

Délabellisation des patients allergiques à la pénicilline

GRIF 10/10/2024



Démarche de délabelisation

EMA

2



➔ 10% de la population générale rapportent une allergie à la pénicilline.

➔ Prescription d'antibiotiques alternatifs potentiellement moins efficaces ou avec un spectre antimicrobien plus large => pourvoyeur d'ATBR.

➔ Moins de 5% des patients considérés comme étant allergiques à la pénicilline le sont réellement.

U 2 T I

➔ **L'étude TRUBIANO:** Evaluation rapide du risque d'allergie à la pénicilline par la stratification des patients en fonction de leur probabilité d'avoir une véritable allergie.

➔ **L'étude PALACE :** Evaluation de la non infériorité du test de provocation orale direct à la pénicilline comparée à la réalisation d'un test de provocation orale seulement après obtention de tests cutanés négatifs chez les patients à faible risque d'allergie à la pénicilline

3



Etude TRUBIANO: l'échelle PEN-FAST

EMA

4



Développement de l'échelle

L'échelle PEN-FAST a été développée par Trubiano et al. pour évaluer rapidement le risque d'allergie à la pénicilline. Elle vise à Stratifier les patients en fonction de leur probabilité d'avoir une véritable allergie.

Validation Clinique

L'étude a validé l'efficacité de PEN-FAST dans divers contextes cliniques, démontrant sa fiabilité pour identifier les patients à faible risque d'allergie véritable.

Impact sur la prescription

L'utilisation de PEN-FAST permet d'optimiser la prescription d'antibiotiques en identifiant les patients qui peuvent bénéficier d'une délabélisation sûre, réduisant ainsi l'usage inutile d'antibiotiques à large spectre.

U 2 T I

5



Echelle PEN-FAST : Critères et scoring

Table 1. Patient and Testing Characteristics of the Penicillin Allergy-Tested Derivation and Validation Cohorts

Characteristic	Cohort			
	Melbourne, Australia ⁶	Sydney, Australia	Perth, Australia ⁸	Nashville, Tennessee
Cohort type	Prospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
No. of patients	622	80	334	531
Dates	May 1, 2015, to June 3, 2019	July 1, 2015, to December 31, 2017	June 26, 2008, to June 20, 2013	January 1, 2014, to December 31, 2018
Hospitals	Austin Health and Peter MacCallum Cancer Centre	Royal North Shore Hospital	Sir Charles Gardiner Hospital and Royal Perth Hospital	Vanderbilt University Medical Center
Inclusion criteria	Adults aged ≥ 18 y with ≥ 1 penicillin allergy	Adolescents and adults aged ≥ 16 y with ≥ 1 penicillin allergy	Adolescents and adults aged ≥ 16 y with ≥ 1 penicillin allergy	Adults aged ≥ 18 y with ≥ 1 penicillin allergy
Excluded phenotypes	AIN, DILI, serum sickness, drug fever (isolated)	AIN, DILI, serum sickness, drug fever (isolated)	SCAR, AIN, DILI, serum sickness, drug fever (isolated)	AIN, DILI, serum sickness, drug fever (isolated)
Testing sites	Inpatient/outpatient	Outpatient	Outpatient	Outpatient
Testing characteristics	SPT, IDT, PT, oral challenge (direct and after testing)	SPT, IDT, oral challenge (direct and after testing)	SPT, IDT, oral challenge (after testing)	SPT, IDT, PT, oral challenge (after testing)

Abbreviations: AIN, acute interstitial nephritis; DILI, drug-induced liver injury; IDT, intradermal testing; PT, patch testing; SPT, skin prick testing; SCAR, severe cutaneous adverse reaction.



Echelle PEN-FAST : Critères et scoring

Table 4. Validation of PEN-FAST in Predicting a Positive Penicillin Allergy Test Result in All Derivation and Validation Cohorts

Cohort	No. of patients	No. (%) with positive finding ^a	Validation ^b				
			AUC (95% CI)	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %	PPV (95% CI), %	NPV (95% CI), %
Melbourne, Australia	622	58 (9.3)	0.75 (0.68-0.81)	70.7 (57.3-81.9)	78.5 (74.9-81.9)	25.3 (18.8-32.7)	96.3 (94.1-97.8)
Perth, Australia	334	48 (14.4)	0.73 (0.66-0.81)	87.5 (74.8-95.3)	39.9 (34.1-45.8)	19.6 (14.5-25.6)	95.0 (89.4-98.1)
Sydney, Australia	80	27 (33.8)	0.78 (0.68-0.88)	70.4 (49.8-86.2)	84.9 (72.4-93.3)	70.4 (49.8-86.2)	84.9 (72.4-93.3)
Nashville, Tennessee	531	19 (3.6)	0.74 (0.62-0.86)	73.7 (4.8-90.9)	59.8 (55.4-64.0)	6.4 (3.5-10.4)	98.4 (96.3-99.5)



Echelle PEN-FAST : Critères et scoring

CRITERES	POINTS
Réaction allergique ≤ 5ans	2
Choc anaphylactique /angioedeme ou réaction cutanée sévère	2
Traitement nécessaire pour stopper la réaction	1
Applicable uniquement face à une réaction allergique à la Pénicilline	

PEN	Penicillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> If yes, proceed with assessment
F	Five years or less since reaction ^a	<input type="checkbox"/> 2 points
A	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> 2 points
	OR	
S	Severe cutaneous adverse reaction ^b	
T	Treatment required for reaction ^a	<input type="checkbox"/> 1 point
		<hr/>
		<input type="checkbox"/> Total points
Interpretation		
Points		
<input type="checkbox"/> 0	Very low risk of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
<input type="checkbox"/> 1-2	Low risk of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)	
<input type="checkbox"/> 3	Moderate risk of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)	
<input type="checkbox"/> 4-5	High risk of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)	

8

Antimicrobial resistance / International Journal of Infectious Diseases 101(S1) (2021) 8–119
 PEN-FAST: A validated penicillin allergy clinical decision rule – Implications for prescribing J. Trubiano 1,*, S. Vogrin², K. Chua 1, J. Bourke 3, J. Yun⁴, A. Douglas 5, C. Stone 6, N. Holmes 1, E. Phillips 7 1 Austin Health, Department of Infectious Diseases, Melbourne, Australia 2 University of Melbourne, Melbourne, Australia 3 University of Western Australia, Melbourne, Australia 4 University of Sydney, Sydney, Australia 5 Peter MacCallum Cancer Centre, Department of Infectious Diseases, Melbourne, Australia 6 Vanderbilt University Medical Centre, Department of Allergy and Immunology, Nashville, United States 7 Vanderbilt University Medical Centre, Department of Infectious Diseases, Nashville, United States



Echelle PEN-FAST: Interprétation

1

Calcul du score

Additionner les points attribués à chaque critère de l'échelle PEN-FAST pour obtenir le score total du patient.

2

Évaluation du risque

Un **score de 2 ou moins** indique un **faible risque** d'allergie véritable à la pénicilline. Un score de 3 ou plus suggère un risque plus élevé.

3

Décision clinique

Pour les patients à faible risque (score ≤ 2), envisager un test de provocation orale direct. Pour les scores plus élevés, des tests cutanés ou une consultation en allergologie peuvent être nécessaires.

PEN-FAST - En pratique

0	1	2	3	4	5
PEN-FAST	PEN-FAST	PEN-FAST	PEN-FAST	PEN-FAST	PEN-FAST
SUL-FAST	SUL-FAST	SUL-FAST	SUL-FAST	SUL-FAST	SUL-FAST
Risque très faible	Risque très faible	Risque faible	Risque modéré	Risque élevé	Risque très élevé
TRO	TRO	TRO	TC/TID	TC/TID	TC/TID
Toute bêta-lactamine Tout sulfamide	Toute bêta-lactamine Tout sulfamide	Pas de bêta-lactamine à risque d'allergie croisée Dapsone	Pas de bêta-lactamine Pentamidine		

Echelle PEN-FAST: Validation

Cohorte de validation

L'étude a inclus un **large échantillon de patients** ayant une histoire d'allergie à la pénicilline, permettant une **validation robuste de l'échelle PEN-FAST**.

Performances diagnostiques

L'échelle a démontré une **excellente valeur prédictive négative**, particulièrement utile pour **identifier les patients à faible risque** d'allergie véritable.

Applicabilité clinique

La **simplicité** et la **rapidité d'utilisation** de PEN-FAST en font un outil précieux pour la prise de décision clinique, **facilitant la délabélisation des patients à faible risque**.



*La Lettre de l'Infectiologue
La Lettre du Pneumologue*



Etude PALACE

EMA

11

Etude PALACE

Année de publication : Juillet 2023

Etude de non infériorité, randomisée, ouverte, multicentrique internationale (6 centres : USA, canada et australien)

De juin 2021 à décembre 2022.

Population : Adultes dit allergiques à la pénicilline avec PEN-FAST < 3

Intervention : randomisation

- Réintroduction orale de la pénicilline
- Test cutané puis réintroduction orale

CJP : réaction allergie **1h** après la réexposition orale de pénicilline

Résultats : 377 patients randomisés, 65% femmes, âge médian 51 ans

- 187 réintroduction orale vs 190 groupe contrôle (PEN-FAST = 0-1)
- A H+1 : 1 évènement dans chacun des groupes => non inférieur
- À J5 : 9 évènements dans le groupe intervention vs 10 dans le groupe contrôle => non inférieur.
- Aucun évènement grave.



Au CHU Henri MONDOR

EMA

13



Application au CHU MONDOR

Objectif: délabélisation des patients étiquetés allergiques à tort

- Le CHU Henri MONDOR a adapté les résultats de l'étude PALACE pour développer un protocole de délabélisation adapté à son contexte local.
- Identifier les patients faussement étiquetés allergiques aux pénicillines pour optimiser leur traitement

U 2 T I

Collaboration interdisciplinaire

- Une approche collaborative entre le Dr ASTIER de dermatologie et notre pharmacien de l'EMA, le Dr OURGHANLIAN, a été instaurée pour optimiser la prise en charge des patients concernés.

Amélioration des pratiques

- Adapter l'antibioprophylaxie, notamment l'utilisation de la vancomycine, selon les nouvelles recommandations SFAR 2023.



Application au CHU MONDOR

A l'heure actuelle:

Nous avons constaté l'introduction de pénicilline chez des patients étiquetés allergiques à la pénicilline, avant d'avoir eu le temps d'appliquer l'échelle PENFAST

U 2 T I

Nous avons également constaté l'introduction de céphalosporines comme antibioprophylaxie chez des patients étiquetés allergiques à la pénicilline

Nous avons enfin effectué 1 test de réintroduction qui s'est bien passé chez une patiente qui avait besoin de pénicilline.

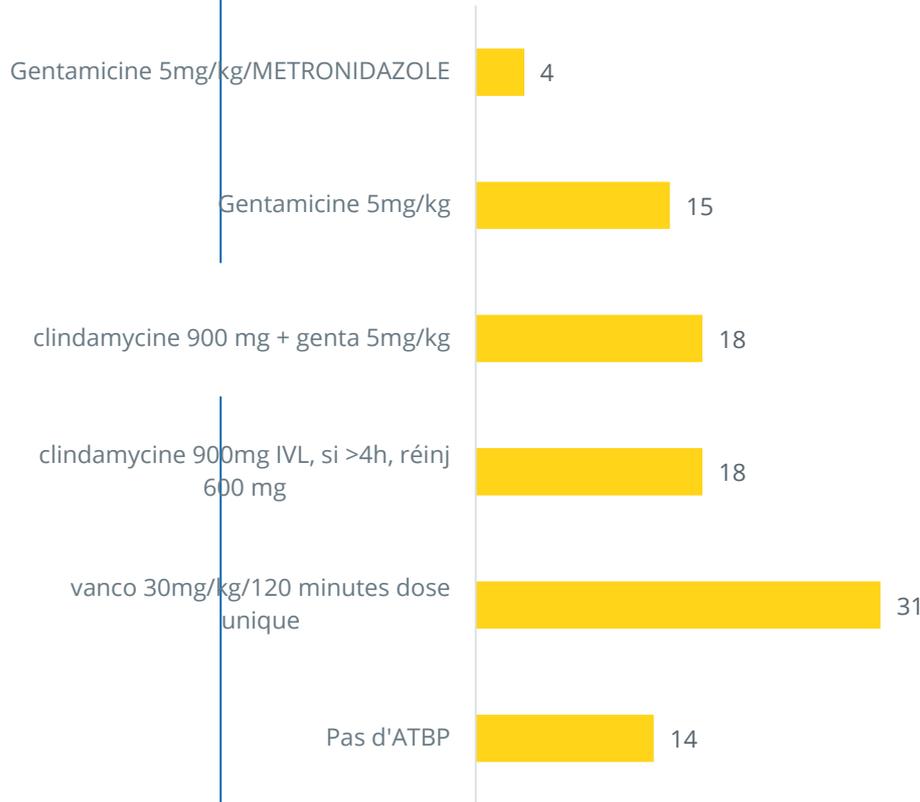
15



■ Quelques résultats 2024 d'antibioprophylaxie: 80 dossiers analysés

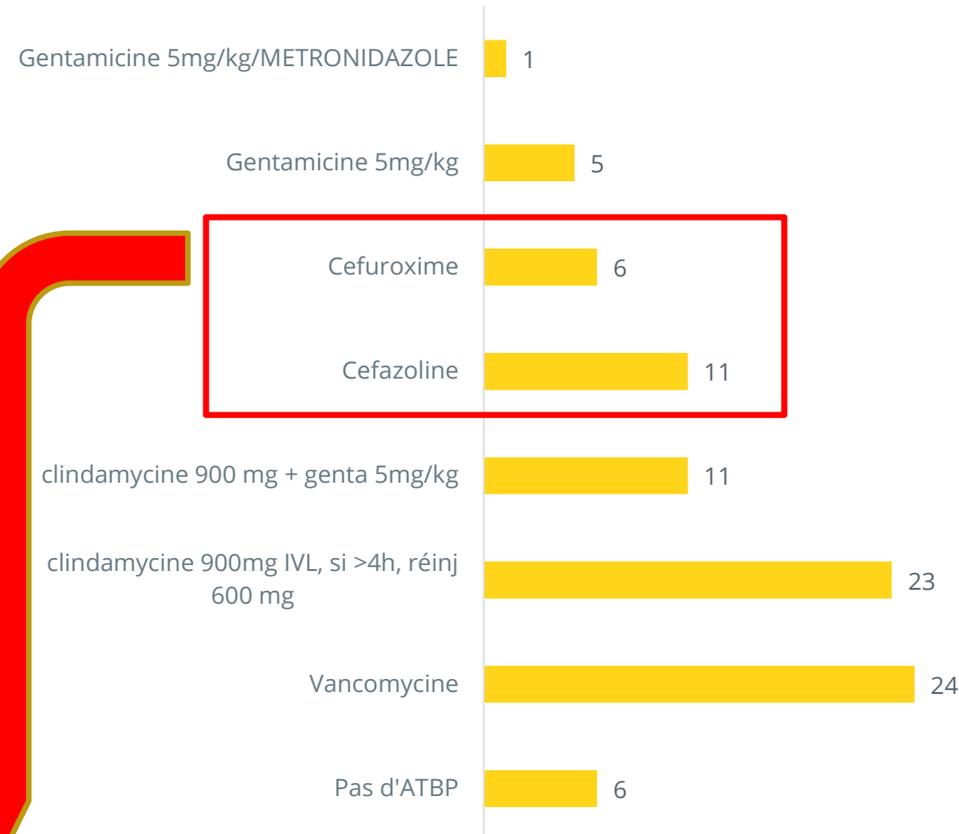
Molécules recommandées en %

n=80



Molécules administrées en %

n=80

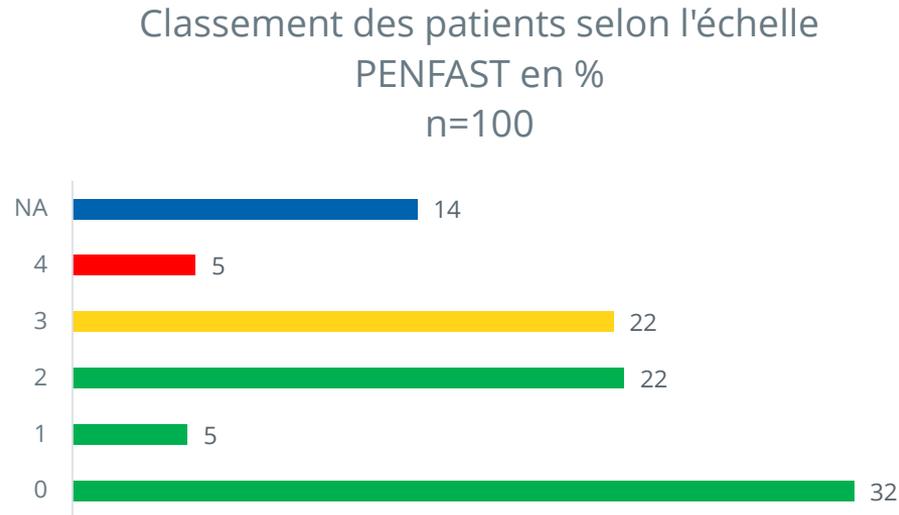


16

**Réintroduction de bétalactamines chez
17 patients allergiques à la pénicilline**



▪ Quelques résultats 2023: 100 patients interrogés



Chez les patients étiquetés allergiques aux bêtalactamines (n=100)



14% des patients allergiques à une autre classe que les pénicillines (NA),



59% des patients à **risque faible** de refaire une réaction allergique à la pénicilline (entre 0 et 2 sur l'échelle PENFAST)

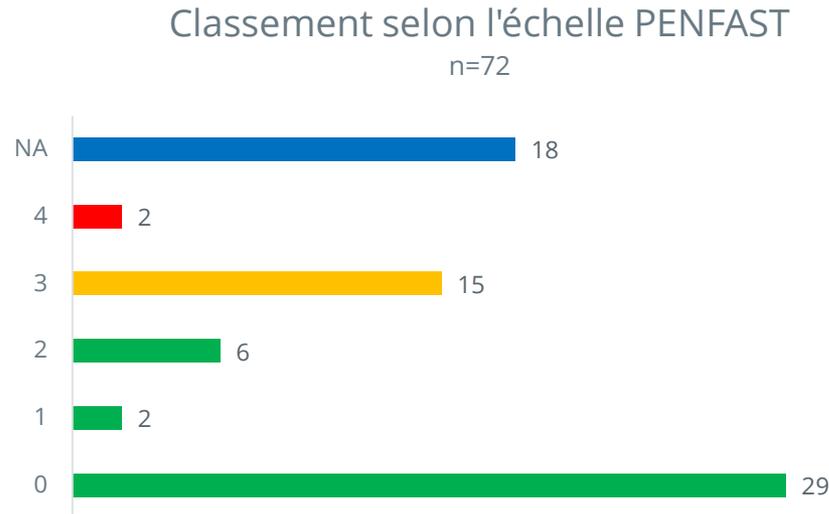


27 % des patients à risque modéré dont **5% à risque élevé**

17



▪ Quelques résultats 2024: 72 patients interrogés



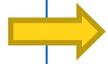
Chez les patients étiquetés allergiques aux bêtalactamines (n=72),



25% des patients allergiques à une autre classe que les pénicillines (NA),



51% des patients à risque faible de refaire une réaction allergique à la pénicilline (entre 0 et 2 sur l'échelle PENFAST)



24 % des patients à risque modéré dont **3% à risque élevé**

18



Démarche de santé publique: Remise du document du CRATB avec explication de l'intérêt de la délabelisation

PÉNICILLINE BEAUCOUP "D'ALLERGIES" N'EN SONT PAS

LA PÉNICILLINE

La pénicilline est l'antibiotique le plus utilisé, en ville comme à l'hôpital, permettant de traiter de nombreuses infections courantes (angines, otite, ...) mais aussi plus graves comme les pneumonies, ou les endocardites (infections au niveau du cœur).

10% de la population française se dit allergique à la pénicilline.



1% de la population est réellement allergique !

L'ALLERGIE À LA PÉNICILLINE

Être étiqueté allergique à la pénicilline, à tort ou à raison, va imposer d'utiliser d'autres antibiotiques en cas d'infection.

Or, bien souvent, ces antibiotiques :

- Sont moins efficaces pour traiter l'infection,
- Ont plus d'effets secondaires,
- Ont un impact écologique plus important, avec le développement de bactéries résistantes aux antibiotiques

D'où l'importance de s'assurer de la réalité de l'allergie !

L'allergie peut être suspectée devant une éruption cutanée survenant dans les jours suivant la prise d'un antibiotique. Parfois, la notion d'allergie est ancienne, remontant à l'enfance, sans souvenir précis des manifestations ayant eu lieu.



Cependant, la survenue d'une éruption ne signifie pas forcément qu'il s'agit d'une allergie. Chez l'enfant notamment, une éruption sous antibiotique est le plus souvent d'origine infectieuse sans lien avec l'antibiotique lui-même.

Quoi qu'il en soit, l'allergie ne pourra être affirmée qu'à l'aide de tests réalisés par un allergologue. Il peut s'agir de :

- **Tests cutanés** (comme les tests allergologiques « classiques »)
- **Tests oraux** (prise d'une petite dose de pénicilline).

A SAVOIR :

- Les allergies « classiques » (rhume des foins, asthme, allergie au pollen, allergie alimentaire, etc.) ne sont pas un facteur de risque de présenter une allergie à la pénicilline, ni aux médicaments plus généralement.
- Les antécédents d'allergie à la pénicilline dans la famille ne sont pas un facteur de risque de présenter soi-même une allergie à ce médicament.

SOURCES :

Du Rocco T et al., Implementation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labeling service in a public hospital. J Antimicrob Chemother. 2018 May 1;74(5):1418-1448.
Gomez DF et al., Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2018 Feb;73(2):149-61.
Legembre DF et al., Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to identification. Clin Infect Dis. 2014 Apr;58(8):1140-6.

QUE FAIRE SI VOUS PENSEZ ÊTRE ALLERGIQUE À LA PÉNICILLINE ?

Vous avez eu des troubles digestifs pendant quelques jours (diarrhées, nausées, perte d'appétit), une mycose, des maux de tête ou des vertiges suite à la prise d'un antibiotique

IL NE S'AGIT PAS D'UNE ALLERGIE !

Il peut s'agir d'effets secondaires gênants, mais autorisant sans aucun risque la prise de l'antibiotique s'il est vraiment nécessaire.

Vous avez notion d'être « allergique » mais vous avez repris de la pénicilline depuis, sans réaction

VOUS N'ÊTES PAS ALLERGIQUE !

Pas besoin de faire de test. Pensez à le signaler à votre médecin qui pourra rayer la notion d'allergie si elle est présente dans votre carnet de santé.

Vous avez notion d'être « allergique » mais vous n'avez jamais réalisé de tests allergologiques

PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN !

Il faudra probablement prévoir des tests allergologiques.

Vous présentez une éruption cutanée suite à la prise de pénicilline (plaque, boutons, ..)

IL PEUT S'AGIR D'UNE ALLERGIE ! CONTACTEZ UN PROFESSIONNEL DE SANTÉ RAPIDEMENT !

Il déterminera s'il y a une urgence. **Prenez des photos ++**



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

U 2 T I



20

