TESTS MEDICAMENTEUX

Dr. Simone WIDMER
PHAR
CHU NANCY
16/mars/2006

Introduction

- **But:** mise en évidence d'une réaction localisée à la peau en mettant en contact un allergène suspect et le système immunitaire présent à ce niveau
- **Tests utilisés:**

Tests à lecture immédiate:

→Prick-test ou IDR

Tests à lecture retardée:

→ Patch-tests ou Pricks Patchs explorent HSR (hypersensibilité retardée)

Principe

Tests cutanés avec allergène

↓

Absence d'IgE Spécifiques à l'allergène

↓

Tests négatif

Si test positif

↓

Le sujet présente sur les mastocytes

des IgE spécifiques de l'Allergène

Réserve:une sensibilisation ne présente pas toujours une expression clinique

Introduction

2 mécanismes possibles:

3. Hypersensibilité immédiate de type I IgE dépendante
4. Histaminolibération non spécifique d'origine pharmacologique

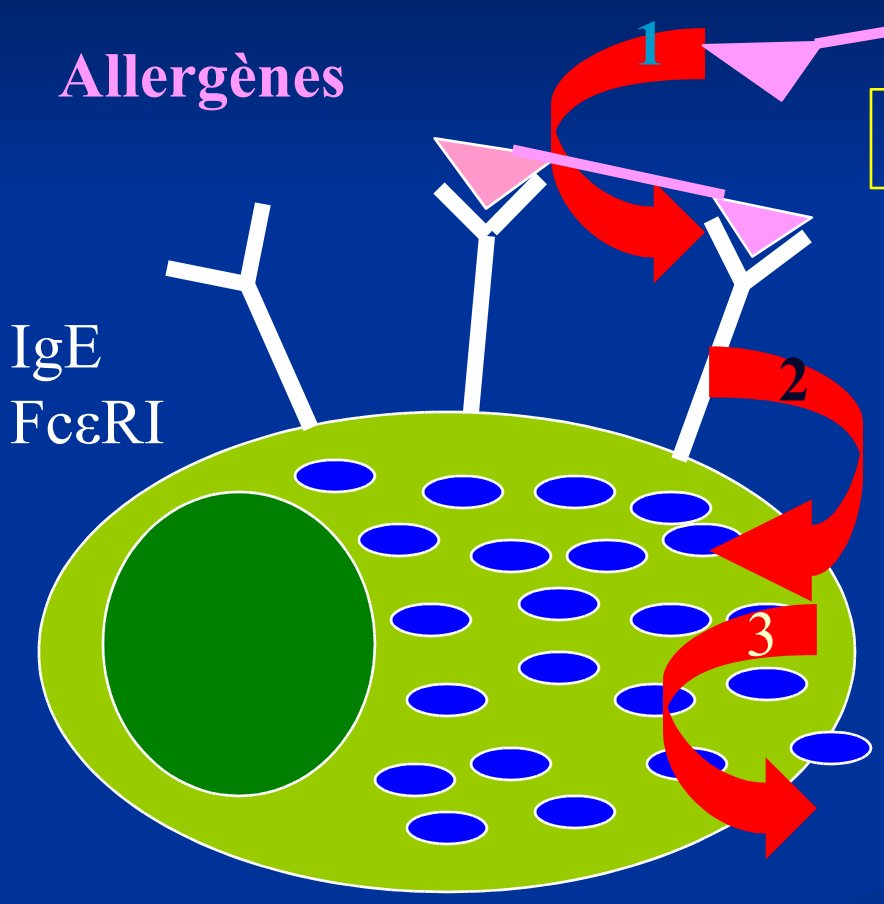
Indications des tests cutanés

- A distance d'un choc anaphylactique

  (4à5 semaines)
- A distance de prise d'antihistaminique

  (1 semaine à 15 j pour Kétotiféne)
- A distance pour corticothérapie (4 jours si dose>à 15 mg/jour
- A distance de prise d'antidépresseur ou sédatifs (4 jours)

Choc anaphylactique : Physiopathologie



1-Fixation de l 'allergène sur les IgE

2-Activation de la cellule

3-Libération des médiateurs: histamine, tryptase…

Mastocytes (Tissus) - **Basophiles (sang)**

Validité et limites des tests

- Sensibilité variable selon la nature de l'allergène et sa concentration

  (>95%pour curares)
- La Spécificité est absolue pour les curares
- La reproductibilité est de 88%
- Autres médicaments, moins bonne sensibilité avec le temps

Validité des tests

- **Faux positifs**:

→si dilution de la solution testée est élevée

→si allergènes toxiques:agression directe des parois cellulaires des mastocytes

→si dermographisme

- **Faux négatifs:**

- Interférence médicamenteuse
- Délai de 4 à 6 sem après accident
- Peau peu réactogène ou pigmentée
- Mauvaise présentation immunologique de l'allergène,difficultés pour molécules non protéiques

Tests de référence

- **Témoins négatifs**:

→ Sérum diluant du test, sérum physiologique, sérum Glycéro salin phénolé.

- **Témoins positifs:**

→ Histamine 10mg/ml

→ Codéine 9%

→ Papule et érythème de taille déterminées

Pratique

- **<u>Pricks Tests</u>:**

→ aiguille spéciale,standardisée ☹Morrow-Brown,Allerbiopointe,Stallerpointe…)

→ Espace de 5 cm entre eux

→ Dépose d'une goutte de témoin ou allergène sur avant-bras et un coup d'impact non traumatique.

→ Attente de 15 à 20 min.

Lecture:Positif si diamètre moyen :

égal ou>à la ½ du diamètre de la papule du témoin

Pratique

- **<u>IDR</u>:**
- Dilution de la plus haute (sérum physiologique) à une dilution seuil de réaction non spécifique ou produit pur
- Injection de 0,05ml en IDR stricte.
- **Lecture** à 15/20 min:

→ Taille de papule et érythème, prurit.

→ Si papule >à 5 mm et érythème: **test positif**

→si négatif, IDR à dilution inférieure etc….

PATCH-TEST

- **Patch-tests** :
  - mis en place sur le dos ; lecture faite à 20 mn, 48 et 96 H, et + 1 semaine (voire plus)
  - critères de positivité: réactivité à distance controlée
  - faibles concentrations (0,1% ou 1%) si risque
  - risque de réactivation de toxidermie : 10 %
  - médicaments purs et dilués (30% eau, vaseline)

  BARBAUD, Br J Dermatol, 1998, 139, 49-58

Réactions anaphylactiques

- Clinique variable observée:
  répertoriée sur un tableau avec différents grades de sévérité

Signes cliniques

Grades de sévérité	Symptômes
I	**Signes cutanéomuqueux** généralisés, Érythème, urticaire
II	**Atteinte multi viscérale <u>modérée</u>**:↓HTA, Tachycardie,hyper réactivité bronchique
III	**Atteinte multi viscérale <u>sévère</u>** menaçant la vie et imposant une thérapeutique spécifique: CCV sévère Bronchospasme (signes cutanés absents)
IV	**Inefficacité cardio-respiratoire, arrêt respiratoire**
V	**Décès** par échec de la Réanimation

Indications des tests cutanés

- Bilan allergologique *diagnostic*:

après réaction anaphylactoïde per ou au décours de l'anesthésie générale ou locorégionale: pour trouver l'origine immunologique et le ou les substances en cause

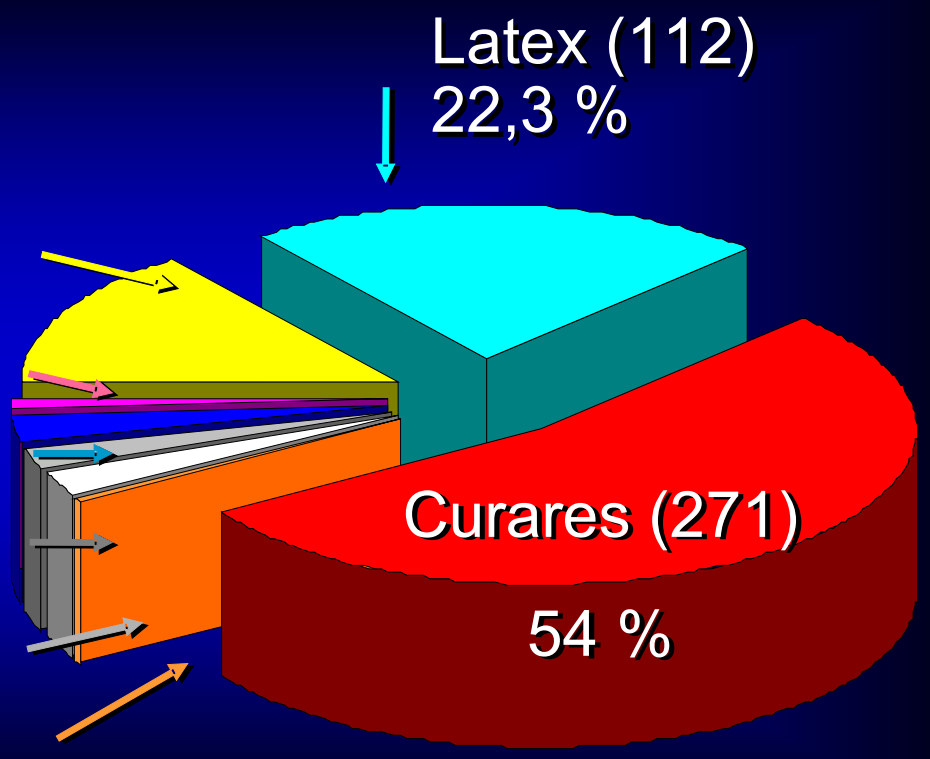
- Bilan allergologique *prédictif* :

non justifié sans facteur de risque

Chocs per-anesthésiques

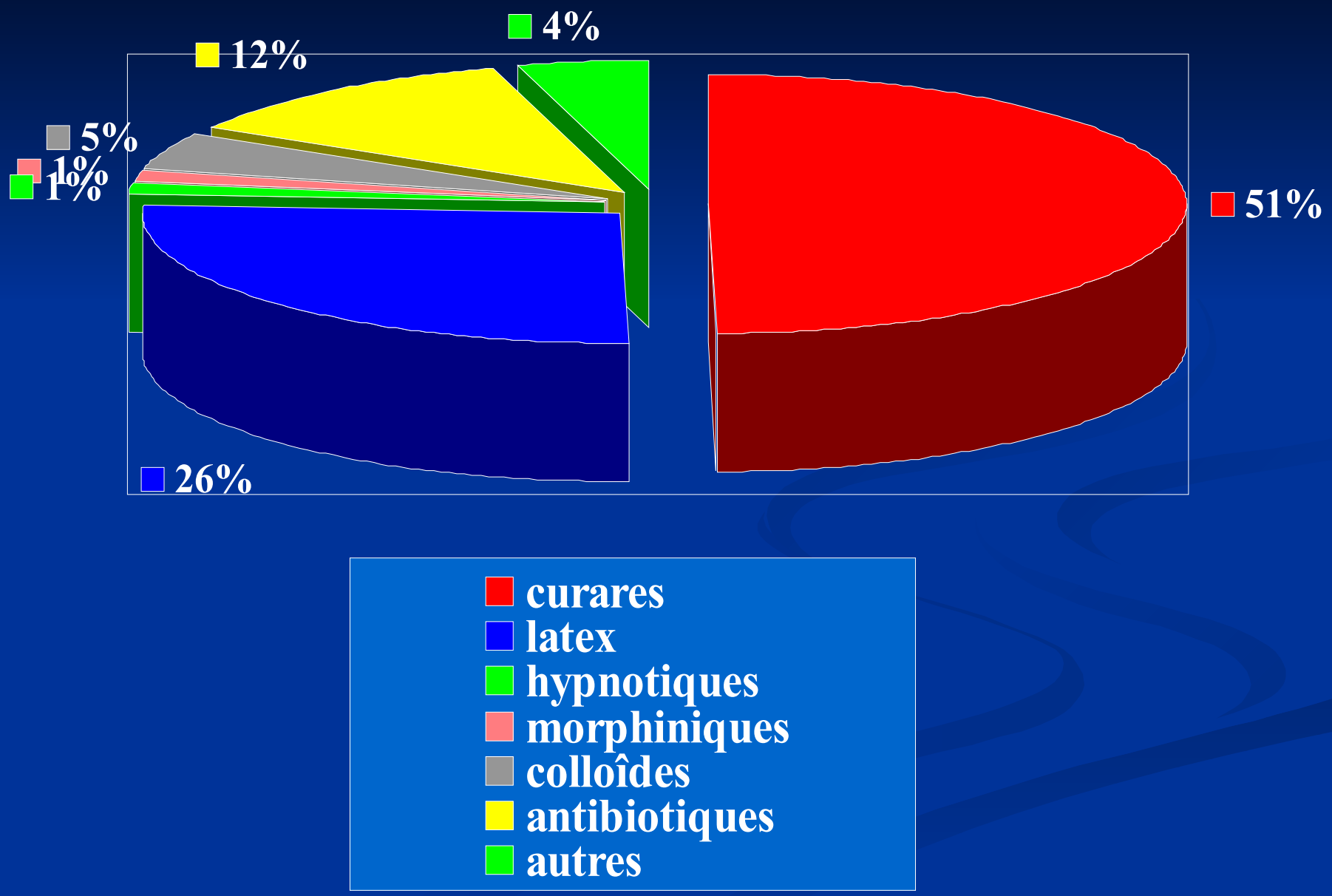
491 réactions anaphylactiques (2001 - 2002)
502 substances

Antibiotiques (74)	14,7 %
Hypnotiques (4)	0,8 %
Colloïdes (14)	2,8 %
Morphiniques (12)	2,4 %
Divers (12)	2,4 %
An. Locaux (3)	0,6 %



PM Mertes et al., AFAR 2004, 23 (12), 1133-43

% en fonction des Produits (2004)



Bilan Allergologique

- Consultation double: allergo-anesthésique.

- Délai conseillé de 6 semaines après les incidents.
- Arrêt des traitements modifiant la réactivité cutanée (Anti H1, psychotropes, etc..)
- Préparation selon la réglementation pharmaceutique en cours avec hygiène et asepsie

  (en hôpital)
- Produits préparés depuis la solution mère en extemporanée

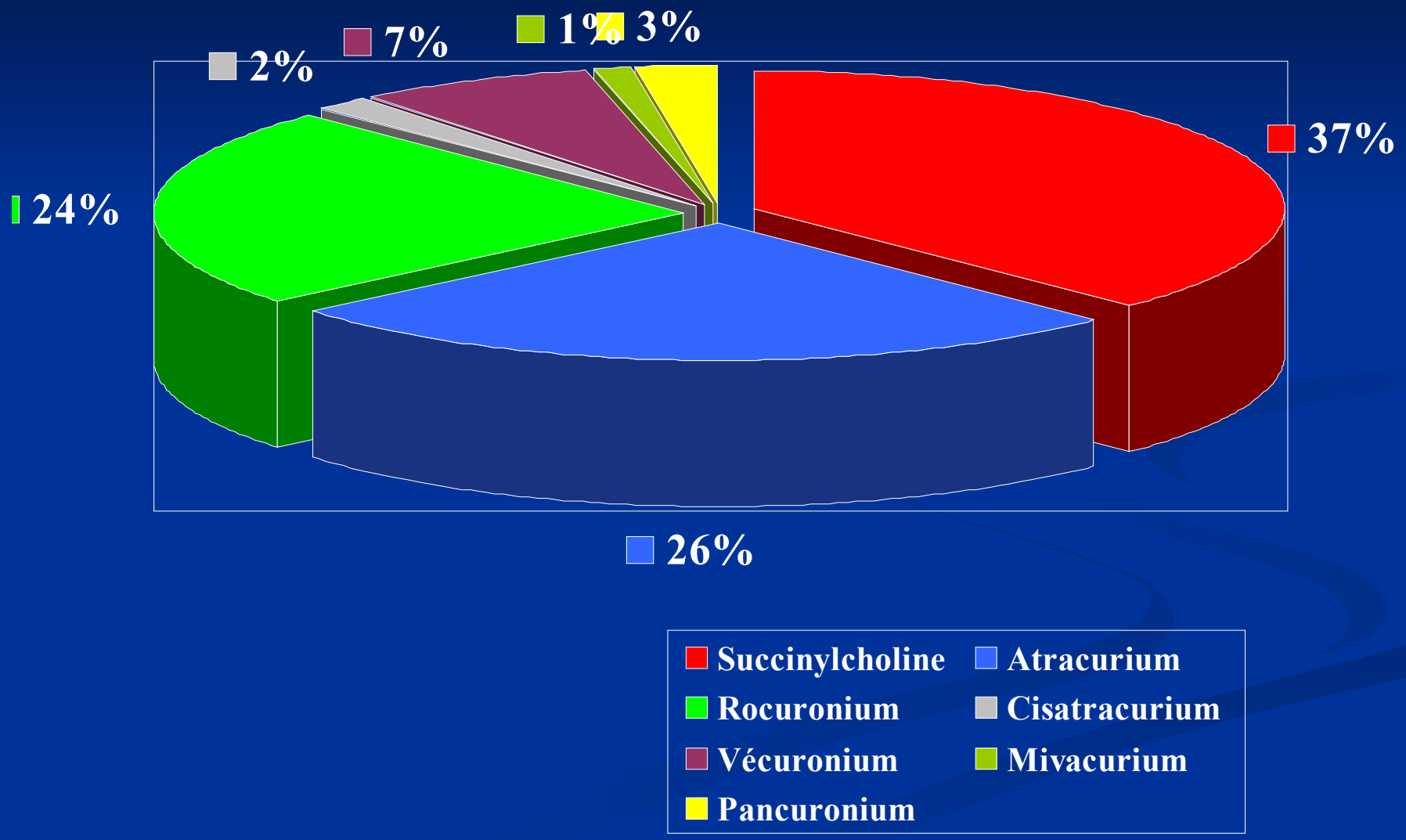
Produits utilisés

Séquences	Médicaments anesthésiques	Adjuvants
Prémédication	anxiolytique	
Induction **et** **intubation**	Benzodiazépine Hypnotique I.V. Morphinique Curare± lidocaïne	Antibiotique Solutés de remplissage
Entretien **et** **réveil**	Hypnotique I.V.ou par inhalation ± morphinique ± curare AINS, Morphine, paracétamol	Protamine Aprotinine Latex, Ocytocine…

Famille des Curares

- **Aliphatique :**
  - Celocurine® (suxamethonium)(succinylcholine)
- **Aminostéroïdiens** :
  - Pavulon ® (pancuronium)
  - Norcuron ® (vecuronium)
  - Esmeron ® (rocuronium)
- **Benzylisoquinolones** :
  - Mivacron ® (mivacurium)
  - Nimbex ® (cisatracurium)
  - Tracrium ® (atracurium)

Curares GERAP 2005



Curares : moyens de diagnostic

- Les tests cutanés :
  - **Les prick-tests**
  - **Les IDR** selon protocole

Recherche d'IgE spécifiques aux NH4

- Sensibilité (>95%)
- Spécificité (100%) attention autre médicaments contenant des NH4+ (morphine, propofol, thiopental…)
- Reproductibilité dans le temps

- HLL: Etude d'histaminolibération leucocytaire (sensibilité >71 %)

Enquête médicamenteuse(curares) selon protocole de la SFAR

- **Pricks**:en solution pure pour tous les curares

sauf Mivacron® 10-1 et Tracrium ® à 10-1

- **Positivité** si diamètre de l'œdème est supérieur à la moitié de diamètre de l'œdème témoin codéine

TESTS cutanés curares en IDR

	Intradermoréactions			
	10-4	10-3	10-2	10-1
Codéine/histamine	PI/PO	PI/PO	PI/PO	PI/PO
Celocurine (10mg/ml)				
Norcuron				
Pavulon				
Esmeron				
Tracrium				
Mivacron				
Nimbex				

Les curares : étude de la réactivité croisée

- Fréquente entre aliphatiques, entre stéroïdiens, entre atracurium et cisatracurium

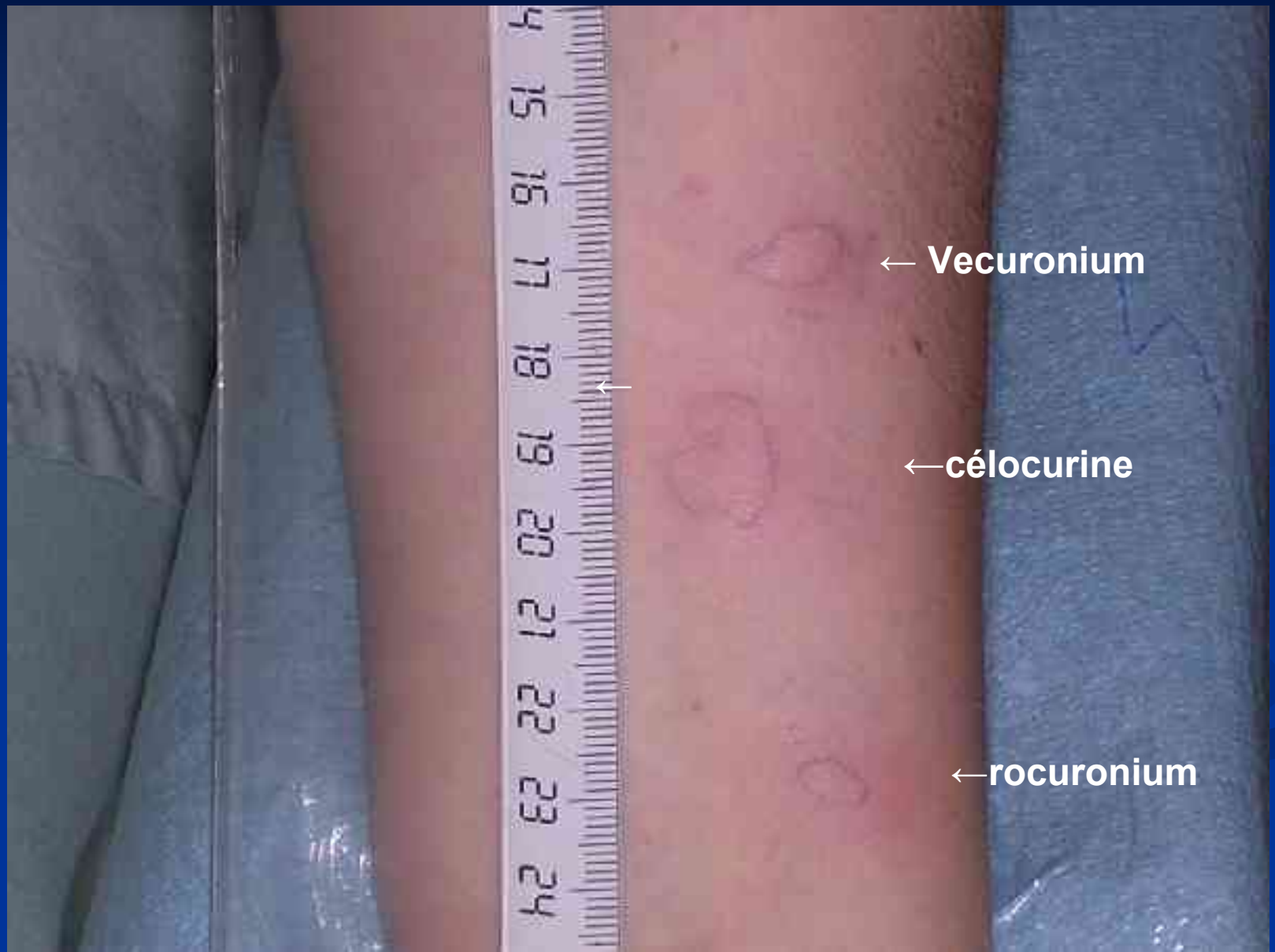
- RC atracurium et autres curares: peu fréquente

- Si allergie aux curares :dans 2/3 des cas RC avec le rocuroronium.

- RC d'un curare/à l'autre variable selon que le premier est responsable du choc et vice et versa :
  - Anaphylaxie au Rocuronium : RC avec Atracurium dans 48%
  - Anaphylaxie à l'Atracurium ou Cis-atracurium :
    pas de RC avec le Rocuronium

Pricks

Curares: Célocurine, Rocuronium, Vecuronium



IDR Curares:Célocurine 10-4,10-3,10-2

Familles DCI		DCI	Nom commercial
Hypnotiques	Benzodiazépines	Midazolam	Hypnovel
	Hypnotiques i.v.	Thiopental	Nesdonal
			Dirpivan
		Propofol	Propofol Lipuro 1 %
		Kétamine	Kétalar
		Etomidate	Hypnomidate
			Etomidate
	Hypnotiques par inhalation= Halogénés	Halothane	Fluothane
		Isoflurane	Forène
		Desflurane	Suprane
		Sévoflurane	Sévorane

Familles	DCI	Nom commercial
Morphiniques	Morphine Fentanyl Alfentanil Sufentanil Rémifentanil	Morphine Fentanyl Rapifen Sufenta Ultiva
Anesthésiques locaux	Lidocaïne Bupivacaïne Mépivacaïne Ropivacaïne	Xylocaïne Marcaïne Carbocaïne Naropéïne

Les tests cutanés médicamenteux
PRICKS -TESTS

1. Tests de référence:
   - Tests Codéine / histamine: positifs
2. Solutions pures du produit commercial dilué dans du sérum ψ
3. Dilutions séquentielles à 10-2 et 10-1 si choc grave ou urticaire aigue

Le risque de réaction clinique faible

(EX:Péni:35/100 000)

Valyasevi, Ann Allergy Asthm.Immunol.1999

Les tests cutanés immédiats : les prick-tests

15 minutes plus tard…

Tests médicamenteux : IDR

2. Si Pricks tests négatifs:
3. Dilutions des produits ,pratiquées dans les 2 heures avec sérum physiologique
4. Papules d'injection de diamètre de 4 à 6mm et volume de 0,003 à 0.05 ml
5. Lectures immédiates après 20min

   Et à 6 et 24h.(réactions retardées)

C. Indications:

érythème polymorphe, syndrome de Lyell, vascularite généralisée

Tests médicamenteux
PATCH-TESTS

- Médicaments purs ou dilués:

  (30% eau,vaseline)
- Mise en place dans le dos, lecture à 20 min,4 h,96 h et voire plus
- Critères de positivité: doublement papule
- Faibles concentrations(0.1% ou 1%) si risque réaction
- Risque de réactivation de toxidermie: 10%des cas

Solutions commerciales des produits anes thésiques

DCI	Nom Commercial	C:mg/ml-1
Midazolam	Hypnovel	5
Propofol	Diprivan	10
Thiopental	Nesdonal	25
Alfentanil	Rapifen	0,5
Fentanyl	Fentanyl	0,05
Morphine	Morphine	10
Remifentanil	Ultiva	0,05
Sufentanil	Sufenta	0,005
Bupivacaïne	Marcaïne	2,5
Lidocaïne	Xylocaïne	10
Mépivacaïne	Carbocaïne	10
Ropivacaïne	Naropeine	2

Cas particuliers

Les produits de remplissage:

1 ► Dextrans:Dextran®,Hemodex®

(Réactions à IgG) Promit®

2 ► Gélatines:

Gelatine®,Plasmagel®,Plasmion ®

3 ► Hydroxyéthylamidons:

Hestoil®,Voluven®

Fréquence des allergies aux colloïdes

- Les enquêtes du GERAP montrent un taux de 4,6 % des cas d'anaphylaxie per-op en 2004.

Colloïdes%	1998	2000	2002	2004
	2,7%	4,1%	2,8%	4,6%

En 2001 :159 cas/4566 149 avec les gélatines et 10 avec HEA (Laxenaire,2002)

Les gélatines

- Hypersensibilité IgE- dépendante: Polypeptides extraits du collagène animal(bœuf)
- Allergie alimentaire croisée fréquente
- Tests cutanés (Leynadier 2002)

6. Pricks-tests
7. IDR avec dilution de 10-4 à pure

Bilan cutané: Fluoresceïne

<u>Pricks</u> Fluorescéine: AK FLUOR à 10%

Ou Fluoresceïne Faure

1 mg/ml 10 mg/ml

Volume injecté inférieur à 20 nano litre

<u>IDR</u> Fluorescéine (si contact antérieur)

- 10- 3mg/ml
- 10-2 mg/ml
- 10-1ml/mg

SOLUTES DE REMPLISSAGE

- **AMIDONS** = Elohès
  Hestéril

- **DEXTRANS** = Rhéomacrodex
  Plasmacair
  Hémodex
  Promit

- **GELATINES** = Plasmion
  Plasmagel

- **ALBUMINE** = Humaine

PRODUITS DE CONTRASTE POUR IRM

Nom	Concentration
Artirem Acide gadotérique	1,4 mg / ml
Dotarem Acide gadotérique	279 mg / ml
Magnévist Acide gadopentétique	469 mg / ml
Multihance Gadobénate de diméglumine	2645 mg / 5 ml
Omniscan Gadodiamide	287 mg / ml
Prohance Gadotéridol	1396,5 mg / 5 ml
Teslascan Mangafodipir	6,91 mg / ml

P.I.C.

	PRICK	IDR				PATCH (non dilué)
		10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}	PUR	
TRIIODES IONIQUES DE HAUTE OSMOLALITE						
1. RADIOSELECTAN 76% (amidotrizoate Na-méglumine) (2100 mOsm/kg)						
2 TELEBRIX 12 Sodium (640 mOsm/kg)						
HEXAIODE IONIQUE						
3. HEXABRIX 200 (acide ioxaglique – Na-méglumine) (295 mOsm/kg)						

PIC (Suite)	PRICK	IDR				PATCH (non dilué)
		10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}	PUR	
TRIIODES NON IONIQUES						
4. **IOPAMIRON 300** (iopamidol) (413 mOsm/kg)						
5. **IVEPAQUE 250** (iopentol) (520 mOsm/kg)						
6. OMNIPAQUE 180 (iohexol) (360 mOsm/kg)						
7. **OPTIJECT, OPTIRAY 240** (ioversol) (502 mOsm/kg)						
8. **ULTRAVIST 300** (iopromide) (620 mOsm/kg)						
9. **XENETIX 300** (lobitridol)						
10. **IOMERON 150** (Ioméprol) (301 mOsm/kg)						
HEXAIODE NON IONIQUE						
11. **Visipaque 150** (Iodixanol) (iso-osmolaire : 290 mOsm/kg)						

Anesthésiques Locaux

- **2 Groupes:**

Amide(Xylocaine) et ester(Procaine)

- Avec vasoconstricteurs:Epinéphrine ou Adrénaline
- Toujours tester les chefs de file en premier et sans vasoconstricteurs
- Prick et IDR en solution Pure
- Tests de Réintroduction réaliste.

Conclusion

Incidents possibles lors de la réalisation des tests:

- Malaise vagal, lipothymie
- Rares urticaires, oedèmes ou bronchospasmes
- Chocs rarissimes(effractions vasculaires ou non respect des dilutions?)
- Surveillance d'1/2 heure après les tests
- Trousse d'urgence disponible.

Bibliographie

- Mertes P.M. . Laxenaire M.C. Allergie réactions occurring during anesthéria Eur. J. Anesthérial 2002 ; 19 : 240 – 62.
- Laxenaire M.C. , Mertes P.M. GERAP Anaphylaxis during anesthesia Results of 2 years survey in France. Br. J. Anesthéa : 2001 ; 87 : 549 – 58.
- Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour .la pratique clinique. Société Française d'anesthésie et de réanimation. 2001 : www.sfar.org
- Laxenaire M.C. Prévention du risque allergique en anesthésie : recommandations pour la pratique clinique. Epidémiologie. Ann.Fr.Réanim. 2002 ; 21 (Suff1) : 38 : 540.
- Mouton-Faivre C et Al . Réalisation pratique du bilan allergologique cutané à visée anesthésique. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 43 (2003) 281 – 288.

Bibliographie

1. Prévention du risque allergique peranesthésique. Recommandations pour la pratique clinique. Texte court. SFAR 2001.
2. Mouton-Faivre c, Laxenaire MC, Mertes PM. Réalisation pratique du bilan allergologique cutané à visée anesthésique, dans le respect des recommandations pour la pratique clinique : qui tester, quoi tester, comment tester ? Rev Fr Allerg Imm Clin 2003 ; 43 ; 281-8.
3. Laxenaire MC. Reducing the risk of fanaphylaxis during anesthesia. Rev Fr Allerg Imm Clin 2002 ; 42 ; 650-65.
4. Laroche D, Guilloux L, Guéant JL. Comment rapporter à l'anaphylaxie, l'accident observé ? Tests diagnostiques in vitro. Rev Fr Allerg Imm Clin 2002 ; 42 : 666-87.
5. Moneret-Vautrin DA. Tests cutanés pour le diagnostic d'allergie aux curares. Rev Fr Allerg Imm clin 2002 ; 42 : 666-97.
7. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin Da, Gueant JL. Réactions allergiques au cours de l'anesthésie. Allergologie pratique 1997 ; 40 : 6-20.
8. Motin J, Guilloux L, Dubost R, Pham B, Adeleine P. Evaluation du RIA-PAPPC dans le diagnostic de l'allergie aux myorelaxants. A propos de 530 bilans. Rev Fr Allerg 1996 ; 36 8.
9. Laxenaire MC, Mertes PM. ET le groupe d'études des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. British Journal of Anaesthesia 2001 ; 87 : 549-58.

10 Mertes PM, Laxenaire MC. L'enquête du GERAP 2005 Congrès de la SFAR 2005