Tests cutanés médicamenteux
De quoi s'agit-il
et quand les proposer ?

Delphine Staumont-Sallé
Unité d'exploration des toxidermies
Service de Dermatologie
CHRU Lille

4ème Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance
Lille, 15 octobre 2015

Pré-test : cas 1

H, 38 ans, ATCD d'hypercholestérolémie traitée par simvastatine

Exanthème maculo-papuleux, prurigineux depuis 48h

Syndrome grippal depuis 6 jours

Auto-médication depuis 4 jours par Dafalgan et ibuprofène (prises antérieures sans problème)

Prescription il y a 3 jours d'amoxicilline 1gX2/jour (prises antérieures dans problème)

Prise d'Atarax depuis hier

Pré-test : cas 1

1) Evoquez-vous le diagnostic de toxidermie ?

2) Si oui, quel(s) est(sont) le(les) médicament(s) imputable(s) ?

3) Retenez-vous l'indication d'exploration allergologique ?

4) Si oui, quand pensez-vous qu'il sera possible de réaliser cette exploration ?

5) Si oui, quels tests sont utiles ?

6) Si non, quelle attitude adoptez-vous vis-à-vis des médicaments ?

Définition d’une toxidermie

- Effet indésirable cutané

- Administration systémique du médicament

  Exclusion des réactions de contact

- A dose thérapeutique

Intérêt des tests cutanés

- Prouver l'existence d'une allergie et contre-indiquer à bon escient
- Identifier spécifiquement le responsable (polymédication)
- Vérifier l'absence de réaction croisée
- Trouver une solution de remplacement

= Rendre service au patient et au prescripteur

= Anticiper et éviter les situations d'urgence problématiques

Consultation « Toxidermie »

- ❑ **MECANISME HSI ou HSR**
- ❑ **SEVERITE**
- ❑ **IMPUTABILITE INTRINSEQUE ET EXTRINSEQUE (LIEN AVEC CRPV)**
- ❑ **MEDICAMENT INDISPENSABLE ? REMPLACABLE ?**
- ❑ **RISQUE DE REACTION CROISEE ?**
- ❑ **RECUEIL CONSENTEMENT DU PATIENT**

⇒ **Programmation des tests cutanés**

Hypersensibilité retardée (HSR)

Hypersensibilité retardée (HSR)

- **Lymphocyte T**

LcT spécifiques du médicament identifiés dans le sang et la peau pendant la période aiguë et à distance en regard des patch tests

(Yawalker et al, J Invest Dermatol 2000)

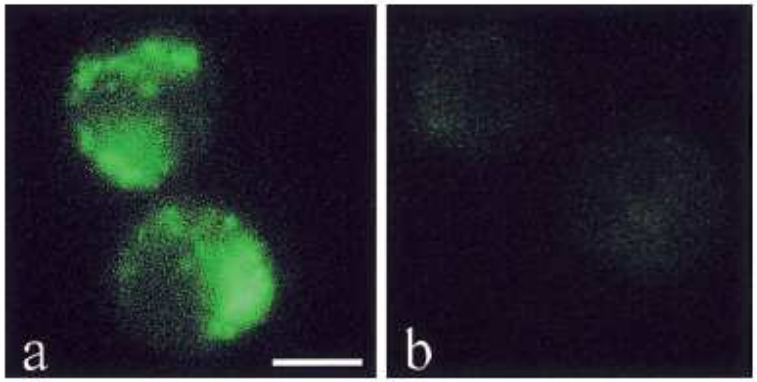
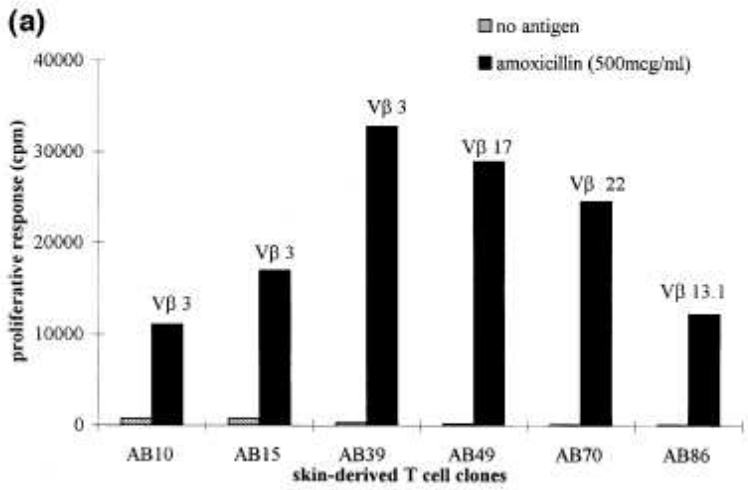
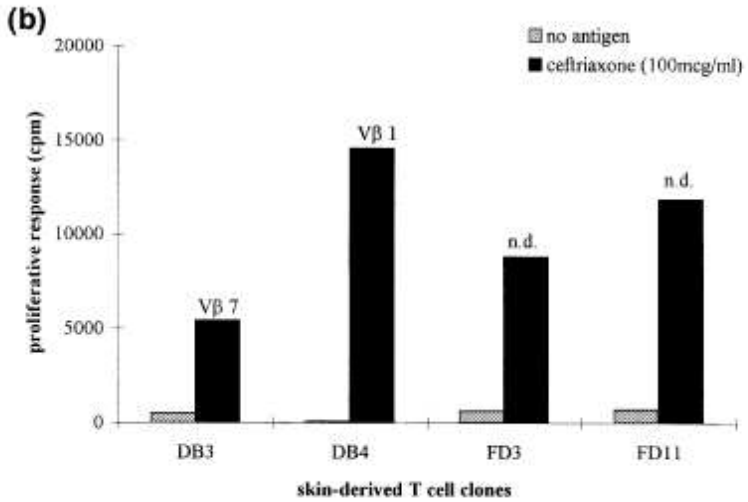


Figure 6. Expression of perforin on a ceftriaxone-specific TCC.





Hypersensibilité retardée (HSR)

Hypersensibilité immédiate (HSI)

Notion de signes de gravité ?
Signes d’anaphylaxie
Signes respiratoires

Hypersensibilité immédiate (HSI)

ACTIVATION NON IMMUNOLOGIQUE

ACTIVATION IMMUNOLOGIQUE

Micro-organismes (virus, parasites)

Complément

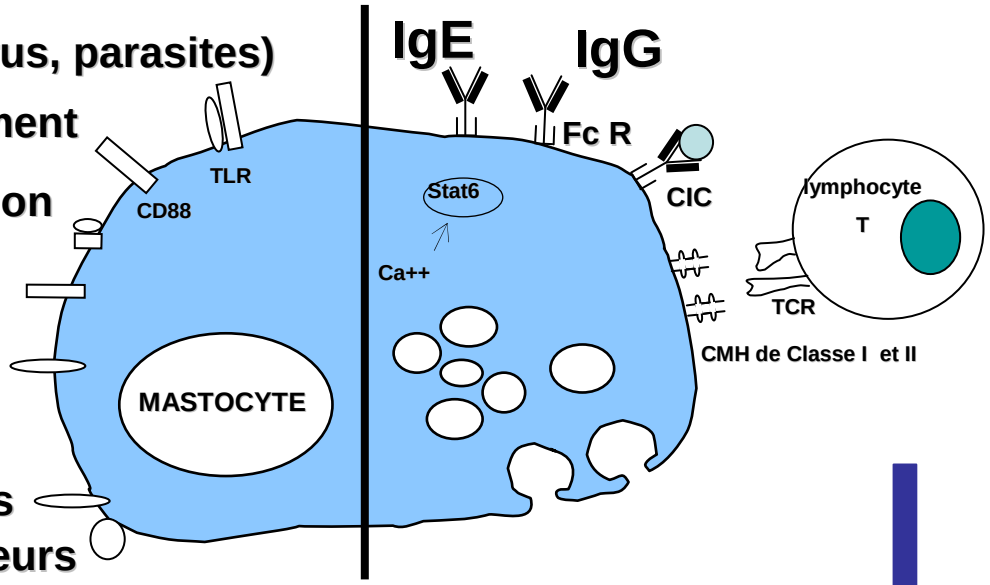
Protéines de coagulation

Cytokines, chimiokines

Neuropeptides (stress, effort)

CoX1, ECA Médicaments

Aliments histaminolibérateurs



Dégranulation
Libération d'histamine

OEDEME

Autre cause

Réaction non allergique

Réaction allergique vraie

Hypersensibilité immédiate (HSI)

Réaction	Allergique	Pharmacologique
Fréquence	<10%	>90%
Clinique	Anaphylaxie	Anaphylactoïde
Délai	Rapide	Intervalle libre
Imputabilité ext.	Betalact, curares	AINS*, PDC iodés*, codéine, morphine
IgE spécifiques	0 ou +	0
Tests cutanés	Informatifs	Non indiqués (TPO)
CAT	Contre indication	Précautions

* Il existe cependant de vraies allergies aux AINS et aux PDC iodés

AO sans sg de gravité
amoxicilline +
contexte infectieux

↓

Tests cutanés

AO sans sg de gravité
AINS +
contexte infectieux

↓

Pas de tests cutanés
TPO

AO lingual
IEC ou sartan

↓

Pas de tests cutanés
Fenêtre thérapeutique

Consultation « Toxidermie »

- **MECANISME HSI ou HSR**

- **SEVERITE**

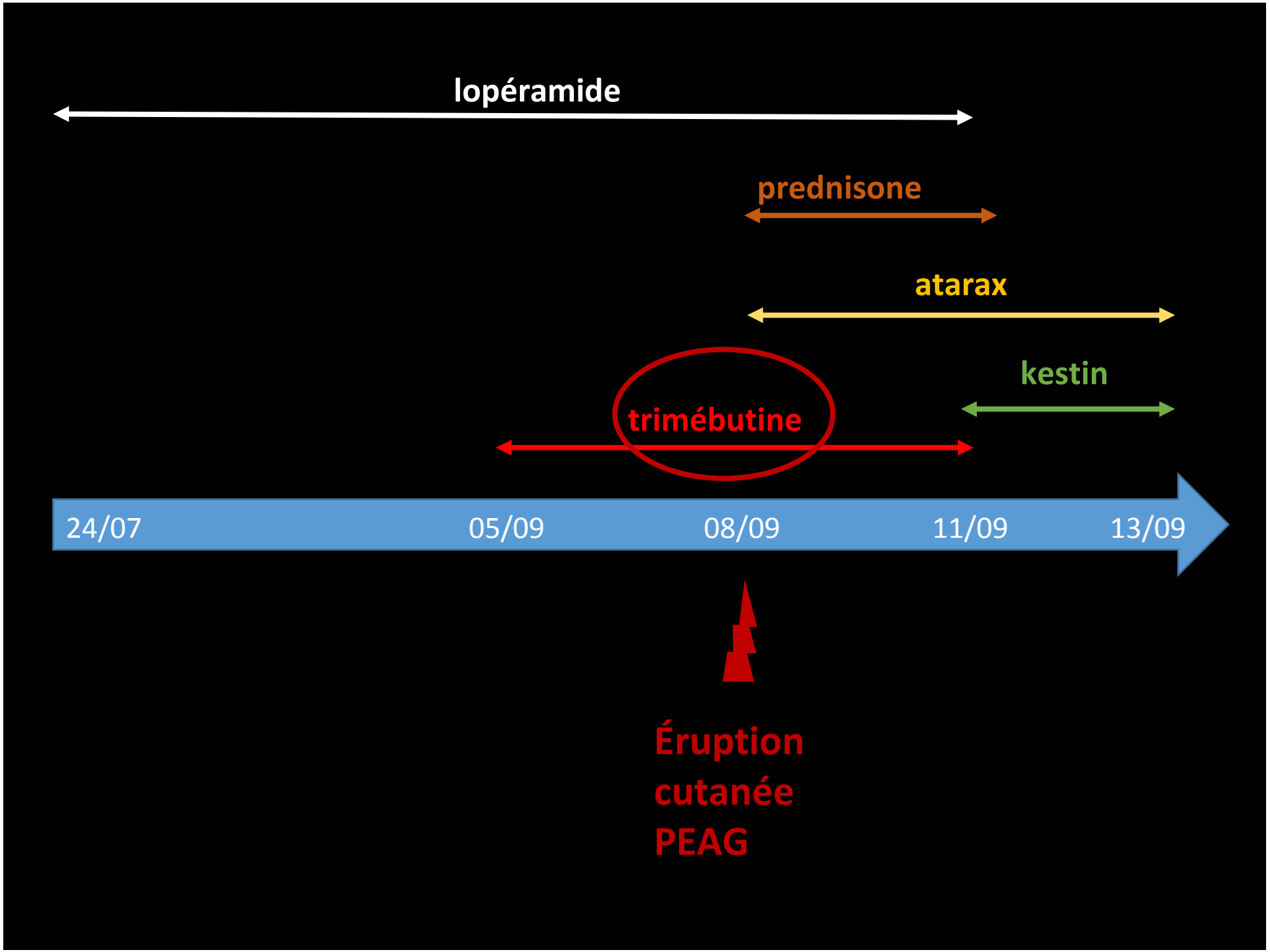
- **IMPUTABILITE INTRINSEQUE ET EXTRINSEQUE**
  - **CHRONOLOGIE**
  - **NE PAS OUBLIER LES MEDICAMENTS A SOIT-DISANT**
  - **BONNE REPUTATION IPP +++**

- **MEDICAMENT INDISPENSABLE ? REMPLACABLE ?**
  - **CONTACTER LE PRESCRIPTEUR**

- **RISQUE DE REACTION CROISEE ?**

- **RECUEIL CONSENTEMENT DU PATIENT**

⇒ **Programmation des tests cutanés**


lopéramide
prednisone
atarax
kestin
trimébutine
24/07
05/09
08/09
11/09
13/09
Éruption
cutanée
PEAG

Consultation « Toxidermie »

- **MECANISME HSI ou HSR**
- **SEVERITE DE L'ACCIDENT**
- **IMPUTABILITE INTRINSEQUE ET EXTRINSEQUE**
  - **CHRONOLOGIE**
  - **NE PAS OUBLIER LES MEDICAMENTS A SOIT-DISANT BONNE REPUTATION IPP +++**
- **MEDICAMENT INDISPENSABLE ? REMPLACABLE ?**
  - **CONTACTER LE PRESCRIPTEUR**
- **RISQUE DE REACTION CROISEE ?**
- **RECUEIL CONSENTEMENT DU PATIENT**

⇒ **Programmation des tests cutanés**

Tests cutanés

HS retardée	HS immédiate
Patch test*	
STOP ↓ Si toxidermie sévère	
Prick test*	Prick test*
↓	↓
IDR* Si forme injectable disponible	IDR* Si forme injectable disponible
↓	± STOP ↓ Si toxidermie sévère
Test de réintroduction Si TC négatifs	Test de réintroduction Si TC négatifs

* avec lectures retardées (H24 à J8)

*avec lectures immédiates (20-40 min)

Tests cutanés

Clinique de Dermatologie - Unité d'Exploration des Toxidermies - Hôpital Claude Huriez, CHRU Lille
Correspondant : Dr Staumont-Sallé (CCA) Tel : 03.20.44.41.91 Fax : 03.20.44.59.16
Destinataire : Dr Brice – Pharmacie Centrale CHRU Lille – Fax : 45960

Demande de préparation pour tests allergologiques

Date de la demande :

Nom, prénom et date de naissance du patient :

Date(s) de pose de patch :

Date(s) d'hospitalisation : (pricks et IDR)

Spécialité pharmaceutique		**Patch test**		**Prick test** (J1)	**IDR** (J1)	**Réintroduction** (doses A et B à J2) (dose C à J3)
Nom commercial (et DCI)	Forme	Vaseline	NaCl			
Témoins négatifs			Cupule vide + NaCl	NaCl 0.9%	NaCl 0.9%	-

Indication des patch tests

⇒ **Informatifs et autorisés dans les toxidermies HSR y compris sévères (en milieu spécialisé)**
⇒ **Non informatifs pour les vascularites**

Méthode des patch tests

- **Site : dos**

  cas particulier : EPF ⇒ poser les patch tests sur le site de la toxidermie

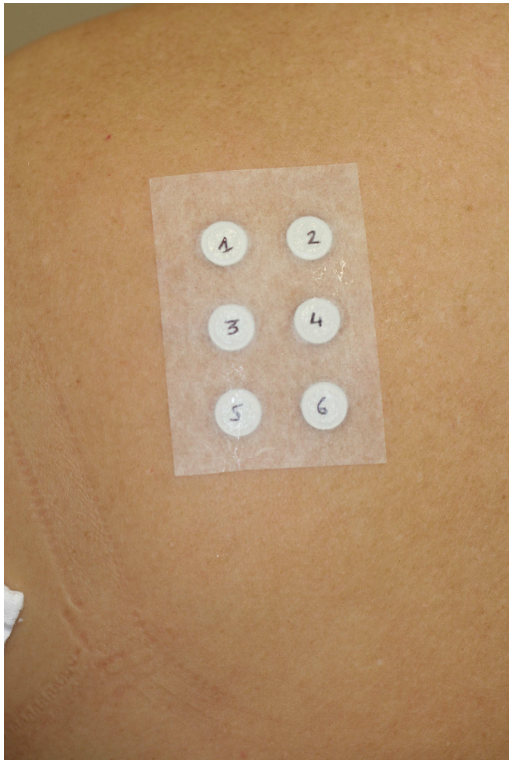
- **6 à 10 semaines après l'accident aigu**

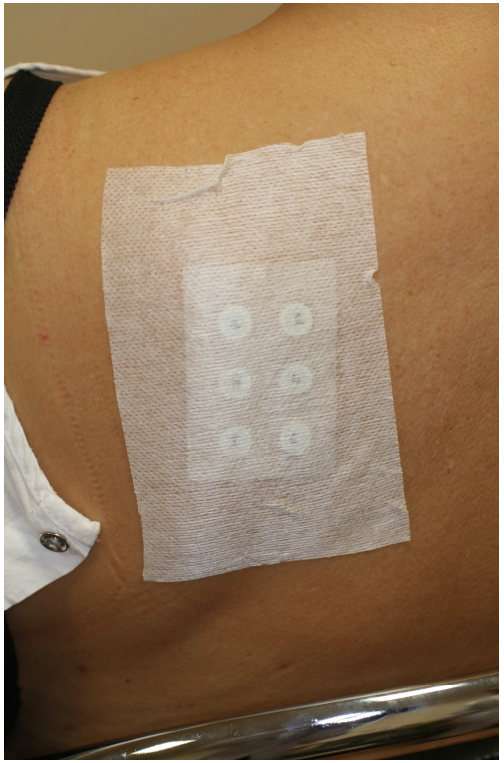
- **Dilution de la forme commerciale : 30% du poids dans eau et vaseline**

- **Si molécule disponible : 10% eau et vaseline, voire alcool**

- **CI : corticoïdes oraux et topiques, photothérapie et héliothérapie**

  Anti-H1 peu gênants en HSR





Méthode des patch tests

Contact Dermatitis • **Original Article**

COD
Contact Dermatitis

Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests

Delphine Brajon[1], Sophie Menetre[2], Julie Waton[1,3], Claire Poreaux[1] and Annick Barbaud[1,3]

[1]*Dermatology and Allergy Department, Brabois Hospital, Batiment des Specialites Medicales, University Hospital of Nancy, Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France,* [2]*Pharmacy Department, Brabois Hospital, University Hospital of Nancy, Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France, and* [3]*Faculte de Medecine, Research Unit EA 72-98 'INGRES', Lorraine University, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France*

Table 1. Concentrations of active ingredient (AI) in drug patch tests (DPTs) and their non-irritating concentrations

Drug/active ingredient INN name (registered trade name)	Dilution	T–	% of AI in DPT
NSAIDs			
Celecoxib (Celebrex®) 100-mg tablet	30% pet.	10	11.45
Ibuprofen (Advil®) 400-mg tablet	30% aq./pet./alc.	18	16.30
Ketoprofen (Ketum® gel)	1% pet.	44	1.00
Niflumic acid (Niflugel®)	Pure	135	ND
Antibiotics			
Fluoroquinolones			
Ciprofloxacin (Ciflox®) 500-mg tablet	30% aq./pet./alc.	10	18.34
Levofloxacin (Tavanic®) 500-mg tablet	30% aq./pet./alc.	74	24.19
Moxifloxacin (Izilox®) 400-mg tablet	30% aq./pet.	46	ND
Ofloxacin (Oflocet®) 200-mg tablet	30% pet./aq./alc.	64	15.00
Pefloxacin (Peflacine®) 400-mg tablet	30% aq./pet./alc.	66	15.38

Méthode des patch tests

Batterie médicaments Chemotechnique®

amoxicilline trihydrate 10% vaseline
minocycline 10% vaseline
pristinamycine 10% vaseline
triméthoprime sulfaméthoxazole 10% vaseline
carbamazépine 1% puis 10% vaseline
allopurinol 10% vaseline
diltiazem hydrochloride 10% vaseline
pseudoéphédrine hydrochloride 1% puis 10% vaseline

paracétamol 10% vaseline

Méthode des patch tests

<u>1e lecture à 48h :</u> Attendre 30 mn pour la première lecture, marquer les tests avec un stylo indélébile en vue de la relecture.

<u>2e lecture à 72 h ou 96 h voire 3e lecture à J8</u>

<u>Critères de lecture codifiés selon la convention de l'IDCRG</u>

(International Contact Dermatitis Research Group)

0 ou - : test négatif : peau inchangée

+/- ou ? : test douteux : érythème simple

+ : test positif faible : érythème, oedème, rares papules

++ : test positif fort : érythème, oedème, vésicules et/ou papules >à 50 % s² du test

+++ : test positif violent : érythème, oedème, vésicules et/ou bulles

IR: test irritatif : effets savon, shampooing, croton ou réaction nécrotique

NT: non testé

Sécurité des patch tests

- **Risque de réaction généralisée sévère très faible**

- **Observations de réactivation surtout avec PEAG**

- **Autorisés en milieu spécialisé dans toxidermies sévères : PEAG, DRESS, NET**

  Pas de consensus +++
  Pas de diminution de concentration
  Pas de diminution du temps de pose
  Mais augmentation du délai entre accident et tests :
  ≥ 6 mois dans DRESS

Intérêt des patch tests

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

Barbaud A et le Groupe Toxidermie de la SFD.

Br J Dermatol 2013 ; 168 : 555-62.

134 patients (48 H, 86 F, âge moyen 51.7 ans)

- **Patch tests rentables**
  Patch tests positifs dans **DRESS : 64% (46/72)**
  PEAG : 58% (26/45)
  SSJ/NET : 24% (4/17)
  Multisensibilisation mise en évidence dans 18% des DRESS
- **Patch tests bien tolérés : 1 seule réactivation de PEAG**
- **Rentabilité des patchs dépendante du médicament**
  carbamazépine **PT + 11/13 DRESS**
  PT+ 0/5 SSJ/NET

Beta lactamines	**22 PT+**	**pristinamycine**	**11 PT+**
IPP	**5 PT+ (DRESS)**		
allopurinol	**0 PT+**	**salazopyrine**	**0 PT+**

Faux positifs

- **Tests mal séparés (recherche d'allergies croisées)**

- **Produit irritant**
  composant irritant : lauryl sulfate de Na (Aldactone®)
  colchicine
  misoprostol (Cytotec®)
  captopril
  Nivaquine®
  celecoxib (Celebrex®)

- **Allergie de contact au matériel :**
  cupules (aluminium des cupules Finn Chambers)
  excipient de dilution (vaseline)
  ⇒ témoins négatifs

- **Allergie de contact à un excipient de la forme commerciale, bien supporté per os (réintroduction orale négative)**

Faux négatifs

- **Mécanisme non immuno-allergique**
  cf prurit, vascularites, réactions toxiques, lupus induit, pemphigus induit
- **Médicament incapable de pénétrer l'épiderme**
- **Concentration du médicament trop faible**
- **Choix d'un excipient inadapté (hormones et corticoïdes)**
- **Molécule responsable = métabolite (carbamazépine, allopurinol)**
- **Molécule responsable = excipient entrant dans la formulation commercialisée (HSI>>HSR)**
  acide sorbique, gomme xanthane, carboxyméthylcellulose
- **Négligence des lectures tardives**
- **Site non adéquat (cf EPF voire NET)**

Tests cutanés

HS retardée	HS immédiate
Patch test*	
STOP ↓ Si toxidermie sévère	
Prick test*	Prick test*
↓	↓
IDR* Si forme injectable disponible	IDR* Si forme injectable disponible
↓	± STOP ↓ Si toxidermie sévère
Test de réintroduction Si TC négatifs	Test de réintroduction Si TC négatifs

* avec lectures retardées (H24,H48 voire J8)

*avec lectures immédiates (20-40 min)

Indication des prick tests

HSR

HSI

[redacted]

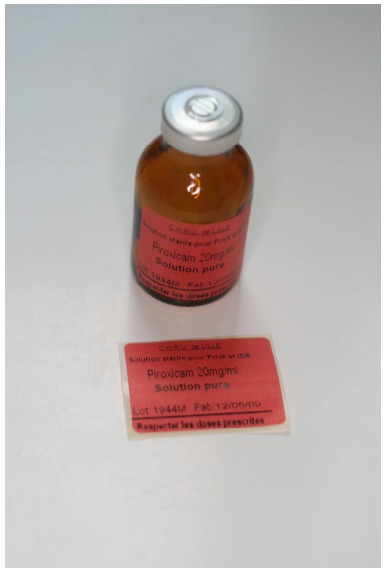
Toxidermie non sévère

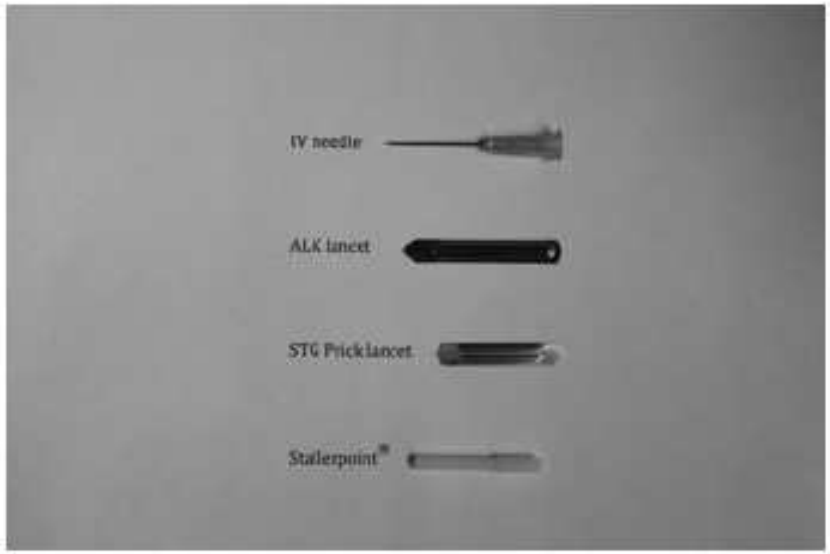
Méthode des prick tests

Stériles ou non, forme injectable ou non

Plusieurs matériels dispo pour prick

Produit pur en HSR, dilué en HSI





Masse et al, Allergy 2011.

Méthode des prick tests

Lecture à 20 min (HSI) ou H24, H48,J8 (HSR)

Témoin + (histamine ou phosphate de codéine)

Témoin neg (eau ppi ou sérum physiologique)

HSI : Test + si Papule > ou = 50% de papule du témoin +

HSR : Test + si érythème et infiltration au site du test

Avant-bras

Intérêt des prick tests

- Utiles en cas d'HSI

Paracétamol
20 min

- Très rarement positifs en cas d'HSR

Amoxicilline
H24

Tests cutanés

HS retardée	HS immédiate
Patch test*	
STOP ↓ Si toxidermie sévère	
Prick test*	Prick test*
↓	↓
IDR* Si forme injectable disponible	IDR* Si forme injectable disponible
↓	± STOP ↓ Si toxidermie sévère
Test de réintroduction Si TC négatifs	Test de réintroduction Si TC négatifs

* avec lectures retardées (H24,H48 voire J8)

*avec lectures immédiates (20-40 min)

Méthode des IDR

Stérile

Forme injectable uniquement

Dilution (en général, 10-4 à 10-1)

Méthode des IDR

Injection en IDR de 0,04 ml (0,02-0,04ml) pour papule entre 4,5 et 5,5 mm

Témoin nég (sérum physio)

Pas de témoin +

HSI :
Mesure papule initiale (Pi)
Mesure papule à 20 min (P20)
Mesure érythème à 20 min (E20)
Test + si P20> ou = Pi +3mm
ET érythème périphérique

Face externe du bras ou dos

HSR :
Test + si érythème et infiltration en regard du site du test.

Dernières recommandations de l'ESCD

Intérêt des IDR

Tests cutanés

HS retardée	HS immédiate
Patch test*	
STOP ↓ Si toxidermie sévère	
Prick test*	Prick test*
↓	↓
IDR* Si forme injectable disponible	IDR* Si forme injectable disponible
↓	± STOP ↓ Si toxidermie sévère
Test de réintroduction Si TC négatifs	Test de réintroduction Si TC négatifs

* avec lectures retardées (H24,H48 voire J8)

*avec lectures immédiates (20-40 min)

Test de réintroduction

- **Gold standard**
- **Si tests cutanés négatifs**
- **CI dans toxidermies sévères**

  PEAG, NET, DRESS
  choc anaphylactique
- **Pas de standardisation**

Test de réintroduction

- **Test de provocation orale**

- **Expérience lilloise**

HSI : doses A (placebo), B (1/100e dose), C (dose totale)
Sur 2 jours ½ en hospitalisation

HSR : dose C unique ou renouvelée
Sur ½ journée en hospitalisation

Attention : différent de l'induction de tolérance
ou d'accoutumance

Tests cutanés

HS retardée	HS immédiate
Patch test*	
STOP ↓ Si toxidermie sévère	
Prick test*	Prick test*
↓	↓
IDR* Si forme injectable disponible	IDR* Si forme injectable disponible
↓	± STOP ↓ Si toxidermie sévère
Test de réintroduction Si TC négatifs	Test de réintroduction Si TC négatifs

* avec lectures retardées (H24,H48 voire J8)

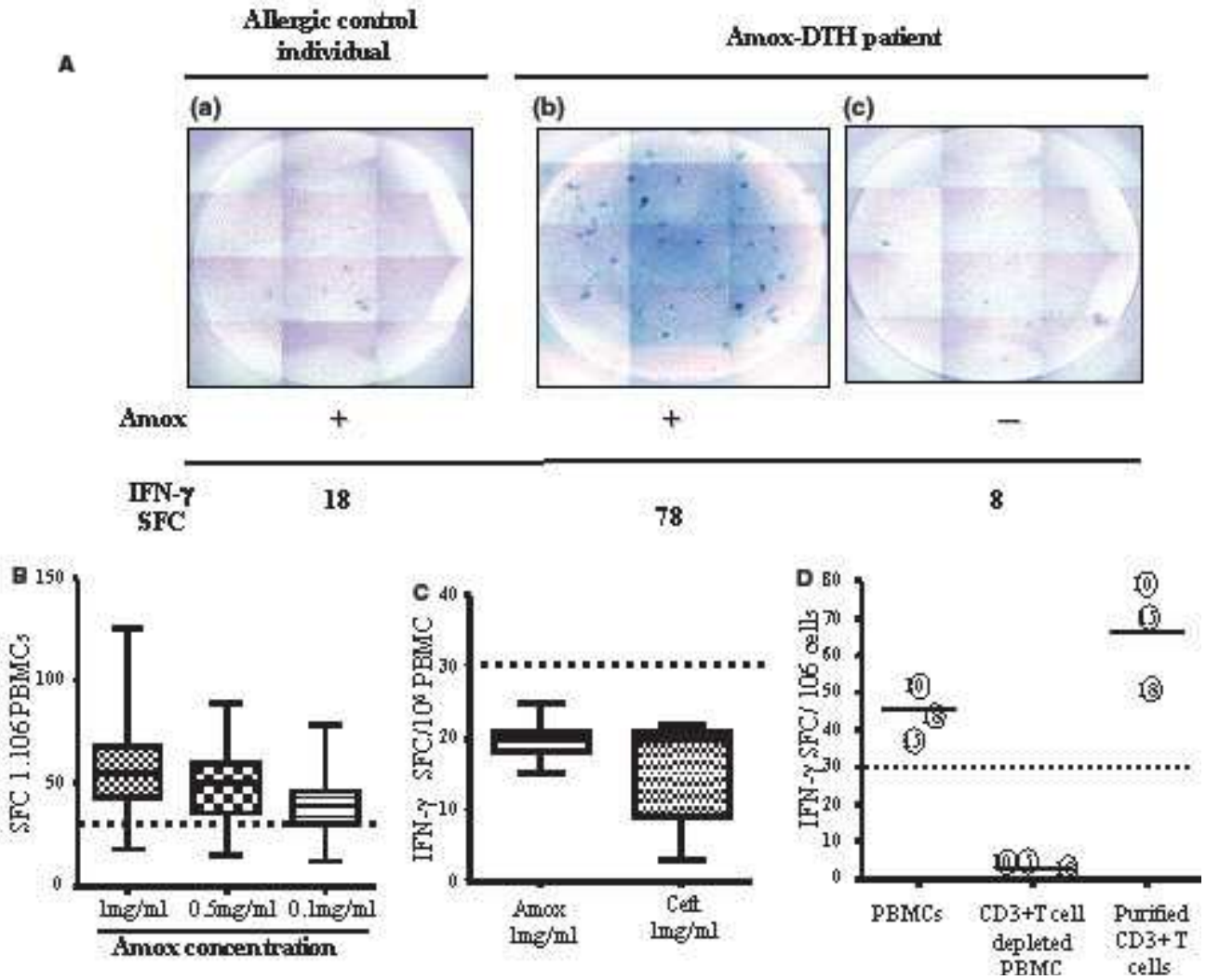
*avec lectures immédiates (20-40 min)

Tests biologiques *in vitro*

Exploration d'une HSR

- TTL « classique » (radioactivité)
- Détection de cellules T spécifiques par cytométrie en flux
- ELISPOT IFN-γ (A Rozières, JF Nicolas - Inserm U503, Lyon)
- Analyse du répertoire T par immunoscopie (P Musette – Inserm U519, Rouen)

ELISPOT IFN-γ



Rozieres A et al , Allergy 2009

Tests biologiques *in vitro*

Exploration d'une HSI

- IgE spécifiques
- Test de dégranulation des basophiles

Post-test : cas 1

H, 38 ans

Exanthème maculo-papuleux, prurigineux depuis 48h

Syndrome grippal depuis 6 jours

Auto-médication depuis 4 jours par Dafalgan et ibuprofène (prises antérieures sans problème)

Prescription il y a 3 jours d'amoxicilline 1gX2/jour (prises antérieures dans problème)

Prise d'Atarax depuis hier

Post-test : cas 1

1) Evoquez-vous le diagnostic de toxidermie ?

A- Oui, et je recherche des signes cliniques de gravité (atteinte des muqueuses, décollement cutané)

B- Oui, et c'est le seul diagnostic que j'évoque.

C- Oui, et je prescris systématiquement une corticothérapie orale.

D- Non, je retiens le diagnostic d'éruption virale.

E- Oui, mais j'évoque également le diagnostic d'éruption virale.

Réponse : AE

Post-test : cas 1

2) Si oui, quel(s) est(sont) le(les) médicament(s) imputable(s) ?

A- simvastatine

B- paracétamol

C- ibuprofène

D- hydroxyzine

E- amoxicilline

F- celui que le malade me cache

Réponse : BCEF

Post-test : cas 1

3) Retenez-vous l’indication d’exploration allergologique ?

A- Oui.

B- Oui, car j’étais déjà convaincu(e) de leur intérêt.

C- Oui, car je suis désormais convaincu(e) de leur intérêt.

D- Oui, mais je ne sais pas à qui m’adresser.

E- Oui, pour faire plaisir à l’orateur.

F- Non.

Ma réponse : A

Post-test : cas 1

4) Si oui, quand pensez-vous qu'il sera possible de réaliser cette exploration ?

A- Dans au moins deux semaines

B- Six semaines au moins après la disparition des symptômes

C- Six mois au moins après la disparition des symptômes

D- Quand le malade aura terminé sa corticothérapie orale

E- Le plus vite possible, tant qu'il reste des lésions cutanées

F- En fonction des délais de mes collègues !

Réponse : BF

Post-test : cas 1

5) Si oui, quels tests sont utiles ?

A- Patch tests

B- Prick tests avec lecture immédiate

C- Prick tests avec lectures retardées

D- IDR avec lectures immédiates

E- IDR avec lectures retardées

F- Test de réintroduction orale de l'amoxicilline

G- Test de réintroduction orale du Dafalgan

H- Tests de réintroduction orale de l'ibuprofène

Réponse : ACEFGH

Unité d’exploration des toxidermies
Service de Dermatologie
Hôpital Claude Huriez - CHRU de Lille

Tel : 03 20 44 63 83 (Plateau Technique 3e étage)
Fax : 03 20 44 59 16