

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2018**

**THESE 2018 / TOU3 / 2108**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

COUTURIER Simon  
Né le 15 Octobre 1991 à Dieppe (76)

**PATCH-TESTS MEDICAMENTEUX EN DERMATO-ALLERGOLOGIE :  
ESSAIS DE FORMULATION GALENIQUE**

10 Décembre 2018

Directeur de thèse : Monsieur le Dr Venet Arnaud (Pharmacien, PH)

**JURY**

Président : Madame le professeur Crauste-Manciet Sylvie (pharmacien, PU-PH)  
1er assesseur : Monsieur le Dr Puisset Florent (pharmacien, MCU-PH)  
2ème assesseur : Madame le Dr Milpied Brigitte (médecin, PH)  
3ème assesseur : Monsieur le Dr Bougouon Guillaume (Pharmacien, AHU)

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 08 janvier 2018**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAEEVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier chacun des membres du jury d'avoir porté de l'intérêt à ce travail.

### **Au Professeur Crauste-Manciet Sylvie**

Merci de m'avoir donné l'opportunité d'accomplir ce travail sur une discipline passionnante et fait confiance pour l'honorer. Merci de m'avoir apporté les connaissances qui me permettront de m'épanouir professionnellement. J'admire votre attachement et votre dévouement à l'enseignement.

### **Au Docteur Venet Arnaud**

Merci pour ton encadrement, ton soutien et ta patience. J'admire ton envie de transmettre et de partager tes expériences professionnelles. Je tiens à t'accorder ma toute reconnaissance. Je ne doute pas que tu garderas ta bienveillance à l'égard des jeunes apprentis !

### **Au Docteur Milpied Brigitte**

Merci pour votre enthousiasme et votre confiance à travailler en collaboration avec la pharmacie. Merci de m'avoir permis d'intégrer l'équipe de dermatologie pour réaliser ce travail. Votre intérêt pour ce travail est un honneur et m'a apporté un soutien sincère.

### **Au Docteur Bougeon Guillaume**

Merci d'avoir apporté tes compétences à ce travail et ton aide. Je t'en suis très reconnaissant.

### **Au Docteur Puisset Florent**

Merci d'avoir fait l'honneur de participer au jury.

### **Au service de dermatologie**

Merci d'avoir accepté de travailler en collaboration et de m'avoir accueilli avec gentillesse.

### **A tous les membres de l'équipe pharmaceutique du CHU de Bordeaux**

Merci à vous tous pour m'avoir tellement appris. Merci à Laurence, Mika et Qandil de m'avoir soutenu durant cette dernière année d'étude remplie d'émotions.

### **A Pharmaciens Humanitaires, PAH**

Merci de m'avoir supporté durant la finalisation de ce travail.

### **Aux amis**

La liste est longue alors Bip Up

### **A ma chérie**

Pour son amour

### **A ma famille**

Pour qui les mots ne suffisent pas.

**À tous ceux qui m'ont aidé à la réalisation de ce travail et qui me font l'honneur d'assister à la soutenance de cette thèse.**

# TABLE DES MATIERES

FIGURES .....	9
ABREVIATION .....	10
INTRODUCTION .....	11
<b>PARTIE 1 : ALLERGOLOGIE MEDICAMENTEUSE : DE LA DEFINITION A LA PRISE EN CHARGE .....</b>	<b>12</b>
A DEFINITION .....	12
A.1. <i>La iatrogénie</i> .....	12
A.2. <i>Les différents types de réactions médicamenteuses</i> .....	12
A.3. <i>Hypersensibilité, allergies médicamenteuses et toxidermies</i> .....	12
B CLASSIFICATION DES HYPERSENSIBILITES MEDICAMENTEUSES .....	13
B.1. <i>Selon le délai d'apparition : immédiate ou retardée</i> .....	13
B.2. <i>L'allergie médicamenteuse selon la physiopathologie et la clinique</i> .....	14
B.3. <i>Pathogénèse et histoire naturelle des allergies médicamenteuses</i> .....	14
C PRESENTATION DES DIFFERENTES REACTIONS CUTANÉES .....	16
D EPIDEMIOLOGIE .....	19
D.1. <i>Place dans les effets indésirables et importance de l'atteinte de cutanée</i> .....	19
D.2. <i>Facteurs de risque d'allergie médicamenteuse</i> .....	20
D.3. <i>Principaux médicaments impliqués</i> .....	20
E DIAGNOSTIC .....	21
E.1. <i>Lors de la phase aiguë</i> .....	21
E.2. <i>Bilan allergologique</i> .....	22
E.2.a Histoire clinique .....	23
E.2.b Imputabilité médicamenteuse et les algorithmes de pharmacovigilance.....	23
E.2.c Tests cutanés .....	23
E.2.d Test de provocation .....	25
E.2.e Tests biologiques.....	25
F PRISE EN CHARGE .....	26
F.1. <i>Mesure générale</i> .....	26
F.2. <i>Mesure de prévention individuelle</i> .....	27
F.3. <i>La désensibilisation</i> .....	27
<b>PARTIE 2 : L'ENJEU DES PATCH-TESTS ET DE LEURS VALEURS DIAGNOSTIQUES EN ALLERGOLOGIE MEDICAMENTEUSE .....</b>	<b>28</b>
A PATCH TEST EN ALLERGOLOGIE MEDICAMENTEUSE .....	28
A.1. <i>Place des patch-tests dans l'allergologie médicamenteuse</i> .....	28
A.2. <i>Méthode de réalisation</i> .....	30
A.2.a Mesures préalables à la réalisation de PT.....	30
A.2.b Chronologie du test .....	30
A.2.c Descriptif du test.....	30
A.2.d Les photopatch-tests .....	31
A.3. <i>Préparation des substances médicamenteuses à tester</i> .....	31
A.3.a Produits disponibles sur le marché prêt à l'emploi.....	32
A.3.b Recommandation de préparation de PT contenant des médicaments .....	33
B PERFORMANCE ET FIABILITE DES PT DANS LE DIAGNOSTIC DES ALLERGIES MEDICAMENTEUSES.....	34
B.1. <i>Performance des PT</i> .....	34
B.2. <i>Facteur influençant la valeur diagnostique des PT</i> .....	36
B.2.a Les causes de survenue de faux positifs.....	36
B.2.b Causes des faux négatifs .....	37
B.3. <i>Méthodes de préparations et performance des PT</i> .....	37
C STANDARDISATION ET METHODES DE PREPARATIONS .....	38
C.1. <i>Standardisation, pourquoi ?</i> .....	39
C.2. <i>Limites de la standardisation des méthodes de préparations proposées dans les guidelines</i> .....	39

<b>PARTIE 3 : LE DEVELOPPEMENT DE FORMES TOPIQUES A USAGE CUTANE.....</b>	<b>42</b>
A LA PEAU, SITE D'APPLICATION ET PRINCIPE DE PENETRATION CUTANEE.....	42
A.1. <i>La peau : structure et caractéristiques (74–77)</i> .....	42
A.2. <i>Principe de pénétration cutanée</i> .....	44
A.2.a Mécanisme de l'absorption cutanée : biopharmacie cutanée.....	44
A.2.b Facteur influençant et mécanisme modulant la pénétration cutanée .....	46
A.2.c Stratégies pour renforcer la pénétration cutanée .....	47
B LES FORMULATIONS GALENIQUES A USAGE CUTANE ET LEUR DEVELOPPEMENT .....	48
B.1. <i>Définition des principales formes galéniques à usage cutané</i> .....	48
B.1.a Les pommades .....	49
B.1.b Les crèmes .....	50
B.1.c Les gels .....	50
B.1.d Les autres formes.....	50
B.2. <i>Développement de formes topiques à usage cutané</i> .....	51
B.2.a Etudes d'orientations.....	51
B.2.b Etude de préformulation .....	51
B.2.c Les études de formulations .....	53
C EXIGENCES REGLEMENTAIRES DE LA PREPARATION.....	53
C.1. <i>Définition des préparations</i> .....	53
C.2. <i>Les bonnes pratiques de préparations</i> .....	54
C.3. <i>Les exigences de la pharmacopée pour la préparation semi solide</i> .....	56
<b>PARTIE 4 : MATERIEL ET METHODE : PREFORMULATION ET FORMULATION .....</b>	<b>57</b>
A ETAT DES LIEUX DES PT MEDICAMENTEUX .....	57
A.1. <i>Bilan des préparations allergologiques contenant des médicaments</i> .....	57
A.1.a Introduction : présentation de la collaboration allergologie -pharmacie .....	57
A.1.b Bilan quantitatif et qualitatif des préparations.....	58
A.2. <i>Problématiques de la fabrication des PT par la pharmacie</i> .....	60
B BUT DE L'ETUDE ET ORIENTATION DU TRAVAIL .....	62
B.1. <i>Cahier des charges de PT contenant des médicaments</i> .....	63
B.2. <i>Sélections des principes actifs à l'études</i> .....	64
B.3. <i>Rédactions des monographies</i> .....	65
C ESSAIS DE FORMULATION .....	66
C.1. <i>Origines des matières premières utilisées</i> .....	66
C.2. <i>Etude de solubilité approchée</i> .....	66
C.3. <i>Comportement des principes actifs dans le véhicule</i> .....	66
C.4. <i>Choix des véhicules et leur optimisation</i> .....	67
C.4.a Choix du véhicule .....	67
C.4.b Optimisation de la concentration du véhicule .....	68
C.5. <i>Formulations et méthodes de préparation</i> .....	68
D CARACTERISATION .....	69
D.1.a La mesure du pH des hydrogel .....	69
D.1.b Appréciation organoleptique.....	69
D.1.c Etude rhéologique.....	70
E ETUDE DE CAS.....	70
<b>PARTIE 5 : RESULTATS ET DISCUSSIONS.....</b>	<b>72</b>
A ETUDE D'ORIENTATION.....	72
A.1. <i>Sélection des principes actifs à l'étude</i> .....	72
A.2. <i>Les monographies par principe actif sélectionné</i> .....	73
B ETUDE DE PREFORMULATION .....	75
B.1. <i>Etude de solubilité approchée</i> .....	75
B.2. <i>Choix des véhicules primaires</i> .....	76
B.3. <i>Comportement des principes actifs dans le véhicule primaire</i> .....	77
B.4. <i>Optimisation des véhicules</i> .....	78
B.4.a L'hydrogel .....	78
B.4.b L'oléogel.....	79
C FORMULATION.....	81

D	CARACTERISATION DES FORMULATIONS .....	85
	D.1. <i>Mesure du pH des gels hydrophiles</i> .....	85
	D.2. <i>Organoleptiques</i> .....	85
	D.3. <i>Caractéristiques rhéologiques</i> .....	86
	D.3.a Mesure de la viscosité .....	86
	D.3.b Résultats oscillométriques .....	88
E	APPLICATION : ETUDE DE CAS.....	90
	E.1. <i>Conditions de délivrance</i> .....	90
	E.2. <i>Etude de cas</i> .....	90
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>96</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>97</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>104</b>
	ANNEXE 1 : LISTE DE CAS DE PT POSITIFS AVEC LEUR METHODE DE PREPARATION PRESENTEE DANS LA LITTERATURE .....	104
	ANNEXE 2 : TABLEAU DES SPECIALITES MEDICAMENTEUSES CHOISIES COMME COMPARATEURS POUR L'ETUDE .....	107
	ANNEXE 3 : FICHE DE RECUEIL POUR LES RESULTATS DE PT MEDICAMENTEUX.....	108
	ANNEXE 4 : MONOGRAPHIES DES PRINCIPES ACTIFS SELECTIONNES .....	109
	ANNEXE 5 : DETERMINATION DE LA REGION LINEAIRE DE VISCOELASTICITE DES GELS .....	148
	<b>RESUME</b> .....	<b>150</b>

## FIGURES

FIGURE 1.	REPRESENTATION SIMPLIFIEE DES DIFFERENTS EIM .....	13
FIGURE 2.	CHRONOLOGIE DES HSM D'APRES LE CONSENSUS INTERNATIONAL SUR L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE (11) .....	14
FIGURE 3.	DIAGRAMME DE DECISION DU DIAGNOSTIC D'HSM INSPIRE DE L'ICON (11) .....	22
FIGURE 4.	LES TESTS CUTANES PRATIQUES EN ALLERGOLOGIE .....	24
FIGURE 5.	ILLUSTRATION DES PATCH-TESTS.....	29
FIGURE 6.	CHAMBRE OCCLUSIVE UTILISEE POUR PT (IQ-ULTRA CHAMBERS, CHEMOTECHNIQUE DIAGNOSTICS®).....	29
FIGURE 7.	CRITERES DE LECTURE DES PT .....	31
FIGURE 8.	STRUCTURE SCHEMATIQUE DE LA PEAU.....	42
FIGURE 9.	VOIES DE PASSAGE AU TRAVERS DE LA PEAU.....	44
FIGURE 10.	REPRESENTATION DES DIFFERENTES FORMES TOPIQUES EN FONCTION DE LEUR ETAT PHYSIQUE .....	48
FIGURE 11.	REPRESENTATION PAR CLASSE MEDICAMENTEUSES DES IDR ET PRICK TEST CONFONDUS EN 2016-2017 PREPARES PAR LA PHARMACIE .....	58
FIGURE 12.	PREPARATION DE PT EN SUIVANT LES RECOMMANDATIONS GUIDELINES A PARTIR DE SPECIALITES MEDICAMENTEUSES SOLIDES 61	
FIGURE 13.	POT DE POMMADE INVOLABLE DE 25 ML (COOPER®) .....	68
FIGURE 14.	METHODE DE FABRICATION DES GELS .....	69
FIGURE 15.	METHODE DE COMPARAISON DES FORMULATIONS ELABOREES.....	71
	LES PRINCIPES ACTIFS SURLIGNEE EN JAUNE SONT CEUX QUI ONT ETE INCLUS DANS L'EAU.....	76
FIGURE 16.	REPRESENTATION GRAPHIQUE DU LOGP A GAUCHE ET RESULTATS DE L'ETUDE DE SOLUBILITE APPROCHEE DANS L'EAU DROITE. ....	76
FIGURE 17.	COMPORTEMENT APRES 24 HEURES DE MISE EN SUSPENSION DANS L'HUILE.....	77
FIGURE 18.	OMEPRAZOLE INCORPORE A 10%DANS L'HUILE D'OLIVE APRES 24 HEURES DE CONSERVATION A TEMPERATURE AMBIANTE.....	77
FIGURE 19.	REPRESENTATION DE LA STRUCTURE CHIMIQUE DE LA CMC NA.....	78
FIGURE 20.	GEL DE CMC NA A 4 % DANS L'EAU DISTILLEE .....	79
FIGURE 21.	REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA FORMATION DU RESEAU TRIDIMENSIONNEL FORME PAR LA SILICE COLLOÏDALE ANHYDRE .....	80
FIGURE 22.	RESEAU TRIDIMENSIONNEL SCHEMATIQUE DE SILICE COLLOÏDALE DANS L'HUILE AVEC COMPOSE EN SUSPENSION....	80
FIGURE 23.	OLEOGEL D'HUILE OLIVE A 6 % D'AEROSIL® 200.....	81
FIGURE 24.	COMPARAISON D'UN HYDROGEL DEVELOPPE A LA METHODE DE PREPARATION RECOMMANDEE.....	83
FIGURE 25.	COMPARAISON D'UN OLEOGEL DEVELOPPE A LA METHODE DE PREPARATION RECOMMANDEE .....	83
FIGURE 26.	HYDROGEL DEPOSE SUR LE SYSTEME PT (CHAMBRES IQ-ULTRA, CHEMOTECHNIQUE DIAGNOSTICS®).....	83
FIGURE 27.	BIODISPONIBILITE SCHEMATIQUE DES PRINCIPES ACTIFS DANS LES GELS : EN HAUT, DANS L'HYDROGEL ; EN BAS, DANS L'OLEOGEL.....	84
FIGURE 28.	MOYENNE DES RESULTATS DE LA VISCOSITE APPARENTE DE L'HYDROGEL 4% .....	86
FIGURE 29.	MOYENNE DES RESULTATS DE LA VISCOSITE APPARENTE DE L'OLEOGEL A 6% .....	87
FIGURE 30.	VISCOSITE DE L'HYDROGEL A UN TAUX DE CISAILLEMENT DE 30 s <sup>-1</sup> PENDANT 10 MINUTES.....	87
FIGURE 31.	VISCOSITE DE L'OLEOGEL A UN TAUX DE CISAILLEMENT DE 30 s <sup>-1</sup> PENDANT 10 MINUTES .....	88
FIGURE 32.	MODULE DE CONSERVATION (G') ET DE PERTE (G'') DE L'HYDROGEL A DEFORMATION CONSTANTE (r= 0,5%) EN FONCTION DE LA FREQUENCE ANGULAIRE.....	89
FIGURE 33.	MODULE DE CONSERVATION (G') ET DE PERTE (G'') DE L'OLEOGEL A DEFORMATION CONSTANTE (r= 0,5%) EN FONCTION DE LA FREQUENCE ANGULAIRE.....	89

## ABREVIATION

ACDS : American Contact Dermatitis Society  
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
BPP : Bonne Pratique de Préparation  
BSCA : British Society of Cutaneous Allergy  
BSE : Batterie standard européenne  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CMC Na : Carboxyméthylcellulose sodique  
CSP : Code de la Santé Publique  
DAIG : Drug Allergy Interest Group  
DMSO : Diméthylsulfoxyde  
DRESS : Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité)  
EAACI : European Academy of Allergy and Clinical Immunology  
EECDGR : European Environmental Contact Dermatitis Research Group  
EGF : Epidermal Growth Factor Receptor  
EIM : évènement indésirable médicamenteux  
EMP : exanthème maculo-papuleux  
ENDA : European Network of Drug Allergy  
EPF : Erythème pigmenté fixe  
HLA : Antigènes des leucocytes humains (en abrégé, HLA, de l'anglais human leukocyte antigen)  
HSM : Hypersensibilité médicamenteuse  
ICDRG : International Contact Dermatitis Research Group  
ICON : International consensus on drug allergology  
IDR : Intradermoréaction  
JSDACD : Japanese Society of Dermatoallergology and Contact Dermatitis  
NACDG : North American Contact Dermatitis Group  
NACDG : North American Contact Dermatitis Group  
NET : Nécrolyse Epidermique Toxique  
North American Contact Dermatitis Group  
PE : Pharmacopée Européenne  
PEAG : Pustulose exanthématique aigue généralisée  
SDRIFE : Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema  
SJS : Syndrome de Stevens-Johnson  
TP : Test de provocation  
UVA et UVB : Ultra-Violet A et B  
VPP : Valeur Prédictive Positive  
VPN : Valeur Prédictive Négative  
WAO : World Allergy Organisation

## INTRODUCTION

La gestion du risque liée à la iatrogénie médicamenteuse est un sujet récurrent et une priorité en matière de santé publique. L'hypersensibilité médicamenteuse (HSM) représente une grande part des effets indésirables médicamenteux. Ces événements sont répartis en diverses manifestations dont fait partie l'allergie médicamenteuse. L'identification du type de réaction d'hypersensibilité ainsi que le médicament à l'origine de l'évènement indésirable est tout l'enjeu du diagnostic. Un bilan allergologique complet conditionne la prise en charge du patient. Ainsi, il est essentiel d'éviter les événements indésirables graves et/ou répétés lors de la réintroduction du médicament en cause mais également d'éviter de faire face à une impasse thérapeutique non justifiée.

Le patch-test (PT) est un outil de diagnostic permettant de révéler une allergie de la substance suspectée dans les réactions cutanées médicamenteuses, les toxidermies. La valeur diagnostic des PT médicamenteux manque cependant de performance. Les axes majeurs afin d'augmenter l'efficacité diagnostic sont une standardisation des méthodes de réalisation des PT ainsi qu'une optimisation de leurs préparations. La diversité de médicaments entraînant ces réactions rend difficile une uniformisation des méthodes de préparation de PT contenant des médicaments. Les centres hospitaliers ainsi que les pharmacies à usage intérieur sont confrontés à cette problématique. Dans l'intention d'apporter une expertise pharmaceutique à cette problématique, le but de ce travail est de mettre au point des stratégies de formulations, incluant une sélection de médicaments, qui répondent aux exigences que posent cette préparation.

La présentation de l'allergologie médicamenteuse permet d'apprécier par la suite l'enjeu des tests diagnostiques sous forme de PT. Les démarches de développement de formes topiques à usage cutané et les exigences de la préparation sont exposées afin d'intégrer les contraintes de qualités pharmaceutiques.

# PARTIE 1 : ALLERGOLOGIE MEDICAMENTEUSE : DE LA DEFINITION A LA PRISE EN CHARGE

## A Définition

Il est primordial de resituer les hypersensibilités médicamenteuses dont les allergies aux médicaments en tant qu'effets indésirables.

### A.1. La iatrogénie

La **iatrogénie médicamenteuse** correspond à toutes conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'utilisation d'un médicament. Elle englobe, avec l'effet indésirable médicamenteux, les erreurs liées aux soins médicamenteux.

Un **effet indésirable médicamenteux** (EIM) est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normales utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit.(1)

Ces définitions rappellent que la iatrogénie est la conséquence de l'effet indésirable.

### A.2. Les différents types de réactions médicamenteuses

Il existe des classifications des EIM plus détaillées (2,3). La plus commune est celle proposée il y a plus cinq décennies par Thompson (4). Elle différencie 2 types (5):

- **Type A** : le plus commun, réaction prédictible, dû à l'action pharmacologique, dépendante de la dose (exemple : bradycardie et bêtabloquant) et représente 85 à 90 % des EIM.
- **Type B** : réaction difficile à prévoir, individu dépendante, en générale dose non dépendante et représente 10 à 15 % des EIM. Ce sont les hypersensibilités médicamenteuses (HSM) et seront développées par la suite.

### A.3. Hypersensibilité, allergies médicamenteuses et toxidermies

D'après le consensus international sur l'allergie médicamenteuse (ICON) (6), les HSM regroupent tous les EIM ressemblant cliniquement aux réactions allergiques. Ces manifestations surviennent généralement à des doses habituellement tolérées par un sujet normal et il n'a pas de spécificité entre la réaction et l'agent thérapeutique (7). Cette définition démontre qu'il existe deux types HSM : allergique ou non allergique (induction d'une réaction non médiée par le système immunitaire). Il peut paraître difficile de différencier ces deux types d'HSM par la seule présentation clinique, particulièrement pour les réactions aiguës sévères.

On définit ainsi l'allergie médicamenteuse comme étant des HSM pour lesquelles un mécanisme immunologique clair est démontré.

Les HSM non médiées par un mécanisme immunitaire sont causées par plusieurs étiologies (8). On peut décrire succinctement, pour exemple, l'angiooedème aux IEC et l'hypersensibilité aux opiacés par libération non spécifique d'histamine.

Les toxidermies correspondent aux EIM à expression cutanéomuqueuses. Elles ont une grande variété sémiologique, sont non spécifiques de l'étiologie médicamenteuse. Les mécanismes physiopathologiques comprennent les réactions type HSM et les mécanismes toxiques/pharmacologiques dose-dépendants ou temps dépendants (comme les folliculites et anti-EGF) (9). Nous allons nous intéresser ici au premier cas. Le syndrome de DRESS, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et pustulose exanthématique aigüe généralisée (PEAG) sont considérés comme des toxidermies sévères.

La figure ci-dessous résume ces définitions de façon simplifiée

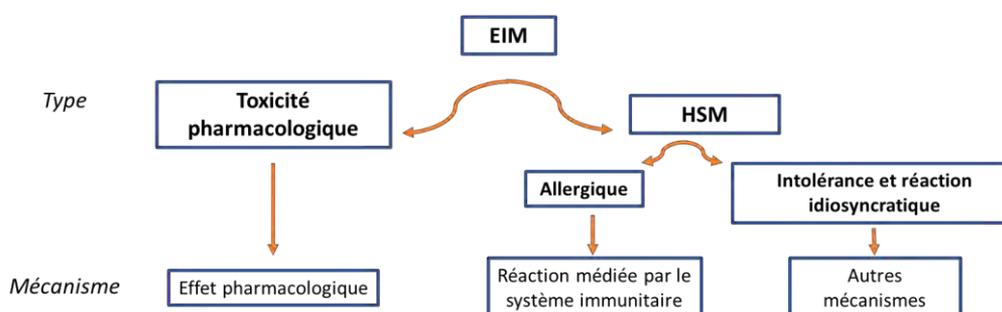


Figure 1. Représentation simplifiée des différents EIM

## B Classification des hypersensibilités médicamenteuses

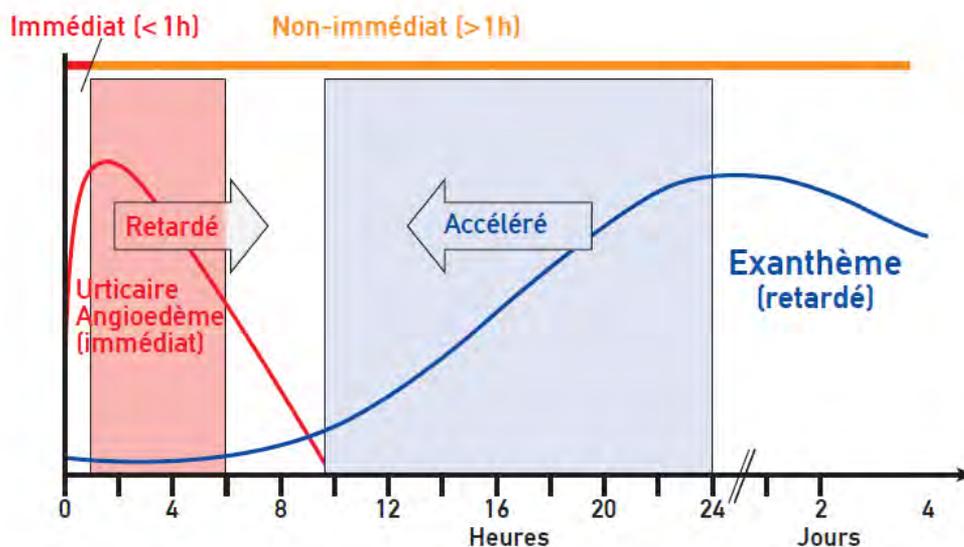
Ainsi plusieurs classifications et types en découlent se définissant en fonction de la chronologie d'apparition, de la clinique et/ou de la physiopathologie. La classification présentée et acceptée par l'ICON, permet de faciliter la comparaison d'études sur les HSM et aide à la validation des techniques de diagnostics (comme les PT).

### B.1. Selon le délai d'apparition : immédiate ou retardée

Cette différenciation se base sur la présentation clinique en fonction du délai d'apparition de la réaction en cours de traitement médicamenteux (voir figure 2).

- Les HSM immédiates se déclarent dans les 1-6 heures après la dernière administration du médicament. On considère qu'elles sont probablement induites par un mécanisme IgE-médié. Cela regroupe les manifestations suivantes : urticaire, œdème de Quincke, conjonctivite, rhinite, bronchospasme, les symptômes gastrointestinales et l'anaphylaxie.
- Les HSM non-immédiates, parfois appelés retardées, surviennent quant à elles, à tout moment à partir d'une heure suivant la première administration du médicament. Souvent un mécanisme allergique dépendant des cellules T est

retrouvé. Les manifestations cliniques bien que diverses ont une prédominance pour la peau mais peuvent aller jusqu'à l'affection systémique fulminante et s'avérer fatales (10).



**Figure 2. Chronologie des HSM d'après le consensus international sur l'allergie médicamenteuse (11)**

Certains groupes d'experts préfèrent utiliser une terminologie chronologique plus détaillée (12), comme le traduit la [figure 2](#), afin de mieux refléter la complexité physiopathologique des réactions HSM. Il peut exister un chevauchement entre des réactions considérées comme immédiates (jusqu'à 6 h) et non-immédiates (à partir d'une heure).

### B.2. L'allergie médicamenteuse selon la physiopathologie et la clinique

Classiquement, les mécanismes allergiques sont présentés par une classification décrite en 1968 par Coombs et Gell (13), prenant en compte la clinique ainsi que les médiateurs du système immunitaire. Une classification revisitée par Werner et Pischer (14) en 2003 a permis de mieux aborder les HSM de type IV immunoallergiques impliquant la peau. En effet une décomposition de la classe IV permet de corréliser le mécanisme physiopathologique à l'expression clinique (10). Cette traduction mécanistique est celle acceptée par les experts internationaux à propos de l'allergie médicamenteuse et est présentée dans le [tableau I](#). Il est à noter que le mécanisme sous-jacent n'est pas totalement élucidé pour certaines manifestations cliniques et pour de nombreux médicaments.

### B.3. Pathogénèse et histoire naturelle des allergies médicamenteuses

Tel que l'évoque le [tableau I](#), les réactions I à III sont médiées principalement par des anticorps tandis que les réactions de types IV sont médiées par les lymphocytes T.

La plupart des réactions médicamenteuses, exceptées les allergies de contact, font suites à une administration systémique du médicament.

Tableau I. Présentation de la classification revisitée par Pischer en 2003, tiré du consensus international (ICON)

Type	Type de réponse immune	Physiopathologie	Signes cliniques	Chronologie typique de la réaction
I	IgE	Dégranulation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique, Œdème de Quincke, Urticaire, Bronchospasme	1 à 6 heures après la dernière prise du médicament
II	IgG et complément	Cytotoxicité dépendante des IgG et du complément	Cytopénie	5 à 15 jours après le début du traitement médicamenteux
III	IgM ou IgG et complément ou FcR	Dépôts de complexes immuns	Maladie sérique Urticaire, Vascularite	7 à 8 jours pour maladie sérique et urticaire 7 à 21 jours après le début du traitement médicamenteux pour les vascularites
IVa	Th1 (IFN $\gamma$ )	Inflammation monocytaire	Eczéma	1 à 21 jours après le début du traitement médicamenteux
IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthèmes maculopapuleux, DRESS	1 à plusieurs jours après le début du traitement médicamenteux pour l'EMP 26 semaines après le début du traitement médicamenteux pour DRESS
IVc	Cellules T cytotoxiques (perforine, granzyme B, FasL)	Nécrose kératinocytaire médiée par les CD4 ou CD8	Exanthèmes maculopapuleux, SJS / NET, exanthème pustuleux	1 à 2 jours après le début du traitement médicamenteux pour l'érythème pigmenté fixe 4 à 28 jours après le début du traitement médicamenteux pour SJS / NET
IVd	Cellules T (IL-8/ CXCL8)	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique aigue généralisée	Typiquement 1 à 2 jours après le début du traitement médicamenteux (mais le délai peut être plus long)

*DRESS, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité); SJS, syndrome de Stevens-Johnson; NET, nécrolyse épidermique toxique; EMP, exanthème maculo-papuleux.*

Les réactions dites immédiates, après une sensibilisation antérieure, font intervenir les IgE produites par des lymphocytes B spécifiques comme acteur d'activation. Ces IgE en reconnaissant le médicament, apparenté à un haptène, vont former un complexe spécifique à la surface des mastocytes ou des basophiles. Cela entraîne leur dégranulation et la sécrétion de médiateurs comme l'histamine ayant des effets physiologiques délétères tels que les angioœdèmes.

Dans la réaction dite non-immédiate, dont la peau est l'organe le plus souvent ciblé, il a été mis en évidence le rôle prédominant des lymphocytes T. Les médicaments peuvent entraîner une stimulation des cellules T de différentes manières. Deux modèles sont démontrés dans la littérature (15), et leur différenciation a un impact dans la prédiction d'une hypersensibilité :

- Hypothèse de l'haptène, conditionnée par une modification de l'agent médicamenteux (liaison protéique et métabolisme)
- Interaction pharmacologique avec le récepteur immunitaire appelé concept p-i, impliquant une interaction directe de la substance médicamenteuse avec le récepteur immunitaire.

Du fait de la mémoire immunitaire capable de faire persister la sensibilisation, il est recommandé dans la plupart des cas, d'éviter à vie le médicament incriminé dans l'allergie ainsi que les médicaments présentant une réaction croisée.

## **C Présentation des différentes réactions cutanées**

Les EIM qui affectent la peau sont prépondérants. Ici sera présenté les principales manifestations cliniques relatives aux HSM intéressant notre sujet d'étude et présentées dans les [tableaux II et III](#) (9,15–17).

Tableau II. Présentation des différentes HSM à manifestation cutanée pour lesquelles un mécanisme immunoallergique est évoqué

Sémiologie	Signes	Mécanisme	Complications	Délai d'apparition *1	Délai de disparition*2
<b>Urticaire, angioedème et anaphylaxie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liée à la vasodilatation responsable d'un œdème :</li> <li>-L'urticaire est une éruption de papules œdémateuses prurigineuses disparaissant rapidement sans laisser de trace.</li> <li>-L'angioedème est une urticaire profonde touchant les muqueuses avec sensation douloureuse.</li> <li>-Anaphylaxie : collapsus, hypotension, bronchospasme ou spasme laryngée</li> <li>-IgE spécifique peut être retrouvée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Parfois dû à une HSM immédiate médiée par IgE spécifique au médicament (5 % des cas).</li> <li>-La plupart des urticaires ne sont pas liées à la présence IgE spécifique donc non allergique : intolérance aux AINS, angioedème et IEC, urticaire et bupropion, flush aux corticoïdes par exemple.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peut se compliquer en anaphylaxie si allergique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quelques minutes à 24 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quelques heures à quelques jours</li> </ul>
<b>Exanthème maculopapuleux (EMP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Macules et/ou papules érythémateuses, peu ou pas prurigineuses où une étiologie médicamenteuse est évoquée.</li> <li>-Éosinophilie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-HSM type IV, lymphocytes T polyclonale.</li> <li>-Chez l'enfant, attention intolérance transitoire à un médicament lors d'une infection virale.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>24 h à 10 j</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 à 10 j</li> </ul>
<b>PEAG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Eruption pustuleuse stérile fébrile non folliculaire, sur placard érythémateux, prédominant visage et grand pli, ± prurit et sensation de brûlure.</li> <li>-Possible œdème visage et main, lésions vésiculo-bulleuses ou atteintes des muqueuses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HSM type IV d.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalité entre 2-4%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24 h à 10 j</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 à 15 j</li> </ul>
<b>SJS et Syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperleucocytose à PNN, syndrome inflammatoire, ± éosinophilie.</li> <li>-Formes bulleuses, rares mais graves.</li> <li>-Des éléments maculo-papuleux généralisés parfois associés à des lésions en pseudo-cocardes prédominant sur le tronc et la racine des membres vont rapidement être le siège de bulles ou de décollements épidermiques avec un signe de Nikolsky.</li> <li>-Atteinte conjonctivale et des muqueuses très fréquentes.</li> <li>-Altération de l'état général, fièvre, parfois arthralgies et/ou parfois atteinte systémique pouvant aller jusqu'à la défaillance multiviscérale.</li> <li>-Distinction entre SJS et NET se fait en fonction du pourcentage de surface cutanée atteinte par le décollement (&lt;10% et &gt; 30% respectivement).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Nécrose des kératinocytes par apoptose.</li> <li>-Réaction HSM médié par les lymphocytes T CD8.</li> <li>-Plusieurs FDR sont évoqués associé à la cause médicamenteuse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hospitalisation en urgence</li> <li>-Guérison lente, séquelle cutanée, oculaire et des muqueuses possibles.</li> <li>-Fort taux de mortalité par complications diverses.</li> <li>-Score (SCORTEN) pour évaluer le pronostic.</li> </ul>		
<b>Erythème pigmenté fixe (EPF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Lésions papuleuses en plaques bien limitées, érythémateuses parfois bulleuses au centre, symétrique tronc et membre.</li> <li>-Atteintes muqueuses fréquentes.</li> <li>-Pigmentation après guérison sur le site atteint.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HSM type IV, lymphocytes CD8 spécifique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Lésions étendues et bulleuses avec décollement cutané.</li> <li>-Pigmentation après guérison.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24 h à 4 j</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 semaine mais pigmentation persistante</li> </ul>

\*:après le début de prise en charge médicamenteux ; \*\*disparition après l'arrêt du médicament

Tableau III. Suite du tableau III

Sémiologie	Signes	Mécanisme	Complications	Délai d'apparition*1 Quelques heures ou jours	Délai de disparition*2
<b>SDRIFE</b>	-Erythème bien limité et symétrique de la région fessière/péri-anale ou un érythème en V de la région de la région inguinale ou péri-génitale et d'au moins un autre grand pli. L'atteinte cutanée peut comprendre des papules et des vésicules, sans atteindre les zones palmoplantaires et le visage. -Absence de signe systémique.	HSM retardée.			
<b>DRESS</b>	-Ensemble argument clinique et biologique ± constant associant manifestation cutanée et systémique. -EMP ou érythrodermie infiltrée, énanthème, œdème ferme du visage, polyadénopathie, hépatomégalie, AEG et fièvre élevée. -Hyperleucocytose avec lymphocytose, mononucléose, éosinophilie (jusqu'à 4 G/L) et cytolyse hépatique. -Insuffisance rénale aigue, pericardite, myocardite, pneumopathie interstielle, neuropathie ou myosite peuvent être observées. Dermatoses eczématiformes, parfois bulleuses localisées sur les zones photo-exposées.	HSM type IV, PN éosinophile fortement impliqué	-L'évolution peut être prolongée. -L'atteinte hépatique et/ou polyviscérale mettent en jeu le pronostic vital. Mortalité environ 10 %.	Quelques jours à 6 semaines	Plusieurs semaines
<b>Photo-allergie</b>		HSM retardée à médiation cellulaire et action des UV		Quelques heures après l'exposition solaire	1 semaine
<b>Allergie de contact</b>	Eruption cutanée érythémateuse, vésiculaire et prurigineuse de la zone de contact avec l'allergène.	HSM retardée type IV a et c, après contact		Quelques heures à 48 h	1 à 3 semaines

\*1:après le début de prise en charge médicamenteux ; \*2:disparition après l'arrêt du médicament

## D Epidémiologie

Plusieurs études épidémiologiques font part d'estimations de la prévalence ou incidence des allergies médicamenteuses afin d'évaluer le risque dans une population ou au sein des EIM. Tout l'enjeu du décryptage de ces études est d'en extraire les données en veillant à respecter les terminologies de classifications actuelles. Nombres d'études épidémiologiques vont plutôt faire référence aux EIM qu'aux vrais allergies par le manque de tests diagnostiques standardisés et validés pour confirmer une allergie ainsi que la limitation des test de provocation (18).

### D.1. Place dans les effets indésirables et importance de l'atteinte de cutanée

Les EIM font partie des problèmes de santé publique puisqu'il est estimé qu'ils concernent 7 % de la population générale et atteignent 10 à 20 % des patients hospitalisés (18). Comme mentionné plus haut, l'hypersensibilité en représente 10 à 15 %.

Une étude provenant des Etats-Unis (19) a rapporté que 35.5 % des patients avaient une allergie médicamenteuse enregistrée dans leur registre de santé, données extraites sur 2 décennies. Il est convenu qu'une surestimation est souvent rencontrée lors des estimations en allergologie médicamenteuse du fait du manque de standardisation aussi bien dans la nomenclature des allergies que dans la validation de tests diagnostiques. Une revue de la littérature sur les HSM (20), estime que les HSM toucheraient 1 à 6 % de la population adulte. C'est intéressant de souligner que 10 à 20 % des évènements soupçonnés d'allergies médicamenteuses sont confirmés lors d'une investigation allergologique. L'intérêt d'une expertise dans un centre spécialisé apparaît donc indispensable.

D'après cette même revue de la littérature citée ci-dessus, dans les études avec une large population, la majorité des effets indésirables médicamenteux sont cutanés (20). On considère qu'il représente 30% des EIM et affectent 2-3 % des patients hospitalisés. Les toxidermies ont donc une grande place. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Une étude prospective dans un hôpital français, entité du centre hospitalier universitaire de Paris, sur 6 mois, a évalué la prévalence des allergies médicamenteuses cutanées à 3.6 pour 1000 hospitalisations (21). D'après une revue de la littérature sur l'allergie médicamenteuse, ces chiffres se confirment (22). La très grande majorité des allergies médicamenteuses se traduisent par une manifestation cutanée où les atteintes systémiques associées sont retrouvées dans environ 30 % des cas. Les éruptions maculopapuleuses sont les réactions cutanées dues aux médicaments les plus fréquentes, entre 33% à 62.7% selon les études, présentent dans cette revue.

Une estimation de la mortalité, d'après une étude de cas notifiés en hospitalisation analysée par des spécialistes, a été approchée à la hauteur de 0.09 pour 1000 hospitalisations due aux allergies médicamenteuses, toutes réactions confondues (23). Bien que rare, les

toxidermies sévères type SJS et TEN sont associées à un fort taux de mortalité (5% et 30%) (18).

## D.2. Facteurs de risque d'allergie médicamenteuse

De nombreux facteurs de risques ont été identifiés comme ayant un rôle dans les HSM. Ils peuvent être liés aux médicaments lui-même et à l'individu (18), (20):

- Liés aux médicaments :
  - Médicaments les plus fréquemment rencontrés (voir [partie A.D.3](#)).
  - Une administration intermittente et/ou répétée pourraient être plus sensibilisant.
  - Voie d'administration : les formes topiques et parentérales représentent un risque plus important que les autres voies.
- Liés à l'individu :
  - Sexe (femme serait plus à risque d'allergie médicamenteuse)
  - Age (discuté dans la littérature).
  - Atopie (lien avec réaction d'HSM et la prise d'AINS).
  - Ethnique (les caucasiens ont plus de chance de développer une sensibilité à l'abacavir).
  - Génétique : allèle spécifique du système HLA associé à une sensibilité (abacavir et allèle HLA-B5701), polymorphisme génétique comme la variabilité de l'activité des enzymes du métabolisme.
  - Pathologie concomitante en lien avec une sensibilité spécifique : VIH et sulfamide, mucoviscidose et bêtalactamine, infection virus Epstein-Barr et éruption cutanée.
- Facteurs conjugués : nombreux facteurs peuvent être conjugués (médicament, infection, allergie alimentaire) entraînant une synergie et précipitent une hypersensibilité ou l'augmentation de sa sévérité.

L'identification de ces facteurs est fondamentale pour permettre de mieux appréhender les HSM et permettre de prendre des précautions avant l'instauration d'un traitement (la monographie des médicaments contenant de l'abacavir émet la recommandation de rechercher l'allèle HLA-B\*5701 avant l'instauration du traitement).

## D.3. Principaux médicaments impliqués

Les HSM ne sont pas des réactions déterminées par un médicament ou une classe thérapeutique. Une large variété de médicaments est à l'origine d'HSM. Cependant, des réactions croisées ainsi qu'un plus fort taux d'incidence sont susceptibles de se rencontrer pour une classe thérapeutique.

Une étude prospective sur 5 ans (24) démontre que les médicaments les plus impliqués dans les toxidermies sont les antibiotiques (37.8%) (pour la moitié sont des bêtalactamines puis fluoroquinolones et autres) et AINS/analgésiques (21.2%). Ces médicaments se distinguent également dans les autres études répertoriées dans les revues de la littérature citées plus haut (20,22). Cependant toutes manifestations confondues, les

antiépileptiques, les médicaments utilisés en anesthésie ainsi que les produits de contraste sont également souvent incriminés.

Dans chaque type de réaction d’HSM, on retrouve des médicaments se distinguant pour être plus fréquemment impliqués (25). Pour exemple le **tableau IV** expose les principaux médicaments impliqués dans les toxidermies sévères (15).

Tableau IV. Principaux médicaments impliqués dans les toxidermies sévères

PEAG	SJS/TEN	DRESS
Bétalactamine	Nevirapine	Carbamazépine
Pristinamycine	Allopurinol	Phénytoïne
-Coxib	Phénytoïne	Lamotrigine
Quinolone	Carbamazépine	Minocycline
Diltiazem	Lamotrigine	Allopurinol
Terbinafine	Cotrimoxazole	Dapsone
Macrolides	Barbiturique	Sulfasalazine
	AINS (oxicam)	Cotrimoxazole
	Sertraline	Abacavir
	Pantoprazole	
	Tramadol	

## E Diagnostic

Les recommandations d’approches diagnostiques diffèrent entre les experts européens et nord-américains (26) mais également entre centres spécialisés (27). Cependant le consensus international sur l’allergie médicamenteuse (6) permet de mettre en commun les principales lignes directrices des nombreux experts.

Il existe de plus des recommandations et guides de diagnostics et de prises en charge dédiées à certaines réactions (réactions immédiates (28) ; (29) ; toxidermies (16) par exemple).

### E.1. Lors de la phase aigue

Il est recommandé afin de faciliter le bilan allergologique ultérieur :

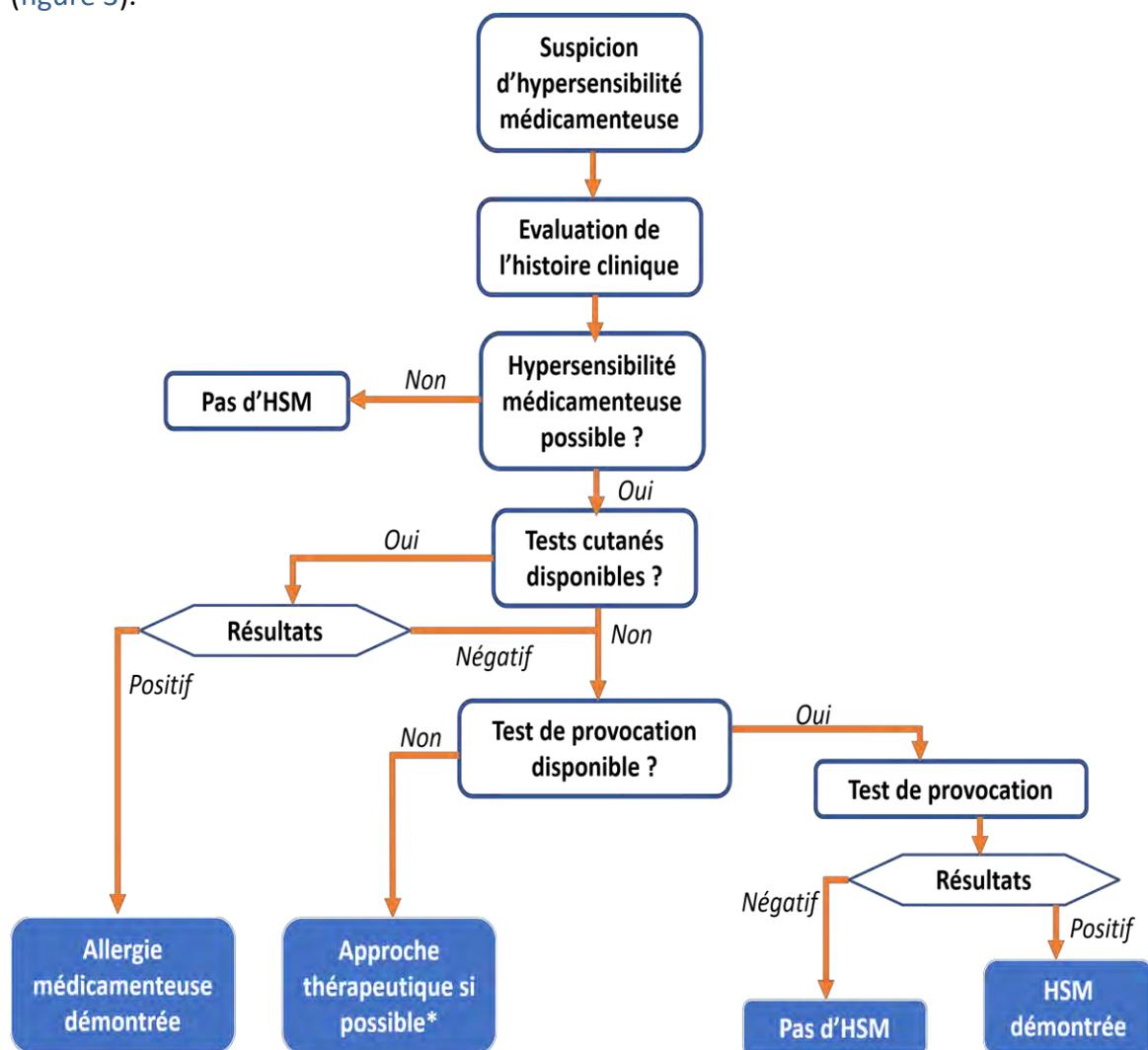
- D’établir un historique complet des médicaments pris par le patient : dosage, rythme d’administration et durée.
- De faire une description détaillée des symptômes et signes cliniques avec un examen approfondi de la peau et des muqueuses.
- De rechercher les signes de sévérité et de gravité en incluant les paramètres biologiques, une hospitalisation en fonction de la sévérité est envisagée.
- De mesurer la balance bénéfique/risque pour l’arrêt du (ou des) médicament(s) suspect(s). Arrêter si nécessaire.

Une biopsie cutanée des lésions est souvent pratiquée pour une analyse histologique.

## E.2. Bilan allergologique

Le diagnostic formel d'une HSM est nécessaire dans de nombreux cas afin de prendre en charge au mieux le patient. Différencier les différents types HSM permet de prendre des mesures préventives adéquates. Les cliniciens ont souvent à faire face à une pluralité de médicaments pris par le patient coïncidant avec l'évènement indésirable. Le médicament responsable de la réaction doit être recherché. Des outils diagnostiques sont nécessaires afin d'incriminer le bon médicament et éviter que la réaction se reproduise. De plus, il faut au maximum éviter d'être confronté à une impasse thérapeutique lorsqu'un mauvais médicament est inculpé. Un bilan allergologique complet est nécessaire. Les outils diagnostiques à disposition pour élaborer un diagnostic formel sont les tests cutanés, les tests in vitro et les tests de provocation, décrits ci-dessous. Il est essentiel dans un premier temps d'établir un historique clinique complet.

Le bilan allergologique est, idéalement, réalisé 4 à 6 semaines après la résolution complète des symptômes, dans un centre spécialisé. Il se décompose en plusieurs étapes (figure 3).



\*Si aucune alternative est disponible, la réadministration du médicament devra se faire sous haute surveillance, en prenant en compte une prémédication et/ou une désensibilisation.

Figure 3. Diagramme de décision du diagnostic d'HSM inspiré de l'ICON (11)

Il est important de préciser que malgré les outils disponibles, il n'existe aucun test in vitro validé. Ce sont des faisceaux d'indices qui permettent de se rapprocher au mieux du diagnostic définitif afin d'obtenir une prise en charge personnalisée. Les tests cutanés doivent être idéalement réalisés dans les services de dermato-allergologie spécialisés dans ces bilans (16).

#### E.2.a Histoire clinique

Un questionnaire élaboré par les membres de ENDA/EAACI-DAIG (European Network of Drug Allergy /European Academy of Allergy and Clinical Immunology- Drug Allergy Interest Group, experts européens sur l'allergie) a été développé pour uniformiser les procédures de diagnostic (30).

Les éléments essentiels à relever sont :

- la symptomatologie (compatible avec une HSM).
- la chronologie des symptômes et des prises médicamenteuses.
- les autres traitements pris (au moment de la réaction, exposition antérieure des médicaments suspects ou de possible réactivité croisée).
- les antécédents médicaux (événement HSM, pathologie sous-jacente pouvant orienter le diagnostic).

Ce bilan oriente dans un premier temps vers des hypothèses de la physiopathologie et du type d'HSM. La sélection des tests appropriés en découle. Cependant, l'histoire clinique peut mettre en évidence par les spécialistes une HSM non allergique ou écarter l'imputabilité médicamenteuse.

#### E.2.b Imputabilité médicamenteuse et les algorithmes de pharmacovigilance

Plusieurs méthodes existent permettant de déterminer un lien de causalité entre l'évènement et le(s) médicament(s) suspecté(s), ce que l'on désigne par l'imputabilité médicamenteuse (3). Le score d'imputabilité apparenté à une probabilité, est élaboré avec un algorithme. La plupart des algorithmes se basent sur la chronologie, la sémiologie ainsi que des arguments bibliographiques. La méthode la plus utilisée est celle décrite par les équipes de pharmacovigilance, publiée en 1985, actualisée en 2011 (31). Une étude rétrospective a notamment cherché à évaluer la valeur diagnostique de cet algorithme dans l'HSM (32). Malgré 1001 réactions analysées, son imprécision diagnostique ne permettrait pas d'établir un diagnostic définitif et les tests cutanés sembleraient indispensables.

#### E.2.c Tests cutanés

Différents tests cutanés sont utilisés en allergologie pour révéler une allergie. Ils permettent de tester une multitude d'allergènes simultanément afin de déterminer la sensibilité du patient et de discriminer la cause de l'allergie. Leur avantage est d'être peu coûteux et facile à mettre en œuvre. Il est tout même important de les réaliser auprès de spécialistes qualifiés à leur utilisation et à l'interprétation des résultats.

Les différentes méthodes sont présentées ci-dessous.

**Le prick test** consiste à mettre en contact la substance à tester, préalablement déposée en goutte sur la peau, avec les cellules effectrices du système immunitaire dans le derme grâce à une effraction par une lancette ou aiguille.

L'**intradermoréaction** (IDR) consiste à injecter une petite quantité de la solution à tester, stérile, en intra-dermique.

**Le patch test** est une méthode qui vise à mettre l'allergène en contact avec la peau sous occlusion pendant 48 heures.



**Figure 4. Les tests cutanés pratiqués en allergologie**

En allergologie médicamenteuse, ces tests cutanés ne sont utiles que pour reproduire, de façon mimine, les hypersensibilités immédiates (type IgE) et non immédiates de type IV.

De façon générale, d'après les recommandations de l'ICON, pour les **HSM immédiates**, les pricks tests sont recommandés dans un premier temps (rapidité, spécificité). Les IDR sont réalisées lorsque les pricks tests sont négatifs et apportent une meilleure sensibilité. Pour les **HSM non-immédiates**, les PT et/ou IDR à lecture retardée devraient être pratiqués. Les IDR sont cependant à éviter dans les toxidermies graves et à réaliser sous surveillance hospitalière.

Pour tester un médicament, considéré comme l'allergène, des préparations sont nécessaires. Pour les prick test et IDR, des dilutions de spécialités médicamenteuses permettent d'obtenir des solutions de concentrations différentes en principe actif. Bien qu'il y ait une effraction au travers de la peau, les pricks tests ne sont pas considérés comme stériles et sont éventuellement fait en pratique à partir de forme non stérile, ce qui est proscrit pour les IDR. Pour les PT, des dilutions, la plupart du temps, dans l'eau ou la vaseline sont faites, en partant des formes commerciales ou de substance pure. Il existe peu de produits commercialisés pour tester les médicaments (sera abordé par la suite pour les PT). D'après une étude de World Allergy Organization (WAO) (33) sur l'enquête des pratiques diagnostiques et de prise en charge des réactions d'HSM des différents spécialistes (allergologues, dermatologues, autres spécialistes), 28% des praticiens utilisent des tests cutanés préparés par la pharmacie de l'hôpital.

Pour beaucoup de médicaments, la validité et la standardisation des tests cutanés ont été insuffisamment étudiées ou sont controversées. Il n'y a pas de consensus international sur les modalités de réalisation et l'interprétation des tests cutanés (34). L'évaluation de leur performance (sécurité, valeur diagnostique) se base sur l'avis d'expert grâce à des études

observationnelles, séries de cas, cas rapportés et à leurs expériences. C'est pourquoi leur négativité n'exclut pas le diagnostic. Des guidelines ont été rédigés par ENDA (34,35) et l'ESCD (European Society of Contact Dermatitis) (36) dans le but d'uniformiser ces pratiques et d'apporter des procédures reproductibles en pratique. Les PT ont été le sujet de cette étude. La méthode ainsi que leur valeur diagnostique seront discutées dans une partie suivante.

#### E.2.d Test de provocation

Le test de provocation (TP) est le gold standard pour identifier un médicament responsable d'une HSM. Il se définit, par l'ENDA, comme une administration contrôlée d'un médicament dans le but d'établir (ou exclure) un diagnostic d'HSM (37). L'introduction du médicament au patient se fait par voie systémique, préférentiellement par voie orale. Le TP est indépendant de la pathogenèse et par conséquent ne peut pas différencier une HSM allergique d'une HSM non allergique.

Leur usage est limité principalement en dernier recours et se fait sous stricte surveillance. Les principales indications sont :

- **L'exclusion** d'une HSM lors d'antécédents non suggestifs d'HSM.
- Le **diagnostic formel** HSM quand les tests cutanés sont négatifs, non concluants ou non disponibles, lors d'une forte suspicion d'HSM médicamenteuse.
- L'étude éventuelle **d'allergies croisées** ou de recherche **d'alternatives médicamenteuses** en cas d'allergies médicamenteuses avérées, lors de réactions non sévères.

D'après l'ICON (6), les TP sont contre-indiqués dans les réactions incontrôlables et/ou sévères, mettant en jeu le pronostic vital :

- Réactions cutanées sévères (SJS, NET, syndrome de DRESS, vascularite et PEAG)
- Réaction systémique (syndrome de DRESS), atteintes d'organes internes, réaction hématologique.
- L'anaphylaxie peut être testée, seulement après une analyse du rapport bénéfice/risque

Les TP ne sont pas indiqués lorsque le médicament potentiellement impliqué n'est pas indispensable et que plusieurs alternatives sont disponibles et en cas de comorbidités sévères ou grossesse (sauf si essentiel).

Le dosage et la voie d'administration dépendent de plusieurs paramètres : (i) le médicament en cause et sa forme pharmaceutique disponible ; (ii) la voie d'administration lors de la réaction suspectée ; (iii) la sévérité de la réaction antérieure ; (iv) l'état de santé du patient et ces traitements médicamenteux en cours. De manière générale, des doses croissantes du médicament à l'origine de l'évènement sont préparées afin d'être administrées de façon croissante avec un intervalle de temps spécifié. Le but est de reproduire une réaction ou évaluer la tolérance.

#### E.2.e Tests biologiques

Il existe plusieurs tests biologiques in vitro disponibles permettant d'apporter des indices supplémentaires quant à l'identification de l'agent causal de l'HSM. Leurs valeurs diagnostiques manquent cependant de performance et leurs résultats sont à interpréter avec

précautions. Un test négatif n'exclut pas l'imputabilité du médicament, de plus, un test positif démontre une sensibilité mais qui ne peut pas être reliée avec l'évènement que l'on veut diagnostiquer (6).

Le choix des méthodes in vitro dépend principalement du mécanisme physiopathologique suspecté et de leur disponibilité (26,38). Sans être exhaustif, on peut lister :

- Pour les HSM immédiate médiée par IgE :
  - **Détection sanguine des IgE spécifique :** est limitée à certains médicaments (béta lactamines et curares par exemple).
  - **Test d'activation des basophiles :** c'est l'étude de leur activation après stimulation par la molécule suspectée. Ces tests existent uniquement pour certains antibiotiques, curares et un nombre limité de médicaments. Mais ils manquent souvent de sensibilité.
- Pour les HSM de type IV :
  - **Test de transformation des lymphocytes T :** les données sont limitées pour conclure de leur performance mais réalisable avec n'importe quels médicaments disponibles en injectable.

Pour conclure, les approches diagnostiques peuvent varier selon les centres et les recommandations à disposition divergent entre l'Europe et les pays américains (26). Les tests cutanés ont une place importante. Les pharmacies à usage intérieur sont souvent sollicitées afin de réaliser les préparations.

## F Prise en charge

### F.1. Mesure générale

La prise en charge des HSM dépend du type de réaction. Le plus souvent, lorsque le risque de continuer les traitements suspectés surpasse le bénéfice, ces traitements sont stoppés. Dans les réactions avec signes de gravité (comme anaphylaxie et toxidermie sévère et/ou systémique), les médicaments suspectés sont préférentiellement arrêtés d'emblée (6).

L'anaphylaxie doit être traitée rapidement. Il existe un guide de la WAO et mise à jour en 2012 pour sa prise en charge (39).

Une hospitalisation est souvent préconisée dans le cas de suspicion d'HSM avec signes de gravité (angioœdème, chute tensionnelle, grande surface cutanée atteinte, forte fièvre, signe d'atteinte systémique, bulles et/ou décollements cutanés)(16). Il n'existe cependant pas de consensus quant à la manière de prendre en charge chaque HSM.

Une déclaration au centre de pharmacovigilance de la région concernée est obligatoire pour les professionnels de santé (41).

## F.2. Mesure de prévention individuelle

Des conseils à donner aux patients sont essentiels afin d'éviter que l'évènement ne se reproduise de façon plus sévère. Il est nécessaire de proscrire l'automédication. Si allergie est avérée, une carte allergie mentionnant les médicaments contre-indiqués est remis au patient. Des informations sur l'allergie du patient doivent être délivrées à tous les acteurs de santé intervenant dans sa prise en charge.

Il est précisé dans l'ICON (6) que les mesures préventives de prémédication (réduction de la vitesse d'injection et prémédication avec glucocorticoïdes et antihistaminiques H1) sont efficaces surtout pour les HSM non-allergiques. Les médicaments utilisés en prémédication ne peuvent prévenir une anaphylaxie IgE-dépendante.

## F.3. La désensibilisation

La désensibilisation peut être une option après un évènement suspecté d'HSM. Elle se définit comme l'induction d'un état temporaire de tolérance vis-à-vis d'une substance responsable d'une HSM (42).

La possibilité de désensibilisation doit toujours être considérée lorsque le médicament incriminé est essentiel et quand aucune alternative n'existe, ou si elles ne sont pas satisfaisantes, comme dans les cas suivants (6) :

- Sulfamides chez des personnes infectées par le VIH.
- Allergies aux quinolones chez certains patients atteints de mucoviscidoses.
- Infections sévères avec une allergie aux bêtalactamines.
- Allergie au vaccin contre le tétanos.
- Hémochromatose avec allergie à la desferoxamine.
- AINS et HSM aux AINS chez les patients qui nécessitent ces médicaments dans le traitement d'une pathologie cardiaque (acide acétylsalicylique par exemple) ou rhumatismale.
- Agents biologiques monoclonaux utilisés dans les pathologies néoplasiques, hématologiques ou autres.

De la même manière que les tests de provocations, il existe des contre-indications (43).

A ne pas confondre avec les tests de provocations, les protocoles de désensibilisation utilisent également des doses croissantes en médicaments administrées de façon graduelle. La préparation des traitements de ces protocoles peut impliquer également les pharmacies à usage intérieur.

L'allergie médicamenteuse est un effet indésirable classé comme HSM. Les manifestations sont diverses, touchant préférentiellement la peau. Son importance au sein des EIM et son potentiel gravité nous démontrent que la place du diagnostic est primordiale afin de mieux les appréhender.

## PARTIE 2 : L'ENJEU DES PATCH-TESTS ET DE LEURS VALEURS DIAGNOSTIQUES EN ALLERGOLOGIE MÉDICAMENTEUSE

Les tests cutanés sont des outils diagnostiques utilisés en allergologie pour identifier l'agent causal et révéler une allergie médicamenteuse. Leurs méthodes de réalisation ainsi que leurs pertinences en tant que test diagnostiques sont développées ci-dessous.

### A Patch test en allergologie médicamenteuse

#### A.1. Place des patch-tests dans l'allergologie médicamenteuse

La technique PT est une méthode ancienne qui date de 1895 (44). Dans les premières utilisations, on cherchait à mimer la réaction retrouvée lors des dermatites de contacts. Cette technique était utilisée donc principalement pour les allergies de contacts. En effet, en mettant en contact l'allergène avec la peau, cela permet, de façon minime, de reproduire les réactions cutanées allergiques en ciblant les cellules de défense immunitaire situées dans l'épiderme et le derme. Depuis cette technique a été développée et s'est améliorée.

Les PT sont utilisés comme une méthode de diagnostic dans les dermatites de contacts allergiques résultant d'une hypersensibilité de type IV. L'expérience de leur mode de réalisation afin de tester tout type d'allergènes de contact est établie (45). Dans les toxidermies, leur place dans le diagnostic a également été démontrée notamment pour les HSM non immédiates de type IV médiées par les lymphocytes T tout comme l'allergie de contact.

Les PT sont reconnus pour avoir une utilité en cas de (25,46–48) :

- Exanthèmes maculopapuleux
- SDRIFE
- Erythèmes pigmenté fixe
- Photosensibilités
- PEAG
- Syndrome de DRESS
- Syndrome de Steven Johnson
- NET
- Recherche d'allergies croisées dans les réactions cités ci-dessus

Le tableau ci-dessous présente les avantages et les inconvénients des PT en allergologie médicamenteuse.

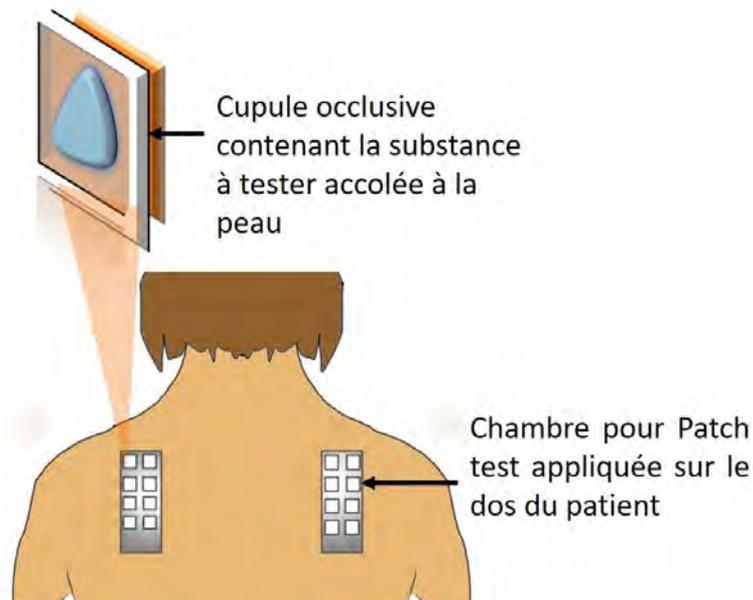
Tableau V. Avantages et inconvénients des PT

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"><li>- Peu coûteux</li><li>- Multitude d'allergènes tester en même temps</li><li>- Simples et faciles à mettre en œuvre</li><li>- Sûrs</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Peu sensibles</li><li>- Valeur diagnostique à renforcer</li><li>- Peuvent être inconfortable pour le patient</li><li>- Standardisation des méthodes de préparation</li></ul>

Les effets indésirables des PT sont limités à (45,46,49) :

- Une sensibilisation du patient (risque très faible).
- Une pigmentation au site du test (très rare).
- Une réactivation de la réaction antérieure (quelques cas décrits).
- Une irritation localisée.

La méthode des PT consiste à mettre en contact la substance à tester avec la peau du patient sous occlusion pendant un temps déterminé, afin de reproduire de façon minimale la réaction au site d'application. La figure 5 et 6 illustre cette technique. Le système pour PT contient en général 10 chambres, une chambre par substance à tester. Cela permet de tester plusieurs allergènes en même temps. Une chambre permet de délimiter l'espace réservé à l'allergène ce qui permet de distinguer l'éventuelle réaction à chaque substance testée. On teste généralement tous les médicaments suspectés et éventuellement les médicaments de la même classe thérapeutique à la recherche d'une allergie croisée.



**Figure 5. Illustration des patch-tests**



**Figure 6. Chambre occlusive utilisée pour PT (IQ-Ultra chambers, Chemotechnique Diagnostics®)**

## A.2. Méthode de réalisation

Les PT en allergologie médicamenteuse sont réalisés selon la méthode utilisée dans les dermatites de contact (45,50).

### A.2.a Mesures préalables à la réalisation de PT

Il faut s'assurer de prérogatives afin que le test ne soit pas reporté en raison d'une mauvaise interprétation des résultats. Il faut s'assurer :

- Qu'aucune éruption cutanée est en cours.
- De l'arrêt des traitements immunosuppresseurs un mois au moins avant le test.
- De l'arrêt des dermocorticoïdes 7 jours au moins avant le test sur la zone à tester.
- Qu'une exposition récente aux ultraviolets sur la zone à tester puisse interférer la lecture du PT.
- Que La zone à tester ne soit pas mouillée lors de la pose du test et durant la durée du test.

### A.2.b Chronologie du test

Il est conseillé de tester au moins 4 semaines après la résolution de la réaction d'hypersensibilité suspectée et le plus rapidement possible. En revanche en cas de DRESS, il est recommandé de réaliser le test au moins 6 mois après en s'assurant de l'absence de poussée intercurrente et d'activation virale.

### A.2.c Descriptif du test

Il est souvent associé des batteries standards d'allergènes non médicamenteux, commercialisés par des industries spécialisées en allergologie (Chemotechnique et Smartpractice) utilisé dans les dermatites de contact. Il existe une batterie standard européenne recommandée par l'EECDGR (European Environmental Contact Dermatitis Research Group) adaptée à l'exposition des patients dans leur environnement.

Une petite quantité de substance à tester est introduite (entre 20 et 25 mg si semi-solide et 15 µL si liquide) dans la cupule occlusive du système pour patch test. Il existe deux systèmes commercialisés (Finn Chamber® de SmartPractice® et IQ chamber ou IQ-ultra chamber® de Chemotechnique®). Malgré l'adhésion des supports, un adhésif est appliqué pour recouvrir ces systèmes. Ils sont appliqués sur le dos. La zone externe des bras ou des cuisses peuvent être choisies. Ils sont laissés en place pendant 48 heures. Pour les érythèmes pigmentés fixes, il est recommandé d'appliquer le PT sur la pigmentation laissée par l'éruption.

En générale, la lecture se fait 30 minutes après le retrait de la cupule occlusive à J2 puis à J3 ou J4. Les critères de lecture sont identiques à ceux utilisés pour les allergies de contact selon un score de cotation décrit le [tableau VI](#).

Tableau VI. Critères de positivité des PT selon ICDRG (45)

	Evaluation	Morphologie
+ ?	Douteuse	Erythème discret
+	Positive faible	Erythème, infiltration discrète et papules éventuelles
++	Positive importante	Erythème, infiltration, papules, vésicules
+++	Positive très importante	Erythème intense, infiltration, vésicules coalescentes ± bulles
-	Négative	
IR	Phénomène d'irritation	



Figure 7. Critères de lecture des PT

Il faut s'assurer que le test ne soit pas faussement positif, dû à une allergie de contact à l'un des composants de la préparation. De plus, un patch test témoin du véhicule doit être appliqué pour éviter que le résultat révèle une hypersensibilité aux véhicules utilisés pour la préparation.

La pertinence du PT doit être évaluée en fonction du type de réaction étudiée. Les PT ont une sensibilité modérée donc un test négatif n'exclut pas la responsabilité du ou des médicaments testés.

#### A.2.d Les photopatch-tests

Il s'agit d'une méthode comparable pour explorer une photoallergie. Les substances à tester sont appliquées en double dans les mêmes conditions. Au moment du retrait, un des deux sites sera irradié avec des UVA. La lecture se fera par comparaison deux jours après.

#### A.3. Préparation des substances médicamenteuses à tester

La substance à tester, l'allergène suspecté, peut provenir soit d'une préparation élaborée au sein du centre de soins soit de produits commercialisés.

### A.3.a Produits disponibles sur le marché prêt à l'emploi

Ils sont proposés par deux fournisseurs Smartpractice® et Chemotechnique Diagnostics®. Ces produits sont destinés au diagnostic des allergies de contact.

Ces fournisseurs proposent un panel d'allergènes. Ce panel à tester se réfère aux recommandations de différents groupes d'experts des dermatites de contact (ICDRG, NACDG, ACDS, NACDG, ICDRG, EECDRG, ESCD, BSCA et JSDACD). Ils se présentent sous forme de produits prêt à l'emploi et à usage multiple, la plupart du temps conditionnés en seringue non luer ou en flacon. Ces produits sont conservés selon les recommandations du fabricant plusieurs mois, entre 4° et 8°C. Ils sont catégorisés par série telle la batterie standard européenne et nord-américaines, la série cosmétique, la série parfum, etc, ...

La majorité est composée de la substance à tester diluée dans la vaseline à une concentration allant de 0.01% à 50 % (% m/m). Pour certains produits, un émulsifiant peut rentrer dans leurs formules, le sorbitan sesquioleate, pouvant être cependant lui-même allergisant. Il apparaît notamment dans leurs gammes de produits à tester. L'eau, l'alcool et du Softisan® sont également retrouvés comme véhicule.

Dans ces gammes sont proposées des séries contenant des substances médicamenteuses qui peuvent être désuètes en France comme la céfradine. Chez Chemotechnique® (catalogue 2017-2018), par exemple, il existe trois séries notables. La série toxidermie est composé de 33 substances médicamenteuses (antibiotiques, AINS, lamotrigine, ...). Chemotechnique® propose également une série médicament de 19 composés (anesthésiques, antibiotiques, ...) et une série corticoïde de 13 composés. Leurs formulations sont simples. La substance médicamenteuse est dispersée dans la vaseline à une concentration comprise entre 0.01 et 20 %. Une exception faite pour l'hydrocortisone-17-butyrate pour lequel le véhicule est l'alcool. SmartPractice® propose des séries et formules similaires, par exemple, la série antibiotique composée de 25 substances antibiotiques dispersées dans la vaseline à une concentration comprise entre 1 et 20 % dans la vaseline.

Ces produits à visée diagnostique n'ont pas de statut juridique spécifique en France et ils sont assimilés à des produits commerciaux même en cas d'inclusion de substance médicamenteuse. Il y a cependant une exception. Smartpractice® commercialise le TRUE TEST SMARTPRACTICE DENMARK® considéré par l'ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé) comme médicament. Sa forme pharmaceutique est définie comme PT pour test épicutanée. Son indication est le diagnostic de la dermatite allergique de contact. Son statut a changé, il était considéré comme dispositif transdermique. Effectivement il contient un panel de divers allergènes en faible quantité au sein de polymères. Les formulations sont différentes de celles habituellement retrouvées pour les PT. Les excipients utilisés sont le carbonate de sodium, le bicarbonate de sodium, la polyvidone 90, l'hydroxypropylcellulose et le methylcellulose (51).

Cependant, leurs gammes ne couvrent qu'une petite partie des substances médicamenteuses à tester désirées par les cliniciens. Devant la pluralité de médicaments pouvant être à l'origine des HSM non immédiates, il est nécessaire réaliser des préparations extemporanées de la plupart des substances à tester.

### A.3.b Recommandation de préparation de PT contenant des médicaments

Des guidelines (35,36) ont été élaborés afin de réaliser de façon standardisée les tests cutanés pour le diagnostic des toxidermies. La dernière mise à jour date de 2009 par A. Barbaud, une spécialiste reconnue des toxidermies (48).

Dans la pratique courante, lorsque l'on veut tester un médicament, l'on vise à tester le principe actif. Les PT sont réalisées à partir de n'importe quelle forme pharmaceutique (comprimés, poudre pour solution injectable, gélule, suspension buvable par exemple) mais aussi à partir de la matière première. Dans les guidelines citées dans le paragraphe ci-dessus, les méthodes de préparations recommandées sont résumées dans le [tableau VII](#).

Tableau VII. Recommandation actuelle de préparations PT médicamenteux

	Préparation de la forme	Véhicule	Dilution % (m/m)
Forme pharmaceutique	Comprimé : broyer finement (retiré un éventuel pelliculage)	Vaseline ou eau	30 %
	Gélule : ouvrir la gélule et diluer le contenu si forme sèche. Sinon testé tel quel	Vaseline ou eau	30%
	Forme liquide	Tel quel ou eau	30% si dilution
Substance pure		Vaseline et si possible eau et alcool	10 %

Il est également recommandé dans ces guidelines de :

- Choisir préférentiellement la substance à l'état pur (matière première du principe actif).
- Tester les excipients, dans la mesure du possible, de la spécialité pharmaceutique choisie pour la préparation, en les testant tels quels et dilués à 10 % dans la vaseline. La concentration choisie peut être celle usuellement pratiquée dans les allergies de contact.
- Choisir le véhicule et la concentration en fonction de la molécule à tester.

La dilution de 30 % (m/m) de la spécialité pharmaceutique a été choisie afin de se rapprocher au mieux, de façon standardisée, du seuil de 10 % en principe actif. Ce seuil bien qu'il ne soit pas considéré comme être le seuil de sensibilité pour positiver les PT en cas allergie, est celui accepté.

Il peut être conseillé, dans les toxidermies sévères de faire des dilutions à 0.1%, 1% puis si négatif à 10% pour éviter une trop forte réponse (47).

La dernière recommandation sous-entend d'optimiser la formulation ou de se référer à la littérature existante quant aux choix de la formulation. Un guide majeur est celui d'A. de Groot, régulièrement mis à jour et approuvé par l'EEACI (A. De Groot (52)). Il regroupe, dans sa dernière édition, 4900 substances allergènes. La grande majorité sont celles responsables d'allergie de contact. Ces préconisations se basent sur la littérature (45). En s'appuyant sur

des études unicentriques et séries de cas, la méthode de préparations ayant la plus grande fiabilité est listée pour chaque substance. Les critères pris en compte sont la sensibilité des PT mais également leur spécificité. Ce guide n'est pas exhaustif sur les médicaments. Des revues de littératures de spécialistes en allergologie médicamenteuse sont publiées listant également les méthodes de préparations par médicament, selon les mêmes critères et en fonction de leurs expériences. Elles peuvent orienter le choix de préparation, comme celle présentée en Annexe 1 (46). Ces outils naissent également des mêmes preuves qui ont apporté à établir les guidelines cités ci-dessus. Donc se basent sur les mêmes modèles de préparations.

## B Performance et fiabilité des PT dans le diagnostic des allergies médicamenteuses

### B.1. Performance des PT

Plusieurs paramètres permettent d'évaluer les caractéristiques d'un test diagnostique. Les plus décrites sont (tableau VIII) :

- Sensibilité : proportion de patients qui ont la maladie recherchée et dont le test est positif
- Spécificité : proportion de patients qui n'ont pas la maladie recherchée et dont le test est négatif
- Valeur prédictive positive (VPP) : proportion des patients dont le test est positif et qui ont réellement la maladie recherchée
- Valeur prédictive négative (VPN) : proportion des patients dont le test est négatif et qui n'ont réellement pas la maladie recherchée

Tableau VIII. Résumé des paramètres de test diagnostique pour évaluer leurs caractéristiques

	Malade	Non malade	
Résultats des tests			
Test positif	Vrais + (a)	Faux + (b)	<b>VPP = a/(a+b)</b>
Test négatif	Faux – (c)	Vrais – (d)	<b>VPN = d/(c+d)</b>
	<b>Sensibilité = a/(a+c)</b>	<b>Spécificité = d/(b+d)</b>	

Dans les années 80, les séries de cas apparaissent pour évaluer la valeur diagnostique des tests cutanés dans les éruptions cutanées dues aux médicaments (les toxidermies). Une étude rétrospective publiée en 1990 (53) a montré que 31.7 % (n=197 patients) des PT effectués se sont révélés positifs par l'analyse de 242 cas d'éruptions cutanées suspectées d'origine médicamenteuse. Il a été mis en avant une différence notable de positivité selon le type de manifestation (52.9 % pour les éruptions eczémateuses contre 13.9% dans les EMP). La distinction s'est rencontrée également pour le médicament testé (38.3% dans la classe des antibiotiques contre 52 % pour les anticonvulsivants).

Ces résultats ont été appuyés par la suite avec des estimations variables. Dans une étude clinique unicentrique publiée en 1998 (54), recrutant 72 patients ayant une forte imputabilité médicamenteuse quant à l'origine de leur éruption cutanée, 43% des PT étaient

positifs (59 % contre 11 % dans les EMP et urticaires, respectivement) toutes réactions et médicaments confondus. Cette étude a mis également en avant l'utilité des contrôles témoins négatifs et la nécessité de détailler la méthode de préparation dans les études. Les méthodes de préparations sont très souvent celles indiquées dans les guidelines énoncées ci-dessus. Le manque de sensibilité des PT a été attribué à un défaut de pénétration du principe actif mais aussi au fait qu'un métabolite de la molécule mère pourrait être la cause de la toxidermie analysée.

Cette faible sensibilité, s'est confirmée dans plusieurs études, comme par exemple dans les DRESS syndrome avec un taux de 32.7 % de PT positifs (55) et dans les EPF de 40.4 % (56). Dans les toxidermies sévères, il a été établi d'après une étude multicentrique (57) que 56.7 % des patients testés avait eu au moins un PT positif (64 % dans le syndrome de DRESS, 58% pour les PEAG et 24 % dans les SJS/NET). Une différence notable de positivité a été relevée entre les différents médicaments testés. Dans cette étude, la négativité des PT à l'allopurinol a été soulignée.

Pour évaluer la pertinence des test cutanés, une équipe finlandaise a analysé 947 cas de toxidermies liées aux médicaments. 81.6% (13/16) des patients avec un test de provocations positifs avaient un PT positif associé (58). La VPP est rarement évaluée car les résultats des tests cutanés doivent être confrontés aux résultats des tests de provocations (gold standard). Pour des raisons éthiques, dans les études, ce test n'est pas toujours pratiqué en vue du risque d'induire de nouveau la réaction (59). La VPN des tests cutanés est inconnue. Dans de nombreuses études le mécanisme immunologique de la réaction n'est pas établi et donc les valeurs tirées n'ont pas de valeur diagnostique fiable (48). Une équipe a essayé de déterminer la VPN des tests cutanés dans les toxidermies en l'estimant à 89.6% (60). Un essai clinique prospectif unicentrique récent a tenté de déterminer les performances des PT dans les toxidermies sur 25 patients grâce à un test de corrélation statistique. Malgré leur rigueur, la difficulté de démontrer les performances des PT se retrouvent. Leurs résultats n'ont fait que confirmer les précédentes études à savoir une faible sensibilité mais avec une spécificité intéressante (sensibilité à 32 %, spécificité à 92 %, VPP à 80 % et VPN à 57.5%) (61).

De nombreuses études se focalisent sur des classes médicamenteuses, notamment pour celles où les incidences des HSM non immédiates sont hautes et pour lesquelles l'expérience clinique est importante. Par exemple, une étude de cohorte rétrospective s'est concentrée sur les HSM non immédiates avec les pénicillines diagnostiquées par le biais de tests cutanés avec 36 % de PT positifs. Une revue de la littérature sur les PT utilisés dans les HSM imputées aux antiépileptiques (62) a permis d'extraire 55 articles de cas rapportés, série de cas et d'étude de cohorte rétrospective. La VPP des PT a été estimée. Les antiépileptiques retrouvés sont le phénobarbital, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, l'acide valproïque, la phénytoïne et la lamotrigine. La méthode de préparation s'est retrouvée très variable. Des informations manquaient pour reproduire la méthode telles que les matières premières utilisées et les véhicules utilisés. Ces derniers étaient en majorité la vaseline mais aussi l'eau, l'éthanol, le propylène glycol, l'acétone, le méthanol, une solution de chlorure de sodium 0.9 % et le DMSO pouvaient servir de véhicule. La concentration des préparations allait de 0.0001 à 60 % en substances médicamenteuses. Les VPP estimées étaient comprise entre 20 et 80 %. Pour la carbamazépine cette valeur estimée a été plus importante que pour le phénobarbital. Cependant, ces valeurs sont difficilement interprétables car des cas rapportés s'appuient sur un cas clinique.

Les méthodes de préparations énoncées dans les guidelines (partie 2.A.3.b) sont utilisées dans de nombreux cas décrits dans la littérature. D'après les auteurs du Guidelines de l'ESCD, si l'on suit leurs recommandations, 30 à 50 % des PT sont négatifs dans les toxidermies (36).

L'on remarque que les études manquent de robustesses. **La première cause** est une variabilité des paramètres pouvant influencer le résultat des PT ne permettant pas de contrôler les paramètres de comparaisons. Ces paramètres sont : le type d'HSM, la variabilité interindividuelle, le médicament en cause et la méthode de réalisation des PT. Tout type de réactions ou différentes méthodes de réalisations sont souvent considérés mais de toute évidence ces paramètres ne sont pas comparables entre eux. **L'autre explication**, est le manque d'étude sur un large population, contrôlée et randomisée.

## B.2. Facteur influençant la valeur diagnostique des PT

Les principaux facteurs influençant la valeur diagnostic des PT sont :

- Le type de manifestation clinique.
- Le médicament en cause testé.
- La méthode de réalisation comprenant la méthode de préparation (formulation, matières premières utilisées), le site testé et le moment de la lecture.

Les résultats des PT sont à interpréter en prenant ces paramètres en compte. Souvent une confrontation à la littérature est nécessaire. Il est supposé que des faux positif et faux négatif peuvent survenir (49).

### B.2.a Les causes de survenue de faux positifs

Des faux positifs sont rarement constatés avec les PT contenant des médicaments. La spécificité des PT est considérée comme bonne cependant la description de ses causes peut permettre une meilleure interprétation. Ils peuvent être dus à

- **Une réaction à la formulation** par sensibilisation ou irritation
  - Un véhicule peut s'avérer sensibilisant ou irritant. Par exemple, il y a de quelques cas décrits de sensibilisation à la vaseline, au sesquioléate de sorbitane ou au propylène glycol (63) lors d'un PT.
  - Un pH très faible ou trop élevé de la formulation peut entraîner une irritation et être faussement interpréter comme positif.
  - La composition en excipient de la spécialité pharmaceutique utilisée peut contenir des allergisants ou irritants (exemple de cas décrits avec Aldactone® contenant du lauryl sulfates de sodium (64)).
  - La préparation choisie peut entraîner de faux positif, par exemple 80 % des PT à la colchicine à 10% dans la vaseline étaient positifs dans le groupe contrôle sain dans une étude rétrospectif (64).
  - Une réaction peut se produire par les produits de dégradation du médicament ou des excipients
- **Une mauvaise interprétation** lors de la lecture.
- **L'état du patient** : « Angry back » ou sujet avec dermatite séborrhéique (63).

## B.2.b Causes des faux négatifs

La sensibilité des PT reste faible, comme énoncé plus haut. Les facteurs responsables de faux négatifs sont (36,63):

- L'agent responsable de la réaction recherchée est **le métabolite** non formé dans la peau (exemple : suspicion pour oxypurinol responsable des réaction à l'allopurinol (55)).
- L'origine de l'évènement suspecté n'est **pas de mécanisme immunologique**
- Le médicament testé n'est pas l'agent responsable de l'allergie suspectée.
- **Des facteurs concomitants**, comme une infection virale ayant précipitée l'HSM, sont **non présents lors du test**.
- **La formulation est inadéquate** pour permettre la pénétration cutanée du médicament afin d'atteindre sa cible.
- **L'inactivation** du médicament par instabilité dans la préparation ne permet pas de déclencher la réaction.
- **Le non respect des prérogatives** pour la réalisation des PT fausse le résultat.

La méthode de préparation joue un rôle central dans la détermination des paramètres de performance des PT.

## B.3. Méthodes de préparations et performance des PT

L'importance des méthodes de préparations dans l'interprétation des PT et leurs performances est crucial.

Les paramètres que prennent en compte les spécialistes des allergies médicamenteuses pour estimer la valeur de diagnostic de PT selon la méthode de préparation sont les concentrations en principes actifs seuils de sensibilité et d'irritation, les cas positifs rapportés ainsi que leur spécificité. Effectivement, beaucoup d'auteurs soulignent l'importance de tester les formes préparées chez au moins 20 patients contrôles (sains et n'ayant pas eu de réaction d'HSM avec le médicament concerné). La valeur du test en fonction de son mode de préparation est souvent acceptée lorsqu'un nombre de cas positif aux PT rapportés dans la littérature et de patients contrôles négatifs est conséquent. Une étude rétrospective unicentrique a déterminé le nombre de patients pour lesquels les PT étaient négatifs selon la méthode de préparation. La méthode appliquée a été est celle décrite dans le guideline de L'ESCD (36). Cette étude a permis de démontrer que leurs préparations concernant 89 médicaments différents n'entraînaient pas de faux positif.

D'après une étude internationale observationnelle multicentrique, la vaseline est choisie dans 90 % des cas (33). Il est souvent reconnu que la vaseline apparait comme le meilleur des excipients pour préparer les PT. Dans les allergies de contact, c'est également l'excipient choisi en très grande majorité où les substance à tester y sont concentrées entre 1 et 10 % majoritairement (0.025 % à 50 %) (52). La vaseline est largement utilisée pour ces propriétés occlusives, inertes et facilement manipulables. Cependant les paramètres de biodisponibilité cutanée du médicament ne sont pas étudiés par principe actif et sont pourtant indispensables pour prouver que la substance diffuse jusqu'à sa cible. Il est reconnu que de futures études sont requises afin de déterminer si la vaseline est le meilleur des véhicules pour tester les médicaments (48).

Il y a peu d'études évaluant la performance des PT où le paramètre de comparaison est la méthode de préparation. Des cas décrits permettent d'avancer que certains médicaments sont plus souvent positifs dans tels ou tels excipients. Une revue de la littérature sur les PT utilisés en allergologie médicamenteuse (49), met en avant que les bêtalactamines et la pristinamycine sont plus souvent négatifs dans l'eau que dans la vaseline contrairement aux corticoïdes. Il en est de même pour les concentrations finales en médicament. Il est recommandé par certains auteurs de tester la carbamazépine, l'aciclovir et pseudoéphédrine d'abord à 1 % (46). Il a aussi été observé qu'il y a une différence à tester la forme trihydrate de l'amoxicilline à un sel de l'amoxicilline base. Cependant, comme démontré plus haut dans une revue de la littérature (62), les méthodes de préparations sont retrouvées très variables entre centres. Des comparaisons et des conclusions sont donc non fiables.

Peu d'études se concentrent sur l'optimisation et la formulation des PT. Une équipe de dermatologues (65) a étudié la différence entre deux formulations (vaseline et 10% myristate d'isopropyle versus un hydrogel de méthylcellulose et 10% de propylène glycol) pour 3 aéroallergènes. Chez 36 patients, de meilleurs résultats ont été trouvés pour le premier véhicule. D'autres études ont été menées avec les allergènes souvent retrouvés dans les dermatites de contact allergique comme le montre une revue de la littérature (66). Pour résumer, ces études s'appuient largement sur la comparaison de la forme testée aux résultats diagnostiques. Leur conclusion est que de nombreuses études attestent d'une meilleure efficacité de véhicule alternatif à la vaseline pour divers allergènes. Au sujet des PT contenant des médicaments, une étude suggère un arbre décisionnel en fonction des propriétés physicochimique du médicament à tester avec une adaptation de divers véhicules (67). Mais aucun résultat postérieur n'affirme la supériorité de ces méthodes sur la positivité des PT. Un article de recherche sur le développement préclinique pour PT a optimisé diverses formulations pour le piroxicam (68). Les résultats de leur étude de pénétration montrent une meilleure absorption cutanée avec le propylène glycol et le véhicule vaseline/10% de transcutol® que dans la vaseline seule.

L'évidence de mener des recherches plus approfondies sur la formulation paraît indispensable pour améliorer la qualité et l'efficacité diagnostique des tests médicamenteux sous forme de PT.

### **C Standardisation et méthodes de préparations**

Les experts au niveau international (iCALL (6)), Européen ( ENDA (35); ESCD (36)), Nord-Américain ((69)) ou national ((25) ; (70), (58), (71), (46)) s'accordent tous à dire qu'il manque de méthodes de réalisations standardisées et de larges études multicentriques pour augmenter la performance de PT en tant qu'outil diagnostique. Pour la plupart des médicaments, une méthode de préparation adaptée à chaque médicament et sa standardisation n'est pas étudiée ou est disputée dans la littérature. L'optimisation des méthodes de préparations est cruciale pour améliorer la reproductibilité de PT. Les mêmes problématiques se posent pour les PT utilisés pour les dermatites de contact (72).

## C.1. Standardisation, pourquoi ?

Les différents experts recommandent de pratiquer les PT selon un protocole établi. Il n'y a pas encore de consensus international mais il existe des guidelines (voir [partie 2.A.3.b](#)). Cependant, bien que les experts s'accordent sur le fait que la méthode de préparation doit être optimisée, ils soutiennent qu'il faut consolider l'uniformisation dans la réalisation des PT. Cela comprend :

- L'interprétation des résultats
- Le temps de lecture
- Le temps de pose
- Le site de pose
- La méthode de préparation
- La sélection de patient éligible à ce test

La standardisation est indispensable afin de pouvoir comparer les études souvent réalisées dans un seul centre afin renforcer la robustesse des estimations de performance diagnostique. Ainsi la reproductibilité des PT pourrait être également facilitée. La description détaillée de la méthodologie notamment de préparation est primordiale.

## C.2. Limites de la standardisation des méthodes de préparations proposées dans les guidelines

La multiplicité des médicaments à l'origine des réactions d'HSM non immédiates et de leurs présentations (formes pharmaceutiques disponibles) motivent à s'accorder sur une méthode de réalisation harmonisée pour faciliter la pratique, l'organisation et les recherches. L'idéal serait de tous réaliser, la même préparation pour un médicament donné et de la tester dans les mêmes conditions.

**Seules les guidelines citées plus haut proposent des solutions** pour travailler de façon harmoniser. Cependant des limites à la méthode guidelines sont notables. D'une part comme évoqué auparavant, il y a un manque de performance diagnostique apparente des PT médicamenteux en utilisant cette méthode. D'autre part, la mise en œuvre est difficilement réalisable et ne permet une stricte standardisation.

Le premier point essentiel, est la **disponibilité des matières premières médicamenteuses**. Il est recommandé, autant que possible, de tester le médicament en préparant le PT à partir de la substance pure. Cependant, pour les médicaments, la disponibilité des matières premières obtenues sous forme de poudres pures est très limitée. L'approvisionnement des substances médicamenteuses doit respecter un circuit pharmaceutique. De plus, des contraintes réglementaires garant de leur qualité restreignent leur accès. Devant la pluralité des médicaments pouvant être à l'origine d'une HSM, il faut donc pour la majorité des médicaments partir des spécialités pharmaceutiques afin de réaliser les PT.

Le second point, est le **choix de la spécialités pharmaceutiques** pour réaliser le test. Ces guidelines nous ne renseignent pas sur ce choix. Peu de formes topiques à usages cutanées disponibles. Les formes pharmaceutiques sont adaptées à la voie d'administration qu'ils en sont dédiés et donc la plupart du temps pas à la voie topique cutanée pratiquée pour PT. La mise en forme galénique du principe actif (concentration en principe actif, excipient et mode de fabrication) est spécifiquement adaptée pour la libération de la substance actif à l'endroit prévu. Il y a souvent une pluralité des formes pharmaceutiques pour un même principe actif. Les compositions en excipients ainsi que les concentrations en principe actif dans les différentes formes pharmaceutiques ne sont pas égales. Pour le paracétamol, par exemple, il existe des comprimés, des gélules, des solutions buvables, des solutions injectables et autres. Même au sein d'une même forme pharmaceutique, il peut exister plusieurs dosages (comprimés de 500 mg et de 1000 mg par exemple). Il en est de même pour les médicaments génériques. La composition en excipients est différente de la spécialité d'origine. On peut se résoudre à élaborer le PT à partir de la forme commerciale pris par le patient au moment de l'HSM suspectée. En pratique, cela n'est pas toujours faisable. Le choix de la forme pharmaceutique et du dosage de la spécialité médicamenteuse utilisée pour la fabrication des PT est souvent arbitraire. Cela a des conséquences sur les produits finaux obtenus et peut avoir un impact sur les résultats attendus. Il est intéressant de souligner qu'en appliquant les méthodes de préparations du guideline l'on obtient un pourcentage de principe actif dans la préparation très variable, entre 0.05% et 30% (m/m) avec une moyenne à 9.8% (73).

Le troisième point, est le **test des excipients de la forme commerciale choisie pour la préparation**, dans la mesure du possible. Il paraît important d'analyser la formulation de la spécialité pharmaceutique servant à la préparation du PT contenant un médicament pour éviter que le résultat du PT soit biaisé. En effet, il peut apparaître une allergie de contact due à une sensibilisation antérieure du patient à la composition excipiendaire. Le résultat éventuellement positif peut être un faux positif. Deux préconisations sont envisageables :

- Tester les excipients qui apparaissent dans la composition de la forme pharmaceutique servant pour la préparation. En sélectionnant par exemple ceux qui sont pourvoyeur d'allergie de contact. Ils peuvent être disponibles auprès des fournisseurs de produits allergènes prêt à l'emploi. Si aucune disponibilité est constatée, la même problématique de disponibilité abordée au premier point se pose.
- Chercher la forme pharmaceutique la plus neutre possible et ayant une probabilité d'interaction avec la valeur du test la plus faible.

En pratique cela représente un travail très chronophages avant de tester un médicament. Pour chaque patient, très souvent plusieurs médicaments sont testés en même temps. De plus, une forme pharmaceutique contient généralement beaucoup d'excipients dans sa formule galénique. Il est donc important d'utiliser au maximum une formulation simple et inerte pour laquelle on maîtrise sa composition.

Le dernier point à souligner, est le choix du véhicule et de la concentration adaptée au médicament. D'après les données de sensibilités, les méthodes actuellement ne nous permettent pas de retenir une formulation adéquate par principe actif. Il est revient donc à rechercher les meilleures formulations en mutualisant les moyens. Optimiser puis standardiser semble être la clé afin d'obtenir des études robustesses quant à la valeur diagnostique. L'optimisation est de proposer des formulations adaptées à chaque principe actif et de les confronter à des paramètres d'efficacité comme les tests de pénétrations cutanées ou études cliniques.

La préparation sans formulation spécifique des PT donne des résultats empiriques correctes mais l'optimisation de la formulation en fonction de la molécule à tester apparait primordiale pour améliorer les résultats de PT. Cela reste difficile à mettre n'œuvre pour l'ensemble des molécules à tester devant la multitude médicament responsables d'HSM et devant le nombre de patients à tester pour chaque médicament relativement faible. Les études sont difficiles à mener sans standardisation. Sélectionner, pour commercer, des médicaments afin de restreindre le champ et d'augmenter la pertinence peut être une option intéressante.

## PARTIE 3 : LE DEVELOPPEMENT DE FORMES TOPIQUES A USAGE CUTANE

La présentation des particularités des formes topiques à usage cutané permet de définir les exigences de la préparation pharmaceutiques de PT.

### A La peau, site d'application et principe de pénétration cutanée

Considérer les caractéristiques de la peau ainsi que les facteurs influençant la pénétration cutanée est primordial lors du développement de formes pharmaceutiques à usage cutané.

#### A.1. La peau : structure et caractéristiques (74–77)

La peau est l'organe le plus vaste du corps humain (13% du poids du corps chez l'adulte) (74). Elle constitue une interface avec l'environnement extérieur, véritable barrière agissant comme une protection vis-à-vis des agressions extérieurs (physique, mécanique et biologique). La peau assure certaines fonctions métaboliques et est le siège des terminaisons nerveuses des sensations tactiles, algiques et thermiques. Elle agit également comme thermorégulateur et est importante dans la régulation des échanges hydriques avec l'extérieur.

C'est une structure hétérogène de trois régions superposées (épiderme, derme et hypoderme). Des invaginations dans l'épiderme et le derme s'ajoutent à ces couches (follicules pileux accompagnés des glandes sébacées et glandes sudoripares) [Figure 8](#).

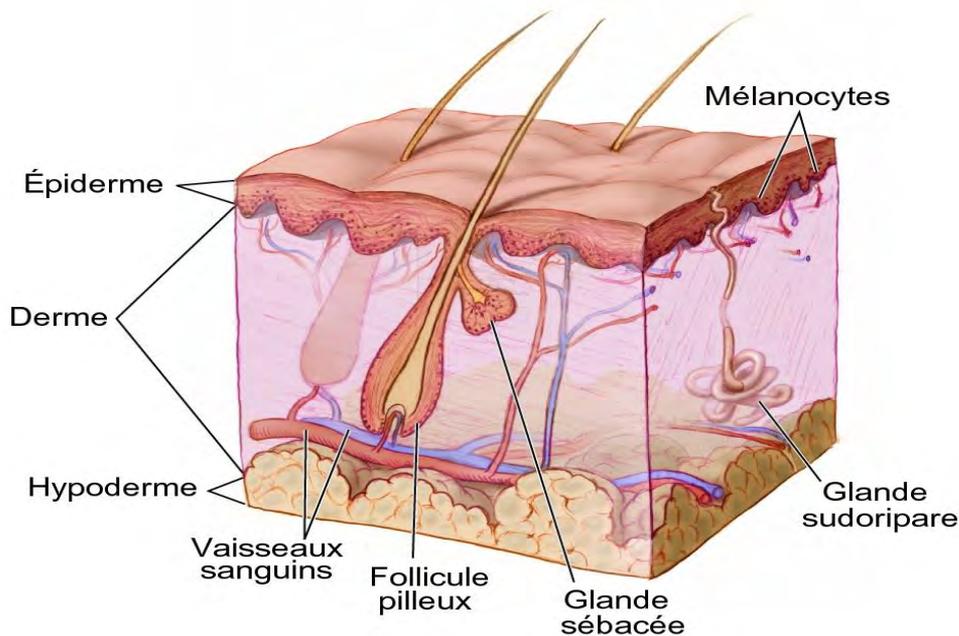


Figure 8. Structure schématique de la peau

**La surface de la peau** est recouverte d'un film hydrolipidique (émulsion H/L) qui provient de l'eau sécrétée par les glandes sudoripares et de la sécrétion des glandes sébacées (sébum) et déchets lipidiques de l'épiderme. Ce film est facilement éliminé par action détergente. Il a pour rôle principale le maintien d'un pH acide de la peau (pH de 5) mais également de barrière cutanée. Cette surface est aussi colonisée par des microorganismes représentant la flore cutanée et qui participe à la défense de la peau vis-à-vis d'invasions massives (75).

**L'épiderme** est un épithélium pavimenteux kératinisé multistratifié d'environ 100 µm d'épaisseur. Les kératinocytes sont les cellules qui le composent principalement mais en se différenciant de l'intérieur (jonction épiderme/derme) vers l'extérieur (phénomène de kératinisation) se retrouvent quasi morte. D'autres cellules de façon minoritaire se retrouvent dans l'épiderme notamment les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Ces dernières assurent la défense immunitaire de la peau en permettant le déclenchement d'une réponse immunitaire cellulaire (captent notamment les allergènes pour les présenter aux lymphocytes T) (75) La couche la plus superficielle, est appelée **stratum corneum** (couche cornée). Cette couche de 10 µm d'épaisseur, est composée de cornéocytes qui sont des cellules mortes, organisée de façon schématique à la manière d'un mur de briques enchâssées dans un milieu continu constitué de bicouches lipidiques très lipophiles contenant un mélange de triglycérides, de cholestérol et de céramides (76). Cette couche est donc lipophile (13 % d'eau), ce qui la différencie du reste de l'épiderme viable dont le caractère hydrophile augmente en progressant vers la profondeur pour atteindre une teneur en eau de 70 % au contact de la jonction dermo-épidermique. Le stratum cornéum assure la fonction barrière de la peau et contrôle la pénétration des éléments exogènes. Elle préserve l'homéostasie du corps humain (échange thermique et hydrique). Le stratum corneum peut avoir également un rôle réservoir de substances lipophiles.

**Le derme** est un tissu conjonctif dense et fibroélastique composé d'une matrice extracellulaire de polysaccharides hydrophiles appelés glycosaminoglycanes qui forment un gel. Les cellules majoritaires du derme, les fibroblastes, se trouvent dans ce gel. C'est un compartiment très hydrophile composé à 90 % d'eau. Contrairement à l'épiderme, c'est un compartiment vascularisé. En progressant en profondeur, on atteint l'**hypoderme**, compartiment composé d'associations de lobes graisseux séparés par des travées conjonctives issues du derme.

Il a été montré que la plupart des enzymes métabolisant les médicaments sont également présentes dans la peau bien que leurs activités spécifiques soient relativement faibles. Elles se retrouvent dans l'épiderme (78).

## A.2. Principe de pénétration cutanée

Le passage cutané d'un composé chimique résulte d'une succession d'étapes de distribution et de diffusion. Les grands principes et les facteurs pouvant influencer la biodisponibilité du principe actif sont exposés.

### A.2.a Mécanisme de l'absorption cutanée : biopharmacie cutanée

Lorsqu'une préparation médicamenteuse est appliquée sur la peau, le processus de pénétration cutanée suit une succession d'étapes. La phase d'absorption est précédée d'une phase de libération du principe actif depuis sa forme galénique selon son coefficient de partage avec la peau. Une fois libéré de la forme, le principe actif pénètre dans la peau puis diffuse dans les compartiments cutanés selon les coefficients de partage entre les milieux successifs. L'absorption cutanée correspond au transfert d'une substance du milieu extérieur jusqu'au sang. La pénétration correspond à la migration d'une substance dans une couche et la perméation à la migration du principe actif à travers plusieurs couches (76).

Il existe plusieurs voies de passage franchissant la barrière de la couche cornée (principale obstacle) comme le décrit la [figure 9](#) (75,76).

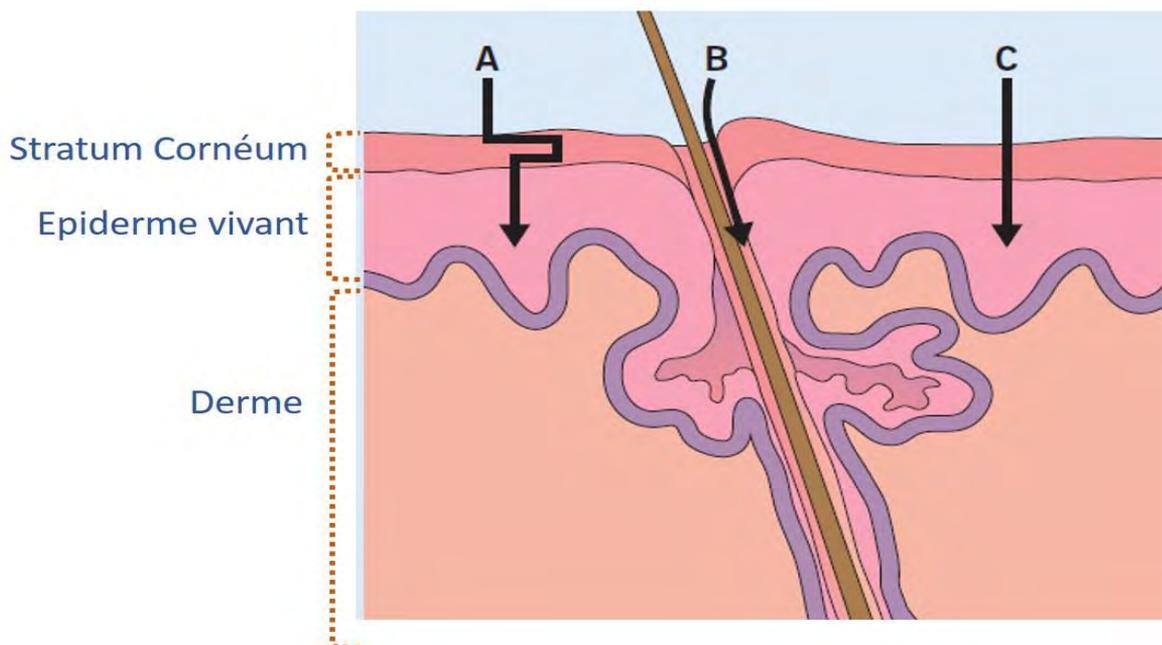


Figure 9. Voies de passage au travers de la peau

- **A : Passage intercellulaire**, voie tortueuse du ciment lipidique intercellulaire. Plus couramment utilisée par toutes les molécules amphiphiles ou lipophiles.
- **B : Passage transfolliculaire** par les follicules pilosébacés et glandes sudoripares. C'est une voie de « shunt » car l'extérieur et le derme se sont séparé que par une monocouche de kératinocytes. Mais c'est une voie minoritaire (1 à 10 % du passage des principes actif) car limitées par certains facteurs comme la sécrétion de sébum.
- **C. Voie transcellulaire** directe au travers des cornéocytes.

L'absorption percutanée est définie comme un **phénomène de diffusion passive** s'exerçant au niveau de chaque couche élémentaire de la peau au travers de membrane semi perméable. Cette diffusion passive d'un principe actif à travers la peau est souvent exprimée à l'aide de la **loi de Fick**. La première loi de Fick exprime que le flux J (vitesse de transfert d'un principe actif par unité de surface) est proportionnel à la **différence de concentration** de cet actif entre la surface et l'intérieur de la peau (76) :

$$J = Kp \times \Delta C = \frac{Km \times D \times \Delta C}{e}$$

J (kg.m<sup>-2</sup>.s<sup>-1</sup>) flux,  
**Kp** (m.s<sup>-1</sup>) coefficient de perméabilité,  
**Km** coefficient de partage véhicule/couche cornée,  
**D** (m<sup>2</sup>.s<sup>-1</sup>) coefficient de diffusion,  
**C** (kg.m<sup>-3</sup> ou g.L<sup>-1</sup>) concentration,  
**ΔC** différence de concentration de part et d'autre de la membrane,  
**E** (m) épaisseur de la peau,

Le coefficient de perméabilité **Kp** traduit la vitesse de diffusion et correspond à l'aptitude d'une membrane à laisser passer le principe actif. Il dépend d'une combinaison, avec l'épaisseur de la peau, du (77):

- **Coefficient de partage Pm** qui représente la répartition du PA entre la formule galénique et la peau (rapport de solubilité) et décrit la disponibilité du médicament à se libérer du véhicule et diffuser dans la couche externe du stratum corneum. La mesure réelle n'étant guère possible, une valeur approchée est obtenue en utilisant le coefficient de partage octanol/eau (exprimé en log : logP (o/w) avec une affinité soit pour le domaine lipidique (logP>3) ou soit pour le domaine hydrophilie (logP<3)).
- **Coefficient de diffusion** qui mesure la facilité avec laquelle le principe actif diffuse à travers de la peau et traduit donc la mobilité du principe actif au travers des couches cutanées.

L'application de cette loi impose un certain nombre d'hypothèses :

- le principe actif n'est pas métabolisé et il ne se lie pas aux composés cutanés
- les coefficients de partage ne varient pas avec la position du principe actif
- il n'existe pas d'interaction entre le véhicule et la peau.

Les principaux facteurs déterminants pour contrôler la pénétration cutanée sont **la solubilité du principe actif, le coefficient de partage et le coefficient de diffusion**. La diffusion d'un principe actif à travers la peau et sa distribution dans les couches cutanées dépendent de plusieurs paramètres intrinsèques du principe actif comme sa masse molaire, son état d'ionisation ou sa polarité. Certaines extrapolations mathématiques prenant en compte les propriétés physicochimiques des molécules permettent d'approximer le coefficient de perméabilité (77).

## A.2.b Facteur influençant et mécanisme modulant la pénétration cutanée

L'absorption percutanée est conditionnée par l'état de la peau, la nature physicochimique du principe actif appliqué et le véhicule (75) et dont les paramètres d'absorption abordés plus haut ont une grande influence.

(1) Paramètres pharmacotechniques comme le type de forme galénique qui transporte le principe actif, les excipients de la formulation, sa concentration dans la forme pharmaceutique influence la pénétration cutanée.

- La **concentration en principe actif** est primordiale. La force motrice pour l'absorption cutanée est la concentration soluble dans le véhicule. Le transport des principes actifs à travers la peau sera maintenu jusqu'à ce que le gradient de concentration cesse d'exister. Les particules solubilisées sont les seules à l'état libre pouvant diffuser et être libérées notamment pour passer la barrière cutanée. Beaucoup d'anciennes formes topiques utilisaient la concentration au maximum de solubilisation, soit à saturation. Dans ces formes la molécule est complètement solubilisée. Maintenant, des formes sont proposées en étudiant au préalable l'effet d'une sursaturation obtenue par friction ou évaporation d'une phase du véhicule. Également une mise en suspension peut permettre de maintenir un flux constant de libération grâce à un équilibre entre molécule non dissoute et dissoute (force de l'équilibre dans le sens de la solubilisation) surtout dans le cas de formes avec un mode d'application prolongée (79). Toutefois, il faut noter que des études ont montré qu'il n'y avait pas de stricte proportionnalité entre la concentration dans la forme et l'absorption globale (80).
- Les **excipients et la formulation** ont une influence sur la biodisponibilité grâce à deux facteurs principaux : la solubilisation du principe actif et sa libération de la forme. Le compromis entre la meilleure solubilité du principe actif et un coefficient de partage favorable à la diffusion du principe actif, permet d'en optimiser la formule pour augmenter ces chances de pénétration.(79). Le choix des excipients et de la forme galénique est très dépendant des propriétés physicochimiques du principe actif. Le véhicule peut également interagir également avec la peau et avoir une influence sur la pénétration du principe actif.

(2) Paramètres liés au patient et à l'état de la peau (75)

- L'**altération de la barrière cutanée** baisse la résistance à la pénétration de substances extérieures. Cette barrière peut être altérée par l'élimination du film hydrolipidique, le grand âge, les promoteurs d'absorptions et le décollement de la partie superficielle de l'épiderme.
- **Hydratation cutanée** : plus la teneur en eau de la couche cornée est importante et plus la pénétration du principe actif est facilitée par fluidification du ciment intercellulaire du stratum corneum.
- **Etat pathologique** peut favoriser la perméabilité cutanée (notamment pour absorption systémique) dans le cas de phénomènes inflammatoires, psoriasis ou encore de dermatoses en générale (75).

### (3) Condition et mode d'application :

- **Site d'application** : l'épaisseur cutanée ainsi que sa composition n'est pas identique sur toute la surface du corps. L'épaisseur de la barrière cutanée est inversement proportionnelle au flux de pénétration d'après la loi de Fick.
- **Temps de contact avec la forme et le rythme d'application (80)** vont avoir une influence sur la quantité de principe actif ayant pénétré.
- **Un état occlusif** : l'occlusion facilite la pénétration des principes actifs par deux mécanismes : augmentation locale de la température et augmentation de l'hydratation locale par rétention de l'eau. L'occlusion peut être obtenue par des patchs occlusifs et également par des véhicules gras (hydrocarbures, huiles végétales, cires). Sous patch occlusif, la température est maintenue à 37°C (81).

### (4) Nature physicochimique de la substance (75):

- **Taille** : une molécule trop grosse passe difficilement la peau.
- **Conformation** : les formes linéaires et ramifiées passent plus difficilement la barrière cutanée.
- **Nature chimique** : l'état d'ionisation ou la polarité des principes actifs dans le véhicule conditionne les interactions avec le véhicule et les interactions avec les composants de la peau. En règle générale, si le principe actif est hydrophile, la couche cornée devra être hydratée pour faciliter son passage. A l'inverse, si le principe actif est lipophile, il aura tendance à s'accumuler dans le stratum corneum.
- **La molécule idéale** pour la pénétration cutanée aurait les propriétés suivantes (82) : faible masse moléculaire (préférentiellement <600 Da), amphiphile, coefficient de partage favorable à la diffusion, point de fusion faible, pKa proche du pH cutané.

Les PT réunissent certains facteurs non variables favorisant donc le passage cutané : occlusion dans la chambre d'application du PT (température et hydratation), le temps de contact prolongé et la concentration en principe actif par cm<sup>2</sup>. Les facteurs de variabilité sont quant à eux principalement conditionnés par la formule galénique qui transporte le principe actif. Ainsi, son choix est capital dans le développement d'une forme pharmaceutique à visée topique, car elle permet au principe actif d'atteindre son site d'action.

#### A.2.c Stratégies pour renforcer la pénétration cutanée

Il existe des stratégies permettant d'augmenter la libération et la diffusion du principe actif ou forcer le passage (79), notamment :

- La formulation galénique :
  - **L'ajout de cosolvant** comme l'éthanol, le propylène glycol ou le DMSO peut favoriser la solubilité du principe actif ou participer à la pénétration du principe actif. Cependant l'ajout en trop grande quantité peut entraîner une irritation ou une sensibilisation (79).
  - **Les promoteurs d'absorption cutanée (83)** : ils peuvent rentrer dans la formule galénique. Ils interagissent avec les lipides de la matrice du stratum corneum par sa modification afin d'augmenter la perméabilité cutanée. Mais ils sont souvent irritants ou toxiques à grande concentration. Exemple : éthanol, acétone, azone, sulfoxides, urée, acide

gras libres. De nouveaux promoteurs ont été développés affectant la synthèse et la réparation de la matrice extracellulaire de la peau (79).

- **Formulation dispersée complexe** type nanoémulsion ou liposome (76)
- Les méthodes physiques (force le passage) : dispositifs à micro-aiguilles, iontophorèse, electroporation, sonophorèse (79).

## B Les formulations galéniques à usage cutané et leur développement

Pour permettre au principe actif d'atteindre sa cible dans des conditions de stabilité, de pénétration optimale, il est nécessaire de l'inclure dans un véhicule. Dans une formulation galénique, ce véhicule est composé d'un ou plusieurs excipients adaptés au principe actif, au mode d'application ainsi qu'à son effet attendu (cible et indication). Ainsi plusieurs étapes lors de son développement sont nécessaires. Les définitions rappellent premièrement les principales formes galéniques utilisées.

### B.1. Définition des principales formes galéniques à usage cutané.

Une classification simple des préparations topiques est basée sur l'état du système : liquide, semi solide ou solide. La présentation va se concentrer sur les formes semi-solides, forme majoritairement choisie pour la voie topique cutanée. La nomenclature de la pharmacopée européenne distingue plusieurs catégories de préparations semi-solides pour application cutanée : les pommades, les crèmes, les gels, les pâtes, les cataplasmes, les emplâtres médicamenteux et les dispositifs cutanés. Ces formes sont généralement subdivisées en fonction de leur caractère lipophile ou hydrophile et suivant l'état du principe actif dans l'excipient : dissous ou dispersé.

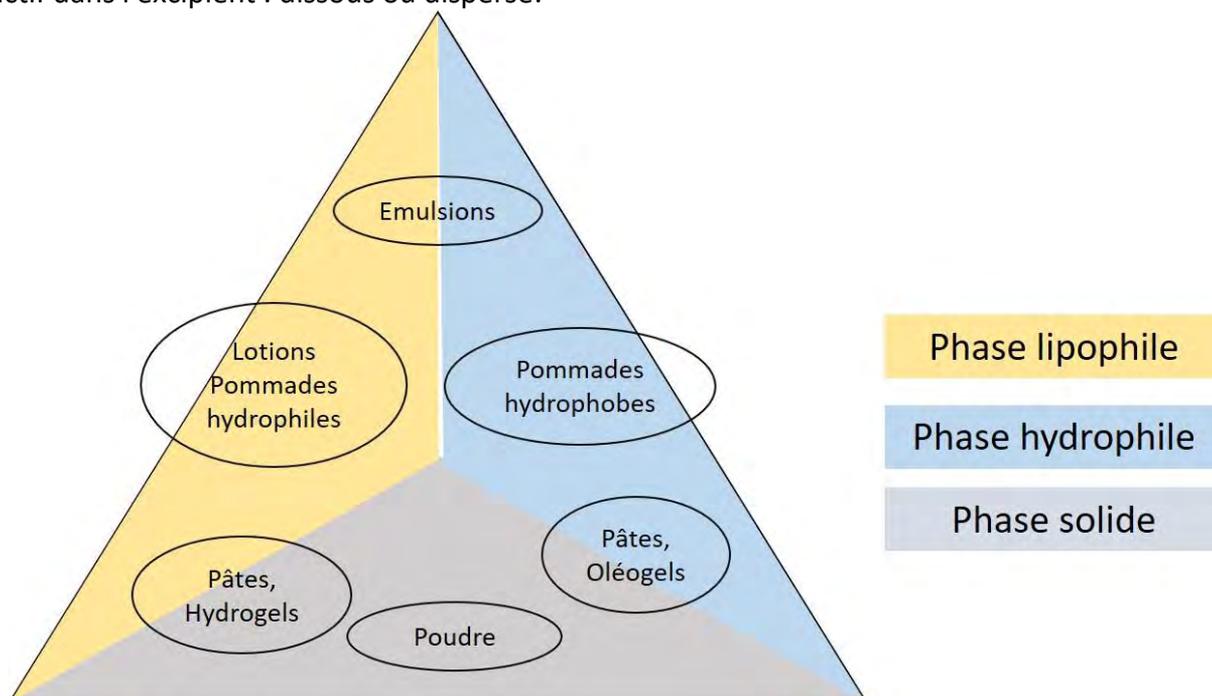


Figure 10. Représentation des différentes formes topiques en fonction de leur état physique

Selon la pharmacopée Européenne (PE), la monographie des préparations semi-solides pour application cutanée définit les différentes formes (ainsi que les exigences qui en incombent) :

« Les préparations semi-solides pour application cutanée sont formulées en vue d'une **libération locale ou transdermique de substances actives**, ou pour leur action émolliente ou protectrice. Elles présentent un aspect **homogène** ».

« Les préparations semi-solides pour application cutanée sont constituées d'un excipient, **simple ou composé**, dans lequel sont habituellement **dissous ou dispersés** 1 ou plusieurs substances actives. Selon sa composition, cet excipient peut avoir une influence sur l'activité de la préparation. Les excipients utilisés peuvent être des substances d'origine naturelle ou synthétique, et peuvent être **monophases ou multiphases**. Selon la nature de l'excipient, la préparation peut avoir des propriétés **hydrophiles ou hydrophobes**. La préparation peut également contenir **d'autres excipients appropriés** tels que des agents antimicrobiens, des antioxydants, des agents stabilisants, des émulsifiants, des épaississants et des agents de pénétration ».

« Selon leur structure, les pommades, crèmes et gels présentent généralement un **comportement viscoélastique** et les propriétés **des fluides non-newtoniens** (par exemple de type plastique, pseudoplastique ou thixotrope) sous des vitesses de cisaillement élevées. [...] ».

Un produit pâteux ou semi-solide est solide au repos et peut s'écouler sous application d'une contrainte mécanique suffisante pour être manipulé, déformé et étalé lors de son utilisation. De telles propriétés mécaniques sont obtenues en additionnant des ingrédients apportant la texture solide à une base liquide. Un solide élastique est obtenu quand les additifs forment un réseau continu solide au travers du milieu liquide, ce qui confère au matériau une texture macroscopique de solide. Le matériau est solide à grande échelle, mais il demeure liquide à plus petite échelle car la base de formulation est néanmoins un liquide. Les molécules bougent comme dans un liquide, certaines peuvent être dissoutes dans la base liquide, les substances actives par exemple (76).

Les préparations monophasiques sont constituées d'une base dans laquelle les principes actifs liquides ou solides sont solubilisés ou dispersés (gel, pommade par exemple). Les systèmes biphasiques quant à eux sont constitués de deux liquides non miscibles.

### B.1.a Les pommades

Les pommades se composent d'un excipient monophasique dans lequel peuvent être dispersés des liquides ou des solides. La pharmacopée européenne distingue :

-Pommade hydrophobe : PE « Les pommades hydrophobes ne peuvent absorber que de petites quantités d'eau. Les excipients les plus communément employés pour la formulation de telles pommades sont la paraffine solide, la paraffine liquide, la paraffine liquide légère, les huiles végétales, les graisses animales, les glycérides synthétiques, les cires et les polyalkylsiloxanes liquides ». Leur caractère hydrophobe leur confère des propriétés occlusives, elles forment une barrière à la surface de la peau, limitant l'évaporation de l'eau contenue dans la peau et augmentant ainsi son hydratation. Ne sèchent pas et restent à la surface de la peau pour une longue durée (76).

-Pommade absorbant l'eau : PE « Ces pommades peuvent absorber des quantités plus importantes d'eau et conduire par conséquent à l'obtention d'émulsions eau-dans-huile ou

huile-dans-eau, après homogénéisation, selon la nature des agents émulsifiants. Des agents émulsifiants eau-dans-huile tels que des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitan, des monoglycérides, des alcools gras, ou des agents émulsifiants huile-dans-eau tels que des alcools gras sulfatés, des polysorbates, l'éther cétostéarylique de macrogol ou des esters d'acides gras et de macrogols peuvent être utilisés dans ce but. Les excipients utilisés sont ceux d'une pommade hydrophobe ».

-Pommade hydrophile : PE : « Les pommades hydrophiles sont des préparations dont l'excipient est miscible à l'eau. Cet excipient est habituellement constitué de mélanges de macrogols (polyéthylèneglycols) liquides et solides. Il peut contenir des quantités appropriées d'eau. Elle permet d'ajuster la viscosité finale de la pommade et de dissoudre et/ou disperser les substances actives. ».

#### B.1.b Les crèmes

Les crèmes sont des préparations multiphasiques composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse. Ce sont des émulsions. Les émulsions sont composées de deux phases liquides appelées phase dispersée et phase dispersante (ou phase continue). La phase dispersée est dispersée en gouttelettes liquides dans la phase dispersante. Le sens d'une émulsion est soit huile dans eau (H/E), soit eau dans huile (E/H). Les émulsions sont stabilisées par des émulsifiants (76). La pharmacopée européenne distingue :

-Crèmes lipophiles : PE : « la phase externe est la phase lipophile. Ces préparations contiennent généralement des agents émulsifiants eau-dans-huile tels que des alcools de graisse de laine, des esters de sorbitan et des monoglycérides ».

-Crèmes hydrophiles : PE « la phase externe est la phase aqueuse. Ces préparations contiennent des agents émulsifiants huile-dans-eau tels que des savons de sodium ou de trolamine, des alcools gras sulfatés, des polysorbates et des esters d'acides et d'alcools gras polyoxyéthylénés, éventuellement en combinaison avec des agents émulsifiants eau-dans-huile ».

#### B.1.c Les gels

Les gels sont constitués de liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés.

-Gels lipophiles : PE : « Les gels lipophiles (oléogels) sont des préparations dont l'excipient est habituellement de la paraffine liquide additionnée de polyéthylène, ou des huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc. ».

-Gels hydrophiles : PE : « Les gels hydrophiles (hydrogels) sont des préparations dont l'excipient est habituellement de l'eau, du glycérol ou du propylèneglycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que des poloxamères, de l'amidon, des dérivés de la cellulose, des carbomères ou des silicates de magnésium-aluminium. ».

#### B.1.d Les autres formes

Les pâtes sont selon la pharmacopée européenne des préparations semi-solides pour application cutanée contenant de fortes proportions de poudres (jusqu'à 50 % voire plus) finement dispersées dans l'excipient.

Les cataplasmes et les emplâtres médicamenteux ne seront pas définis ici car leurs procédés de fabrication complexe les réservent à la production industrielle.

De nouvelles formes dispersés sont développés et font partie du domaine de la recherche.

## B.2. Développement de formes topiques à usage cutané

Les caractéristiques des produits obtenus dépendront de la forme pharmaceutique recherchée. Le développement galénique consiste à rechercher l'adéquation optimale entre les caractéristiques des substances actives et celles de la forme à élaborer pour satisfaire du mieux possible aux contraintes exigées. Les études de développement suivent une démarche appropriée pour assurer la qualité et l'efficacité de la forme pharmaceutique dépendant de plusieurs facteurs tels que : le choix des constituants, l'utilisation de matière première de qualité pharmaceutique, un procédé de fabrication approprié, une stabilité satisfaisante et une biodisponibilité adéquate. Elles sont effectuées par étapes successives (80) : les études d'orientation, de préformulation, de formulation et de validation. Ces étapes permettent de mieux appréhender la préparation.

### B.2.a Etudes d'orientations

C'est le **rassemblement de données** servant de bases pour les choix ultérieurs. Les paramètres de biopharmacie sont essentiels à définir.

Il faut premièrement **définir le degré de pénétration** désiré pour l'activité attendue (action de surface, activité épidermique, activité dermique et activité systémique). Des connaissances sur les caractéristiques de la peau sont essentielles pour mieux **appréhender l'absorption du principe actif**.

Ensuite les **paramètres physicochimiques du principe actif** vont permettre **d'orienter au mieux le choix d'excipients**. D'une part, il faut s'assurer de leur **compatibilité**. D'autre part, les caractéristiques physicochimiques sont également essentielles à la libération du principe actif par la forme et son absorption cutanée (comme le coefficient de partage et sa solubilité). Leur réactivité est prise en compte pour prédire leur stabilité au sein du véhicule et éventuellement avoir recours à des stabilisants.

Les études d'orientations permettent notamment d'établir **un cahier des charges**.

### B.2.b Etude de préformulation

Les études de préformulation permettent de **compléter les données** de l'étude d'orientation afin d'orienter le choix du **constituant principal** du véhicule puis éventuellement des **adjuvants** (tel que des gélifiants, tensioactifs ou conservateurs).

Elle consiste notamment à rechercher la **solubilité** maximale dans les excipients lipophiles, hydrophiles et amphiphiles. L'adjonction en solution aqueuse de tampons ou de cosolvant peuvent permettre de modifier l'état de solubilité observée. On peut également choisir de mener des études dans des excipients plus complexes pour augmenter les chances de sursaturation favorable à la diffusion cutanée (inclusion dans les cyclodextrines, solutions micellaires et microémulsions). Lors d'un choix d'une émulsion, il convient de vérifier l'influence des tensioactifs.

Le **comportement** du principe actif **en suspension** peut être envisagé lorsqu'une solubilité insuffisante est observée mais également quand une mauvaise tolérance liée aux solvants et aux promoteurs d'absorption est à prévoir. Un excès de principe actif en

suspension permettra de maintenir une concentration à saturation dans le temps en théorie par lente dissolution du principe actif.

Les autres paramètres à étudier sont la **stabilité du principe actif dans le véhicule** et la **recherche de dérivés du principe actif** pour résoudre des difficultés d'instabilité ou de mauvais compromis entre solubilité et coefficient de partage.

Les excipients ont pour rôle de véhiculer le principe actif en donnant à la forme des caractéristiques physiques désirées et ainsi de permettre au principe actif d'atteindre sa cible. Ils peuvent également avoir le rôle de conservateur et de stabilisant. Pour les formes topiques à usage cutanée, dans le **choix des excipients**, il faut prendre en compte (75,80):

**(1) La bonne tolérance** pour la peau.

**(2) Son interaction avec la peau** comme une hydratation ou l'effet sur la barrière cutanée (film hydrolipidique, ciment lipidique et la cohésion des cornéocytes). Généralement un excipient reste en surface de la peau et n'a pas de pouvoir de pénétration.

- Pour une action superficielle épidermique avec effet filmogène et occlusive des excipients : utilisation d'excipients très lipophiles comme les paraffines, la vaseline, les cires, les alcool gras et les silicones.
- Pour une action plus ou moins superficielle : on peut utiliser des d'huiles végétales, des beurres, de la lanoline et d'esters gras liquides.
- Pour une action plus profonde par ajout de promoteurs d'absorption comme par exemple l'urée, l'éthanol et le propylène glycol.
- Les émulsions surtout quand elles sont riches en phase grasse sont filmogènes et occlusives mais la présence d'un tensioactif aura tendance à favoriser la diffusion du principe actif.

**(3) La compatibilité avec le principe actif** : ne doit pas générer de produit de dégradation du principe actif et permettre sa stabilité afin de garantir son action thérapeutique ou diagnostic.

**(4) La biodisponibilité du principe actif** : des règles simples sont souvent mises en avant en prenant en compte l'affinité des principes actifs et leur concentration dans les différentes phases (véhicule et peau). Cela est une représentation simplifiée et n'est pas une règle d'or car d'autres paramètres influencent la pénétration cutanée d'un principe actif et sont à prendre en compte lors du développement d'une forme topique, en générale :

- A propos de la libération du principe actif à partir de sa forme, la diffusion du principe actif libre (solubilisé) dans la forme pharmaceutique permet la mise à disposition du principe actif. Lorsque que le principe actif est très soluble dans le véhicule, et si la concentration est loin de la saturation, il aura tendance à y demeurer. Lorsque que le principe actif est peu soluble dans le véhicule ou proche de la saturation, il aura tendance à le quitter pour gagner la couche cornée.
- L'absorption du principe actif : trouver le meilleur compromis entre concentration et coefficient de partage afin d'avoir une activité thermodynamique favorable à la diffusion.

**(5) La forme galénique** dont les excipients choisis la déterminent en partie :

- Les crèmes, les gels, les lotions vont favoriser le passage de principe actif hydrophiles.
- Les pâtes anhydres lipophiles ou même hydrophile auront une action plus superficielle.
- Les émulsions H/L favoriseront, par la présence de l'émulsifiant, la pénétration plus ou moins intense de principes actifs, généralement lipophiles, qu'elles contiennent.

### B.2.c Les études de formulations

Les contraintes du cahier des charges permettent de définir les **objectifs principaux de la formulation**. Elle consiste à élaborer une forme qui doit répondre également aux impératifs d'efficacité et de stabilité. Le choix de forme est multiple. Il est déterminé par le choix des excipients ainsi que de leur proportion, de la mise en forme avec une concentration en principe actif défini. **Leur optimisation** est basée sur **des essais** de contrôles tels que les **caractéristiques organoleptiques ou physiques** (pH, analyses rhéologiques, analyses granulométriques, essais de dissolution ou de diffusion, ...) adaptées à la forme choisie et également par la **confirmation de la stabilité physicochimique du principe actif** au cours du temps. Ces contrôles s'appuient notamment sur des essais préconisés par la pharmacopée européenne mais également selon l'usage choisi.

## C Exigences réglementaires de la préparation

Il est essentiel de rappeler le cadre réglementaire qui encadre les préparations réalisées au sein d'une pharmacie à usage intérieur, notamment des formes à usage cutanée, afin de répondre aux mieux à ces exigences.

### C.1. Définition des préparations

Il existe plusieurs catégories de médicaments, parmi lesquelles figurent notamment (84):

- **Les spécialités pharmaceutiques** qui sont les médicaments fabriqués industriellement et exploités par les entreprises pharmaceutiques. Pour pouvoir être délivrées aux patients, elles doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM).
- **Les préparations** magistrales, hospitalières ou officinales, qui sont le plus souvent réalisées par une pharmacie. Ce sont notamment les préparations qui concernent les pharmacies hospitalières, selon l'article L5121-1 du code de la santé publique CSP (85) :
  - « Préparation magistrale, tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, [...], soit extemporanément en pharmacie, [...]. »
  - « Préparation hospitalière, tout médicament, à l'exception des produits de thérapies génique ou cellulaire, **préparé selon les indications de la**

**pharmacopée** et en conformité avec les bonnes pratiques [...], en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché, [...], par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé, [...]. Les préparations hospitalières sont dispensées sur prescription médicale à un ou plusieurs patients par une pharmacie à usage intérieur dudit établissement [...]. ».

L'article L. 5121-5 CSP dispose que **la préparation de médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques** et que ces bonnes pratiques prévoient notamment les modalités de suivi permettant d'assurer la traçabilité des médicaments (86) :

- Les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière (BPPH) publiées en 2001 sont relatives à la gestion de la qualité, au personnel, aux locaux et matériels
- Les bonnes pratiques de préparation publiées en 2007 sont relatives à la qualité des préparations pharmaceutiques.

## C.2. Les bonnes pratiques de préparations

Les **bonnes pratiques de préparation** constituent un texte de référence opposable, destiné aux pharmaciens de ville et aux pharmacies intérieures des établissements de santé, afin de **garantir la qualité de leurs préparations pharmaceutiques** (87):

« Le présent guide expose les principes des bonnes pratiques de préparation (BPP), qui s'appliquent **à l'ensemble des préparations**, notamment magistrales, officinales et hospitalières, réalisées dans les établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) dûment autorisée [...] conformément aux textes en vigueur [...]. »

Les BPP relatent de l'ensemble des activités reliées au **processus de préparation**, (notamment les opérations de préparation, de conditionnement et de contrôle) et s'inscrit dans le système de **gestion de la qualité** mis en place. Il est important d'exposer certains principes importants sur les préparations dans le cadre de ce travail.

Les responsabilités du pharmacien sur les préparations y sont précisées :

- « Le pharmacien a le **pouvoir de décision** sur l'**exécution** de la préparation quelle qu'elle soit en **fonction des critères de faisabilité** définis au chapitre 3.1.2.1. Dans le cas des préparations magistrales et hospitalières, il peut éventuellement proposer au prescripteur, selon les indications de la préparation, des **modifications pour une optimisation de la formule**. En toutes circonstances, le pharmacien engage pleinement sa responsabilité dans la réalisation et la délivrance de la préparation ».
- « Le pharmacien ne peut se soustraire à l'acte de préparation **qu'en cas d'impossibilité** découlant des textes en vigueur, ou lorsque la préparation est **dangereuse ou non conforme à l'état des connaissances** scientifiques, médicales et techniques, ou par **défaut de moyens techniques adaptés** [...] ».
- « S'il n'est pas en mesure de la réaliser, il le notifie au prescripteur et propose, si possible, une alternative ».

Une préparation n'est entreprise : « qu'après vérification par le pharmacien de sa conformité aux textes en vigueur (notamment au regard de certaines décisions d'interdictions de préparations). [...]» et « que si la pharmacie possède les **moyens appropriés spécifiques** pour la **réaliser et la contrôler** [...] ».

La faisabilité de la préparation un élément essentiel à prendre en compte avant toute mise en œuvre de la préparation afin d'analyser la balance bénéfique/risque de la préparation entre pertinence clinique et pertinence pharmaceutique.

Il est précisé dans les BPP que la faisabilité est estimée en considérant pour chaque préparation les éléments suivants (qui seront définies pour les PT médicamenteux)

- **L'intérêt pharmaco-thérapeutique**
- **Le bon usage de la préparation** en matière d'objectif thérapeutique, d'ajustement thérapeutique, de meilleure acceptabilité, d'observance renforcée, de diminution des risques, de traçabilité de la prise
- **Le risque sanitaire vis-à-vis du patient**
- **La galénique et le contrôle en matière de réalisation technique** : formulation, moyens adaptés à la préparation et aux contrôles de qualité, données de stabilité.
- **Les textes en vigueur** (interdictions, restrictions, substances vénéneuses, disponibilité de spécialités pharmaceutiques adaptées).

Les matières premières et articles de conditionnement font l'objet également de mesures pour assurer la qualité des préparations. Les matières premières à usage pharmaceutique sont tous les composants d'un médicament (substance active, excipients et éléments de mise en forme destiné à être administré).

« Pour l'exécution des préparations, seules les matières premières répondant **spécifications de la pharmacopée** sont utilisées, sauf en cas d'absence de matière première répondant aux-dites spécifications disponibles et adaptées à la réalisation de la préparation considérée ». L'approvisionnement des matières premières se fait auprès d'établissements autorisés par les autorités sanitaires compétentes. « **Sous réserve d'une étude de faisabilité** le pharmacien peut **utiliser en tant que matières premières des spécialités pharmaceutiques** [...]. ». L'étude de faisabilité doit évaluer les conséquences d'une telle opération sur la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité de la préparation. L'orientation d'une spécialité sous forme d'un comprimé vers une forme topique est limité car il peut survenir des incompatibilités physiques entre les excipients des formes orales et ceux des formes topiques.

« Toute méthode de préparation et de contrôle est **validée** avant sa mise en œuvre ». Les opérations doivent suivre des **procédures et instructions écrites** et notamment suivre les référentiels en vigueur (pharmacopée, formulaire nationale). La préparation doit se faire afin de prévenir les contaminations croisées et en suivant un process continu maîtrisé et contrôlé. L'étiquetage des préparations doit être conforme au règlement en vigueur. Une fois la préparation terminée et conditionnée, elle **est contrôlée** en vue de sa **libération**.

« Un dossier de lot de la préparation est constitué pour chaque lot préparé [...] afin d'assurer notamment la traçabilité des opérations conduisant à la préparation ».

« La date limite d'utilisation des préparations terminées est fixée à la suite **d'étude bibliographiques et/ou d'essais de stabilité**. A défaut, la date limite d'utilisation ne peut dépasser un mois. Cette limite peut être réduite en **fonction de la stabilité de la préparation** ».

Les préparations préparées en séries pour plusieurs patients, c'est-à-dire les préparations hospitalières, suivent des exigences réglementaires en matière de contrôles spécifiées dans la pharmacopée.

### C.3. Les exigences de la pharmacopée pour la préparation semi solide

La pharmacopée est un ouvrage réglementaire. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer leur contrôle. Elle est rendue obligatoire et publiée dans les conditions fixées par décret. La Pharmacopée européenne est complétée, par la pharmacopée française.

La monographie des formes topiques à usage cutané définit leurs exigences.

« Lors de la fabrication, du conditionnement, de la conservation et de la distribution des préparations semi-solides pour application cutanée, des mesures appropriées sont prises pour assurer la qualité microbiologique du produit ; des recommandations sont fournies à cet égard dans le texte 5.1.4. ».

« Lors de la fabrication des préparations semi-solides pour application cutanée, des mesures adéquates sont prises pour assurer l'obtention des propriétés rhéologiques recherchées. Dans les cas appropriés, les essais suivants, d'application non obligatoire, peuvent être effectués : mesure de la consistance par pénétrométrie (2.9.9), viscosité (viscosité apparente) (2.2.10) et un essai approprié peut être réalisé pour démontrer que la libération de la ou des substances actives est satisfaisante. ».

« Lors de la fabrication de préparations semi-solides pour application cutanée contenant 1 ou plusieurs substances actives qui ne sont pas dissoutes dans l'excipient (par exemple émulsions ou suspensions), des mesures sont prises pour assurer une homogénéité adéquate de la préparation à administrer ».

« Lors de la fabrication des préparations semi-solides pour application cutanée contenant des particules en dispersion, des mesures sont prises pour assurer que la taille des particules est convenablement contrôlée et qu'elle est appropriée à l'usage prévu de la préparation. ».

Le développement de formes topiques en vue d'une préparation demande de répondre à certaines exigences en termes d'efficacité mais aussi de qualité notamment pharmaceutique et réglementaire.

# PARTIE 4 : MATERIEL ET METHODE : PREFORMULATION ET FORMULATION

## A Etat des lieux des PT médicamenteux

La première démarche a été de faire un état des lieux des préparations en allergologie en se concentrant sur les PT et l'analyse des méthodes de préparation.

### A.1. Bilan des préparations allergologiques contenant des médicaments

#### A.1.a Introduction : présentation de la collaboration allergologie-pharmacie

Le CHU de Bordeaux est composé de 3 sites regroupant 2706 lits en 2017. Le site hospitalier de Saint André accueille les services de dermatologies adultes (3 unités fonctionnelles : dermatologie générale, la dermatologie cancérologique et la dermatologie chirurgicale). La programmation d'hospitalisations de jour et de consultations spécialisées en allergie médicamenteuse, pour établir un bilan allergologie, permet de prévoir les tests à réaliser. Cette anticipation permet au service de dermatologie de transmettre les ordonnances de préparations à la pharmacie à usage intérieur (PUI). La PUI réalise les préparations d'allergologie contenant des médicaments.

- Les formes stériles sont réalisées dans une unité de préparation stérile à la pharmacie du groupe Saint-André : IDR et prick test ainsi que les tests de provocation et les préparations de désensibilisations stériles.
- Les formes non stériles sont réalisées dans une unité de préparation non stérile à la pharmacie du groupe Pellegrin : les PT ainsi que les tests de provocations et préparations de désensibilisation non stériles.

4 réunions réunissant des membres de l'équipe de dermato-allergologie (2 dermatologues, 2 infirmières et la cadre du service) et des membres des unités de préparations de la PUI (3 pharmaciens et un interne de pharmacie) a permis de définir les grandes priorités autour des préparations en allergologie contenant des médicaments. Les problématiques des préparations de PT contenant des médicaments ont été abordés et a permis de définir les différentes attentes et grandes lignes de cette étude.

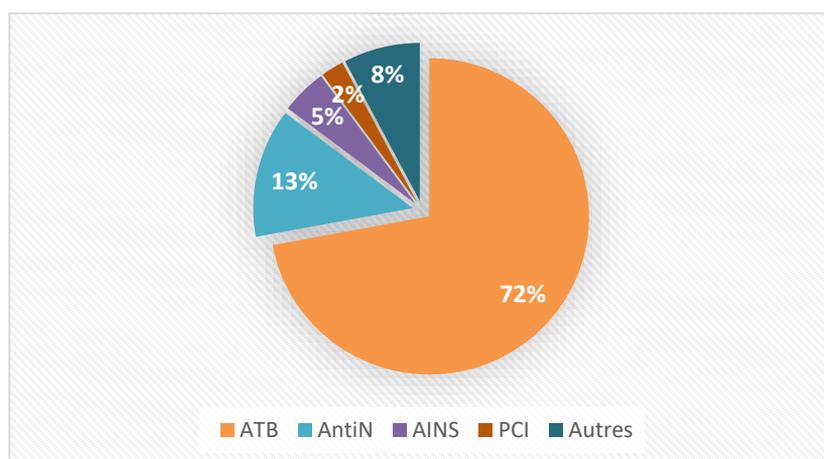
## A.1.b Bilan quantitatif et qualitatif des préparations

Une analyse rétrospective qualitative et quantitative sur les préparations réalisées à la pharmacie en 2016-2017 (sur les sites Saint André et Pellegrin) a été menée grâce à des données extraites de l'ordonnancier des préparations.

Tableau IX. IDR et Prick test réalisées par la pharmacie à usage intérieur en 2016-2017

		2016	2017
<b>IDR</b>	Nombre de molécules testées	29	34
	Nombre de préparations réalisées	<b>106</b>	<b>107</b>
<b>Prick test</b>	Nombre molécules testées	31	34
	Nombre de préparations réalisées	<b>40</b>	<b>39</b>

Le nombre de préparations **IDR et prick test** réalisés est supérieur au nombre de molécules testés car pour une prescription de préparations, pour chaque molécule, plusieurs préparations peuvent être demandées. Des dilutions sont demandées à partir de concentrations « seuils » souvent retrouvées dans la littérature (qui correspond à la plus haute dilution pour laquelle de faux positifs ne sont pas supposés apparaitre). Ces dilutions sont décimales et souvent au nombre de 3 pour les IDR.



ATB : antibiotique ; AntiN : antinéoplasique (cytotoxique et anticorps) ; AINS : antiinflammatoire non stéroïdien, PCI : produit de contraste iodé

**Figure 11. Représentation par classe médicamenteuses des IDR et Prick test confondus en 2016-2017 préparés par la pharmacie**

88.2 % des IDR et prick tests aux antibiotiques réalisés sur 2016 et 2017 appartiennent à la classe des bêta-lactamines.

78 préparations pour les **tests de provocation** ont été réalisées par la pharmacie entre 2016 et 2017. Le protocole réalisé au sein du service de dermatologie comprend une dose pleine (correspond au dosage de la spécialité médicamenteuse) réalisée après des doses aux 1/100 et 1/10 de cette dose pleine.

**Pour les PT**, en plus des préparations faites par la pharmacie, un recueil des tests médicamenteux faits au sein du service de dermatologie en 2016 et 2017 a permis d'évaluer le nombre de préparations totales sur les deux années (voir [tableau X](#)). Au total 1084 préparations de PT réalisées.

Tableau X. Nombre de préparations de PT comptabilisées en 2016 et 2017

	2016	2017
Nombre de préparations réalisées par le service	400	476
Nombre de préparations réalisées par la pharmacie	56	152
<b>Totale</b>	<b>456</b>	<b>628</b>

On peut constater une augmentation totale de 37.7 % de l'activité de préparations de PT médicamenteux sur les deux années. Un nombre croissant de demandes de préparations pour PT à la pharmacie de la part du service de dermatologie s'est opéré depuis quelques années. 43 préparations ont été réalisées par la pharmacie en 2015 contre 152 en 2017. Une meilleure coopération entre la pharmacie et le service de dermatologie a permis une meilleure maîtrise des tests à prévoir. Cependant, la pharmacie ne préparait que 24 % des PT en 2017 malgré une augmentation de sa participation dans leurs préparations. Beaucoup de préparations pour PT ont été réalisées au sein du service de dermatologie. Lors du bilan allergologique, des changements des tests désirés peuvent s'opérer et sont difficiles à anticiper.

Il est apparu une grande hétérogénéité de médicaments testés car 259 substances actives différentes ont été testées. Le [tableau XI](#) présente les principes actifs les plus testés. Cependant, des classes médicamenteuses ont été testées plus fréquemment que d'autres : antibiotiques (32.7%), produits de contraste iodés, AINS, inhibiteurs de la pompe à proton et antiépileptiques. Cela coïncide avec les données épidémiologiques énoncées en première partie.

Les méthodes de préparations des PT employées sont celles des guidelines exposées plus haut ([Partie 2.A.3.b](#)) en partant de spécialités médicamenteuses : dilution à 30 % (% m/m) dans l'eau PPI et la vaseline par médicament. De plus, quand la substance active est disponible dans les gammes de produits prêts à l'emploi des fournisseurs de produits d'allergologie, cette forme est testée également. Les préparations se font à l'aide de pilon et mortier afin d'obtenir un mélange homogène, en service de soin et en pharmacie.

Il est important de souligner que plusieurs présentations et formes galéniques sont potentiellement utilisées pour préparer des PT pour un même principe actif au sein du service de soin comme par exemple : vancomycine 250 mg ou 1 g en poudre pour solution injectable, clamoxyl® 500 mg gélule ou amoxicilline 1 g poudre pour solution injectable, doliprane® 1 g comprimé ou doliprane® 500 mg gélule. La concentration finale en principe actif, la composition en excipient ainsi que les propriétés physiques des produits finaux sont donc différentes. Cette variabilité entraîne possiblement donc une influence sur le résultat du test, comme vu précédemment.

La préparation en pharmacie permet :

- Une meilleure maîtrise du processus de fabrication
- De répondre aux exigences des BPP
- La maîtrise de l'uniformisation des préparations pour un même principe actif testé
- Une analyse pharmaceutique de la prescription de préparation pour PT

Tableau XI. Les médicaments les plus testés sous forme de PT

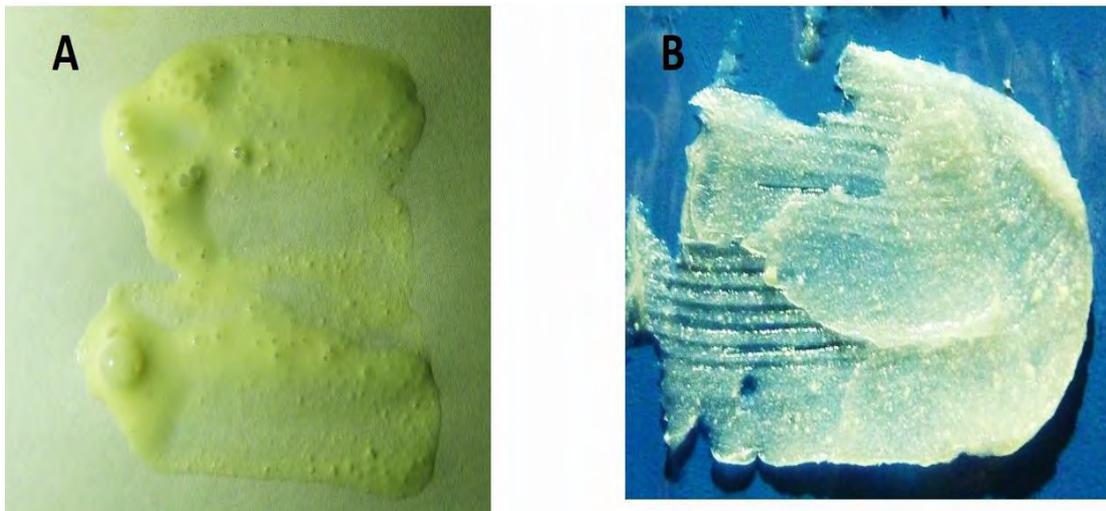
Substance active	Fréquence 2016-2017
amoxicilline	22
acide clavulanique/amoxicilline	18
cotrimoxazole	17
paracétamol	11
ceftriaxone	10
esomeprazole	10
pristinamycine	8
vancomycine	8
iobitridol	7
tramadol	7
allopurinol	6
ibuprofene	6
lamotrigine	6
pantoprazole	6
amlodipine	5
carbamazépine	5
ciprofloxacine	5
hydroxychloroquine	5
iodixanol	5
iodixanol	5
iohexol	5
piperacilline/tazobactam	5

## A.2. Problématiques de la fabrication des PT par la pharmacie

Des **problématiques** sont rencontrées lors de la préparation des PT contenant des médicaments (certains déjà abordés à la [partie 2. C.2](#)) :

- L'uniformisation des méthodes de préparations est difficile.
- Il existe peu de données reliant l'efficacité diagnostic et la méthode de préparations dans la littérature pouvant permettre de reproduire une préparation par médicament.
- Il est souvent retrouvé dans la littérature, pour un même principe actif, plusieurs méthodes de préparations de PT limitant leur comparaison et le choix de la plus performante.
- L'accès aux principes actifs sous formes de matières premières pures est limité.
- Les guidelines proposés ([partie 2.A.3.b](#)) ne définissent pas les spécialités médicamenteuses à partir desquelles faire la préparation. Le choix arbitraire des spécialités pharmaceutiques à partir de laquelle faire la préparation donnent lieu à des préparations totalement différentes, entre centres et au sein du même centre, en concentration finale de principe actif mais aussi en composition excipiendaire.

- La quantité de produit afin de réaliser des PT peut se révéler faible en utilisant une unité de spécialité médicamenteuse. Il faut donc utiliser plusieurs unités de cette forme afin de réaliser une répartition homogène. Dans le cas de molécules onéreuses, le coût du test pourrait être élevé.
- La qualité de la préparation obtenue, lors de l'utilisation des spécialités médicamenteuses inadaptées à la voie topique, est la plupart du temps médiocre. En effet, une préparation homogène est rarement obtenue. Les composants de la forme pharmaceutiques peuvent former une dispersion grossière et une solubilisation des composants dans le véhicule est rarement obtenue (voir [figure 12](#)). De plus quand le véhicule choisi est liquide, l'introduction sur le support doit se faire à l'aide de papier buvard absorbant complètement la préparation. Le principe actif, dans ces conditions est difficilement disponible afin de traverser la barrière cutanée.
- Il existe une augmentation de chances d'incompatibilités en partant de spécialités pharmaceutiques contenant beaucoup d'excipients.
- Il n'y a pas de données de stabilités physicochimiques des formes déjà proposées dans la littérature. La date limite d'utilisation est souvent la plus basse possible.
- Il y a peu d'études sur les optimisations des formulations afin d'augmenter la valeur diagnostic des PT (voir [partie 2.B.3](#)).



*A : comprimé de lévofloxacine 500 mg broyés finement et dilué à 30 % dans l'eau PPI ;  
B : contenu de la gélule de Clamoxyl® 500 mg dilué à 30 % dans la vaseline*

**Figure 12. Préparation de PT en suivant les recommandations guidelines à partir de spécialités médicamenteuses solides**

Les efforts de standardisations et de protocolisations de la préparation de la part des pharmacies à usage intérieur en France sont nombreuses (50,89–92). La pharmacie de Nancy en lien avec le service de dermatologie a publié leur démarche en 2004 (89). Ils préconisent notamment les étapes suivantes pour la bonne réalisation des PT :

- Détailler la prescription : l'allergène (principe actif, excipient ou spécialité pharmaceutique), sa concentration et le(s) véhicule(s) souhaité(s).
- Valider pharmaceutiquement la prescription afin de :
  - Vérifier la dose de médicament reçue lors du (ou des) test(s).
  - Vérifier la non toxicité de la préparation.
  - Vérifier le choix du solvant par une revue de la littérature. Les solvant proposée peuvent être : la vaseline, l'huile olive, le propylène glycol à 70 % (m/m), l'eau.
- Préparer selon les méthodes proposées dans les guidelines, en favorisant les poudres lyophilisées quand la préparation se fait à partir de spécialités médicamenteuses.
- Vérifier le pH de la préparation et être compris entre 6 et 9.
- Fixer une date limite d'utilisation à 1 mois après préparation si elle est élaborée à partir de matière première pure sinon d'utiliser la préparation extemporanément.

Mais en suivant les méthodes de préparations guidelines, l'on s'expose aux mêmes problématiques. Peu de solutions sont proposées pour améliorer la qualité pharmaceutique des préparations de PT contenant des médicaments ainsi que leurs sensibilités diagnostiques.

Pour conclure, les problématiques autour de la préparation des PT sont connus. Il est tout de même nécessaire d'obtenir une validation de véhicule et concentration optimale pour la plupart des médicaments, basée sur des études plus robustes de formulation, d'études de pénétration cutanée et cliniques. L'optimisation des formulations est indispensable avant toute recherche systématique de normalisation. Du fait de la multitude de médicaments responsables d'HSM ainsi que l'étendu de la variabilité entre les manifestations cliniques et paramètres liés au patient, les études sont difficiles à mener sans standardisation. Sélectionner, pour commercer, des médicaments afin de restreindre le champ et d'augmenter la pertinence peut être une option intéressante.

## B But de l'étude et orientation du travail

Une collaboration avec le service de dermatologie a permis de définir les grandes priorités et de **sélectionner une liste** de substances actives pour lesquelles il serait utile de développer des **formulations adéquates**. Ce travail a pour but de proposer une **formulation unique par médicament sélectionné, adaptée** aux propriétés physicochimiques des principes actifs. Cela afin **d'uniformiser** la préparation des PT revenant régulièrement. Ces formulations doivent répondre **aux exigences pharmaceutiques** et être au minimum aussi **performant d'un point de vue diagnostic** que la méthode utilisée actuellement.



Un cahier des charges et un recueil bibliographique rédigés sous forme de monographies ont permis de conclure l'étape préliminaire.

### B.1. Cahier des charges de PT contenant des médicaments

Le développement du cahier des charges s'est basé sur les exigences d'une préparation pharmaceutique (réglementaire, galénique et biopharmaceutique) et l'indication dans le cadre d'un usage à visée diagnostic en allergologie.

Voici les **exigences essentielles** :

#### Quantité préparée

- La plus minimale possible (20 mg introduit)
- La préparation doit être facilement individualisable
- Une quantité suffisante doit être préparée pour garantir une homogénéité de la préparation

#### Tolérance cutanée

- De la formulation
- Du système d'occlusion

#### Qualité pharmaceutique, garantie par :

- Les BPP
- La Pharmacopée

#### Atteinte de la cible par le principe actif

- Les cellules de défense immunitaire entre le derme et l'épiderme

#### Caractéristique du véhicule

- Permettre une répartition homogène du principe actif
- Innocuité pour la peau
- Compatible avec le plus de molécules possibles
- Résistant à 37 °C
- Balance entre la solubilité du principe actif et un coefficient de partage favorable à la diffusion cutanée pour augmenter les chances de pénétration cutanée du principe actif
- Tenue de la forme galénique sur le support PT afin de permettre un contact prolongé avec la peau

#### Exigences de son utilisation en allergologie

- Efficacité dans sa performance diagnostique
- Préparation la plus neutre possible
- Facilité d'application dans la chambre occlusive du PT

## B.2. Sélections des principes actifs à l'études

La sélection des principes actifs pour l'étude a été élaborée en **pluridisciplinaire** (service pharmacie et dermatologie) lors d'une réunion. Cette sélection a été basée sur une **l'évaluation quantitative et qualitative** définie dans la [partie 4.A.B.2](#). Les médicaments le plus testés, au moins 2 fois durant les deux années (2016-2017), ont permis d'établir une liste initiale. Pour ces médicaments, leurs **disponibilités** auprès des fournisseurs de matières premières à usage pharmaceutique a été répertoriées. Les spécialités pharmaceutiques de formulation simple et inerte ou pouvant contenir seulement le principe actif ainsi qu'ayant une présentation adaptée aux méthodes de fabrications des PT, ont été également recherchées. La sélection s'est effectuée à partir de ce répertoire en **pluridisciplinaire** (service pharmacie et dermatologie) lors d'une réunion. Ce choix s'est effectué en fonction du manque de sensibilité habituellement constaté et de leurs culpabilités fréquentes dans les HSM non immédiates. **15 substances actives** ont été choisies (présenté dans le [tableau XII](#)) dont deux faisaient parties des médicaments disponibles par les fournisseurs d'allergènes afin de pouvoir comparer les formulations proposées dans ce travail avec les produits commercialisés largement utilisées. Toutes les étapes de l'étude concernent ces molécules.

Tableau XII. Sélection des principes actifs à l'étude

Principe actif	16-17* <sup>1</sup>	Disponibilité	
		Pur	Forme commerciale
Ceftriaxone	10	ND	Poudre pour solution injectable•
Allopurinol	6	D	
Amlodipine	5	D	
Hydroxychloroquine	5	D	
Piperacilline/tazobactam	5	ND	Poudre pour solution injectable•
Métronidazole	4	D	
Ofloxacin	4	ND	Solution auriculaire•
Colchicine	3	D	
Lévofloxacine	3	D	
Oméprazole	3	D	
Amitriptyline	2	D	
Azithromycine	2	ND	Collyre en solution•
Rifampicine	2	D	
Amoxicilline* <sup>2</sup>	22	ND	Poudre pour solution injectable•
Paracétamol* <sup>2</sup>	11	D	

D : disponible ; ND : non disponible

\*<sup>1</sup> : Fréquence des principes actifs testés sous forme de PT entre 2016 et 2017 dans notre centre.

\*<sup>2</sup> : Disponibilité chez Chemotechnique®

• : Spécialités pharmaceutiques : composition : amoxicilline 1 g : sel de sodium (63mg/flacon) ; ceftriaxone 1 g : sel de sodium (193 mg/ flacon) ; piperacilline/tazobactam 4g/500mg : sel de sodium (108mg/ flacon) ; Oflocet® 1.5 mg/0.5mL : chlorure de sodium 4,5 mg, solution tampon d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium. (pH 6,5), eau purifiée ; Azyter® 15 mg/g : azithromycine dihydrate dans une solution d'huile : triglycérides à chaînes moyennes (au minimum 95.0 % d'acide gras saturés à 8 et 10 atomes des carbones).

Durant l'étude, le paracétamol, l'hydroxychloroquine et la colchicine se sont finalement révélés indisponibles auprès de fournisseurs de matière première à usage pharmaceutique. Cela explique leur absence durant la suite du travail. Cependant ces principes actifs seront pris en compte lorsqu'ils seront de nouveaux disponibles.

### B.3. Rédactions des monographies

Un recueil bibliographique a été rédigé sous forme de monographie pour chaque principe actif sélectionné, afin de :

- Faire un état des lieux des méthodes de préparations proposées
- Relever les propriétés physicochimiques
- Rapporter les formulations topiques déjà existantes
- Orienter les essais de formulations

Une monographie par principe actif a été établie principalement par recherche bibliographique. Il est composé de différentes parties pour lesquelles les critères de recherche (recherche jusqu'à février 2018) qui leur sont propres (à l'exclusion de (i), (v)) :

**(i) Disponibilité** du principe actif obtenu en qualité de matière première à usage pharmaceutique auprès des fournisseurs (autorisés par une autorité compétente en Europe) et sous forme de produit prêt à l'emploi chez les fournisseurs d'allergène.

**(ii) Etudes cliniques, cas rapportés et série de cas de PT positifs** avec au moins une information sur la méthode de préparation ou sur la valeur diagnostique. La recherche est élaborée grâce à la base de données Medline (interface Internet Pubmed) avec les termes : "PT" et "principe actif" (principe actif concerné, ex : amoxicillin). Grâce à ces données l'on peut relever certains indicateurs afin de faire un état de lieux des méthodes de préparations existantes par molécule :

- ✓ Nombre de littératures rapportant des cas de PT +.
- ✓ Nombre de littératures de cas décrits de PT + avec  $\leq 3$  patients.
- ✓ Nombre de différences des méthodes de préparations/totale des méthodes de préparations retrouvées.
- ✓ Nombre moyen de patients par rapport au total de cas rapportés +.
- ✓ Nombre de cas où la préparation se fait à base de vaseline sur le total du nombre de préparations retrouvées
- ✓ Nombre de cas où il manque au moins une information pour la reproduction de la méthode/totale du nombre de préparations retrouvés

**(iii) Propriétés physicochimiques du principe actif** provenant de la base de données Pubchem compound, Drugbank et de la pharmacopée européenne.

**(iv) Formulation de forme topiques** et de leur biodisponibilité au travers de la peau avec les termes « principe actif » (principe actif concerné, ex : amoxicillin) et : « topic use », « topical form », « drug compounding », « skin absorption », « administration cutaneous », « skin permeability » ou « vehicle ». Les formulations topiques commercialisées ont été recherchées.

**(v) % (m/m) en principe actif** dans la préparation finale si l'on suit les recommandations des guidelines cités dans le travail. Les spécialités pharmaceutiques concernés (voir la suite du travail : comparateur) ont été pesées (n=5). Le poids moyen puis en comptant la dilution à 30% (% m/m) ont été calculés dans les résultats.

Pour chaque principe actif une perspective de pré-formulation sert de conclusion.

## C Essais de formulation

### C.1. Origines des matières premières utilisées

Le bésilate d'amlodipine, la carmellose sodique (carboxyméthylcellulose sodique) et l'hémihydrate de lévofloxacine ont été achetés à Inresa (Bartenheim, France). Le chlorhydrate d'amitriptyline, l'huile de paraffine, la rifampicine, l'Aerosil® 200 (silice colloïdale anhydre) et l'huile d'olive raffinée ont été fournis par Cooper (Melun, France). L'allopurinol, l'oméprazole sodique et le métronidazole ont été achetés à Fagron® (Rotterdam, Pays-Bas). Tous les excipients étaient de qualité Pharmacopée.

Les spécialités médicamenteuses utilisées sont des médicaments avec une autorisation de mise sur le marché dans l'UE :

- Amoxicilline sodique : poudre pour solution injectable, Panpharma®, Luitre, France)
- Ceftriaxone sodique et pipéracilline/tazobactam sodique : poudre pour solution injectable, Mylan®, Saint-Priest, France)
- Ofloset® (gouttes auriculaires, Sanofi-Aventis®, Gentilly, France) et de
- Eau stérile : solution d'irrigation, Fresenius Kabi®, Hesse, Allemagne)

### C.2. Etude de solubilité approchée

L'objectif est de déterminer, de façon expérimentale, la solubilité visuelle de chaque principe actif pour une solution hydrophile et une solution lipophile et d'approcher éventuellement la solubilité à saturation (seuil fixé à 10% m/v ou m/m).

Pour chaque principe actif obtenu pur, une limite de solubilité a été examinée par l'aspect visuel jusqu'à un maximum de 10% (m/m ou m/v), dans de l'eau distillée (véhicule aqueux) et dans l'huile de paraffine (véhicule lipophile) (40 mL et 40 g respectivement). Le principe actif a été ajouté dans le solvant par mg jusqu'à 10 mg, puis une différence entre poids final et initial a été utilisé, au moyen d'une balance de précision ( $e=1$  mg ;  $d=0,1$  mg). Le mélange a été opéré sous agitation magnétique à température ambiante dans erlenmeyer de 50 ml.

### C.3. Comportement des principes actifs dans le véhicule

Les principes actifs non hydrophiles ont été concentrées à 10% (m/m) dans une huile dans un tube à essai de 10 mL sous agitation, après leur pulvérisation fine au mortier par l'action d'un pilon. La dispersion a été examinée visuellement. Après 24 heures en position verticale, une comparaison a été effectuée.

## C.4. Choix des véhicules et leur optimisation

### C.4.a Choix du véhicule

La première étape a été de choisir les véhicules primaires. D'après les données de solubilités obtenues auparavant ainsi que les logP (o/w), l'on obtient un groupe de molécules ayant une affinité certaine pour les solvants aqueux. Pour rappel, le logP (o/w) est une expression logarithmique représentant le partage d'un composé entre une phase lipophile (octanol) et une phase aqueuse (eau). C'est un rapport du versant lipophile sur le versant aqueux représentant le partage entre la peau et un véhicule aqueux. Plus le logP sera grand (>3) et plus le composé aura tendance à diffuser vers la phase lipophile et plus il sera petit plus le composé aura tendance à diffuser vers la phase aqueuse (<3). La corrélation de ces données ont permis d'orienter le choix des véhicules primaires pour inclure les principes actifs à l'étude.

Le choix du véhicule doit permettre également de répondre :

- Aux cahiers des charges
- Et plus particulièrement, à une fabrication adaptée à l'activité de routine des PT, facilement reproductible et transposable.

Ce choix a été porté sur un hydrogel et un oléogel. Les gels sont obtenus par addition de polymères gélifiants solubles dans le milieu liquide. On distingue les **hydrogels** en milieu aqueux et les organogels ou **oléogels** en milieu huileux. La gélification a lieu quand les macromolécules en solution forment un **réseau continu**. Ils sont caractérisés par un **comportement rhéologique viscoélastique** et une certaine rigidité. Un **liquide est emprisonné** entre les mailles du réseau. (76).

Les gels peuvent être préparés avec des agents gélifiants, mais aussi avec des agents épaississants. La distinction entre agent gélifiant et épaississant n'est pas parfaitement claire car le même polymère peut avoir un comportement d'épaississant ou de gélifiant selon les conditions d'utilisation (76):

-agents épaississants qui présentent des propriétés épaississantes quand ils ne peuvent s'associer fortement entre eux ; l'augmentation de la viscosité est alors liée à la concentration en macromolécules et à leur masse molaire ;

-agents gélifiants qui présentent des propriétés gélifiantes avec la formation d'un réseau tridimensionnel grâce aux molécules qui interagissent pour former des zones de jonction ; la solidité et le nombre de zones de jonction déterminent la rigidité et la réversibilité des gels.

Les gélifiantes et les épaississants assurent une certaine **stabilité de la forme, régulent consistance, modifient étalement**, fournissent un **caractère filmogène** et permettent la **diffusion de molécule dans le milieu liquide**.

Beaucoup de gélifiants sont utilisables. **Le choix du gélifiant** s'est porté sur : (i) la **disponibilité** de la matière première de qualité pharmaceutique ; (ii) la **facilité du procédé** de préparation afin d'éviter les contraintes techniques ; (iii) la non nécessité d'ajout d'adjuvant à la gélification comme des tampons, des ions et des neutralisants ; (iv) **sa neutralité** vis-à-vis de la peau ; (v) sa **bonne compatibilité** avec les principes actifs.

#### C.4.b Optimisation de la concentration du véhicule

Leur optimisation a été portée sur les caractères physiques subjectifs désirés afin de **répondre aux cahiers des charges et plus particulièrement pour leurs utilisations** : (i) adhérence au support, (ii) facilement individualisable, (iii) tenue de forme.

Une plage de concentration croissante en agent gélifiant dans la solution respective a été réalisée en triple à température ambiante. Le caractère visuel et tactile a été évalué.

Pour l'hydrogel, 5 échantillons ont été élaborés en augmentant la concentration : 1, 2, 4, 6 et 8% (m/v) en agent gélifiant dans 10 mL d'eau distillée. Le gélifiant hydrophile a été ajouté progressivement dans la solution, sous agitation magnétique pendant 10 minutes, dans bécher de 40 ml afin d'obtenir une gélification. Un repos de 20 minutes est nécessaire.

D'autre part pour l'oléogel, une quantité croissante d'agent gélifiant lipophile 50 mg par 50 mg a été introduite dans 10 g d'huile choisie dans un bécher de 40 ml. L'agitation est maintenue grâce à un agitateur. Lorsque la limite de texture compacte est atteinte, la manipulation a été arrêtée.

Afin de garantir leurs tenues dans le temps, des échantillons de chaque gel à la concentration optimale obtenue, en triple exemplaire, ont été stockés pendant 3 jours à température ambiante et entre 4 et 8 ° C. L'hydrogel a été conservé dans une seringue 3 ml non luer lock et 10 g d'oléogel dans un pot à pommade inviolable de 25 mL.



**Figure 13. Pot de pommade inviolable de 25 mL (Cooper®)**

#### C.5. Formulations et méthodes de préparation

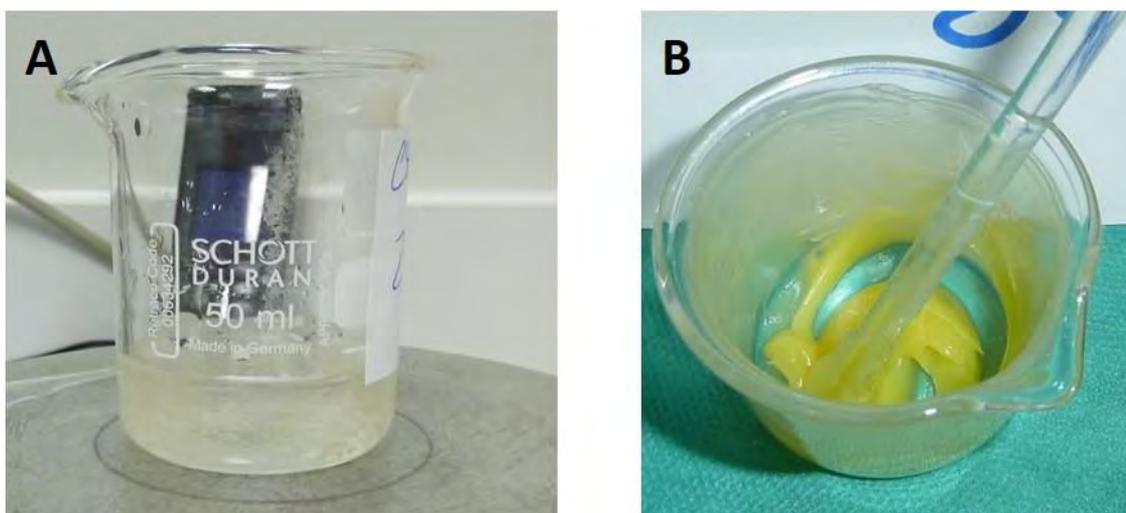
L'élaboration des formulations s'est basée sur :

- Les données des propriétés physicochimiques des principes actifs et l'étude de solubilité approchée ont permis de s'orienter sur deux véhicules : un hydrophile et un lipophile.
- L'étude de solubilité rapprochée a également conditionnée la concentration en principe actif de la forme par atteinte d'un maximum de solubilité mais en prenant en compte un seuil maximal de concentration finale.
- L'optimisation des véhicules a permis d'obtenir la concentration en agent gélifiant requis.

Les méthodes de préparations sont listées ci-dessous : **(1) pour l'hydrogel ; (ii) pour l'oléogel.**

**(i)** Après la dissolution complète du principe actif dans le solvant aqueux (10 ml) dans un bécher de 20 mL (cette étape n'est pas nécessaire quand il s'agit d'une forme commerciale en solution), le gélifiant hydrophile a été introduit pour gélifier la préparation sous agitation magnétique pendant 10 minutes. La gélification complète a été obtenue après 20 minutes de repos. Les préparations ont été conditionnées dans des seringues non luer-lock de 3 ml fermées par un bouchon à seringue.

**(ii)** Le principe actif est dispersé dans l'huile grâce à un pilon dans un mortier. La préparation est transférée dans un bécher de 20 mL. Sous agitation, l'ajout progressif du gélifiant lipophile permet la gélification. Les préparations ont été conditionnées dans un pot à pommade inviolable de 25 mL.



A : hydrogel fabriqué par l'agitation magnétique ; B : oléogel fabriqué par l'agitation manuelle

**Figure 14. Méthode de fabrication des gels**

## D Caractérisation

### D.1.a La mesure du pH des hydrogel

L'objectif est de vérifier que les formulations se trouvent dans un domaine de pH toléré par la peau. La mesure a été réalisée en triple exemplaire, avec le pH-mètre CG 818 (Schott Geräte), après fabrication. Le pH-mètre a été étalonné au préalable avec les tampons 4.00, 7.00 et 10.01. Une pointe de la spatule de la préparation a été diluée dans 8 ml d'eau distillée jusqu'à dissolution complète dans un tube à essai de 10 ml pour chaque échantillon.

### D.1.b Appréciation organoleptique

Toutes les formulations ont été étudiées. Elles ont été conservées à température ambiante et entre 4 et 8°C dans leur conditionnement final.

L'odeur, l'apparence, la texture, la consistance et la couleur de la préparation ont été évaluées à J 0,1,3 et 7 (n=3 pour chaque jour). La texture des préparations est déterminée par l'étalement pour examiner la présence de granules.

### D.1.c Etude rhéologique

La rhéologie est l'étude des phénomènes de déformation de la matière sous l'effet de contraintes.

Le comportement rhéologique des formulations a été étudié avec et sans principe actif afin de les comparer. Les mesures ont été réalisées après le processus de préparation.

Les expériences ont été réalisées conformément à la monographie 2.2.10 de la Pharmacopée européenne. Toutes les mesures rhéologiques ont été effectuées avec un rhéomètre Kinexus® Pro+ (Malvern Instruments S.A., Worcestershire, Royaume-Uni), avec une géométrie de cône plan (organogel, diamètre 20 mm; hydrogel, diamètre 40 mm, angle: 1°) et utilisation d'une trappe à solvant. La température de la géométrie inférieure a été maintenue à 25 °C grâce à un système de contrôle de la température Pelletier pendant les expériences. Le dépôt de l'échantillon s'est fait de façon uniforme pour chaque géométrie utilisée.

(1) Mesure de la viscosité : La viscosité dynamique a été mesurée en fonction du taux de cisaillement (0,1 à 500 s<sup>-1</sup>). La stabilité de la viscosité a été exprimée à une vitesse de cisaillement de 30 s<sup>-1</sup> pendant dix minutes. Toutes les mesures ont été effectuées en triplicata.

(2) Mesure des modules en stress oscillatoire : Le module de conservation (ou élastique) ( $G'$ ) et le module de perte (ou visqueux) ( $G''$ ) ont été obtenus par une variation de la vitesse angulaire comprise entre 0,628 et 62,8 rad.s<sup>-1</sup>. Avant l'expérience, la région viscoélastique linéaire (LVER) a été déterminée en appliquant un taux de déformation de grande amplitude (0,01% à 300%) pour fixer notre étude viscoélastique à 0,5%. L'étude du comportement des formulations a été répétée six fois.

## E Etude de cas

L'étude a commencé en **mars 2018**.

L'intérêt de d'étudier l'efficacité des formulations développées.

Les critères de sélections des patients sont les suivants : (i) Consultation médicale en dermatologie dans notre centre pour un bilan allergologique ; (ii) historique d'HSM non immédiate avec le médicament suspecté ; (iii) patient âgé de plus de 18 ans.

La méthode afin de déterminer l'efficacité des formulations proposées est de **comparer** ces formulations à la technique de préparation de la méthode décrite dans les guidelines décrits à la [partie 2.A.3.b](#), chez un même patient. Une dilution de la spécialité médicamenteuse à 30 % dans l'eau et la vaseline ((voir annexe 2 : sélections des comparateurs) A ces comparateurs s'ajoutent une préparation à 10 % dans la vaseline du principe actif pur. Pour l'ofloxacine et l'azithromycine, ces préparations n'ont pas pu être réalisées car la matière première n'est pas disponible et les formulations ont été élaborées grâce à des formes commerciales. Pour l'amoxicilline et le paracétamol, complémentirement, le produit prêt à l'emploi pour PT du fournisseur d'allergènes disponible dans notre centre (Chemotechnique® : composition : amoxicilline trihydrate à 10 % dans la vaseline et paracétamol à 10 % dans la vaseline) a été comparé (voir [figure 15](#)). Plusieurs principes actifs pouvaient être testés pour un même patient. Le véhicule sans principe actif était également testé pour éviter un potentiel faux positif (exceptions faites pour les formulations à partir de solution de spécialités commerciales).

Toutes les **étapes du test et de lectures** ont été réalisées par l'équipe de dermatologie. Les PT ont été appliqués sur le dos des patients à l'aide de chambres IQ-Ultra (Chemotechnique Diagnostics), selon les méthodes utilisées dans les PT pour la dermatite de contact (décrite dans la partie 2.A.2). Les PT ont été appliqués pendant 2 jours, puis lus à J2 et J3.

La **collecte des données** a été réalisée grâce à un questionnaire standardisé (30) et les résultats des PT grâce à un tableau de collectes réalisé pour les PT contenant des médicaments (annexe 3).

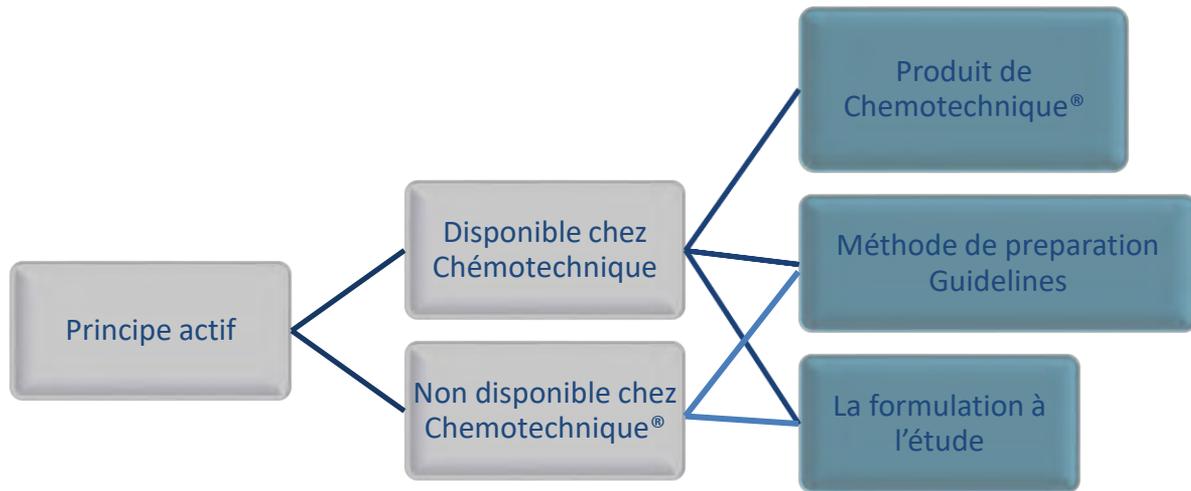


Figure 15. Méthode de comparaison des formulations élaborées

## PARTIE 5 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

### A Etude d'orientation

#### A.1. Sélection des principes actifs à l'étude

La majorité des médicaments sélectionnés sont des antibiotiques. En effet, cette classe thérapeutique est souvent impliquée dans les effets indésirables cutanés, comme l'a démontré dans une étude rétrospective (24). De plus, ces médicaments représentent une part importante de la consommation des médicaments en France. Dans notre centre, en 2016-2017, 32,7% des PT réalisés étaient composés d'antibiotiques. Il est intéressant d'inclure l'allopurinol car les PT ont trouvé souvent négatif (55). Dans l'étude, le choix d'une multitude de médicaments variés provient de l'identification des besoins. Face à la multiplicité des médicaments impliqués, le développement de formulation pour PT pourrait être simplifié et basé sur des stratégies communes. Le point fondamental à prendre en compte est la limitation de la disponibilité du principe actif à l'état pur qualité pharmaceutique (par des fournisseurs autorisés, garanti de qualité pharmacopée). Ceci réduit considérablement la possibilité de développer des formes pharmaceutiques adaptés pour PT pour chaque substance active. De plus, l'état chimique des principes actifs disponibles conditionne la formulation et ainsi ces chances de pénétration (exemple : amoxicilline sous forme de sel de sodium est très soluble alors que la solubilité est faible quand il est sous forme trihydratée).

Dans ce travail, il a été choisi également des formes commerciales :

- Poudre pour solution injectable, ceftriaxone, piperacilline/tazobactam et amoxicilline : tous sont des sels de sodium des principes actifs concernés, il n'y a pas d'excipients contenus dans cette forme. La forme ionisée sous forme de sel permet d'obtenir une bonne solubilité dans les solvants aqueux, avantage favorisant la préparation de solution injectable mais aussi permet une bonne solubilité dans l'eau. Cette propriété a permis d'en tirer bénéfice pour l'étude.
- Solutions :
  - Auriculaire, Oflocet® : c'est une solution aqueuse avec un tampon pour ajuster le pH et de chlorure de sodium assurant une osmolarité adéquate.
  - Oculaire : Azyter® : c'est une solution huileuse de triglycérides à chaînes moyennes.
  - Les formes auriculaires et oculaires doivent être assez neutres car leur site d'administration usuel l'exige.
  - *Limites* : la concentration dans la solution ne peut pas être maîtrisée et le test du véhicule sans principe actif n'est pas réalisable.

## A.2. Les monographies par principe actif sélectionné

Les monographies par substances actives sont regroupées dans l'annexe 4. Pour les données de littérature sur les PT, l'on peut extraire des indicateurs intéressants. (Tableau XIII).

Tableau XIII. Relevé d'indicateurs sur les méthodes de préparations des PT, présentent dans la littérature, des principes actifs sélectionnés

	1. Cas de PT +	2. ≤ 3 patients	3. Variabilité méthode de préparation	4. Nombre moyen de patients	5. Utilisation de vaseline	6. Impossibilité de reproduction
<b>Métronidazole</b>	11	10	14/15	2,4 (27/11)	11/15 (73%)	4/15
<b>Ceftriaxone</b>	3	2	4/4	4 (12/3)	2/4 (50 %)	2/4
<b>Allopurinol</b>	1	0	0	10 (10/1)	2/2 (100%)	1/2
<b>Amitriptyline</b>	2	2	3/3	2 (4/2)	1/2 (50%)	3/3
<b>Amoxicilline</b>	18	6	17/20	68,7 (1236/18)	15/20 (75%)	12/20
<b>Azithromycine</b>	4	3	5/5	2,25 (9/4)	3/5 (60%)	1/5
<b>Hydrochloroquine</b>	3	3	2/3	1 (3/3)	0	2/3
<b>Lévofloxacine</b>	1	1	2/2	1 (1/1)	2/2 (100%)	1/2
<b>Ofloxacine</b>	3	3	3/3	1 (3/3)	3/4 (75%)	0
<b>Oméprazole</b>	5	3	4/8	18,8 (94/5)	3/8 (37.5%)	0
<b>Paracétamol</b>	4	3	8/9	6,75 (27/4)	7/9 (78%)	2/9
<b>Piperacilline/tazobactam</b>	2	0	2/2	9,5 (19/2)	1/2 (50%)	2/2

Descriptif des indicateurs :

1. Nombre de littératures rapportant des cas de PT +
2. Nombre de littératures de cas décrits de PT + avec ≤ 3 patients
3. Nombre de différences des méthodes de préparations/totale des méthodes de préparations retrouvées
4. Nombre moyen de patients par rapport au total des patients des cas de PT rapportés +
5. Nombre de cas où la préparation se fait à base de vaseline/totale du nombre de préparations retrouvés
6. Nombre de cas où il manque au moins une information pour la reproduction de la méthode/totale du nombre de préparations retrouvés

Pour la rifampicine, l'amlodipine et la colchicine, aucune description de PT positifs n'a été retrouvée. Pour la plupart, les cas rapportés se composent de moins de 3 patients. Dans ces cas, il est évident qu'ils relatent de la description de cas où les tests cutanés ont affirmés l'allergie et font l'objet de la publication. Ce sont donc eux qui sont le plus retrouvés dans la littérature. Cependant, pour l'amoxicilline, l'oméprazole, l'association piperacilline/tazobactam ainsi que le paracétamol un pool de patient plus important a été étudié.

Les méthodes de préparations se retrouvent très variables. Il n'y a donc pas de standardisation de la méthode de préparations de ces substances médicamenteuses en pratique. On ne peut donc pas se baser sur une préparation retrouvée dans la littérature pour garantir de l'efficacité du test. De plus, dans 42.9 % des méthodes de préparations présentes dans la littérature, ces méthodes ne sont pas reproductibles du fait du manque de leurs exhaustivités. La vaseline reste le véhicule le plus utilisé, dans 68.5% des cas décrits dans les monographies présentées.

D'après le calcul de la concentration en principe actif dans la préparation finale si l'on suit les méthodes guidelines décrites dans la partie 2.A.3.b, l'on obtient une moyenne de 16.65% (min : 1.21% et max : 30%) sur la totalité de la sélection. Cette moyenne est supérieure à la concentration désirée de 10%.

Pour 4 principes actifs l'on a retrouvé des formulations de formes topiques à usage cutané : le métronidazole, la colchicine, l'azithromycine et l'amitriptyline. Cependant la transposition de formulations peut être exploitée que pour le métronidazole.

Au total les données physicochimiques de 16 principes actifs ont été relevées. 134 données ont été extraites et sont présentées par molécule dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIV. Résumé des propriétés physicochimiques des molécules

Principe actif	Paramètre physicochimique									
	Pka1	Pka2	Pka3	Log S*	NLHD	NLHA	LogP* (o/w)	Masse moléculaire (g/mol)	Point de fusion (C°)	T P S A (Å <sup>2</sup> )
Tazobactam	0,73	2.86		-1.5	1	7	-1,80	300.289		131
Amoxicilline	3,2	11,7		-2.6	4	7	-1.71	365.404	194	158
Ceftriaxone	3	3,2	4,17	-3,7	4	12	-1,70	554.571	> 155	208.98
Allopurinol	3,92	10,2		-2,38	2	5	-0,55	136.111	350	65.85
Ofloxacin	5,97	9,28		-2.4	1	8	-0,39	361.373	254	73.30
Metronidazole	2,38			-1,26	1	4	-0,02	171.156	160.5	83.87
Piperacilline	3.49			-3.6	3	8	0,30	517.557	183-185	156.43
Paracetamol	9,38			-1,03	2	2	0,46	151.165	170	49.30
Colchicine	1,85			-4,2	1	6	1,30	399.443	156	83.09
Lévofoxacin	6.24			-2.4	1	8	2,10	361.373	225-227	73.32
Oméprazole	4,77	9,29		-3	1	6	2,23	345.417	155	77,1
Amlodipine	9.4			-4,7	2	7	3,00	408.879	178-179	99.9
Hydroxychloroquine	9.76			-4,1	2	4	3,87	335.876	89-91	48.39
Rifampicine	1,7	7,9		-4.3	6	15	4,24	822.953	183	217
Azithromycin	8.74			-3.2	5	14	4.02	748.996	114	180
Amitriptyline	9.76			-4,8	1	1	4.92	313.869	187-189.5	3.20

NLHD : nombre de liaison hydrogène donneur ; NLHA : nombre de liaison hydrogène accepteur ; TPSA : surface polaire topologique

\*Données expérimentales ou calculées.

Le regroupement de données bibliographiques permet d'avoir un aperçu sur les propriétés physicochimiques des molécules. La base de données Pubchem compound (93), une bibliothèque publique par molécule, ainsi que Drugbank (94)(dédié au médicament) permet de connaître les différentes particularités des composants. Les données peuvent être expérimentales ou estimées par extrapolation mathématique à partir de données préliminaires. Ces données sont donc à interpréter selon les conditions expérimentales et hypothèses faites pour les extrapolations. Les deux types de données ont été considérés dans ce travail. Cette source a permis de donner des axes d'orientation pour la préformulation notamment avec le LogP (o/w) et la solubilité dans l'eau. La pharmacopée nous renseigne également sur leurs solubilités dans certains solvants et est indicatrice de leur stabilité. Cependant, on peut constater le manque de données de solubilité dans les solutés lipophiles et les surfactants. Les autres propriétés, certes exploitables en recherche développement, figurent à titre indicatif.

## B Etude de préformulation

### B.1. Etude de solubilité approchée

De façon prévisible, les sels de sodium des spécialités pharmaceutiques injectables sont très solubles dans l'eau mais insoluble dans le solvant lipophile. Le même résultat a été observé pour l'amitriptyline chlorhydrate qui est une forme ionisée soluble dans l'eau à pH neutre. Un niveau intermédiaire de solubilité a été mis en évidence pour le métronidazole et la lévofloxacine. Les résultats corroborent avec les monographies définies dans la pharmacopée européenne. Il existe peu de données dans la littérature pouvant être comparées pour l'huile de paraffine. Selon les propriétés physicochimiques des principes actifs, une faible dissolution dans les hydrocarbures n'est pas surprenante. Une grande partie des principes peuvent seulement être dispersée dans la plupart des véhicules inertes vis-à-vis de la peau à forte concentration. Les résultats apparaissent dans les [tableaux XV](#) et [XVI](#).

Tableau XV. Solubilité approchée dans l'eau distillée

Principe actif	Solubilité en mg/mL	Description	observation
Amoxicilline sodium	> 100	très soluble	dissolution rapide
Ceftriaxone sodium	> 100	très soluble	couleur légèrement jaune, dissolution rapide
Amitriptyline hydrochloride	> 100	très soluble	dissolution rapide
Piperacilline/tazobactam sodium	> 100	très soluble	dissolution rapide
Métronidazole	10 à 15	assez soluble	
Lévofloxacine hemihydrate	10 à 15	assez soluble	formation de mousse et dissolution lente
Amlodipine besilate	< 2	peu soluble	
Allopurinol	< 0,05	très peu soluble	
Oméprazole	0,01 à 0,1	pratiquement insoluble	lente dissolution, saturation rapide
Rifampicine	< 0,01	pratiquement insoluble	

Tableau XVI. Solubilité approchée dans l'huile de paraffine

Principe actif	Solubilité en mg/g	Description	observation
Amlodipine besilate	< 20	assez soluble	lente dissolution
Métronidazole	< 0,04	très peu soluble	
Allopurinol	< 0,02	pratiquement insoluble	
Lévofloxacine hemihydrate	< 0,01	pratiquement insoluble	
Oméprazole	< 0,01	pratiquement insoluble	
Rifampicine	< 0,01	pratiquement insoluble	
Amitriptyline hydrochloride	< 0,01	pratiquement insoluble	
Amoxicilline sodium	< 0,01	pratiquement insoluble	
Ceftriaxone sodium	< 0,01	pratiquement insoluble	
Piperacilline/tazobactam sodium	< 0,01	pratiquement insoluble	

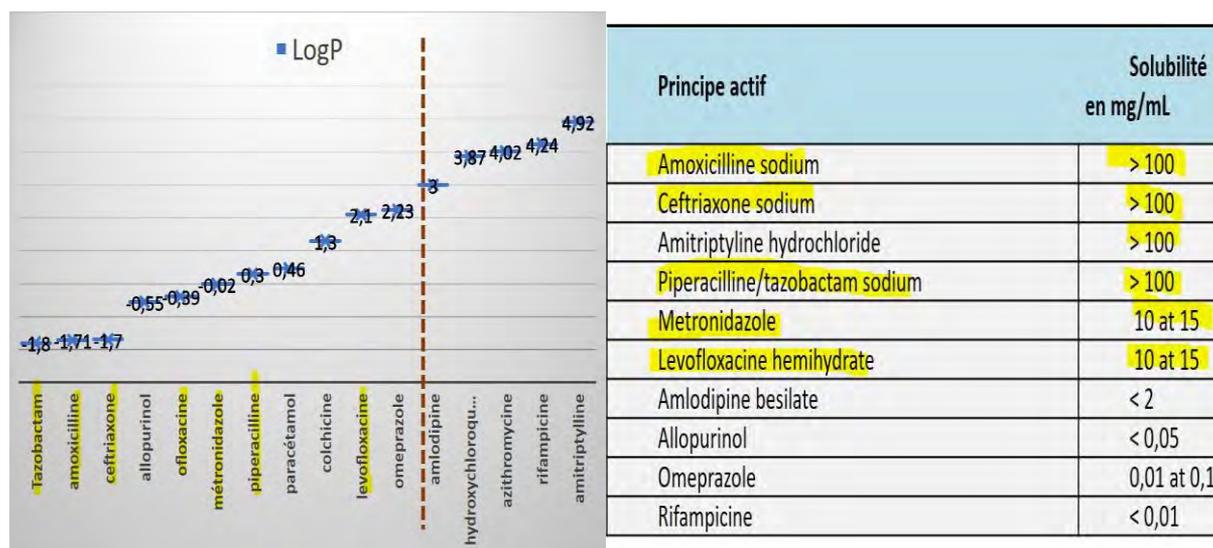
L'étude de solubilité approchée n'est qu'une première approche. Elle permet d'orienter les choix futurs de formulations. C'est une méthode pouvant être réalisée facilement et rapidement. Elle permet notamment d'établir un profil d'une multitude de molécules quand c'est nécessaire comme dans le cadre de cette étude. Cependant le manque de précision ne permet pas d'atteindre la solubilité exacte.

D'autres véhicules simples peuvent être étudiés dans le cadre de formulation topique. Cependant les solvants utilisables pour véhicule dans le cadre de formulation pour PT sont limités par leurs non neutralités à propos de la tolérance vis-à-vis de la peau pouvant fausser les résultats diagnostiques (éthanol, DMSO, propylène glycol, tensioactifs par exemple). Dans le solvant aqueux, l'ajout de tampon pH pourrait permettre d'augmenter la solubilité de certaines substances. Cela pourrait être nécessaire dans le cadre d'une optimisation de la concentration de la substance actif dans une forme émulsionnée ou aqueuse. Cette option pourra être envisager par la suite.

## B.2. Choix des véhicules primaires

D'après les données de solubilités obtenues auparavant ainsi que les logP (o/w), les principes actifs pour lesquels la solubilité est au moins assez soluble dans l'eau et/ou le logP <3 sont inclus dans un véhicule aqueux. A l'inverse pour l'autre groupe, les principes actifs sont dispersés dans une phase lipophile (voir figure 16).

L'eau a été choisi comme **véhicule primaire aqueux** afin de **dissoudre** les principes actifs. **Une huile** a été choisies comme **véhicule primaire lipophile** afin de permettre **une dispersion** des principes actifs. Une huile végétale est préférée pour leurs usages reconnus dans les formulations des formes topiques à usage cutané, une dispersion aisée de forme solide, leurs meilleures affinités pour la peau que les autres huiles. Ici l'huile d'olive a été choisies. L'huile d'olive permettraient d'améliorer la pénétration grâce à sa forte proportion d'acide oléique (55% à 83%) (83,95). Les triglycérides, contenus dans une huile végétale pourraient se combiner plus facilement avec les lipides de la peau que la vaseline pour la diffusion des composés. L'huile végétale présente un risque de rancissement oxydatif, mais le tocophérol présent dans l'huile d'olive minimise l'oxydation.



Les principes actifs surlignés en jaune sont ceux qui ont été inclus dans l'eau

**Figure 16. Représentation graphique du logP à gauche et résultats de l'étude de solubilité approchée dans l'eau droite.**

### B.3. Comportement des principes actifs dans le véhicule primaire

Les principes actifs suspendus dans l'huile d'olive sont l'amitriptyline, la rifampicine, l'oméprazole, l'allopurinol et l'amlodipine.

Toutes ces molécules ont formé une suspension opaque dans l'huile. Après la mise en suspension, la dispersion était fine et homogène. Cependant pour l'oméprazole et l'allopurinol, ces suspensions se composent de petites particules visibles à l'œil.

Après 24 heures, tous les tubes ont révélé une sédimentation marquant l'utilité de l'ajout d'un agent de suspension afin d'obtenir un mélange homogène du principe actif dans le véhicule (voir [figure 17](#)).

Lors de cette étape, une modification de couleur de la suspension d'oméprazole était observable, passant d'une couleur jaune clair après suspension à grisâtre après 24 heures. Ce changement de couleur est indicateur d'une instabilité, probablement dû à l'apparition de produits de dégradation.

Le comportement des principes actifs dans l'eau n'a pas été étudié car la dissolution permet de répondre aux critères de répartition homogène.



**Figure 17.** Comportement après 24 heures de mise en suspension dans l'huile



**Figure 18.** Oméprazole incorporé à 10% dans l'huile d'olive après 24 heures de conservation à température ambiante

## B.4. Optimisation des véhicules

### B.4.a L'hydrogel

La **carboxyméthylcellulose sodique** (CMC Na) est un gélifiant hydrophile semi-synthétique. Elle est facilement dispersible dans l'eau pour donner des solutions colloïdales. La concentration commune est comprise entre 3% et 6% (m/v), étant également reconnue pour la propriété muco-adhésive (96). Son incompatibilité est limitée aux sels de fer et de métal ou aux solutions acides (pH <2). La viscosité du gel est influencée par la température, le pH (pH optimal est la neutralité) et la concentration de l'agent gélifiant dans le milieu. Il est reconnu pour être bien toléré par la peau. Il y a un emploi grandissant des polymères hydrophiles par suite d'élimination progressive des tensioactifs (loin de présenter l'inertie exigés des excipients). Par leurs hauts poids moléculaires et leur caractère filmogène, les gélifiants sont contraints à demeurer à la surface de la des téguments (75).

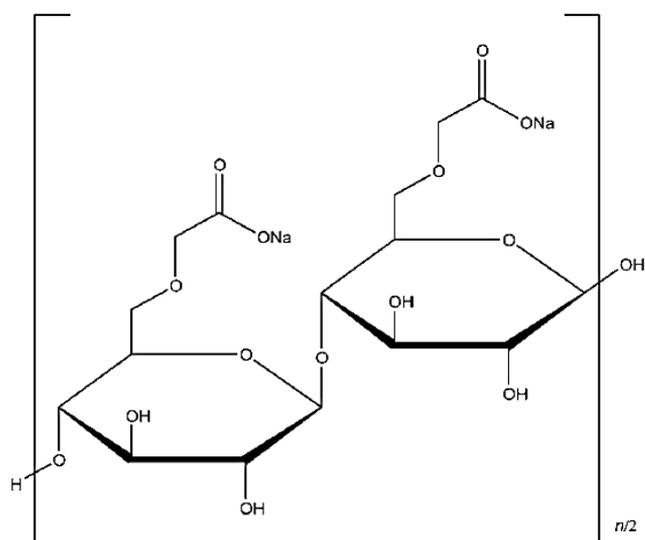
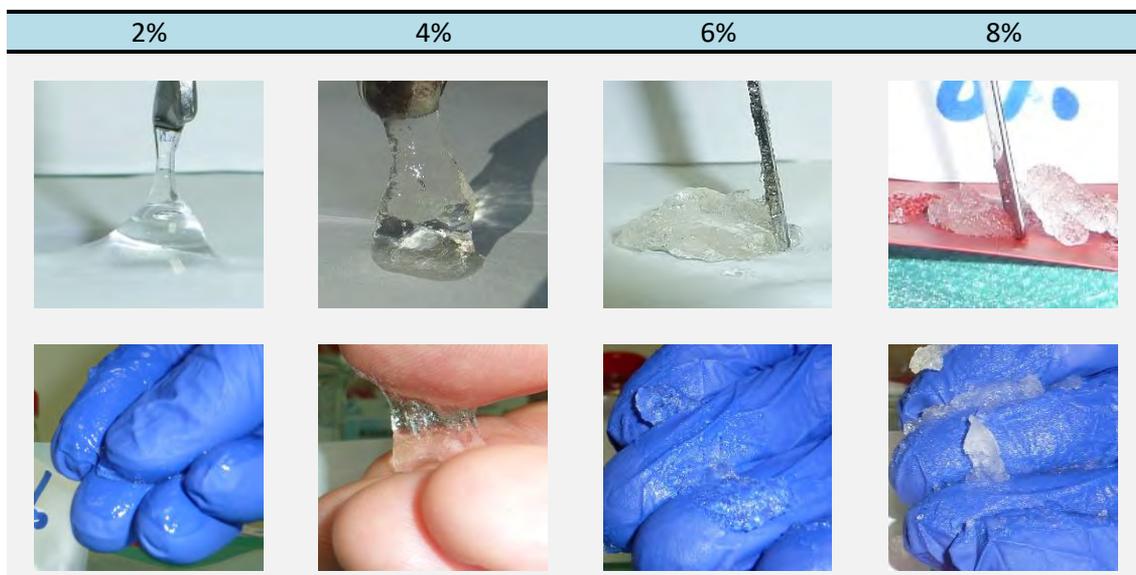


Figure 19. Représentation de la structure chimique de la CMC Na

A 2% (m/v) dans l'eau, la consistance de la préparation est fluide mais un gel brillant et translucide se forme. Il a un toucher collant et frais. En augmentant la concentration, la viscosité visuelle augmente aussi sans opacification. Au-dessus de 4%, la préparation est trop compacte et difficilement manipulable (voir [tableau XVII](#)). Il n'y a pas eu de changement de caractère macroscopique à 4-8 °C comme à température ambiante.

Tableau XVII. Photographies des hydrogels à concentrations croissantes (en % m/m) en CMC Na dans l'eau distillée



**4%** est la **concentration choisie** et forme un gel avec une capacité d'adhérence, un comportement stationnaire, transparent et extrudable facilement.

Figure 20. Gel de CMC Na à 4 % dans l'eau distillée

#### B.4.b L'oléogel

D'après la pharmacopée, **la silice colloïdale anhydre** permet de gélifier un milieu lipophile formant un réseau tridimensionnel. Les groupes silanols à la surface du dioxyde de silice ( $\text{SiO}_2$ ) forme des liaisons hydrogènes les unes avec les autres (Figure 21 adapté d'une illustration d'une revue de la littérature (97)). Cette propriété crée des possibilités d'utilisation comme épaississant, stabilisant d'émulsions et agent de suspension de substance insoluble dans un gel pour leur répartition uniforme (96). La silice colloïdale anhydre est inerte et non irritante pour la peau. Il est utilisé en tant que gélifiant pour les huiles avec une propriété rhéologique attrayante (98,99). Le comportement pseudoplastique dépend de la concentration. De plus la viscosité dépend de la polarité du liquide (97,99) ce qui permet d'expliquer la haute concentration en silice utilisée dans une huile. Une concentration entre 2 et 10% est reconnue pour être celle utilisée en tant qu'agent de suspension.

Des procédés de fabrication permettent d'obtenir différentes tailles nanométriques de particules de silices colloïdales anhydres s'agglomérant entre elles, leur donnant de grandes surfaces libres et des densités différentes. L'Aérosil® est notamment commercialisée en plusieurs gammes selon la taille des particules obtenues. L'Aérosil® 200 choisi est une poudre très fine et très volatile.

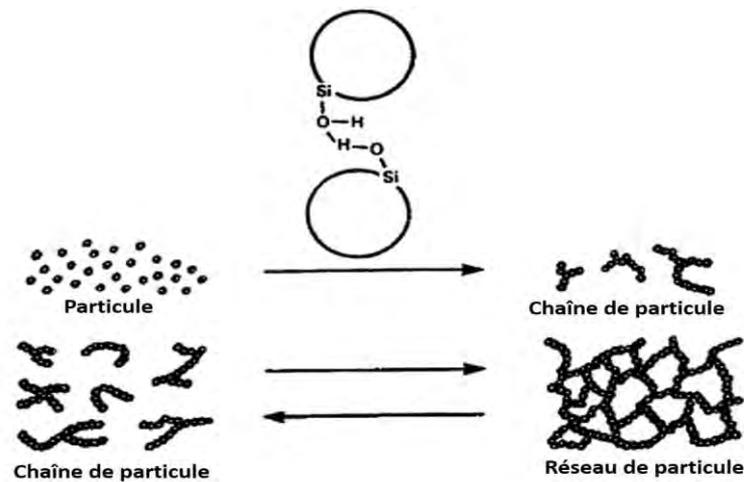


Figure 21. Représentation schématique de la formation du réseau tridimensionnel formé par la silice colloïdale anhydre

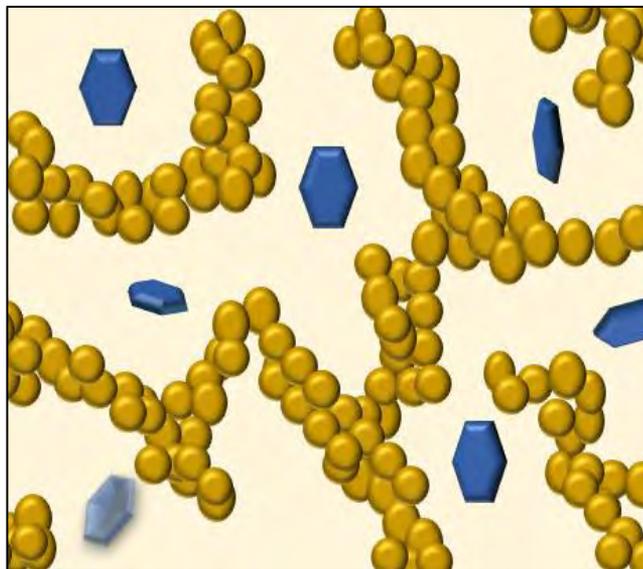


Figure 22. Réseau tridimensionnel schématique de silice colloïdale dans l'huile avec composé en suspension

À 2% (m/m) dans l'huile d'olive, la préparation a commencé à s'épaissir et à se clarifier visuellement. Entre 2-4% la préparation est restée trop fluide et mobile et a viré au jaune. En dessous de 6%, le gel était encore facilement extensible. L'huile est devenue beaucoup plus compact pour son utilisation aux concentrations supérieures (représenté au [tableau XVIII](#)). Pendant trois jours, leur état a été conservé avec une consistance plus ferme à 4 ° C.

**6% (m/m) est la concentration choisie** et forme le gel avec une masse ferme, un toucher gras, une fluidification par friction, une odeur caractéristique de l'huile d'olive et individualisable facilement (voir [figure 23](#)).

Tableau XVIII. Photographies des hydrogels à concentrations croissantes (en % m/m) en Aérosil® 200 dans l'huile d'olive

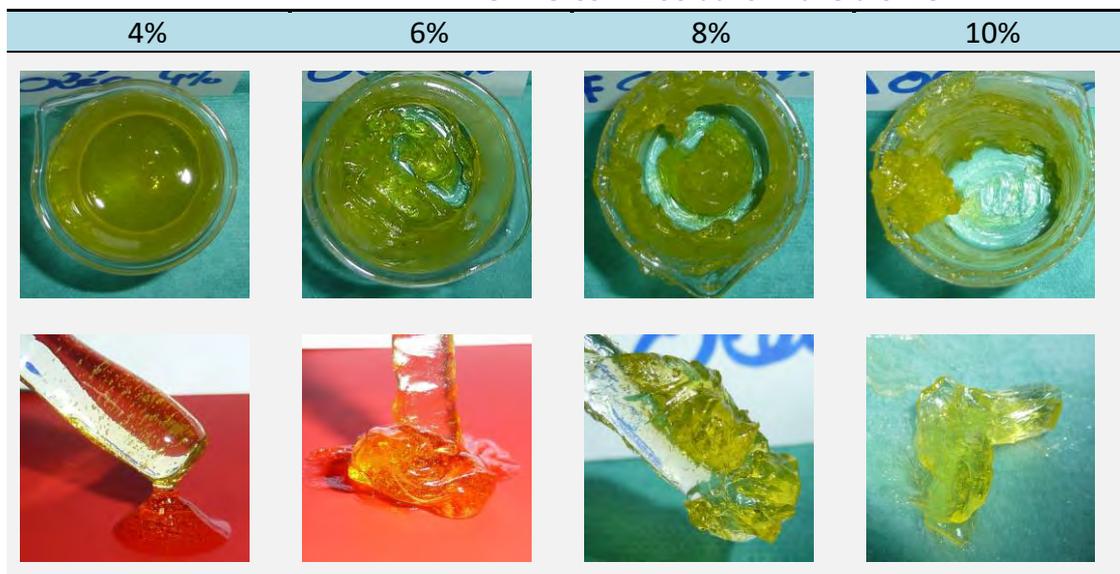


Figure 23. Oléogel d'huile olive à 6 % d'Aérosil® 200

### C Formulation

Les principes actifs à tendance hydrophile ont donc été introduits dans un solvant aqueux gélifié grâce à la CMC Na. Dans la mesure où ils sont très solubles, une concentration limite à 10 % (m/v) en principes actifs a été préférée. Sinon, le seuil de saturation limite a été choisie (lévofloxacine et métronidazole). Au cours de la phase de préformulation, avec une solution aqueuse à 10% d'amitriptyline, une précipitation s'est produite lors de l'introduction de CMC Na. Un gel d'amitriptyline a donc été exclu. On a également exclu la formulation d'oméprazole pour les raisons abordées dans la [partie 5.B.3](#).

L'huile d'olive est le véhicule choisi pour l'autre groupe de principes actifs, après une dispersion homogène dans la silice en réseau. Une concentration maximale de 10% (m/m) ou m/v) a été fixée conformément aux recommandations pour la réalisation de PT médicamenteux. Une concentration plus forte risque d'être très instable physiquement et chimiquement également. Le [tableau XIX](#) résume les formulations réalisées.

Tableau XIX. Formulations élaborées

	Principe actif		Gélifiant		Solvant	
	Materiel	Quantité (mg)	Quantité (mg)		QSP	
H1	Ceftriaxone sodium	357.9	CMC Na	120	Eau distillée	3mL
H2	Amoxicilline sodium	318.9				
H3	Piperacilline/tazobactam sodium	353.7				
H4	Levofloxacin hemihydrate	30				
H5	Metronidazole	22.5				
H6	Oflocet®	6			0	0
O1	Allopurinol	600	Aerosil® 200	360	Huile d'olive	6 g
O2	Amlodipine besilate	835.4				
O3	Rifampicine	600				
O4	Amitriptylline chlorhydrate	600				
O5	Azyter®	90		383	0	0

H1 : hydrogel ceftriaxone 10 % ; H2 : hydrogel amoxicilline 10 % ; H3 : hydrogel piperacilline/tazobactam 10%, H4 : hydrogel lévofloxacin 1 % ; H5 : hydrogel métronidazole 0.75 % ; H6 : hydrogel ofloxacin 0.3 % ; O1 : oléogel allupurinol 10 % ; O2 : oléogel amlodipine 10% ; O3 : oléogel rifampicine 10 % ; O4 : oléogel amitriptylline 10 % ; O5 : oléogel azithromycine 1.41 %.

Le paracétamol, la colchicine et l'hydroxychloroquine n'ont pas fait l'objet de formulations dans ce travail du fait de leur rupture temporaire auprès des fournisseurs. La gélification de l'Oflocet® a fourni une forme similaire aux autres gels, de façon non surprenant car l'excipient majoritaire est l'eau. Il en est de même pour la formulation à partir d'Azyter® composée d'une solution huileuse. Deux inconvénients sont notables pour ces deux dernières :

- Une quantité importante de récipients unidoses à utiliser pour permettre une homogénéisation efficace de l'agent gélifiant.
- La concentration en principe actif dans la formulation est dépendante de la concentration de la spécialité pharmaceutique.



(a)



(b)

a) Ceftriaxone, poudre pour solution injectable diluée à 30% (m/m) dans de la vaseline ; (b) hydrogel de ceftriaxone à 10% (formulation H1)

**Figure 24. Comparaison d'un hydrogel développé à la méthode de préparation recommandée**



(a)



(b)

a) Amlodipine 10 mg, contenu de la gélule dilué à 30% (m/m) dans de la vaseline ; (b) oléogel d'amlodipine 10% (formulation O2).

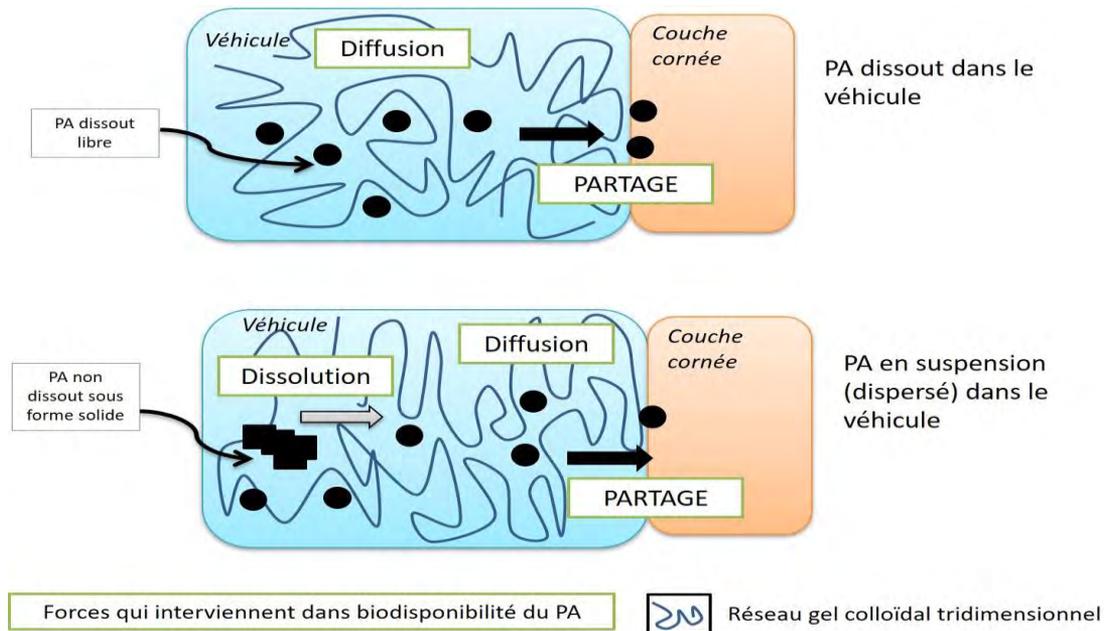
**Figure 25. Comparaison d'un oléogel développé à la méthode de préparation recommandée**



*P/T: Hydrogel pipéracilline/tazobactam 10%; M: hydrogel métronidazole 0,75%; C: hydrogel ceftriaxone 10%; L: hydrogel lévofloxacine 1%.*

**Figure 26. Hydrogel déposé sur le système PT (chambres IQ-Ultra, Chemotechnique Diagnostics®)**

Diverses approches ont été élaborées pour optimiser la pénétration au travers de la peau afin d'atteindre la cible (représentées schématiquement sur la [figure 27](#)). **Dans l'hydrogel**, la mobilité et une grande surface de contact cutanée sont des facteurs majeurs permettant de libérer les principes actifs hydrophiles libres. **En suspension**, les forces principales sont la dissolution et le partage (véhicule/peau) pour diffuser à travers la peau. Un composé a tendance à quitter son véhicule s'il est peu solubilisé. De plus, ces formules présentent l'avantage d'obtenir des préparations homogènes ce qui est primordiale car la quantité introduite dans le PT est faible.



**Figure 27. Biodisponibilité schématique des principes actifs dans les gels : en haut, dans l'hydrogel ; en bas, dans l'oléogel.**

Le véhicule de test doit être sûr (éviter la toxicité et les allergies). Par conséquent, il est important d'utiliser des excipients les plus inertes possibles et usuellement utilisés en formulation galénique topique. L'utilisation à des grandes concentrations de solvant aprotique polaire (type acétone ou DMSO) ou cosolvant (type éthanol ou propylène glycol) n'est pas appropriée pour la forme PT car on peut s'attendre à un effet irritant, malgré leur pouvoir de solubilisation de nombreuses molécules. Bien que l'émulsion soit un bon véhicule de base pour l'amélioration de la pénétration cutanée, de nombreux irritations ou dermatites de contact ont été induites par les surfactant (100). De plus, beaucoup de tensioactifs font parties des séries testées pour la dermatite de contact (101). L'éviction des véhicules prêts à l'emploi pour la préparation proposés par des fournisseurs autorisés par les autorités nationales sanitaires a été choisie car ce sont pour la plupart des émulsions contenant beaucoup d'excipients. Cependant un PT de ce véhicule sans principe actif pourrait être réalisé à chaque fois qu'il pourrait être utilisé afin de s'assurer de l'absence de sensibilisation du patient.

La vaseline n'a pas été retenue pour les formulations présentées du fait des inconvénients qu'elle présente : préparation inhomogène, dispersion difficile des principes actifs et tendance à emprisonner la substance qu'elle contient. Ce travail permet de proposer des alternatives à son utilisation. Cependant, il ne faut pas écarter son usage dans les PT car elle présente tout de même des avantages et son recul comme véhicule pour PT démontre qu'elle permet parfois de positiver les PT.

## D Caractérisation des formulations

La caractérisation des formes permet notamment de répondre aux exigences fixées par le cahier des charges.

### D.1. Mesure du pH des gels hydrophiles

Tableau XX. Mesure du pH des hydrogel

	Valeur de pH*
Gel amoxicilline 10 %	8.60 ±0.06
Gel piperacilline/tazobactam 10 %	7.62 ±0.17
Gel ceftriaxone 10 %	7.11 ±0.07
Gel métronidazole 0,75 %	7.82 ±0.03
Gel lévofloxacine 1 %	7.92±0.08

Moyenne±Ecart-type

Les valeurs de pH des hydrogels sont comprises dans l'intervalle toléré par la peau. La méthode de mesure du pH des oléogels n'a pas été développée.

### D.2. Organoleptiques

Les résultats sont présentés dans le tableau XXI.

Les caractéristiques sont restées constantes tout au long de l'étude même si, à 4°C, un durcissement à la surface de l'oléogel est apparu à J7.

Tableau XXI. Caractéristique organoleptique des formulations

	Couleur	Aspect	Consistance	Homogénéité	Séparation de phases	Toucher	Odeur
<b>H1</b>	Jaune pâle	Translucide et brillant	Gel et comportement stationnaire	Excellente	Aucune	Frais et collant	Souffrée
<b>H2</b>	Clair	Translucide et brillant	Gel et comportement stationnaire	Excellente	Aucune	Frais et collant	Souffrée
<b>H3</b>	Clair	Translucide et brillant	Gel et comportement stationnaire	Excellente	Aucune	Frais et collant	Souffrée
<b>H4</b>	Jaune pâle	Translucide et brillant	Gel et comportement stationnaire	Excellente	Aucune	Frais et collant	Aucune
<b>H5</b>	Clair	Translucide et brillant	Gel et comportement stationnaire	Excellente	Aucune	Frais et collant	Aucune
<b>H6</b>	Clair	Translucide et brillant	Gel et comportement stationnaire	Excellente	Aucune	Frais et collant	Aucune
<b>O1</b>	Jaune paille	Brillant et opaque	Masse ferme	Excellente, petite granule	Aucune	Gras et doux	Olive
<b>O2</b>	Jaune	Brillant et opaque	Masse ferme	Excellente	Aucune	Gras et doux	Olive
<b>O3</b>	Rouge bordeaux	Brillant et opaque	Masse ferme	Excellente, petite granule	Aucune	Gras et doux	Olive
<b>O4</b>	Jaune citron	Brillant et opaque	Masse ferme	Excellente	Aucune	Gras et doux	Olive
<b>O5</b>	Clair	Translucide et brillant	Gel et comportement stationnaire	Excellente	Aucune	Gras et doux	Aucune

H1 : hydrogel ceftriaxone 10 % ; H2 : hydrogel amoxicilline 10 % ; H3 : hydrogel piperacilline/tazobactam 10%, H4 : hydrogel lévofloxacine 1 % ; H5 : hydrogel métronidazole 0.75 % ; H6 : hydrogel ofloxacine 0.3 % ; O1 : oléogel allupurinol 10 % ; O2 : oléogel amlodipine 10% ; O3 : oléogel rifampicine 10 % ; O4 : oléogel amitriptyline 10 % ; O5 : oléogel azithromycine 1.41 %.

Pour l'hydrogel, l'ajout de principe actif n'a pas changé les propriétés organoleptiques sauf la couleur ou l'odeur. Pour les oléogels, l'ajout des principes actifs aux gels opacifie la forme. L'homogénéité a été bonne pour la plupart des formes. Seuls deux oléogels présentent contiennent de petites particules de poudre visibles à l'œil nu lors de leur étalement. L'oléogel d'azithromycine à une consistance plus fluide. Effectivement, la viscosité de l'oléogel de silice colloïdale dépend de la polarité du solvant.

### D.3. Caractéristiques rhéologiques

Chaque véhicule a été mesuré (hydrogel 4% et oléogel 6%). À des fins de comparaison, l'hydrogel 4% d'amoxicilline à 10% et l'oléogel 6% d'amlodipine à 10 % ont également été évalués.

#### D.3.a Mesure de la viscosité

La [figure 28](#) montre les résultats de la viscosité dynamique pour l'hydrogel. La viscosité initiale diminue lorsque le taux de cisaillement, représenté en échelle logarithmique en ordonnée, augmente. La viscosité est donc dépendante du taux de cisaillement appliquée. Cela suggère que les préparations sont des **fluides non-newtoniennes** et ont un comportement **rhéofluidifiant**. La [figure 29](#) montre les mêmes conclusions pour l'oléogel. Pour ces deux types de gels, l'addition des principes actifs dans la formulation rend le gel plus résistant à la déformation au taux de cisaillement lent. Cependant, cela n'a pas changé le type de comportement. L'expression de leurs propriétés mécaniques démontrent le fait que ces gels soient faciles à extruder et à inclure dans les chambres occlusives des PT. Les oléogels ont présenté une viscosité plus élevée. Les [figures 30](#) et [31](#) montrent une viscosité linéaire avec un taux de cisaillement fixe pendant 10 minutes, pour les deux gels.

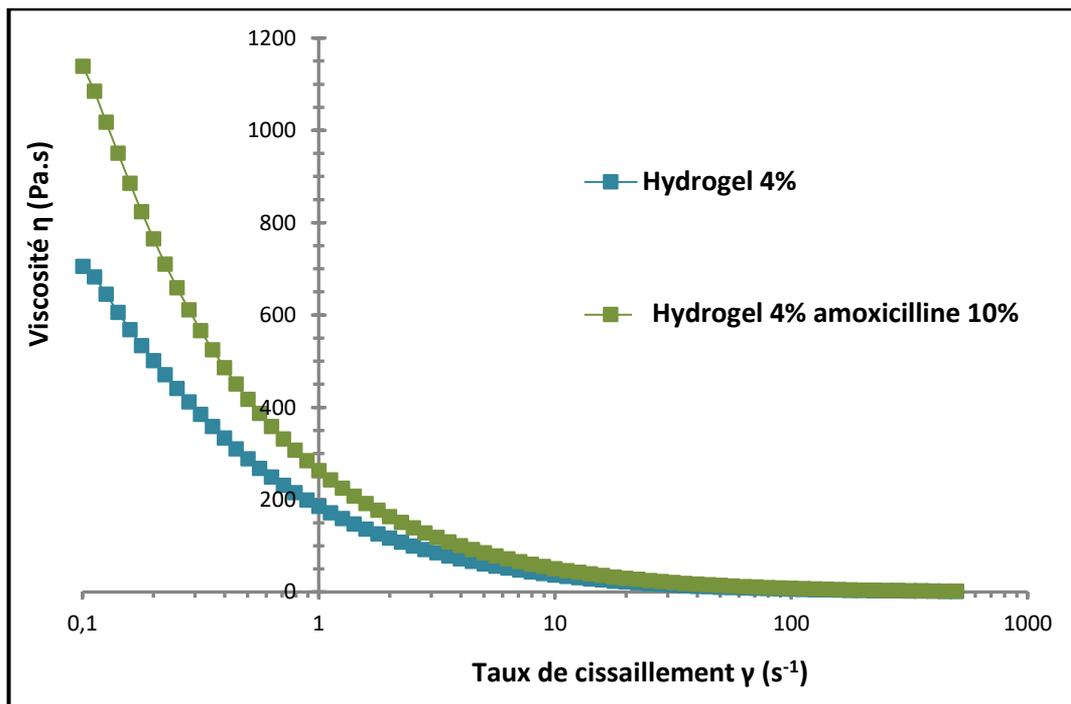


Figure 28. Moyenne des résultats de la viscosité apparente de l'hydrogel 4%

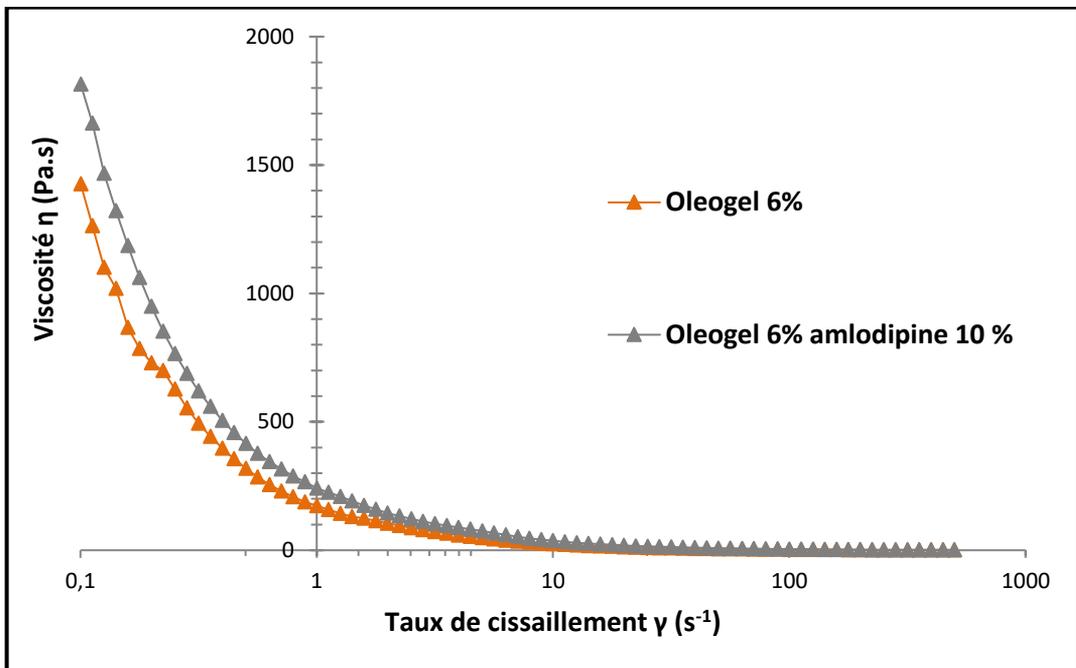


Figure 29. Moyenne des résultats de la viscosité apparente de l'oléogel à 6%

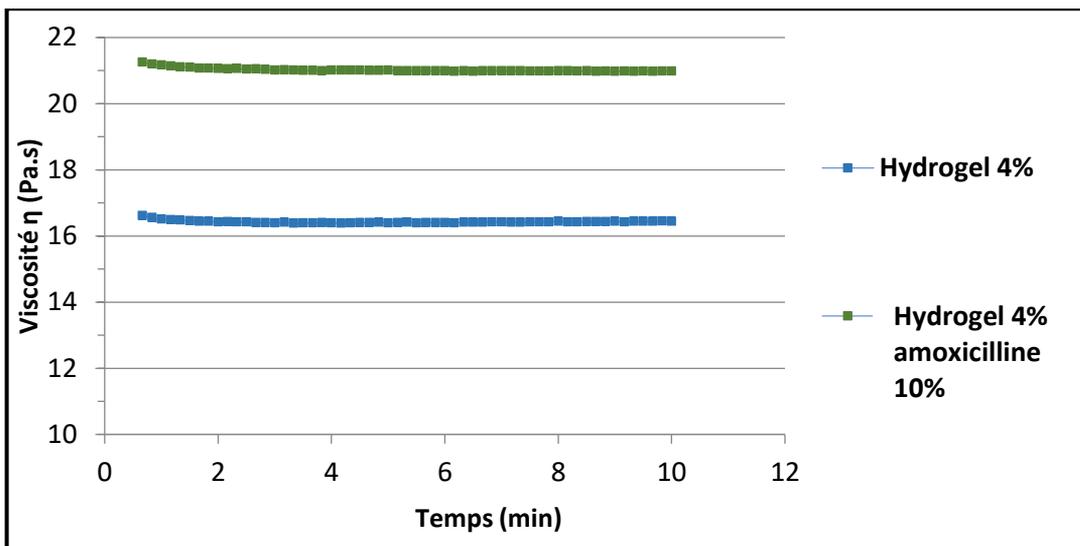
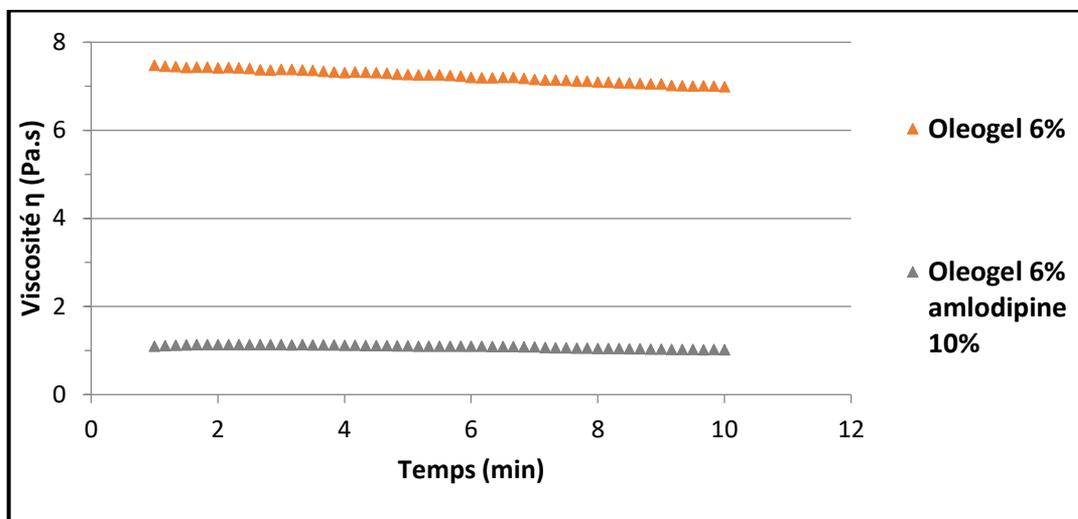


Figure 30. Viscosité de l'hydrogel à un taux de cisaillement de  $30 s^{-1}$  pendant 10 minutes.



**Figure 31. Viscosité de l'oléogel à un taux de cisaillement de  $30 \text{ s}^{-1}$  pendant 10 minutes**

La moyenne de 3 mesures réalisées de viscosité dans le temps pour les gels :

- Hydrogel 4% : 16,43 Pa.s.
- Hydrogel 4% d'amoxicilline 10% : 21,02 Pa.s.
- Oléogel 6% : 7.23 Pa.s.
- Oléogel 6% amlodipine 10 % : 1.09 Pa.s.

Pour la stabilité dans le temps de la viscosité, les premières mesures n'ont pas incluses en raison de valeurs aberrantes dues au temps de stabilisation entre les différentes mesures effectuées en rhéologie.

Pour l'oléogel, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. La viscosité en fonction du temps a été réalisée après une large plage de taux de cisaillement (viscosité dynamique). La destruction de l'oléogel est très probable.

### D.3.b Résultats oscillométriques

Pour la détermination des propriétés mécaniques, on a mesuré, pour les 4 échantillons, une large plage de déformation. Au préalable, l'on s'est assuré d'être dans le domaine de viscoélasticité linéaire (LVER) à une déformation de 0,5%. (annexe 5).

Un matériau viscoélastique combine les deux comportements : par application d'une contrainte, il présente une déformation élastique instantanée qui correspond à son comportement solide, puis il s'écoule (fluage) en vertu de son comportement liquide. À l'arrêt de la contrainte, la déformation élastique se relaxe totalement et il reste une déformation résiduelle qui correspond à la déformation visqueuse irréversible (fluage, déformation plastique). Ils sont caractérisés par les valeurs de ( $G'$ ) et ( $G''$ ) en régime linéaire(76).

La représentation graphique des résultats du module moyen, présentée ci-dessous (Figure 32 et 33), montre la supériorité du module de conservation ( $G'$ ) en tout point de fréquence croissante, pour toutes les formes. Ceci indique que les préparations présentent un comportement plus élastique que visqueux dans la région linéaire. La prédominance du module de conservation ( $G'$ ) par rapport au module de perte ( $G''$ ) n'a pas été modifiée lors de l'introduction des principes actifs dans les préparations. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les mesures dérivées du même échantillon.

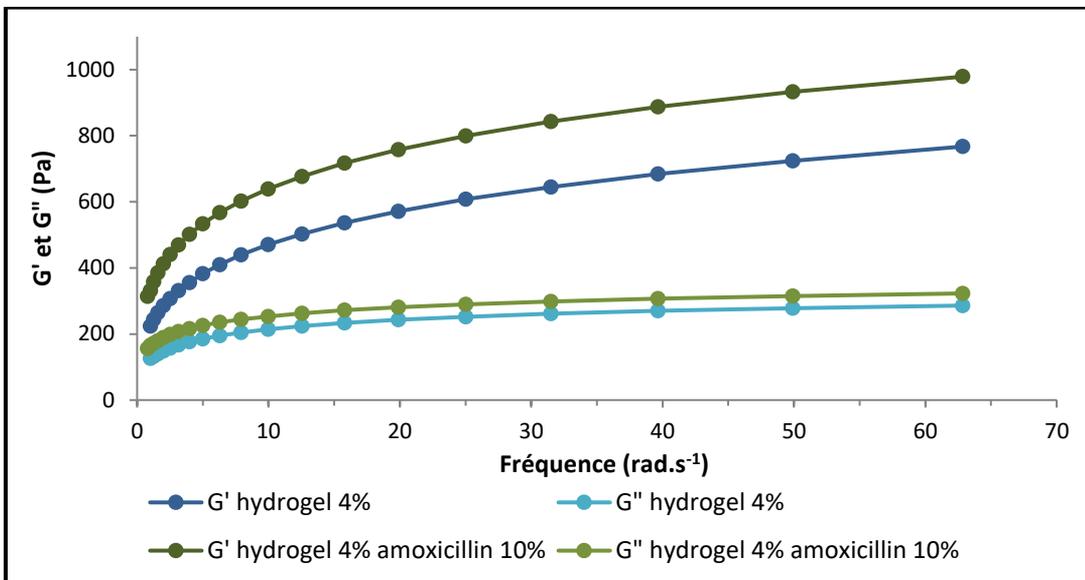


Figure 32. Module de conservation ( $G'$ ) et de perte ( $G''$ ) de l'hydrogel à déformation constante ( $\gamma = 0,5\%$ ) en fonction de la fréquence angulaire

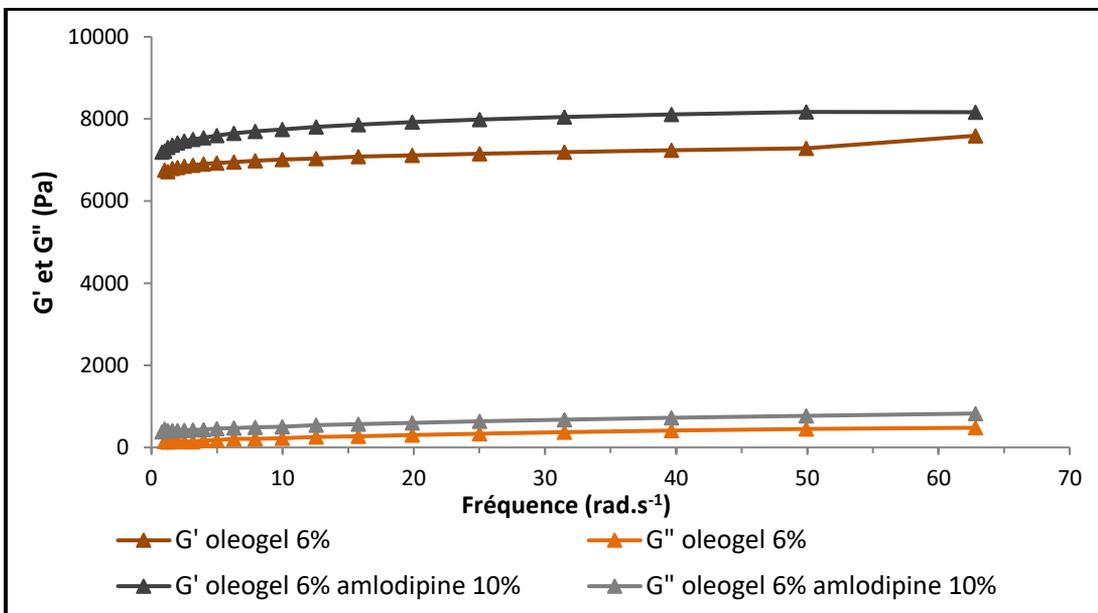


Figure 33. Module de conservation ( $G'$ ) et de perte ( $G''$ ) de l'oléogel à déformation constante ( $\gamma = 0,5\%$ ) en fonction de la fréquence angulaire

Dans le tableau ci-dessous, les valeurs des modules à  $12,54 \text{ rad.s}^{-1}$  indiquent un niveau de rigidité de l'oléogel différent de celui de l'hydrogel.

Tableau XXII. Comparaison des  $G'$  et  $G''$  à une fréquence angulaire fixe

	$G'$ moyen (ecart-type) (Pa)	$G''$ moyen (ecart-type) (Pa)
Hydrogel 4%	502.18 (6.70)	223.78 (2.43)
Hydrogel 4% amoxicilline 10 %	677 (2.63)	262.92 (1.87)
Oleogel 6%	7036.66 (447.34))	252.13 (10.73)
Oleogel 6 % mmlodipine 10%	7804 (254.17)	540.2 (16.80)

Ces résultats corroborent avec l'appréciation organoleptique et aux choix de concentration en agent gélifiant pour chaque gel. La préparation doit être assez résistante car reste 48 heures dans le système d'occlusion pour patch test.

Ils convient de souligner que les formulations faites à partir de spécialités médicamenteuses liquides ont certainement un comportement rhéologique similaire mais de valeurs potentiellement différentes. Pour l'Oflocet®, par exemple, les propriétés mécaniques de la forme peuvent varier en vue de la charge ionique apporté ainsi que du tamponnage de la solution.

## E Application : étude de cas

### E.1. Conditions de délivrance

La préparation pour PT est une préparation magistrale. Donc la préparation et la délivrance font suite à une prescription médicale pour un patient donné. La préparation est donc individuelle et le reliquat doit être jeté après utilisation.

La préparation des PT au sein de la pharmacie se fait la veille du test et doit être posée dans les 24 heures. La préparation suit les procédures en vigueur au sein de la pharmacie à usage intérieur. Le conditionnement est celui décrit dans la [partie 4.C.5](#). L'étiquetage respecte les conditions dictées dans le décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 (102).

Le contrôle de la préparation se fait également selon les procédures décrites au sein de la pharmacie : adéquation avec l'ordonnance, adéquation de la préparation avec la fiche de fabrication, tickets de pesée des matières premières, matières premières utilisées (péréemption, adéquation), état du conditionnement et étiquetage.

Il a été décidé de conserver les préparations entre 4 et 8 °C dans son conditionnement définitif. La date limite utilisation, sans données de stabilité, a été fixée à 72 heures.

### E.2. Etude de cas

Au total, **11 patients** ont été testés. Chez 11 patients, **13 tests** ont été réalisés : 1 test/patient chez 10 patients et 3 tests chez un patient.

Il y a eu **3/13 tests positifs** (23.1%). Le nombre de patient avec au moins un test positif est de 3/11 (27.3%). Les résultats par molécules sont résumés dans le [tableau XXIII](#). Aucune discordance de résultats entre les méthodes de préparations comparées a été constatée.

Tous les PT contenant les formes sans principe actif ont été **négatifs** : 11/11 dont 1/1 pour l'oléogel à 6% d'Aerosil® 200 et 10 pour l'hydrogel à 4 % de CMC Na.

Tableau XXIII. Résultats dans l'étude de cas des PT par molécules

Forme	Principe actif	Résultats/nombre de tests	Discordances des résultats avec le comparateur
Oléogel	Amlodipine	1/1 -	0
Hydrogel	Amoxicilline	3/7 + (42.9%)	0
		4/7 -	0
	Ceftriaxone	4/4 -	0
	Piperacilline/ Tazobactam	1/1 -	0

La faible sensibilité apparente des formulations à positiver les PT peut s'expliquer par plusieurs facteurs discutés dans la [partie 2.B.2.b](#). Les facteurs probables ici sont : non-respect des préalables nécessaires au test, l'étiologie de l'évènement n'est pas de mécanisme médié par les cellules T et absence de pénétration de l'allergène testé. Une interprétation par principe actifs testés est essentielle :

- Pour la formulation contenant de la **ceftriaxone**, tous les tests sont négatifs :
  - 2/4 où une forte imputabilité médicamenteuse était suspectée.
  - 1/4 où un autre médicament suspecté s'est avéré être à l'origine de l'évènement allergique.
  - 1/4 où un facteur externe peut fausser le résultat (patiente sous corticothérapie systémique).
- Une faible imputabilité médicamenteuse était suspectée pour le test effectué avec l'**amlodipine**.
- Un autre médicament suspecté s'est avéré être à l'origine de l'évènement allergique pour le test avec la **piperacilline/Tazobactam**.
- Pour les tests contenant de l'amoxicilline :
  - 3/7 tests se sont révélés positifs et ont confirmé l'allergie.
  - 3/7 tests avec une forte imputabilité médicamenteuse ont été négatifs.
  - 1/7 test avec une faible imputabilité médicamenteuse a été négatif.

Les résultats complets sont résumés dans le [tableau XXIV](#), [XXV](#) et [XXVI](#).

La fréquence des consultations médicales pour suspicion d'HSM impliquant notre sélection de médicament est faible pendant une courte période. Cela est dû également au caractère hétérogène important des médicaments impliqués dans les hypersensibilités médicamenteuses. L'étude se prolonge afin d'inclure au minimum 30 patients par formulations et ayant un PT positif au moins concordant avec le comparateur.

Ces nouvelles formulations permettent de pouvoir tester le véhicule sans principe actif. Le peu de résultats ne peut exclure avec certitude une intolérance cutanée de ces véhicules. Toutefois, cette méthode permet, pour chaque patient, de pouvoir tester le véhicule exact avec un PT complémentaire afin d'écarter une hypersensibilité due au véhicule. Cependant les formulations élaborées à partir d'une spécialité pharmaceutique liquide

(Oflocet® et Azyter®), les véhicules ne pourront pas être testés. Oflocet®, solution auriculaire, contient que de l'eau tamponnée donc une réaction n'est pas à prévoir si l'hydrogel sans principe actif s'avère non sensibilisant ou irritatif. Pour tester les excipients sans principe actif en utilisant Azyter® collyre, cela semble compromis.

Le peu d'inclusion ne permet pas conclure. La comparaison de ces résultats avec la littérature, même si existante, est difficile car il faut avant tout contrôler les paramètres pouvant influencer la valeur diagnostic des PT afin d'établir des comparaisons fiables. Ces premiers résultats témoignent que ces formes peuvent être autant efficaces que les autres méthodes recommandées.

Tableau XXIV. Présentation des résultats des PT réalisées avec les formulations à l'étude

Age et sexe	Motif du test	Antécédent#	Evènement	Intervalle T/E*	Résultats PT	Autres tests faits	Conclusion
M, 68 ans	Suspicion photosensibilité	Ethylisme chronique Eczéma	Poussées eczéma généralisée sous forme de plaques très prurigineuses photodistribuées Bonne résolution.	6 sem	<b>Amlodipine :</b> Photopatch-test <b>-Oléogel 10 % -</b> -Vaseline 10 % - -FC -		Eczéma récidivant, sans argument de photo-allergie. Sensibilité aux UVB.
M, 50 ans	Suspicion EPF	Atopie	Erythème 8 J après l'initiation d'un traitement par amoxicilline avec atteintes des muqueuses orale et génitale. Bonne résolution.	6 mois	<b>Amoxicilline :</b> <b>-Hydrogel 10 % -</b> -Vaseline 10 % - -FC - -CT® -	PT – à BSE	Préconisation de réaliser un test ouvert répété (ROAT). Dans l'attente de la réponse contre-indication des pénicillines.
F, 82 ans	Syndrome de DRESS après l'introduction récente de médicaments	HTA	Exanthème maculeux diffus avec atteintes des muqueuses ayant nécessité une hospitalisation, hyperéosinophilie, pas d'atteinte d'organe Bonne résolution.	4 mois	<b>Amoxicilline :</b> <b>-Hydrogel 10 % -</b> -Vaseline 10 % - -FC - -CT® -	PT – à : oméprazole, ésomépraole, pantoprazole, métronidazole	Forte suspicion de l'amoxicilline et oméprazole Sont contre-indiqués en attendant futur test IDR.
F, 58 ans	Exploration allergologique d'un syndrome de DRESS imputé à l'amoxicilline	Cancer du sein	Syndrome de DRESS persistant (1an) ayant nécessité une hospitalisation : pleurésie, péricardite, hyperéosinophilie. Biopsie cutanée compatible	2 ans et 4 mois	<b>Ceftriaxone :</b> <b>-Hydrogel 10 % -</b> -Vaseline 10 % - -FC -	PT + à amoxicilline (avant l'étude) PT – cefprozidime, cefpodoxime, cefalexine, cefuroxime, cefixime, acide clavulanique	Contre-indication formelle des pénicillines mais en cas de nécessité (bénéfice supérieur aux risques) l'initiation de céphalosporine possible sous surveillance hospitalière.
F, 72 ans	Bilan allergologique pour EMP suite à l'initiation de nouveaux traitements	Myélome DT2 Obésité	EMP avec prurit 20 J après l'introduction de la ceftriaxone (7 jours de traitements) Bonne résolution	2 mois	<b>Ceftriaxone :</b> <b>-Hydrogel 10 % -</b> -Vaseline 10 % - -FC -	PT à : – BSE, lénalidomide, atovaquone, cotrimoxazole	Forte suspicion de la ceftriaxone mais en cas de nécessité (bénéfice supérieur aux risques) l'initiation de céphalosporine possible sous surveillance hospitalière.

#antécédents non exhaustifs ; \* intervalle de temps entre l'évènement suspecté et le test ; # : les méthodes de préparations ne sont pas détaillées ; FC : forme commerciale diluée à 30 % eau et vaseline ; M : Masculin, F : Féminin ; sem : semaine, J : jour ; BSE : batterie standard européenne ; CT® : test chémotechnique®

Tableau XXV. Suite : Présentation des résultats des PT réalisées avec les formulations à l'étude

Age et sexe	Motif du test	Antécédent#	Evènement	Intervalle T/E*	Résultats PT	Autres tests faits	Conclusion
F, 58 ans	Exploration allergologique pour suspicion de toxidermie à la ceftriaxone	Sarcoïdose Obésité	Erythrodermie prurigineuse après l'introduction d'amikacine et de la ceftriaxone.	1 an	<b>Ceftriaxone :</b> -Hydrogel 10 % - -Vaseline 10 % - -FC -	PT + dans le BSE PT- à : amoxicilline, cefradine, cefixime, cefpodoxime, cefalexine, amikacine	Patiente sous corticothérapie systémique pendant le test Proposition de poursuite de l'exploration avec un test de provocation à prévoir avec la ceftriaxone et l'amikacine.
F, 59 ans	Bilan allergologique pour DRESS avec plusieurs médicaments suspectés	Cancer du sein	Dans un contexte de forte fièvre et d'un syndrome inflammatoire, introduction de plusieurs antibiotique et apparition d'un exanthème maculeux infiltré, hyperéosinophilie, œdème visage et prurit.	4 mois	<b>Ceftriaxone :</b> -Hydrogel 10 % - -Vaseline 10 % - -FC - <b>Piperacilline/tazobactam :</b> -Hydrogel 10 % - -Vaseline 10 % - -FC - <b>Amoxicilline :</b> -Hydrogel 10 % ++ -Vaseline 10 % ++ -FC ++ -CT® ++	PT - à : BSE, vancomycine, ceftazidime Prick test - à : vancomycine et ceftriaxone IDR - à : ceftriaxone, vancomycine	Contre-indication des pénicillines A avec impossibilité d'innocenté les autres médicaments pris.
F, 44 ans	Suspicion d'HSM retardée à l'amoxicilline	Psoriasis du cuir chevelu	24 heures après l'introduction d'amoxicilline apparition EMP et atteinte muqueuse.	9 ans	<b>Amoxicilline :</b> -Hydrogel 10 % ++ -Vaseline 10 % ++ -FC + -CT® ++	PT - à : ibuprofène, diclofénac, piroxicam, kétoprofène	HSM à l'amoxicilline, contre-indication des pénicillines.

#antécédents non exhaustifs ; \* intervalle de temps entre l'évènement suspecté et le test ; † : les méthodes de préparations ne sont pas détaillées ; FC : forme commerciale diluée à 30 % eau et vaseline ; M : Masculin, F : Féminin ; sem : semaine, J : jour ; BSE : batterie standard européenne, CT® : test chémotechnique®

Tableau XXVI. Suite : Présentation des résultats des PT réalisées avec les formulations à l'étude

Age et sexe	Motif du test	Antécédent#	Evènement	Intervalle T/E*	Résultats PT	Autres tests faits‡	Conclusion
F, 54 ans	Suspicion d'HSM retardée à l'amoxicilline	Maladie de Still Psoriasis Antécédent d'urticaire généralisé non explorée	7 jours après l'arrêt d'un traitement d'amoxicilline apparition d'une urticaire généralisée.	1 an et 8 mois	<b>Amoxicilline :</b> -Hydrogel 10 % ++ -Vaseline 10 % ++ -FC + -CT® ++	PT – à : pristinamycine, cotrimoxazole	Toxidermie confirmée à l'amoxicilline. Contre-indication des pénicillines A.
F, 89 ans	Suspicion d'HSM retardée à l'amoxicilline	DT2 HTA	EMP suite à l'initiation d'amoxicilline, avec prurit et oedème labiale et lésions érythémateuses. Biopsie compatible.	9 mois	<b>Amoxicilline :</b> -Hydrogel 10 % - -Vaseline 10 % - -FC - -CT® -		Pour éliminer une allergie poursuite de l'exploration allergologique avec IDR à lecture retardée.
F, 50 ans	Suspicion d'HSM à l'amoxicilline		3 jours après l'introduction d'amoxicilline apparition d'une éruption urticaire généralisée.	5 mois	<b>Amoxicilline :</b> -Hydrogel 10 % - -Vaseline 10 % - -FC - -CT® -	PT + BSE	En faveur d'une réaction urticaire sans rapport avec une allergie retardée.

#antécédents non exhaustifs ; \* intervalle de temps entre l'évènement suspecté et le test ; ‡ : les méthodes de préparations ne sont pas détaillées ; FC : forme commerciale diluée à 30 % eau et vaseline ; M : Masculin, F : féminin, sem : semaine, J : jour ; BSE : batterie standard européenne, CT® : test chémotechnique®

## CONCLUSION

Les PT ont démontré leurs intérêts dans l'arsenal du diagnostic des HSM. L'interprétation des résultats de PT doit tenir compte d'une multitude de facteurs. Leurs valeurs diagnostiques restent à renforcer. Les méthodes de préparations jouent un rôle déterminant. Cependant, il existe de nombreuses problématiques quant à leurs standardisations et à la pertinence des méthodes de préparation.

Cette étude a mis en avant le défi que représente la formulation de substances médicamenteuses afin de les tester sous forme de PT. Au total, 10 principes actifs, parmi les plus testés, ont été obtenus sous qualité de matière première à usage pharmaceutique contre aucun auparavant dans notre centre. La variété des médicaments impliqués dans les hypersensibilités médicamenteuses impose de déterminer une stratégie de formulation pour incorporer le plus de médicaments possibles. Deux types de véhicules ont été élaborés, un hydrogel de CMC Na et un oléogel obtenu par gélification de l'huile d'olive par la silice colloïdale anhydre. Onze formulations ont été proposées. Elles répondent aux exigences fixées. Ces formulations permettent d'obtenir des alternatives à des préparations réalisées à partir de spécialités pharmaceutiques. Ces nouvelles formulations permettent une amélioration de la maîtrise du processus de fabrication et de contrôle des PT grâce à la maîtrise de la qualité des matières premières, la qualité du produit fini (homogénéité, rhéologie), la maîtrise de la composition du produit fini (concentration en principe actif, excipients), le contrôle de pesée et l'étiquetage en conformité à la réglementation. 3 PT sur 13 des nouvelles formulations se sont positivés. Cette faible sensibilité est à confronter au contexte. 100% des véhicules, sans principe actif, testés se sont révélés négatifs. Les premiers résultats semblent encourageants. L'étude sera poursuivie et étendue à un échantillon de patient plus important.

Par la suite, pour approuver ce travail, il convient de procéder à une étude de libération du principe actif de sa forme. C'est une démarche entreprise lors du développement de forme topique pour application cutanée et un des principaux argumentaires afin de réaliser ce travail est l'amélioration de la pénétration cutanée. Une étude de stabilité physicochimique de la forme pourra être conduite en vue d'obtenir une date limite d'utilisation prolongée des formes et inclure les formulations des principes actifs les plus prescrits en préparation hospitalière. Cela permettrait de pouvoir réaliser des préparations à l'avance, de qualité, en série pour plusieurs patients.

Les études sur des formulations alternatives à base de produits médicamenteux pour PT sont peu nombreuses. La plupart des études n'ont pas une taille d'échantillon suffisante, ce qui rend difficile la séparation de l'effet de nouveaux véhicules par rapport aux méthodes usuellement pratiquées. La puissance des études de nouvelles formulations de formes pour PT devrait être renforcée. Les centres de recherches ainsi que les institutions de santé doivent mettre en commun leurs travaux et se coordonner pour accroître la pertinence du test dans le but de trouver le véhicule et la concentration optimaux pour chaque principe actif. Cela permettrait d'entamer une démarche de standardisation des méthodes de préparations par la suite.

## Bibliographie

1. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Ann Intern Med.* 18 mai 2004;140(10):795.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet.* oct 2000;356(9237):1255-9.
3. Rehan HS, Chopra D, Kakkar AK. Physician's guide to pharmacovigilance: Terminology and causality assessment. *Eur J Intern Med.* janv 2009;20(1):3-8.
4. Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions.* Oxford: Oxford University Press, 1977:10.
5. Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Etiology and Pathogenesis of Adverse Drug Reactions. Dans: French LE, éditeur. *Chemical Immunology and Allergy.* Basel: S. KARGER AG; 2012. p. 32-46.
6. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* avr 2014;69(4):420-37.
7. Park BK, Naisbitt DJ, Demoly P. Drug hypersensitivity. *Allergy.* Elsevier; 2012. p. 321-30.
8. Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* août 2004;24(3):345-56.
9. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *Rev Médecine Interne.* avr 2015;36(4):256-70.
10. Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Drug Hypersensitivity Reactions Involving Skin Adverse Drug Reactions. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 29-55
11. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. Consensus international (ICON) sur l'Allergie Médicamenteuse :20.
12. A. Bircher. Classifications des réactions médicamenteuses allergiques. *Progrès en dermato-allergologie.* Gerda 2017 - 38e cours d'actualisation. Marseille. Editeur John Libbey Eurotext ; 10/2017. p137-142.
13. Coombs, R.R.A. and Gell, P.G.H. (1968) Classification of allergic reactions responsible for drug hypersensitivity reactions. In: Coombs, R.R.A. and Gell, P.G.H., Eds., *Clinical Aspects of Immunology,* Davis, Philadelphia, 575- 596.
14. Werner J. Pichler, MD. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139:683-693.
15. Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Drug Hypersensitivity Reactions Involving Skin. *Adverse Drug Reactions.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 29-55
16. Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol Vénéréologie.* avr 2007;134(4):391-401.
17. Pichler WJ. Drug Hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-Cell Activation. éditeur. Basel: KARGER; 2007. p. 168-89.

18. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2005;5(4):309.
19. Zhou L, Dhopeswarkar N, Blumenthal KG, Goss F, Topaz M, Slight SP, et al. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system. *Allergy.* 1 sept 2016;71(9):1305-13.
20. Gomes ER, Kuyucu S. Epidemiology and Risk Factors in Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr Treat Options Allergy.* juin 2017;4(2):239-57.
21. Fiszenson-Albala F, Auzeur V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* nov 2003;149(5):1018-22.
22. Thong BY-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy: Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2011;71(5):684-700.
23. Thong BY-H, Leong K-P, Tang C-Y, Chng H-H. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* mars 2003;90(3):342-7.
24. Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis: Cutaneous drug reactions. *Br J Dermatol.* janv 2012;166(1):107-14.
25. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJF, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy.* janv 2009;39(1):43-61.
26. Torres MJ, Romano A, Celik G, Demoly P, Khan DA, Macy E, et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy.* déc 2017;7(1).
27. Rebelo Gomes E, Pichler W, Demoly P, Aberer W, Frew A, de Weck A, et al. The Drug Ambassador Project. *Allergy Clin Immunol Int - J World Allergy Organ.* 2005;17(01):9-18.
28. Mertes P, Malinovsky J, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:12.
29. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy.* oct 2003;58(10):961-72.
30. Pascale Demoly. Demoly-ENDA-Questionnaires for Drug Allergy IG | EAACI.org [Internet]. 2015 [cité 3 sept 2018]. Disponible sur : <http://www.eaaci.org/organisation/eaaci-interest-groups/ig-on-drug-allergy/resources/669-demoly-enda-questionnaires-for-drug-allergy-ig.html>
31. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie.* nov 2011;66(6):517-25.
32. Benahmed S, Picot M-C, Dumas F, Demoly P. Accuracy of a Pharmacovigilance Algorithm in Diagnosing Drug Hypersensitivity Reactions. *Arch Intern Med.* 11 juill 2005;165(13):1500.
33. Thong BY-H, Mirakian R, Castells M, Pichler W, Romano A, Bonadonna P, et al. A World Allergy Organization International Survey on Diagnostic Procedures and Therapies in Drug Allergy/Hypersensitivity: World Allergy Organ J. déc 2011;4(12):257-70.

34. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. juin 2013;68(6):702-12.
35. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. janv 2002;57(1):45-51.
36. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions . Proposed by the Working party of the ESCD for the study of skin testing in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. déc 2001;45(6):321-8.
37. Bousquet P-J, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant J-Y, Demoly P, Romano A. Provocation Tests in Diagnosing Drug Hypersensitivity. *Curr Pharm Des*. 1 sept 2008;14(27):2792-802.
38. Decuyper II, Mangoldt EA, Van Gasse AL, Claesen K, Uyttendaele A, Faber M, et al. In Vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity Anno 2017: Potentials and Limitations. *Drugs RD*. juin 2017;17(2):265-78.
39. Simons FER, Arduoso LRF, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. août 2012;12(4):389-99.
40. Limsuwan T, Demoly P. Acute Symptoms of Drug Hypersensitivity (Urticaria, Angioedema, Anaphylaxis, Anaphylactic Shock). *Med Clin North Am*. juill 2010;94(4):691-710.
41. Code de la santé publique - Article L5121-25. Code de la santé publique.
42. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement: Desensitization for drug hypersensitivity. *Allergy*. nov 2010;65(11):1357-66.
43. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. juill 2013;68(7):844-52.
44. Lachapelle J-M. L'historique des patch-tests. *Ann Dermatol Vénéréologie*. août 2009;136(8-9):575-7.
45. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice: ESCD PATCH TEST GUIDELINE. *Contact Dermatitis*. oct 2015;73(4):195-221.
46. Barbaud A. Patch-tests médicamenteux dans l'exploration des toxidermies. *Ann Dermatol Vénéréologie*. août 2009;136(8-9):635-44.
47. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. avr 2005;209(2):209-16.
48. Barbaud A. Drug skin tests and systemic cutaneous adverse drug reactions: an update. *Expert Rev Dermatol*. août 2007;2(4):481-95.
49. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. avr 2005;209(2):209-16.

50. Barbaud A, Waton J. Actualités en Dermato-Allergologie, Nancy 2016: 37e cours d'actualisation. John Libbey Eurotext; 2016. 353 p.
51. Autorisation - Minigraphie TRUE TEST, dispositif transdermique. [cité 27 oct 2018]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64805297>
52. Anton C. De Groot. Patch Testing. Test Concentrations and Vehicles for 4350 Chemicals, 3rd edition.. Wapserveen, the Netherlands: acdegroot publishing, 2008. 456 pp.
53. Osawa J, Naito S, Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. Evaluation of Skin Test Reactions in Patients with Non-immediate Type Drug Eruptions. *J Dermatol.* avr 1990;17(4):235-9.
54. Barbaud, Reichert-Penetrat, TREchot, Jacquin-Petit, Ehlinger, Noirez, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol.* juill 1998;139(1):49-58.
55. Santiago F, Goncalo M, Vieira R. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis.* 2010;7.
56. Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions-a 20-year review. *Contact Dermatitis.* oct 2011;65(4):195-201.
57. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions: Drug patch tests for SCAR. *Br J Dermatol.* mars 2013;168(3):555-62.
58. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol.* mai 2005;152(5):968-74.
59. Haouichat H, Guénard L, Bourgeois S, Pauli G, de Blay F. Les tests cutanés dans l'exploration de l'allergie à la pénicilline Skin tests in the investigation of penicillin allergy. 2002;14.
60. Waton J, Tréchet P, Loss-Ayav C, Schmutz JL, Barbaud A. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol.* avr 2009;160(4):786-94.
61. Hassoun-Kheir N, Bergman R, Weltfriend S. The use of patch tests in the diagnosis of delayed hypersensitivity drug eruptions. *Int J Dermatol.* nov 2016;55(11):1219-24.
62. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch Testing for the Diagnosis of Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2009;32(5):391-408.
63. Le Coz CJ, Sasseville D. Interprétation et pertinence des patch-tests : faux-positifs et faux-négatifs, allergies composées, allergies croisées. *Ann Dermatol Vénérologie.* août 2009;136(8-9):610-6.
64. Barbaud A, Trechet P, Reichert-Penetrat S, Commun N, Schmutz JL. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.* nov 2001;45(5):265-8.
65. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: An approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol.* mars 1995;95(3):677-84.

66. Chiang A, Maibach HI. Towards a perfect vehicle(s) for diagnostic patch testing: an overview. *Cutan Ocul Toxicol.* mars 2013;32(1):60-6.
67. Nodet P. Rôle des excipients dans les tests épicutanés médicamenteux pour le bilan des toxidermies . UHP - Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités .Université Henri Poincaré; 2000, 197p.
68. d'Arpino S, Corbrion-Archer V, Marty J-P, Lantieri L, Vincent C-M, Astier A, et al. Influence of vehicles on the in vitro percutaneous absorption of piroxicam to optimise the formulation of patch tests in dermatology. *Drug Dev Res.* mars 2003;58(3):283-90.
69. Fonacier L, Bernstein DI, Pacheco K, Holness DL, Blessing-Moore J, Khan D, et al. Contact Dermatitis: A Practice Parameter–Update 2015. *J Allergy Clin Immunol Pract.* mai 2015;3(3):S1-39.
70. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy: *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2010;10(4):291-6.
71. Sekhon S, Nedorost ST. Patch testing for adverse drug reactions. *Cutis.* 2017;99(1):49-54.
72. Ale IS, Maibach HI. The diagnostic value of patch testing. *Dermatotoxicology,* 360-377, 2012
73. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: Optimal concentrations for drug patch tests. *Contact Dermatitis.* sept 2014;71(3):170-5.
74. Wehrlé P. Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique. Paris, France: Maloine; 2007. xviii 359p.
75. Martini M-C. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Cachan, France: Éd. Médicales internationales : Lavoisier; 2011. 500 p.
76. Bolzinger M-A, Briançon S, Chevalier Y, PUEL F. Formulation des systèmes pâteux ou préparations semi-solides. 2015;28.
77. Ng KW, Lau WM. Skin Deep: The Basics of Human Skin Structure and Drug Penetration. Dans: Dragicevic N, Maibach HI, éditeurs. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015.p. 3-11.
78. Oesch F, Fabian E, Oesch-Bartlomowicz B, Werner C, Landsiedel R. Drug-Metabolizing Enzymes in the Skin of Man, Rat, and Pig. *Drug Metab Rev.* 1 janv 2007;39(4):659-98.
79. Prausnitz MR, Elias PM, Franz TJ, Schmuth M, Tsai J-C, Menon GK, et al. 124 Skin Barrier and Transdermal Drug Delivery. :10.
80. Seiller M, Martini M-C, éditeurs. *Formes pharmaceutiques pour application locale.* Paris, France; 1996. xiv 504p .
81. Zhai H, Maibach HI. Occlusion vs. skin barrier function: Occlusion versus skin barrier function. *Skin Res Technol.* févr 2002;8(1):1-6.
82. Barry B. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci.* sept 2001;14(2):101-14.
83. Lane ME. Skin penetration enhancers. *Int J Pharm.* avr 2013;447(1-2):12-21.

84. DICOM.\_Lisa.C. Qu'est-ce qu'un médicament ?. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 3 nov 2018]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
85. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
86. Code de la santé publique - Article L5121-5. Code de la santé publique.
87. Bonnes pratiques de préparation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [cité 3 nov 2018]. Disponible sur : [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/4)
88. Les préparations hospitalières - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 nov 2018]. Disponible à : [https://www.anism.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Les-preparations-hospitalieres/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Activites/Preparations-hospitalieres-magistrales-et-officinales/Les-preparations-hospitalieres/(offset)/1)
89. Zemmouche S, Barbaud A, Commun N. Démarche pharmaceutique pour la réalisation de préparations pour tests allergologiques : expérience de la pharmacie des hôpitaux Maringer-Villemin-Fournier du CHU de Nancy. *J Pharm Clin*. 1 juill 2004;23(3):157-68.
90. V. Chambost. Vers une standardisation des préparations médicamenteuses. Diagnostic de l'allergie aux médicaments : tests cutanés. Compte rendu du séminaire. John Libbey Eurotext, Paris 2005, p 61-64.
91. Queuille E, Favier B, Savet M, Cousin F, Bureau J, Nicolas J-F. Pharmaco-allergology: role of the pharmacist in the diagnosis and the follow-up of drug intolerance. *J Pharm Clin*. 12 févr 2003;21(4):255-9.
92. N. Commun. La préparation des tests cutanés et épicutanés à partir des formes sèches. Diagnostic de l'allergie aux médicaments. John Libbey Eurotext, Paris © 2005, 16p.
93. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res*. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13.
94. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82.
95. Viljoen JM, Cowley A, du Preez J, Gerber M, du Plessis J. Penetration enhancing effects of selected natural oils utilized in topical dosage forms. *Drug Dev Ind Pharm*. 2 déc 2015;41(12):2045-54.
96. Rowe RC, éditeur. Handbook of pharmaceutical excipients. 6. ed. London: APhA, (PhP) Pharmaceutical Press; 2009. 888 p.
97. Balasubramanian R, Damodar G, Sughir A. Oleogel: A promising base for transdermal formulations. *Asian J Pharm*. 2012;6(1):1.
98. Patel AR, Mankoč B, Bin Sintang MD, Lesaffer A, Dewettinck K. Fumed silica-based organogels and 'aqueous-organic' bigels. *RSC Adv*. 2015;5(13):9703-8.
99. Raghavan SR, Walls HJ, Khan SA. Rheology of Silica Dispersions in Organic Liquids: New Evidence for Solvation Forces Dictated by Hydrogen Bonding. *Langmuir*. oct 2000;16(21):7920-30.

100. Goossens A. Contact-Allergic Reactions to Cosmetics. J Allergy. 2011;2011:1-6.
101. De Groot A. Patch testing, 3rd Edition: Update 2008 – 2015. 2015 mai.
102. Décret n° 2012-1201 du 29 octobre 2012 relatif à l'étiquetage des préparations et d'autres produits pharmaceutiques. 2012-1201 oct 29, 2012.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Liste de cas de PT positifs avec leur méthode de préparation présentée dans la littérature

Médicament ou classe médicamenteuse	Références	Concentrations utilisées et témoins (si existent)	Rechute de la toxidermie due au patch-tests (références)
Anti rétroviraux (abacavir)	[43,44]		
Acide acétylsalicylique		C* : 10 % vas	
Acyclovir	[56,57]	Tel quel, 20%, 10% and 1% vas (sous forme commercialisée?) [56] Acyclovir 10% vas [57] C* : 10% vas	
Allylisopropylacétyleurée	[66]		
Acide 5-aminosalicylique	[52]	3% vas	
Amoxicilline	[2,9,15,16,20,67,68]	10% vas, semble spécifique	Réactions immédiates en cas d'anaphylaxie
Bêta-lactames	[2,9,67,68]	C* : 10% vas C* : pénicilline G 10% vas, dicloxacilline 10% vas; cefotaxim 10% vas; céfradine 10% vas; céfalexine 10% vas	Réactions immédiates en cas d'anaphylaxie
Azathioprine	[19]		
Captopril	[69]	À 1 et 10% vas [69] Résultats faussement positifs [2,7]	
Carbamazépine	[3,36,37]	C* : 5% vas 10% vas C* : 1% vas	[3]
Cefcapène pivoxil	[70]	10% et 1% vas	
Celecoxib	[5,35,71]	Doit être testé à 10 ou 1%. Les concentrations plus élevées entraînent des faux positifs [5] Réactions faussement positives très fréquentes	
Chloroquine		Réactions faussement positives fréquentes. Le seuil de spécificité reste à déterminer [7] Pas de réaction positive spécifique rapportée	
Chlorphénamine	[72]	20% vas (sous forme commercialisée?) 15 témoins négatifs C* : 10% vas	
Clindamycine			
Ciprofloxacine	[23,73]	C* : 10% vas	
Clarithromycine			
Clindamycine	[15,24]		
Clobazam	[74]		[74]
Codéine	[75]	Dilué à 1 et 5% vas (2 témoins négatifs)	
Colchicine	[7]	Dilué à 10% vas, 80% de 29 témoins avaient des résultats faussement positifs [7] Résultats faussement positifs fréquents	
Corticoïdes	[2,25]	Si négatifs dans la vaseline, à tester dilués dans l'alcool éthylique [3]	

Tableau 1 (Suite)			
Médicament ou classe médicamenteuse	Références	Concentrations utilisées et témoins (si existent)	Rechute de la toxidermie due au patch-tests (références)
Cotrimoxazole	[10,12,76]	10%, 20% or 50% dans le diméthyl sulfoxyde (DMSO) mais serait souvent négatif quand dilué dans la vaseline [74] C*: 10% vas	
Ou triméthoprime/sulfaméthoxazole			
Cyamémazine	[2]	30% vas (forme commercialisée)	
Cyclines	[38]	0,1 et 1% dans un DRESS [38] C*: doxycycline 10% vas ; minocycline 10% vas	
Desloratadine	[6]	Diluée à 10% vas. Faux positifs chez 8/10 témoins, semble être spécifique si diluée à 1% vas (7 témoins négatifs) [6]	
Diazépam	[77]		
Diclofénac	[78]	1% vas [78]	À 1% vas dans un choc anaphylactique [4]
Diltiazem	[2,26,54]	C*: 1% vas 10% vas C*: 10% vas	
Énoxoparine	[2]	pure	
Érythromycine	[40]	C*: 10% vas	
Ésoméprazole	[57]	50% vas (forme commercialisée)	
Famciclovir	[57]	50% vas (forme commercialisée)	
Fluindione	[41]	5 et 30% vas (forme commercialisée), douteux dans l'eau	
Fluoroquinolones	[2,23]	30% vas ou eau (sous forme commercialisée) C*: norfloxacine 10% vas ; ciprofloxacine 10% vas	
Fusafungine	[2]	30% vas (forme commercialisée)	
Ganciclovir	[57]	Tel quel, 20% vas, pour étudier les réactions croisées avec l'aciclovir	
Gentamycine	[15]		
Héparines	[7,79]	Résultats non spécifiques possibles dus à une sensibilisation de contact à des excipients (alcool benzylique) [7] C*: 10% vas	
Hydantoïne	[2]	10% vas	
Hydrochlorothiazide	[1,2]	10% vas	2
Hydroxyzine	[1,2]	C*: 1% vas C*: 10% vas	
Ibuprofène		C*: 10% vas	
Isoniazide	[15,80]	À 50% vas (10 témoins négatifs) [80]	
Kétoprofène		C*: 1% vas	

Tableau 1 (Suite)			
Médicament ou classe médicamenteuse	Références	Concentrations utilisées et témoins (si existents)	Rechute de la toxidermie due au patch-tests (références)
Lamisil® (terbinafine)	[2]	Tel quel	
Méprobamate	[2]	Détail du test demeurant négatif [2]	
Métamizole	[27,81]	30 % vas (forme commercialisée)	[27]
Methoxalène	[28]	1 et 10 % vas	
Métronidazole	[26]		
Méxilétiline hydrochloride	[82]	Dilué à 10 et 20 % vas [80]	
Misoprostol	[7]	Faux positifs chez 9/10 témoins sur la lecture à j2 mais pas de faux positifs à j4 avec le Cytotec® dilué à 1 % vas [7]	
Morphine	[30]	Pas de réaction positive spécifique	
Nimésulide	[30,83]	10 % vas (forme commercialisée?) [83]	
Néomercazole	[22]		
Nystatine	[84]	10 % vas (10 témoins négatifs)	
Estrogènes	[3]	Si négatifs, tester avec dilution faite dans l'alcool éthylique	
Oméprazole	[7]	30 % vas ou eau (forme commercialisée)	
Oxicams	[58,59]	Pas de vraie réaction positive	
Paracétamol	[64]	1 % vas [58] ou 10 % vas [59]	
Pristinamycine	[2,85]	C* : piroxicam	Rechute d'une PEAG? [64]
Produits de contraste iodés (PCI)	[62,86,87]	C* : 10 % vas	[2]
Pseudoéphédrine	[2,31,32,53,88]	C* : 10 % vas	
Ranitidine	[33]	Purs	
Rifampicine	[89]	Testé à 1 % vas pour éviter la rechute de la toxidermie	[2,53,88]
Spirolactone	[42]	Peut induire des réactions faussement positives [7]	
Spiramycine		C* : 10 % vas	
Teicoplanine	[90]	4 % eau (20 témoins négatifs)	[90]
Tétrazépam	[2,11,34,55]	30 % sous forme commercialisée, 10 % vas	
Triamcinolone	[2]	30 % vas (forme commercialisée)	[2]
Valaciclovir	[56,57]	30 % vas, eau, alcool [56], sous forme commercialisée ; tel quel, 20 %, 10 %, 1 % sous forme commercialisée? [57]	
Vancomycine	[90]	0,005 % eau chez 20 témoins	[90]
Vitamine K1	[91]	10 mg/ml huile d'olive	
Vitamine K3	[91]	10 mg/ml huile d'olive	

Les concentrations et les excipients utilisés sont également rapportés. Dans la dernière colonne figurent les références dans lesquelles une rechute de la toxidermie est survenue suite à la réalisation de patch-tests.  
vas : vaseline.

## Annexe 2 : Tableau des spécialités médicamenteuses choisies comme comparateurs pour l'étude

Substance active	Comparateur pour étude	Excipients présents dans la spécialité (si gélule : contenu de la gélule)
Ceftriaxone	Ceftriaxone poudre pour solution injectable 1 g	Sel sodique
Allopurinol	Allopurinol Arrow® comprimé 100 mg	Lactose monohydraté, amidon de blé, stéarate de magnésium
Amlodipine	-Amlodipine Arrow® gélule 10 mg	Cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, amidon de maïs
Piperacilline/tazobactam	Piperacilline/tazobactam poudre pour solution injectable 4g/500 mg	Sel sodique
Métronidazole	Flagyl® comprimé 500 mg	Amidon de blé (164,3 mg), magnésium stéarate, povidone K30 ; pelliculage : hypromellose, macrogol 20000
Ofloxacine	Ofloxacine Mylan® comprimé 200 mg	Noyau : amidon de maïs, lactose anhydre, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium) ; Pelliculage : opadry blanc γ-1-7000, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, talc
Lévofloxacine	Lévofloxacine Accord® comprimé 500 mg	Noyau : povidone, crospovidone (Type-B), cellulose microcristalline, stéarate de magnésium , silice colloïdale anhydre ; Pelliculage : hypromellose E5, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172)
Amitriptyline	Laroxyl® comprimé 50 mg	Lactose, amidon de maïs, copovidone, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge, hypromellose, oxyde de fer jaune.
Azithromycine	Zithromax® comprimé 250 mg	Noyau : amidon prégélatinisé, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium ; Pelliculage (Opadry blanc II (Y-30-18037)) : lactose, hypromellose, dioxyde de titane (E 171) et triacétine.
Rifampicine	Rifadine® gélule 300 mg	Stéarate de magnésium, amidon
Amoxicilline*	Clamoxyl® gélule 500 mg	Stéarate de magnésium

### Annexe 3 : Fiche de recueil pour les résultats de PT médicamenteux

Patient :		Age :		Sexe :			
HSM suspectée		Médicaments suspectés :					
PRINCIPES ACTIFS TESTES et RESULTATS							
Test	Preparation	Lecture	Médicament 1	Médicament 2	Médicament 3	Médicament 4	Médicament 5
Formulation pour		48 h					
PT	.....	72 h					
Indiquer le % en		48 h					
principe actif et	.....	72 h					
le véhicule		48 h					
utilisé	.....	72 h					
	Produit prêt a l'emploi	48 h					
	.....	72 h					
PT préparé à	Nom, forme pharmaceutique, dosage et						
partir de forme	fournisseur (ex: Dafalgan, comprimé de 1000						
commerciale	mg, UPSA*)						
(méthode	Vaseline	48 h					
Guidelines*)		72 h					
	Eau	48 h					
		72 h					
Faux positif ou faux négatif suspecté							
Pourquoi ?							
Quand ?							
Remarques							

HSM : hypersensibilité médicamenteuse ; \* l'EEACI. : A. De Groot (101). guidelines ESCD : (35,36)

## Annexe 4 : Monographies des principes actifs sélectionnés

### ALLOPURINOL



#### 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non.

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : Fagron®, conditionnement 25 g.

#### 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Zyloric® comprimé 100 mg	30 %	Vas./eau et alcool	Une étude rétrospective ayant pour but de démontrer l'effet non irritant du test, n'exclut pas les faux négatifs	17 -	(1)
ND	20 ou 30 % Indication non précise	Vas. ou/et eau Indication non précise	1/10 + avec reintroduction +	Non interprétable	(2)

ND, non documenté ; vas, Vaseline

#### 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques

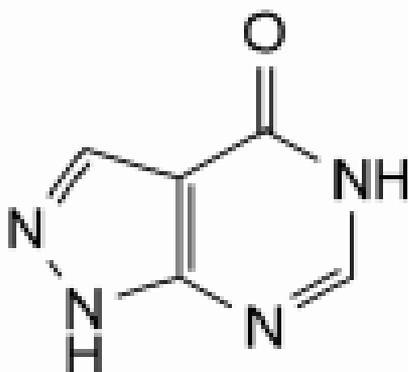


Fig 1 (annexe allopurinol) Illustration de la structure moléculaire (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pKa1	pKa2	pKa3				Donneur	Accepteur		
Valeur	3.92	10.2		136.1	-0.55	-2.4	2	5	65.85	305

Solubilité à 25 °C (mg/mL) : eau 0.48, n-octanol < 0.01 ; chloroform 0.60, éthanol 0.30 , diméthylsulfoxyde 4.6.

Ph. Eur. : **Aspect** : poudre blanche ou sensiblement blanche. **Solubilité** : très peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 %. L'allopurinol se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Informations : Drugbank (3); Pubchem compound (4) ; Ph. Eur.(5)

#### 4. Recherche formulation et paramètre disponibilité de cutané

- Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.

-Pas de données bibliographiques retrouvées.

#### 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline

Zyloric® 100 mg comprimé :

-Masse moyenne (n=5) 181.8 mg

-55 % principe actif/comprimé (100/181.8).

-**16.5 % allopurinol/préparation** (dilution à 30 %)

#### 6. Conclusion :

-**Cas de littérature** : Peu de cas, paraît peu sensible dans l'eau et la vaseline.

-**Orientation de préformulation** : Solubilité acceptable dans l'eau. Solvant aqueux inerte peut être choisi en premier lieu comme excipient principal.

#### Références

1. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: Optimal concentrations for drug patch tests. Contact Dermatitis. sept 2014;71(3):170-5.
2. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol. mai 2005;152(5):968-74.
3. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82. (created on June 13, 2005 07:24 / Updated on March 27, 2018 08:36)
4. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. Nucleic Acids Res. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13. (allopurinol, Modify Date: 2018-03-24; Create Date: 2005-03-25)
5. Pharmacopée européenne, 9 ème édition, monographie allopurinol, 01/2017 :0576

# AMITRIPTYLINE



## 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires: Cooper® Poudre de chlorhydrate d'amitriptyline, conditionnement 25 g.

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
ND	20 ou 30 % Indication non précise	Vase. ou/et eau Indication non précise	1/3 + photopatch test	Non interprétable	(1)
Filtration sur papier filtre de comprimé d'amitriptyline après dissolution dans un solvant	5 et 10 %	Crème L/H	1/1 + Photopatch test après hyperpigmentation	7 patch test – et 8 photopatch test –	(2)
NR	5 %	Vas.	REF	REF	(3)

ND, non documenté ; vas, Vaseline

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques

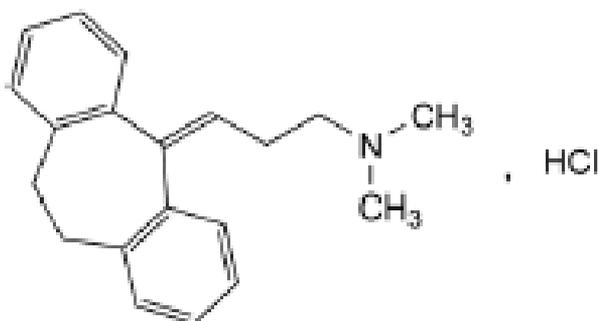


Fig 1 (annexe amitriptyline) Illustration de la structure moléculaire (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	9.76			313.9	4.92	-4.8	1	1	3.2	187

Solubilité dans l'eau à 24 °C (mg/mL) : 9.71

**Ph. Eur. : Aspect** : poudre blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores. **Solubilité** : facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 % et dans le chlorure de méthylène. Données fournisseur (Copper®) : Facilement soluble dans l'eau, éthanol et le chlorure de méthylène.

Informations : Drugbank (4); Pubchem compound (5); Ph. Eur.(6).

#### 4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané

-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.

-Données bibliographiques retrouvées :

- Une revue de la littérature a recensé les études d'utilisation de formes topiques d'amitriptyline pour le traitement des douleurs neuropathiques (7). Les formulations employées contiennent entre 1 et 10 % d'amitriptyline avec ou sans autres principes actifs associés. Les formes galéniques sont des gels (hydrogel et oléogel de poloxamères et de lécithine) ainsi que des crèmes comportant beaucoup d'excipients. Les critères sélectionnés d'efficacité sont la plupart du temps cliniques avec une efficacité mitigée.
- D'autres exemples se retrouvent. Par exemple, un cas de formulation de gel à destination transdermique pour la dépression et la douleur : hydrogel à 75 mg/mL d'amitriptyline de poloxamère (pluronic F-127®) avec lécithine et palmitate d'isopropyle comme agent de pénétration. Le dosage sanguin à prouver le passage transcutané (8).
- L'amitriptyline peut donc passer à travers la peau grâce à une formulation adaptée. Les formulations choisies sont diverses et les gels de poloxamères paraissent les plus efficace dans une base aqueuse.

#### 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline

Laroxyl® 50 mg comprimé :

-Masse moyenne (n=5) : 407.8mg

-12.27 % principe actif/comprimé (50/407.8).

-**3.68 % amitriptyline/préparation** (dilution à 30 %)

#### 6. Conclusion :

-**Cas de littérature** : Peu de cas, pas exploitable.

-**Orientation de préformulation** : Solubilité dans l'eau et autre solvant polaire. Solvant aqueux inerte peut être choisi en premier lieu comme excipient principal avec bon coefficient de partage favorable à la répartition dans les couches lipidiques de la peau.

#### **Références**

1. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol. mai 2005;152(5):968-74.
2. Sandra A, Srinivas CR, Deshpande SC. Photopatch test reaction to amitriptyline. Contact Dermatitis. 1 oct 1998;39(4):208-9.
3. Anton C. De Groot. Patch Testing. Test Concentrations and Vehicles for 4350 Chemicals, 3rd edition.. Wapserveen, the Netherlands: acdegroot publishing, 2008. 456 pp.
4. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82. (Drug created on June 13, 2005 07:24 / Updated on March 27, 2018 08:35)
5. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. Nucleic Acids Res. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13.(amitriptyline , Modify Date: 2018-03-31; Create Date: 2005-06-08 and Amitriptyline hydrochloride, Modify Date: 2018-08-18; Create Date: 2005-06-08)
8. Pharmacopée européenne, 9 ème édition, monographie amitriptyline , 01/2017 :0464

7. Thompson DF, Brooks KG. Systematic review of topical amitriptyline for the treatment of neuropathic pain. *J Clin Pharm Ther.* 1 oct 2015;40(5):496-503.
8. Scott MA, Letrent KJ, Hager KL, Burch JL. Use of Transdermal Amitriptyline Gel in a Patient with Chronic Pain and Depression. *Pharmacotherapy.* févr 1999;19(2):236-9.

# AMLODIPINE

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

## 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : INRESA oui sous forme de sel bésilate, poudre conditionnement 5 g.

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Recherche non concluante

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques

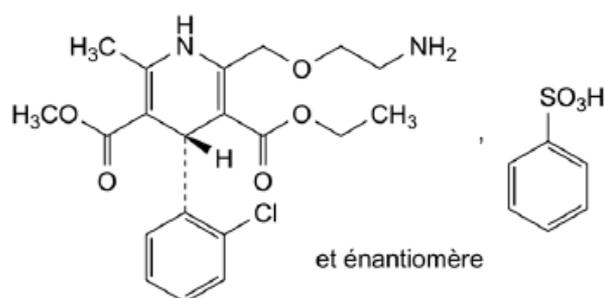


Fig 1 (annexe almodipine) Illustration de la structure moléculaire (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	9.4			408.9	3	-4.7	2	7	99.9	178

Ph. Eur. : **Aspect** : Poudre blanche ou sensiblement blanche. **Solubilité** : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol anhydre, peu soluble dans le 2-propanol.

Données fournisseur : Assez soluble dans l'eau et dans isopropanol. Facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol.

Informations : Drugbank (1); Pubchem compound(2) ; Ph. Eur.(3).

## 4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané

-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.

-Pas de données bibliographiques retrouvées.

## 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guidelines

Amlodipine gélule Arrow® 10 mg : (gélule ouverte et contenu pesé)

-Masse moyenne (n=5) 173.18 mg

-5.76% principe actif/gélule (10/173.18).

-**1.73 % almodipine/préparation** (dilution à 30 %)

## 6. Conclusion :

-**Cas de littérature** : pas exploitable.

-**Orientation de préformulation** : Essais à réaliser. Pas de formulation à base d'émulsionnant acceptée.

## **Références**

1. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82. (Drug created on June 13, 2005 07:24 / Updated on March 19, 2018 15:29)
2. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. Nucleic Acids Res. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13. (Modify Date: 2018-03-17; Create Date: 2005-03-25)
3. Pharmacopée Européenne, 9 ème edition, Amlodipine (Bésilate d'), 04/2016:1491

# AMOXICILLINE

C16H19N3O5S

## 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : oui 10% vaseline amoxicilline trihydrate (chemotechnique®).

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : non.

1.3. Spécialité médicamenteuse : poudre pour préparation injectable, ne contenant que l'amoxicilline sous forme de sels de sodium.

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Fournisseur industrielle : FIRMA®	5 %	Vas.	90/241 +	30 - ayant déjà pris pénicilline sans réaction	(1)
Fournisseur industrielle : Chémotechnique®	10 %	Vas.	10/29 + dans réaction cutanée retardée	Test concordant avec préparation extemporanée	(2)
Amoxicilline ND	Aucune	Utilisé directement	3/39 + ND	ND	(3)
Clamoxyl® gélule (amoxicilline trihydrate + excipients)	Contenue gélule	ND	2/13 +, ND	ND	
Amoxicilline poudre (non ionisé)	30%	Vas.	1/16 +, ND	ND	
Clamoxyl® injectable	Aucune	Utilisé directement	4/28 +, ND	ND	
Amodex® (500 mg/5mL) poudre pour susp buvable + excipient)	Aucune	Utilisé directement	1/1 +, ND	NR	
Clamoxyl® injectable	50 %	Vas.	1/9 +, ND	ND	
Clamoxyl gélule® (amoxicilline trihydrate + excipients)	50 %	Vas.	1/3 +, ND	ND	
Amoxicilline ND	100 mg/mL	Solution mais ND	34/448 + patients ont eu ampicilline et/ou amoxicilline patch test +.( suspectés allergie et ayant eu réaction HSM suivante : urticaire, angiooedème et EMP)	Pas de contrôle mais sur 23 cas retestés 100 semaines après toujours +.	
Amoxicilline ND	5%	Vas.	Recommandation par expert. Autres dilutions manquent sensibilité	ND	(5)
Amoxicilline Forme ND	50 mg/mL	Vas.	29 sujets ayant eu patch tests + mais ayant déjà été diagnostiqués comme allergie aux pénicillines auparavant.	20 -	(6)
Amoxicilline (Industrielle préparation : FIRMA)	5 %	Vas.	58 sujets + /144 avec réaction retardée aux aminopénicillines.	30 – ayant tolérés pénicilline	(7)

Amoxicilline ND	5%	Vas.	1/1 + Erythème multiforme (primo infection EBV chez un enfant)		(8)
Amoxicilline ND	5%	Vas.	1/1 +++ EMP		(9)
Amoxicilline ND	20 %	Vas.	1/1 + exanthème	20 -	(10)
Clamoxyl® 500 mg gélule	30 %	Vas.	Une étude rétrospective ayant pour but de démontrer l'effet non irritant du test, n'exclut pas les faux négatifs	8-	(11)
Amoxicilline poudre pure	30 %	Eau et/ou Vas. (Différenciation non précisée)	Essais cliniques prospectifs sur 72 patients : -EMP : 7/10 + (tout confondu intensité) dont 3 prick test +, 6 IDR + et 3 réintroductions + -Urticaire : 1/5 ++	59 -	(12)
Amoxicilline poudre pure	20 ou 30 % Indication non précise	Vas.ou/et eau Différenciation non précisée	10/247 +	Non interprétable	(13)
Clamoxyl® ND	30 %	Eau et Vas.	1 cas + d'EMP		(14)

ND, non documenté ; Vas., Vaseline ; EMP, Exanthème maculo-papuleux ; EBV, Epstein-Barr virus; IDR, intradermoréaction

### 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques :

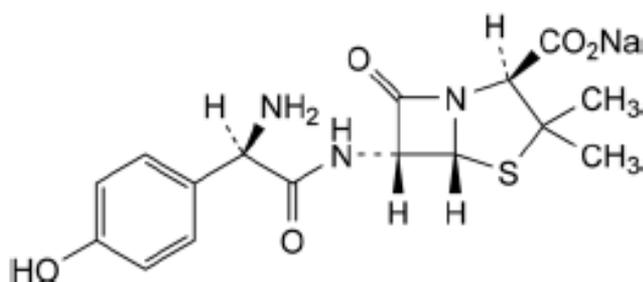


Fig 1 (annexe amoxicilline) Illustration de la structure moléculaire (amoxicilline sodique) (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	3.2	11.7		365.4	-1.17	-2.6	4	7	158	194

Pour 1 g d'amoxicilline il faut pour solubiliser, 370 mL d'eau, 2000 mL d'alcool, 290 mL de solution phosphate tampon (1%, pH 7), 330 mL de methanol.

Ph. Eur. (amoxicilline sodique) : **Aspect** : poudre blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique. **Solubilité** : très soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans l'acétone.

Informations : Drugbank (15); Pubchem compound (16) ; Ph. Eur.(17).

### 4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané

-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.

-Pas de données bibliographiques retrouvées.

## 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline

Clamoxyl® 500 mg gélule (gélule ouverte et contenu pesé)

-Masse moyenne (n=5) 581.5 mg

-86.0% principe actif/gélule (500/581.5).

-**25.8 % amoxicilline/préparation** (dilution à 30 %)

## 6. Conclusion

**-Cas de littérature** : grande variabilité des méthodes de préparations (>3), interprétation difficile entre méthode de préparation avec une hétérogénéité du matériel utilisé et valeur diagnostique des PT. La forme d'amoxicilline à choisir est non standardisé et pas homogène entre les différents centres (sel sodique et forme trihydrate par exemple). La vaseline semble être la plus utilisée et utile pour positiver les PT. Sensibilité semble tout de même faible.

**-Orientation de préformulation** : Bonne solubilité dans l'eau, excipient neutre aqueux principal peut être choisi.

## Références

1. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Fonso MD, Papa G, et al. Diagnosing Nonimmediate Reactions to Penicillins by in vivo Tests. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129(2):169-74.
2. Assier H, Valeyrie-Allanore L, Gener G, Verlinde Carvalh M, Chosidow O, Wolkenstein P. Patch testing in non-immediate cutaneous adverse drug reactions: value of extemporaneous patch tests. *Contact Dermatitis.* nov 2017;77(5):297-302.
3. Nodet P. Rôle des excipients dans les tests épicutanés médicamenteux pour le bilan des toxidermies .UHP - Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités .Université Henri Poincaré; 2000, 197p
4. Romano A, Di Fonso M, Pietrantonio F, Pocobelli D, Giannarini L, Del Bono A, et al. Repeated patch testing in delayed hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. *Contact Dermatitis.* mars 1993;28(3):190.
5. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* janv 2002;57(1):45-51.
6. Patriarca G, D'Ambrosio C, Schiavino D, Larocca LM, Nucera E, Milani A. Clinical usefulness of patch and challenge tests in the diagnosis of cell-mediated allergy to betalactams. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* sept 1999;83(3):257-66.
7. Romano A, Quaratino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol.* juin 1999;103(6):1186-90.
8. González-Delgado P, Blanes M, Soriano V, Montoro D, Loeda C, Niveiro E. Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus. *Allergol Immunopathol (Madr).* avr 2006;34(2):76-8.
9. Köhler LD, Schönlein K, Kautzky F, Vogt HJ. Diagnosis at first glance: the baboon syndrome. *Int J Dermatol.* juill 1996;35(7):502-3.
10. Wakelin, Sidhu, Orton, Chia, Shaw. Amoxycillin-induced flexural exanthem. *Clin Exp Dermatol.* 1 mars 1999;24(2):71-3.

11. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: Optimal concentrations for drug patch tests. *Contact Dermatitis*. sept 2014;71(3):170-5.
12. Barbaud, Reichert-Penetrat, TREchot, Jacquin-Petit, Ehlinger, Noirez, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. juill 1998;139(1):49-58.
13. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol*. mai 2005;152(5):968-74.
14. S. Ganacheau. Intérêts d'une batterie expérimentales de patch-tests dans l'exploration des toxidermies médicamenteuses; Faculté de Nantes: Mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière et des collectivités; 2006.197 p.
15. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82. (Drug created on June 13, 2005 07:24 / Updated on March 27, 2018 08:43).
16. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res*. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13(amoxicillin, Modify Date: 2018-03-24; Create Date: 2005-06-24 and Amoxicillin sodium, Modify Date: 2018-08-18; Create Date: 2008-02-05)
17. Pharmacopée européenne, 9 ème édition, amoxicilline sodique, 01/2017 :0577

# AZITHROMYCINE

C38H72N2O12

## 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non

1.2. Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires: non

1.3. Spécialité médicamenteuse : formulation possible et forme ne contenant pas d'excipients allergisant : Azyter®, collyre, solution huileuse à 1.5 % (15mg/g) unidose.

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Azadose® 600 mg comprimé	30 %	Vas.	Une étude rétrospective ayant pour but de démontrer l'effet non irritant du test, n'exclut pas les faux négatifs	79-	(1)
Azyter® collyre (15mg/g)	Aucune	Utilisé directement	1/1 + Allergie de contact post application collyre azithromycine .		(2)
Zithromax® 250 mg (azithromycine + excipients)	30 %	Vas.	1/1 ++ Allergie de contact post application collyre azithromycine		
Azithromycine poudre pure	1 et 5 %	Vas.	4/6 patients ++ exposition par contact professionnel	5 -	(3)
Comprimé azithromycine broyé	Aucune	Utilisé directement	1/1 ++		

ND, non documenté ; Vas., Vaseline

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques

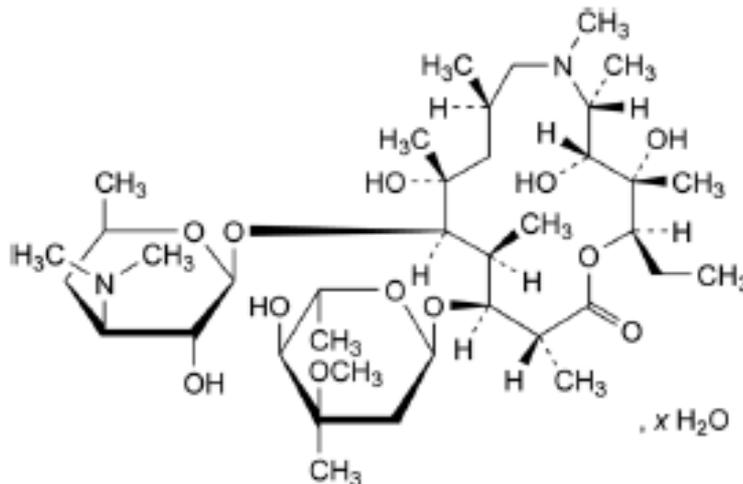


Fig 1 (annexe azithromycine) Illustration de la structure moléculaire forme anhydre ou hydratée (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å²)	Point de fusion (C°)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	8.74			749.0	4.02	-3.2	5	14	180	114

Solubilité dans l'eau à 25 °C (mg/L) : 2.37.

**Ph. Eur** : **Aspect** : poudre blanche ou sensiblement blanche. **Solubilité** : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène

Informations : Drugbank (4); Pubchem compound (5) ; Ph. Eur.(6).

#### 4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané

*-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.*

*-Données bibliographiques retrouvées :*

- Un essai clinique acné (7): forme gel azithromycine utilisé : hydrogel à 2 % d'azithromycine (carboxyméthylcellulose à 3 % et carbomère 0.5%) : efficacité clinique.
- Etude multicentrique double aveugle randomisé (8): efficacité clinique d'un gel à 10 % d'azithromycine dans la prévention de la Borreliose de Lyme : efficacité prouvée.
- Peu exploitable pour formulation car matière première sous forme de poudre non disponible.

#### 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline

Azadose® comprimé 600 mg :

-Masse moyenne (n=5) 1127.2 mg

-53.3% principe actif/gélule (600/1127.2).

-**15.97 % azithromycine/préparation** (dilution à 30 %)

#### 6. Conclusion :

**-Cas de littérature** : grande variabilité dans la méthode de préparation (>3), interprétation difficile entre méthode de préparation et valeur diagnostique des PT.

**-Orientation de préformulation** : L'indisponibilité de la poudre pure d'azithromycine limite les formulations possibles.

#### Références

1. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaut A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: OPTIMAL CONCENTRATIONS FOR DRUG PATCH TESTS. Contact Dermatitis. sept 2014;71(3):170-5.
2. Collet E, Muselier A, Leleu C, Ripert C, Creuzot-Garcher C, Vabres P. Eczéma des paupières après utilisation d'un collyre contenant de l'azithromycine. Ann Dermatol Vénérologie. 1 déc 2014;141(12, Supplement):S412-3.

3. Milković-Kraus S, Macan J, Kanceljak-Macan B. Occupational allergic contact dermatitis from azithromycin in pharmaceutical workers: a case series. *Contact Dermatitis*. févr 2007;56(2):99-102.
4. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82.
5. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res*. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13.
6. Pharmacopée européenne, 9 ème édition, azithromycine, 01/2018: 1649
7. Mokhtari F, Faghihi G, Basiri A, Farhadi S, Nilforoushzadeh M, Behfar S. Comparison effect of azithromycin gel 2% with clindamycin gel 1% in patients with acne. *Adv Biomed Res [Internet]*. 19 avr 2016 [cité 19 nov 2018];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4854036/>
8. Piesman J, Hojgaard A, Ullmann AJ, Dolan MC. Efficacy of an Experimental Azithromycin Cream for Prophylaxis of Tick-Transmitted Lyme Disease Spirochete Infection in a Murine Model. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2014;58(1):348-51.

# CEFTRIAZONE

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub>

## 1. Disponibilité :

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : non

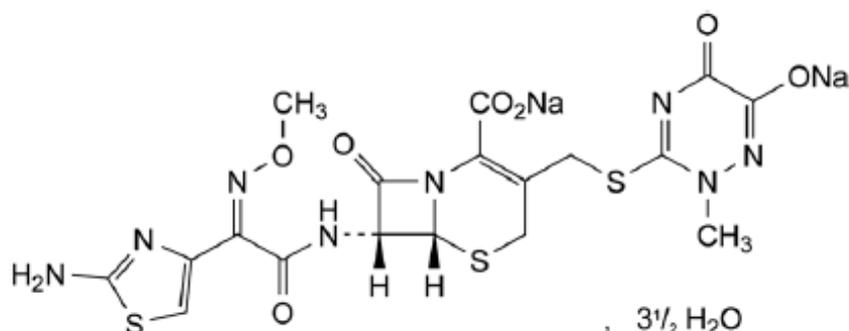
1.3. Spécialité médicamenteuse : poudre pour préparation injectable, ne contenant que la ceftriazone sous forme de sels de sodium.

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Ceftriazone (Rocephine®) 1-g, poudre pour forme injectable	30%	Vas.	Une étude rétrospective ayant pour but de démontrer l'effet non irritant du test, n'exclut pas les faux négatifs	179	(1)
Ceftriazone ND	1% et 5%	Eau	1/1 ++	25 sujets	(2)
ND	20 % 30 %	Eau,Vas., ND	4/10 sujets +	Oui mais interprétation difficile	(3)
Ceftriazone poudre injectable	10 %	NaCl 0.9%	1 sujet + PEAG		(4)

ND, non documenté ; vas, Vaseline ;PEAG, Pustulose exanthématique aiguë généralisée

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques :



#### 4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané

-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.

-Pas de données bibliographiques retrouvées.

#### 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guidelines

Dans forme commerciale Mylan® Ceftriaxone 1 g poudre pour solution pour perfusion :

- 193 de sodium dans flacon car sel sodique
- Donc 83.82%/forme commerciale
- Dans préparation finale (dilution 30 %) : **ceftriaxone : 25.15 %.**

#### 6. Conclusion

**-Cas de littérature** : utilisation de poudre pour préparation injectable, les seules formes disponibles sur le marché. Manque d'informations pour la reproduction. Cas rapportés présentent les cas de PT positifs seulement (donc valeur diagnostique pas calculable). Pas de différences notables entre les véhicules.

**-Orientation de préformulation** : Bonne solubilité dans l'eau, excipient neutre aqueux principal peut être choisi.

#### **Références**

1. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: OPTIMAL CONCENTRATIONS FOR DRUG PATCH TESTS. Contact Dermatitis. sept 2014;71(3):170-5.
2. Filipe P, Almeida RS, Rodrigo FG. Occupational allergic contact dermatitis from cephalosporins. Contact Dermatitis. mars 1996;34(3):226.
3. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol. mai 2005;152(5):968-74.
4. Nacaroglu HT, Celegen M, Ozek G, Umac O, Karkiner CSU, Yıldırım HT, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by ceftriaxone use. Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol. août 2014;31(4):269-71.
5. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82. (Drug bank, Drug created on June 13, 2005 07:24 / Updated on August 16, 2018 15:05)
6. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. Nucleic Acids Res. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13. (ceftriaxone, Modify Date: 2018-08-18; Create Date: 2005-08-01 and ceftriaxone sodium, Modify Date: 2018-08-18; Create Date: 2008-02-05)
7. Pharmacopée Européenne, Edition 9.0, monographie ceftriaxone sodique, 01/2018 :0991

# COLCHICINE

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>0</sub>O<sub>6</sub>

## 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : Cooper<sup>®</sup>, Fagron<sup>®</sup>.

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Des faux positifs ont été révélés chez 80 % des 29 sujets sains du groupe contrôle : préparation à 10% dans la vaseline. (1)

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques

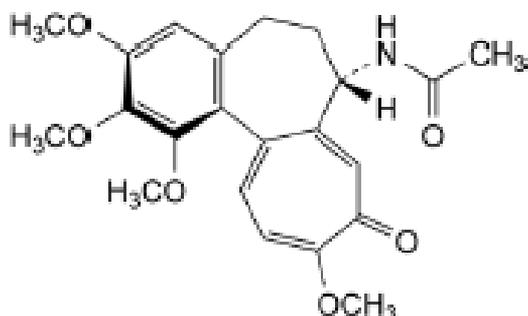


Fig 1 (annexe colchicine) Illustration de la structure moléculaire (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	1.85			399.443	1.3	-4.2	1	6	83.09	156

**Ph. Eur. :** **Aspect :** poudre amorphe ou cristalline, blanc-jaune. **Solubilité :** très soluble dans l'eau mais qui, en solution concentrée, cristallise rapidement à l'état de sesquihydrate, facilement soluble dans l'éthanol à 96 %, pratiquement insoluble dans le cyclohexane

Informations : Drugbank (2); Pubchem compound (3) ; Ph. Eur.(4).

## 4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané

-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.

-Données bibliographiques retrouvées :

- Hydrogel hydroxyméthylcellulose à 1 % de colchicine : efficacité clinique dans le traitement de la kératose actinique dans une étude randomisée en double aveugle chez 70 patients (5).

- Crème avec formulation simple (eau et lauryl sulfate de sodium, lanoline et vaseline) à 0.2 et 0.5% de colchicine : étude de pénétration cutanée (par méthode de cellules de frantz et modèle in vivo chez l'animal) : absorption transcutanée (6).
- Crème L/H à 0.5% et 1 % de colchicine : efficacité clinique dans le traitement de la kératoses actiniques (7).

### 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline

Colchicine opocalcium® 1 mg : non réalisé.

### 6. Conclusion :

-**Cas de littérature** : Pas de données exploitables

-**Orientation de préformulation** : Bonne solubilité dans l'eau, excipient neutre aqueux principale peut être choisi.

### Références

1. Barbaud A. Drug skin tests and systemic cutaneous adverse drug reactions: an update. Expert Rev Dermatol. août 2007;2(4):481-95.
2. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82.
3. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. Nucleic Acids Res. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13.
4. Pharmacopée européenne, 9 ème édition, colchicine, 04/2018 :0758
5. Grimaître M, Etienne A, Fathi M, Piletta PA, Saurat JH. Topical colchicine therapy for actinic keratoses. Dermatol Basel Switz. 2000;200(4):346-8.
6. Maduri S, Atla VR. Formulation of colchicine ointment for the treatment of acute gout. Singapore Med J. nov 2012;53(11):750-4.
7. Ahmet Akar ARG H Bülent Taştan, Hakan Erbil, Ercan Arca, Zafer Kurumlu. Efficacy and safety assessment of 0.5% and 1% colchicine cream in the treatment of actinic keratoses. J Dermatol Treat. 1 janv 2001;12(4):199-203.

# HYDROCHYCHLOROQUINE

C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O

## 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : oui, INRESA®, poudre d'hydroxychloroquine sulfate 10 g

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Hydroxychloroquine ND	10 %	DMSO	1/1 + Erythème multiforme avec recrudescence de l'éruption post patch test.	5 -	(1)
Hydroxychloroquine sulfate	5 %	eau	1/1+ photopatch test		(2)
Hydroxychloroquine ND	10 %	DMSO	1/1 + PEAG		(3)

ND, non documenté ; vas, Vaseline ;PEAG, Pustulose exanthématique aiguë généralisée ; DMSO : diméthylsulfoxyde

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques

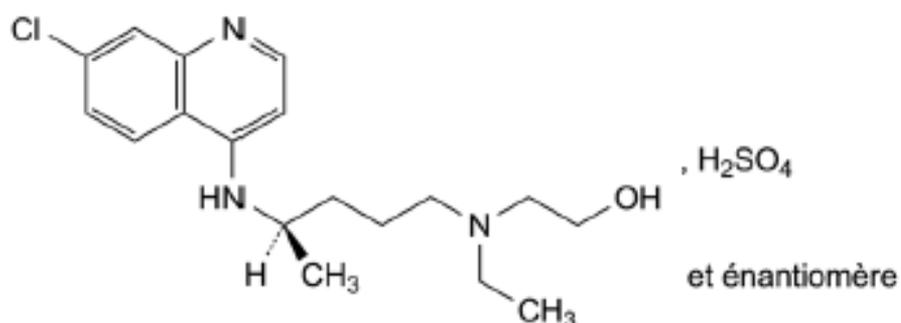


Fig 1 (annexe hydroxychloroquine) Illustration de la structure moléculaire (forme sulfate) (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (°C)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	9.76			335.87	3.87	-4.1	2	4	48.4	89

**Ph. Eur.** : **Aspect** : poudre cristalline blanche ou légèrement jaunâtre. **Solubilité** : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 % et dans le chlorure de méthylène.

Informations : Drugbank (4); Pubchem compound (5) ; Ph. Eur.(6).

-

#### 4. Recherche formulation et paramètre disponibilité cutané

*-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.*

*-Pas de données bibliographiques retrouvées.*

#### 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline

Plaquenil® 200 mg comprimé : non réalisé

#### 6. Conclusion

**-Cas de littérature** : Peu d'informations. DMSO choisis à plusieurs reprises (excipients à potentiel irritant et toxique donc ne pas utiliser dans l'étude).

**-Orientation de préformulation** : Bonne solubilité dans l'eau, excipient neutre aqueux principal peut être choisi.

#### **Références**

1. Rojas Pérez-Ezquerria P, Barrio Fernández M de, Castro Martínez F de, Ruiz Hornillos FJ, García AP. Delayed hypersensitivity to hydroxychloroquine manifested by two different types of cutaneous eruptions in the same patient. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1 juill 2006;34(4):174-5.
2. Lisi P, Assalve D, Hansel K. Phototoxic and photoallergic dermatitis caused by hydroxychloroquine. *Contact Dermatitis*. avr 2004;50(4):255-6.
3. Charfi O, Kastalli S, Sahnoun R, Lakhoua G. Hydroxychloroquine-induced acute generalized exanthematous pustulosis with positive patch-testing. *Indian J Pharmacol*. déc 2015;47(6):693-4.
4. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82. (Drug created on August 29, 2007 14:00 / Updated on March 27, 2018 08:46)
5. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res*. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13. (Modify Date: 2018-03-24; Create Date: 2005-03-25)
6. Pharmacopée européenne, 9 ème édition, hydroxychloroquine (sulfate d') , 01/2017 :2849 (corrigé 9.3)

# LEVOFLOXACINE

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

## 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : INRESA<sup>®</sup>, poudre de lévofloxacine hémihydrate, 50 g

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Tavanic <sup>®</sup> 500 mg	30 %	Vas./eau et alcool	Une étude rétrospective ayant pour but de démontrer l'effet non irritant du test, n'exclut pas les faux négatifs	74 -	(1)
Lévofloxacine ND	10 %	Vas.	1/1 + DRESS		(2)

ND, non documenté ; Vas., Vaseline

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques

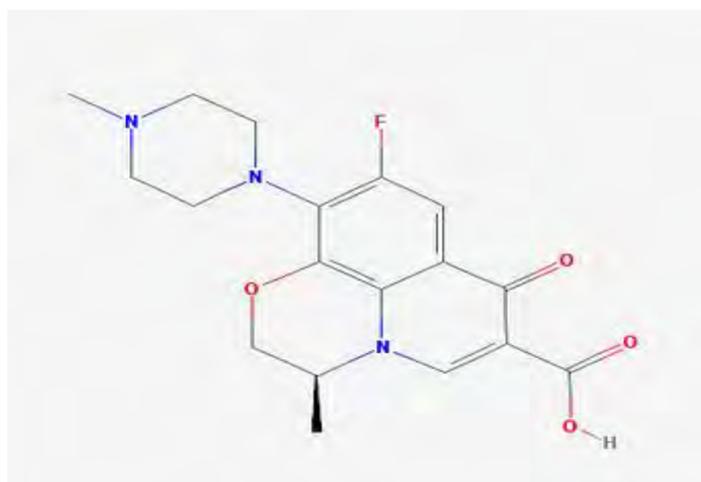


Fig 1 (annexe lévofloxaicne) Illustration de la structure moléculaire forme (pubchem compound)

Paramètre (unité de mesure)	PKA			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	Pka1	Pka2	Pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	6.24			361.373	2.1	-2.4	1	8	73.32	225

Solubilité: légèrement soluble dans l'eau (1.44 mg/mL), facilement soluble dans l'acide acétique glacial et le chloroforme.

Informations : Drugbank (3); Pubchem compound (4).

Données fournisseur : Poudre cristalline ou cristaux, légèrement banc-jaunâtres à blanc-jaunes. Soluble dans le DMSO et l'acide acétique, peu soluble dans l'eau, dans l'acétone et le méthanol, pratiquement insoluble dans le glycérol et le n-octanol.

#### 4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané

-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.  
-Pas de données bibliographiques retrouvées.

#### 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline

Lévofloxacine 500 mg Accord® comprimé :

-Masse moyenne (n=5) 652.6 mg  
-76.62% principe actif/gélule (500/652.6).  
-**22.99 % lévofloxacine/préparation** (dilution à 30 %)

#### 6. Conclusion

-**Cas de littérature** : Peu de données, non exploitable.

-**Orientation de préformulation** : solubilité dans l'eau probablement exploitable, excipient neutre aqueux principal peut être choisi.

#### Références

1. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: Optimal concentrations for drug patch tests. Contact Dermatitis. sept 2014;71(3):170-5.
2. Charfi O, Lakhoua G, Sahnoun R, Badri T, Daghfous R, Aidli SE, et al. DRESS Syndrome Following Levofloxacin Exposure With Positive Patch-test. Thérapie. 1 nov 2015;70(6):547-9.
3. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82. (Drug created on June 13, 2005 07:24 / Updated on March 27, 2018 08:44)
4. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. Nucleic Acids Res. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13. (Pubchem Compound, levofloxacin, Modify Date: 2018-03-31; Create Date: 2005-07-09)

# METRONIDAZOLE



## 1. Disponibilité :

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : Allergeaze® (smartpractice®) : 1 % vaseline

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : Fagron®, 100 g par conditionnement, poudre cristalline.

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Metrocream® : 0.75 % métronidazole	Aucune	Utilisé directement	1/1 + PEAG	0*1	(1)
Métronidazole ND, comprimé	50 %	Vas.	1/1 + EPF	TP Rodogil® -	(2)
Rodogil® comprimé (spiramycine 750 000UI+ métronidazole 125 mg)	50 %	Vas.			
Flagyl® 500 mg comprimé	30 %	Vas., eau et éthanol	Une étude rétrospective ayant pour but de démontrer l'effet non irritant du test, n'exclut pas les faux négatifs	21 cases -	(3)
Pur métronidazole	1 %	Vas.	1/2 + PEAG	0	(4)
ND	20 ou 30 %	Vas. et/ou eau, interprétation difficile	1/15 + avec test de provocation orale +	Interprétation difficile	(5)
Rodogil® comprimé (spiramycine 750 000UI and métronidazole 125 mg)	30 %	Vas.	1/1 + EPF, reproduction de l'évènement après réintroduction	0	(6)
Rozex® crème (métronidazole 0.75 %)	Aucune	Utilisé directement	1/1 + dermatite de contact	0	(7)
Métronidazole ND	5 %	Vas.			
Métronidazole ND	2 %	Vas.	2/2 + dermatite de contact	0	(8)
Métronidazole ND	5 %	Vas.	1/1 + dermatite de contact	0	
Rozex® gel (métronidazole 0.75 %)	Aucune	Utilisé directement	1/1 + dermatite de contact	0	
Métronidazole Crème (Alpha® , 1%)	Aucune	Utilisé directement	1/1 + dermatite de contact	0	(8)
Métronidazole comprimé	50 %	Vas. et eau	1/1 + SJS	1 -	(9)
ND	1, 2, 50 % ND	Vas.	REF	REF	(10)

\*1attention : cette publication reporte une hypersensibilité aux excipients (alcool benzylique)

ND, non documenté ; vas., Vaseline ; EPF, Erythème Pigmenté Fixe; TP, Test de provocation; PEAG, Pustulose exanthématique aiguë généralisée; SJS, Syndrome de Stevens-Johnson

### 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques :

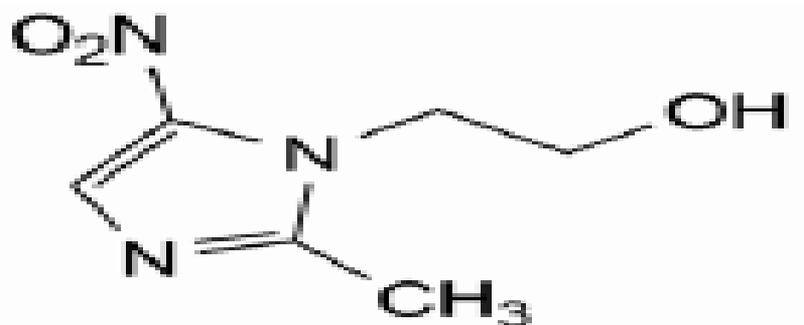


Fig 1 (annexe métronidazole) Illustration de la structure moléculaire (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	2.38			171.156	-0.020	-1.26	1	4	83.87	160.5

NLHD : nombre de liaison hydrogène donneur ; NLHA : nombre de liaison hydrogène accepteur ; TPSA : surface polaire topologique\*Données expérimentales ou calculés

Solubilité expérimentale à 20 °C (g/100 ml) : 1.0 dans l'eau, 0.5 dans l'éthanol, moins de 0.05 dans éther, soluble dans dilution acide, assez soluble dans le diméthylformamide.

Informations : Drugbank (11); Pubchem compound (12) ; Ph. Eur.(13).

### 4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané:

Dans le marché européen, sont autorisés :

Formulation	Composition
Rozacrème® 0.75 % (w/w) BAILLEUL	Isopropyle palmitate , glycerol, hydroxyde de sodium, alcool benzylique , eau purifiée, lactique acide, sorbitol 70% non cristallisable, cire emulsifiable
rozagel® 0.75% (w/w) BAILLEUL	parahydroxybenzoate propyle 0,02 g/100g, édetate disodique, sodium hydroxyde, propylene glycol 3 g/100g , parahydroxybenzoate méthyle 0,08 g/100g, carbomère 980 eau purifiée qsp 100 g
Rozex® 0.75 % (w/w) Galderma international ®	Alcool benzylique, isopropyle palmitate, glycérol (nature non précisée) 4 g, sorbitol 70% non cristallisable 5 g, alcool cetostéarylique, polysorbate 60, lactique acide, sodium hydroxyde, eau purifiée qsp 100 g
Rozex® 0,75% emulsion (w/w) Galderma international ®	Carbomère 981, alcool benzylique 1,3 g/100g, glycérol, macrogol 400, polyoxyéthylène 21g, alcool stéarylique, glyceryle et polyéthylène 100 stearates, alcool cetostéarylique 2 g/100g, paraffine liquide, cyclométhicone, potassium sorbate 0,2 g/100g, lactique acide, sodium hydroxyde solution 10%, eau purifiée qsp 100 g
Rozex ® 0,75% gel (w/w) galderma internationa ®l	propylene glycol (nature non précisée) 3 g/100g, carbomère 980, edetate disodique, parahydroxybenzoate méthyle 0,08 g/100g, parahydroxybenzoate propyle 0,02 g/100g, sodium hydroxyde, eau purifiée qsp 100 g

## 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guidelines

Flagyl®500 mg comprimé :

-Masse moyenne (n=5) 698 mg

-71.63 % principe actif/comprimé (500/698).

-**21.49 % métronidazole/préparation** (dilution à 30 %)

## 6. Conclusion :

-**Cas de littérature** : grande variabilité des méthodes de préparations (>3), interprétation difficile entre méthode de préparation et valeur diagnostique des PT.

-**Orientation de préformulation** : assez soluble dans l'eau, saturation dans l'eau comme les spécialités médicamenteuses à usage topique disponibles sur le marché pour éviter les excipients irritants.

## Références

1. Watsky KL. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Induced by Metronidazole: The Role of Patch Testing. Arch Dermatol. 1 janv 1999;135(1):93-4.
2. Gastaminza G, Anda M, Audicana MT, Fernandez E, Muñoz D. Fixed-drug eruption due to metronidazole with positive topical provocation. Contact Dermatitis. 1 janv 2001;44(1):54-5.
3. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: Optimal concentrations for drug patch tests. Contact Dermatitis. sept 2014;71(3):170-5.
4. Girardi M, Duncan KO, Tigelaar RE, Imaeda S, Watsky KL, McNiff JM. Cross-Comparison of Patch Test and Lymphocyte Proliferation Responses in Patients With a History of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Am J Dermatopathol. août 2005;27(4):343.
5. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol. mai 2005;152(5):968-74.
6. Ben Sassi M, Zaiem A, Aouinti I, Lakhoua G, Daghfous R, El Aidli S, et al. Érythème pigmenté fixe au métronidazole confirmé par patch-test. Rev Fr Allergol. 1 avr 2017;57(3):258.
7. Madsen JT, Lorentzen HF, Paulsen E. Contact sensitization to metronidazole from possible occupational exposure. Contact Dermatitis. 1 févr 2009;60(2):117-8.
8. Madsen JT, Thormann J, Kerre S, Andersen KE, Goossens A. Allergic contact dermatitis to topical metronidazole – 3 cases. Contact Dermatitis. 1 juin 2007;56(6):364-6.
9. Piskin G, Mekkes JR. Stevens-Johnson syndrome from metronidazole. Contact Dermatitis. 1 sept 2006;55(3):192-3.
10. Anton C. De Groot. Patch Testing. Test Concentrations and Vehicles for 4350 Chemicals, 3rd edition.. Wapserveen, the Netherlands: acdegroot publishing, 2008. 456 pp.
11. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82.
12. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. Nucleic Acids Res. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13.

13. Pharmacopée Européenne, Edition 9.0, monographie methonidazole,0675, 2017

# OFLOXACINE

C18H20FN3O4

## 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : non

1.3. Spécialité médicamenteuse : formulation possible et forme ne contenant pas d'excipients allergisant: Oflocet<sup>®</sup>, goutte auriculaire, solution à 1.5 mg/0.5mL, unidose.

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Oflocet <sup>®</sup> 200 mg comprimé	30 %	Vas./eau et alcool	Une étude rétrospective ayant pour but de démontrer l'effet non irritant du test, n'exclut pas les faux négatifs	64 -	(1)
Exocin <sup>®</sup> (ofloxacine) collyre à 0.3 % avec excipients	Aucune	Utilisé directement	1/1+++ conjonctive allergique post application collyre	15 -	(2)
Ofloxacine ND	5 %	Vas.	1 /1+++ conjonctive allergique post application collyre		
Ofloxacine ND	25%	Vas.	1/1+++ conjonctive allergique post application collyre		

ND, non documenté ; Vas., Vaseline

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques

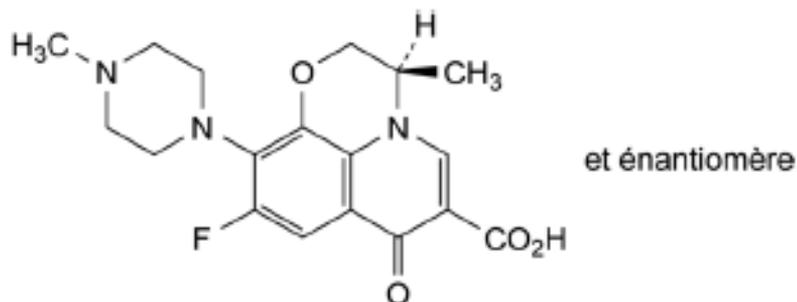


Fig 1 (annexe ofloxacine) Illustration de la structure moléculaire (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	5.97	9.28		361.373	-0.39	-2.4	1	8	73.3	254

Soluble dans les solutions aqueuses dont le pH est compris entre 2 et 5. Peu à légèrement soluble dans les solutions aqueuses d'un pH de 7 (la solubilité tombe à 4 mg / mL) et librement soluble dans les solutions aqueuses d'un pH supérieur à 9.

**Ph. Eur. :** **Aspect :** poudre cristalline, jaune pâle ou jaune vif. **Solubilité :** peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acide acétique glacial, peu soluble ou soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans le méthanol

Informations : Drugbank (3); Pubchem compound (4) ; Ph. Eur.(6).

#### 4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané

-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.

-Pas de données bibliographiques retrouvées.

#### 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline

Ofloxacin 200 mg Mylan® comprimé

-Masse moyenne (n=5) 391 mg

-51.15% principe actif/comprimé (200/391).

-**15.34 % ofloxacin/préparation** (dilution à 30 %)

#### 6. Conclusion :

-**Cas de littérature :** Peu de cas rapportés exploitables.

-**Orientation de préformulation :** L'indisponibilité de la poudre pure d'ofloxacin limite les formulations possibles.

#### Références

1. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: OPTIMAL CONCENTRATIONS FOR DRUG PATCH TESTS. Contact Dermatitis. sept 2014;71(3):170-5.
2. Nettis E, Giordano D, Pierluigi T, Ferrannini A, Tursi A. Erythema Multiforme-like Rash in a Patient Sensitive to Ofloxacin. Acta Derm Venereol. 1 sept 2002;82(5):395-6.
3. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82.
4. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. Nucleic Acids Res. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13.
- 5... .Pharmacopée européenne, 9<sup>ème</sup> édition, ofloxacin, 01/2017 :1455

# OMEPRAZOLE

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

## 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : FAGRON<sup>®</sup>, oméprazole poudre 5 g et 25 g (et INRESA<sup>®</sup>)

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Oméprazole ND	0.1 et 0.5 %	Alcool	2/2++ allergie de contact	10 -	(1)
Oméprazole ND	0.1 %, 0.5 % et 1 %	Nacl 0.9 %	1/1+ oméprazole, Allergie de contact au rabéprazole puis à l'oméprazole avec prick test – au rabéprazole mais + à l'oméprazole	10 -	(2)
Oméprazole ND	0.1%, 0.5% et 1%	Nacl 0.9 %	28/84 + allergie contact lors exposition professionnelle		(3)
Mopral <sup>®</sup> 10 mg	30 %	Vas./eau et alcool	Une étude rétrospective ayant pour but de démontrer l'effet non irritant du test, n'exclut pas les faux négatifs	48 -	(4)
Belifux <sup>®</sup> , spécialité étrangère	30%	Vas.	6/6++ : 2 urticaires et 4 EMP	2 témoins -/patient	(5)
Oméprazole ND	0.1 %, 0.5 et % 1 %	Nacl 0.9 %	1/1 + allergie de contact lors exposition professionnelle	6 -	(6)
Oméprazole ND	0.1 et 1 %	Vas.	Référentiel		(7)
		Alcool	Référentiel		

ND, non documenté ; vas, Vaseline ; EMP, exanthème maculo-paléux

Des faux positifs ont été observés avec Mopral<sup>®</sup> dilué à 30 % dans l'eau dans le groupe contrôle de patients sains (6).

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques

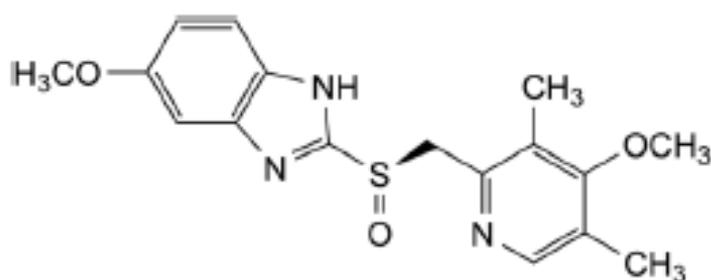


Fig 1 (annexe oméprazole) Illustration de la structure moléculaire (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	4.77	9.29		345.42	2.23	-3	1	6	77.1	155

L'oméprazole à l'état solide peut s'obtenir sous différentes formes : oméprazole, oméprazole magnésique et oméprazole sodique. Cela conditionne notamment son comportement en solution. L'oméprazole obtenu est l'oméprazole.

**Ph. Eur. :** **Aspect :** poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique. **Solubilité :** facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 %, soluble dans le propylène glycol, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Informations : Drugbank (9); Pubchem compound (10) ; Ph. Eur.(11).

#### **4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané**

*-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.*

*-Pas de données bibliographiques retrouvées.*

#### **5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline**

Oméprazole Sandoz® 10 mg, gélule gastro résistante, microgranules (contenu pesé) :

-Masse moyenne (n=5) 248.6 mg

-4.02% principe actif/gélule (10/248.6).

**-1.21 % oméprazole/préparation** (dilution à 30 %)

#### **6. Conclusion :**

**-Cas de littérature :** Grande hétérogénéité dans le choix de la méthode de préparation. Informations manquantes pour la reproduction (comme formes d'oméprazole utilisées ou véhicules). Difficilement exploitable.

**-Orientation de préformulation :** Bonne solubilité dans l'eau, excipient neutre aqueux principal peut être choisi.

#### **Références**

1. Conde-Salazar L, Blancas-Espinosa R, Pérez-Hortet C. Occupational airborne contact dermatitis from omeprazole. Contact Dermatitis. 1 janv 2007;56(1):44-6.
2. Herrera-Mozo I, Sanz-Gallen P, Martí-Amengual G. Occupational contact allergy to omeprazole and ranitidine. Med Pr. 16 mai 2017;68(3):433-5.
3. Ghatan PH, Marcusson-Ståhl M, Matura M, Björkheden C, Lundborg P, Cederbrant K. Sensitization to omeprazole in the occupational setting. Contact Dermatitis. déc 2014;71(6):371-5.
4. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: OPTIMAL CONCENTRATIONS FOR DRUG PATCH TESTS. Contact Dermatitis. sept 2014;71(3):170-5.
5. Hammami S, Affes H, Ksouda K, Feki M, Sahnoun Z, Zeghal KM. Étude de l'allergie croisée entre les différents inhibiteurs de la pompe à protons. Thérapie. 1 nov 2013;68(6):361-8.
6. Sanz-Gallén P, Nogué S, Herrera-Mozo I, Delclos GL, Valero A. Occupational contact allergy to omeprazole and fluoxetine. Contact Dermatitis. 1 août 2011;65(2):118-9.
7. Anton C. De Groot. Patch Testing. Test Concentrations and Vehicles for 4350 Chemicals, 3rd edition.. Wapserveen, the Netherlands: acdegroot publishing, 2008. 456 pp..
8. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Commun N, Schmutz JL. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis. nov 2001;45(5):265-8

9. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82. (Oméprazole, Drug created on June 13, 2005 07:24 / Updated on March 20, 2018 21:14)
10. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res.* 4 janv 2016;44(D1):D1202-13. (Modify Date: 2018-03-17; Create Date: 2005-03-25)
11. Pharmacopée européenne, 9 ème edition, Oméprazole sodique, 01/2017:1032

# PARACETAMOL



## 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : oui, Chémotechnique® et Allergeaze® (smartpractice®) : 10 % vaseline.

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : Fagron®, 250 g par conditionnement, poudre cristalline

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Paracétamol ND	1 et 10 %	Vas.	1/1 + PEAG		(1)
Paracétamol poudre pure	20 ou 30 % Indication non précise	Vas. ou/et eau Indication non précise	1/22 +		(2)
Dafalgan® 500 mg gélule	30 %	Vas./eau et alcool	Une étude rétrospective ayant pour but de démontrer l'effet non irritant du test, n'exclut pas les faux négatifs	72 -	(3)
Paracétamol poudre pure	30 %	Eau et/ou Vas. Indication non précise	0 +	92 -	(4)
Paracétamol (chémotechnique®)	10%	Vas.	1/1+ EMP		(5)
Sirop paracetamol 100 mg/mL (Apiretal®)	Tel quel	Tel quel	3/3 + HSM retardée	6 - TPO + chez les 3 patients.	(6)
	30 %	Vas.			
	Suppositoire 600 mg (Febrecta®)	30 %			
Paracétamol poudre pure	30 %	Vas.			

ND, non documenté ; Vas., vaseline ; EMP, exanthème maculo-papuleux ; PEAG, Pustulose exanthématique aiguë généralisée ; TPO, test de provocation orale ; HSM, hypersensibilité médicamenteuse retardée

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques

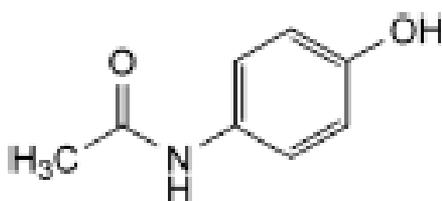


Fig 1 (annexe paracétamol) Illustration de la structure moléculaire (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	9.38			151.165	0.46	-1.03	2	2	49.30	170

Solubilité dans l'eau à 25 °C : 14000 mg/L.

**Ph.Eur** : **Aspect** : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche. **Solubilité** : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 %, très peu soluble dans le chlorure de méthylène

Informations : Drugbank (7); Pubchem compound (8) ; Ph. Eur.(9).

#### **4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané**

*-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.*

*-Pas de données bibliographiques retrouvées.*

#### **5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline**

Dafalgan® 500 mg gélule (contenu pesé) :

-Masse moyenne (n=5) 501.2 mg

-99.7% principe actif/gélule (500/501.2).

-**30 % paracétamol/préparation** (dilution à 30 %)

#### **6. Conclusion :**

**-Cas de littérature** : Hétérogénéité du choix de la méthode de préparation. Peu exploitable. Semble peu sensible en diluant paracétamol poudre pure dans la vaseline. Une alternative peut être intéressante.

**-Orientation de préformulation** : Bonne solubilité dans l'eau, excipient neutre aqueux principal peut être choisi.

#### **Références**

1. Mashiah J, Brenner S. A Systemic Reaction to Patch Testing for the Evaluation of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Arch Dermatol. 1 sept 2003;139(9):1181-3.
2. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol. mai 2005;152(5):968-74.
3. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: OPTIMAL CONCENTRATIONS FOR DRUG PATCH TESTS. Contact Dermatitis. sept 2014;71(3):170-5.
4. Barbaud, Reichert-Penetrat, TREchot, Jacquin-Petit, Ehlinger, Noirez, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Br J Dermatol. juill 1998;139(1):49-58.
5. Gilissen L, Mertens S, Goossens A, Bullens D, Morren M-A. Delayed-type drug hypersensitivity caused by paracetamol in a 2-year-old boy, confirmed by a positive patch test reaction and oral provocation: DELAYED-TYPE PARACETAMOL HYPERSENSITIVITY. Contact Dermatitis. mai 2018;78(5):362-3.
6. Ibáñez MD, Alonso E, Muñoz MC, Martínez E, Laso MT. Delayed hypersensitivity reaction to paracetamol (acetaminophen). Allergy. févr 1996;51(2):121-3.
7. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82. (Drug created on June 13, 2005 07:24 / Updated on April 03, 2018 08:05)

8. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. Nucleic Acids Res. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13. (Modify Date: 2018-03-31; Create Date: 2004-09-16)
9. Pharmacopée européenne, 9 ème édition, paracétamol , 04/2018:0049

# PIPERACILLINE/TAZOBACTAM

**C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S/C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S**

La formulation voulue doit comporter les deux principes actifs, ils sont donc traités ensemble.

## 1. Disponibilité :

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : non

1.3. Spécialité médicamenteuse : poudre pour préparation injectable, ne contenant que la piperacilline et le tazobactam sous forme de sels de sodium, principes actifs en association.

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Injectable, ND	200 mg/mL	NaCl 0.9%	4/11 +	30 - sujets ayant déjà pris pénicillines sans réaction	(1)
Piperacilline/tazobactam ND	30 %	Vas.	1/8 + DRESS		(2)

ND, non documenté ; Vas., vaseline

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques :

### A. Piperacilline

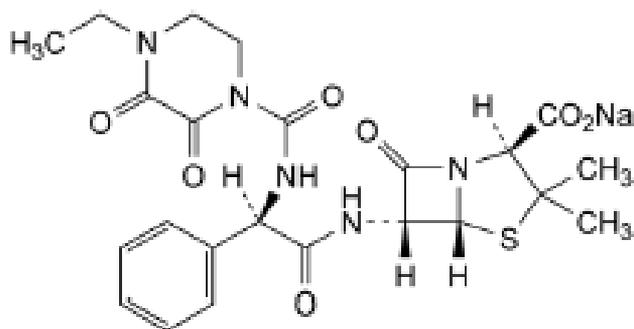


Fig 1 (annexe piperacilline/tazobactam) Illustration de la structure moléculaire de la piperacilline sodique (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	3.49			517.56	0.30	-3.6	3	8	156.43	183

Ph. Eur. (piperacilline sodique) : **Aspect** : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique. **Solubilité** : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle.

Informations : Drugbank (3); Pubchem compound (4); Ph. Eur.(5)

## B.Tazobactam

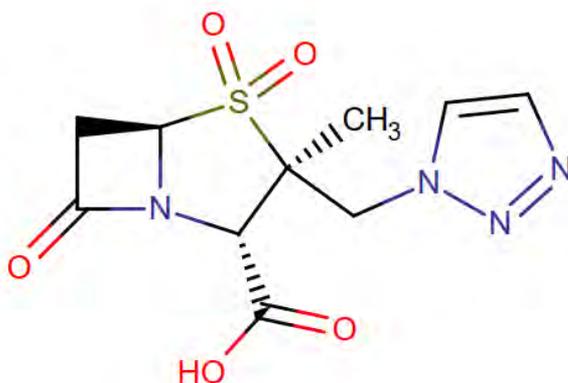


Fig 1 (annexe piperacilline/tazobactam) Illustration de la structure moléculaire de la tazobactam (pubchem compound)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pKa1	pKa2	pKa3				Donneur	Accepteur		
Valeur	0.73	2.86		300.29	-1.8	-1.5	1	7	131	

Solubilité dans l'eau : 9.56 g/L.

Informations : Drugbank (3); Pubchem compound (4).

### 4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané

-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.

-Pas de données bibliographiques retrouvées.

### 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline

-Dans forme commerciale Mylan® piperacilline/tazobactam 4g/500 mg poudre pour solution pour perfusion :

- 216 mg de sodium dans flacon car sel sodique
- Donc 84.82 % de pipéracilline et 10.6% de tazobactam/forme commerciale
- Dans préparation finale (dilution 30 %) : **piperacilline : 25.45 % et tazobactam : 3.18 %.**

-Dans forme commerciale Panpharma® 1 g pipéracilline poudre pour solution pour perfusion :

- 42.6 mg de sodium dans flacon car sel sodique
- Donc 95.9% de pipéracilline soit si dilution à 30 % :
- Dans la préparation finale (dilution à 30 %) : piperacilline : **28.77%.**

## 6. Conclusion

**-Cas de littérature** : utilisation de poudre pour préparation injectable, les seules formes disponibles sur le marché. Manque d'informations pour la reproduction. Cas rapportés présentent les cas de PT positifs seulement (donc valeur diagnostique pas calculable). Semble être plus souvent dans un solvant aqueux.

**-Orientation de préformulation** : Bonne solubilité dans l'eau, excipient neutre aqueux principal peut être choisi.

## Références

1. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Fonso MD, Papa G, et al. Diagnosing Nonimmediate Reactions to Penicillins by in vivo Tests. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;129(2):169-74.
2. Cabañas R, Calderon O, Ramirez E, Fiandor A, Prior N, Caballero T, et al. Piperacillin-induced DRESS: distinguishing features observed in a clinical and allergy study of 8 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(6):425-30.
3. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82.
4. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res.* 4 janv 2016;44(D1):D1202-13.
5. Pharmacopée européenne, 9 ème édition, piperacilline sodique 01/2017 :1168

# RIFAMPICINE

C43H58N4O12

## 1. Disponibilité

1.1. Prêt à l'emploi (fournisseur d'allergène) : non

1.2 Matière première à usage pharmaceutique distribuée par fournisseurs autorisés par les autorités sanitaires : Cooper<sup>®</sup>, poudre cristalline

## 2. Cas rapportés, série de cas dans la littérature avec méthodes de préparation détaillées :

Matériel	Dilution (m/m)	Véhicule	Résultats PT	Contrôle négatif	Réf.
Rifadine <sup>®</sup> 300 mg gélule	30 %	Vaseline/e au et alcool	Une étude rétrospective ayant pour but de démontrer l'effet non irritant du test, n'exclut pas les faux négatifs	30 -	(1)

## 3. Propriétés physicochimiques exploitables dans le développement de formes topiques

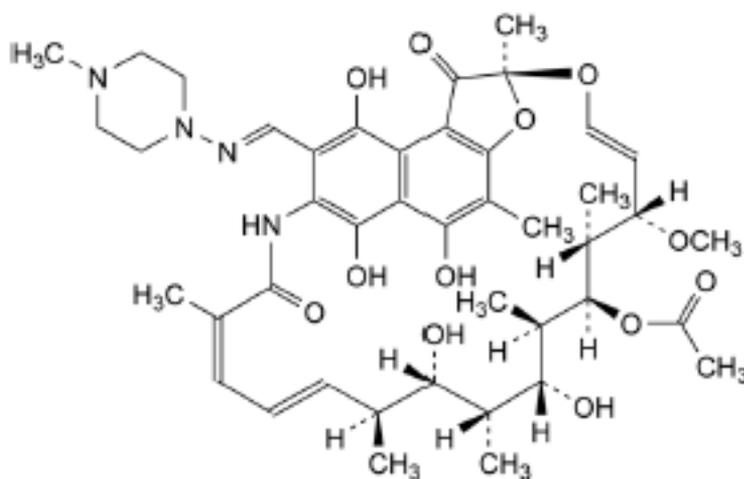


Fig 1 (annexe rifampicine) Illustration de la structure moléculaire (Eur. Ph)

Paramètre (unité de mesure)	pKa			Masse moléculaire (g/mol)	Log P (o/w)	Log S	Liaison hydrogène		TPSA (Å <sup>2</sup> )	Point de fusion (C°)
	pka1	pka2	pka3				Donneur	Accepteur		
Valeur	1.7	7.9		822.953	4.24	-4.3	6	15	217	183

**Ph. Eur. :** **Aspect :** poudre cristalline, brun-rouge ou rouge-brun. **Solubilité :** peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 %

Informations : Drugbank (2); Pubchem compound(3) ; Ph. Eur.(4).

## 4. Recherche formulation et paramètre de disponibilité cutané

-Pas de formulation topique cutanée sur le marché européen.

-Pas de données bibliographiques retrouvées.

## 5. % de principe actif dans la préparation si l'on utilise la méthode Guideline

Rifadine® 300 mg gélule (contenu pesé) :

-Masse moyenne (n=5) 364.9 mg

-82.2% principe actif/gélule (300/364.9)

-**24.7% rifampicine/préparation** (dilution à 30 %)

## 6. Conclusion :

-**Cas de littérature** : Pas de données

-**Orientation de préformulation** : Essai à réaliser. Pas de formulation à base d'émulsionnant acceptée.

## **Références**

1. Brajon D, Menetre S, Waton J, Poreaux C, Barbaud A. Non-irritant concentrations and amounts of active ingredient in drug patch tests: OPTIMAL CONCENTRATIONS FOR DRUG PATCH TESTS. Contact Dermatitis. sept 2014;71(3):170-5.
2. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. Nucleic Acids Res. 4 janv 2018;46(Database issue):D1074-82 (Drug created on June 13, 2005 07:24 / Updated on April 03, 2018 08:14)..
3. Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem Substance and Compound databases. Nucleic Acids Res. 4 janv 2016;44(D1):D1202-13.( rifampin, Modify Date: 2018-03-31; Create Date: 2005-03-26).
4. Pharmacopée européenne, 9 ème édition,rifampicine , 01/2017 :0052

## Annexe 5 : Détermination de la région linéaire de viscoélasticité des gels

Afin de définir la région linéaire de viscoélasticité, une détermination du module de conservation ( $G'$ ) et du module de perte ( $G''$ ) dans une large plage de déformation  $\gamma$  (0,01 à 300%).

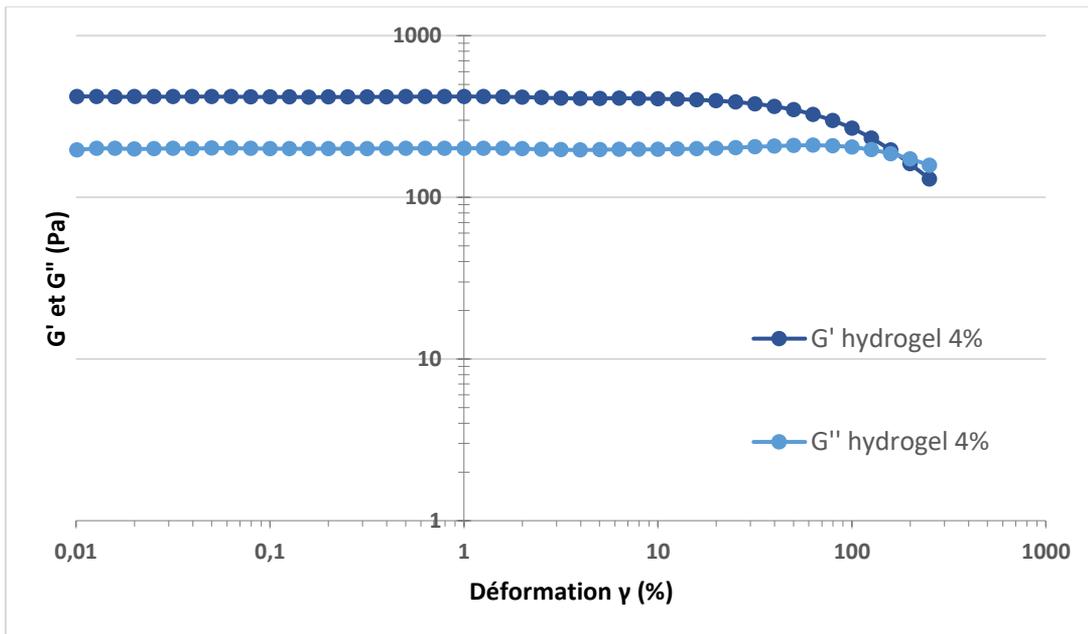


Fig 1 (annexe 5) Hydrogel 4%

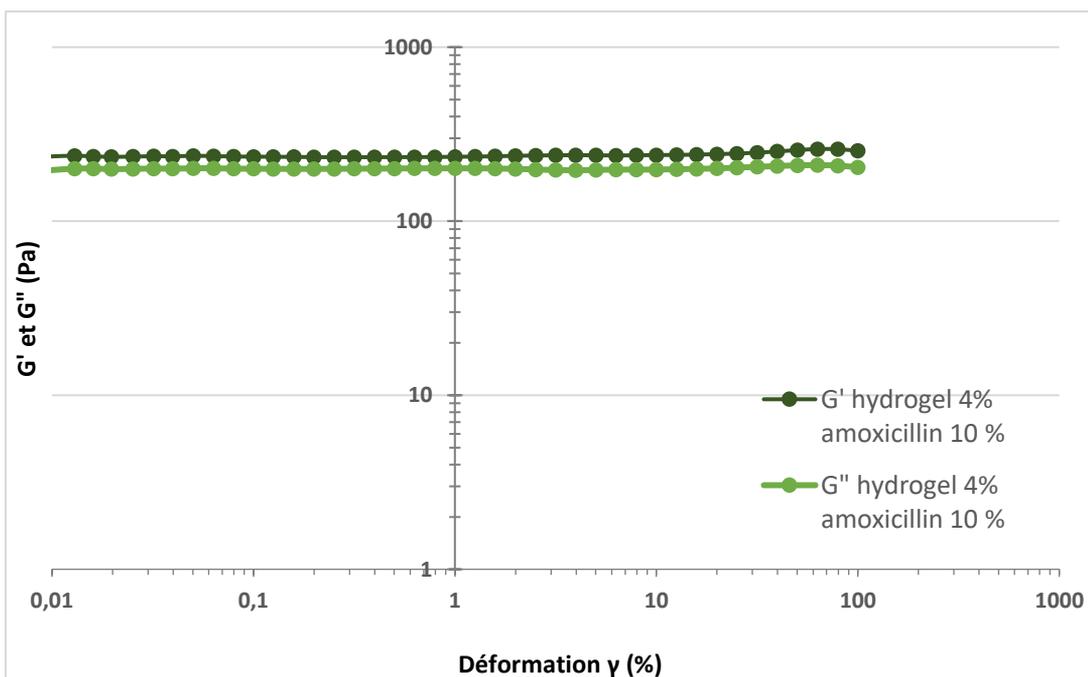


Fig 2 (annexe 5) Hydrogel 4% à 10 % d'amoxicilline

La déformation a été arrêtée à 100% sans obtenir l'inversion de  $G'$  et  $G''$  et la rupture du gel.

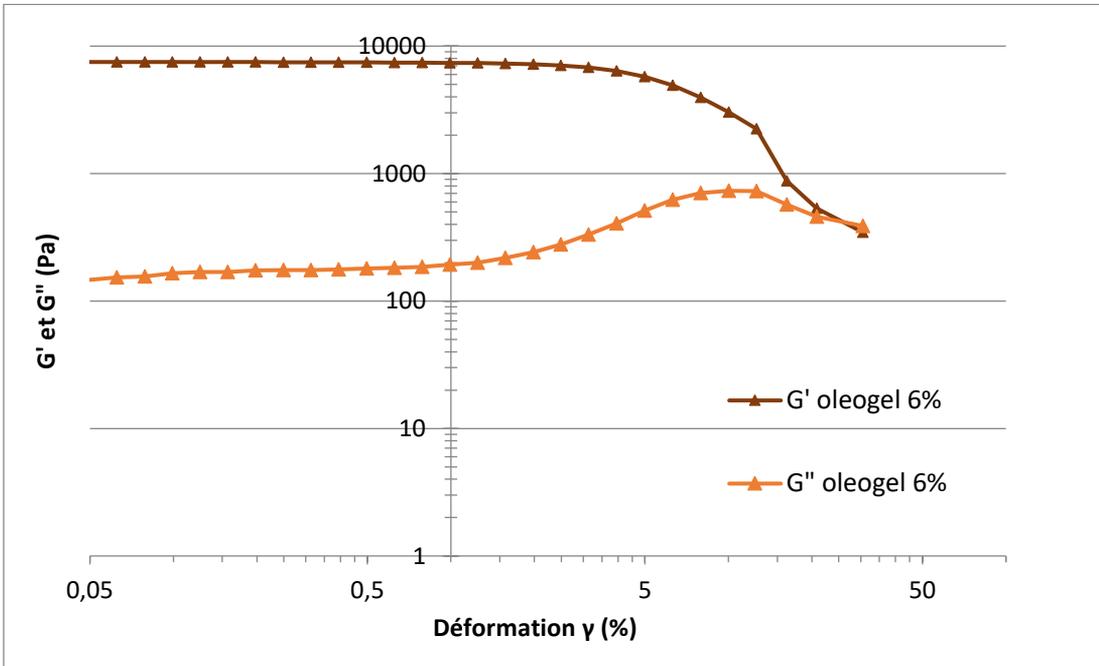


Fig 3 (annexe 5) Oléogel 6%

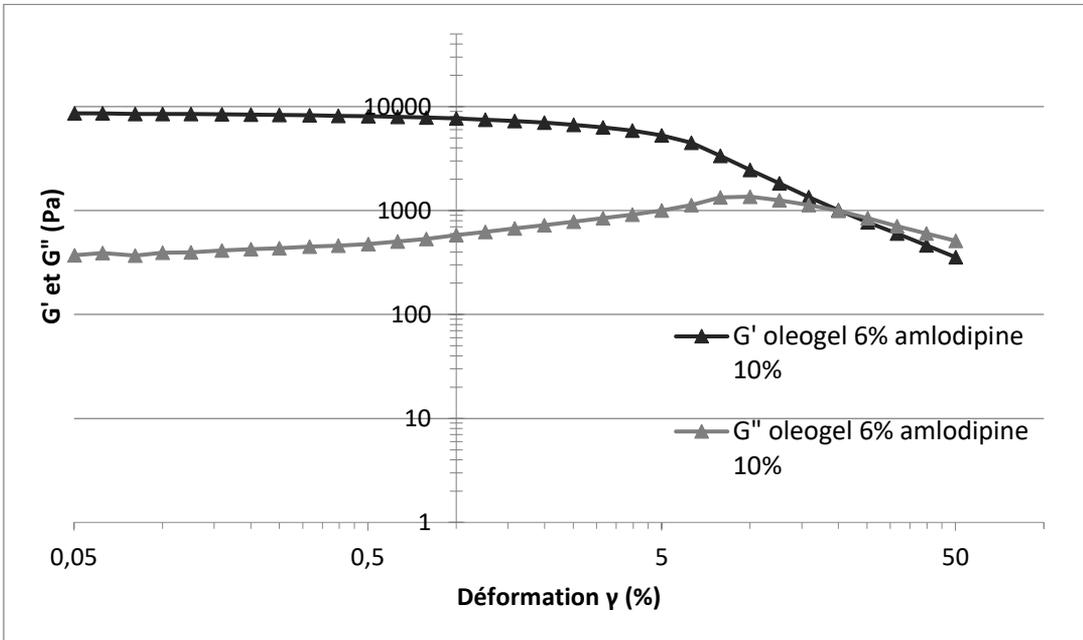


Fig 4 (annexe 5) Oléogel 6 % à 10 % d'amlodipine

---

## **RESUME en français**

Le patch test (PT) est un moyen de diagnostic utilisé en allergologie pour l'identification du médicament en cause dans les toxidermies. Cependant la valeur diagnostique de ces tests reste à renforcer. Le but de ce travail est d'en optimiser la formulation afin d'améliorer le résultat diagnostique et la qualité pharmaceutique de la préparation. Une sélection de médicament a été établie. En déterminant le cahier des charges de la préparation pour PT, une démarche de préformulation a permis de proposer deux stratégies de formulations. Un hydrogel ainsi qu'une dispersion dans un oléogel ont été élaborés pour formuler 11 principes actifs. Leur caractérisation a été étudiée selon l'usage choisis. Une étude de cas chez 11 patients a permis d'obtenir les premiers résultats.

---

### **Titre et résumé en Anglais :**

#### **Preformulation and formulation of drug for optimization patch testing in drug hypersensitivity**

Patch-test (PT) is a diagnostic method used to identification of etiological agent in cutaneous drug eruption in allergology. The diagnostic value lack of performance. The aim of this study is the optimization of PT formulation containing drug for the purpose of improved pharmaceutical quality and diagnostic results. Drug was selected by multidisciplinary competence. In establishing the specifications of PT topical form development, physicochemical properties combined to approach solubility allowed selecting vehicles. A hydrogel and homogenous olive oil suspension was elaborated for including eleven drugs. Their characterization was studied according to their use. Tests in really cases permitted the beginning of results in eleven patients.

---

**DISCIPLINE administrative** : Pharmacie hospitalière pratique et recherche

---

**MOTS-CLES** : Hypersensibilité médicamenteuse, patch-test, formulation galénique, hydrogel, oléogel.

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

UFR des Sciences Pharmaceutiques –Université de Bordeaux Segalen Bordeaux 2  
146 rue Léo Saignat 33000 Bordeaux

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Arnaud Venet

**AUTEUR : COUTURIER Simon**

**TITRE : Patch-tests médicamenteux en dermato-allergologie : essais de formulation galénique**

**DIRECTEUR DE THESE : Docteur Arnaud Venet**

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Université de Bordeaux, le 10 décembre 2018**

---

**RESUME en français**

Le patch test (PT) est un moyen de diagnostic utilisé en allergologie pour l'identification du médicament en cause dans les toxidermies. Cependant la valeur diagnostique de ces tests reste à renforcer. Le but de ce travail est d'en optimiser la formulation afin d'améliorer le résultat diagnostique et la qualité pharmaceutique de la préparation. Une sélection de médicament a été établie. En déterminant le cahier des charges de la préparation pour PT, une démarche de préformulation a permis de proposer deux stratégies de formulations. Un hydrogel ainsi qu'une dispersion dans un oléogel ont été élaborés pour formuler 11 principes actifs. Leur caractérisation a été étudiée selon l'usage choisis. Une étude de cas chez 11 patients a permis d'obtenir les premiers résultats.

---

**DISCIPLINE administrative** : Pharmacie hospitalière pratique et recherche

---

**MOTS-CLES** : Hypersensibilité médicamenteuse, patch-test, formulation galénique, hydrogel, oléogel.

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

UFR des Sciences Pharmaceutiques –Université de Bordeaux Segalen Bordeaux 2  
146 rue Léo Saignat 33000 Bordeaux