



**HAL**  
open science

# État des lieux et évolution des pratiques de prescription et de préparation des patchs tests médicamenteux : exemple du CHU de Rennes

Pauline Legendre

## ► To cite this version:

Pauline Legendre. État des lieux et évolution des pratiques de prescription et de préparation des patchs tests médicamenteux : exemple du CHU de Rennes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02893410

**HAL Id: dumas-02893410**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02893410>**

Submitted on 6 May 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée sous forme de

**MÉMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLÔME D'ETUDES SPÉCIALISÉES  
EN PHARMACIE HOSPITALIERE**

présentée par

**Pauline Legendre**

Née le 26 février 1991 à LE MANS

---

**ETAT DES LIEUX ET  
EVOLUTION DES  
PRATIQUES DE  
PRESCRIPTION ET  
DE PREPARATION  
DES PATCHS TESTS  
MEDICAMENTEUX :  
EXEMPLE DU CHU  
DE RENNES**

**Thèse soutenue à la faculté de  
pharmacie de Rennes  
le 14 octobre 2019**

devant le jury composé de :

**Pascal LE CORRE**

Pharmacien PU-PH – CHU de Rennes et Faculté de  
pharmacie de Rennes / *Président*

**Pierre-Nicolas BOIVIN**

Pharmacien – CHU de Rennes / *Directeur de thèse*

**Béatrice DEMORE**

Pharmacien PU-PH – CHRU de Nancy et Faculté  
de pharmacie de Nancy / *examineur*

**Cécile ROCHEFORT-MOREL**

Pneumologue – CHU de Rennes / *examineur*

**Marion MERCEROLLE**

Pharmacien – CHU de Rennes / *examineur*

<b>Liste des Enseignants</b>
------------------------------

Liste des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Année 2018-2019

**PROFESSEURS**

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
BOUSTIE	Joël	X	X	
DONNIO	Pierre-Yves	X	X	X
FAILI	Ahmad		X	
FARDEL	Olivier	X	X	X
FELDEN	Brice	X	X	
GAMBAROTA	Giulio		X	
GOUGEON	Anne	X	X	
LAGENTE	Vincent	X	X	
LE CORRE	Pascal	X	X	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		X	
MOREL	Isabelle	X	X	X
SERGEANT	Odile	X	X	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	X	
TOMASI	Sophie	X	X	
URIAC	Philippe	X	X	
VAN DE WEGHE	Pierre		X	
VERNHET	Laurent	X	X	

**PROFESSEURS ASSOCIES**

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
BUREAU	Loïc	X		
DAVOUST	Noëlle	X		

**PROFESSEURS EMERITES**

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
CILLARD	Josiane	X	X	
GUILLOUZO	André		X	

## MAÎTRES DE CONFERENCES

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence			
ANINAT	Caroline	X	X	
AUGAGNEUR	Yoann			
BEGRICHE	Karima			
BOUSARGHIN	Latifa		X	
BRANDHONNEUR	Nolwenn			
BRUYERE	Arnaud	X		
BUNETEL	Laurence	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
COLLIN	Xavier	X		
CORBEL	Jean-Charles	X	X	
DELALANDE	Olivier			
DELMAIL	David		X	
DION	Sarah	X		
DOLLO	Gilles	X	X	X
GICQUEL	Thomas	X		X
GILOT	David		X	
GOUAULT	Nicolas		X	
HITTI	Eric			
JEAN	Mickaël	X		
JOANNES	Audrey			
LECURIEUR	Valérie		X	
LE FERREC	Eric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PABIC	Hélène			
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X		
MARTIN-CHOULY	Corinne		X	
NOURY	Fanny			
PINEL-MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	X	
ROUILLON	Astrid			

**ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)**

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
BACLE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X

**ATER**

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
CHEDIK	Lisa	X		

**LRU**

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-Universitaire
AFONSO	Damien			
VICTONI	Tatiana	X		

## Remerciements

**Monsieur le Professeur Pascal Le Corre,**

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

*A mon Directeur de thèse,*

**Monsieur le Docteur Pierre-Nicolas Boivin,**

Je tiens à te témoigner ma plus profonde reconnaissance pour m'avoir fait confiance en me proposant ce travail, et pour m'avoir accompagnée et guidée dans la réalisation de celui-ci. Merci pour ta disponibilité sans égal, tes encouragements, et tes précieux conseils.

**A Madame le Professeur Béatrice Demoré,**

Pour vos enseignements tout au long de mes années d'étude à la faculté de pharmacie de Nancy, et pour me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

**A Madame le Docteur Cécile Rochefort-Morel,**

Pour avoir accepté de juger ce travail, recevez mes remerciements les plus sincères.

**A Madame le Docteur Marion Merceroles,**

Pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse, et pour ta bienveillance, reçois mes sincères remerciements.

*Mes remerciements vont également,*

**A l'équipe du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes,**

A l'équipe de PCBU de l'hôpital sud et particulièrement à Fabienne Aubin ;

Aux équipes de production de Pontchaillou et de l'Hôpital Sud. Merci à Marie-Antoinette et Pierre-Nicolas pour m'avoir fait confiance en me proposant ce travail, pour votre accompagnement et vos conseils ;

A l'équipe de la stérilisation, merci à Laurent pour tes enseignements, tes conseils et tes valeurs ;

A l'équipe des essais cliniques, merci à Catherine pour ta disponibilité et ta confiance.

**A l'équipe du Centre Hospitalier de Saint-Malo,**

Merci à Sophie, Antoine, Fanny, Julien, Marie-Amélie et Sabrina pour votre accueil, votre disponibilité, et votre positivité et bonne humeur au quotidien. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous.

**A l'équipe du Centre Eugène Marquis,**

Merci aux pharmaciens, et tout particulièrement M. Bertrand, Anne Jary, et Aurore, ainsi qu'aux préparateurs pour votre accueil.

**A tous les pharmaciens assistants** rencontrés au cours de mon internat, et particulièrement Astrid, Aurore, Elise V, Marion M, Pauline L, Valérie, merci pour votre bienveillance.

A Anne-Lise, pour tes mots d'encouragement et de soutien au quotidien, un grand merci.

**A tous les préparateurs** avec qui j'ai pu travailler, pour votre professionnalisme et votre gentillesse. Je tiens à remercier très sincèrement les préparateurs de production de l'hôpital sud, pour votre participation à ce travail en fabriquant les échantillons qui ont permis de mener cette étude.

**A tous mes co-internes,** pour les quatre années passées avec vous,

Merci en particulier à Anne-Claire pour ce semestre à l'hôpital sud avec l'équipe de choc, et plus tard pour ces 6 mois en étant ta première interne ; à Carmen, mon super binôme, pour les bons souvenirs de ce semestre tout en musique ; à Pauline R pour cette complicité (notamment durant la validation des cycles de stérilisation) ; à Romain et Brendan pour tous les « *temps forts* » passés ensembles. Merci pour votre amitié, tout simplement.

A Adeline, Gabrielle, Marie, Mathieu pour votre amitié et cette énergie dépensée ensemble dans l'organisation de l'Assemblée Générale nationale des internes ; à Camille Barbazan ; à François « le Sarthois » ; à Hélène D (en souvenir de nos gardes bien mouvementées). A Laura pour m'avoir guidée dans mes premiers pas d'interne.

**A Christopher**, pour ta joie de vivre et pour ces moments de partage notamment lors de l'organisation d'événements pour les internes.

**A Célestine**, merci pour cette complicité et cette amitié qui dure depuis la PACES, et ce malgré la distance.

**A Claire, Lise, Mathilde, Mélanie, Nicolas, Axelle, Caroline, Cécile, Delphine, Sarah** pour ces longues heures passées à vos côtés sur les bancs de la fac, et pour tous les moments de détente. Que cette amitié dure.

Merci aux internes de la **Team malouine** pour cette rencontre durant ce superbe semestre ensoleillé, et pour votre soutien.

**A mes parents**, pour votre amour et les valeurs que vous m'avez transmises, et pour m'avoir permis de réaliser les études de mon choix, m'avoir soutenue et encouragée à chaque instant.

**A Lucille, Alexis et Louis**, pour tous ces moments de détente et de complicité entre frères et sœurs, ils ont été essentiels pour moi au long de mes études.



# SERMENT DE GALIEN

.....

**EN PRÉSENCE DES MAÎTRES DE LA FACULTÉ, DES CONSEILLERS DE L'ORDRE  
DES PHARMACIENS ET DE MES CONDISEIPLES, JE JURE :**

**D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES PRÉCEPTES DE  
MON ART ET DE LEUR TÉMOIGNER MA RECONNAISSANCE EN  
RESTANT FIDÈLE À LEUR ENSEIGNEMENT ;**

**D'EXERCER, DANS L'INTÉRÊT DE LA SANTÉ PUBLIQUE, MA  
PROFESSION AVEC CONSCIENCE ET DE RESPECTER NON  
SEULEMENT LA LÉGISLATION EN VIGUEUR, MAIS AUSSI LES RÈGLES  
DE L'HONNEUR, DE LA PROBITÉ ET DU DÉsINTÉRESSEMENT ;**

**DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITÉ ET MES DEVOIRS  
ENVERS LE MALADE ET SA DIGNITÉ HUMAINE ; EN AUCUN CAS, JE  
NE CONSENTIRAI À UTILISER MES CONNAISSANCES ET MON ÉTAT  
POUR CORROMPRE LES MŒURS ET FAVORISER DES ACTES  
CRIMINELS.**

**QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDÈLE À MES  
PROMESSES.**

**QUE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE ET MÉPRISÉ DE MES CONFRÈRES SI J'Y  
MANQUE.**

.....

<b>Table des matières</b>
---------------------------

Liste des Enseignants .....	2
Remerciements .....	5
Table des matières .....	9
Table des illustrations.....	12
Liste des tableaux .....	13
Table des abréviations .....	14
Introduction .....	16
Partie I : Définition, physiopathologie et diagnostic des allergies médicamenteuses.....	18
1 Anatomie et physiologie de la peau .....	18
1.1 Epiderme.....	18
1.1.1 Structure .....	18
1.1.2 Types de cellules .....	19
1.1.3 Physiologie de la couche cornée .....	20
1.2 Le derme .....	20
2 Pénétration cutanée .....	20
2.1 Mécanisme.....	20
2.2 Facteurs influençant la pénétration cutanée.....	21
2.2.1 Facteurs liés au médicament .....	22
2.2.2 Facteurs liés aux propriétés de la peau .....	22
3 Physiopathologie des allergies médicamenteuses .....	23
3.1 Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse immédiate (type I).....	25
3.2 Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse retardée (type IV) .....	26
4 Diagnostic des hypersensibilités médicamenteuses allergiques.....	27
4.1 Histoire de la maladie et chronologie des événements.....	28
4.2 Tests.....	28

4.2.1	Tests cutanés .....	28
4.2.2	Tests de provocation.....	31
4.2.3	Tests biologiques.....	32
4.3	Désensibilisation.....	32
Partie II : Contexte et objectifs.....		33
1	Aspect réglementaire.....	33
1.1	Généralités .....	33
1.2	Commercialisation de tests cutanés allergologiques .....	33
2	Etat des lieux des pratiques actuelles .....	34
2.1	Contexte.....	34
2.2	Enquête nationale .....	35
3	Etat des lieux des pratiques actuelles au CHU de Rennes .....	36
3.1	Molécules.....	36
3.1.1	Produits de Contraste Iodés.....	38
3.1.2	Antibiotiques .....	39
3.1.3	Antithrombotiques injectables.....	41
3.1.4	Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens .....	42
3.2	Matière première, véhicule, concentration .....	42
3.2.1	Choix de la matière première (MP) et de la forme galénique .....	42
3.2.2	Choix du véhicule.....	43
3.2.3	Choix de la concentration.....	44
3.3	Modalités de préparation .....	45
3.4	Le circuit actuel au CHU de Rennes .....	46
3.5	Modalités d'administration.....	46
3.6	Période de prescription des patchs tests .....	47
4	Pertinence des tests dermatologiques .....	47

Partie III : Harmonisation des pratiques et optimisation des modalités de préparation des patchs tests.....	49
1 Harmonisation du circuit.....	49
1.1 Création d'un formulaire de prescription nominative .....	49
1.2 Création d'un référentiel.....	50
2 Optimisation de la préparation des patchs tests .....	51
2.1 Pertinence et faisabilité des tests cutanés .....	51
2.2 Stabilité des préparations pour patchs tests .....	51
2.2.1 Contexte .....	51
2.2.2 Définition de la stabilité d'un médicament .....	53
2.2.3 Objectif de l'étude.....	53
2.2.4 Matériels et Méthodes .....	54
2.2.5 Résultats .....	60
2.2.6 Discussion .....	65
3 Etude médico-économique.....	66
3.1 Préparations pour patchs tests selon les pratiques actuelles .....	66
3.2 Préparations hospitalières pour patchs tests allergologiques.....	67
3.3 Gain en temps personnel.....	69
Conclusion.....	70
Bibliographie.....	72
Liste des Annexes.....	77

<b>Table des illustrations</b>
--------------------------------

Figure 1 : Classification des effets indésirables médicamenteux.....	16
Figure 2 : Structure de la peau .....	18
Figure 3 : Voies de passage percutané .....	21
Figure 4 : Structure d'un anticorps .....	24
Figure 5 : Chronologie des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse.....	25
Figure 6 : Schéma simplifié du mécanisme de l'HS de type I.....	26
Figure 7 : Schéma simplifié du mécanisme de l'HS de type IV.....	27
Figure 8 : Diagramme d'aide à la décision sur le test diagnostique des HSM .....	28
Figure 9 : Technique du prick test.....	29
Figure 10 : Technique de l'IDR.....	30
Figure 11 : Technique des patchs tests.....	30
Figure 12 : Lecture des patchs tests .....	31
Figure 13 : Répartition des patchs tests par classe pharmacologique en 2013 .....	37
Figure 14 : Répartition des patchs tests par classe pharmacologique en 2018 .....	37
Figure 15 : Répartition des patchs tests de PCI en 2018.....	38
Figure 16 : Principales classes pharmacologiques .....	39
Figure 17 : Répartition des principaux antibiotiques en 2018 .....	39
Figure 18 : Etapes de préparation d'un patch test.....	45
Figure 19 : Préparation des plaques pour application de patchs tests allergologiques .....	46
Figure 20 : Application de patchs tests allergologiques aux antibiotiques chez un patient .....	47
Figure 21 : Principales classes prescrites entre le 01/01/2016 et le 30/06/2019 .....	50
Figure 22 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques entre le 01/01/2016 et le 30/06/2019 .....	50
Figure 23: Schéma de dégradation des pénicillines en milieu acide et alcalin .....	52
Figure 24 : Evolution du nombre de patchs tests de 2013 à 2019.....	53
Figure 25 : Répartition dans le temps des principaux antibiotiques, 2018 .....	54
Figure 26 : Exemple de courbe de régression linéaire d'une gamme avec vaseline .....	60
Figure 27 : Solution témoin de pénicilline G 10 mg/ml, non chauffée.....	62
Figure 28 : Dégradation par chauffage à 50°C, pendant 1h.....	62
Figure 29 : Dégradation acide, HCl 0,1N à 50°C, pendant 1h.....	62
Figure 30 : Dégradation alcaline, NaOH 0,1N à 50°C, pendant 1h.....	63

Figure 31 : Dégradation oxydative, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> à 50°C, pendant 3h.....	63
Figure 32 : Evolution des concentrations de chaque lot dans le temps, par rapport à la concentration initiale .....	64
Figure 33 : Evolution au cours du temps de la concentration résiduelle en pénicilline G d'une pommade à 30% dans la vaseline.....	65

<b>Liste des tableaux</b>
---------------------------

Tableau 1 : Classification des allergies médicamenteuses.....	24
Tableau 2 : Réponses obtenues à l'enquête nationale.....	35
Tableau 3 : Part des principaux antibiotiques sur la totalité des patchs tests réalisés.....	40
Tableau 4 : Test d'homogénéité des variances (Cochran).....	60
Tableau 5 : Test de significativité de la pente .....	60
Tableau 6 : Résultats du Test de Student pour la comparaison des pentes et celle des ordonnées à l'origine .....	63
Tableau 7 : Stabilité chimique d'une pommade de pénicilline G à 30% dans la vaseline .....	65
Tableau 8 : Estimation du coût de revient HT des préparations pour patchs tests conditionnées en pot, sur les années 2018 et 2019 .....	67
Tableau 9 : Estimation de l'économie possible en modifiant le statut de la préparation.....	68
Tableau 10 : Estimation du gain possible en temps préparateur (sur l'activité de 2019) .....	69

## Table des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CD : Cluster de Différenciation

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CSP : Code de la Santé Publique

CV : Coefficient de Variation

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia Systemic Symptoms

EMP : Exanthème maculopapuleux

ESCD : European Society of Contact Dermatitis

IDE : Infirmier(e) Diplômé d'Etat

FcR : Récepteur au Fragment Constant

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HPLC : High Performance Liquid Chromatography - Chromatographie Liquide Haute Performance

HSM : Hypersensibilité Médicamenteuse

HT : Hors Taxes

ICON : Consensus International

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

LTH : Lymphocyte T Helper

MP : Matière Première

NET : Nécrolyse Epidermique Toxique

NMF : Natural Moisturizing Factors – Facteurs naturels d'hydratation

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PCI : Produit de Contraste Iodé

PNB : Polynucléaire Basophile

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SJS : Syndrome de Stevens-Johnson

Tr : Temps de rétention

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine



## Introduction

Les effets indésirables médicamenteux constituent un problème majeur de santé publique par le fait qu'ils peuvent être à l'origine d'un allongement de la durée moyenne d'hospitalisation, et d'une morbidité et mortalité non négligeables. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit un effet indésirable comme « une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique »(1).

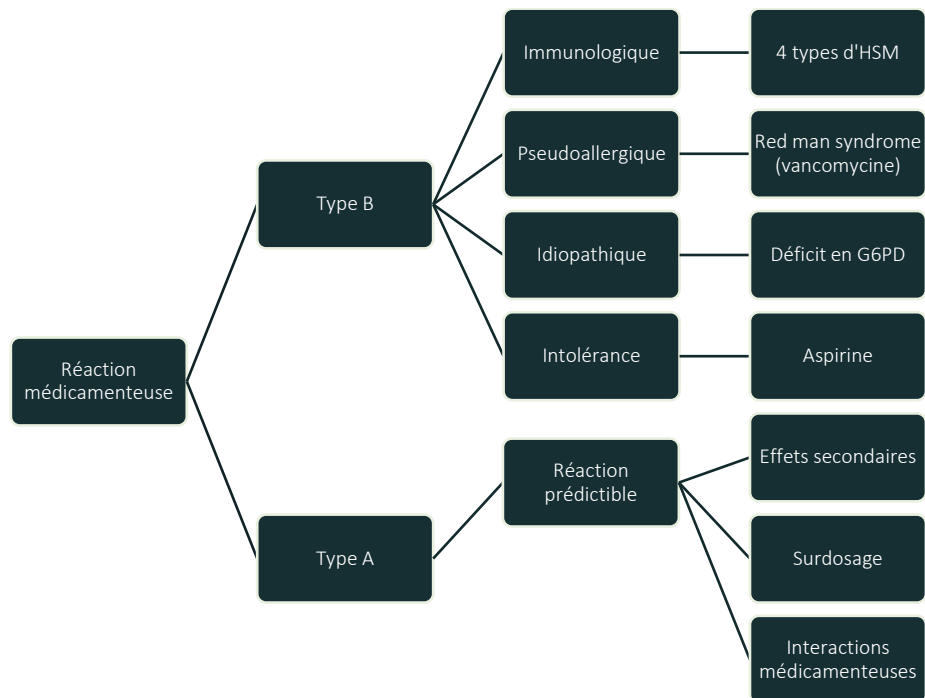


Figure 1 : Classification des effets indésirables médicamenteux (2)

Les réactions d'hypersensibilité médicamenteuse (HSM) représentent environ 10% des effets indésirables induits par les médicaments (3) (4). Le diagnostic d'HSM est souvent posé sur des critères cliniques mais des études démontrent que ces réactions suspectées d'origine allergique ne le sont réellement que dans seulement 10 à 20% des cas (5). Les réactions d'HSM touchent 7% de la population générale, 20% des patients hospitalisés, et sont responsables de 8% des admissions à l'hôpital (4). Les médicaments les plus impliqués dans ces allergies médicamenteuses sont les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

L'absence de consensus international sur la réalisation et l'interprétation des tests de diagnostic des allergies médicamenteuses est un frein pour de nombreux médecins. Ces derniers vont principalement orienter leur diagnostic sur l'histoire de la maladie et sur la chronologie

des événements (6). L'incertitude sur le diagnostic de l'allergie supposée peut avoir des conséquences sur le choix du traitement et donc la prise en charge thérapeutique du patient. Par exemple, Preston *et al.* (7) a mis en évidence, dans une étude concernant 97 patients qu'un diagnostic aurait augmenté la pertinence du choix de traitement. Dans cette étude, le diagnostic d'allergie aux pénicillines avait été posé uniquement sur l'histoire de la maladie chez des patients qui devaient recevoir un traitement antibiotique pour une infection classique habituellement traitée par pénicilline. Toutefois seulement 10% d'entre eux avaient bénéficié d'un test diagnostic d'allergie, et la moitié a reçu comme alternative thérapeutique un antibiotique plus coûteux. De plus, 10% de la population étudiée avait reçu des pénicillines depuis le premier événement, sans développer de réaction (8). L'utilisation d'antibiotiques de deuxième intention à large spectre, parfois moins efficaces, peut entraîner des coûts de santé plus importants, des séjours plus longs, et être à l'origine de résistance aux antibiotiques.

Ce travail s'inscrit dans la continuité d'une réflexion qui avait été faite suite à une demande par le service de dermatologie de réaliser des tests cutanés avec des cytotoxiques. Devant le manque de données dans la littérature sur la réalisation de patch-tests avec des cytotoxiques, une étude de faisabilité avait été réalisée pour les molécules concernées. Cette situation se reproduisant de plus en plus fréquemment, ce travail a pour objectif de faire un état des lieux des pratiques locales et nationales, aussi bien sur l'aspect de la prescription que sur celui de la fabrication, et de créer un référentiel local afin d'uniformiser les pratiques. Ce travail s'intéresse à l'ensemble des molécules pour lesquelles sont prescrits des patchs tests et ne se limite pas aux cytotoxiques.

# Partie I : Définition, physiopathologie et diagnostic des allergies médicamenteuses

## 1 Anatomie et physiologie de la peau

La peau joue principalement un rôle de barrière protectrice entre l'environnement extérieur et l'organisme, mais elle est également impliquée dans des mécanismes sensoriels, métaboliques, de thermorégulation, d'échanges, et de cicatrisation. Elle est composée principalement de deux parties : l'épiderme en superficie, et une partie plus profonde, le derme. Ces couches reposent sur un tissu sous-cutané, l'hypoderme, qui est en interaction fonctionnelle avec la peau (**Figure 2**). A ces différentes couches sont associées des annexes telles que les glandes sudoripares et les glandes pilosébacées (9).

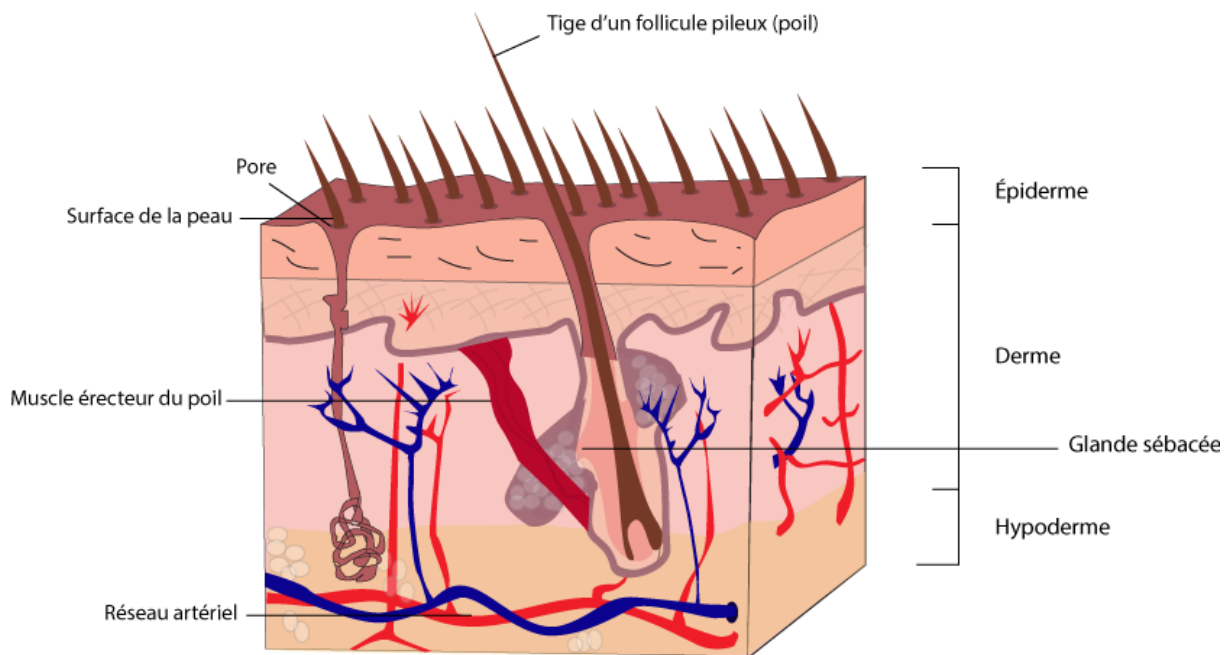


Figure 2 : Structure de la peau (consulté le 26/02/2019 sur <https://palli-science.com/cancer-cutane>)

### 1.1 Epiderme

#### 1.1.1 Structure

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé, non vascularisé. Il est constitué à 80% de kératinocytes, les 20% restants sont des mélanocytes, des cellules de

Langerhans et des cellules de Merkel. Les cellules de l'épiderme sont reliées par des structures intercellulaires, les desmosomes, et sont attachées au derme par la jonction dermo-épidermique.

L'épiderme est lui-même constitué de quatre couches superposées, dont la plus superficielle est le *Stratum corneum*. Le kératinocyte se trouve dans un état de prolifération lorsqu'il est dans les couches les plus profondes (couches basale, épineuse et granuleuse) et va progressivement migrer jusqu'aux cellules cornées. La couche cornée est une superposition de cellules kératinisées et anucléées, appelées cornéocytes. Un ciment extracellulaire, constitué principalement de lipides tels que des céramides, du cholestérol, et des glycolipides, soude les liaisons entre les cornéocytes. La couche cornée est également recouverte d'un film transparent, résultat du mélange entre la sueur, le sébum, et les produits de dégradation des kératinocytes. Ce film hydrolipidique renforce l'imperméabilité de la peau à l'eau, mais laisse passer des petites molécules (9).

On représente schématiquement le *Stratum corneum* comme un « mur de briques » contenant des cellules protéiques hydrophiles entourées d'un ciment lipophile lié de façon covalente aux protéines de la membrane cellulaire (10) (11).

La couche la plus profonde de l'épiderme, la couche basale, a un pH d'environ 7,2 et une teneur en eau de 70%. A l'inverse, la couche cornée présente un pH compris entre 4 et 6 et a une faible teneur en eau de 10% (10).

### 1.1.2 Types de cellules

On distingue 4 types cellulaires au sein de l'épiderme (9) (10) :

- les kératinocytes : ce sont les cellules que l'on trouve en plus grand nombre dans l'épiderme (80%). Ils ont une forte activité de division dans la couche la plus profonde de l'épiderme puis se différencient au fur et à mesure de leur migration dans l'épiderme et perdent leur noyau. Les kératinocytes produisent une protéine fibreuse hydrophile en grande quantité, la kératine, qui confère aux cellules de l'épiderme leurs propriétés protectrices.
- les mélanocytes : ils synthétisent et sécrètent un pigment appelé mélanine. Ils se situent dans les couches profondes de l'épiderme
- les cellules de Langerhans : elles représentent 3 à 4% des cellules de l'épiderme. Ce sont des cellules mobiles, impliquées dans l'allergie de contact, ou hypersensibilité retardée de type IV. Ces cellules ont des propriétés phagocytaires et enzymatiques. Elles

sont capables de capter l'allergène et de le présenter aux lymphocytes T, déclenchant ainsi une réponse immunitaire.

- les cellules de Merkel : cette population cellulaire, en faible proportion, est associée aux terminaisons nerveuses et agit comme récepteur sensitif.

### 1.1.3 *Physiologie de la couche cornée*

Le *Stratum corneum* joue un rôle essentiel dans l'hydratation de la peau et la rétention d'eau (12). Quatre-vingt-dix pourcent à cent pourcent de l'eau de la couche cornée se trouve à l'intérieur des cellules (13). Elle joue également le rôle de réservoir des substances appliquées sur la peau.

Des éléments essentiels à l'hydratation de cette couche sont synthétisés grâce à la kératinisation. La kératohyaline, synthétisée par les cellules de la couche granuleuse, est constituée de profilaggrine qui est le précurseur de la filaggrine. Cette dernière est une molécule impliquée dans la formation de la matrice interfibrillaire par association aux filaments de kératine. La destruction de cette matrice dans la couche superficielle contribue à la formation du facteur naturel d'hydratation (NMF).

Le flux d'eau physiologique au travers de l'épiderme est régulé par le ciment intercellulaire lipophile. Une destruction ou une lésion de la couche cornée rend perméable la peau par altération de la cohésion entre les cornéocytes et induit son dessèchement devant son incapacité à retenir l'eau dans les couches superficielles.

## 1.2 Le derme

C'est la couche profonde de la peau. Le derme est vascularisé, et est constitué de nombreuses fibres de collagène, de réticuline, et d'élastine. La substance fondamentale est majoritairement composée d'acide hyaluronique, protéoglycane ayant de fortes propriétés hygroscopiques et permettant de maintenir une teneur en eau de 80% dans le derme (10).

## 2 Pénétration cutanée

### 2.1 Mécanisme

La pénétration des substances appliquées sur la peau est conditionnée par un coefficient de diffusion, dépendant de la taille de la molécule et de la température. La diffusion se fait selon

un gradient de concentration, du milieu le plus concentré vers le moins concentré, et est décrite par la première loi de Fick.

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial X}$$

Avec  $J$  le flux en  $\text{g.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$ ,  $D$  le coefficient de diffusion en  $\text{m}^2.\text{s}^{-1}$  et  $\partial C/\partial X$  le gradient de concentration sur la distance  $X$  de la membrane (10).

Il existe différentes voies de passage (**Figure 3**) :

- Passage transcellulaire direct : pour les molécules hydrophiles, de petite taille
- Passage intercellulaire : pour les molécules lipophiles
- Passage transfolliculaire
- Passage par le canal sudoripare des glandes eccrines

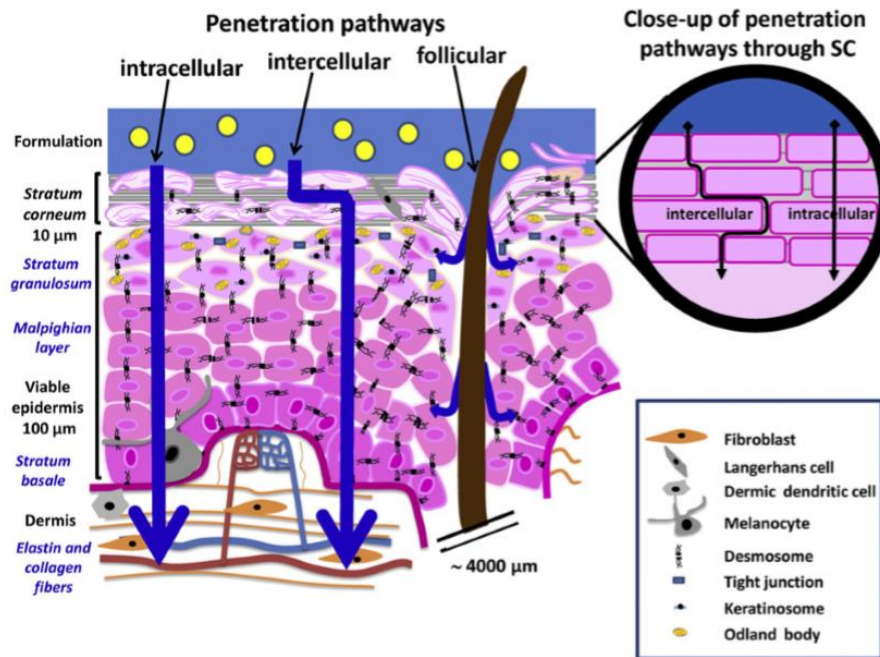


Figure 3 : Voies de passage percutané (Bolzinger et al. 2012) (14)

## 2.2 Facteurs influençant la pénétration cutanée

Différents facteurs sont impliqués dans la capacité de pénétration cutanée d'une molécule. Des facteurs sont liés à la molécule elle-même et d'autres sont liés aux propriétés de la peau (15).

### 2.2.1 Facteurs liés au médicament

Les facteurs propres à la molécule intervenant dans la capacité de pénétration cutanée sont (14) (16):

- la masse moléculaire : plus celle-ci est faible, plus la capacité de pénétration est importante ;
- le coefficient de diffusion : il est conditionné par la masse moléculaire ;
- le véhicule : le choix du véhicule peut modifier le comportement de la molécule du fait de son caractère hydrophile ou lipophile notamment ;
- le coefficient de partage K de la molécule : il est déterminé par mesure des concentrations de la molécule dans chacune des deux phases non miscibles entre elles, à l'équilibre ;
- les solubilités lipidique et aqueuse : le caractère hydrophile ou hydrophobe d'une molécule est évalué au moyen du LogP qui mesure la solubilité différentielle de composés chimiques dans deux solvants (eau et octanol). Plus le LogP est élevé, plus la molécule est lipophile. A l'inverse, un LogP négatif oriente vers une molécule hydrophile ;

$$\text{LogP} = \text{Log}\left(\frac{C_{\text{oct}}}{C_{\text{eau}}}\right)$$

- le pKa de la molécule : il correspond au pH pour lequel un acide se présente à 50% sous forme non ionisée et à 50% sous forme ionisée.

### 2.2.2 Facteurs liés aux propriétés de la peau

#### a) pH de la peau

La couche la plus profonde de l'épiderme, la couche basale a un pH d'environ 7,2 tandis que la couche cornée présente un pH compris entre 4,5 et 5,5 (15).

Différents mécanismes participent au maintien du faible pH de la couche cornée. Ce pH acide joue le rôle de régulateur pour différentes fonctions (15) :

- perméabilité de la barrière cutanée
- cohésion entre les cellules du *Stratum corneum*
- contrôle négatif de la cascade de signalisation par les cytokines pro-inflammatoires

Le pH et le pKa agissent sur le degré d'ionisation des molécules appliquées sur la peau et ont donc une influence sur leur absorption cutanée. La seule forme de la molécule capable de pénétrer à travers la peau est la forme non ionisée. En effet, l'ionisation d'une molécule la rend plus soluble dans l'eau et diminue donc son affinité pour le *Stratum corneum*.

#### b) Hydratation de la peau

Comme expliqué précédemment, différents facteurs interviennent dans l'état d'hydratation de la peau. Il existe un gradient croissant d'hydratation des couches superficielles vers les couches profondes. La principale voie de diffusion se fait à travers les espaces lipidiques intercellulaires.

#### c) Epaisseur de la peau

La pénétration des topiques est plus importante au niveau des sites où la peau est la plus fine (visage, plis axillaires, cou).

### 3 Physiopathologie des allergies médicamenteuses

Les réactions allergiques mettent en jeu le système immunitaire adaptatif et se différencient habituellement en 4 classes principales (I à IV), d'après la classification décrite par Gell et Coombs en 1968 (17). Une classification plus récente, revue par Werner et Pichler (18) différencie 4 sous-types d'hypersensibilité de type IV selon le mécanisme à l'origine de la réaction cutanée (**Tableau 1**). Différents acteurs interviennent dans ces mécanismes, tels que des anticorps, des récepteurs, des cellules immunitaires, ... Les anticorps appartiennent à la grande famille des immunoglobulines et sont subdivisés en isotypes (IgE, IgG, IgM, IgD, IgA) selon leur structure. Ils ont pour principales fonctions de se lier aux antigènes, d'activer le système du complément, et de recruter des cellules de l'immunité. Les effecteurs de l'immunité reconnaissent les immunoglobulines par l'intermédiaire de leurs récepteurs aux fragments constants (FcR). (**Figure 4**)



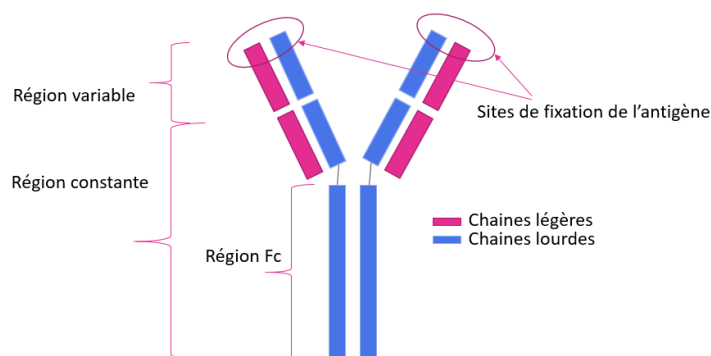


Figure 4 : Structure d'un anticorps

Tableau 1 : Classification des allergies médicamenteuses (19) (20)

Type	Type de réponse immune	Physiopathologie	Signes Cliniques	Chronologie de la réaction
<b>I</b>	IgE	Dégranulation des macrophages et des basophiles	Choc anaphylactique/ Angioedème/ Urticaire/ Bronchospasme/ Cytopénie	1 à 6 heures après la dernière administration du médicament
<b>II</b>	IgG et complément	Cytotoxicité dépendante des IgG et du complément	Cytopénie	5 à 15 jours après l'initiation du traitement
<b>III</b>	IgM ou IgG et complément ou récepteur FcR	Formation de complexes immuns	Maladie sérique/ Urticaire/ Vascularite	7 à 8 jours pour la maladie sérique et l'urticaire/ 7 à 21 jours pour les vascularites
<b>IVa</b>	LTh1 (IFN- $\gamma$ )	Inflammation monocytaire	Eczéma	1 à 21 jours après l'initiation du traitement
<b>IVb</b>	LTh2 (Interleukine-4 et Interleukine-5)	Inflammation éosinophilique	EMP/ DRESS	1 à plusieurs jours après l'initiation pour l'exanthème/ 2 à 6 semaines pour le DRESS
<b>IVc</b>	Lymphocytes T cytotoxiques (perforine, granzyme B)	Destruction des kératinocytes, médiée par les CD4 ou les CD8	EMP/ SJS/ NET/ Exanthème pustuleux	1 à 2 jours après l'initiation du traitement pour l'exanthème/ 4 à 28 jours après l'initiation du traitement pour SJS/ NET
<b>IVd</b>	Lymphocytes T (IL-8/ CXCL8)	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique aigue généralisée	1-2 jours après le début du traitement médicamenteux (mais le délai peut être plus long)

EMP : Exanthème maculopapuleux / SJS : Syndrome de Stevens-Johnson / NET : Nécrolyse Epidermique Toxique / DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia Systemic Symptoms / LTh : Lymphocyte T helper / CD : Cluster de Différenciation / IFN  $\gamma$  : Interféron gamma

Les réactions de type I à III mettent principalement en jeu les anticorps, tandis que les réactions de type IV sont médiées par les lymphocytes T.

On distingue les HSM dites “immédiates” (type I) des HSM retardées (type IV). Dans le cas des réactions immédiates, on observe principalement des symptômes cutanés (urticaire, angioœdème, ...). Elles nécessitent le plus souvent une première sensibilisation et se manifestent donc lors d’administrations répétées. Les réactions retardées apparaissent après un délai de plusieurs jours et peuvent atteindre d’autres organes (foie, reins, poumons,...) (21) (**Figure 5**).

La majorité des HSM sont de type I ou IV. Les mécanismes des réactions de type II et III ne seront donc pas détaillés ici. Les réactions de type II peuvent se manifester par des anémies hémolytiques, des leucopénies, des thrombocytopénies. Ce mécanisme met en jeu une cytotoxicité médiée par les IgG. Dans les réactions de type III, on observe la formation de complexes immuns (antigène-anticorps) à la surface des cellules endothéliales et la destruction de celles-ci dans les petits vaisseaux sanguins des glomérules rénaux, des articulations, de la peau, ... C’est ce type de réaction qui est responsable notamment du tableau clinique de la maladie sérique, ou du Lupus Erythémateux Disséminé induit par les médicaments. (22)

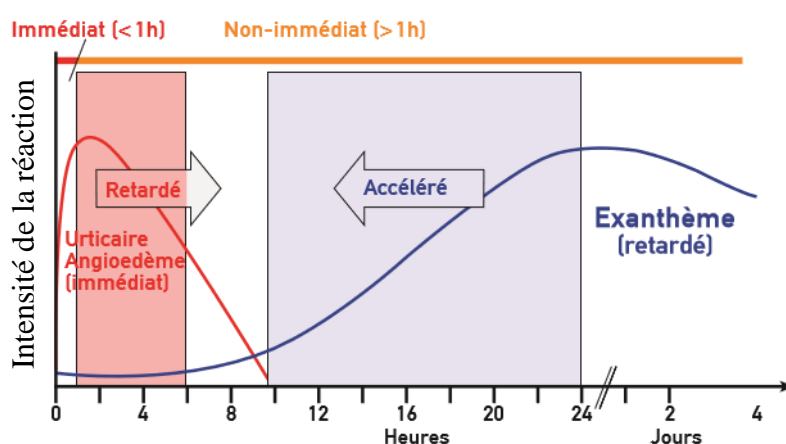


Figure 5 : Chronologie des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse, d'après le Consensus International (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse (23)

### 3.1 Réaction d’hypersensibilité médicamenteuse immédiate (type I)

Lors d’une première exposition au médicament concerné, l’antigène est présenté grâce à la coopération entre cellules B et cellules T<sub>H2</sub>. La libération d’interleukines (IL-4 et IL-5) induit la prolifération des lymphocytes B spécifiques des antigènes, et stimule la différenciation des granulocytes éosinophiles dans la moelle osseuse et leur passage dans la circulation sanguine.

Les lymphocytes B spécifiques produisent des anticorps spécifiques, de type IgE, dirigés contre l'antigène. Ces IgE se fixent par l'intermédiaire du récepteur FcRI à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles (PNB), par des liaisons de haute affinité. On parle de première sensibilisation à l'allergène.

Lors des expositions suivantes, il se produit en quelques minutes une réaction immédiate (anaphylaxie). L'antigène va se fixer aux IgE présents sur les mastocytes et les PNB, ce qui va stimuler la libération de médiateurs préformés (histamine, tryptase,  $\text{TNF-}\alpha$ ) stockés dans des granules cytoplasmiques (24) et la production de nouveaux médiateurs vasoactifs (**Figure 6**). La libération de ces médiateurs est à l'origine des signes cliniques connus de la réaction allergique (19).

Les réactions immédiates de type I peuvent être locales ou généralisées selon la nature de l'antigène.

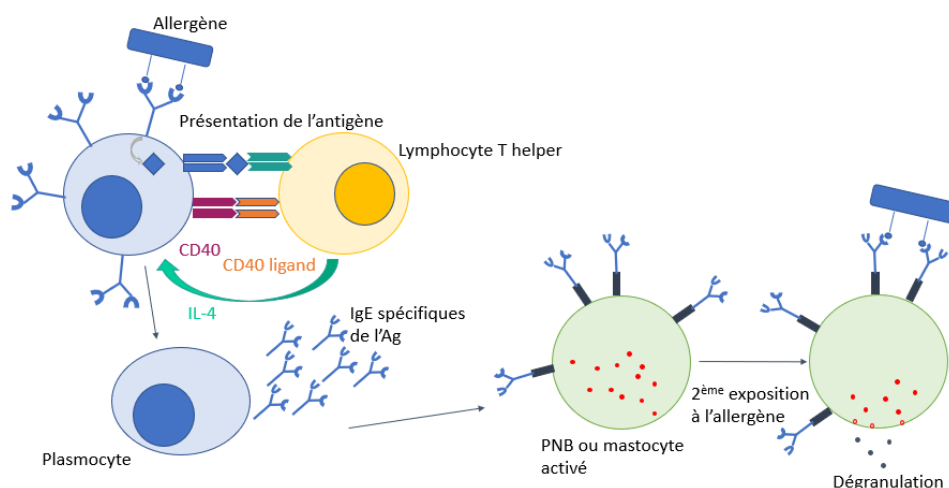


Figure 6 : Schéma simplifié du mécanisme de l'HS de type I

### 3.2 Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse retardée (type IV)

Lors d'une première exposition, l'antigène est phagocyté par des cellules dendritiques ou des macrophages, et dégradé en fragments peptidiques. Ces cellules présentent l'antigène aux lymphocytes T naïfs dans les tissus lymphoïdes, qui vont ensuite migrer au niveau de l'organe cible. Cette étape de sensibilisation dure plus de cinq jours, d'où le terme de « réaction retardée ». (18)

Lors d'une exposition suivante, les lymphocytes T activés vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires qui régulent la réponse ainsi que les cytotoxines responsables des lésions tissulaires (perforine, granzyme,...) (19) (20) (25) (**Figure 7**).

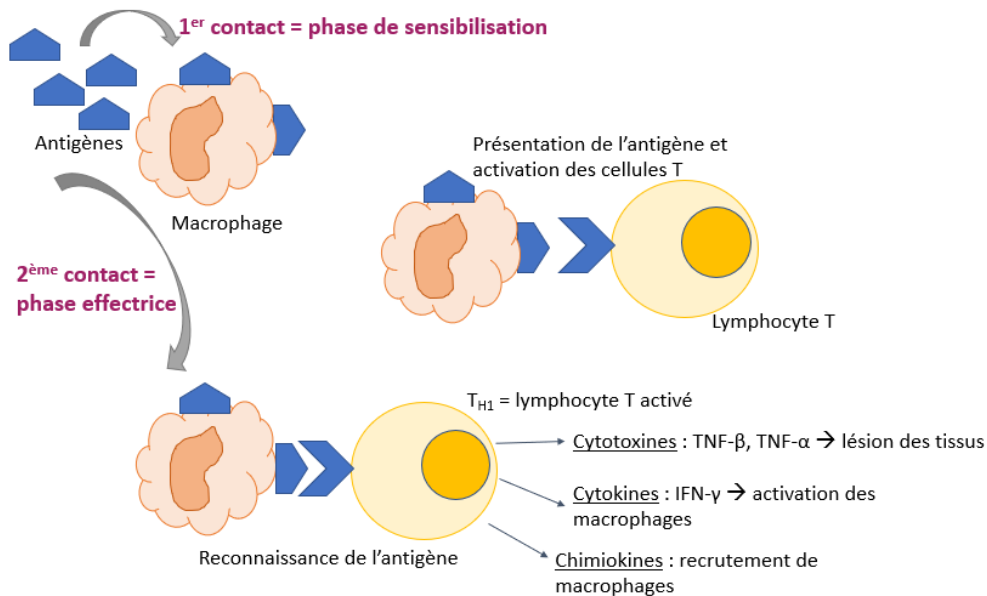


Figure 7 : Schéma simplifié du mécanisme de l'HS de type IV

#### 4 Diagnostic des hypersensibilités médicamenteuses allergiques

Le diagnostic des allergies médicamenteuses repose sur différents critères, tels que l'histoire de la maladie, les manifestations cliniques, et éventuellement la réalisation de tests *in vivo* et *in vitro*. Toutefois ce diagnostic est difficile en raison de différents facteurs, à savoir la variabilité des tableaux cliniques, la complexité des mécanismes physiopathologiques des HSM, et le manque de consensus sur la réalisation et l'interprétation des tests diagnostic (26).

Différents tests existent pour mettre en évidence une HSM, à savoir les tests cutanés, les tests de provocation, et les tests *in vitro*. Les tests diagnostiques ne sont pas sans risque pour le patient, aussi, l'ICON sur l'allergie médicamenteuse a établi un diagramme d'aide à la décision sur le diagnostic d'HSM (**Figure 8**) (23). Au regard de la cinétique des réactions allergiques, il est recommandé d'effectuer le bilan allergologique dans un délai de 4 à 6 semaines après la résolution des symptômes. (23)

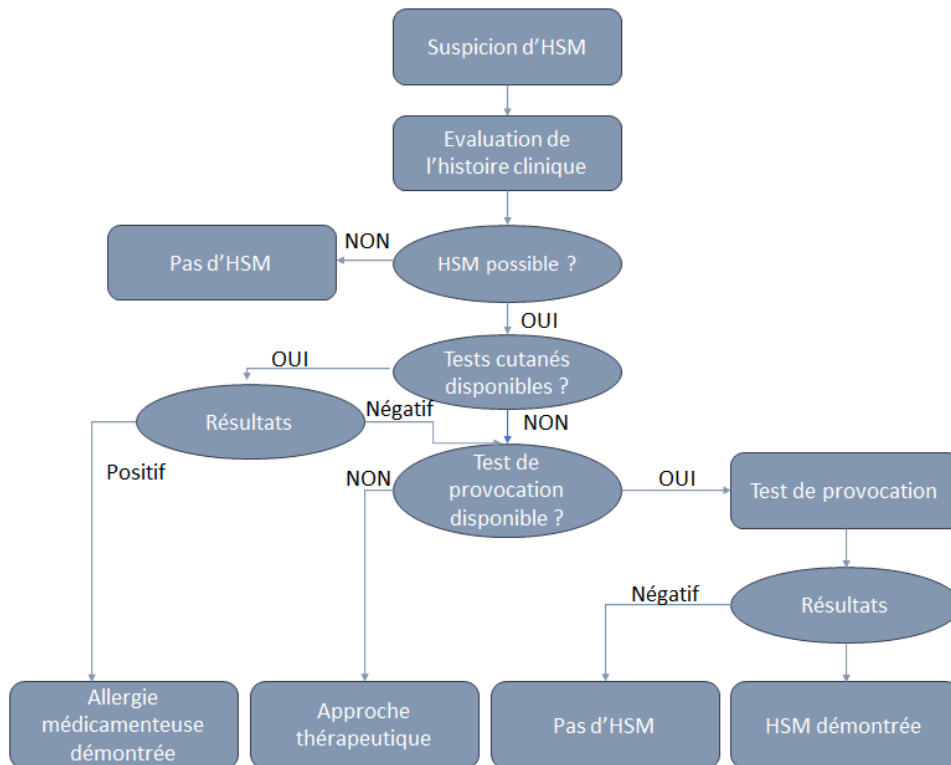


Figure 8 : Diagramme d'aide à la décision sur le test diagnostique des HSM d'après l'ICON sur l'allergie médicamenteuse (23)

#### 4.1 Histoire de la maladie et chronologie des événements

L'histoire de la maladie doit reprendre tous les événements pouvant être impliqués dans la survenue de l'effet indésirable médicamenteux, et détailler la chronologie de survenue des symptômes cliniques. Il est important de décrire précisément le moment de survenue des manifestations cliniques par rapport à l'exposition au médicament. Les autres médicaments pris par le patient doivent également être recherchés, notamment ceux appartenant à la même classe que celui incriminé. (27)

#### 4.2 Tests

##### 4.2.1 Tests cutanés

Les tests cutanés sont les plus utilisés parmi ceux disponibles. En effet, outre leur mise en œuvre parfois difficile du fait du manque de standardisation concernant leur préparation et leur interprétation, ils sont probablement les plus sensibles et spécifiques. Lorsque les tests se

révèlent positifs, des tests cutanés peuvent être réalisés avec des molécules de la même famille afin d'étudier les éventuelles réactivités croisées.

#### 4.2.1.1 Tests cutanés à lecture immédiate

Les tests à lecture immédiate peuvent être utilisés dans les situations de tableaux cliniques compatibles avec une réaction médiée par les IgE (prurit, urticaire, angioœdème, anaphylaxie), puisqu'un résultat positif met en évidence la présence d'IgE spécifiquement dirigés contre la molécule testée et est le reflet d'un risque significatif de choc anaphylactique pour le patient (28) (29). La lecture s'effectue environ 20 minutes après l'application cutanée.

- En première intention, il est recommandé de réaliser des prick tests, avec d'une part les médicaments incriminés, et d'autre part, des contrôles positifs (histamine et codéine) et négatifs (sérum physiologique). Le prick test consiste à mettre l'allergène à tester directement en contact avec les cellules effectrices du système immunitaire après effraction épidermique réalisée avec une pointe plastique ou métallique, le plus souvent sur les faces antérieures des avant-bras (**Figure 9**). Si les anticorps spécifiques de la substance allergénique testée sont présents, une liaison se forme entre celle-ci et deux IgE spécifiques induisant la dégranulation des cellules et la libération de médiateurs responsables des symptômes. La lecture du prick test est positive si celui-ci induit une papule significative, au moins égale à la moitié du contrôle positif.

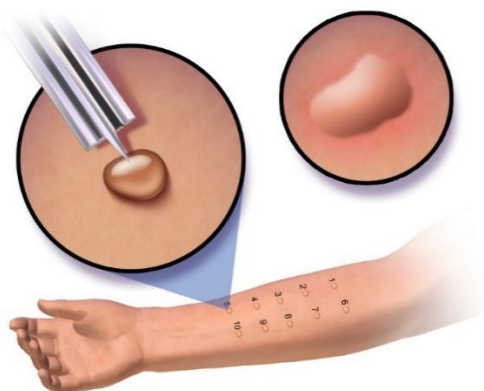


Figure 9 : Technique du prick test

- Dans un second temps, si le prick test est négatif, un test d'intradermo-réaction (IDR) est réalisé. Une très faible quantité de la solution stérile à tester est injectée par voie intradermique en formant une papule de 5 mm, avec des dilutions de concentrations croissantes. Ces dilutions sont réalisées avec du sérum physiologique (NaCl 0,9%). Si les IgE spécifiques existent, elles vont fixer l'allergène sur les mastocytes et déclencher une réaction

d'hypersensibilité immédiate. Les lectures sont répétées à différents temps, 30 minutes, 6 heures, et 24 heures. Le test est jugé positif si une papule de minimum 10 mm de diamètre est mesurée (**Figure 10**).

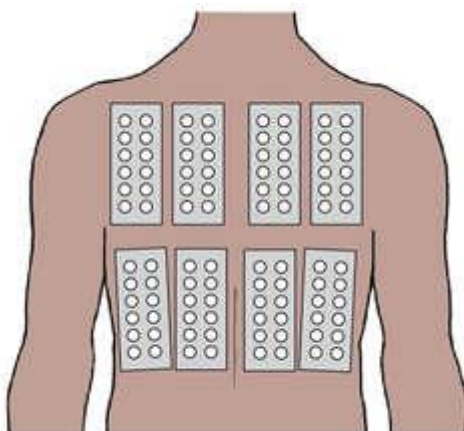


*Figure 10 : Technique de l'IDR (consulté le 25/03/2019 sur <https://issuu.com/quantiferon>)*

#### 4.2.1.2 Tests cutanés à lecture retardée

Les tests cutanés à lecture retardée sont lus au bout de 48h à 72h. Un résultat positif révèle un mécanisme d'hypersensibilité de type IV, médiée par les lymphocytes T. Ils sont utilisés pour explorer les toxidermies, telles que les EMP (28).

- En première intention sont recommandés les patchs tests cutanés. Ce test consiste à appliquer la préparation (le plus souvent à base de vaseline ou d'eau) contenant l'allergène étudié directement au contact de la surface cutanée, sous occlusion pendant 48 à 72 heures (**Figure 11**). L'allergène va pénétrer dans l'épiderme et être présenté aux lymphocytes T par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes (**Figure 12**).



*Figure 11 : Technique des patchs tests*

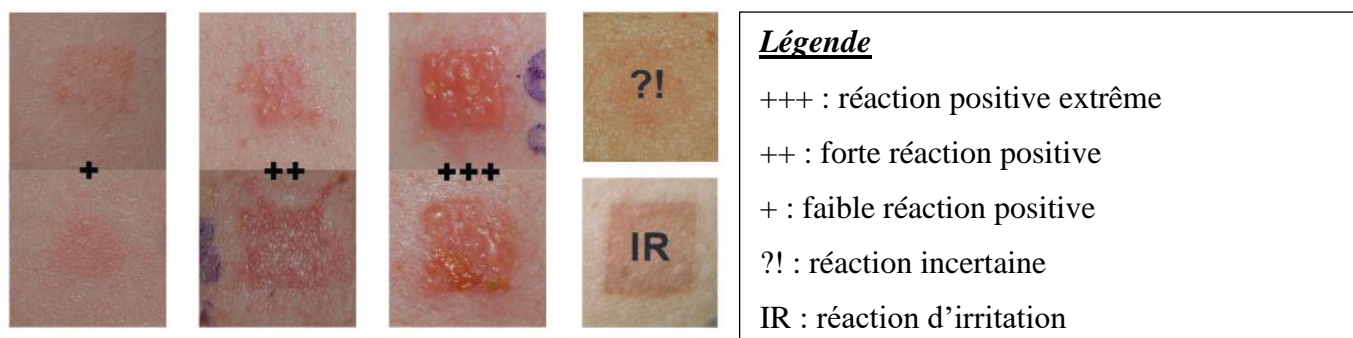


Figure 12 : Lecture des patchs tests (30)

- En seconde intention, un test d'IDR peut être effectué. Le principe de réalisation est exactement le même que pour l'IDR à lecture immédiate. Les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes captent l'allergène et le présentent aux lymphocytes T. Une réaction positive à 24h-48h met en évidence une HSM retardée.

Indications pour lesquelles les patchs tests peuvent être réalisés en première intention (31) :

- Pustulose exanthématique aiguë généralisée
- Dermate de contact
- Erythème multiforme
- SJS
- NET
- Eruption médicamenteuse exanthématique

#### 4.2.2 Tests de provocation

Les tests de provocation, également appelés tests de réintroduction, peuvent confirmer ou infirmer un diagnostic d'HSM. Ils sont réalisés principalement avec certaines classes médicamenteuses telles que les AINS, les anesthésiques locaux, et les antibiotiques. Le test de provocation consiste à administrer le médicament étudié par voie systémique, le plus souvent par voie orale, par paliers de doses croissantes.

En raison du risque à prendre en compte avec ce type de test, il existe certaines contre-indications à sa réalisation (réactions cutanées sévères, réactions systémiques, anaphylaxie). Les tests de provocation sont réalisés sous surveillance hospitalière, avec un contrôle des fonctions cardio-respiratoires, et avec un appareillage de réanimation à proximité en cas de besoin.



### 4.2.3 *Tests biologiques*

Les tests biologiques ne sont pas réalisés en première intention, mais uniquement pour lever un doute qui persiste sur le mécanisme responsable de la réaction (23).

- Recherche d'IgE spécifiques si elles existent
- Dosages sériques de l'histamine et/ou de la tryptase
- Tests sur les lymphocytes T
- Tests d'activation des basophiles

### 4.3 Désensibilisation

La désensibilisation a pour finalité d'induire un état de tolérance à la molécule incriminée. Elle consiste à administrer de manière très progressive le médicament, sous étroite surveillance. Elle est régulièrement pratiquée lorsque l'absence d'alternative thérapeutique est une perte de chance dans la prise en charge du patient. Parmi les médicaments les plus concernés, on retrouve les taxanes et les sels de platines, les quinolones (pour les patients atteints de mucoviscidose) et les sulfamides antibiotiques pour les patients infectés par le VIH.

## Partie II : Contexte et objectifs

### 1 Aspect réglementaire

#### 1.1 Généralités

Les modalités de réalisations des préparations, qu'elles soient magistrales, officinales, ou hospitalières, répondent aux normes définies par les Bonnes Pratiques de Préparation (32). Les préparations sont réalisées sous la responsabilité du pharmacien, qui a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation en fonction des critères de faisabilité.

Les préparations pour tests allergologiques, telles que réalisées actuellement dans notre établissement, ont le statut de préparations magistrales. Une préparation magistrale est définie par le Code de la Santé Publique (CSP) comme « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, [...] soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-6. » (33)

Le CSP définit également comme « médicament immunologique, tout médicament consistant en : allergène [...] destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ». (33)

#### 1.2 Commercialisation de tests cutanés allergologiques

Certains laboratoires pharmaceutiques commercialisent des préparations prêtes à l'emploi pour tests cutanés allergologiques. Ces allergènes pour patchs tests doivent être de qualité pharmaceutique et les pays européens les considèrent comme des médicaments soumis à autorisation (34)(35). Ils peuvent être commercialisés sous le statut d'AMM, d'autorisation d'importation délivrée par l'ANSM, ou d'autorisation nominative de commercialisation de l'ANSM au pharmacien responsable (36).

Le laboratoire suédois Chemotechnic Diagnostics commercialise des préparations pour patchs tests, conditionnées en seringues. Il propose un très large catalogue d'allergènes, classés par thématiques (médicaments, cosmétiques, fragrances, ...) et a également défini une série

utilisée comme référence européenne d'après les recommandations de l'European Society of Contact Dermatitis (ESCD), aujourd'hui utilisée par plusieurs établissements.

Ces produits sont distribués par des laboratoires pharmaceutiques français : Destaing, Stallergènes et ALK.

## **2 Etat des lieux des pratiques actuelles**

### **2.1 Contexte**

Dans notre établissement, deux services prescrivent des tests allergologiques : la dermatologie d'une part, et la pneumologie-allergologie d'autre part. Ces deux services ont des pratiques de prescription qui diffèrent sur certains aspects (classe médicamenteuse, choix des concentrations en PA, choix du véhicule, etc...).

La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de notre établissement a vu son activité de pharmacotechnie nettement augmenter ces dernières années puisqu'elle comptabilise environ 65200 préparations en 2017 contre 53700 en 2013. Ces chiffres prennent en compte toutes les formes galéniques réalisées au préparatoire mais ne comptabilisent pas les activités de l'Unité de Reconstitution des Cytotoxiques (URC) et de préparation des poches de nutrition parentérale pédiatrique.

Plus précisément, en 2013, 350 préparations pour patchs tests ont été produites ; ce chiffre s'élève à 470 préparations en 2017. Ainsi, le temps consacré à la préparation des patchs tests a subi une augmentation de 35 % en 4 ans.

En 2016, la PUI a eu les premières demandes de préparations pour patchs tests à base de cytotoxiques ou apparentés aux cytotoxiques. Depuis, des demandes sont faites périodiquement pour la réalisation de préparations pour patch test, prick, ou IDR avec des cytotoxiques. Devant l'absence de consensus international pour la réalisation des patchs tests et la faible littérature concernant la préparation des tests allergologiques, quel que soit le type de molécule (cytotoxique ou non), il nous a semblé nécessaire de faire un état des lieux des pratiques nationales et locales. Ceci en vue d'harmoniser les pratiques de prescriptions et de préparations des tests afin d'optimiser leur circuit et de pouvoir répondre au mieux aux demandes des services.

## 2.2 Enquête nationale

En raison de l'absence de consensus international sur la réalisation des tests cutanés, et en particulier pour les patchs tests, il était important d'avoir une visibilité sur les pratiques au niveau régional, et à une plus large échelle, au niveau national. Pour cela, un questionnaire (*annexe 1*) a été réalisé et diffusé au moyen de différentes listes de diffusion, à l'attention des internes et/ou pharmaciens de pharmacotechnie de la PUI de leur établissement. Différents items sont abordés dans le questionnaire, concernant les types de tests allergologiques préparés, les véhicules utilisés, les dosages en médicament, le choix du conditionnement, la période de réalisation des tests... Les réponses des établissements mettent en évidence une réelle hétérogénéité des pratiques sur le territoire français (*Tableau 2*).

*Tableau 2 : Réponses obtenues à l'enquête nationale*

<b>Etablissement</b>	<b>Type</b>	<b>Tests allergologiques</b>	<b>Patchs</b>	<b>Nombre annuel</b>	<b>IDR</b>	<b>Nombre annuel</b>	<b>Autre</b>
<b>N°1</b>	CHU	OUI	OUI	40	OUI	50	-
<b>N°2</b>	CH	NON	-	-	-	-	-
<b>N°3</b>	CHU	NON	-	-	-	-	-
<b>N°4</b>	CH	OUI	OUI	37	NON	-	-
<b>N°5</b>	CHU	OUI	OUI	700	OUI	6300	Test de réintroduction
<b>N°6</b>	CHU	OUI	OUI	420	Cytotoxiques	Peu	-
<b>N°7</b>	CHU	OUI	OUI	40	NON	-	-
<b>N°8</b>	CH	OUI	OUI	?	NON	-	-
<b>N°9</b>	CHU	OUI	NON	-	OUI	35	-
<b>N°10</b>	CHU	OUI	OUI	800	OUI	500	Prick
<b>N°11</b>	CHU	NON	-	-	-	-	-
<b>N°12</b>	CH	NON	-	-	-	-	-
<b>N°13</b>	CHU	OUI	OUI	981	OUI	1548	TPO, Désensibilisation
<b>N°14</b>	CHU	NON	-	-	-	-	-
<b>N°15</b>	CHU	OUI	OUI	500	Cytotoxiques	Peu	TPO, Désensibilisation

Parmi les établissements ayant répondu à cette enquête (n = 15), 67 % (n=10) réalisent des préparations pour tests allergologiques, et 90 % d'entre eux préparent des patchs tests (n=9). Les résultats de l'enquête sont détaillés plus bas (*Annexe 2*) mais les constats suivants peuvent être faits :

- Les excipients choisis sont les deux majoritairement retrouvés dans la littérature, à savoir la vaseline et l'eau (37) (38). Trois établissements réalisent certaines préparations dans l'éthanol.
- La forme commerciale du médicament est utilisée dans la plupart des cas, sauf pour un établissement qui réalise dans la mesure du possible les tests à partir de principe actif (PA) pur.
- Les réponses concernant la concentration en médicament et le choix du contenant sont assez hétérogènes, mais plusieurs établissements conditionnent les préparations pour patchs tests en seringues.
- Aucun établissement n'a effectué d'étude de stabilité, et très peu d'entre eux disposent d'un espace dédié à ces préparations.
- Neuf établissements sur les dix qui réalisent des tests allergologiques préparent des tests cutanés avec des cytotoxiques, et pour 67 % d'entre eux ces demandes peuvent concerner des patchs tests.
- Deux centres hospitaliers suspendent la réalisation de patchs tests durant la période estivale.

### **3 Etat des lieux des pratiques actuelles au CHU de Rennes**

Un état des lieux des demandes de préparations pour tests cutanés allergologiques a été effectué sur les années 2013 à 2018, à partir du registre des préparations, ceci afin d'avoir une visibilité sur les pratiques de notre établissement et leur évolution éventuelle au cours des années.

#### **3.1 Molécules**

Les préparations pour patchs tests concernent diverses classes pharmacologiques. En 2013, on compte 30 classes médicamenteuses différentes (*Figure 13*), 29 en 2017, et 14 en 2018 (*Figure 14*). La répartition des demandes par classe est représentative de la littérature. On

retrouve majoritairement des antibiotiques (pénicillines, céphalosporines), des AINS, des anesthésiques, etc... (8) (39)

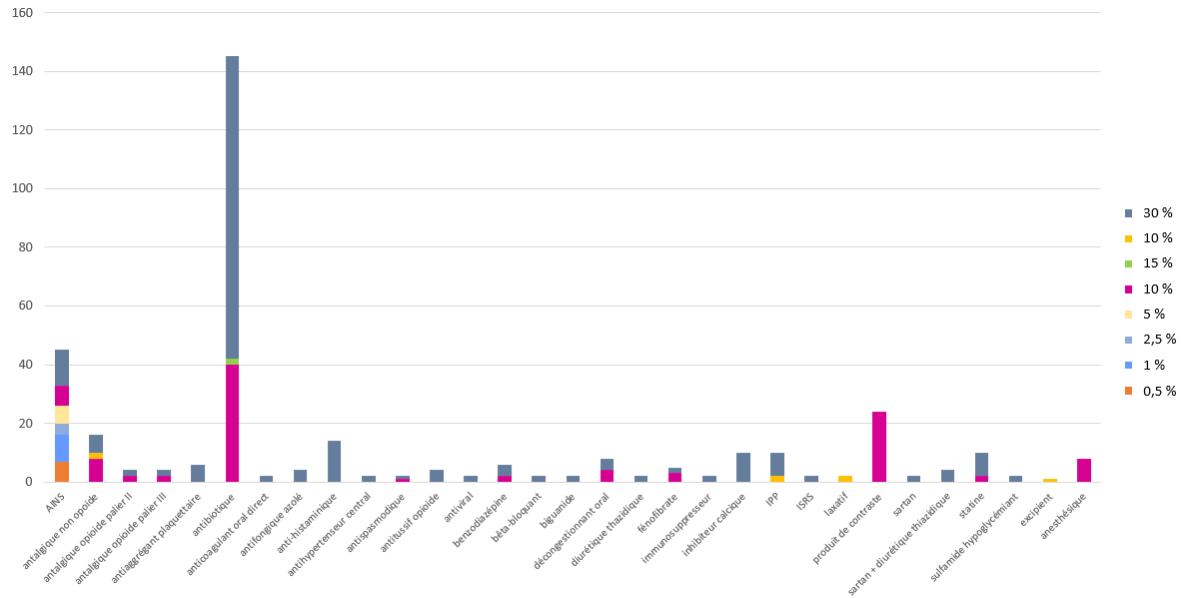


Figure 13 : Répartition des patchs tests par classe pharmacologique en 2013

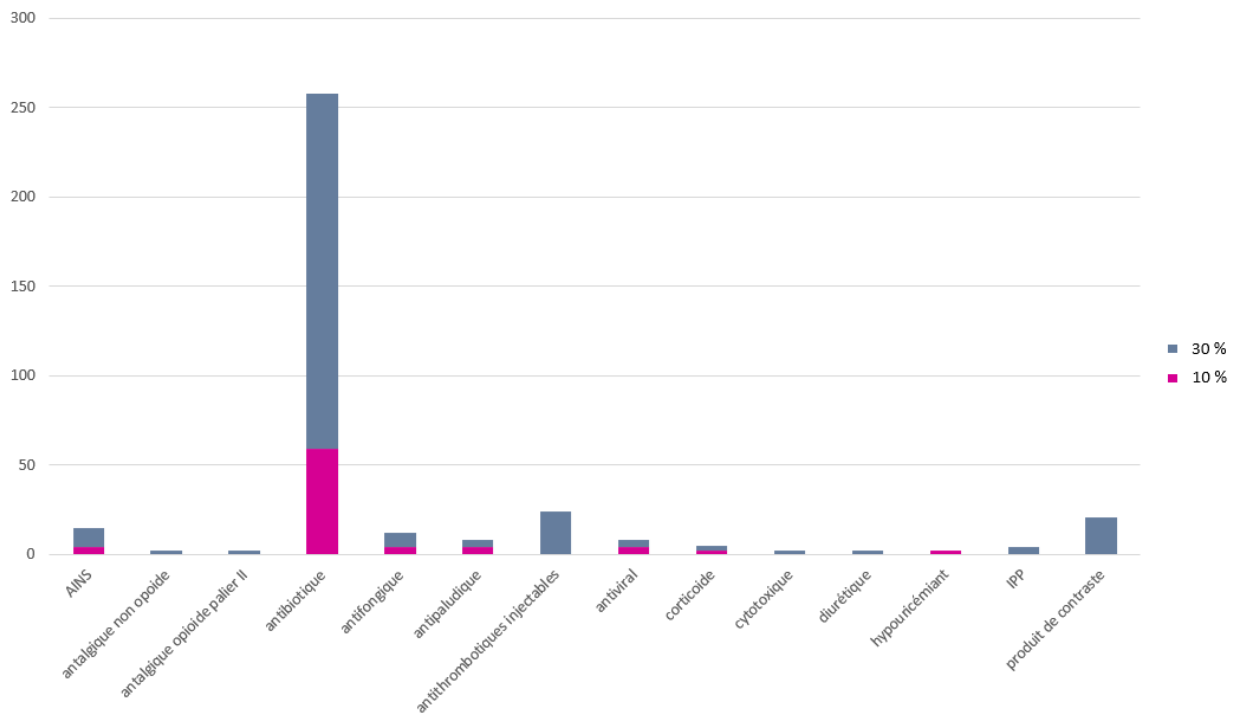


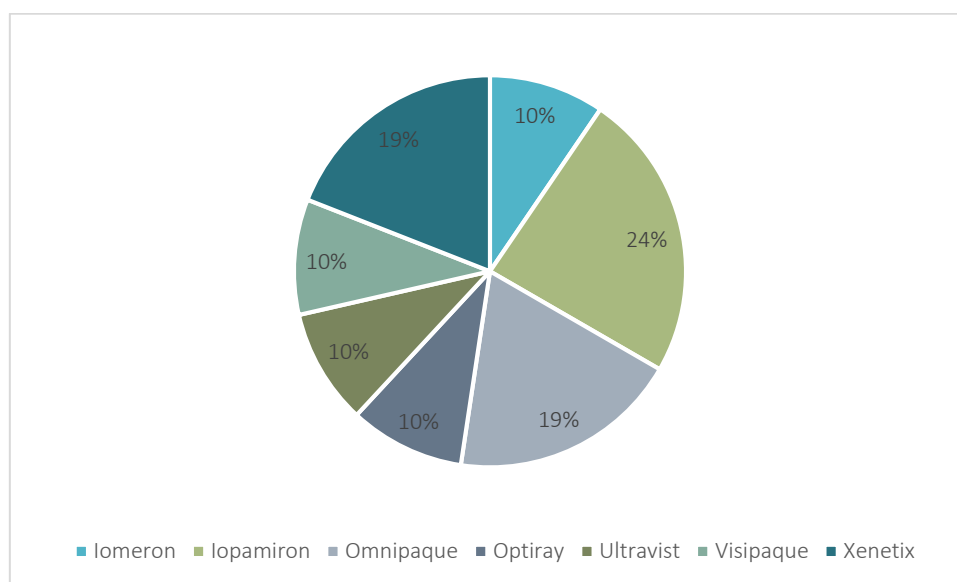
Figure 14 : Répartition des patchs tests par classe pharmacologique en 2018

### 3.1.1 Produits de Contraste Iodés

Comme le met en évidence la répartition des patchs tests par classe pharmacologique (**Figure 13** et **Figure 14**), les produits de contraste iodés (PCI) occupent une place non négligeable dans les demandes de tests. On constate une répartition homogène entre les différentes spécialités de PCI référencées dans notre CHU (**Figure 15**). Les PCI sont des médicaments injectables très largement prescrits et administrés aux patients du fait de leur nécessité dans un grand nombre de procédures médicales diagnostiques et thérapeutiques (40) (41). L'incidence des réactions est de 1 à 3%, qu'elles soient immédiates ou non immédiates (41).

On comptabilise 14 prescriptions de patchs tests avec des PCI en 2017, 21 en 2018, et déjà 14 sur le premier quadrimestre de 2019. L'intérêt de ces tests dans la prise en charge du patient serait à rediscuter puisque la littérature ne recommande pas leur utilisation dans le diagnostic des HSM aux PCI (40).

En effet, plusieurs études ont évalué la performance des tests cutanés par prick et IDR pour le diagnostic de ces HSM. La littérature recommande d'effectuer, dans l'année suivant la réaction, des prick avec le produit non dilué, puis des IDR avec le PCI dilué au 1/10<sup>ème</sup>. Dans le cas d'une réaction non immédiate, il est recommandé de réaliser des IDR et tests de provocation en raison de la faible sensibilité des patchs tests avec ces produits (41–43).



*Figure 15 : Répartition des patchs tests de PCI en 2018*

### 3.1.2 Antibiotiques

On observe une très forte augmentation des demandes d'antibiotiques sur les dernières années, dépassant les 70% en 2018 (**Figure 16**). En 2018, sur la totalité des patchs tests réalisés (toutes classes pharmacologiques confondues), l'amoxicilline, la pénicilline G, la ceftriaxone, et l'amoxicilline/ acide clavulanique représentaient à elles seules 45% des demandes (**Tableau 3**). Sur les cinq premiers mois de 2019, la part des antibiotiques est supérieure à 80%. Les demandes d'antibiotiques concernent très majoritairement les  $\beta$ -lactamines, à savoir l'amoxicilline, la ceftriaxone, la pénicilline G, le cefuroxime, et l'amoxicilline/acide clavulanique (**Figure 17**).

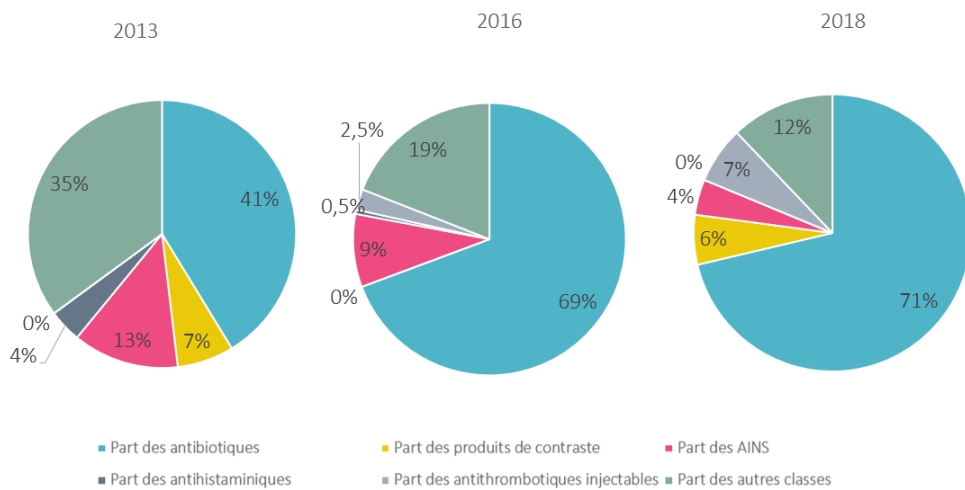


Figure 16 : Principales classes pharmacologiques

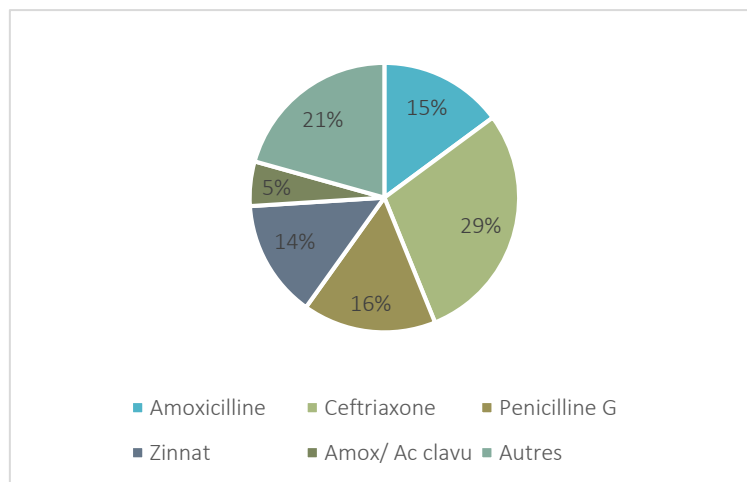


Figure 17 : Répartition des principaux antibiotiques en 2018



Tableau 3 : Part des principaux antibiotiques sur la totalité des patchs tests réalisés

		Amoxicilline	Pénicilline G	Ceftriaxone	Amoxicilline/ acide clavulanique	Total
2018	Eau et vaseline confondus	10 %	11 %	20 %	4 %	45 %
	Vaseline	10 %	6 %	11 %	4 %	31 %
2019 (janvier à début mai)	Eau et vaseline confondus	16 %	10 %	18 %	3 %	47 %
	Vaseline	11 %	5 %	11 %	3 %	30 %

L'importance des prescriptions de tests allergologiques aux pénicillines (amoxicilline  $\pm$  acide clavulanique, pénicilline G, ...) concorde avec les données épidémiologiques puisqu'en Europe, jusqu'à 20 % des décès résultants d'une réaction anaphylactique sont dus à cette famille d'antibiotiques (44). En effet, les  $\beta$ -lactamines sont une des plus grandes causes de réactions allergiques immédiates et non immédiates aux médicaments. On estime à 10% la proportion de patients allergiques aux pénicillines (3). La prévalence des hypersensibilités aux  $\beta$ -lactamines se justifie également par le fait que les pénicillines et les céphalosporines sont les antibiotiques les plus prescrits dans la prise en charge des infections courantes.

D'un point de vue structural, les pénicillines possèdent un noyau bêta-lactame qui leurs confère leurs propriétés bactéricides et une chaîne latérale qui différencie les pénicillines entre elles. Les céphalosporines possèdent également un noyau bêta-lactame, spécifique à cette famille d'antibiotiques, mais portent deux chaînes latérales, à la différence des pénicillines. (44)

La réactivité croisée entre pénicillines et céphalosporines est très rare dans les réactions de type IV, mais elle est possible dans les réactions immédiates de type I lorsqu'il existe des similarités entre les chaînes latérales des molécules concernées (45). C'est pourquoi, lorsqu'une allergie à une pénicilline ou à une céphalosporine est diagnostiquée, tous les antibiotiques de la classe des  $\beta$ -lactamines sont à éviter (46) et le bilan allergique comporte également la recherche d'une allergie à d'autres molécules de la même famille.

Une analyse des dossiers patients informatisés (n = 41) a été effectuée sur la période de janvier 2019 à mai 2019 afin de rechercher les principales indications des patchs tests d'antibiotiques. Pour 63% des prescriptions sur cette période, les patients étaient suivis en pneumo-allergologie ; et 36% des prescriptions provenaient du service de dermatologie. Dans une majorité de cas (78% des prescriptions sur cette période), il n'est pas testé uniquement la molécule incriminée mais aussi d'autres antibiotiques de la classe des  $\beta$ -lactamines ; ceci afin de rechercher d'éventuelles allergies croisées ou de trouver des alternatives auxquelles le patient n'est pas allergique si le diagnostic s'avère positif pour la molécule initialement suspectée. Il est mis en évidence qu'environ 70% des patchs tests de ceftriaxone sur cette période sont réalisés suite à une suspicion d'allergie à l'amoxicilline ou à l'association amoxicilline/acide clavulanique. De plus, pour un peu plus d'un tiers des patients ayant bénéficié de patchs tests d'antibiotiques préparés à la PUI sur cette période, la prescription comportait au moins la batterie d'antibiotiques amoxicilline, pénicilline G, ceftriaxone, et cefuroxime.

Certaines études mettent en évidence la plus grande sensibilité des IDR à lecture retardée comparée à celle des patchs tests en raison de la faible pénétration des substances à travers la peau pour ces derniers. En effet, la molécule est directement injectée dans le compartiment cutané riche en cellules immunologiques dans le cas des IDR. Toutefois, si la sensibilité est assez faible avec les pénicillines, la spécificité est supérieure à celle des IDR à lecture retardée (46) (47) et la littérature met en évidence l'intérêt des patchs tests dans le diagnostic des HSM aux  $\beta$ -lactamines.

Par ailleurs, comme l'indique la faible demande de patchs tests avec des quinolones et des macrolides, ceux-ci sont rarement réalisés car ils ont une valeur prédictive positive faible. En effet, ils sont à l'origine de réactions d'irritation et donc de faux positifs, et sont par conséquent peu contributifs au diagnostic d'une allergie à l'un des représentants de ces familles (44) (48) (49).

### 3.1.3 *Antithrombotiques injectables*

Les antithrombotiques injectables, tels que les héparines et leurs dérivés sont responsables d'hypersensibilités, avec une incidence de réactions cutanées de 7,5% chez les patients traités. Elles peuvent être de type I mais sont majoritairement de type IV (50) (51) (52). La part des demandes de patchs tests d'antithrombotiques injectables était inexistante en 2013, mais elle a atteint 5% en 2015 puis 7% en 2018. Une étude rétrospective italienne a mis en

évidence en 2019 une bonne sensibilité des tests cutanés, et en particulier l'intérêt des patchs tests dans le diagnostic des HSM retardées aux héparines (50). La réalisation des patchs tests permet également la mise en évidence de réactions croisées, qui peuvent atteindre 80% selon les héparines et qui sont d'environ 10% pour le pentasaccharide (53). En cas d'allergie suspectée à une héparine, sont testés à la fois les héparines non fractionnées (héparines sodique ou calcique), les HBPM (tinzaparine sodique, enoxaparine sodique, nadroparine sodique, et daltéparine sodique), l'héparinoïde de synthèse (danaparoïde sodique), et le pentasaccharide (fondaparinux) afin de déterminer une alternative thérapeutique (53).

#### 3.1.4 *Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens*

Les HSM représentent 20% des effets indésirables induits par les AINS. Toutefois, elles sont peu fréquemment d'origine immunologique, et le taux d'HSM médiées par les lymphocytes T est faible et l'est encore plus pour les HSM dépendantes des IgE. (54) En effet, on distingue trois types de réactions d'hypersensibilités croisées, d'origine pharmacologique et dues aux modifications du métabolisme de l'acide arachidonique :

- Maladie cutanée exacerbée sous AINS
- Urticaire/ angioedème induit par les AINS
- Maladie respiratoire exacerbée sous AINS

Dans de rares cas, la cause peut être d'origine immunologique avec des HSM retardées de type rash maculopapuleux, et des HSM immédiates (urticaires, angioedème, anaphylaxie) (54). Les tests cutanés n'ont d'indication que dans les allergies vraies et ne présentent pas d'intérêt dans les réactions induites pas le mécanisme d'action des AINS, encore appelées pseudo-allergies.

### 3.2 Matière première, véhicule, concentration

#### 3.2.1 *Choix de la matière première (MP) et de la forme galénique*

Les patchs tests médicamenteux sont réalisés de préférence avec les spécialités référencées dans notre établissement, mais il arrive dans certains cas de commander le médicament chez le grossiste répartiteur. Selon les médicaments, elles se présentent soit sous forme de poudre à reconstituer pour usage parentéral, soit sous forme de solution injectable prête à l'emploi, ou bien encore sous forme destinée à la voie orale (comprimés, ...). Afin d'avoir un produit le plus pur possible, contenant le minimum d'excipient(s) pouvant influencer le résultat du test, il est recommandé d'utiliser la forme injectable quand celle-ci existe pour la

préparation des tests allergologiques cutanés (36) (38). Toutefois, à la différence des IDR, si la forme injectable n'existe pas ou n'est pas disponible, il est possible de réaliser les patchs tests à partir de formes destinées à la voie orale, en dernier recours. Cependant, celles-ci présentent différents inconvénients :

- Elles peuvent contenir d'avantage d'excipients, pouvant être source d'hypersensibilité chez le patient avec un risque de fausser le résultat du test ;
- Le broyage de comprimés permet d'obtenir une poudre plus ou moins fine, avec une possible abrasivité des particules et un risque de faux positif résultant d'une réaction d'irritation (55).

### 3.2.2 Choix du véhicule

Les patchs tests sont actuellement réalisés dans deux véhicules différents au CHU de Rennes, la vaseline et l'eau. En effet, malgré l'absence de consensus international sur la réalisation des patchs tests, l'ESCD a émis des recommandations de bonnes pratiques en 2015 pour la réalisation des diagnostics par patchs tests (34). De nombreuses publications suggèrent également l'utilisation de ces deux excipients pour la préparation des patchs tests (31) (34) (35) (38) (56) (57). Certains ouvrages mentionnent l'utilisation d'huile de paraffine, d'huile d'olive, de propylène glycol, ou encore d'éthanol. Certains véhicules sont contre-indiqués car ils sont irritants, comme le chloroforme ou le benzène. (58).

Le choix d'un véhicule ou d'un autre n'est pas guidé par un rationnel décrit dans la littérature mais va dépendre de différents facteurs liés à la molécule elle-même et au patient (56) (59). Le résultat du patch test est soumis à la bonne pénétration du tissu cutané par la substance testée. L'absorption de la molécule est donc directement liée à sa solubilité et son affinité pour le véhicule dans lequel elle est diluée. Une molécule X dont le logP est élevé présentant donc un caractère lipophile, aura ainsi une grande affinité pour son diluant si celui-ci est de nature lipidique comme la vaseline. Étant donné cette grande affinité, le mélange sera homogène mais l'absorption par la peau sera cependant médiocre car le PA ne sera pas totalement extrait du véhicule et restera à la surface de la peau, avec un risque de faux négatif. Si un excipient hydrophile de type eau stérile est utilisé pour diluer la molécule X, le mélange obtenu sera hétérogène et le risque sera que la substance active ne soit pas appliquée sur la peau en même temps que le véhicule (60). De plus, comme expliqué précédemment, le *Stratum corneum* est lipophile donc une molécule hydrophobe aura plus de facilité à pénétrer la couche la plus externe de la peau, mais si elle présente un logP trop important elle risque de s'accumuler

dans le *Stratum corneum* et de ne pas diffuser à travers les couches suivantes (14). Dans l'idéal, il faut donc que la molécule soit miscible au diluant utilisé mais que leur affinité ne soit pas trop élevée pour que la substance active puisse s'extraire du véhicule et diffuser à travers les couches de l'épiderme.

Dans certains cas, en raison de la nature de la molécule testée, il peut être recommandé de réaliser la dilution dans l'eau, dans la vaseline, mais également dans l'éthanol. C'est le cas notamment pour les œstrogènes, la progestérone, et les corticostéroïdes, pour lesquels il y a un risque de faux-négatifs si la molécule n'est pas diluée dans de l'alcool (38) (61).

### 3.2.3 *Choix de la concentration*

Sur les plus anciennes années prises en compte, notre bilan met en évidence des concentrations assez hétérogènes, 0,5%, 1%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%. Elles sont exprimées en proportion de PA, en masse, sur la masse totale de préparation (PA + véhicule). Les concentrations les plus demandées sont très nettement à 10% et 30% (masse/masse), tandis que les autres dosages sont plus anecdotiques et concernent des classes diverses telles que les AINS, les antibiotiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs de la pompe à protons. En 2018, l'arrêt de fabrication des batteries de tests AINS par la PUI a permis une certaine homogénéisation des concentrations, puisque ne sont prescrits plus que des patchs tests aux concentrations de 10% et 30%, sauf dans certains cas exceptionnels. En effet, des études ont mis en évidence des concentrations à ne pas dépasser pour certaines molécules afin d'éviter un résultat faussement positif. C'est le cas notamment des AINS pour lesquels les concentrations à utiliser sont plus faibles que d'ordinaire (37). Les services utilisent désormais les préparations commercialisées par certains laboratoires, prêtes à l'emploi, lorsque celles-ci existent.

Différentes concentrations peuvent être retrouvées dans la littérature, ce qui rend difficile l'élaboration de protocoles standardisés et explique leur inexistence aujourd'hui. Certaines publications suggèrent toutefois des données de concentrations non irritantes pour certaines molécules (6). Les publications récentes recommandent principalement l'utilisation de deux dosages, selon les modalités de réalisation. Si la MP utilisée est le PA pur, ou s'il est possible de connaître la masse exacte en PA et en excipients dans la forme commerciale, il est alors préconisé une concentration de 10% de substance active dans le véhicule ; dans les autres cas où le patch test est réalisé à partir de la forme commerciale, la littérature suggère une concentration à 30% (m/m) dans le produit final. La concentration maximale en MP permettant d'obtenir un mélange homogène dans le véhicule ne doit pas excéder 30% (37) (38).

### 3.3 Modalités de préparation

Le CHU de Rennes ne dispose pas d'espace uniquement dédié à la fabrication des préparations pour patchs tests. La PUI n'est équipée que d'un seul préparatoire, pour toutes les préparations non stériles et non toxiques. Les préparations sont réalisées par des préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH), formés, qualifiés et validés aux activités de production.

Comme expliqué précédemment, différentes formes pharmaceutiques peuvent être utilisées comme MP. Une solution injectable ou un liquide est utilisé tel quel ; une poudre ou un lyophilisat est utilisé tel quel, non reconstitué ; les gélules sont ouvertes pour utiliser la poudre ou les granulés préalablement broyés ; et les comprimés sont broyés jusqu'à obtenir une poudre fine. Une fiche de fabrication est éditée pour chaque préparation. Le PPH pèse les quantités des constituants puis procède au mélange par trituration dans un mortier afin d'obtenir une préparation la plus homogène possible (38) (62). La préparation terminée est ensuite conditionnée en petit pot et étiquetée avec les mentions obligatoires, selon le décret n°2012-101 du 29 octobre 2012, entré en vigueur le 1<sup>er</sup> avril 2013 (nom de l'établissement, forme pharmaceutique, voie d'administration, nom du médicament et sa concentration en pourcentage masse-masse, le véhicule, la quantité, la date d'expiration, le numéro de lot, les modalités de conservation) (*Figure 18*) (*Annexe III*).



Figure 18 : Etapes de préparation d'un patch test

### 3.4 Le circuit actuel au CHU de Rennes

Pour toute demande de patch test médicamenteux, le service clinique faxe l'ordonnance au secteur « pharmacie clinique - dispensation » de la PUI qui valide la conformité de la prescription puis la transfère ensuite au secteur « production » de la PUI qui en évalue la faisabilité. Les patchs tests sont fabriqués sur une demi-journée hebdomadaire dédiée à ces préparations avant d'être acheminés dans les services concernés. Les services cliniques prescripteurs de tests allergologiques (dermatologie et pneumologie) et le préparatoire sont situés sur des sites du CHU géographiquement éloignés. Le délai d'acheminement des préparations est donc à prendre en compte dans l'organisation de ce circuit.

A réception des patchs tests, le service les conserve dans le réfrigérateur jusqu'à ce qu'ils soient administrés. Les patients sont habituellement programmés le lundi après-midi ou le mardi pour la pose des patchs afin que la relecture puisse avoir lieu à 72 heures, soit le jeudi ou le vendredi.

### 3.5 Modalités d'administration

Les tests cutanés allergologiques (prick tests et patchs tests) sont effectués au cours d'une hospitalisation de jour. Ce sont les infirmiers diplômés d'Etat (IDE) qui appliquent les patchs tests.

Juste avant d'accueillir le patient, l'IDE procède à la préparation des patchs tests (*Figure 19*). Pour cela, elle applique une très faible quantité de la préparation sur la chambre prévue à cet effet. Les chambres (« chambers » en anglais) se présentent sous forme de plaques adhésives que l'IDE peut découper selon le besoin. Les préparations de type semi-solide sont appliquées telles quelles sur le réceptacle de la chambre, tandis que dans le cas d'une préparation liquide, une goutte de celle-ci est déposée sur un papier buvard préalablement disposé sur le réceptacle de la chambre.



Figure 19 : Préparation des plaques pour application de patchs tests allergologiques

L'IDE accueille ensuite le patient et vérifie son identité avant la pose des patchs (Figure 20). Elle s'assure au préalable que le patient n'a pas pris récemment de traitement pouvant interférer avec le résultat des tests. Les délais suivants sont recommandés entre la prise du traitement et la réalisation de tests cutanés (31) :

- Antihistaminiques H1 : 5 jours
- Glucocorticoïdes : 3 semaines pour un traitement de longue durée, 1 semaine pour un traitement de courte durée à forte dose, 3 jours pour un traitement de courte durée et une dose inférieure à 50 mg en équivalent prednisone
- Corticostéroïdes topiques : plus de 2 semaines sur la zone où seront réalisés les tests

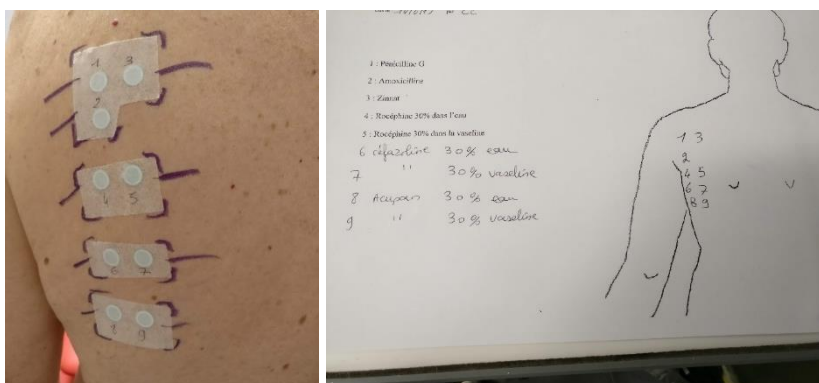


Figure 20 : Application de patchs tests allergologiques aux antibiotiques chez un patient

### 3.6 Période de prescription des patchs tests

L'analyse de la répartition des patchs tests d'antibiotiques sur l'année met en évidence un creux durant la période estivale. Ceci s'explique par le fait que les médecins évitent de prescrire des patchs tests pendant cette période, en raison des températures élevées responsables d'une sudation supérieure à la normale et d'un risque supérieur de faux négatif (décollement des patchs tests, diminution de la pénétration cutanée, ...).

## 4 Pertinence des tests dermatologiques

Les résultats des patchs tests allergologiques dépendent de plusieurs facteurs. Leur sensibilité est souvent inférieure à 70% mais ils présentent une spécificité supérieure à celle des IDR (63) (64).



Un des aspects à prendre en compte est le délai écoulé entre la réaction supposée d'origine allergique et la réalisation des tests cutanés. En effet, seulement un tiers des patients avec un test cutané positif aux pénicillines présentera un test positif dix ans plus tard. Cette perte de réactivité au test cutané ne signifie pas pour autant une perte de l'allergie (44).

Les patchs tests préparés à partir de formes solides écrasées peuvent induire des résultats faussement positifs. En effet, la granulosité de la poudre obtenue par broyage des comprimés peut avoir un effet irritant sur la peau du patient (60).

Comme expliqué précédemment, les recommandations actuelles proposent de réaliser ces préparations à une concentration en médicament de 30% si la forme commerciale est utilisée et 10% si c'est le PA pur (38). Toutefois, ces recommandations sont critiquables car selon la composition en excipient(s) du médicament, 30% de la spécialité commercialisée ne correspond pas du tout à 10% de forme active pure. Ceci peut avoir pour conséquence un sous-dosage ou à l'inverse un surdosage en substance active et biaiser dans un sens ou dans l'autre le résultat du test diagnostic (60) (65).

## **Partie III : Harmonisation des pratiques et optimisation des modalités de préparation des patchs tests**

Ce travail s'articule autour de deux axes principaux.

- Dans un premier temps, des actions sur le court terme ont été réalisées pour répondre aux demandes croissantes de patchs tests, et ont consisté à une harmonisation du circuit de ces préparations par la création d'un formulaire de prescription et la mise en place d'un référentiel de préparations magistrales ;
- Dans un second temps, des actions sur le long terme ont été initiées en étudiant la possibilité de développer des préparations hospitalières.

### **1 Harmonisation du circuit**

#### 1.1 Création d'un formulaire de prescription nominative

Dans une démarche d'uniformisation des pratiques de prescription, un formulaire de prescription nominative a été proposé, et est en cours de validation par les médecins (dermatologues et pneumo-allergologues). Le formulaire propose les molécules les plus prescrites, ainsi que les véhicules et les concentrations les plus recommandés. Ce modèle laisse toutefois la liberté au prescripteur de choisir une molécule autre, ou bien un véhicule ou un dosage différent. Ce travail a pour objectif d'uniformiser les demandes, de permettre un gain de temps au prescripteur, de simplifier et limiter les erreurs de lecture par la PUI pour la fabrication des tests (*Annexe IV*).

Une extraction de l'ensemble des demandes de patchs tests a été réalisée du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 30 juin 2019. Sur cette période, le nombre de préparations pour patchs tests s'élève à 1500. Sur la totalité de ces préparations, la part des antibiotiques était de 76%, 4% pour les antithrombotiques injectables et 3% des demandes concernaient des PCI (*Figure 21*). La répartition des principaux antibiotiques a été évaluée afin d'extraire ceux qui permettent de couvrir plus de 90% des prescriptions d'antibiotiques (*Figure 22*). Dans le cas du diagnostic d'une HSM aux antithrombotiques injectables, il est recommandé de tester l'ensemble des spécialités ; la totalité des spécialités référencées dans notre CHU est donc disponible sur le formulaire de prescription.

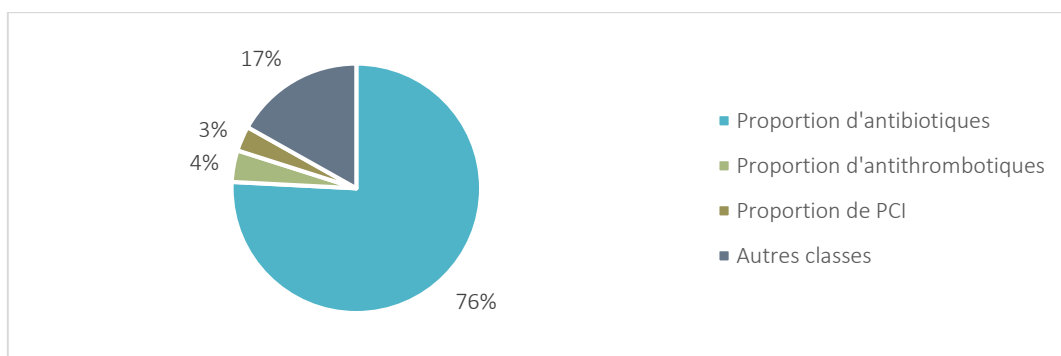


Figure 21 : Principales classes prescrites entre le 01/01/2016 et le 30/06/2019

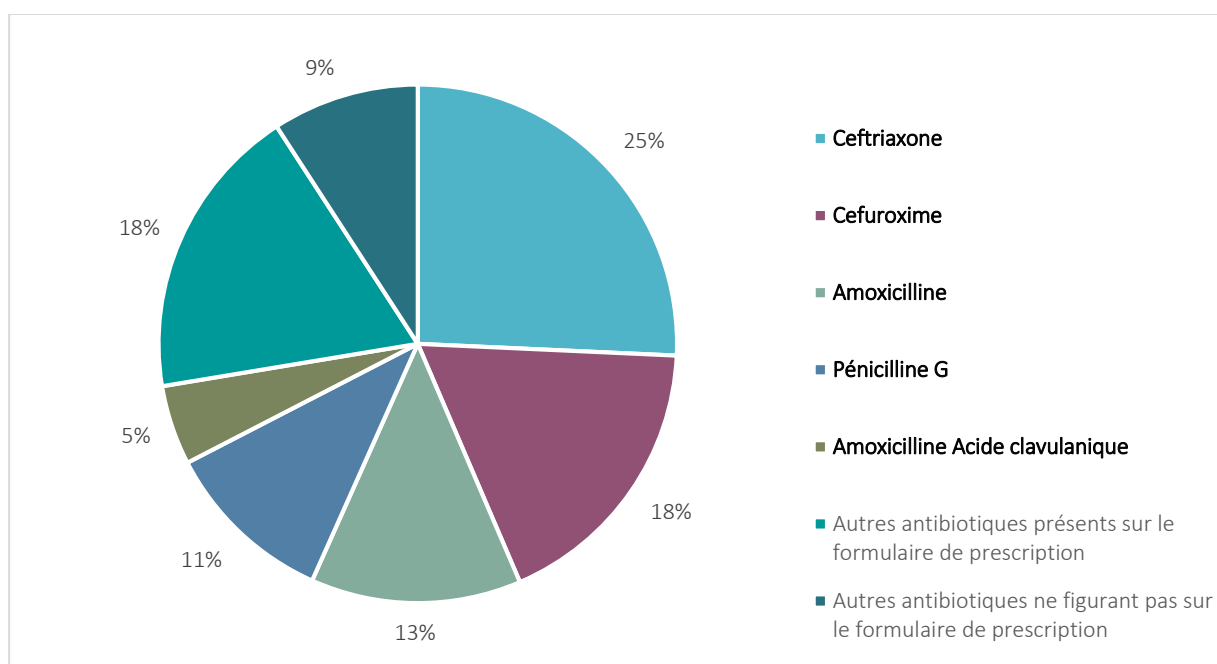


Figure 22 : Répartition des prescriptions d'antibiotiques entre le 01/01/2016 et le 30/06/2019

## 1.2 Création d'un référentiel

Afin de répertorier toutes les demandes de patchs tests, un référentiel a été créé et mis en place dans notre PUI. En effet, lors d'une demande inhabituelle de patch test, une étude de faisabilité est réalisée, avec une recherche de données dans la littérature. Ce référentiel, toujours dans une démarche d'harmonisation des pratiques, permettra à l'avenir de retrouver facilement, pour une molécule donnée, les modalités de préparation (véhicule, dosage, forme galénique, ...) ainsi que les références bibliographiques associées. Ce référentiel a également pour objectif d'uniformiser le mode opératoire de chacune de nos préparations magistrales dans le temps. Par exemple, pour réaliser un patch test, les PPH vont utiliser une quantité de PA différente, selon leurs habitudes, et calculer la quantité d'excipient nécessaire à l'obtention d'une concentration

à 30%. L'harmonisation implique de toujours fabriquer une préparation donnée de la même manière. C'est pourquoi, le contenu unitaire, exprimé en milligramme, a été déterminé pour les spécialités les plus fréquemment utilisées. Le référentiel permet ainsi au préparateur de travailler en unité de médicament et de savoir directement la quantité correspondante d'excipient nécessaire (*Annexe V*). Ceci dans l'objectif d'optimiser le process de fabrication, permettant, en plus d'un gain de temps en personnel, une sécurisation de la préparation.

## **2 Optimisation de la préparation des patchs tests**

### **2.1 Pertinence et faisabilité des tests cutanés**

Dans notre établissement, deux circuits de préparation des tests cutanés coexistent. Les préparations pour IDR et prick tests sont réalisées par les IDE dans les services cliniques (dermatologie et pneumo-allergologie). Seuls les IDR et prick testant l'hypersensibilité à des cytotoxiques ou apparentés sont préparés à la PUI pour des raisons de sécurité. En effet, en raison du risque, à la fois pour le manipulateur et pour l'environnement, imputable à certaines classes de médicaments et notamment les cytotoxiques, différentes recommandations de bonnes pratiques doivent être appliquées. La reconstitution de cytostatiques doit se faire dans une zone à atmosphère contrôlée. La PUI du CHU de Rennes est équipée d'isolateurs, équipements en système clos, dont l'étanchéité permet à la fois de maintenir la stérilité de la préparation en la protégeant de toute contamination microbienne, d'empêcher la dispersion de particules toxiques dans l'environnement et d'assurer la protection du manipulateur (32). Le personnel porte une tenue adaptée pour pénétrer dans cette zone à atmosphère contrôlée, avec surblouse, surchaussures, gants, charlotte. La demande de tests allergologiques à base de cytotoxiques étant faible en routine, la PUI est donc principalement sollicitée pour la fabrication des préparations pour patchs tests de diverses classes pharmacologiques (et majoritairement les antibiotiques).

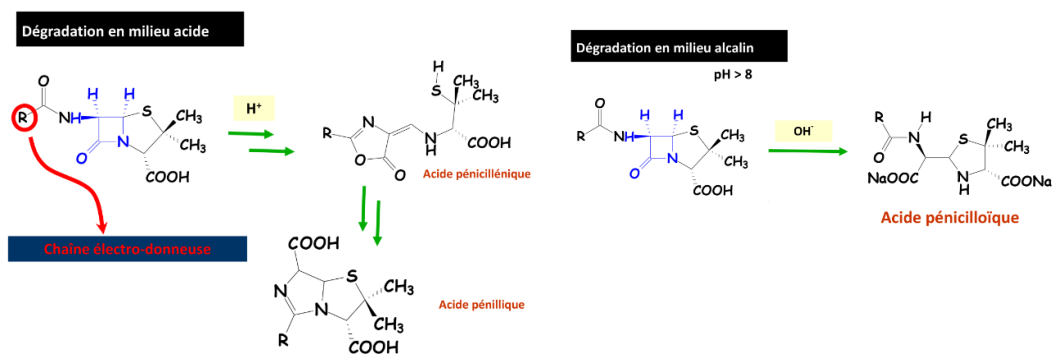
### **2.2 Stabilité des préparations pour patchs tests**

#### *2.2.1 Contexte*

Il n'existe pas aujourd'hui de recommandations sur la conservation des préparations pour patchs tests, et aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature. Les recherches bibliographiques n'ont pas retrouvé d'étude de stabilité concernant les patchs tests

médicamenteux et aucun des centres hospitaliers ayant répondu à l'enquête nationale n'a réalisé d'étude de stabilité.

Devant l'insuffisance de données sur la stabilité des préparations pour patchs tests, celle-ci a été fixée à 2 jours pour les antibiotiques utilisant l'eau comme véhicule, et à 10 jours pour les antibiotiques dilués dans la vaseline, ainsi que pour l'ensemble des autres préparations pour patchs tests médicamenteux. La péremption définie à 2 jours pour les antibiotiques dilués dans l'eau s'explique par la grande instabilité physico-chimique de ceux-ci, en particulier la classe des bêta-lactamines, avec des réactions d'hydrolyse acide et alcaline du noyau bêta lactame (*Figure 23*).



*Figure 23: Schéma de dégradation des pénicillines en milieu acide et alcalin (consulté le 16/07/2019 sur [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014\\_Besancon](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Besancon))*

Les péremptions très courtes de ce type de préparation imposent une organisation délicate que ce soit pour le service clinique demandeur ou pour la PUI. De plus, avec l'augmentation constante des demandes sur les dernières années, cette activité prend une part de plus en plus importante au sein du préparatoire de la PUI, pour des moyens constants en personnel, en équipement et en locaux. Ces préparations sont par conséquent parfois réalisées au détriment d'autres préparations, selon le degré de priorité. De janvier à mi-juillet 2019, le nombre de patchs tests fabriqués correspondait à l'activité de l'année 2013 (environ 350 patchs). Si l'activité se poursuit sur le même rythme pour la fin de l'année 2019, une croissance d'environ 49% de l'activité sur les patchs tests, par rapport à 2017, sera atteinte (*Figure 24*).

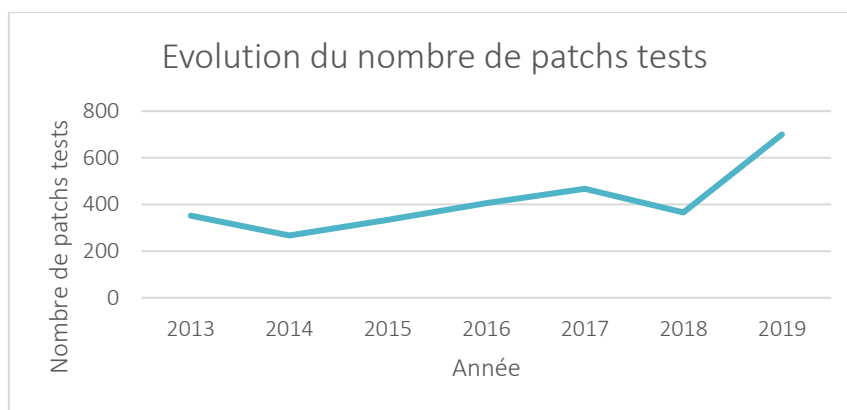


Figure 24 : Evolution du nombre de patchs tests de 2013 à 2019

### 2.2.2 Définition de la stabilité d'un médicament

L'*International Conference of Harmonization* (ICH) définit la stabilité d'un médicament comme son « aptitude [...] à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de validité. » (66) En pratique, une préparation est considérée stable si elle conserve au moins 90% de sa concentration initiale en PA en l'absence d'apparition de produits de dégradation toxiques.

### 2.2.3 Objectif de l'étude

Devant le constat de l'augmentation des demandes, nous souhaitons optimiser le mode de production des patchs tests d'antibiotiques, puisqu'il s'agit de la classe médicamenteuse la plus largement prescrite. L'objectif est de réaliser des études de stabilité des pommades d'antibiotiques dans la vaseline, afin de pouvoir fabriquer des préparations en séries et donc de modifier leur statut de préparations magistrales à un statut de préparations hospitalières. Cette modification du mode de production permettrait d'optimiser le temps de fabrication et de libérer du temps personnel.

Le CSP définit comme préparation hospitalière, « tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, préparé selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché, [...], par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, ou par l'établissement pharmaceutique de cet établissement de santé autorisé [...]. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement. Elles font l'objet d'une déclaration auprès de

l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, dans des conditions définies par arrêté du ministre chargé de la santé ». (33)

## 2.2.4 Matériels et Méthodes

### 2.2.4.1 Choix de la molécule à l'étude

Dans ce travail, nous avons choisi de réaliser l'étude de stabilité d'une pommade à la pénicilline G. En effet, différents arguments sont en faveur de la fabrication d'une préparation hospitalière de cette molécule pour les patchs tests. Tout d'abord il n'existe pas de formes commerciales de cette préparation. Ensuite, la pénicilline G est une matière première relativement chère comparée à la plupart des autres antibiotiques prescrits en routine, et une étude des coûts permettra de déterminer si une optimisation de la production par la PUI et de l'utilisation de cette préparation par les IDE peut représenter une économie. Enfin, il s'est avéré que le dosage de cette préparation à base de pénicilline G est relativement facile et celui-ci permettrait de garantir la qualité de la préparation en termes de concentration du PA.

Une analyse de la répartition des antibiotiques prescrits a été faite (**Figure 17**), afin de mettre en évidence les molécules les plus demandées en 2018, à savoir la ceftriaxone (29%), la pénicilline G (16%), l'amoxicilline (15%), et le cefuroxime (14%). Ensuite, la répartition de ces principaux antibiotiques a été étudiée dans le temps pour vérifier si une augmentation de la péremption pourrait être bénéfique dans l'optimisation du processus de fabrication des patchs tests (**Figure 25**).

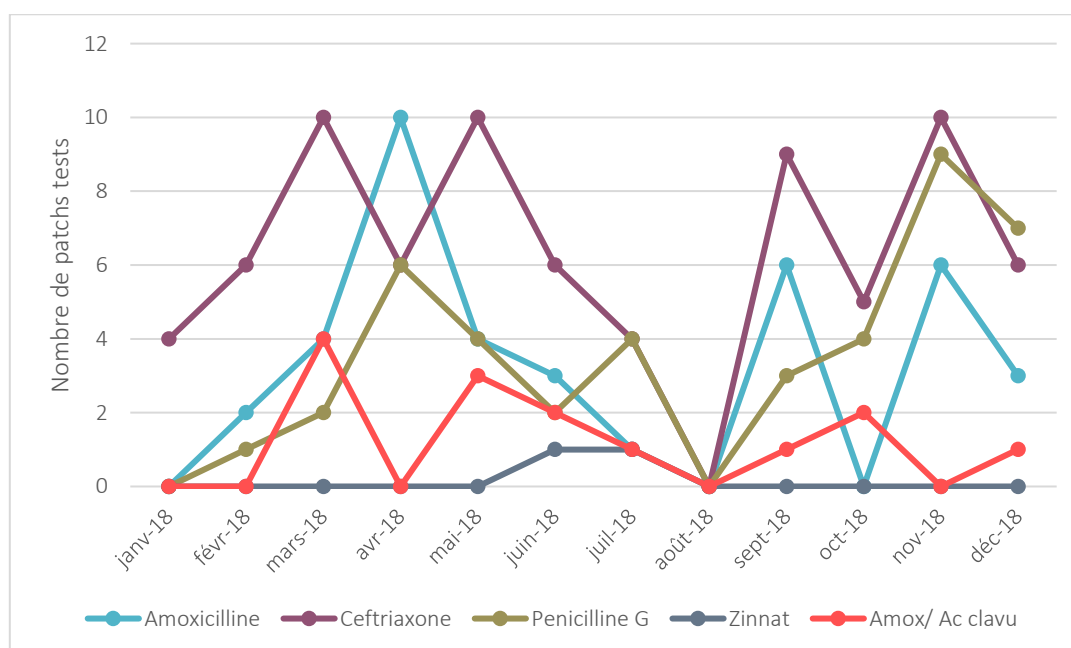


Figure 25 : Répartition dans le temps des principaux antibiotiques, 2018

Les patchs tests de cefuroxime, amoxicilline, et amoxicilline/acide clavulanique dilués dans l'eau sont d'ores et déjà éliminés de notre sélection, du fait de leur très médiocre stabilité dans l'eau. La pénicilline G et la ceftriaxone sont de bons candidats étant donné la fréquence de demande de ces molécules.

La méthode de dosage par technique séparative est plus facile pour la pénicilline G. Des essais de détection ont été réalisés avec la ceftriaxone, mais en raison de son LogP relativement faible, il est difficile d'obtenir un temps de rétention ( $T_r$ ) suffisamment élevé pour justifier une bonne séparation des composants, par Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) en phase inverse. Au vu de son LogP assez élevé, signifiant son caractère lipophile et donc une rétention plus importante dans la colonne de chromatographie et une meilleure séparation, la pénicilline G semble être un bon candidat pour une première étude de stabilité sur les préparations pour patchs tests.

#### 2.2.4.2 Réactifs

La pénicilline G 5 MUI et 1 MUI, en poudre à reconstituer pour préparation injectable a été achetée chez Panpharma (Luitré, France) et la vaseline blanche chez Fagron (Thiais, France). L'acétonitrile utilisé pour la phase mobile de l'HPLC et le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proviennent de Fisher Chemical (Illkirch-Graffenstaden, France). L'hydroxyde de sodium (NaOH) 0.1M et 1M et l'acide chlorhydrique (HCl) 0.1M et 1 M, utilisés pour l'étude de dégradation forcée, proviennent de chez Merck (Darmstadt, Allemagne), et le peroxyde d'hydrogène 3% ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) de chez Gifrer (Decines-Charpieu, France).

#### 2.2.4.3 Préparation des pommades

Les préparations pour patch test à la pénicilline G à 30% (m/m) ont été réalisées avec la pénicilline G et utilisent la vaseline blanche comme excipient. La pénicilline G, préalablement pesée, est broyée finement dans un mortier puis triturée avec la vaseline. Le mélange homogène obtenu est ensuite conditionné en seringue de 10 ml. Trois lots ont ainsi été préparés et conservés entre +2 et +8°C, à l'abri de la lumière.

#### 2.2.4.4 Conditionnement des préparations pour patch test

Dans cette démarche d'optimisation de la préparation, le conditionnement actuel a été remis en question, et différents aspects ont été étudiés afin de définir le conditionnement le plus adapté à nos pratiques. Le conditionnement actuellement utilisé au CHU de Rennes, un pot plastique, en polypropylène, fermé avec un couvercle, présente l'avantage pour les PPH de



pouvoir y déposer la préparation sans difficulté particulière. A contrario, cette présentation n'est pas très adaptée pour les IDE qui doivent prélever la quantité nécessaire à l'aide d'un ustensile.

Nous avons fait une étude de stabilité afin de savoir si nous pouvions réaliser une préparation hospitalière, et non plus une préparation magistrale. Cette volonté de changement de statut a donc été prise en compte dans le choix du contenant. En effet, le fait d'ouvrir le pot à chaque utilisation et de prélever la quantité directement dans la masse n'est pas optimal d'un point de vue hygiénique, même si cette préparation ne requiert pas d'être stérile. Une présentation en seringue permet de préserver au mieux la préparation de toute contamination. Les textes réglementaires n'interdisent pas l'utilisation d'un médicament multidose pour plusieurs patients lorsqu'il n'existe pas de risque infectieux pour celui-ci, et lorsqu'il n'y a pas de contact direct avec le patient. Par ailleurs, dans une volonté d'harmoniser les pratiques pour les IDE, il nous a paru intéressant de conditionner nos préparations pour patchs tests en seringue, comme celles achetées chez le fabricant. Enfin, la présentation en seringues étiquetées est mentionnée dans les recommandations de l'ESCD de 2015 (34). Le choix d'un conditionnement en seringue a donc été fait, dans un premier temps pour la pénicilline G, puis sera élargi aux autres molécules au fur et à mesure.

#### *2.2.4.5 Instrumentation et conditions chromatographiques*

Les concentrations en pénicilline G de chaque échantillon ont été mesurées par HPLC en phase inverse, couplée à une détection ultraviolet (UV). L'instrumentation utilisée était une chaîne HPLC WATERS Autosampler 717plus, une pompe HPLC 515 et un détecteur 2487. La séparation des analytes a été réalisée sur une colonne C18 Atlantis T3 (4,6 x 150 mm ; 5 µm). La phase mobile était constituée d'un mélange acétonitrile/eau à pH3 (40 : 60 v/v). Le volume d'injection était de 10 µl, le débit de la phase mobile a été fixé à 1 ml/min, et les longueurs d'onde de détection étaient de 210 nm et de 254 nm. La collecte des données et leur analyse ont été réalisées avec le logiciel Empower® (Waters, Milford, USA).

#### *2.2.4.6 Validation analytique*

La méthode analytique a été validée d'après les normes ICH Q2R1 (67), fondées sur la spécificité, la linéarité, l'exactitude, et la précision (répétabilité et fidélité intermédiaire) de la méthode. De plus, la capacité indicatrice de la méthode a été évaluée.

La linéarité a été démontrée sur une gamme de concentrations de 60 à 140 µg/ml. Afin d'éliminer un effet matrice de l'excipient, la gamme a été réalisée d'une part avec le PA seul et d'autre part avec la forme reconstituée (vaseline + pénicilline G). Les deux gammes ont chacune

été réalisées sur trois jours différents. Le coefficient de détermination moyen pour les courbes obtenues devait être supérieur ou égal à 0,99 pour que la méthode soit considérée comme linéaire.

L'exactitude exprime l'étroitesse de l'accord entre le résultat et la valeur de référence acceptée, aussi appelée « valeur vraie ». Elle a été mesurée en comparant les concentrations calculées et théoriques pour 3 échantillons contrôles (80 µg/ml ; 100 µg/ml et 120 µg/ml) et en calculant l'erreur relative qui devait être inférieure à 5% pour être acceptée.

La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesures provenant d'un même échantillon homogène dans les conditions fixées :

- La répétabilité concerne des résultats d'essais indépendants obtenus dans les mêmes conditions. La répétabilité de la méthode a été étudiée en déterminant la concentration de six échantillons à 100 µg/ml. Pour être conforme, le coefficient de variation (CV) devait être inférieur à 5%.
- La fidélité intermédiaire concerne des résultats d'essais indépendants obtenus dans un même laboratoire, sur des échantillons identiques, mais avec une ou plusieurs conditions opératoires qui peuvent être différentes. Elle a été établie en réalisant la méthode sur trois jours différents, avec un utilisateur différent pour l'un d'entre eux. Pour être conforme, le CV devait être inférieur à 5%.

Une méthode indicatrice de stabilité doit être en mesure de distinguer le PA des produits de dégradation en faible quantité. Pour cela, différentes conditions de dégradations ont été testées : alcaline, acide, thermique, et oxydante. L'hydrolyse alcaline a été étudiée en ajoutant différentes concentrations de NaOH (0,1M, 0,5M, 1M) dans la solution aqueuse de pénicilline G à 10 mg/ml (1:1 v/v). L'hydrolyse acide a été réalisée par ajout de HCl (0,1M, 0,5M, 1M). La dégradation oxydative a été étudiée par ajout de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 10 volumes (1:3 v/v) dans la solution de pénicilline G. Tous les échantillons ont ensuite été chauffés à 50°C pendant une heure, puis neutralisés (sauf celui dégradé avec du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) avant leur analyse par HPLC.

#### 2.2.4.7 Dosage

D'après la 9<sup>ème</sup> édition de la Pharmacopée Européenne, la pénicilline G sodique est très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et la paraffine liquide. D'après la Pharmacopée Japonaise, la vaseline blanche est pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol (68). Une première méthode, n'ayant pas recours à de solvants organiques,

consistait à faire fondre le mélange vaseline + pénicilline G, puis à ajouter de l'eau pour obtenir une solution, centrifuger, et enfin faire des dilutions successives pour avoir une concentration finale de 100 µg/ml. Pour s'assurer de la bonne extraction du PA, différentes expériences ont été menées, 51 mg de pénicilline G ont été apportés 119 mg vaseline sous différentes formes :

- sous forme de poudre
- sous forme d'une solution à 10 mg/ml
- sous forme d'une solution à 50 mg/ml
- échantillon de préparation pour patch test (à 30% m/m).

Une fois fondue, la vaseline et la pénicilline G étaient mises en solution de la même manière dans chacun de ces cas, puis des dilutions étaient réalisées jusqu'à l'obtention d'une concentration en pénicilline G de 100 µg/ml. Les premiers résultats semblaient plutôt positifs, le dosage par HPLC mettait en évidence environ 100% de la concentration théorique, ce qui signifiait une bonne extraction de la pénicilline G par cette méthode. Cependant, dès les premiers jours de l'étude de stabilité, les dosages se sont révélés assez inégaux. Une nouvelle fabrication de trois lots a été réalisée afin de démarrer une nouvelle étude. La répétabilité des résultats n'était visible que sur un des trois lots. Différentes hypothèses ont été émises telles qu'une inhomogénéité des préparations, une méthode insuffisamment reproductible, une mauvaise extraction du PA.

Une extraction à l'aide d'un solvant organique solubilisant la vaseline a été alors envisagée. D'après la Pharmacopée Européenne, la vaseline blanche est peu soluble dans le chlorure de méthylène (ou dichlorométhane  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (69), mais la Pharmacopée Française fait état d'une « miscibilité en toutes proportions au chlorure de méthylène » de la vaseline fondue (70). Une deuxième méthode a alors été développée se basant sur la solubilisation de la vaseline dans le dichlorométhane et l'extraction de la pénicilline G par l'eau. Différents tests ont été effectués : test de miscibilité de la vaseline dans le dichlorométhane, vérification de la totalité de l'extraction de la pénicilline G dans la phase aqueuse, vérification de l'absence de dégradation de la pénicilline par le dichlorométhane. Une étude de stabilité de pommades à l'hydrocortisone, à la nifédipine et à la nitroglycérine a été retrouvée dans la littérature, utilisant le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pour solubiliser la vaseline, puis réalisant des dilutions avec le méthanol (71). Une troisième méthode a alors été expérimentée, consistant à remplacer l'eau par de l'éthanol, la pénicilline G étant soluble dans ce solvant. Cette méthode présentait l'avantage d'obtenir une phase unique, le dichlorométhane et l'éthanol étant miscible. Malgré des résultats favorables,

cette dernière méthode a été abandonnée par peur d'endommager la chaîne d'HPLC avec la solution contenant de la vaseline dissoute. La deuxième méthode a finalement été retenue.

Trois seringues de préparation pour patch test ont été fabriquées à J0. La concentration de chaque lot a été déterminée en tripliqués, immédiatement après la fabrication, puis à J7, J15 et J30. A raison d'une concentration à 30% (m/m) de la préparation, une prise d'essai de 170 mg de préparation contient 51 mg de pénicilline et 119 mg de vaseline. Une quantité exactement pesée proche de 170 mg de chaque préparation a été prélevée, puis fondue au bain-marie à 35°C, avant d'y ajouter 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pour solubiliser la vaseline. La solution obtenue était ensuite diluée dans l'eau (1:4 v/v), puis centrifugée à 15°C à 4000 rpm pendant 5 minutes. Deux dilutions successives du surnageant étaient réalisées dans l'eau (1:5 v/v puis 1:10 v/v) avant d'injecter l'échantillon dans l'HPLC. La stabilité chimique a été évaluée en faisant le ratio entre la concentration mesurée pour chaque jour d'analyse et la concentration initiale. La préparation pour patch test de pénicilline G était considérée comme stable si la concentration de chaque échantillon était supérieure ou égale à 90% de la concentration initiale et en l'absence de produits de dégradation visibles.

Les solutions standards ont été réalisées en préparant une solution aqueuse de pénicilline à 10 mg/ml. Pour chaque point de gamme, un volume fixe d'une solution de vaseline solubilisée dans le dichlorométhane était ajouté (12 mg/ml pour être représentatif de l'échantillon dosé). Des dilutions ont ensuite été réalisées dans l'eau afin d'obtenir une gamme de solutions standards de 60 µg/ml à 140 µg/ml. La même gamme était systématiquement réalisée sans vaseline afin d'évaluer l'effet matrice.

#### 2.2.4.8 *Stabilité physique*

Un contrôle des caractéristiques organoleptiques était systématiquement réalisé au cours de l'étude de stabilité afin de détecter un changement de couleur, de consistance, d'odeur. La préparation était considérée physiquement stable si ces caractères ne sont pas modifiés dans le temps.

#### 2.2.4.9 *Analyse statistique*

Les résultats sont représentés avec la valeur moyenne des neuf dosages indépendants (trois lots en tripliqués), avec un intervalle de confiance de 95%. Les tests statistiques ont été effectués avec le logiciel Excel<sup>®</sup>.

## 2.2.5 Résultats

### 2.2.5.1 Validation analytique

- Linéarité

Les manipulations ont été réalisées sur trois jours différents, avec et sans excipient pour évaluer l'effet matrice. Les coefficients de détermination des trois courbes obtenues sans excipient étaient respectivement de 0.9946, 0.9979, 0.9980 ; et de 0.9987, 0.9992, et 0.9982 avec excipient. L'homogénéité des variances a été vérifiée par un test Cochran et montre des variances non significativement différentes entre les différents niveaux de concentration (**Tableau 4**). De plus, un test de Student a démontré que la pente était significativement différente de zéro (**Tableau 5**).

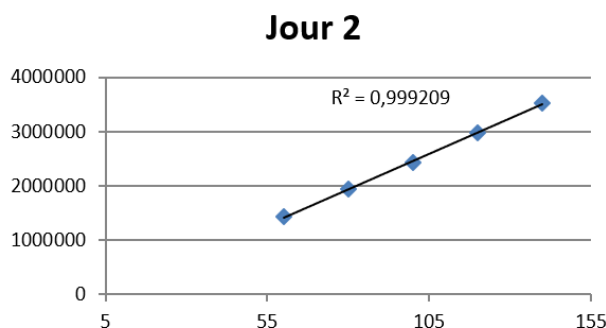


Figure 26 : Exemple de courbe de régression linéaire d'une gamme avec vaseline

Tableau 4 : Test d'homogénéité des variances (Cochran)

	Valeur du test calculée	Valeur du test théorique (risque 5%)
<b>Sans excipient</b>	0,456	0,684
<b>Avec excipient</b>	0,453	0,684

Tableau 5 : Test de significativité de la pente

	Valeur du test calculée	Valeur t théorique (risque 5% ; 13 ddl)
<b>Sans excipient</b>	86,36	2,16
<b>Avec excipient</b>	65,91	2,16

- Exactitude

Les erreurs relatives pour les contrôles réalisés sans excipient étaient de 3.38%, de 0.20%, et de 1.93% pour les concentrations de 80, 100 et 120 µg/ml respectivement. Elles étaient de 4.71%, 2.77% et 3.80% pour les contrôles avec excipient. Ces résultats étant inférieurs à 5%, l'exactitude était vérifiée.

- Précision

- Répétabilité

La répétabilité a été vérifiée par le calcul du CV entre les six échantillons contrôles préparés à 100 µg/ml. Le CV était de 2,94% pour les échantillons sans excipient et de 2,26% pour ceux avec excipient. Le CV étant inférieur à 5%, la méthode analytique était donc considérée répétable.

- Fidélité intermédiaire

La fidélité intermédiaire traduit la répétabilité de la méthode sur trois jours différents. Son CV était de 3,02% pour la gamme sans excipient et de 2,26% pour la gamme avec excipient. La fidélité intermédiaire de la méthode analytique est donc vérifiée car le CV est inférieur à 5%.

- Spécificité

La pénicilline G a été identifiée avec un Tr d'environ 5,5 minutes (**Figure 27**). Les résultats de l'étude de dégradation forcée ont confirmé la grande instabilité physico-chimique de cette molécule. Le simple chauffage de la solution de pénicilline G à 50°C pendant une heure met en évidence une dégradation du PA, avec une dégradation du produit de 41% (**Figure 28**). Après une exposition alcaline ou acide pendant 1 heure à 50°C, la pénicilline G est complètement dégradée et plus aucun pic de PA n'est détectable. La dégradation acide met en évidence un produit de dégradation à 2,5 minutes et un second à 2,3 minutes lorsque l'on élève la concentration de l'acide. Avec la dégradation alcaline, on peut observer un produit de dégradation majeur à environ 3,3 minutes (**Figure 30**). La pénicilline G est totalement dégradée sous l'action oxydative de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, et un produit de dégradation majeur est visible à environ 1,8 minutes (**Figure 31**).

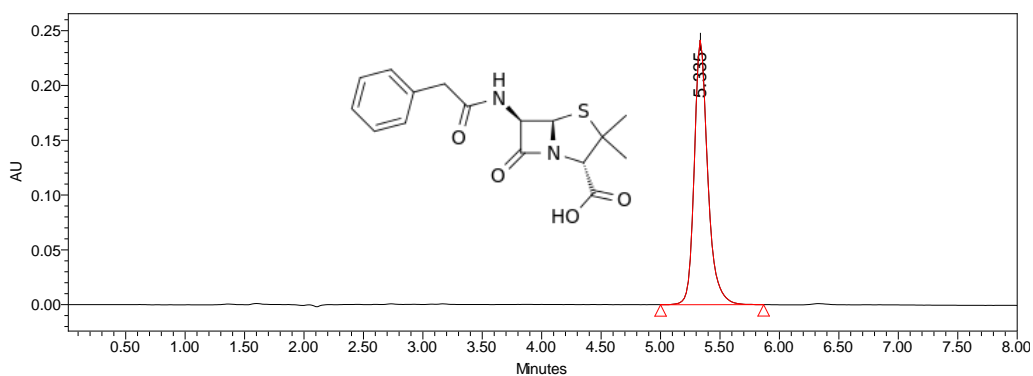


Figure 27 : Solution témoin de pénicilline G 10 mg/ml, non chauffée

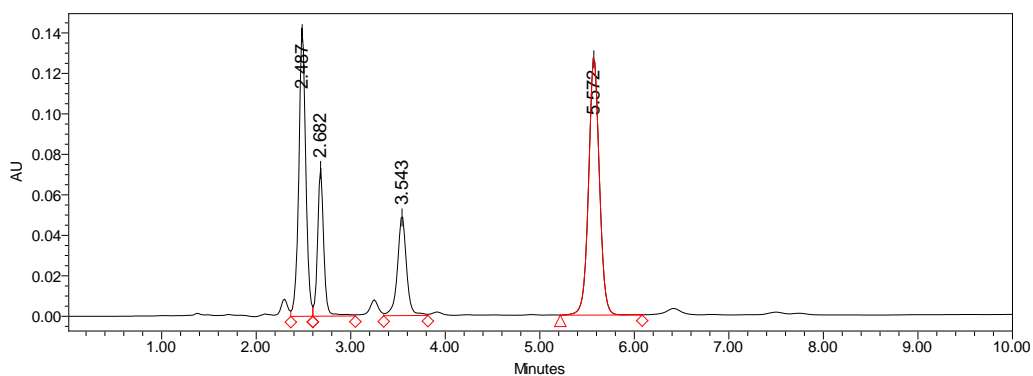


Figure 28 : Dégradation par chauffage à 50°C, pendant 1h

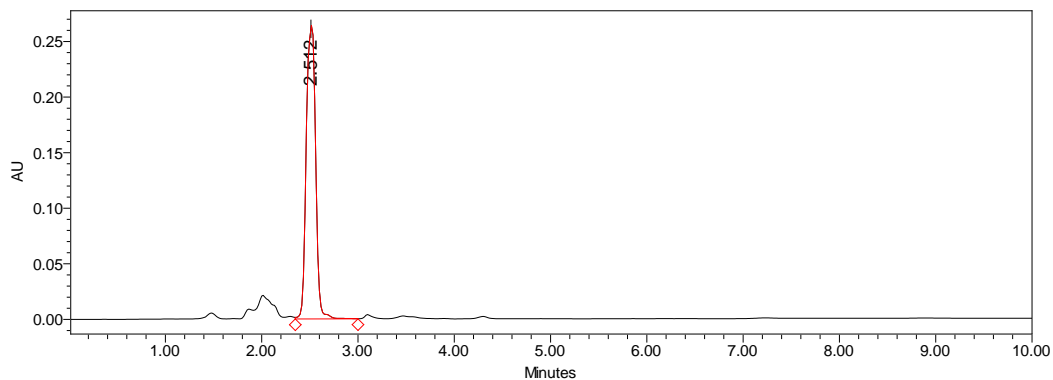


Figure 29 : Dégradation acide, HCl 0,1N à 50°C, pendant 1h

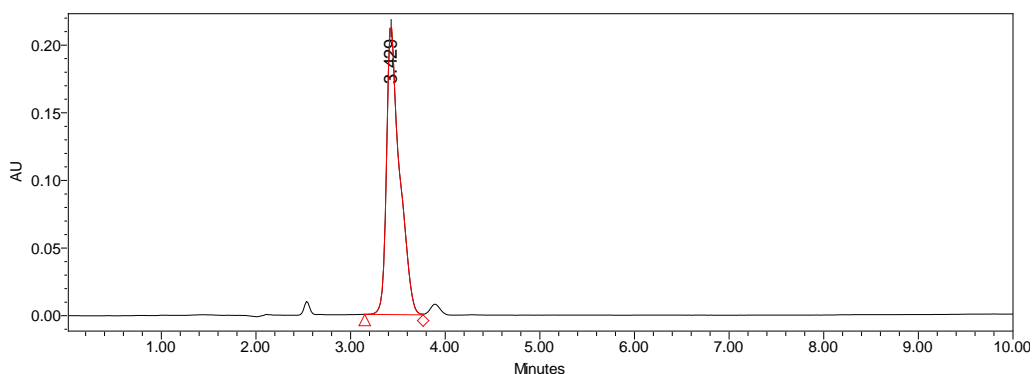


Figure 30 : Dégradation alcaline, NaOH 0,1N à 50°C, pendant 1h

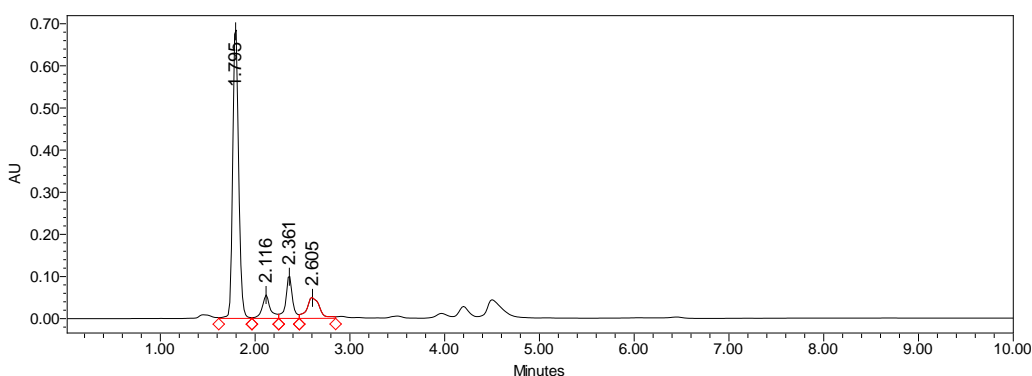


Figure 31 : Dégradation oxydative, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 50°C, pendant 3h

- Effet matrice

Il a été mis en évidence l'absence de différence significative entre les deux droites de régression, avec et sans excipient. En effet, un test de Student a montré que ni les pentes, ni les ordonnées à l'origine n'étaient significativement différentes (**Tableau 6**). On peut donc en conclure qu'il n'existe pas d'effet matrice de la part de l'excipient vaseline, et qu'une gamme sans excipient peut être utilisée tout au long de l'étude de stabilité.

Tableau 6 : Résultats du Test de Student pour la comparaison des pentes et celle des ordonnées à l'origine

	Valeur t calculée	Valeur t théorique (risque 5% ; 26 ddl)
<b>Pente</b>	0,988	2,06
<b>Ordonnée à l'origine</b>	1,304	2,06



### 2.2.5.2 Etude de stabilité

Le dosage des préparations de pénicilline G a été effectué sur trois échantillons, en tripliqués. Les dosages ont été réalisés à J0, J7, J15, J21 et J30. L'analyse des résultats mettait en évidence des variations importantes de concentrations sur le lot B. Sa concentration initiale était élevée (différence > 10% de la valeur initiale théorique soit > 33% m/m), et les dosages suivants étaient plus proches de la concentration théorique attendue, voire inférieurs, ce qui se traduisait par un delta important entre la concentration initiale et les concentrations suivantes (**Figure 32**). Ces données faussant les résultats de l'étude de stabilité, la décision a été prise de ne pas prendre en compte les résultats du lot B dans cette étude.

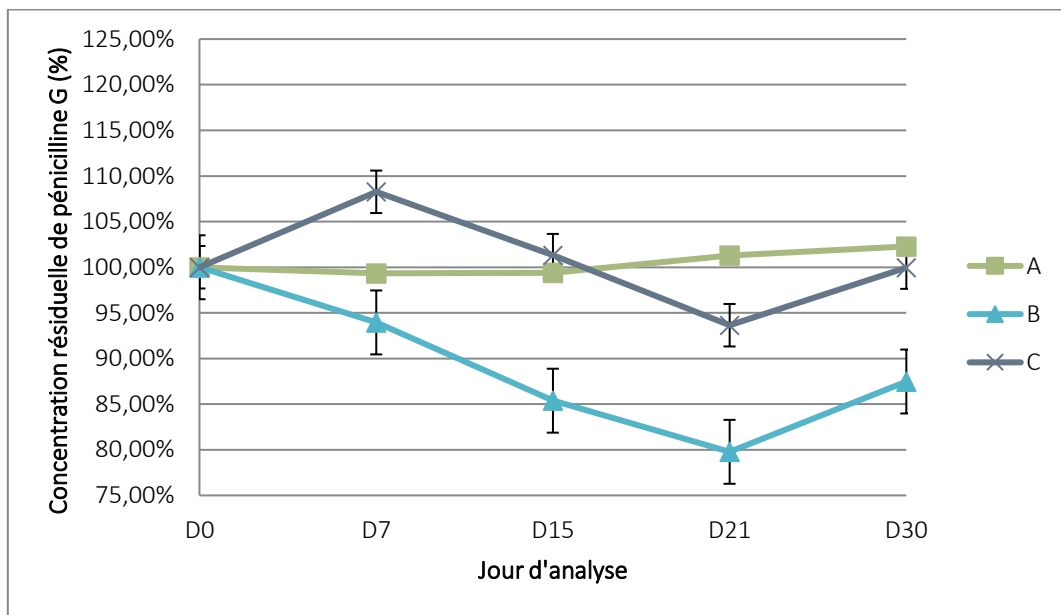


Figure 32 : Evolution des concentrations de chaque lot dans le temps, par rapport à la concentration initiale

Les résultats de l'étude de stabilité sont reportés ci-dessous (**Tableau 5**). Les pourcentages de concentrations résiduelles ont été calculés par rapport à la concentration initiale à J0. Les lots A et C ont une concentration initiale qui ne différait pas de plus de 10% de la concentration initiale théorique. Les dosages aux J7, 15, J2 et J30 mettaient en évidence des concentrations comprises entre 90% et 110% de la valeur initiale mesurée à J0 (**Tableau 7** et **Figure 33**).

Tableau 7 : Stabilité chimique d'une pommade de pénicilline G à 30% dans la vaseline

Jour de l'étude	Concentration en pénicilline G (% m/m) $\pm$ Ecart-type	Concentration résiduelle moyenne de pénicilline G en pourcentage $\pm$ CV%
Jour 0	31,27 $\pm$ 1,36	100 $\pm$ 1
Jour 7	32,47 $\pm$ 1,72	103,8 $\pm$ 7,1
Jour 15	31,38 $\pm$ 1,65	100,36 $\pm$ 2,4
Jour 21	30,46 $\pm$ 2,33	97,46 $\pm$ 4,5
Jour 30	31,62 $\pm$ 1,29	101,12 $\pm$ 4,2

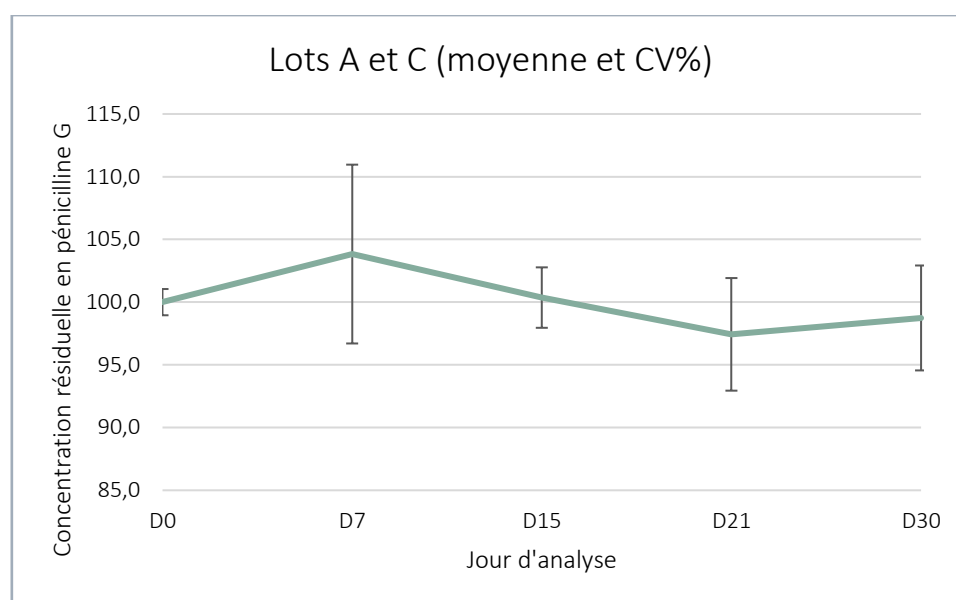


Figure 33 : Evolution au cours du temps de la concentration résiduelle en pénicilline G d'une pommade à 30% dans la vaseline

### 2.2.6 Discussion

Tous les paramètres nécessaires à la validation de méthode ont été vérifiés. La méthode était considérée comme linéaire car le coefficient de détermination était supérieur à 0,99. De plus, aucun effet matrice imputable à l'excipient n'a été visualisé. L'exactitude et la précision ont été vérifiées, avec un CV inférieur à 5%. La méthode mise au point est indicatrice de stabilité et capable de détecter et de quantifier les produits de dégradation dans la préparation. Dans l'hypothèse d'un changement de statut de la préparation, cette méthode pourra à l'avenir

être utilisée en routine pour le contrôle analytique des préparations avant leur libération pharmaceutique.

Le suivi de la stabilité chimique de cette préparation était prévu sur trois lots différents. Toutefois, l'analyse des résultats a mis en évidence une variation trop importante de la concentration initiale de l'un des lots par rapport à la concentration théorique attendue. Afin de ne pas biaiser les résultats de cette étude qui semble par ailleurs prometteurs, le choix a été fait de ne pas tenir compte du lot B, non conforme, dans l'analyse statistique. Cette variation importante de concentration sur le lot B s'explique très certainement par une inhomogénéité de la préparation. Pour les lots A et C, cette étude de stabilité démontre le maintien dans le temps, à plus d'un mois, d'une concentration de pénicilline G supérieure ou égale à 90% de la concentration initiale. Cette étude va être poursuivie sur 6 mois et sur un plus grand nombre d'échantillons.

Si l'absence de modification des caractères organoleptiques a pu être contrôlée, certains tests de conformité recommandés par la Pharmacopée Européenne pour les pommades n'ont pas pu être réalisés, ce qui constitue une des limites de cette étude. En raison de l'absence de viscosimètre disponible à la PUI, les tests de viscosités n'ont pas été réalisés. De plus, aucun test microbiologique n'a été effectué en raison d'un manque de temps et de moyens. Aussi, la préparation ne devra pas être conservée plus d'un mois après son ouverture.

### **3 Etude médico-économique**

Dans cette démarche d'harmonisation du circuit et d'optimisation de la préparation des patchs tests médicamenteux, il est important de prendre également en compte l'aspect économique. Les coûts de revient estimés ici ne concernent que les préparations réalisées à 30% dans la vaseline car ce sont les plus fréquentes et que l'étude de stabilité a été menée sur cette formulation.

#### **3.1 Préparations pour patchs tests selon les pratiques actuelles**

Le coût de revient hors taxe (HT) de fabrication d'un pot de préparation pour patch test à 30% dans la vaseline a été calculé (*Tableau 8*). Ce calcul prend en compte les coûts en personnels et en consommables, auxquels s'ajoutent les frais de structure et les frais de gestion. Le coût de revient pour une année est ensuite estimé pour ces préparations magistrales, soit une

préparation nominative pour un patient déterminé. Afin de mettre en évidence l'évolution du nombre de préparations chaque année, et donc l'augmentation des dépenses, une estimation a été effectuée sur l'année 2019. Pour cela, le nombre de patchs tests fabriqués sur la période de janvier 2019 à mai 2019 a été extrapolé à 10 mois et non à 12 mois pour prendre en considération le faible taux de prescriptions de patchs tests sur la période estivale.

*Tableau 8 : Estimation du coût de revient HT des préparations pour patchs tests conditionnées en pot, sur les années 2018 et 2019*

		Cefuroxime	Ceftriaxone	Amoxicilline	Pénicilline G
Coût de revient HT pour 1 pot		22,78 €	22,60 €	22,78 €	32,0 €
2018	Nombre de patchs tests	15	36	20	17
	Coût de revient HT pour l'année	341,7 €	813,6 €	455,6 €	544 €
2019	Nombre de patchs tests de janvier à mai	28	48	27	21
	Estimation du nombre de patchs tests pour l'année	56	96	54	42
	Estimation du coût de revient HT pour l'année	1275 €	2170 €	1230 €	1344 €

### 3.2 Préparations hospitalières pour patchs tests allergologiques

Le service consommateur de patchs tests à la pénicilline G était jusqu'à présent la pneumo-allergologie, car la dermatologie commandait la forme commercialisée de ces tests. Depuis quelques mois, le fabricant de patchs tests *Chemotechnic diagnostics* ne commercialise plus la pénicilline G, nous nous attendons donc à une augmentation des demandes de préparations pour patchs tests à la pénicilline G.

L'étude de la répartition des demandes de pénicilline G sur l'année 2018 et début 2019, met en évidence une moyenne de 5 prescriptions de patchs tests à la pénicilline G par mois pour un service. Au vu des résultats de l'étude de stabilité d'une préparation pour patch test de pénicilline G, à 30% dans la vaseline, il est envisageable d'utiliser une même seringue pour réaliser les tests de plusieurs patients.

Afin d'estimer le coût de revient d'une fabrication tous les six mois de préparations hospitalières pour patchs tests à la pénicilline G à 30 % dans la vaseline, nous partons sur la base d'une seringue, pour chacun des deux services, par mois. Aux frais de structure, de gestion, de coûts en personnels et en consommables, s'ajoutent des coûts de contrôles analytiques. Sur une année, le montant s'élèverait à 834 €, soit une économie d'environ 509 € par rapport au coût de revient estimé sur l'année 2019 en fabriquant des préparations magistrales. Le même raisonnement est appliqué aux autres antibiotiques les plus prescrits en patchs tests allergologiques (**Tableau 9**). Le nombre de prescriptions par service et par molécule étant inférieur à 10 par mois, il est raisonnable d'estimer le besoin à une seringue par service et par mois pour ces différents antibiotiques.

*Tableau 9 : Estimation de l'économie possible en modifiant le statut de la préparation (d'après l'activité de 2019)*

		Cefuroxime	Ceftriaxone	Amoxicilline	Pénicilline G
Pot	Estimation de la quantité annuelle	56	96	54	42
	Estimation du coût de revient HT pour l'année	1275 €	2170 €	1230 €	1344 €
Seringue	Estimation de la quantité annuelle	24 + 4*	24 + 4*	24 + 4*	24 + 4*
	Coût de revient unitaire HT	15,67 €	14,65 €	15,09 €	29,80 €
	Estimation du coût de revient HT pour l'année	438,76 €	410,2 €	422,52 €	834,4 €
<b>Estimation de l'économie possible</b>		<b>836,24 €</b>	<b>1759,8 €</b>	<b>807,48 €</b>	<b>509,6 €</b>

\* Pour chaque fabrication, deux seringues supplémentaires sont nécessaires (1 seringue pour l'échantillothèque, obligation réglementaire due au statut de préparation hospitalière, et 1 seringue pour le contrôle analytique)

En basant cette étude sur l'activité de 2019, le changement de statut de préparation magistrale à préparation hospitalière, pour les quatre antibiotiques majoritairement prescrits en patchs tests, permettrait un gain annuel d'environ 3 913 euros.

Nous ne retenons pas le schéma d'une délivrance d'une seringue à chaque service tous les 3 mois en raison de l'absence d'étude de stabilité microbiologique.

### 3.3 Gain en temps personnel

La réalisation d'une préparation pour patch test en seringue prend en elle-même plus de temps car il est plus difficile de conditionner la préparation en seringue qu'en pot. Cependant, sur une année complète, il est plus avantageux de réaliser une préparation hospitalière une fois tous les six mois, que de faire une préparation magistrale chaque semaine. Le gain en temps préparateur, estimé sur la base des données utilisées plus haut pour l'année 2019, a été calculé (*Tableau 10*).

*Tableau 10 : Estimation du gain possible en temps préparateur (sur l'activité de 2019)*

		Cefuroxime	Ceftriaxone	Amoxicilline	Pénicilline G
Pot	Estimation du nombre d'unités/ an	56	96	54	42
	Temps de préparation moyen d'un patch test (en minutes)	20	20	20	20
	Temps de préparation moyen estimé sur l'année (en heures)	18,7	32	18	14
Seringue	Estimation du nombre de seringues/ an	28	28	28	28
	Temps moyen pour la fabrication d'un lot de 14 unités (en minutes)	120	120	120	120
	Temps de préparation moyen estimé sur l'année (en heures)	4	4	4	4
Estimation du gain en temps préparateur sur l'année (en heures)		<b>14,7</b>	<b>28</b>	<b>14</b>	<b>10</b>

Sur un an, une optimisation du mode de production des préparations pour patchs tests pour les quatre molécules les plus prescrites permettraient un gain en temps préparateur de 76 heures. Ce temps serait redéployé sur d'autres activités de production qui le nécessitent.

## Conclusion

Les allergies médicamenteuses représentent 10 à 15% des effets indésirables aux médicaments recensés. Le terme d'allergie est souvent utilisé de manière abusive devant une réaction survenue suite à la prise d'un médicament. Toutefois, un diagnostic erroné peut faire perdre des chances au patient de recevoir un traitement plus efficace ou plus approprié que celui qui lui sera prescrit comme alternative, et peut donc avoir des conséquences sur sa prise en charge médicamenteuse. C'est pourquoi il est important d'explorer toute suspicion d'allergie médicamenteuse en recherchant l'histoire de la maladie et au moyen de tests diagnostiques (tests cutanés, tests biologiques, ...).

Les patchs tests constituent un outil indispensable au médecin allergologue pour le diagnostic des allergies médicamenteuses. L'absence d'un vrai consensus international et de protocoles standardisés pour la réalisation et l'interprétation des patchs tests est souvent un frein pour les médecins à réaliser le diagnostic complet. Les patchs tests sont pourtant reconnus comme ayant une bonne spécificité malgré une sensibilité un peu plus faible que les intradermoréactions, et sont donc un outil précieux dans le bilan allergologique.

Dans notre établissement, les prescriptions de patchs tests sont en constante augmentation, avec une croissance d'environ 50% en 2019 par rapport à 2018. Devant ce constat, il nous a semblé essentiel d'une part d'uniformiser le circuit de ces préparations ; et d'autre part d'optimiser notre processus de fabrication des patchs tests afin d'en améliorer l'efficacité.

L'uniformisation du circuit des préparations a consisté à la création d'un formulaire de prescription, et à la mise en place d'un référentiel. Le formulaire a pour vocation de simplifier et de standardiser la prescription médicale, de faciliter la lecture de la prescription par l'IDE, et de limiter les erreurs de lecture au niveau de la PUI. En se basant sur les données statistiques de fréquence de prescriptions, ainsi que sur la faisabilité de ces préparations, ce formulaire permet de couvrir plus de 90% des molécules habituellement prescrites en routine, tout en laissant au médecin la liberté de prescrire d'autres molécules ou une molécule à une concentration autre que celles proposées. Le référentiel, ou Thésaurus, créé et mis en place dans le cadre de ce travail de réévaluation de nos pratiques, est un outil permettant de répertorier les préparations pour lesquelles des données ont été retrouvées dans la littérature ou pour lesquelles une étude de faisabilité a été réalisée. Il permettra également d'uniformiser les pratiques de

préparation des PPH et de limiter le risque d'erreurs de calculs, en mentionnant directement les quantités à peser en médicament et en excipient.

Dans un futur proche, nous souhaiterions par ailleurs travailler sur la dématérialisation de ces prescriptions et leur intégration dans le logiciel de prescription informatisé DxCare®.

Pour optimiser le processus de fabrication des préparations pour patchs tests, une étude de stabilité a été réalisée sur une des molécules les plus prescrites, à savoir la pénicilline G. L'étude, toujours en cours, a déjà démontré une stabilité à plus d'un mois. Dans le cas où la préparation serait démontrée stable à six mois, nous envisageons la fabrication d'un lot de seringues de pénicilline G tous les six mois, au lieu d'une fabrication hebdomadaire actuelle. Cette nouvelle modalité de production ira de pair avec le changement de statut de la préparation qui deviendrait une préparation hospitalière et non plus magistrale.

De plus, dans ce schéma de production, des contrôles analytiques seront réalisés, en utilisant la méthode de dosage mise au point et développée dans le cadre de l'étude de stabilité. La mise en place de contrôles analytiques permettra de s'assurer de la bonne teneur en PA des préparations pour patchs tests, et de l'homogénéité de la préparation. En effet, il est difficile de garantir une parfaite homogénéité avec ce type de préparation. Un investissement est dans ce sens prévu dans notre PUI pour un homogénéiseur de préparations à base de poudre.

L'étude de stabilité a dans un premier temps était réalisée sur la pénicilline G mais nous avons déjà pour objectif d'en réaliser d'autres, notamment pour la ceftriaxone et l'amoxicilline.. La méthode d'extraction et de dosage ayant déjà été développée pour la pénicilline G, il sera d'autant plus facile de l'adapter aux autres molécules.

Ces nouvelles modalités de production permettraient une optimisation du temps préparateurs, avec un gain non négligeable d'heures sur une année, qui pourraient être redéployées sur d'autres activités qui le nécessitent, ainsi qu'un gain économique.



## Bibliographie

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. oct 2000;356(9237):1255-9.
2. Waheed A, Hill T, Dhawan N. Drug Allergy. *Prim Care Clin Off Pract*. sept 2016;43(3):393-400.
3. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. sept 2018;14(S2):129-39.
4. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2005;8.
5. Gomes ER, Kuyucu S. Epidemiology and Risk Factors in Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr Treat Options Allergy*. juin 2017;4(2):239-57.
6. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. juin 2013;68(6):702-12.
7. Preston SL, Briceland LL, Lesar TS. Accuracy of penicillin allergy reporting. *Am J Health Syst Pharm*. janv 1994;51(1):79-84.
8. Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Drug Allergy*. 2001;1:305-10.
9. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2009;136:247-51.
10. Georgel - Pénétration transcutanée des substances actives. [Thèse] Université de Lorraine. 2008.
11. Menon GK, Cleary GW, Lane ME. The structure and function of the stratum corneum. *Int J Pharm*. oct 2012;435(1):3-9.
12. Murphrey M, Patrick Zito. Histology, Stratum corneum [Internet]. 2018 [cité 8 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
13. Norlén L. Stratum corneum keratin structure, function and formation - a comprehensive review. *Int J Cosmet Sci*. nov 2006;28(6):397-425.
14. Bolzinger M-A, Briançon S, Pelletier J, Chevalier Y. Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. juin 2012;17(3):156-65.
15. Elias PM. The how, why and clinical importance of stratum corneum acidification. *Exp Dermatol*. nov 2017;26(11):999-1003.
16. Li BS, Cary JH, Maibach HI. Stratum corneum substantivity: drug development implications. *Arch Dermatol Res*. sept 2018;310(7):537-49.

17. Coombs, Gell. *Clinical Aspects of Immunology*. 1968.
18. Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139:683-93.
19. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
20. Pichler WJ. Drug Hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-Cell Activation. Pichler WJ, éditeur. *Drug Hypersensitivity*. 2007;168-89.
21. De Las Vecillas Sánchez L, Alenazy L, Garcia-Neuer M, Castells M. Drug Hypersensitivity and Desensitizations: Mechanisms and New Approaches. *Int J Mol Sci*. 20 juin 2017;18(6):1316.
22. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of Drug-Induced Allergy. *Mayo Clin Proc*. mars 2009;84(3):268-72.
23. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. Consensus international (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse. 2014;69:420-37.
24. Viel - 2016 - Mastocytes, Basophiles, et Eosinophiles [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <http://allergo.lyon.inserm.fr/>
25. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The Lancet*. oct 2017;390(10106):1996-2011.
26. Demoly P, Kropf R, Pichler WJ, Bircher A. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy*. 1999;54(9):999-1003.
27. Böhm et al. Drug hypersensitivity. *Dtsch Aerztebl Int*. 2018;501-51
28. Solensky R, Khan DA. Evaluation of Antibiotic Allergy: the Role of Skin Tests and Drug Challenges. *Curr Allergy Asthma Rep*. sept 2014;14(9).
29. Torres MJ, Romano A, Celik G, Demoly P, Khan DA, Macy E, et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy*. déc 2017;7(1).
30. Patchs tests Laboratoire Destaing [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.destaing.com/>
31. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;7.
32. ANSM. Bonnes Pratiques de Préparation [Internet]. 2007 [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/>
33. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. 2019 [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>

34. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195-221.
35. Schnuch Axel. German Contact Dermatitis Research Group [Internet]. 2010 [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/health/sites/health/>
36. Commun N. La préparation des tests cutanés et épicutanés à partir des formes sèches. *Diagn Allerg Aux Médicam*. 2005;16.
37. Barbaud A. Drug skin tests and systemic cutaneous adverse drug reactions : an update. *Expert Rev Dermatol*. août 2007;2(4):481-95.
38. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. déc 2001;45(6):321-8.
39. Thong BY-H, Mirakian R, Castells M, Pichler W, Romano A, Bonadonna P, et al. A World Allergy Organization International Survey on Diagnostic Procedures and Therapies in Drug Allergy/Hypersensitivity: *World Allergy Organ J*. déc 2011;4(12):257-70.
40. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int*. mai 2015;24(3):94-105.
41. Vionnet J, Petitpierre S, Fumeaux A, Meuli R, Spertini F, Comte D. Allergies aux produits de contraste radiologiques. *Rev Médicale Suisse*. 2013;7.
42. Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2011;11(4):326-31.
43. Kim S-H, Jo E-J, Kim M-Y, Lee S-E, Kim M-H, Yang M-S, et al. Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. avr 2013;110(4):258-62.
44. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PAJ, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy*. févr 2015;45(2):300-27.
45. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol*. nov 2010;126(5):994-9.

46. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. nov 2004;59(11):1153-60.
47. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing Nonimmediate Reactions to Penicillins by in vivo Tests. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(2):169-74.
48. Díaz MV, Labairu TL, Mahave IG. In Vivo Diagnostic Tests in Adverse Reactions to Quinolones. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:6.
49. Muller Y, Andrey D, Emonet S, Harr T, Spoerl D. Allergies et effets indésirables dus aux fluoroquinolones. *Rev Médicale Suisse*. 2015;5.
50. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Agostinelli D, Stingeni L. Skin tests in patients with delayed and immediate hypersensitivity to heparins: A case series. *Contact Dermatitis*. mars 2019;80(3):170-2.
51. Schindewolf M, Recke A, Zillikens D, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ. Nadroparin carries a potentially high risk of inducing cutaneous delayed-type hypersensitivity responses. *Contact Dermatitis*. juill 2017;77(1):35-41.
52. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs : diagnosis and management options. *Allergy*. déc 2006;61(12):1432-40.
53. Nosbaum A, Pralong P, Rozieres A, Dargaud Y, Nicolas J-F, Bérard F. Hypersensibilité retardée aux héparines : diagnostic et prise en charge thérapeutique. *Ann Dermatol Vénérologie*. mai 2012;139(5):363-8.
54. Wöhrl S. NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int*. juin 2018;27(4):114-21.
55. Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Topical Rapamycin : A Novel Approach to Facial Angiofibromas in Tuberous Sclerosis. *Arch Dermatol*. 1 juill 2010;146(7).
56. Bronaugh RL, Franz TJ. Vehicle effects on percutaneous absorption : in vivo and in vitro comparisons with human skin. *Br J Dermatol*. juill 1986;115(1):1-11.
57. Groot ACD, Frosch PJ. Patch Test Concentrations and Vehicles for Testing Contact Allergens. (49):907-028.
58. Fregert S, Bandmann H-J. Patch testing: with 17 tables. Berlin: Springer; 1975. 78 p.
59. Cyran C, Maibach H. Alternate vehicles for diagnostic patch testing: an update. *G Ital Dermatol Venereol*. 2007;143(2):70.
60. Assier H, Valeyrie-Allanore L, Gener G, Verlinde Carvalh M, Chosidow O, Wolkenstein P. Patch testing in non-immediate cutaneous adverse drug reactions: value of extemporaneous patch tests. *Contact Dermatitis*. nov 2017;77(5):297-302.
61. Kilpio K, Hannuksela M. Corticosteroid allergy in asthma. *Allergy*. nov 2003;58(11):1131-5.

62. Ménétré S, Robert S, Demoré B. Pharmaceutical Preparations for Intradermal Drug Tests. *Pharm Technol Hosp Pharm.* 27 nov 2018;3(4):227-34.
63. Demoly P, Piette V, Messaad D. Diagnostic de l'allergie médicamenteuse : quels tests et dans quelles circonstances ? 2019;3.
64. Ponvert C. Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* janv 2006;46(1):14-28.
65. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests : optimal concentrations for drug patch tests. *Contact Dermatitis.* sept 2014;71(3):170-5.
66. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes.* Brill; 2009. p. 1041-54.
67. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Tietje C, Brouder A, éditeurs. *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes.* Brill | Nijhoff; 2010.
68. Monographie Vaseline blanche. In: *Pharmacopée Japonaise.* XVII. 2016. p. 1386.
69. Recueil des Pharmacopées [Internet]. [cité 10 août 2019]. Disponible sur: <http://www.aiglon.eu/pharmaco>
70. ANSM. Monographie Vaseline Blanche. In: *Pharmacopée Française* [Internet]. 2004. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/](https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/)
71. Friciu M, Chefson A, Leclair G. Stability of Hydrocortisone, Nifedipine, and Nitroglycerine Compounded Preparations for the Treatment of Anorectal Conditions. *Can J Hosp Pharm.* 31 août 2016;69(4).

<b>Liste des Annexes</b>
--------------------------

Annexe I : Questionnaire sur les préparations pour tests allergologiques cutanés .....	78
Annexe II : Résultats de l'enquête nationale.....	81
Annexe III : Exemple de mode opératoire pour la fabrication des patchs tests .....	82
Annexe IV : Modèle de formulaire de prescription pour les patchs tests .....	83
Annexe V : Référentiel.....	84

**Annexe I : Questionnaire sur les préparations pour tests allergologiques cutanés**

1. Type d'établissement

CHU  CH

2. Nom de l'Hôpital (anonymisé dans la thèse) :

3. Réalisez-vous des préparations pour tests allergologiques cutanés aux médicaments dans votre PUI ?

Oui

Non

4. Si oui, lesquelles ?

Patch

IDR

autres (exemple : désensibilisation (ex : seringues SC de vin d'hyménoptères dilué), prick-test), précisez :

5. Si oui, combien réalisez-vous annuellement :

- de patchs tests ? .....

- d'IDR ? .....

6. Si vous préparez des patchs tests, quel(s) véhicule(s) utilisez-vous ?

Vaseline

Eau

Ethanol

Autre, précisez : .....

7. Réalisez-vous la préparation :

- A partir de la forme commerciale
- A partir de principe actif pur

8. Si vous utilisez la forme commerciale, quelle(s) concentration(s) de médicaments dans le véhicule réalisez-vous ?

- 5%
- 10%
- 20%
- 30%
- Autre, précisez : .....

9. Réalisez-vous plusieurs concentrations pour un même produit ?

- Oui
- Non

10. Quel conditionnement utilisez-vous pour les patchs tests ?

- Pot pommade plastique
- Tube inox
- Seringue
- Autre, précisez : .....

11. Avez-vous effectué des études de stabilité sur les patchs tests ? Comment ? Dans quelles conditions ? Durée de l'étude de stabilité ?

12. Avez-vous mis en place au sein de votre établissement un référentiel des tests allergologiques, définissant leurs modalités de réalisation ?

- Oui
- Non



13. Etes-vous amenés à préparer des patchs tests en période estivale ?

Oui

Non

14. Réalisés-vous des préparations pour patchs tests avec des produits de contraste iodés ?

Oui

Non

15. Disposez-vous d'un espace dédié aux préparations pour tests allergologique dans votre préparatoire ?

Oui

Non

16. A votre connaissance, le service réalise-t-il des préparations extemporanées pour patchs tests avec le traitement personnel du patient lorsque celui-ci n'est pas référencé ou indisponible ?

Oui

Non

Ne sait pas

17. Avez-vous déjà eu des demandes de tests cutanés avec des cytotoxiques ?

Oui

Non

18. Si oui, ces demandes concernaient-elles des ?

IDR

Patchs Tests

Autres : .....

19. Remarques :

**Annexe II** : Résultats de l'enquête nationale (FC : Forme commerciale / O : Oui / N : Non)

Etablissement	Vaseline	Eau	Ethanol	Autre	Matière première	5%	10%	30%	Plusieurs c° pour même produit	Conditionnement	Référentiel	Préparation de patch en été	Patch pour PCI	Espace dédié	Préparations extemporanées dans le service	TC avec des cytotoxiques	Type de préparation
1	OUI	O	NON	-	FC	N	N	O	NON	Pot en plastique	NON	NON	N	NON	NON	NON	-
4	NON	N	NON	Batterie de tests européenne	FC	-	-	-	-	Plaque 10 puits	NON	OUI	N	NON	NON	OUI	IDR
5	OUI	O	OUI	-	FC	N	O	O	O	Seringue	OUI	OUI	N	OUI	OUI	OUI	IDR, Patch
6	OUI	O	NON	-	FC	N	O	O	O	Seringue	OUI	OUI	O	NON	Ne sait pas	OUI	IDR
7	OUI	O	NON	-	FC	N	O	O	O	Seringue	NON	OUI	N	NON	OUI	OUI	IDR, Patch
8	OUI	O	OUI	-	FC	N	O	N	N	Seringue, Pot en plastique	NON	OUI	N	NON	OUI	OUI	Patch
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NON	-	-	NON	-	OUI	
10	OUI	O	NON	Hydrogel de CMC	PA pur	O	O	O	O	Seringue	OUI	OUI	O	OUI	OUI	OUI	IDR, Patch, Prick
13	OUI	OUI	OUI	Selon littérature	FC	N	N	O	N	Tube inox	OUI	OUI	OUI	NON	Ne sait pas	OUI	IDR, Patch, Prick
15	OUI	OUI	NON	-	FC	O	O	O	O	Pot en plastique	NON	NON	OUI	NON	OUI	OUI	IDR, Patch, Prick

**Annexe III** : Exemple de mode opératoire pour la fabrication des patchs tests

## Mode opératoire : Test dermatologique Spécialité à X% dans la vaseline

**Historique du document**

Version	Objet de la modification	Rédacteur	Approbateur	Date d'approbation
1	Création			

**Indications :**

Test allergologique

**Composition pour 1 pot de pommade**

Pour 10%	Pour 30%
Spécialité ..... 500 mg	Spécialité ..... 500 mg
Vaseline ..... QSP 5000 mg	Vaseline ..... QSP 1670 mg

**Matériel : pour 1 pot de pommade**

- 1 petit mortier + pilon
- 1 balance
- 1 cupule inox + spatule
- 1 pot plastique 15 mL

**Préparation:**

- 1) Peser la masse de spécialité en fonction de la concentration souhaitée
- 2) Transférer la quantité pesée dans le mortier (la broyer s'il s'agit de comprimés)
- 3) Peser la quantité de vaseline en fonction de la concentration souhaitée (papier à pesée).
- 4) Rajouter la vaseline dans le mortier, mélanger et conditionner en pot.
- 5) Etiqueter le pot

**Etiquetage:**

Pharmacie du C.H.U. RENNES - 16 Bd de Bulgarie- 35203 Rennes Cedex 2

**Test dermatologique**

[ ] à 10% dans la vaseline  
500 mg – QSP 5 g

Pommade - Voie Cutanée

LOT:                      EXP:                      [ ]

Numéro d'enregistrement [ ]

Conserver entre +2°C et +8°C

NE PAS AVALER    RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

Uniquement sur ordonnance

Pharmacie du C.H.U. RENNES - 16 Bd de Bulgarie- 35203 Rennes Cedex 2

**Test dermatologique**

[ ] à 30% dans la vaseline  
500 mg – QSP 1,67 g

Pommade - Voie Cutanée

LOT:                      EXP:                      [ ]

Numéro d'enregistrement [ ]

Conserver entre +2°C et +8°C


NE PAS AVALER    RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

Uniquement sur ordonnance

**Conservation :**

10 jours entre +2°C et +8°C

**Annexe IV** : Modèle de formulaire de prescription pour les patchs tests

	<b>PRESCRIPTION NOMINATIVE DE PATCH TEST ALLERGOLOGIQUE</b>	
---	---	--

SERVICE	PRESCRIPTEUR	PATIENT
Etiquette	Nom : Date : Signature :	Etiquette Ou Nom – Prénom : Date de Naissance :

Médicament(s) auquel(s) l'allergie est suspectée : .....

Date prévue de l'administration : ..... Ordonnance à faxer au : **84172**

		Principes actifs ou Spécialités®	10%		30%	
			Eau	Vaseline	Eau	Vaseline
Antibiotiques	Céphalosporines	Ceftriaxone				
		Cefuroxime				
		Cefazoline				
		Cefpodoxime				
	Pénicillines	Amoxicilline	Non stable		Non stable	
		Amoxicilline/ Acide clavulanique	Non stable		Non stable	
		Pénicilline G				
		Piperacilline/Tazobactam				
	Fluoroquinolones	Levofloxacin				
		Ofloxacin				
		Ciprofloxacine				
	Macrolides	Spiramycine				
		Clarithromycine				
Clindamycine						
Autres	Cotrimoxazole (Bactrim®)					
	Métronidazole					
Antithrombotiques injectables	Héparine calcique (Calciparine®)					
	Enoxaparine sodique (Lovenox®)					
	Nadroparine calcique (Fraxiparine®)					
	Dalteparine sodique (Fragmine®)					
	Tinzaparine sodique (Innohep®)					
	Fondaparinux (Arixtra®)					
	Danaparoiide sodique (Orgaran®)					
Autres patchs tests (suivant faisabilité pharmaceutique)	.....					
	.....					
	.....					
	.....					
	.....					

Validation pharmaceutique	
Date :	Validé par :

Pôle Pharmacie – Pharmacootechnie (Site Hôpital Sud)

Téléphone interne pharmacie préparatoire : ☎ 63688

Fax : ☎ 67148

## Annexe V : Référentiel

Classe médicamenteuse	Médicament (PA)	Forme pharmaceutique	Véhicule de dilution	Dosage	Contenu d'une unité (en triplicat pour les inj) (en mg)	Quantité d'eau et vaseline (en mg)	Concentration (% m/m)	Conditionnement	Durée de conservation	Remarques	Références bibliographiques
Antibiotique	Amoxicilline	Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	Non stable							
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1g	1091	2546	0,3	pot	10j		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1g	1091	9819	0,1	pot	10j		
Antibiotique	Amoxicilline - Ac clavulanique	Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	Non stable							
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1g/200mg	1331	3106	0,3	pot	10j		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1g/200mg	1331	11979	0,1	pot	10j		
Antibiotique	Cefazoline	Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	1g	1074	2506	0,3	pot	48h		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	1g	1074	9666	0,1	pot	48h		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1g	1074	2506	0,3	pot	10j		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1g	1074	9666	0,1	pot	10j		
Antibiotique	Cefpodoxime	Comprimé	Eau	100mg	100	233	0,3	pot	48h		
Antibiotique		Comprimé	Eau	100mg	100	900	0,1	pot	48h		
Antibiotique		Comprimé	Vaseline	100mg	100	233	0,3	pot	10j		
Antibiotique		Comprimé	Vaseline	100mg	100	900	0,1	pot	10j		
Antibiotique	Ceftriaxone	Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	1g	1173	2737	0,3	pot	48h		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	1g	1173	10557	0,1	pot	48h		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1g	1173	2737	0,3	pot	10j		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1g	1173	10557	0,1	pot	10j		

Antibiotique	Ceftriaxone	Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	1g	1173	2737	0,3	pot	48h		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	1g	1173	10557	0,1	pot	48h		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1g	1173	2737	0,3	pot	10j		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1g	1173	10557	0,1	pot	10j		
Antibiotique	Cefuroxime	Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	750mg	786	1834	0,3	pot	48h		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	750mg	786	7074	0,1	pot	48h		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	750mg	786	1834	0,3	pot	10j		
Antibiotique		Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	750mg	786	7074	0,1	pot	10j		
Antibiotique	Ciprofloxacin	Comprimé	Eau	500mg	818	1909	0,3	pot	48h		
Antibiotique		Comprimé	Eau	500mg	818	7362	0,1	pot	48h		
Antibiotique		Comprimé	Vaseline	500mg	818	1909	0,3	pot	10j		
Antibiotique		Comprimé	Vaseline	500mg	818	7362	0,1	pot	10j		
Antibiotique	Clarithromycine	Lyophilisat à reconstituer pour voie IV	Eau	500mg	770	1797	0,3	pot	48h		
Antibiotique		Lyophilisat à reconstituer pour voie IV	Eau	500mg	770	6930	0,1	pot	48h		
Antibiotique		Lyophilisat à reconstituer pour voie IV	Vaseline	500mg	770	1797	0,3	pot	10j		
Antibiotique		Lyophilisat à reconstituer pour voie IV	Vaseline	500mg	770	6930	0,1	pot	10j		
Antibiotique	Clindamycine	Gélule	Eau	300mg	300	700	0,3	pot	48h		
Antibiotique		Gélule	Eau	300mg	300	2700	0,1	pot	48h		
Antibiotique		Gélule	Vaseline	300mg	300	700	0,3	pot	10j		
Antibiotique		Gélule	Vaseline	300mg	300	2700	0,1	pot	10j		

Cotrimoxazole	Comprimé	Eau	400/80mg	514	1199	0,3	pot	48h		Ph. Eu
	Comprimé	Eau	400/80mg	514	4626	0,1	pot	48h		Ph. Eu
	Comprimé	Vaseline	400/80mg	514	1199	0,3	pot	10j	Ethanol dans la forme inj, non miscible à la vaseline	Ph. Eu
	Comprimé	Vaseline	400/80mg	514	4626	0,1	pot	10j	Ethanol dans la forme inj, non miscible à la vaseline	Ph. Eu
Lévofoxacine	Comprimé	Eau	500mg	688	1605	0,3	pot	48h		
	Comprimé	Eau	500mg	688	6192	0,1	pot	48h		
	Comprimé	Vaseline	500mg	688	1605	0,3	pot	10j		
	Comprimé	Vaseline	500mg	688	6192	0,1	pot	10j		
Métronidazole	Comprimé	Eau	500mg	700	1633	0,3	pot	48h		
	Comprimé	Eau	500mg	700	6300	0,1	pot	48h		
	Comprimé	Vaseline	500mg	700	1633	0,3	pot	10j		
	Comprimé	Vaseline	500mg	700	6300	0,1	pot	10j		
Pénicilline G	Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	1 MUI	560	1307	0,3	pot	48h		
	Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	1 MUI	560	5040	0,1	pot	48h		
	Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	5 MUI	3000	7000	0,3	seringue			Etude de stabilité
	Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	5 MUI	3000	27000	0,1	seringue			Etude de stabilité
Pipéracilline/ Tazobactam	Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	4 g	4687	10936	0,3	pot	48h		
	Poudre à reconstituer pour voie IV	Eau	4 g	4687	42183	0,1	pot	48h		
	Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	4 g	4687	10936	0,3	pot	10j		
	Poudre à reconstituer pour voie IV	Vaseline	4 g	4687	42183	0,1	pot	10j		

Spiramycine	Lyophilisat à reconstituer pour voie IV	Eau	1,5 MUI	375	875	0,3	pot	48h		
	Lyophilisat à reconstituer pour voie IV	Eau	1,5 MUI	375	3375	0,1	pot	48h		
	Lyophilisat à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1,5 MUI	375	875	0,3	pot	10j		
	Lyophilisat à reconstituer pour voie IV	Vaseline	1,5 MUI	375	3375	0,1	pot	10j		
Docetaxel	Solution à diluer pour perf injectable	<b>Non réalisable car pH trop faible pour administration cutanée.</b>								Etude de faisabilité
Tinzaparine sodique (Innohep®)	Solution injectable	Vaseline	10 000 UI	593	1384	0,3	pot	10j	Mauvaise miscibilité	
	Solution injectable	Vaseline	10 000 UI	593	5337	0,1	pot	10j	Mauvaise miscibilité	
Enoxaparine sodique (Lovenox®)	Solution injectable	Vaseline	4000 UI	427	996	0,3	pot	10j	Mauvaise miscibilité	
	Solution injectable	Vaseline	4000 UI	427	3843	0,1	pot	10j	Mauvaise miscibilité	
Héparine calcique (Calciparine®)	Solution injectable	Vaseline	12 500 UI	500	1167	0,3	pot	10j	Mauvaise miscibilité	
	Solution injectable	Vaseline	12 500 UI	500	4500	0,1	pot	10j	Mauvaise miscibilité	



**LEGENDRE, Pauline****Etat des lieux et évolution des pratiques de prescription et de préparation des patchs tests médicamenteux : exemple du CHU de Rennes.**

89 feuilles, 33 illustrations, 10 tableaux - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2019

Les patchs tests font partie des tests cutanés utilisés dans le diagnostic des hypersensibilités médicamenteuses. Certains patchs tests sont fabriqués par des laboratoires pharmaceutiques, mais quand la forme commercialisée n'existe pas, les pharmacies à usage intérieur peuvent être sollicitées par les médecins allergologues pour réaliser des préparations magistrales. Dans notre établissement, les demandes de ces préparations tout comme l'ensemble des autres préparations ont sans cesse augmenté au cours des cinq dernières années mais à moyens constants. Aussi, une évolution de nos pratiques s'est avérée nécessaire afin d'optimiser le circuit de ces préparations.

L'objectif de cette thèse est de réaliser un état des lieux des pratiques actuelles afin de mettre en place des mesures visant à améliorer l'organisation du circuit au sein de notre hôpital, de la prescription à l'administration des patchs tests. Ce travail se décompose en 3 grandes parties. Une première partie bibliographique rappelle les processus physiopathologiques des hypersensibilités, leur diagnostic et la place qu'occupent les patchs tests. Dans un deuxième temps, les résultats d'une enquête sur les pratiques nationales et locales sont rapportés. La troisième partie présente les idées retenues pour améliorer l'efficacité et la sécurité de notre mode de production. Parmi celles-ci, un formulaire de prescription et un référentiel des préparations ont été rédigés et une étude de stabilité de pommade à la Pénicilline G à 30% (m/m) a été réalisée, permettant une production en série et donc une efficacité de la fabrication. Cette dernière a pu être évaluée à travers une étude médico-économique.

Patch tests are part of the cutaneous tests, used for the diagnosis of drug hypersensitivity. Pharmaceutical laboratories commercialize several patch tests. However, if the patch test is not marketed, the pharmacy department could be solicited to compound preparations. In our hospital, the prescriptions for these preparations are constantly increasing for five years, but with constant humans and materials resources. Thus, an evolution of our practices was necessary to improve the hospital's preparation circuit. The aim of this thesis is to perform an assessment of current practices to establish measures in order to improve efficiency of our circuit organization, from prescription to administration of the patch tests. This work consists of three separate parts. The first part describes the physiopathologic processes of hypersensitivities, their diagnostic and the place of patch tests. Secondary, the results of benchmarking are reported to compare local and national current practices. The third part presents ideas retained to enhance the efficacy and security of our manufacturing methods. A prescription form and a thesaurus were created, and a stability study of penicillin G 30% (m/m) was carried out thus allowing a better efficiency of production processes. A medico-economic study was performed to assess this change.

Rubrique de classement : Pharmacotechnie

Mots-clés : Hypersensibilité médicamenteuse / Diagnostic / Préparations pharmaceutiques / Stabilité médicamenteuse

Mots-clés anglais MeSH : Drug hypersensitivity / Diagnostic / Pharmaceutical preparations / Drug stability

Président : Pr LE CORRE Pascal, Pharmacien, Professeur des Universités

JURY : Assesseurs : M. BOIVIN Pierre-Nicolas, Pharmacien  
Pr DEMORE Béatrice, Pharmacien, Professeur des Universités  
Mme ROCHEFORT-MOREL Cécile, Pneumologue  
Mme MERCEROLLE Marion, Pharmacien