

2021-2022

Thèse d'exercice pharmacie
Spécialité officine

Évaluation et optimisation des procédures mises en place entre l'unité d'allergologie et la pharmacie hospitalière du CHU d'Angers pour la prise en charge de l'hypersensibilité médicamenteuse.

GRIMAULT ANTOINE |

Sous la co-direction du Dr Martine Morisset |
et du Pr Frederic Lagarce

Membres du jury
Pr Olivier Duval | Président
Dr Sandy Vrignaud | Pharmacien

Soutenue publiquement le :
19 septembre 2022





LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Géraud	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
NI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MAURCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine



MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine

Remerciements

Je remercie sincèrement ma directrice et mon co-directeur de thèse,

Martine Morisset,

Praticien hospitalier, CHU d'Angers.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse. Je suis reconnaissant de votre présence, de votre confiance et de votre soutien durant l'étude et la rédaction.

Frédéric Lagarce,

Professeur des universités et praticien hospitalier, CHU d'Angers.

Je vous remercie d'accepter la co-direction de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail la preuve de ma sincère reconnaissance. Vos enseignements ont été un réel plaisir pour moi.

Je tiens à remercier mon président du jury,

Olivier Duval,

Professeur des universités et praticien hospitalier, CHU d'Angers.

Je vous remercie d'accepter la présidence de cette thèse. J'ai beaucoup appris sur ma pratique lors de vos cours.

J'exprime ma gratitude à ma juge,

Sandy Vrignaud,

Praticien hospitalier, CHU d'Angers

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse et d'assister à la soutenance de ce travail. Vous avez été d'une aide précieuse dans celui-ci.

À mes chers parents, merci énormément pour votre soutien tout au long de ces études qui m'ont permis de grandir et de me rendre compte de la chance que j'avais. J'espère avoir l'occasion de vous rendre la pareille.

À Anne-Claire, merci pour ton amour et ton assistance dans la production de ce projet, merci de croire en moi-même dans les situations les plus difficiles et de m'accompagner dans la vie.

À Jacques et Marie-Laure, merci beaucoup de votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail

Merci à ma famille, ma mamie, mes oncles et tantes, mon cousin et mes cousines, pour tous les moments partagés, votre soutien et vos conseils avisés.

Merci à tous mes amis, Blandine, Cynthia et Marion lors de nos dernières années officinales, la fine équipe lors de notre entrée à la fac et bien sûr Gwennolé, Cédric, Théo et Alessandro lors de nos jeunes années lycéennes. Tant de bons souvenirs à vos côtés. Enfin, un grand merci aux amis chtis qui m'ont accueilli dans cette nouvelle aventure.

Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples.

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, de respecter le secret professionnel.

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.

Liste des abréviations :

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COX : Cyclooxygénase

HLA : Antigènes des Leucocytes Humains

HS : Hypersensibilité

HSI : Hypersensibilité Immédiate

HSR : Hypersensibilité Retardée

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat

IDR : Intra-Dermo Réaction

Ig : Immunoglobuline

LT : Lymphocytes T

PCI : Produits de Contraste Iodés

PT : Prick-Test

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

TP : Test de Provocation

TTL : Tests de Transformation Lymphocytaire

Table des matières

Introduction	12
1. L'hypersensibilité médicamenteuse	13
1.1. Définitions.....	13
1.1.1. Les réactions d'hypersensibilité allergique	14
1.1.2. Les réactions d'hypersensibilité non allergiques	17
1.2. Épidémiologie	18
1.3. Exploration des hypersensibilités médicamenteuses	19
1.3.1. Anamnèse	19
1.3.2. Tests cutanés.....	20
1.3.3. Tests sanguins	25
1.3.4. Tests de réintroduction.....	27
1.4. Prévention secondaire et tertiaire du risque d'HS médicamenteuse.....	29
2. Analyse du parcours du patient adressé pour HS médicamenteuse	32
2.1. Méthodologie de l'évaluation.....	32
2.1.1. Description du Parcours du patient	32
2.1.2. Points critiques.....	36
2.2. Évaluation des points critiques	38
2.2.1. La prescription	38
2.2.2. Préparation des tests	38
2.2.3. Stockage des médicaments :.....	40
2.3. Évaluation de la mise en place des mesures correctives	42
2.3.1. La prescription	42
2.3.2. Préparations des tests.....	44
2.3.3. Stockage des médicaments.....	44
2.3.4. Traçabilité	44
3. Propositions de mesures à mettre en place	45
3.1. Optimisation du parcours du patient dans l'unité d'allergologie	45
3.2. Qualité des préparations	47
3.2.1. Médicaments	47
3.2.2. Patches.....	49
3.3. Sécurité des préparations	51

<i>Conclusion.....</i>	<i>53</i>
<i>Bibliographie.....</i>	<i>54</i>
<i>Table des illustrations</i>	<i>57</i>
<i>Annexes</i>	<i>58</i>

Introduction

Pendant ma cinquième année hospitalo-universitaire d'étude de pharmacie, j'ai effectué un stage au sein de l'unité d'allergologie du CHU d'Angers. Sous l'impulsion du Dr Morisset qui avait la volonté de faire évoluer les pratiques, l'objectif de mon travail était de proposer des actions pour améliorer la qualité de prise en charge et le fonctionnement de l'unité lors de la prise en charge de patients adressés pour une suspicion d'allergie médicamenteuse. Pour améliorer cette prise en charge, j'ai tenté de comprendre les enjeux du fonctionnement du service. Ceci nécessite d'aborder quelques notions d'hypersensibilité médicamenteuse et leur prise en charge médicale. Ensuite, le parcours du patient pris en charge dans l'unité d'allergologie sera détaillé afin de déterminer les étapes critiques. Lors de mon stage, j'ai participé à la révision de documents utilisés en routine dans l'unité pour le diagnostic de l'hypersensibilité médicamenteuse et j'ai contribué au renforcement des liens avec les pharmaciens de la PUI. Cette collaboration a permis d'accélérer les transformations nécessaires identifiées lors d'un audit pharmaceutique des pratiques de l'unité. Certains changements ayant déjà eu lieu depuis mon stage, il m'est apparu intéressant de les évaluer par un retour d'expérience.

1. L'hypersensibilité médicamenteuse

Les hypersensibilités et les allergies sont des sujets qui prennent de plus en plus d'importance dans la population aujourd'hui. Les hypersensibilités médicamenteuses qui sont notamment complexes et coûteuses à gérer. En effet, la prise en charge est longue et nécessite différentes techniques d'exploration biologiques et cutanées. Ces explorations qui se pratiquent en milieu hospitalier, nécessitent la préparation de médicaments sous des formes adaptées aux différents tests qui sont pratiqués dans les unités d'allergologie. Ces préparations sont chronophages et techniques, car elles requièrent des pratiques particulières tant pour la réalisation que pour des raisons de sécurité et de traçabilité. Un lien fort avec la pharmacie à usage intérieur et l'implication du pharmacien dans le processus sont nécessaires. C'est sur ces différents points que mon analyse va se focaliser afin d'optimiser différentes procédures en termes de temps et de coût, mais également afin de limiter des risques lors de la pratique de tests avec des médicaments.

1.1. Définitions

Le terme « hypersensibilité médicamenteuse » représente toutes les réactions cutanées ou systémiques induites par les médicaments qu'elles soient allergiques ou non.

Les réactions immunologiques représentent environ 15% des effets indésirables des médicaments.(1)

Parmi ces réactions, on distingue trois grands types d'après la classification de Pichler : les réactions d'hypersensibilité allergique, les réactions d'hypersensibilité non allergique et les réactions de « stimulation pharmacologique des récepteurs immuns » (p-i). (2)

Les hypersensibilités allergiques sont des réactions immunologiques spécifiques de l'haptène médicamenteux alors que les deux autres sont des réactions pharmacologiques liées au médicament.(3)

1.1.1. Les réactions d'hypersensibilité allergique

L'hypersensibilité médicamenteuse allergique implique une réaction immunologique spécifique vis-à-vis du médicament incriminé. Le patient a développé soit des anticorps, soit des lymphocytes T spécifiques du médicament. Il y a donc rarement une réaction dès le premier contact du patient avec le médicament dans les hypersensibilités allergiques.

Les immunoglobulines E (IgE) sont responsables le plus souvent des réactions allergiques immédiates de type I de la classification de Gell & Combs (anaphylaxie), les immunoglobulines G (IgG) sont le plus souvent responsables des réactions de type II et III et les lymphocytes T sont impliqués dans la plupart des réactions allergiques retardées de type IV (cf. figure 1).

Les réactions d'hypersensibilités allergiques médicamenteuses ne se limitent donc pas aux anaphylaxies IgE médiées (cf figure 1) cependant les allergies médicamenteuses de type II et III sont plus rares que les allergies médicamenteuses de type I et IV.

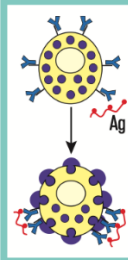
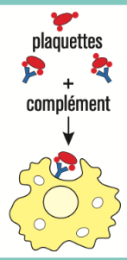
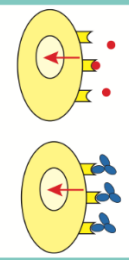
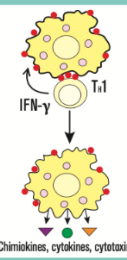
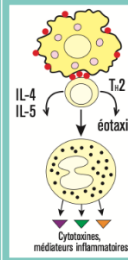
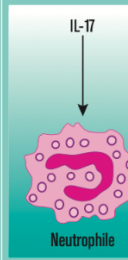
CLASSIFICATION DES MALADIES ALLERGIQUES (ET AUTO-IMMUNES) SELON GELL & COOMBS							
TYPE I	TYPE II		TYPE III	TYPE IV			
IgE	IgG		IgG	CD4 Th1	CD4 Th2	CD4 Th17	CD8 cytotoxique
Ag solubles	Ag cellulaires ou matriciels	Récepteurs cellulaires	Ag solubles	Ag solubles	Ag solubles		Ag cellulaires
Mastocyte	Complément, phagocytes, NK	Ac altérant la signalisation	Complément, phagocytes	Macrophages	Éosinophiles	Neutrophiles	Cytotoxicité
							
EXEMPLES DE MALADIES							
Rhinite, asthme, anaphylaxie	Réaction transfusionnelle, anémie hémolytique	Thyroidite, myasthénie	Lupus érythémateux, maladie sérique	Rejet de greffes, arthrite, diabète psoriasis (intradermoréaction à la tuberculine)	Asthme chronique, rhinite chronique, eczéma atopique	Psoriasis, polyarthrite, sclérose en plaques, maladie de Crohn	Rejet de greffes, diabète de type I, eczéma de contact, vitiligo, pelade
ALLERGIES AUX MÉDICAMENTS							
Choc anaphylactique	Cytopénie médicamenteuse		Vascularite immuno-allergique, pseudo-maladie sérique	Exanthème, DRESS	DRESS	Pustulose exanthématique	Nécrolyse épidermique, Syndrome de Lyell/syndrome de Stevens-Johnson

Figure 1 : Classification de Gell & Comb réactualisée (4)

L'hypersensibilité immédiate, principalement médiée par les IgE, les mastocytes et les basophiles principalement, se caractérise par des symptômes d'installation rapide après le contact avec le médicament (quelques minutes à une heure). Elle peut engendrer des symptômes allant de l'érythème au choc anaphylactique en passant par le prurit, l'urticaire, les œdèmes, la dyspnée et diverses manifestations digestives ...

Le choc anaphylactique est la manifestation la plus grave qui peut survenir avec l'hypersensibilité immédiate. Elle se caractérise par la chute brusque de la pression artérielle (jusqu'à la perte de connaissance) et/ou l'atteinte d'au moins deux organes, par exemple, poumons (asthme) et peau (prurit, œdème).

L'hypersensibilité immédiate sera explorée par les tests cutanés : Prick-tests et IDR ainsi que les tests biologiques : dosage d'IgE spécifique et test d'activation des basophiles (TAB) si disponible pour le médicament en question.(4)(5)

L'hypersensibilité retardée, médiée principalement par les lymphocytes T, se manifeste par des symptômes plusieurs heures, plusieurs jours, voire plusieurs semaines après le dernier contact avec le médicament. Ces hypersensibilités peuvent atteindre de nombreux organes, mais la peau est la plus fréquemment atteinte. On parle alors de toxidermie allergique. Les symptômes les plus courants et les moins graves sont : des érythèmes associés ou non à un prurit et pouvant aller jusqu'à des formes plus graves avec formation de bulles, voire de décollements cutanés dans certains syndromes particuliers développés ci-dessous.

L'exanthème maculo-papuleux est la forme la plus courante, la plus bénigne et atteint rarement d'autres organes que la peau. Les antibiotiques de la famille des pénicillines sont la cause la plus fréquente de cette hypersensibilité retardée.

D'autres formes plus graves comme la nécrolyse épidermique toxique atteignent non seulement la peau mais aussi les muqueuses buccales, œsophagiennes et la cornée avec parfois d'importantes séquelles. Une autre forme grave, le DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), s'accompagne fréquemment d'atteintes organiques.

Le DRESS syndrome a une incidence inconnue sauf pour les antiépileptiques dont on sait qu'un individu sur 10 000 sera touché. Une augmentation de l'incidence est également observée entre certains médicaments et certains HLA (allopurinol et HLA-B 5 801 par exemple).(6)

Les symptômes sont très variables d'un individu à l'autre, il peut y avoir des cas très évocateurs avec une érythrodermie œdémateuse par exemple, mais également des symptômes plus

bénins comme un exanthème maculo-papuleux au départ qui va s'aggraver. L'évolution du syndrome est lente et dure quelques semaines vers une atteinte des organes internes avec une perturbation fréquente du bilan fonctionnel hépatique et rénal. Une atteinte des poumons et du cœur est possible et retrouvée dans une majorité des cas d'évolution fatale. (7)

Les DRESS sont caractérisés par la présence d'une éosinophilie sanguine ($>1500/\text{mm}^3$). Il apparaît de 2 à 6 semaines après l'introduction d'une nouvelle molécule et plus rapidement si le patient a déjà été en contact avec le médicament. Les médicaments les plus susceptibles d'engendrer ce syndrome sont les antiépileptiques, les antibiotiques de type sulfamides et pénicillines, ainsi que l'allopurinol.

La nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell est la plus grave des réactions retardées médicamenteuses. Elle a une mortalité d'environ 30 % et une incidence d'environ deux cas par million d'habitants. Les prédispositions sont relativement identiques à celles du DRESS syndrome au niveau génétique avec une incidence du HLA auquel il faut rajouter un risque accru en cas d'immunodépression. Les médicaments sont responsables de 70 % des cas de nécrolyse toxique et dans les autres cas, la cause est difficile à déterminer, mais les médicaments sont en général un facteur de risque.

La nécrolyse se caractérise par une perte d'épithélium chez le patient rappelant l'aspect d'un grand brûlé.

Il existe trois stades de nécrolyse en fonction de la surface de peau atteinte : syndrome de Stevens-Johnson ($<10\%$ de la peau décollée), syndrome de chevauchement (entre 10 et 30 %), syndrome de Lyell ($>30\%$). La nécrolyse est susceptible d'atteindre toutes les muqueuses et notamment les muqueuses bronchique et œsophagienne qui sont des facteurs de mauvais pronostic.

Au niveau biologique, une lymphopénie importante est toujours présente et peut s'accompagner d'une neutropénie qui entraîne un pronostic défavorable. Les médicaments les plus souvent impliqués sont les mêmes que pour les DRESS.(8)

L'hypersensibilité retardée aux médicaments est explorée via des IDR et des patchs tests au niveau cutané ainsi que par des tests de prolifération lymphocytaire ou des tests ELISPOT au niveau biologique.(9)

1.1.2. Les réactions d'hypersensibilité non allergiques

Les réactions d'hypersensibilité non allergiques peuvent mettre en jeu des réactions du système immunitaire, mais il s'agit alors de réactions non spécifiques mettant en jeu l'immunité innée. En effet, dans ce cas, des immunoglobulines et des lymphocytes T sont activés sans détection spécifique du médicament. Les médicaments étant des éléments « étrangers » au corps humain, ils peuvent induire un effet pro-inflammatoire pouvant accentuer les réactions chez les individus déjà fragiles comme les patients sous immunothérapie. (2)

Les réactions d'hypersensibilités non allergiques peuvent également être déclenchées par l'activation des cellules effectrices de l'inflammation directement provoquée par le médicament grâce à ses propriétés pharmacologiques. C'est le cas notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). L'objectif des AINS est de réduire l'inflammation en bloquant la cyclooxygénase 2 (COX 2), l'enzyme qui produit les prostaglandines inflammatoires notamment. Seulement, la plupart des AINS ne sont pas spécifiques de la COX 2 et vont également pouvoir inhiber la COX 1. Or, celle-ci produit des prostaglandines et des thromboxanes essentielles. L'inhibition de la COX par les AINS va donc induire une production accrue de leucotriènes inflammatoires responsables des réactions d'hypersensibilité non allergiques chez les sujets prédisposés (notamment les patients atteints du syndrome de Fernand Widal.

Les hypersensibilités non allergiques sont non spécifiques d'une molécule, mais plutôt d'une classe de médicaments, notamment pour les AINS. En effet, cette hypersensibilité de classe thérapeutique s'observe aussi avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) qui peuvent entraîner des angioœdèmes majeurs avec atteinte laryngée dans 1 à 7 cas pour 1000 à cause de l'augmentation de la bradykinine. (10)(11)

Ces réactions médicamenteuses non allergiques représentent 90 % des réactions engendrées par les médicaments et sont dans la grande majorité des cas, bénignes.

Un patient qui présente une réaction suite à l'utilisation d'un médicament sera dit hypersensible jusqu'à la réalisation d'explorations allergologiques qui permettront de déterminer, avec l'aide

de la littérature, l'imputabilité du médicament dans la réaction. Le diagnostic d'allergie pourra seulement se faire après ces étapes.

1.2. Épidémiologie

Les effets indésirables des médicaments touchent 10 à 20 % des patients hospitalisés. Les hypersensibilités médicamenteuses représentent environ 30 % de ces effets indésirables.(12) Environ 15 % des patients hospitalisés présentent un effet secondaire à un médicament et que 7 % font une réaction sévère. Il faut tout de même noter que ces effets indésirables ont tendance à être sous-déclarés auprès des centres de pharmacovigilance alors que l'on surestime les allergies par un diagnostic peu précis.(13)

En effet, les réactions d'hypersensibilité allergiques représentent seulement 2 % des réactions. Certaines classes de médicaments sont plus impliquées que d'autres. Les antibiotiques sont les plus susceptibles de provoquer des réactions, notamment les beta-lactamines avec l'amoxicilline qui provoque des réactions chez 5 % des patients exposés (14). La seconde classe de médicaments responsable de réactions d'hypersensibilités sont les produits de contraste iodés dont les formes ioniques (Hexabrix® (n'est plus utilisé) par exemple) produisent des réactions chez 12 % des patients et ne sont presque plus utilisées aujourd'hui (15). Les autres classes médicamenteuses responsables de consultations en allergologie sont les antalgiques, les AINS et les curares.

1.3. Exploration des hypersensibilités médicamenteuses

Les hypersensibilités médicamenteuses sont explorées à partir de l'interrogatoire du patient qui n'a pas toujours des souvenirs précis, donc les symptômes sont souvent difficiles à interpréter. C'est pourquoi il est important d'avoir des méthodes simples, efficaces, fiables et avec une balance bénéfice risque la plus faible possible pour la sécurité du patient. Ces différents tests vont donc permettre de confirmer l'allergie, rechercher une éventuelle réactivité croisée et une alternative thérapeutique.

1.3.1. Anamnèse

L'anamnèse est la première étape de l'exploration des hypersensibilités médicamenteuses et la plus importante, car elle va permettre d'orienter sur le type de réaction. L'interrogatoire précise la temporalité et détaille les médicaments administrés.(16) Ces informations vont permettre à l'allergologue d'établir un lien entre la réaction survenue de la réaction et un médicament pour éventuellement prescrire des explorations cutanées, biologiques, voire un test de réintroduction. Pour cela, l'allergologue peut s'appuyer sur les données de la pharmacovigilance, notamment pour l'imputabilité bibliographique) car elle répertorie les différentes réactions survenues avec les médicaments au niveau mondial. Plus une molécule est répandue, plus les déclarations sont nombreuses et donc plus les différents effets secondaires seront connus. Il sera donc plus facile pour le praticien de faire le lien dans sa pratique. Par exemple, la temporalité dans l'apparition d'exanthème cutané suite à la prise d'AINS ainsi que le nombre de prises avant la survenue des symptômes sont des indices pour l'allergologue.

Le problème qui peut survenir lors de l'anamnèse est le délai entre l'apparition des symptômes et la prise en charge du patient. En effet, dans l'unité d'allergologie du CHU d'Angers, les délais de prise en charge sont autour de six mois. De plus, certains patients ne sont adressés en allergologie qu'après plusieurs années. ; ils peuvent donc avoir des souvenirs qui se dégradent,

il en est parfois de même pour la réponse immunitaire du sujet. Les réponses peuvent être floues et imprécises, c'est pourquoi il faut tout de même rester prudent lors des tests et lors de la décision de réintroduire certains médicaments.(17)(18)

1.3.2. Tests cutanés

Il existe trois types de tests cutanés utilisés dans l'exploration des allergies médicamenteuses : Les Prick-tests (PT), les Intra-Dermo Réactions (IDR) et les patch-tests.

Ces tests peuvent mettre en évidence une allergie, mais ne sont pas toujours assez fiables pour l'infirmier (faible valeur prédictive négative en particulier dans l'HSR).

L'avantage de ces trois types de tests, c'est qu'ils sont faciles à réaliser et présentent peu de risques d'induire une réaction systémique lors de leur réalisation sauf en cas de choc anaphylactique majeur ou de toxidermie sévère. On peut donc en réaliser un grand nombre sur le patient au cours d'une même séance.

a) Les Prick-tests

Ce type de test cutané est réalisé à la suite de l'interrogatoire du patient. Il permet de mettre en évidence une réaction d'hypersensibilité immédiate.(18) Il(19)(18) vise à montrer indirectement l'activation des mastocytes cutanés en présence de l'allergène testé. S'il existe des IgE spécifiques de ce médicament à leur surface, les mastocytes activés vont dégranuler et libérer des médiateurs. Ceux-ci sont à l'origine de la réaction clinique qui se caractérise par un prurit, un œdème et une rougeur facilement visibles et se traduisent par une papule rouge et prurigineuse sur la peau, notamment là où le PT au médicament a été réalisé. Il est important de mesurer la taille de cette papule et de la comparer aux témoins négatifs et positifs avant de pouvoir affirmer que le PT est positif. Ces PT peuvent être réalisés pour tout type d'allergènes, qu'ils soient alimentaires, aériens ou dans notre cas médicamenteux. Il n'existe pas de batterie standard pour les tests aux médicaments, à l'inverse de ce qui existe pour les aéroallergènes ou les hyménoptères les plus courants. Ces batteries contiennent une concentration d'allergène définie, ce qui permet une reproductibilité des tests. Avec les médicaments, il est difficile de produire ces batteries en raison de problèmes de stabilité notamment.

Comme le principe du test repose sur la libération par le mastocyte activé de médiateurs de l'inflammation et notamment de l'histamine, il est important de préciser au patient qu'il ne doit pas prendre d'antihistaminique quelques jours avant le test (selon la $\frac{1}{2}$ vie de l'anti-H1).

Le test est généralement réalisé sur la face antérieure de l'avant-bras, car la peau est plus fine et moins susceptible d'avoir une pilosité importante. (Figure 2)

Une goutte d'un allergène sera déposée sur la peau dans laquelle on va planter la lancette pour faire pénétrer l'allergène dans la partie superficielle de l'épiderme.

Un prick test avec un témoin positif, l'histamine le plus souvent, est systématiquement réalisé. On pourra alors comparer les autres tests à ce témoin positif. En outre, il est recommandé de réaliser un témoin négatif, souvent avec du sérum physiologique (utilisé pour la dilution des médicaments) pour écarter des faux positifs liés à un dermographisme.

Si la personne réagit peu à l'histamine, il y a de fortes chances que les autres réactions soient également faibles. C'est une aréactivité ou hyperréactivité cutanée qui peut être engendrée par un délai trop court d'arrêt des antihistaminiques ou par la prise de psychotropes. Les corticoïdes à forte dose ou d'immunosuppresseurs au long cours altèrent surtout la réactivité des tests cutanés pour l'exploration de l'HSR

Une fois toutes les gouttes déposées et toutes les piqûres réalisées, on attend vingt minutes avant de mesurer la taille de la papule et de l'érythème -là où est déposé l'allergène – et de la comparer avec les témoins positifs et négatifs.

Une positivité du prick-test n'est pas toujours synonyme d'allergie. Par exemple, la vancomycine qui entraîne des tests cutanés faussement positifs lorsqu'elle n'est pas assez diluée, elle induit alors une dégranulation mastocytaire non spécifique.(20)

Les prick-tests sont très bien supportés par la majorité des patients, car une quantité infime d'allergène (de l'ordre du femtolitre) est utilisée. De plus, la possibilité de réaction importante et généralisée est exceptionnelle en raison du faible risque de passage systémique des allergènes tests sur la peau. Aucun décès n'a été rapporté suite à un PT. Les réactions systémiques rapportées durant les TC aux médicaments sont essentiellement liées à la pratique de tests à l'amoxicilline chez des sujets adressés pour anaphylaxie sévère (grade 3-4 de Ring et Messmer). Cependant, il est tout de même nécessaire de disposer de médicaments d'urgence lors de la réalisation de ces tests pour parer à la survenue d'un éventuel accident (adrénaline, salbutamol, antihistaminique, corticoïde). Beaucoup de ces tests sont réalisés dans des cabinets d'allergologie de ville qui ne disposent pas de service de réanimation à

proximité, ce qui montre la grande utilisation de ces tests et son risque faible pour un apport diagnostique fort.

b) Les IDR

Les IDR sont des tests qui sont plus sensibles pour l'exploration d'allergie médicamenteuse immédiate et retardée. Ainsi, ces tests permettent de tester des doses croissantes de principes actifs, sous réserve de leur disponibilité par voie injectable. Les IDR sont pratiquées à la suite des prick-tests quand cela est possible.

Les IDR sont surtout connues des non-allergologues pour évaluer l'immunité retardée des patients vis-à-vis de la tuberculine. Elles peuvent être réalisées chez tout type de personne avec les mêmes réserves que pour les prick-test en termes de réactivité. Il faut cependant noter qu'une personne pusillanime, comme par exemple un enfant qui s'agite lors de la réalisation des IDR, rendra difficile leur réalisation et interprétation.

Le test peut être réalisé sur la face interne de l'avant-bras, du bras ou sur la partie supérieure du dos du patient.

L'injection de produit est réalisée dans la partie superficielle du derme en faisant une petite papule avec un aspect en peau d'orange. Une IDR avec un témoin négatif est réalisée avec le solvant utilisé pour solubiliser les produits et qui est très souvent le chlorure de sodium à 9‰. L'IDR à l'histamine n'est plus réalisée pour faire figure de témoin positif (non disponible), c'est le diamètre du prick test à l'histamine qui est utilisé.

Une fois l'injection réalisée, il est important de noter le diamètre de chaque papule d'injection (Pi). Le test sera lu au bout de 20 minutes et l'on notera de nouveau le diamètre de chaque papule et la présence d'un érythème. Il s'agira ensuite de comparer les diamètres. Les avis divergent sur la différence qui détermine une positivité du test : soit un diamètre qui a doublé par rapport au diamètre initial, soit une augmentation du diamètre de 3 mm par rapport au diamètre du témoin négatif. Dans tous les cas, un œil expert sera capable de rapidement déterminer une positivité et si le doute persiste, il faut mieux refaire le test que de risquer une réaction avec une dose supérieure.

Les doses de principes actifs utilisés lors de ces tests sont graduelles. Les IDR sont pratiquées à de faibles concentrations. Puis en l'absence de réaction, l'allergologue augmente toutes les 20 minutes la concentration de puissance de 10 jusqu'à atteindre la concentration maximale

jugée non irritante. La concentration irritante est la dose pour laquelle on observe une augmentation de la papule chez tous les individus, y compris ceux non allergiques. (cf. figure2) Cette concentration irritante n'est pas déterminée précisément pour tous, notamment pour les médicaments les plus récents.

Antimicrobial drug	Full-strength concentration	NIC (as dilution from full-strength concentration)
Cefotaxime	100 mg/mL	10^{-1}
Cefuroxime	100 mg/mL	10^{-1}
Cefazolin	330 mg/mL	10^{-1}
Ceftazidime	100 mg/mL	10^{-1}
Ceftriaxone	100 mg/mL	10^{-1}
Tobramycin	80 mg/2 mL	10^{-1}
Ticarcillin	200 mg/mL	10^{-1}
Clindamycin	150 mg/mL	10^{-1}
Gentamicin	40 mg/mL	10^{-1}
Cotrimoxazole	80 mg/mL	10^{-2}

Figure 2 : Exemple de concentrations non-irritantes de médicaments (21)

Dès qu'une IDR est jugée positive en raison de l'augmentation de la taille de la papule et de l'apparition d'un halo érythémateux, les tests sont stoppés et la personne est considérée allergique au produit testé sous réserve que les concentrations non irritantes soient connues. Les concentrations sont utilisées de manière graduelle, car les IDR par rapport aux prick-tests ou patch-tests présentent un risque plus important d'anaphylaxie et de réactivation d'une toxidermie pour le patient. Il faut donc être très prudent et avoir bien interrogé le patient en amont pour déterminer la sévérité de la réaction. Plus les réactions antérieures sont graves et plus la concentration initiale du test sera faible.

c) Les patch-tests

Les patchs-tests ou tests épicutanés sont très importants pour les hypersensibilités retardées aux médicaments ainsi que pour les médicaments qui ne sont pas disponibles sous la forme injectable et ne permettent donc pas de réaliser des IDR.

Le principe du patch-test est d'appliquer sur la peau la molécule à tester sous une forme qui permet aux cellules de l'immunité de réagir facilement. On attend une réaction le plus souvent entre 6 et 96 h, voire plus, après la pose du patch.

Comme les tests se font au niveau de la peau, les composés liposolubles sont les plus susceptibles de pénétrer facilement les couches de l'épiderme contrairement aux molécules hydrosolubles. De même, plus les molécules sont de poids moléculaire élevé (>500 Da), plus il est difficile de traverser la peau (par exemple, la bléomycine). (22)

Le vecteur le plus adapté, quel que soit le log de P de la molécule à tester, est la paraffine blanche sauf pour quelques molécules pour lesquelles on préfère l'éthanol (par exemple, les dérivés stéroïdiens). (23)(24)

La concentration de médicament appliquée sur la peau doit être suffisante pour déclencher une réaction du système immunitaire, mais ne doit pas dépasser le seuil de toxicité ou dose irritante comme pour les IDR. Dans ce cas, l'interprétation du test est compromise, car des faux positifs sont courants. (ex bétadine iodée pure)(25)

Les médicaments étant généralement présents sur le marché sous forme de comprimés ou de gélules et non sous forme pure, il est recommandé pour la préparation du test de broyer le produit dans un mortier. Une fois l'opération réalisée, la poudre obtenue sera mélangée à son vecteur (paraffine). On utilise souvent une proportion de 30 % poids/poids entre la poudre et le vecteur. L'avantage d'utiliser le comprimé entier est que le patient prend également tout le comprimé lors de son traitement et il se peut qu'il ne soit pas sensibilisé au principe actif, mais à un des excipients présents dans le comprimé.(24)

Les patchs sont généralement disposés dans le haut du dos du patient. Le médicament à tester est déposé dans une cupule en aluminium ou en plastique collée de manière hermétique sur la peau. De l'éther est parfois utilisé pour enlever les graisses naturellement présentes sur l'épiderme afin de favoriser l'adhésion des adhésifs qui recouvrent les patchs.

La lecture se fait généralement de 48 à 72 h après la pose. Il faut noter que les patchs doivent être enlevés avant la lecture pour que la réaction se développe pleinement au contact de l'air.

1.3.3. Tests sanguins

Pour détecter une hypersensibilité, il est possible de pratiquer des tests biologiques. Il s'agit d'analyses réalisées à partir d'échantillons sériques le plus souvent ou de sang total.

a) Hypersensibilités immédiates

Pour les hypersensibilités immédiates, on explore la réponse humorale le plus souvent :

- Pour explorer les hypersensibilités de type I médiées par des IgE spécifiques d'un allergène, on mesure le plus souvent des IgE sériques spécifiques du médicament incriminé. Cependant, peu de tests d'IgE anti-médicament sont disponibles, le plus gros fournisseur mondial de tests est ThermoFischer qui ne propose que 12 tests de dépistage d'IgE anti-médicaments (immunoCap). C'est une technique très limitée à certains médicaments courants et disponibles, notamment les pénicillines et certains curares.(26)
- Il est possible de réaliser des tests d'activation des basophiles ou TAB dans certains laboratoires spécialisés. Ceux-ci consistent à recréer la dégranulation en présence du médicament. La libération in vitro des médiateurs dont l'histamine, était alors mesurée. Cette mesure était auparavant réalisée par le test d'histamino-libération leucocytaire. Cette technique tend à être abandonnée au profit de tests d'activation des basophiles avec cytométrie de flux pour analyser une fluorescence d'anticorps marqués, dirigés le plus souvent contre le CD63 qui est le marqueur d'activation principal des basophiles. Les basophiles ne représentant qu'un faible pourcentage des leucocytes (0,2 %) qui sont eux-mêmes minoritaires dans le sang, il est important de les marquer pour les isoler. Il sera alors possible de les mettre en présence de l'allergène à tester. Ces tests

n'ont pas de valeur diagnostique, mais bien d'orientation et de détermination d'une sensibilité du patient à un allergène donné. La sensibilité et la spécificité dans l'exploration des allergies médicamenteuses est perfectible.(27)

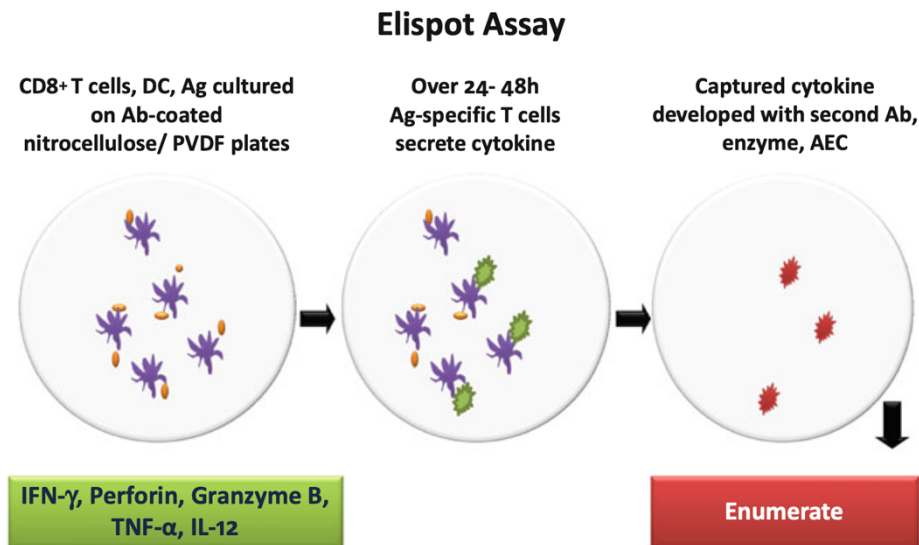
b) Hypersensibilités retardées

Pour les hypersensibilités retardées, la réponse est avant tout cellulaire :

Les mécanismes d'hypersensibilités retardés reposent sur l'activation le plus souvent du lymphocyte T, en particulier les hypersensibilités de type IV responsables parfois de toxidermies sévères (Lyell, DRESS).

Pour explorer ces toxidermies, de rares laboratoires mettent à disposition des tests de transformation lymphocytaire (TTL) en présence du médicament suspecté. Le principe du test repose sur la multiplication des lymphocytes T mémoires en lymphoblastes lors d'une nouvelle exposition à l'allergène. Qui dit multiplication, dit réplication, et donc synthèse d'ADN. La TTL va donc mesurer cette synthèse en intégrant une base nucléotidique marquée dans le milieu de culture (souvent la thymidine tritiée). Il est à noter la disparition de cette technique remplacée par la cytométrie en flux. Cette culture cellulaire se fait dans un milieu contenant l'antigène à tester pendant une durée de 4 à 7 jours. La culture est réalisée à partir d'un échantillon sanguin ou un LBA (si suspicion de pneumopathie médicamenteuse) après une centrifugation pour isoler les cellules mononuclées qui nous intéressent. C'est donc un test relativement long qui n'a de valeur qu'intégré dans une prise en charge globale de l'hypersensibilité du patient.

Une autre technique appelée ELISPOT (cf. figure 3) est devenue le gold standard en recherche lors des essais cliniques des médicaments. Cette technique permet de mesurer quantitativement certains paramètres d'activation des lymphocytes T. C'est une technique très puissante, car elle permet de mesurer des quantités très faibles de cytokines comme l'interféron-gamma notamment, libéré par les lymphocytes T lors de leurs activations. L'ELISPOT fonctionne sur le principe des tests ELISA mais elle permet de détecter une cellule parmi 10 000 voire 1 000 000 ce qui est 20 à 200 fois plus sensible qu'un ELISA classique. (Figure 4)



ELISPOT assay principle. A monoclonal antibody for specific cytokine is pre-coated onto a polyvinylidene difluoride (PVDF)-backed microplate. CD8+ T cells are pipetted into the wells along with DCs and individual peptides and the microplate is placed into a humidified 37 °C CO₂ incubator for a period ranging from 24 to 48 h. During incubation, the immobilized antibody binds the cytokine secreted from the cells. After washing, a detection antibody specific for the chosen analyte is added to the wells. Following the washes, enzyme conjugated to streptavidin is added and a substrate is added. A colored precipitate forms, according to the substrate utilized, and appears as spot at the sites of cytokine secretion, with each individual spot representing a single producing cell

Figure 3 : Principe du test ELISPOT (23)

1.3.4. Tests de réintroduction

Les tests de provocation (TP) consistent en la réintroduction par voie orale ou injectable, et plus rarement respiratoire du médicament. Ils sont réalisés à la fin du processus d'exploration des hypersensibilités. Ils vont permettre de déterminer si la prescription du médicament suspecté au départ est possible. Dans le cas contraire, une alternative sera recherchée. C'est le seul test qui permet d'affirmer ou d'infirmer une hypersensibilité à une molécule. En effet, ce test est le seul pendant lequel le patient va pouvoir prendre une dose thérapeutique totale s'il ne présente pas de réaction au cours du test. La réintroduction du médicament se fait dans un service de soins rodé à la pratique des TP, disposant d'un charriot d'urgence et à proximité d'un service de réanimation pour la prise en charge du patient en cas d'exceptionnelle anaphylaxie survenant au cours du test. L'utilisation des tests cutanés en amont permet de réduire ce risque même s'il n'est pas nul au vu de la dose utilisée.

Aucun TP ne sera réalisé si des tests cutanés « clairement positifs » ou une biologie explicitement positive en amont ont été observés, car le risque de réaction anaphylactique ou de toxidermie est présent, et donc non éthique. Le TP ne sera réalisé que si les autres tests sont négatifs, douteux ou non interprétables et que le médicament est jugé important dans la prise en charge du patient.

Le patient va prendre plusieurs doses croissantes de la molécule mise à l'épreuve. La somme des doses représente au maximum une dose thérapeutique normalement prescrite. Les prises sont espacées d'une durée variable pouvant aller de quelques dizaines de minutes à plusieurs jours.(28)

Une fois la dose totale administrée, le patient est gardé en observation sur une durée variable en fonction du type d'allergie (immédiate ou retardée), puis le test est validé si aucune réaction n'est déclenchée. Si le patient ne présente pas de réaction à la fin du test, on estime qu'il ne présente pas d'hypersensibilité à la molécule. Celle-ci pourra donc être utilisée en thérapeutique, car les TP ont en général une bonne valeur prédictive négative.(29)

Ces TP sont très utiles pour les hypersensibilités immédiates, en effet, un patient qui ne réagit pas dans les trois heures suivant la prise de la dose complète pourra utiliser la molécule testée. Pour les réactions retardées, il est recommandé d'attendre au moins 72 heures pour déterminer l'absence de réaction. Les TPO pour les réactions retardées sont beaucoup moins standardisés que ceux utilisés pour les réactions immédiates. Ces tests sont fréquemment prescrits pour les exanthèmes de faible gravité observés notamment pour l'amoxicilline et les produits de contraste iodés.

Une fois le test de provocation terminé, le patient peut ou non utiliser la molécule pour laquelle il est exploré. Cependant, certaines études ont montré que la plupart des patients, même après des TPO négatifs, avait une réticence à l'utilisation de la molécule testée. De plus, les praticiens de ville ont parfois eux-mêmes une réticence à prescrire à ces patients la molécule en question alors qu'aucun risque n'est présent. (30)

Il serait important d'apporter aux différents professionnels de santé davantage d'informations à ce sujet.

Dans la mesure où les molécules testées sont des médicaments courants et de première intention, il est fort probable que les patients auront besoin de les utiliser de nouveau dans leur vie. Il serait dommage d'utiliser d'autres médicaments parfois moins efficaces, plus toxiques et plus coûteux. (31)

1.4. Prévention secondaire et tertiaire du risque d'HS médicamenteuse

La plupart des hypersensibilités médicamenteuses sont des réactions immédiates dont le traitement est simple et consiste en l'éviction de la molécule responsable.

Si une réaction survient après l'introduction simultanée de plusieurs nouvelles molécules au patient, il est difficile de déterminer la molécule responsable. Plusieurs tests successifs sont alors nécessaires pour déterminer celles que l'on pourra continuer d'administrer et celles que l'on devra éliminer. C'est un processus long et contraignant qui peut poser problème, notamment lors des anesthésies en bloc opératoire (report d'intervention).

En fonction de la gravité des symptômes évoqués (prurit, œdème, choc anaphylactique), des traitements symptomatiques seront utilisés : antihistaminiques, corticoïdes ou encore adrénaline dans les cas les plus graves.

Dans la prise en charge plus globale des patients, il est intéressant de déclarer auprès des organismes les différents cas d'hypersensibilité découverts pour chaque molécule. Notamment auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance qui vont pouvoir compiler toutes ces informations avec la littérature déjà existante, et ainsi pouvoir alerter si une molécule en particulier sort du lot et est responsable de plus d'hypersensibilités que les autres dans une certaine classe pharmacologique. Ainsi de nouvelles recommandations pourront être établies pour privilégier une molécule plutôt qu'une autre.

Pour la prévention secondaire du patient, le médecin allergologue va lui délivrer une carte (cf. figure 4) qui va préciser les allergies dont le patient est atteint. Cette carte est à garder sur soi en toutes circonstances pour le patient qui devra la présenter lors des différentes visites médicales ou délivrance de médicaments. De plus, l'allergologue adresse une lettre au médecin traitant pour détailler le résultat de ses analyses et les allergies découvertes.

Figure 4 : Carte d'identité de l'allergique de l'unité d'allergologie du CHU d'Angers

Il serait intéressant d'avoir, via le DMP (dossier médical partagé), un moyen de rentrer, soit par le professionnel de santé, soit par le patient directement, une alerte indépendante des autorisations que donne ou non le patient aux différents professionnels de santé sur les allergies médicamenteuses. En effet, dans les comptes rendus, les différentes allergies sont notées. C'est l'objectif du DMP d'avoir facilement ces informations visibles par plusieurs professionnels. Aujourd'hui le patient doit autoriser tel professionnel à accéder aux comptes rendus, mais tous ceux susceptibles d'être impliqués dans la prise en charge n'y ont pas forcément accès (pharmacien, infirmières, spécialistes notamment).

Au niveau des pharmacies, il existe le DP (dossier pharmaceutique) qui contient les délivrances faites au patient lors des quatre derniers mois, mais celui-ci, ne permet pas d'intégrer une allergie médicamenteuse. Le seul moyen de noter une allergie pour le pharmacien est de l'écrire dans son logiciel de gestion d'officine qui est personnel. Si le patient change de pharmacie, alors l'information se perd et il y a un risque d'oubli dans la nouvelle pharmacie ou de déformation de l'information par le patient si celui-ci n'a plus sa carte d'allergie.

2. Analyse du parcours du patient adressé pour HS médicamenteuse

Pendant ma 5^e année hospitalo-universitaire de pharmacie en 2019, j'ai réalisé un stage au sein de l'unité d'allergologie du CHU d'Angers. Le service est composé de deux médecins à temps plein un médecin à temps partiel, cinq médecins attachés, six infirmières et trois secrétaires. L'unité d'allergologie dispose de cinq salles de consultation, six boxes pour la réalisation des tests et une salle d'attente avec un coin repas pour les patients qui doivent rester en observation la journée. Les unités d'allergologie étant peu nombreuses sur le territoire, les patients peuvent avoir à parcourir plusieurs centaines de kilomètres pour être pris en charge. Il est donc primordial que celle-ci soit optimale lors de leurs rendez-vous. Durant ce stage, j'ai pu participer à l'évaluation des pratiques du service dans un objectif d'amélioration. Cette évaluation a été menée conjointement avec les pharmaciens de la PUI du CHU d'Angers et notamment le Dr Vrignaud.

2.1. Méthodologie de l'évaluation

Dans cette partie, nous nous attacherons à présenter la démarche utilisée pour mener cet état des lieux. Le parcours du patient au sein du service a tout d'abord été analysé, ce qui a permis par la suite d'identifier les points critiques.

2.1.1. Description du Parcours du patient

Pour déterminer les points critiques de notre analyse, il faut d'abord comprendre le parcours du patient au sein de l'unité d'allergologie.

Les principales situations conduisant à une première consultation en allergologie pour hypersensibilité (HS) médicamenteuse sont les suivantes :

- réaction d'HS médicamenteuse en dehors de toute intervention chirurgicale sous anesthésie. Le patient est alors généralement adressé par son médecin traitant, son dentiste ou l'urgentiste. Ce cas concerne la majeure partie des patients pris en charge dans le service
- réaction d'HS lors d'une intervention chirurgicale avec anesthésie, réaction au cours d'une chimiothérapie, réaction à une péridurale chez la femme enceinte par exemple. Il s'agit de cas plus rares nécessitant alors une prise en charge prioritaire.

Dans le premier cas, c'est le patient en possession du courrier de son médecin qui contacte le service. Le secrétariat enregistre la demande de prise en charge et envoie une convocation au patient. Les délais de prise en charge sont alors d'environ six mois.

Dans le second cas, le service dans lequel est survenue la réaction d'hypersensibilité contacte directement l'unité d'allergologie et transmet le compte rendu opératoire. Le patient est alors pris en charge rapidement dans l'unité afin d'identifier la molécule en cause.

Le premier cas étant largement le cas nominal, le parcours patient que nous décrivons par la suite concernera uniquement ce cas.

Le jour de sa convocation, le patient est tout d'abord vu en consultation par le médecin allergologue qui réalise une anamnèse détaillée et dresse un bilan. Le médecin demande des explorations à réaliser sur le moment dans le service. Pour cela, il rédige les prescriptions d'examens biologiques sous la forme d'ordonnances classiques via le logiciel du CHU (xway) ou des tests cutanés sous la forme de fiches de batteries pour les tests cutanés les plus couramment pratiqués et classés par famille de molécules (par exemple batterie de tests cutanés aux céphalosporines (cf. figure 5)).

CEPHALOSPORINES						Pneumologie - Oncologie thoracique - Allergologie	
FO-1642 - Version2 Doc. lié en amont : PR-0498						24/07/2020	
						Page 1 sur 1	

Etiquette patient

Médecin prescripteur :

Nom de l'infirmière :

Histamine Prick (mm)		NaCl 9% IDR (mm)		Pi	Po/E	Prick-T. (mm)		IDR (mm)								Patch					
Concentration (mg/ml)						Groupe		2	20	0.02		0.2		2		20		Lecture à H	Lecture à H	Lecture à..... H	Lecture à..... H
C1G	1	CEFADROXIL (Oracefal) cp 500 mg				B	NH													5% vas	5% vas
	2	CEFAZOLINE Cefazoline 1g inj.				C	H			Pi	Po/ E	Pi	Po/ E	Pi	Po/ E	Pi	Po/E	mg/ml	mg/ml	20 mg/ml	20 mg/ml
C2G	3	CEFAMANDOLE Cefamandole 750 mg inj				C	NH											mg/ml	mg/ml	20 mg/ml	20 mg/ml
	4	CEFOXITINE Mefoxin 1g inj.				A	H											mg/ml	mg/ml	20 mg/ml	20 mg/ml
	5	CEFUROXIME Zinnat 750 mg inj.				A	H											mg/ml	mg/ml	20 mg/ml	20 mg/ml
C3G	6	CEFIXIME Oroken 200mg cp.				A	H													5% vas	5% vas
	7	CEFOTAXIME Claforan 2g inj.				A	H											mg/ml	mg/ml	20 mg/ml	20 mg/ml
	8	CEFPODOXIME Orelox 100mg cp.				A	H													5% vas	5% vas
	9	CEFTAZIDIME Fortum 250 mg inj.				A	H											mg/ml	mg/ml	20 mg/ml	20 mg/ml
	10	CEFTRIAXONE Rocephine 1g inj.				A	H											mg/ml	mg/ml	20 mg/ml	20 mg/ml
C4G	11	CEFEPIM Cefepim 2g inj.*				A	H*		*							*		mg/ml	mg/ml	20 mg/ml	20 mg/ml
C5G	12	CEFTAROLINE Zinforo 600mg inj.				A	H*		*							*		mg/ml	mg/ml	20 mg/ml	20 mg/ml
Brockow et al. ENDA/EACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013; Romano et al. J Allergy Clin Immunology In Practice.2018 Concentration pouvant être irritante Abréviations : Pi= Papule injection / Po= Papule observée/E= Erythème NH : non enregistré au CHU ANGERS- H : disponible au CHU / H* Sur demande particulière																				CONTROLE NEGATIF	

1. DESTINATAIRES POUR APPLICATION : Médecins et infirmières de l'unité d'allergologie

Page 1 sur 1

Figure 5 : Exemple de la batterie de tests céphalosporines

Ces fiches de batterie de tests comprennent les différents tests cutanés possibles (PT, IDR, patchs), les différentes molécules couramment testées (antibiotiques, produits de contraste ou antalgiques par exemple) ainsi que les concentrations à tester. Le médecin surligne quelle molécule il souhaite tester, avec quels tests et à quelle concentration et s'il souhaite une ou plusieurs lecture(s) retardée(s) et avec quel délai. Ces fiches sont alors jointes au dossier patient. Cette prescription est transmise aux infirmières afin qu'elles réalisent les tests prescrits. Il peut s'agir de tests cutanés et/ou biologiques. Pour les tests biologiques, le prélèvement se fait dans un box et le patient peut ensuite quitter le service si aucun autre examen n'est requis. Si des tests cutanés sont nécessaires, les infirmières préparent les médicaments en fonction de la prescription et seulement si les médicaments à tester sont

disponibles dans la pharmacie du service. Si les médicaments à tester ne sont pas disponibles immédiatement (ex chimiothérapie) ou si le bilan est très long (ex bilan > 1H), le patient rentre chez lui et sera convoqué ultérieurement pour la réalisation des tests cutanés. Il faudra alors en amont de cette seconde convocation commander les médicaments auprès de la pharmacie du CHU, ou bien fournir au patient une ordonnance pour une dispensation en officine de ville. La plupart des médicaments commandés spécialement pour le patient devront être stockés dans le service jusqu'à utilisation.

En revanche, si tous les médicaments prescrits pour les tests cutanés sont disponibles et que la charge de travail des IDE le permet, elles peuvent les préparer sur le moment et les réaliser directement sur le patient.

Pour préparer ces tests, les infirmières s'aident de la fiche de batterie de tests complétée par le médecin et des fiches de protocole de dilutions pour les médicaments injectables les plus couramment testés.

Une fois les médicaments prêts pour les tests, le patient est amené dans un box pour réaliser les tests cutanés. Quand le temps d'attente du test est écoulé, l'infirmière mesure le test et note sur la fiche de batterie de tests le résultat (ex : diamètre de la papule et de l'érythème au site de l'IDR aux céphalosporines testées à T0 et après 20 minutes).

Sous réserve d'un test cutané négatif, un test de réintroduction peut être proposé au patient. Dans ce cas, ce nouveau test est réalisé le plus souvent lors d'un autre rendez-vous, car ce test nécessite une surveillance qui mobilisera un box et du temps médical et paramédical pour la surveillance, pendant plusieurs heures. Ces tests de provocation nécessitent en effet l'administration de plusieurs doses à intervalles réguliers, surveiller le patient et le traiter en cas de réactions. Ces tests de réintroduction nécessitent donc une préparation des doses et une disponibilité du personnel pour la surveillance du patient sur une journée ou une demi-journée en fonction du cas.

Une fois toutes les explorations réalisées et les résultats interprétés, le patient est déclaré allergique ou non à une ou plusieurs molécules. Dans tous les cas, un courrier est transmis au médecin ayant adressé le patient. Celui-ci reprend la prise en charge et les résultats des investigations menées. Si l'allergie est confirmée, une carte d'« allergie médicamenteuse » est délivrée au patient et le cas est déclaré à la pharmacovigilance. Idéalement, les comptes rendus sont également ajoutés au DMP du patient.

2.1.2. Points critiques

À la suite de l'analyse du parcours du patient, on constate que celui-ci est long et que beaucoup d'étapes sont nécessaires. Certaines de ces étapes sont plus sensibles que d'autres pour la sécurité du patient. C'est pourquoi, lors de l'audit mené en 2018 conjointement avec le Dr Vrignaud, nous nous sommes concentrés sur certaines étapes qui sont détaillées ci-dessous.

a) La prescription

Tout d'abord, la prescription par le médecin : celle-ci se doit d'être claire, compréhensible pour tous et traçable pour le patient, le pharmacien qui délivre les médicaments et/ou les IDE qui réalisent les tests afin d'éviter des erreurs et de pouvoir rapidement questionner le médecin en cas de doute. C'est une étape primordiale, car une erreur peut générer :

- la réalisation de tests en réalité non demandés par le médecin,
- des modalités de tests non respectées (erreur de concentration par exemple),
- des faux positifs ou des faux négatifs,
- plus grave encore, des réactions d'anaphylaxie lors des tests cutanés ou TP.

Cette étape est donc critique et est de la responsabilité du médecin. Une prescription adéquate évite une perte de temps pour les IDE, des erreurs d'interprétation des consignes et sécurise la prise en charge du patient.

Ces fiches sont primordiales pour la bonne réalisation des tests, car elles permettent d'être efficace et fiable sur les concentrations à tester pour la reconstitution des médicaments. Ces fiches comportent le nom commercial et la DCI du médicament pour faciliter le travail de l'IDE et éviter les confusions avec des noms proches.

Sur ces fiches apparaissent les dilutions à tester pour chaque molécule en fonction du patient.

b) Préparation des tests

La préparation des tests cutanés par les infirmières est également une étape critique. De nombreux paramètres rentrent en ligne de compte afin que celle-ci soit correctement réalisée :

- bonne réalisation de la dilution (méthodologie), avec du matériel adéquat
- conditions de réalisation (hygiène, concentration, interruption de tâche...),
- traçabilité de la réalisation.

C'est une étape cruciale qui doit être sûre, standardisée donc répétable afin d'assurer la sécurité et la fiabilité des tests.

c) Stockage des médicaments

Un maximum de médicaments doit être disponible dans le service pour pouvoir réaliser dans la mesure du possible, les tests à la suite de la consultation. Il faut donc un espace de stockage pratique avec un bon suivi des péremptions et un rangement efficient intégrant les contraintes de stockage particulières de certains médicaments (exemple : Celocurine se conserve entre +2° et +8 °C).(33)

d) Traçabilité

La traçabilité des médicaments et des différentes préparations sont primordiales jusqu'à leur administration au patient. En cas de réaction du patient, il est important de savoir exactement ce qui a été donné (médicament, marque, quantité) mais également qui a administré le produit. Toutes ces informations sont utiles afin d'éviter les erreurs ou dans le cas d'une erreur de pouvoir faire une étude rétrospective et d'identifier la/les causes.

2.2. Évaluation des points critiques

En s'appuyant sur l'audit mené en 2018, nous avons mis au jour les difficultés rencontrées sur les différents points critiques vu précédemment.

2.2.1. La prescription

La prescription est ajoutée au dossier du patient avant d'être transmise aux infirmières. Les prescriptions médicales sont manuscrites et sont parfois incomplètes, imprécises ou sujettes à interprétation, notamment au niveau des dilutions à injecter au patient.

Il a été constaté que les infirmières doivent régulièrement faire appel au médecin pour clarifier la prescription au niveau du dosage, ou bien du médicament à tester. Par ailleurs, la prescription n'est pas toujours signée, ce qui occasionne une perte de temps pour retrouver le prescripteur en cas de doute.

Sur certaines prescriptions plus spécifiques, un manque d'information est parfois constaté. Par exemple, un solvant de dilution autre que le chlorure de sodium à 0,9 % ou une modalité d'injection particulière (injection lente du produit, notamment en cas de TP à la vancomycine).

2.2.2. Préparation des tests

Les tests cutanés sont réalisés par des infirmières qui ne sont pas formées à la préparation des médicaments en dehors d'un usage thérapeutique (pas de notion de galénique, stabilité des médicaments, solubilité). La transmission du savoir-faire se fait le plus souvent par imitation des infirmières plus anciennes au sein du service sans véritable procédure écrite. Voici un exemple de préparation d'IDR à partir de médicament injectable (cf. figure 6).

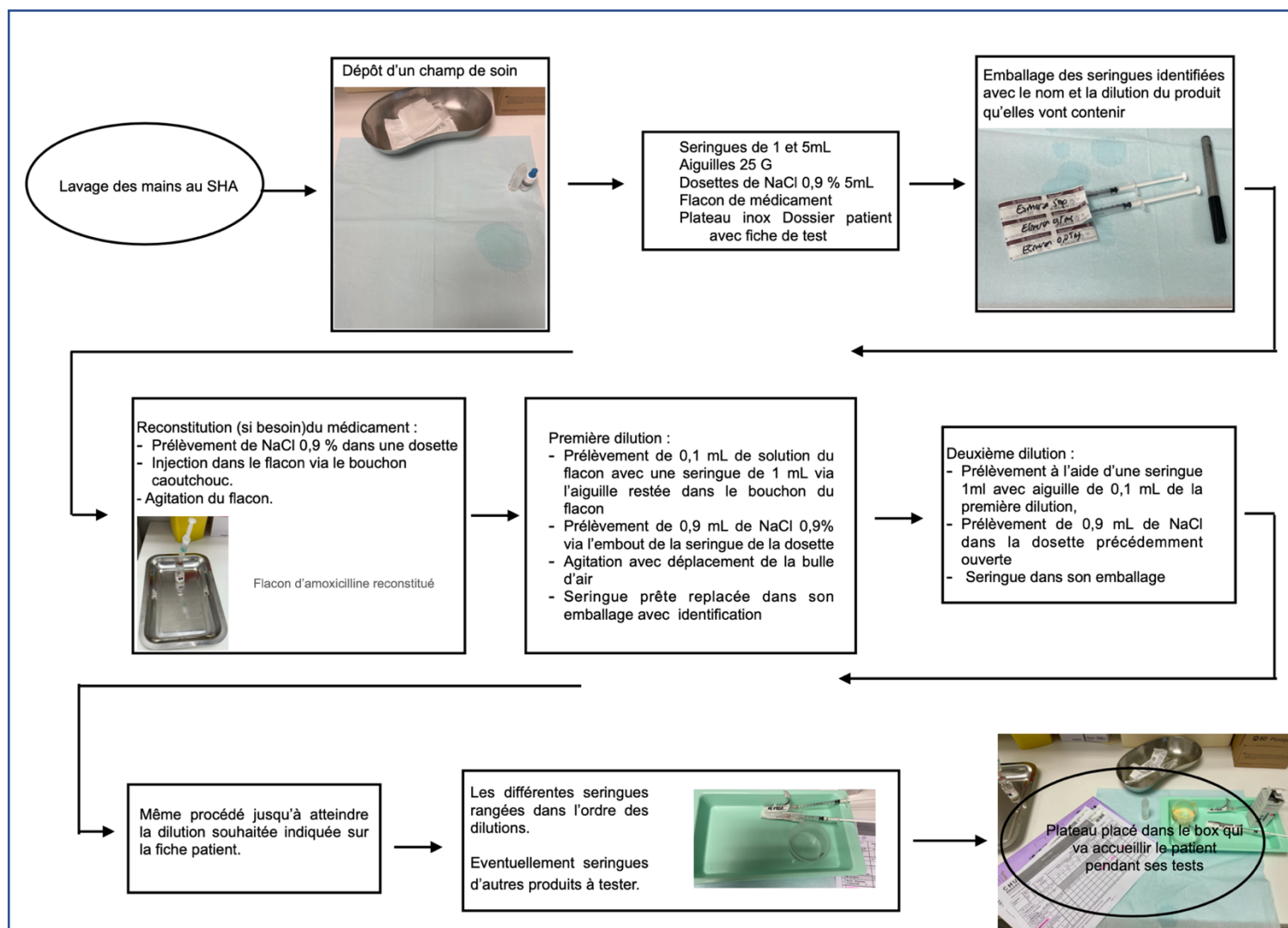


Figure 6 : schéma de préparation d'IDR au sein de l'unité d'allergologie du CHU d'Angers

Le temps de préparation est relativement long car il faut environ trois minutes pour préparer les trois dilutions d'un même médicament.

Pour la réalisation des patchs-tests, la concentration courante est de 30 % masse/masse de produit dans la vaseline. Or la préparation se fait souvent au jugé sans pesée. Un comprimé est écrasé dans un mortier puis une petite quantité de ce médicament écrasé est prélevée à laquelle on ajoute de la vaseline (cf. figure 7). Dans ce cas, ni la quantité de médicament ni la quantité de vaseline ne sont connus ni standardisés. Ainsi, la concentration n'est pas connue alors que pour la bonne conduite du test, il est recommandé une concentration de 30 % masse/masse, ceci peut donc engendrer une variabilité des résultats.

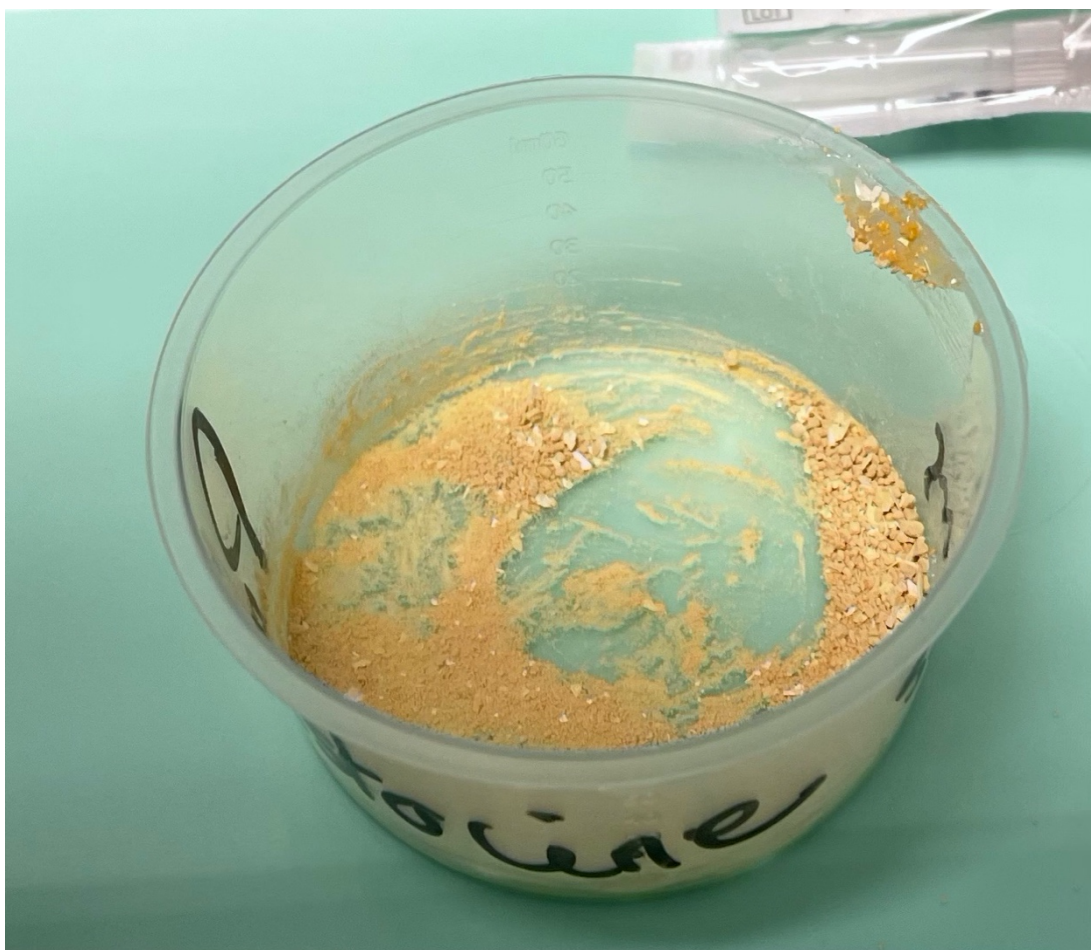


Figure 7 : Préparation actuelle d'un mélange théorique de pyostacine/vaseline à 30%

2.2.3. Stockage des médicaments :

Le stockage des médicaments conservés à température ambiante se fait dans une armoire avec des tiroirs sur lesquels sont notés les noms des médicaments. Le rangement n'est pas toujours rationnel. En effet, certains sont rangés à la DCI et d'autres au nom de marque ce qui peut porter à confusion et/ou engendrer une perte de temps pour l'infirmière qui a des difficultés à trouver un produit.

De plus, seuls les médicaments disponibles au CHU et utilisés régulièrement sont rangés de cette manière. En effet, les médicaments apportés par les patients ou commandés spécialement pour des tests particuliers sont rangés dans des enveloppes (cf. figure 8) en bas

de l'armoire sans vraiment de règles de rangement. Sur les enveloppes est noté seulement le nom du produit sans la date de péremption qu'il faut donc vérifier à chaque fois qu'une utilisation est nécessaire. Il y a un risque de ne pas trouver ce dont nous avons besoin, et donc de devoir reconvoquer le patient, ou bien d'avoir le produit en double, donc du gaspillage.



Figure 8 : Photo du stockage de médicaments apportés par les patients

2.3. Évaluation de la mise en place des mesures correctives

À la suite de cette première évaluation des pratiques au sein de l'unité d'allergologie du CHU d'Angers, de nouvelles pratiques et de nouveaux documents ont été mis en place. Pour juger de l'amélioration des pratiques, j'ai créé un questionnaire qui regroupe ces différents points critiques. Ce questionnaire a été soumis aux médecins et infirmières de l'unité d'allergologie. La plupart des infirmières qui travaillent aujourd'hui dans l'unité d'allergologie ne travaillaient pas dans l'unité d'allergologie avant l'audit de 2018. Cependant j'ai pu recueillir les réponses d'IDE retraitées depuis peu qui ont plus de recul sur les pratiques anciennes et nouvelles.

2.3.1. La prescription

Au niveau des prescriptions, le retour est positif avec une clarté concernant les médicaments et les dilutions bien meilleure du point de vue des infirmières sans pour autant apporter plus de travail aux médecins. Moins d'interprétations arbitraires par les IDE.

Les fiches de batterie de tests ont été totalement repensées avec des améliorations qui participent à une meilleure traçabilité et sécurité pour le patient (cf. figures 9 et 10). Les concentrations initiales des médicaments sont inscrites pour ne pas faire d'erreur pendant les dilutions. De plus, des espaces pour les Prick tests et les patchs sont ajoutés pour inscrire les valeurs des lectures retardées en cas d'HS retardée et avoir ainsi une meilleure visibilité des résultats.

	POLES DE SOINS\POLE THORAX-VAISSEAUX\Département de Pneumologie-Allergo générale								
	THOR-1111-FO-0018 Doc. lié en amont : THOR-1111-DO-0044	Version 01	30/03/2009						
	Produits de contraste iodés (PCI)								
			Nom Prénom DN Sexe Date bilan						
DESTINATAIRES : Infirmières									
Famille / DCI	Spécialité	H NH	Forme	Dose de départ	PT	IDR			
						1/1000	1/100	1/10	Pur
PCI IONQUES TRI-IODE HAUTE OSMOLALITE									
Amidotrizoate	Radioselectan®	NH	inj						
Ioxitalamate	Telebrix®	H	Inj 30ml						
PCI NON IONQUES TRI-IODE FAIBLE OSMOLALITE									
Iopamidol	Iopamiron®	NH	inj						
Iohexol	Omnipaque®	H	Inj 15ml						
Ioversol	Optiray®	NH	inj						
Iopromide	Ultravist®	H	Inj 20ml						
Iomeprol	Iomeron®	NH	inj						
Iobitridol	Xenetix®	H	Inj 50ml						
PCI HEXA-IODES									
Iodixanol	Visipaque®	H	inj						
Ioxaglate	Hexabrix®	NH	inj						
CHELATES DE GADOLINIUM									
Gd-DTPA	Magnevist®	NH	inj						
Gd-DOTA	Dotarem®	H	Inj 10ml						
Gd-DTPA-BMA	Omniscan®	NH	inj						
Gd-HP-DO3A	Prohance®	NH	inj						

Figure 9 : Version 2009 batterie de test produits de contraste iodés

	PRODUITS DE CONTRASTE IODES		Pneumologie - Oncologie thoracique - Allergologie		Etiquette patient													
	FO-1705 - Version2 Doc. lié en amont : PR-0498		10/02/2022															
			Page 1 sur 1															
Médecin prescripteur :			Nom de l'infirmière :															
Prick Histamine (mm)	IDR NaCl 9‰ (mm)	Pi	Po/E	Statut	concentration (mg/ml)	Prick-tests (mm)	IDR (mm)								Patch-Test (mm)			
							Immédiat								Retardée		Retardée	
							1/1000	1/100	1/10	Pur	à...	à...	à...	à...				
							Pi	Po/E	Pi	Po/E	Pi	Po/E	Pi	Po/E	H	H	H	H
PCI IONQUES TRI-IODE DE HAUTE OSMOLALITE																		
1	AMIDOTRIZOATE	Gastrograffine per os.	H	660 mg/ml									*	*				
		Radioselectan inj.	NH	260 mg/ml									*	*				
2	IOXITALAMATE	Telebrix inj.	NH	300 mg/ml									*	*				
PCI NON IONQUES TRI-IODE FAIBLE OSMOLALITE																		
3	IOPAMIDOL	Iopamiron inj.	NH	370 mg/ml									*	*				
4	IOHEXOL	Omnipaque inj.	H	350 mg/ml									*	*				
5	IOVERSOL	Optiray/Optiject inj.	NH	350 mg/ml									*	*				
6	IOMEPROL	Iomeron inj.	H	400 mg/ml									*	*				
7	IOPROMIDE	Ultravist inj.	NH	370 mg/ml									*	*				
8	IOBITRIDOL	Xenetix inj.	H	350 mg/ml									*	*				
PCI HEXA-IODE																		
9	IODIXANOL	Visipaque inj.	H	320 mg/ml									*	*				
AUTRES																		
10	Ester AG iodé	Lipiodol inj.	H	480 mg/ml									*	*				
H : disponible au CHU d'Angers NH : non disponible au CHU d'Angers Pi : Papule d'injection / Po : Papule observée / E : Erythème * concentration susceptible d'être irritante, à réaliser sur indication médicale																		Contrôle négatif
1. DESTINATAIRES POUR APPLICATION : Médecins et infirmières de l'unité d'allergologie																		

Figure 10 : Version 2022 batterie de test produits de contraste iodés

2.3.2. Préparations des tests

Avec le temps, les techniques se sont améliorées et les infirmières passent moins de temps à préparer les dilutions d'un médicament. Avec l'augmentation globale du nombre de préparations à réaliser, la charge de travail pour les IDE est plus conséquente. L'activité de préparation des tests prend donc une part plus importante dans l'emploi du temps des IDE, ce qui augmente le risque d'interruption de tâche lors de cette étape critique. Ceci est d'autant plus vrai en cas d'effectifs réduits (arrêt de travail, périodes de congés...)

2.3.3. Stockage des médicaments

Les retours du questionnaire s'accordent pour dire que le système de stockage actuel n'est pas adapté à l'unité d'allergologie. La gestion des flux de médicaments est complexe et chronophage. Les médicaments ne peuvent pas être commandés à l'unité, ce qui implique de stocker les unités n'ayant pas été utilisées pour les tests, car les médicaments non utilisés ne peuvent pas être retournés en pharmacie, source d'un gâchis considérable. Ce stockage doit permettre de garantir la traçabilité, les conditions de stockage et une gestion des péremptions optimisées.

Par exemple, les commandes de médicaments sont lissées pour essayer de s'adapter aux besoins de tous les services du CHU d'Angers. En effet, si l'on veut commander des ampoules de furosémide injectable, on peut seulement les commander par multiple de dix ce qui est adapté pour un service de réanimation, mais pas pour celui d'allergologie (moins d'un test par an sera réalisé avec le furosémide).

2.3.4. Traçabilité

La plupart des réponses au questionnaire concernant la traçabilité font part de certaines craintes sur l'aspect chronophage et contraignant de la traçabilité, notamment lors de la préparation des tests cutanés qui sont de plus en plus nombreux. Aux yeux du personnel, la traçabilité semble satisfaisante. Cependant, c'est un point qui se doit d'être toujours amélioré. Au vu des craintes exprimées par les équipes, les solutions proposées ne devront pas être chronophages.

3. Propositions de mesures à mettre en place

Dans cette troisième partie, l'objectif sera de proposer des mesures pour améliorer les pratiques des tests aux médicaments dans l'unité d'allergologie afin d'avoir une qualité et sécurité des soins optimales pour le patient.

3.1. Optimisation du parcours du patient dans l'unité d'allergologie

Dans l'unité d'allergologie, l'un des problèmes majeurs lors de la préparation des tests est la non-présence des patients à leur convocation. Parfois, sur cinq personnes programmées dans la matinée, seulement deux ou trois se présentent. C'est un problème pour plusieurs raisons. D'abord, comme on ne peut jamais être sûr de la présence des patients, il est impossible de préparer les doses de test à l'avance en début de matinée pour ensuite être moins surchargé quand les autres activités de l'unité d'allergologie se mettent en place. De plus, si l'on prépare quand même les doses en avance alors, il y a un gros risque de perte, ce qui est dommageable dans notre objectif d'économies.

L'autre problème est que ces patients absentéistes prennent la place d'autres patients et devront eux-mêmes être reconvoqués, ce qui rallonge encore le processus de programmation déjà lourd au sein de l'unité d'allergologie du fait du volume de patients. Résoudre ce problème de non-présence aux convocations est complexe, car difficile à contrôler malgré des lettres ou SMS de rappels envoyés aux patients. En effet, les convocations concernent souvent des rendez-vous proposés quelques mois plus tard, et donc dans une temporalité dans laquelle des imprévus ou des oublis se greffent souvent.

Une des solutions envisageables pour palier à ce problème serait de regrouper les jours de tests par famille de molécules à tester. Par exemple, l'une des molécules les plus testées dans l'unité d'allergologie du CHU d'Angers est l'amoxicilline ainsi que les betalactamines en général. Il n'est donc pas difficile de regrouper les patients suspectés d'allergies à ces antibiotiques sur une même matinée pour économiser les flacons de ces molécules alors que plusieurs patients sont actuellement testés au cours de la semaine. On peut également ajouter à cette politique de regroupement une politique de « surbooking » des rendez-vous comme cela existe dans les

services ferroviaires ou d'aviation. En effet, avec le surbooking, on va convoquer dix personnes pour la matinée alors que le service ne peut, par exemple, prendre en charge que sept personnes. De cette manière, si des patients ne se présentent pas à leur convocation, on a toujours les autres personnes convoquées qui vont être prises en charge de manière normale. Si toutefois tous les patients répondent à la convocation, il y a embouteillage et dans ce cas, rentrent en compte tous les éléments avancés précédemment. C'est-à-dire la préparation de flacons contenant les différentes dilutions des produits à tester avec un volume suffisant pour tester la totalité des patients, un étiquetage complet qui permet de gagner du temps en identifiant facilement les différents produits. Il est souhaitable qu'un préparateur en pharmacie conditionne les seringues à injecter aux patients pendant que les infirmières s'occupent des patients.

Le problème majeur posé par cette politique de surbooking est le manque de place éventuel dans les boxes patients si tous les patients se présentent. En effet, les tests se déroulant sur une durée assez longue en général (20 minutes pour tester une dilution), il y a un fort risque d'attente et de mécontentement chez les patients.

Au vu du niveau d'absentéisme subi jusqu'à maintenant par l'unité d'allergologie, on peut estimer que cette situation serait rare et que les différentes mesures mises en place devraient pouvoir y palier.

Enfin, le dernier point intéressant que nous pouvons ajouter, est le fait que certains médicaments à tester comme les produits de contraste iodés (PCI) qui sont très souvent testés en allergologie, sont très stables dans le temps.

Cette stabilité permet de conserver le flacon de médicament pendant une durée beaucoup plus importante que les autres médicaments comme les antibiotiques qui, eux, une fois reconstitués ne sont plus stables. Du fait de ce temps de conservation allongé, on peut conserver le flacon plusieurs jours sans en ouvrir un nouveau. Cela présente donc un intérêt au niveau de l'organisation des convocations patients, car si nous n'avons pas assez de rendez-vous antibiotiques, par exemple, on pourra facilement compléter avec une ou deux personnes convoquées pour tests cutanés aux PCI.

Ces journées de tests dédiées à une famille de médicaments sont modulables et sont à organiser en accord avec les autres produits testés dans l'unité d'allergologie.

Cette solution est d'autant plus intéressante dans une optique de réduction des coûts.

En effet, un test allergologique par injection intradermique à dose croissante est codé 37,02€, un prick test est codé à 28,80€ pour dix substances testées.(34)(35)

Certains médicaments, comme les anesthésiques généraux, coûtent une centaine d'euros par flacon et il faut le plus souvent en tester plusieurs.

Il serait donc judicieux de regrouper des patients afin de pouvoir les tester le même jour, et ainsi rentabiliser ou du moins limiter le gaspillage des flacons.

Cependant, se pose la problématique de l'urgence pour les anesthésiques. En effet, l'arrêt d'une intervention chirurgicale pour anaphylaxie occasionne un contretemps dans la prise en charge du patient qui est souvent urgente (ex chirurgie de cancer). Dans cette situation, il est impossible de faire attendre le patient et les tests doivent être réalisés sans attendre d'ajouter d'autres patients. Ce problème se pose de la même manière pour les patients adressés par les médecins pour tester une biothérapie en urgence. Dans cette situation, il est important d'avoir une bonne coordination avec le pharmacien hospitalier pour savoir s'il est possible de préparer des dilutions de la biothérapie à tester sans ouvrir un flacon neuf du produit et plutôt utiliser un « reste » d'un patient qui prend une demi-dose par exemple. Se pose alors la question de la stabilité du produit et de la logistique qu'implique l'injection du produit dans un service différent de l'allergologie et la préparation des dilutions par du personnel compétent.

3.2. Qualité des préparations

3.2.1. Médicaments

Un point que j'ai personnellement relevé concerne les médicaments utilisés pour les tests. J'ai constaté que lorsque les médicaments sont apportés par les patients afin de limiter la commande de médicaments non disponibles au CHU ou rarement utilisés dans l'unité, les médicaments testés proviennent de laboratoires génériques. En effet, les officines ne travaillent pas toutes avec le même laboratoire génériqueur. Pour l'amoxicilline 1 g en

comprimés, par exemple, qui est une des molécules les plus fréquemment réintroduite dans l'unité d'allergologie, on constate que le groupe générique contient plus d'une dizaine de références (36) donc autant de médicaments différents que chaque patient peut apporter à son rendez-vous de TP. Ce sont des équivalents thérapeutiques, mais ils peuvent contenir des excipients différents. Il y a donc ici un biais important au niveau des tests qui seront réalisés. En effet, les excipients peuvent jouer un rôle dans les réactions d'hypersensibilité et eux-mêmes être responsables d'hypersensibilité. En utilisant toujours le même générique, on s'assure de la reproductibilité des tests.

Pour les médicaments dont seul le princeps est disponible sur le marché, ou bien pour les médicaments qui font partie de la réserve hospitalière, la question des excipients ne se pose pas.

6.1. Liste des excipients ↗	amoxicilline 1g Sandoz
Arôme pêche-abricot en poudre (contient du benzoate de benzyle, de l'éthanol, du sorbitol (E420), du dioxyde de soufre (E220)), arôme orange en poudre (contient de l'alcool benzylique), stéarate de magnésium (E470b), aspartam (E951), croscarmellose sodique, mannitol (E421), talc (E 553b), silice colloïdale anhydre (E551), cellulose microcristalline (E460), maltodextrine, amidon de pois hydroxypropylé prégélatinisé, dioxyde de titane (E171).	
6.1. Liste des excipients ↗	amoxicilline 1g Zentiva et Biogaran
Crospovidone Aspartam (E951) Arôme menthe Stéarate de magnésium	
6.1. Liste des excipients ↗	amoxicilline 1g Teva
<u>Silice colloïdale anhydre, saccharine sodique, arôme citron*, arôme fraise**, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose en poudre et lactose monohydraté sous forme de cellactose, silice colloïdale précipitée anhydre, cyclamate de sodium.</u> * arôme citron: extrait d'arôme de citron, arôme naturel de citron, alphasitocopherol (E 307). ** arôme fraise: extrait d'arôme de fraise, arôme naturel de fraise, maltol, acide L ascorbique (E 300).	

Figure 11 : Liste des excipients de différents génériques d'amoxicilline disponibles en France

En examinant les compositions en excipient de quelques marques d'amoxicilline 1 g (Figure 11) on remarque facilement que certaines marques et formes galéniques sont à privilégier du fait de leur composition en excipient. C'est un travail fastidieux à faire pour toutes les molécules qui sont utilisées lors des tests, mais un travail qui se révèle utile une fois réalisé. Il faut tout

même retenir deux ou trois marques par produit afin d'avoir une alternative en cas de rupture d'approvisionnement sur une référence.

Les prescriptions jointes aux convocations de rendez-vous pour les patients pourront donc être réalisées avec une marque présélectionnée du médicament en précisant bien celle-ci sur l'ordonnance avec la mention « non substituable pour tests allergologiques » par exemple. Le patient et le prescripteur sont en droit de réclamer une marque particulière pour un générique, ils ne doivent donc, en théorie, ne pas être confrontés à un refus de la part du pharmacien d'officine.

Pour les médicaments disponibles à l'hôpital, les changements de génériqueurs sont également dommageables pour les mêmes raisons. Il conviendrait donc d'éviter des changements trop fréquents et de favoriser les compositions avec le moins d'excipients à risque de réaction.

À noter tout de même que la quantité de médicament utile pour préparer des tests allergologiques est faible. Il ne devrait donc pas être nécessaire que chaque patient apporte le jour de son examen le médicament. Il faudra pour cela avoir une organisation et une gestion des stocks bien rodées.

La solution de n'utiliser que des princeps peut être envisagée, car on évite toute différence entre les patients et les différents tests. Seulement, il faut noter que les princeps n'ont pas forcément la meilleure composition du point de vue des excipients. De plus, les princeps sont en général plus chers à l'achat que les génériques, donc dans un objectif d'économies cette option est difficilement envisageable. On doit également garder à l'esprit que si l'on pratique un test cutané et/ou TP négatif à l'hôpital avec une marque bien définie, lors d'une ré-administration ultérieure à domicile, la marque du médicament sera probablement différente. Il convient donc de prévenir le patient de rester vigilant sur ce risque de réaction.

3.2.2. Patchs

Un autre point que j'ai observé et pour lequel des améliorations me semblent envisageables concerne les difficultés rencontrées pour la préparation des patchs. En effet, elle ne suit pas un protocole normé au sein du service. Ce problème vient du fait que leur préparation est

fastidieuse. Il faudrait idéalement peser de la vaseline ainsi qu'une quantité précise de médicament.

Une solution serait la préparation des patch-test à l'avance à la PUI. Cette solution pose des problèmes d'organisation, de conservation et serait donc lourde à mettre en place.

Une autre solution pratique serait d'utiliser une cuillère doseuse pour prélever la vaseline, ainsi une étape de pesée serait évitée et gagnerait donc du temps. La cuillère doseuse n'étant pas aussi précise qu'une pesée, il faut bien définir la méthode de remplissage (par excès et arasage par exemple) afin que les tests soient reproductibles.

Une cuillère doseuse de 2 ml contient exactement 1,8 g de vaseline (masse volumique : $0,9 \text{ g/cm}^3$) donc si l'on veut obtenir une concentration en médicament de 30 % il convient de rajouter 630 mg de produit.

Du fait de l'ordre de grandeur de la pesée à effectuer d'environ 1 g, une balance précise à 0,01 g sera suffisante, donc ne nécessite pas un investissement très important.



Figure 12 : Exemple de cuillère doseuse (37)

L'utilisation de cette méthode permettrait un gain de temps ainsi qu'une standardisation des préparations de patchs. La concentration en médicament serait plus sûre et permettrait d'éviter des réactions du patient causées par une concentration du patch supérieure à la concentration irritante.

3.3. Sécurité des préparations

Précédemment, nous avons évoqué la réalisation des préparations pour préparer les différents tests allergologiques aux médicaments au sein de l'unité d'allergologie. Les méthodes utilisées ne sont pas optimales, car elles présentent des failles de traçabilité notamment. La traçabilité, tout au long du processus de fabrication, permet d'éviter des erreurs, notamment si la personne qui est en train de préparer est interrompue.

La méthode de préparation utilisée devra donc garantir l'étiquetage de tous les contenants utilisés. Il faut étiqueter les contenants des différentes dilutions de chaque médicament ainsi que chaque seringue préparée pour chaque patient. C'est un travail qui demande une certaine rigueur et qui peut sembler fastidieux, mais qui permet cependant de limiter le risque d'erreur. La meilleure solution, pour sécuriser la préparation des tests, serait la présence dans l'unité d'allergologie d'un préparateur en pharmacie. Celui-ci a, en effet, des compétences en préparation médicamenteuses que les infirmières n'ont pas et son activité serait dédiée. Le risque d'interruption de tâche serait donc beaucoup plus faible qu'avec les infirmières et le risque d'erreur serait donc diminué. La qualité de la préparation, du fait des compétences spécifiques du préparateur, n'en sera que meilleure.

Que la possibilité d'engager un préparateur en pharmacie soit possible ou non, il faut avoir une méthode de préparation répétable, facile et sécurisée. La notion de sécurité est importante, car il faut rappeler le contexte du risque allergique et donc de risque de réactions sévères chez de nombreux patients en cas d'erreur de dilution. Ce risque est accru si les médicaments sont mal préparés ou tout simplement mal étiquetés, ou encore injectés au mauvais patient.

Le travail d'étiquetage étant long, notamment pour les différentes dilutions de médicament, il est absolument nécessaire de vérifier en détail l'organisation de l'unité d'allergologie, et notamment la programmation des tests aux médicaments.

En effet, si plusieurs patients explorés pour les mêmes hypersensibilités sont convoqués le même jour, alors, les différentes dilutions préparées pour un médicament seront utilisées pour plusieurs patients. En conséquence, cela permet de gagner du temps, d'économiser des manipulations et des médicaments.

Pour en revenir à notre méthode de préparation des médicaments : l'utilisation de contenants ou de flacons refermables plutôt que de seringues, permettrait de coller une étiquette plus facilement. Bien sûr, on évitera de coller celle-ci sur le bouchon qui peut être interverti entre différents flacons. De plus, l'utilisation de flacons de taille moyenne permet d'avoir une quantité de chaque dilution prête à l'avance et pouvant être utilisée dans la journée pour plusieurs patients sous réserve d'un médicament stable pendant quelques heures. Une fois les différentes dilutions réalisées, l'infirmière n'a plus qu'à prélever la solution correspondant à la dilution prescrite. Il conviendra alors d'ajouter une étiquette patient sur la seringue avec notamment, l'ordre d'injection ainsi que le produit et la dilution testée. Les différentes seringues du patient doivent elles-mêmes être placées dans un contenant identifié au nom du patient. Cette réorganisation nécessitera donc de vérifier le temps de stabilité des principaux médicaments testés dans le service, une fois dilués.

Au travers des propositions présentées ci-dessus, il semble possible d'améliorer la prise en charge du patient au sein de l'unité d'allergologie du CHU d'Angers avec une meilleure gestion des ressources humaines, du matériel, des coûts des médicaments testés pour la sécurité et la fiabilité des tests. Par ailleurs, cette première étape engage l'amélioration continue de l'unité d'allergologie dans l'utilisation de nouvelles méthodes. S'agissant d'une problématique complexe, il conviendra de bien évaluer et tester les nouvelles mesures avant de les mettre en place de façon pérenne via de futurs audits pharmaceutiques ou une étude médico-économique par exemple.

Conclusion

Les hypersensibilités médicamenteuses touchent actuellement un grand nombre de personnes et sont complexes à gérer. Leur prise en charge est donc primordiale et se présente soit sous forme d'un bilan anamnestique, soit sous forme d'une mise à l'épreuve. Cela nécessite la collaboration de nombreux acteurs et plus particulièrement des médecins, des IDE et des pharmaciens qui ont un rôle primordial à jouer pour le patient. Chacun va apporter son expertise et il est important que du temps soit consacré en équipe pluridisciplinaire à l'analyse des pratiques et à la prise en charge en cours. Cette pluridisciplinarité permet d'instaurer une dynamique d'amélioration continue au service du patient.

Il a été difficile pour moi de poursuivre ce travail débuté lors de mon externat en raison des restrictions sanitaires dues à la pandémie et également en raison de mon éloignement géographique actuel. Les pistes d'amélioration proposées pourront être étudiées plus en détail et testées dans un prochain travail, pourquoi pas dans le cadre d'une autre thèse d'un étudiant en pharmacie.

Il a été très intéressant pour moi de mener ce travail car, il m'a permis d'observer le fonctionnement d'un service hospitalier, les relations médecins-patients, infirmières-médecins et infirmières-patients, les connexions avec la PUI pour le circuit du médicament. J'ai pu découvrir le monde de l'allergologie qui est très riche et complexe, et ainsi connaître la prise en charge hospitalière des patients pour leur apporter de meilleures réponses à leurs interrogations dans ma pratique quotidienne à l'officine.

Bibliographie

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-9.
2. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *IAA*. 2016;171(3-4):166-79.
3. Demoly P. Les allergies médicamenteuses. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 2007;10(1):34-43.
4. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):321-33.
5. Beauvillain C, Drouet M, Renier G. Le test d'activation des basophiles. *Rev Francoph des Lab*. 2008;2008(404, Part 1):67-77.
6. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(11):4134-9.
7. Descamps V, Ranger-Rogez S, Musette P, Barbaud A. Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Rev du Rhum Monogr*. 2011;78(3):197-200.
8. Roujeau JC, Bricard G, Nicolas JF. Drug-induced epidermal necrolysis: Important new piece to end the puzzle. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1277-8.
9. Ranieri E, Popescu I, Gigante M. CTL ELISPOT assay. *Methods Mol Biol*. 2014;1186:75-86.
10. Roskiewicz F, Andriamanana I, Gras-Champel V, Andrejak M, Massy ZA. Angio-œdèmes iatrogènes: rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans). *Nephrol Ther*. 2007;3(3):89-95.
11. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219-32.
12. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5.
13. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel FB, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *Med Sci (Paris)*. 2003;19(3):327-36.
14. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*. 1986;256(24):3358-63.
15. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*. 1990;175(3):621-8.
16. Ponvert C. Diagnostic des réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux médicaments courants de l'enfant : arbre décisionnel. *Archives de Pédiatrie*. 2011;18(4):486-92.
17. Katsogiannou M, Carsin A, Mazenq J, Dubus JC, Gervoise-Boyer MJ. Drug hypersensitivity in children: a retrospective analysis of 101 pharmacovigilance reports. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):495-503.

18. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Doña I, Rosado A, Blanca-Lopez N, et al. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy*. 2011;66(2):247-54.
19. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy*. 2013;3(1):3.
20. Wilhelm MP. Vancomycin. *Mayo Clin Proc*. nov 1991;66(11):1165-70.
21. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(3):629-30.
22. Nayak N, Friedmann PS, Healy E. Case 2. Bleomycin-induced flagellate dermatosis. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(1):105-6.
23. Gonçalves M, Oliveira HS, Monteiro C, Clerins I, Figueiredo A. Allergic and systemic contact dermatitis from estradiol. *Contact Dermatitis*. 1999;40(1):58-9.
24. Barbaud A, Gonçalves M, Bruynzeel D, Bircher A, European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45(6):321-8.
25. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. 2005;209(2):209-16.
26. Catalogue de produits de diagnostic des allergies et des maladies auto-immunes [Internet]. Thermo Fisher Scientific. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.thermofisher.com/phadia/fr/fr/product-catalog.html?solution=ImmunoCAP®ion=FR>
27. Elst J, Sabato V, van der Poorten MLM, Van Gasse AL, Van Houdt M, Bridts CH, et al. Basophil and mast cell activation tests by flow cytometry in immediate drug hypersensitivity: Diagnosis and beyond. *J Immunol Methods*. 2021;495:113050.
28. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2004;59(11):1153-60.
29. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy*. 2010;65(3):327-32.
30. Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafir K, Stauber T, Lachover-Roth I, Herskho A, et al. Oral Challenge without Skin Testing Safely Excludes Clinically Significant Delayed-Onset Penicillin Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):669-75.
31. Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Antibiotic Allergy in Pediatrics. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20172497.
32. Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(12):4180-5.
33. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227909.htm>
34. CCAM en ligne - [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la->

ccam/trouver-un-acte/fiche-abregee.php?code=FGRB002

35. CCAM en ligne - [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/fiche-abregee.php?code=FGRB003>

36. Groupe générique - AMOXICILLINE 1 g - CLAMOXYL 1 g, comprimé dispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/afficheGroupeGene.php?idGrp=150>

37. Cuillère doseuse 2 ml 1/2 sphérique à usage pharmaceutique [Internet]. SGH Healthcaring. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.sgh-healthcaring.com/fr/cuilleres-doseuses/38-cuillere-1-2-spherique-2-ml.html>

Table des illustrations

Figure 1 : Classification de Gell & Comb réactualisée (4)	14
Figure 2 : Exemple de concentrations non-irritantes de médicaments (21)	23
Figure 3 : Principe du test ELISPOT (23)	27
Figure 4 : Carte d'identité de l'allergique de l'unité d'allergologie du CHU d'Angers	30
Figure 5 : Exemple de la batterie de tests céphalosporines	34
Figure 6 : schéma de préparation d'IDR au sein de l'unité d'allergologie du CHU d'Angers...	39
Figure 7 : Préparation actuelle d'un mélange théorique de pyostacine/vaseline à 30%	40
Figure 8 : Photo du stockage de médicaments apportés par les patients.....	41
Figure 9 : Version 2009 batterie de test produits de contraste iodés	43
Figure 10 : Version 2022 batterie de test produits de contraste iodés	43
Figure 11 : Liste des excipients de différents génériques d'amoxicilline disponibles en France	48
Figure 12 : Exemple de cuillère doseuse (37)	50

Annexes

Annexe 1 : Tableau d'évaluation du service	59
Annexe 2 : tableau d'évaluation du service réponse infirmière page 1	60
Annexe 3 : Tableau d'évaluation du service réponse infirmière page 2	61



Préparation des tests cutanés		Préparation et réalisation des TP		Traçabilité des produits		Gestion des flux de médicaments	
Avant 2018	Aujourd'hui	Avant 2018	Aujourd'hui	Avant 2018	Aujourd'hui	Avant 2018	Aujourd'hui
Procédures /10	Procédures /10	Procédures /10	Procédures /10	Étiquettes /10	Étiquettes /10	Commandes /10	Commandes /10
Matériel /10	Matériel /10	Matériel /10	Matériel /10	Signatures /10	Signatures /10	Stockage /10	Stockage /10
Organisation /10	Organisation /10	Organisation /10	Organisation /10	Fiches suivi /10	Fiches suivi /10	Conservation /10	Conservation /10
Temps /10	Temps /10	Temps /10	Temps /10	Temps /10	Temps /10	Périmés /10	Périmés /10
Prescription /10	Prescription /10	Prescription /10	Prescription /10	Sécurité /10	Sécurité /10	Temps /10	Temps /10
Sécurité /10	Sécurité /10	Sécurité /10	Sécurité /10			Sécurité /10	Sécurité /10
Score global /10	Score global /10	Score global /10	Score global /10	Score global /10	Score global /10	Score global /10	Score global /10
Remarques (difficultés, points positifs, suggestions) estimation par IDE, médecin, pharmacien) cocher la bonne case, travaillant en allergologie depuis :							



Évaluation des points critiques de la préparation des tests médicamenteux dans l'unité d'allergologie du CHU d'Angers.

Merci pour votre participation

Antoine Grimaud, étudiant pharmacie (thèse exercice : évaluation des procédures diagnostique en allergie médicamenteuse 2022)
coordonnées : 0604503887, grimaud.antoine@laposte.net

Annexe 1 : Tableau d'évaluation du service

+									
Préparation des tests cutanés		Préparation et réalisation des TP		Traçabilité des produits		Gestion des flux de médicaments			
Avant 2017	Aujourd'hui	Avant 2017	Aujourd'hui	Avant 2017	Aujourd'hui	Avant 2017	Aujourd'hui	Avant 2017	Aujourd'hui
Procédures... 8	Procédures... 9	Procédures... 9	Procédures... 9	Etiquettes... 0	Etiquettes... 9	Commandes... 5	Commandes... 5	Commandes... 5	Commandes... 5
/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10
Matériel... 5	Matériel... 7	Matériel... 6	Matériel... 9	Signatures... 9	Signatures... 10	Stockage... 3	Stockage... 3	Stockage... 3	Stockage... 3
/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10
Organisation... 8	Organisation... 8	Organisation... 6	Organisation... 9	Signatures... 9	Signatures... 10	Conservation... 9	Conservation... 9	Conservation... 9	Conservation... 9
/10	/10	/10	/10	Fiches suivi... 2 /10	Fiches suivi... 9	/10	/10	/10	/10
Temps... 5	Temps... 8	Temps... 7	Temps... 7	Temps... 2	Temps... 5	Périmes... 5	Périmes... 5	Périmes... 5	Périmes... 5
/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10
Prescription... 5	Prescription... 9	Prescription... 6	Prescription... 9	Sécurité... 2	Sécurité... 10	Temps... 6	Temps... 6	Temps... 6	Temps... 6
/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10	/10
Sécurité... 5	Sécurité... 9	Sécurité... 7	Sécurité... 8			Sécurité... 3	Sécurité... 3	Sécurité... 3	Sécurité... 3
/10	/10	/10	/10			/10	/10	/10	/10
Score global... 6/10	Score global... 8,33/10	Score global... 7/10	Score global... 8,5/10	Score global... 3/10	Score global... 8,5/10	Score global... 5/10	Score global... 5/10	Score global... 5/10	Score global... 5/10
Remarques (difficultés, points positifs, suggestions) estimation par IDE : médecin, pharmacien) cocher la bonne case, travaillant en allergologie depuis : IDE Beatrice depuis 2012. Martine depuis 2003.									
Pour la préparation des tests cutanés : le matériel s'étant amélioré, le gain de temps est logique.									
Le point le plus positif concerne les prescriptions d'où découle une amélioration de la sécurité. Prescription claire détaillée avec dilution précisée si nécessaire (ex produits cosmétiques).									

Antoine-Grimault, étudiant pharmacie (thèse-exercice : évaluation des procédures diagnostique en allergie-médicamenteuse 2022).
coordonnées : 0604503887, grimault.antoine@laposte.net

Des prescriptions rigoureuses, des protocoles bien établis et certaines préparations faites en avance (fruits à coques par le service et certains aliments cuits par les parents selon un protocole envoyé par le médecin) ont permis d'améliorer l'organisation. Point négatifs après 2017 trop de tests cutanés à réaliser avant les TP d'où perte de temps et allongement de la durée d'HDJ et temps de surveillance raccourci et moins bonne sécurité.

Avant 2017, les actes étaient signés par médecin et infirmière, les produits identifiés par leurs noms sans autre procédure de traçabilité.

Quant à la pharmacie, l'armoire est inadaptée.

Pas dans les cases impossible.....

Avant 2017 : les médicaments étaient préparés selon un protocole écrit et affiché dans l'unité mais les prescriptions étaient insuffisantes pour l'exécution ; les infirmières écrivaient le nom du produit, les dilutions réalisées. Le médecin écrivait (par exemple AMOX PT + / - IDR). D'où concertation entre infirmières et les « anciennes » formaient les « nouvelles ». Après 2018 petit à petit les prescriptions se sont améliorées ainsi que les feuilles de retranscription des résultats (dilutions précisées notées signées)

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Antoine Grimault
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par Antoine Grimault le **22 / 08 / 2022**