxicilline : angioedème péribuccal à 8h

Réaction initiale: EMP pendant 7 jours
J15 amox+rulid,
J12 tienam,
J6 rocéphine et tavanic
Tests cutanés négatifs
TPO amoxicilline : érythrodermie à 8h
Nouveau test de réintroduction rocéphine négatif

Reprise à distance du TPO

Proportion médicament repris/non repris	21/88 (23,9%)	67/88 (76,1%)
Parmi les patients ayant repris le médicament au domicile :		
- Nombre de cures	Moyenne=2 cures (Min=1 et max=6)	
- Réaction	0/21	
- Réticence	0/21	
Parmi les patients n'ayant pas repris le médicament au domicile :		
- Raison :		
Pas d'indication	59/67 (88%)	
Peur du patient	5/67 (7,5%)	
Peur du médecin	4/67 (6%)	
	(Peur partagée du médecin et du patient :1)	
- Réticence	24/67 (35,8%)	
- Acceptation de reprise en cas de prescription de leur médecin		
Oui	58/67 (86,5%)	
Non	3/67 (4,5%)	
Ne sait pas	6/67 (9%)	

Analyse sur 88 patients
 21 perdus de vue (18,6%)
 4 TPO initial positif non inclus

Analyses sous groupes

	Réintroduction du médicament imputable	Réintroduction d'une alternative
Proportion médicament repris/non repris sur toute la population	17/75 (22,7%) / 43/75 (57,3%)	4/38 (10,5%) / 24/38 (63,2%)
Perdus de vue	11/75 (14,7%)	10/38 (26,3%)
Patients exclus car test de réintroduction positifs	4/75 (5,3%)	0
Proportion médicament repris/non repris sur la population analysable	17/60 (28,3%) / 43/60 (71,7%)	4/28 (14,3%) / 24/28 (85,7%)
Parmi les patients ayant repris le médicament au domicile :		
- Nombre de fois	2,3 fois (Min=1 ; Max=6)	1 fois (Min=1 ; Max=1)
- Réaction	0/17	0/4
- Réticence	0/17	0/4
Parmi les patients n'ayant pas repris le médicament au domicile :		
- Raison :		
Pas d'indication	35/43(81,4%)	24/24 =100%
Peur du patient	5/43 (11,6%)	0/24
Peur du médecin	4/43 (9,3%)	0/24
- Réticence	18/43 (41,9%)	6/24 (25%)
- Acceptation de reprise en cas de prescription de leur médecin		
Oui	36/43= 83,7%	22/24= 91,7%
Non	3/43= 7%	0/24
Ne sait pas	4/43= 9,3%	2/24 (8,3%)

Discussion

- **TPO indispensable** car 4 réactions malgré tests cutanés négatifs
- Critères de choix pour réintroduire molécule imputable ou alternative selon gravité et résultats des tests pertinents
 - Réactions peu nombreuses (5,3%) et toutes bénignes
- **TPO court en deux doses sur une demi journée valable**
 - Suffisant pour déclencher des réactions
 - **Bonne valeur prédictive négative : Aucune réaction lors de la reprise**

Données de la littérature

- Etude Française

- Population adulte **HSI et HSR**
- Taux de reprise à domicile : 23,9%
- Réactions : 7,6% (VPN : 92,4%)

Demoly P et al. Allergy. 2010 Mar;65(3):327–32

- Etude Israélienne

- Population **enfant et adultes HSI**
- Taux de reprise à domicile : 70%
- Réactions : 5,5%

Lachover-Roth I. JACI : In Practice. 2018 May

- Etude Nantaise

- Population **enfant HSI et HSR**
- Taux de reprise à domicile : 42,7%
- Réactions : 1,2%

Baron Aurélie. Thèse

Problème de la réticence

- Patients qui n'ont pas repris l'antibiotique :
 - 88% non indication
 - **7,5% peur du patient**
 - **6% peur du médecin**
 - Persistance d'une réticence : 35,8% (41,9% imputable contre 25% alternative)
- Etude Israélienne :
 - 64% non indication
 - 17% peur du patient
 - 4% peur du médecin
 - 10% non compréhension des résultats

Alors que le TPO était négatif !

Améliorer l'information des patients et des médecins

Conclusion

- ⇒ TPO indispensable
- ⇒ Bonne VPN du TPO en 2 doses sur une demi journée
- ⇒ Besoin d'améliorer l'information patient /médecin sur le TPO
- ⇒ Critères de choix de la molécule à réintroduire :
 - 1/ Imputabilité
 - 2/ Gravité initiale
 - 3/ Tests cutanés
 - 4/ Réticence du patient à reprendre l'antibiotique en cas de TPO négatif