

# Tests cutanés médicamenteux

**Pr Annick Barbaud**

*Dermatology and Allergy department,  
INSERM-IPLESP-  
Medecine Sorbonne Université, APHP.6,  
APHP- Tenon Hospital, Paris - France  
annick.barbaud@aphp.fr*

No conflict of interest for this presentation

Capacité – DESC d'allergologie – CEDEF -FST des maladies allergiques 2020

## Prise en charge d'une allergie médicamenteuse à distance

- Faire les tests allergologiques médicamenteux adaptés à la sémiologie et au mécanisme physiopathologique supposé en cause
- Les tests servent à démontrer la responsabilité et aussi à rechercher des alternatives thérapeutiques
- Dans les toxidermies non graves (urticaire, EMP), pour autoriser le médicament même quand les tests cutanés sont négatifs il faut compléter par un **test de provocation**
  - Avec le médicament en cause : Test de provocation (oral, SC ou IV)
  - Avec un médicament de substitution : pour trouver une alternative par exemple en cas d'allergie à l'amoxicilline il faut faire des tests cutanés et si négatifs un TPO avec une ou des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération

Les tests savent reproduire uniquement les hypersensibilités (HS)  
immédiates IgE médiées (type I)  
ou les hypersensibilités cellulaires retardées (type IV)

**Aucun intérêt** des tests dans les toxidermies non liées à une HS I ou IV

- Lupus induits
- Dermatose à IgA linéaire
- Pigmentation (ex : cyclines)
- Vascularites (type III)
- Prurit
- Dans les urticaires ou angioedèmes pharmacologiques :
  - Accumulation de bradykinines (angioedèmes aux IEC, sartans, en association glyptines)
  - Perturbation du métabolisme de l'acide arachidonique par blocage de cox1 (AINS, paracétamol)

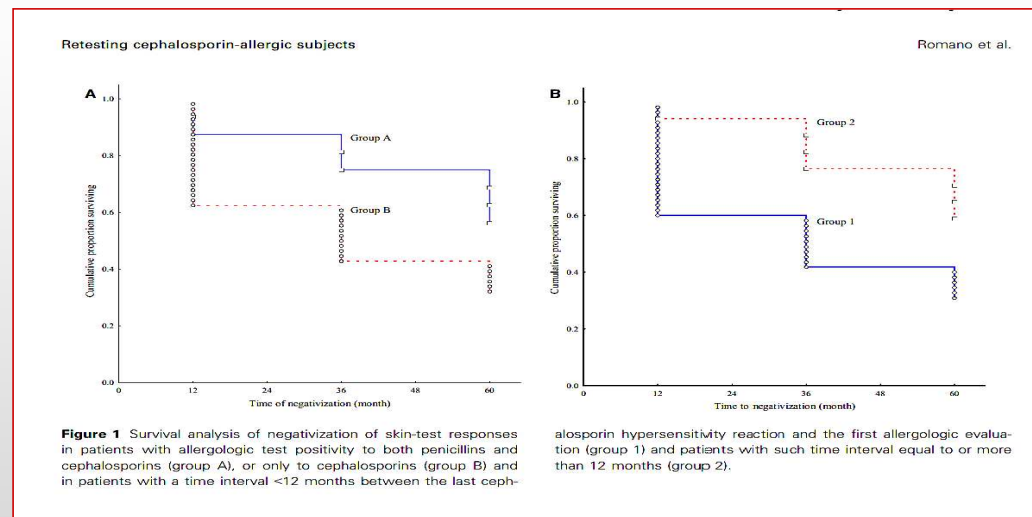
**TABLE III.** Use of delayed skin prick testing/IDT, patch testing, and systemic provocation for delayed reactions<sup>18,19,32,33\*</sup>

	Patch tests†	Prick tests	IDT‡	Systemic provocation
Maculopapular rash	Useful (positive in 10% to 40%)	Potentially useful	Potentially useful, but direct oral provocation might be indicated in low-probability situations	After negative skin test results with delayed readings in low-probability situations; NPV of 90%
Generalized eczema (contact reaction)	Useful	Potentially useful	Potentially useful	After negative delayed skin test result with delayed readings; NPV is unknown
Baboon syndrome or SDRIFE	Useful (positive in 52% to 82%)	Potentially useful	Potentially useful	After negative skin test results with delayed readings; NPV is unknown
Fixed drug eruption	Useful with <i>in situ</i> application in area of previous reaction (up to 40% positive)	Unknown	Unknown	At full dose when patch tests or repeated application test results are negative; NPV is unknown
Photosensitization	Photopatch tests with a 5-J exposure to UVA, irradiation at 48 h	No value	No value	No value without exposure to UV
AGEP	Useful; sensitivity depends on the specific implicated drug (up to 58%)	Unknown	Potentially useful	Systemic provocation of suspected drug or cross-reactive drugs is contraindicated
DRESS	Useful (positive in 32% to 64%) dependent on drug Advised 6 mo after disappearance of rash and other sequelae	Described delayed positive at 24 h but unknown utility	Delayed reading at 24 h Currently unknown safety	Systemic provocation with the highly suspected drug and cross-reactive drugs contraindicated
SJS/TEN	Low sensitivity (<30%); can be considered if there is benefit of diagnostic information obtained§	Considered contraindicated	Considered contraindicated	Systemic provocation with suspected drug is contraindicated
Drug-induced liver disease (or another single-organ phenotype)	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Systemic provocation with suspected drug is contraindicated

**Phillips EJ**, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, Lehloenya R, Mockenhaupt M, Peter J, Pirmohamed M, Roujeau JC, Shear NH, Tanno LK, Trubiano J, Valluzzi R, **Barbaud A**. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):66-73.

# QUAND faut il tester : n'importe quand mais le mieux est dans l'année qui suit une HS Immédiate

- Tester au moins 4 semaines après la disparition de l'évènement
- Dans l'HS immédiate aux pénicillines : 50% perdent leur réactivité cutanée quand re-testés 1 an après la première évaluation <sup>1</sup>
- 72 patients allergiques aux céphalosporines <sup>2</sup>, re-testés 1 an après et si positif à 3 ans et à 5 ans
- → 45/ 72 (62,5%) patients perdent leur réactivité cutanée



<sup>1</sup> Blanca M, Torres MJ, Garcia JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. J Allergy Clin Immunol 1999;103:918–924.

<sup>2</sup> Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. Allergy. 2014;69:806-9.

Quand tester ?  
**PATCH TESTS MEDICAMENTEUX :**  
**la sensibilisation cutanée est prolongée dans les HS retardées**

- 2 cas de DRESS re-testés 9 mois et 11 ans après le DRESS : les patch tests demeuraient positifs.<sup>1</sup>
- Etude portugaise<sup>2</sup>
- 20 patients (9 H, 11 F, âge moyen 54,6 ans) avec une HS retardée aux antibiotiques
- Re-testés 2 à 15 ans après les 1ères investigations (délai moyen de 6 mois)
- 18 cas d'EMP, 1 DRESS, 1 PEAG.
- Dans **17/20 cas les patch tests demeuraient positifs.**

*1- Barbaud A et al. and Toxidermie group. Br J Dermatol 2013 168: 555-56  
2- Pinho A et al. Contact Dermatitis. 2017;76:204-209.*

- **Donc**
- Des tests cutanés négatifs n'excluent pas une sensibilisation
- Dans l'HS immédiate, il vaut mieux tester dans l'année qui suit les manifestations car la réactivité cutanée diminue rapidement
- Des tests cutanés négatifs lorsqu'on teste plusieurs années après une HS immédiate ne sont pas exceptionnels
- La réactivité cutanée est plus durable dans l'HS retardée



## Faut il tester les enfants comme les adultes ?



- Les éruptions cutanées sous AB sont fréquentes (primo-infection virales?) :

472 rashes/5923 (8%) prescriptions<sup>1</sup>

- Dans les urticaires et surtout **les EMP non sévères**
- Très peu sont sensibilisés : 6/88 (7%)<sup>2</sup> ou **227/ 1431 (16%)**<sup>3</sup>
- Les IDR sont douloureuses et peu rentables : 4+/88 (4%)<sup>2</sup>
- *La prévalence des tests positifs serait faible de 0.21%??*<sup>4</sup>
- Faire d'emblée un **TPO ?**

- **Dans les toxidermies graves, les chocs anaphylactiques : les tests cutanés adaptés sont indispensables**

- L'hypersensibilité est fréquente
- Les tests cutanés sont utiles : patch tests, prick tests et tests intradermiques
- A adapter
  - Au médicament suspecté
  - Au type de toxidermie
- Orientent les TPO ou les TS : 33/291 patients (11.3%) avec challenge positif

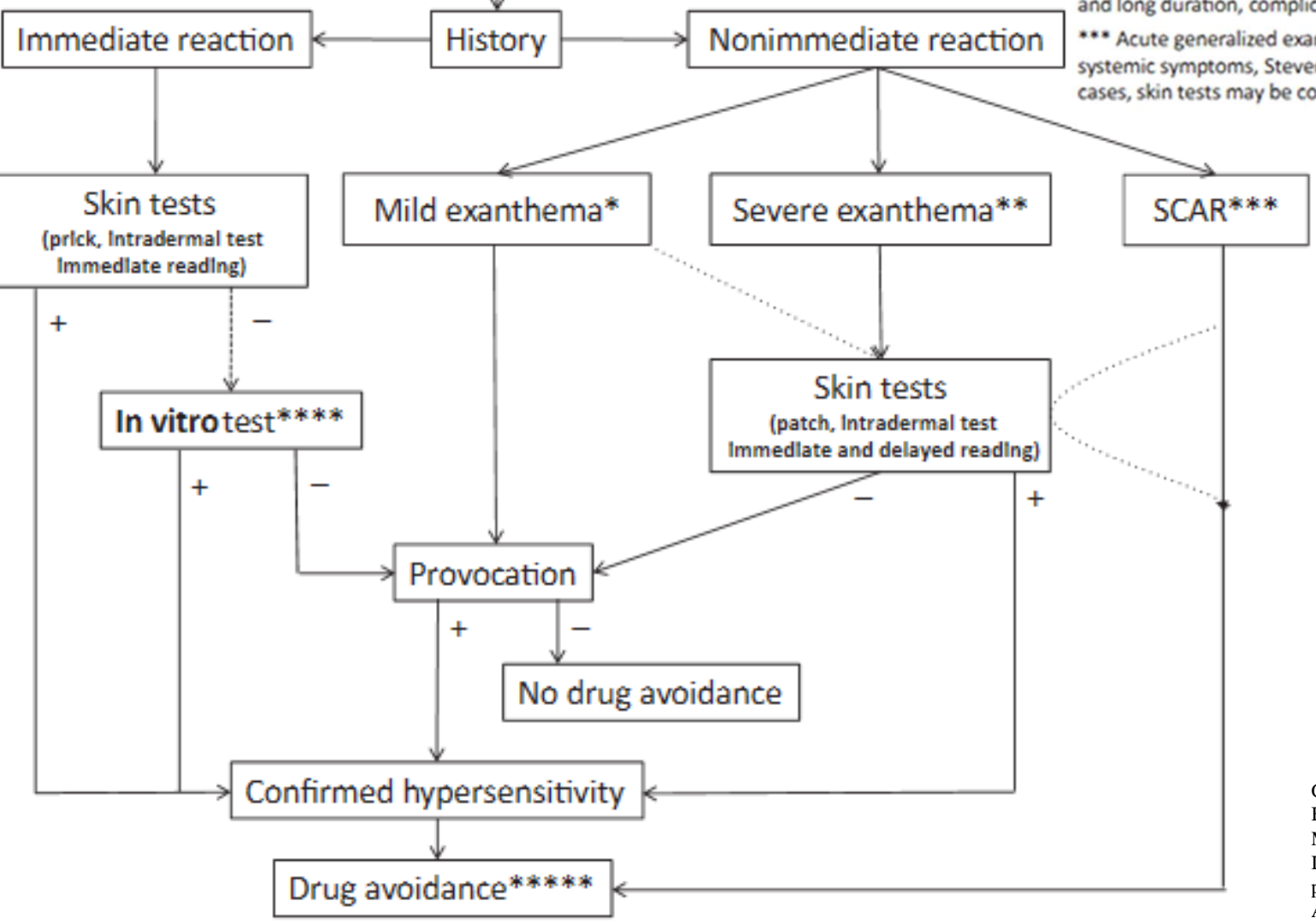
1- E.Ibia Arch Dermatol 2000, 136 : 849-54

2- Caubet JC et al. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:218-22.

3- Ponvert C et al. Pediatr Allergy Immunol. 2011;22:411-8.

4- Marrs T et al. Arch Dis Child 2015, 100: 583-8

Drug hypersensitivity suspicion



\* Non severe uncomplicated exanthemas. If there is any doubt, skin tests should be performed before drug provocation test

\*\* More severe exanthemas, such as those with high extent and density of skin lesions and long duration, complications or danger signs.

\*\*\* Acute generalized exanthematic pustulosis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Stevens–Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis. In specific cases, skin tests may be considered for identification of culprit among several used drugs

Allergy 71 (2016) 149–161 © 2015 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd

**Chez l'enfant**

Dans les **exanthèmes MP** sans signe de gravité il est possible de faire directement un test de provocation sans tests cutanés préalables

Gomes ER(1), Brockow K(2), Kuyucu S(3), Saretta F(4), Mori F(5), Blanca-Lopez N(6), Ott H(7), Atanaskovic-Markovic M(8), Kidon M(9), Caubet JC(10), Terreehorst I(11); **ENDA/EAACI** Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy. 2016 Feb;71(2):149-61.



# PATCH TESTS MEDICAMENTEUX

## Quand les faire ?

- Testez plus de 4 semaines mais le plus tôt possible après la toxidermie.
- Notez le délai entre l'apparition de la toxidermie (jour d'index), sa disparition et le jour des tests
- En cas de DRESS, testez **au moins 6 mois après** le DRESS, en assurant de l'absence de réactivation virale intercurrente.
- Les patch-tests peuvent rester positifs plusieurs années après la disparition d'une hypersensibilité médicamenteuse retardée <sup>1,2</sup>

1- Barbaud A et al. and Toxidermie group (FISARD). *Br J Dermatol* 2013 168: 555–56

2- Pinho A et al. *Contact Dermatitis*. 2017;76:204-209.

# Comment préparer votre matériel de test ?

- Utilisez une préparation commercialisée pour les tests épicutanés: déjà diluée à 10% dans de la vaseline
- Existe pour un nombre limité de médicaments mais les plus en cause dans les HS retardées
- *Chemotechnique laboratory, Vellinge, Sweden*

- Penicillin G, potassium salt
- Amoxicillin trihydrate
- Cefradine
- Cefalexine
- Cefotaxim sodium salt
- Clindamycin phosphate
- Dicloxacillin sodium salt hydrate
- Doxycyclin monohydrate
- Minocycline hydrochloride
- Erythromycin base
- Spiramycin base
- Clarithromycin
- Pristinamycin
- Cotrimoxazole
- Norfloxacin
- Ciprofloxacin hydrochloride
- Carbamazepine
- Hydantoin
- Diltiazem hydrochloride
- Captopril
- Acetylsalicylic acid
- Diclofenac sodium salt
- Ketoprofen
- Piroxicam
- Acetaminophen
- Acyclovir
- Allopurinol
- Hydroxyzine hydrochloride
- Hydrochlorothiazide
- Ibuprofen



## Comment préparer votre matériel de test à partir d'un produit médicamenteux sous sa forme commercialisée ?

- Vous pouvez faire des patch tests médicamenteux avec tous les médicaments sauf les chimiothérapies
- Notez le nom commercial et le dosage du médicament testé
- Réduisez le comprimé en poudre fine, récupérez le contenu d'une capsule, récupérez un médicament liquide
- Diluez le matériel à 20%<sup>1</sup> ou 30%<sup>2</sup> dans de la vaseline et notez la concentration finale en principe actif
- Pour un lyophilisat, diluez la poudre à une concentration finale de 10% dans la vaseline

**Donnez la concentration finale en principe actif**



K. Brockow et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45–51

Barbaud A et al. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*, 2001, 45, 321–328

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

Delphine Brajon<sup>1</sup>, Sophie Menetre<sup>2</sup>, Julie Waton<sup>1,3</sup>, Claire Poreaux<sup>1</sup> and Annick Barbaud<sup>1,3</sup>

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

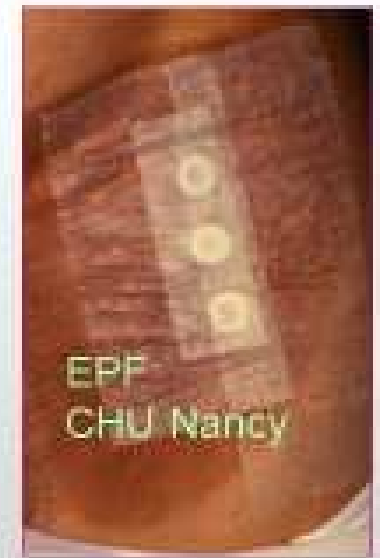
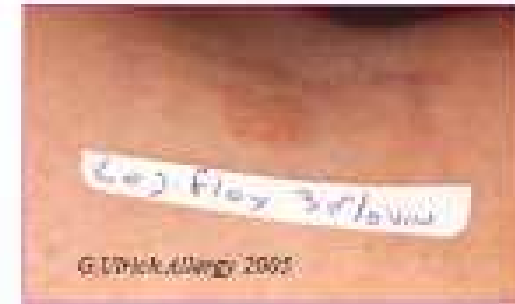
doi:10.1111/cod.12269

- Notez la concentration finale du principe actif
- Vérifiez que vous avez respecté les concentrations recommandées
- Et l'existence de 10 témoins négatifs (20 contrôles négatifs dans les recommandations de l'EAACI)
- A partir de vos données personnelles ou des données de la littérature

		controls	Concentration of AI
Prednisolone (Solupred <sup>®</sup> ) 20-mg tablet	30% aq./pet./alc.	22	3.51
Proton pump inhibitors			
Esomeprazole (Inexium <sup>®</sup> ) 40-mg tablet	30% aq./pet./alc.	36	2.92
Lansoprazole (Ogast <sup>®</sup> ) 30-mg capsule	30% aq./pet./alc.	11	ND
Omeprazole (Mopral <sup>®</sup> ) 10-mg capsule	30% aq./pet./alc.	48	2.59
Pantoprazole (Eupantol <sup>®</sup> ) 40-mg tablet	30% aq./pet./alc.	37	6.09
Rabeprazole (Pariet <sup>®</sup> ) 20-mg tablet	30% aq./pet./alc.	15	ND
Antiemetic drugs			
Domperidone (Motilium <sup>®</sup> ) 10-mg* tablet	30% aq./pet./alc.	8	3.00
Metoclopramide (Primperan <sup>®</sup> ) 10-mg tablet	30% aq./pet./alc.	12	2.42
Ondansetron (Zophren <sup>®</sup> ) 8-mg tablet	30% aq./pet./alc.	10	9.23
Analgesics			
Acetaminophen (Dafalgan <sup>®</sup> ) 500-mg capsule	30% aq./pet./alc.	72	30.00
Acetaminophen codeine (Codoliprane <sup>®</sup> ) 400-mg/20-mg tablet	30% aq./pet./alc.	18	24.69/1.23
Morphine sulfate (Skenan LP <sup>®</sup> ) 200-mg capsule	30% aq./pet./alc.	10	ND
Morphine sulfate (Actiskenan <sup>®</sup> ) 30-mg capsule	30% aq./pet./alc.	10	ND
Morphine chlorhydrate 10 mg/ml injectable form	30% aq./alc.	16	ND
Nefopam (Acupan <sup>®</sup> ) 20-mg injectable form	30% aq./pet./alc.	13	ND
Tramadol (Topalgic <sup>®</sup> ) LP 100-mg tablet	30% aq./pet./alc.	40	9.32
Peg-interferon			
Peg-interferon alpha-2a (Pegasys <sup>®</sup> ) 180 µg	Pure	17	ND
Peg-interferon alpha-2a (Pegasys <sup>®</sup> ) 180 µg	30% aq./alc.	17	ND
Peg-interferon alpha-2b (Viraferon <sup>®</sup> ) 100 µg	Pure	16	ND
Peg-interferon alpha-2b (Viraferon <sup>®</sup> ) 100 µg	30% aq./alc.	16	ND
Recombinant peg-interferon alpha-2b (Introna <sup>®</sup> ) 10 m IU	Pure	10	ND
Recombinant peg-interferon alpha-2b (Introna <sup>®</sup> ) 10 m IU	30% aq./alc.	10	ND
Recombinant peg-interferon alpha-2a (Roferon <sup>®</sup> ) 12 m IU	Pure	11	ND
Recombinant peg-interferon alpha-2a (Roferon <sup>®</sup> ) 12 m IU	30% aq./alc.	11	ND
Antiviral agents (HCV)			
Ribavirine (Rebetol <sup>®</sup> ) 200-mg capsule	30% aq./pet./alc.	15	20.69
Telaprevir (Incivo <sup>®</sup> ) 375-mg tablet	30% aq./pet./alc.	11	11.11
Antihistamines			
Cetirizine (Cetirizine Arrow <sup>®</sup> ) 10-mg tablet	30% aq./pet./alc.	16	ND
Desloratadine (Aerius <sup>®</sup> ) 5-mg tablet	30% aq./alc./pet.	18	1.42
Dexchlorpheniramine (Polaramine <sup>®</sup> ) 2-mg tablet	30% aq./pet./alc.	13	0.85
Hydroxyzine (Atarax <sup>®</sup> ) 100-mg tablet	30% aq./pet./alc.	31	11.54
Levocetirizine (Xyzall <sup>®</sup> ) 5-mg tablet	30% aq./pet./alc.	14	1.47
Benzodiazepines			
Alprazolam (Alprazolam EG <sup>®</sup> ) 0.25-mg tablet	30% aq./pet./alc.	13	0.06
Bromazepam (Bromazepam Arrow <sup>®</sup> ) 6-mg tablet	30% aq./pet./alc.	11	0.62
Diazepam (Diazepam Ratiopharm <sup>®</sup> ) 10-mg tablet	30% aq./pet./alc.	10	1.79
Tetrazepam (Myolastan <sup>®</sup> ) 50-mg tablet	30% aq./pet./alc.	10	7.69
Anti-arrhythmic drugs			
Amiodarone (Cordarone <sup>®</sup> ) 200-mg tablet	30% aq./pet./alc.	13	17.05
Digoxin 0.25-mg* tablet	30% aq./pet./alc.	2	0.05

# APPLICATION des patch tests et lectures

- Sous Finn Chamber sur Scanpor® 8 mms (Smart Practice) ou IQ chamber® or IQ Ultra chamber® (Chemotechnique)
- Appliquer les patch tests sur le dos
- Dans l'érythème pigmenté fixe, appliquez les patch tests sur le site de l'EPF
- Laissez en place durant 48 heures
- Lisez 30 minutes après avoir retiré le matériel
- Rapportez vos résultats comme pour les patch tests dans l'eczéma de contact
  - Négatif (0),
  - irritant (IR),
  - Positif avec érythème et papule (+),
  - Érythème, papule et vésicules (++)
  - Érythème, papule, nombreuses vésicules confluentes (+++)
- En cas de test positif avec un médicament sous forme commercialisée essayez d'avoir tous les composants séparément pour faire le détail du test



## PATCH TESTS MEDICAMENTEUX

- Ils peuvent être réalisés avec presque tous les médicaments (sauf les chimiothérapies)
- Ils sont inutiles et dangereux en cas de choc anaphylactique
- Ils sont intéressants pour explorer les hypersensibilités retardées médicamenteuses
- Leur sensibilité est moyenne mais ils sont bien supportés même dans les toxidermies sévères (avec précautions chez les immunodéprimés)
- Dans le DRESS :
  - Il faut tester au moins 6 mois après la disparition du DRESS <sup>1</sup>
  - Chez les patients immunodéprimés, il faut commencer avec de faibles concentrations du médicament pour éviter une réactivation du DRESS<sup>2</sup>

1- Barbaud A et FISARD. Br J Dermatol 2013

2- Lehloenya RJ et al. Br J Dermatol 2016;175:150-6.

# Prick tests médicamenteux

- Sans anti-histaminiques, (béta-bloqueurs), pas d'immunosuppresseurs
- Sur la face antérieure de l'avant bras
- Avec toute forme commercialisée médicamenteuse ... *sauf la codéine*
- Solution, sirop, comprimé écrasé en fine poudre, contenu de gélule
- Résultats comparés à ceux obtenus avec un témoin négatif (serum physiologique) et un témoin positif (histamine)
- Réalisés **avec une lancette**
- Lus à **20 mns**



## Lectures des prick tests



- Lectures à 20 mns
- **Papule  $\geq$  contrôle négatif + 3 mms**
- Et un érythème périphérique
- C'est la lecture la plus utile de ce test
- Utile dans les HS immédiates

Mais le prick test dans les HSR peut parfois être positif de façon retardée après 24h

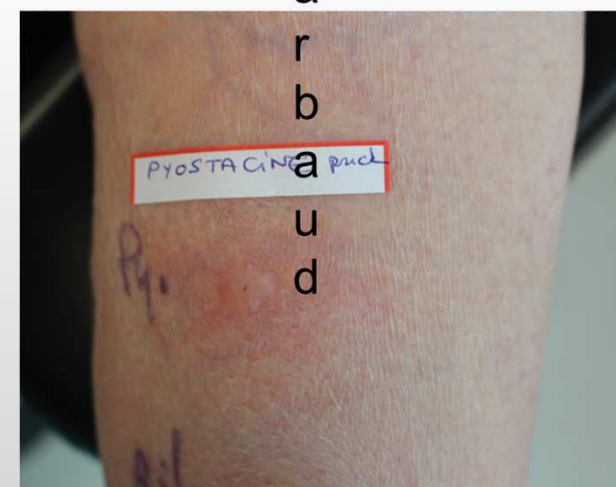
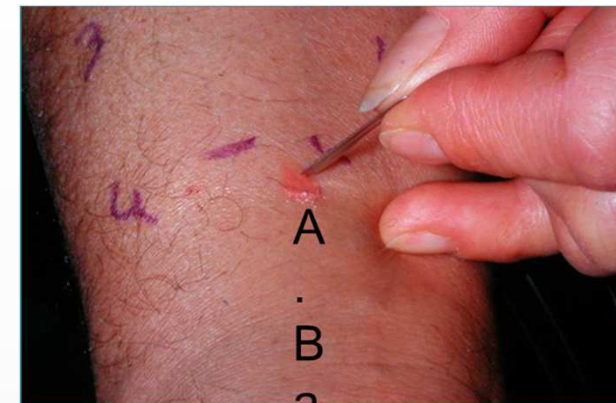
Il existe sur le site du prick test une infiltration et un érythème





# Prick tests médicamenteux

- En suivant les recommandations européennes publiées <sup>1,2</sup>
- Vous pouvez tester la plupart des médicaments tels quels,
- MAIS
- En cas d'HS immédiate sévère, principalement avec les bêtalactamines, vous devez commencer par des concentrations très faibles ( $10^{-3}$  et parfois  $10^{-6}$ )<sup>3</sup>.
- Ils sont utiles dans l'HS immédiate avec
  - une faible sensibilité de 6,9%
  - une valeur prédictive positive moyenne de 50%
  - mais une très bonne spécificité (98,8%)
  - et valeur prédictive négative (85,7%)<sup>4</sup>



1-ESCD criteria, Barbaud A et al. Contact Dermatitis 2001

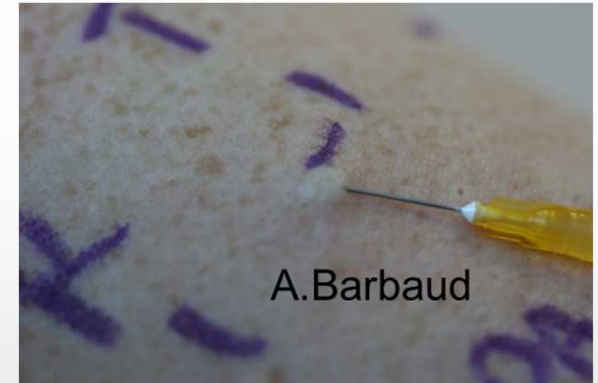
2-EAACI criteria, Brockow K et al. Allergy 2002

3- Co Minh HB et al. JACI 2006;117:466-468

4-Indradat S et al. Asian Pac J Allergy Immunol 2016 ;34:59-64.

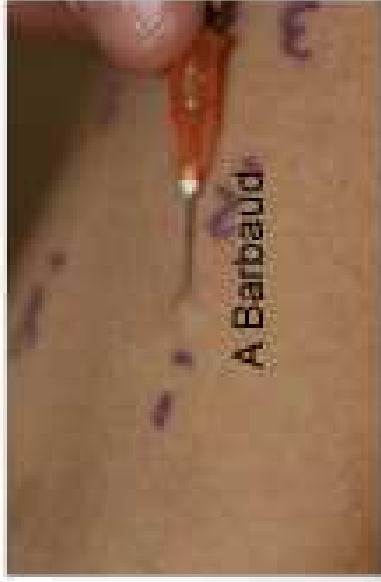
## Recommandations pour réaliser les IDR médicamenteuses selon le groupe ENDA/EAACI

- Les IDR doivent être faites seulement avec des **médicaments injectables** à usage humain (*pas de comprimés écrasés dans les IDR !*)
- Sous surveillance hospitalière
- Les IDR sont contre-indiquées en cas de toxidermie grave avec les médicaments suspects
- Leur préparation est extemporanée



## IDR médicamenteuses

- Remplir la seringue avec la solution à tester,
- **Ne conserver que 0,02 ml dans la seringue**
- Faire pénétrer l'aiguille tangentiellement, biseau vers le haut
- Injecter tout le contenu, lentement
- Mesurer la papule obtenue : papule d'injection (Pi)



Il faut contrôler au maximum la quantité de médicament à laquelle le patient est exposé

## Lisez les IDR à 20 minutes

- Mesurez la papule (P20)
- et l'érythème périphérique (E20)



- A **20 min** l'IDR est considérée positive
- Seulement s'il y a un diamètre de papule (P20) de **≥ Pi + 3 mm**
- Et un érythème périphérique (E20)

## Lectures retardées des IDR

- La lecture est faite à **24 h ou 48h** (*ou plus*), précisez le délai)
- L'IDR est considérée positive s'il existe une **infiltration et un érythème** sur le site d'injection
- Des lectures plus tardives sont recommandées
  - à 72 heures pour les héparines
  - À 1 semaine pour les corticoïdes
- Les IDR positives sur les lectures tardives sont intéressantes pour de nombreux médicaments en particulier les bêtalactamines, les produits de contraste iodés, les héparines et héparinoïdes, les corticoïdes ...



## Les 10 points à respecter pour pratiquer et interpréter les IDR médicamenteuses

**TABLE 4** | Summary of proposed ENDA protocol for performing and reading drug intradermal test.

1. IDT must be performed, following negative prick tests, using pharmaceutical grade human drugs in injectable form. IDT is contraindicated in severe cutaneous adverse drug reactions
2. Syringe size and needle gauge:
  - Tuberculin syringe of preferably 0.5 ml or if not available, 1-ml volume
  - Needle gauge of 25, 27, or 30 G
  - Same fixed or new needle can be used for test IDT
3. Injection technique:
  - Adopt sterile techniques.
  - Fill syringe with test solution; change the needle if not fixed. Tap the barrel of the syringe to make the air bubble rise to the needle end of the syringe. Expel air bubble and excess volume pushing the plunger to the 0.02-ml mark on the barrel (**Figure 1**). A syringe with a flat end plunger is better than one with a tapered end to help measure the volume of the test solution drawn into the syringe.
  - With the bevel of the needle facing upward, pierce skin tangentially in the upper dermis (at about 10° angle to the skin surface).
  - Then slowly inject the measured volume intradermally.
4. Control:
  - After intradermal injection of 0.02 ml of saline or test solution at recommended concentration, an injection wheal measuring 4.5- to 5.5-mm diameter should form.
  - If no clear wheal forms, repeat injection.
5. Record all injected solutions, batch number, and map of injection sites. Draw around and/or measure the diameter of the immediate injection wheal ( $W_i$ ). If you surround the wheal with ink, always measure the inner diameter.
6. Read the IDT after 20 min. Measure wheal ( $W_{20}$ ) and surrounding erythema ( $E_{20}$ ).
7. If the wheal is not round, measure the length (L), then the width (w) taken perpendicularly, in the middle of the axis length  $W_i = (L+w)/2$ .
8. In patient records and publications, IDT results must be recorded as follows:  $W_i$ ,  $W_{20}$ , and  $E_{20}$ .
9. At 20 min, the IDT is considered positive only if there is a wheal,  $W_{20} \geq W_i + 3$  mm and surrounding erythema,  $E_{20}$ .
10. For delayed reactions read at 24, 48 h, or later (please specify the time interval). IDTs are considered positive when there is an erythematous induration or swelling at the injection site.

**Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper**

K. Brockow<sup>1</sup>, L. H. Garvey<sup>2</sup>, W. Aberer<sup>3</sup>, M. Atanaskovic-Markovic<sup>4</sup>, A. Barbaud<sup>5</sup>, M. B. Biló<sup>6</sup>, A. Bircher<sup>7</sup>, M. Blanca<sup>8</sup>, B. Bonadonna<sup>9</sup>, P. Campi<sup>10</sup>, E. Castro<sup>11</sup>, J. R. Cernadas<sup>11</sup>, A. M. Chiriac<sup>12</sup>, P. Demoly<sup>12</sup>, M. Grosber<sup>1</sup>, J. Gooj<sup>13</sup>, C. Lombardo<sup>9</sup>, P. M. Mertes<sup>14</sup>, H. Mosbech<sup>5</sup>, S. Nasser<sup>15</sup>, M. Pagani<sup>16</sup>, J. Ring<sup>1</sup>, A. Romano<sup>17</sup>, K. Scherer<sup>7</sup>, B. Schnyder<sup>18</sup>, S. Testi<sup>19</sup>, M. Torres<sup>5</sup>, A. Trautmann<sup>20</sup>, I. Terreehorst<sup>20</sup> on behalf of the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group

<sup>1</sup>Department of Dermatology und Allergology Biederstein, Division Environmental Dermatology and Allergology Helmholtz Zentrum München/TUM, Technical University Munich, Munich, Germany; <sup>2</sup>Allergy Clinic, Copenhagen University Hospital, Gentofte, Denmark; <sup>3</sup>Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria; <sup>4</sup>University Children's Hospital, Medical Faculty University of Belgrade, Belgrade, Serbia; <sup>5</sup>Dermatology Department and EA 72-98 INGRES, Brabois Hospital, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre les Nancy, France; <sup>6</sup>Department of Immunology, Allergy and Respiratory Diseases, Allergy Unit, University Hospital Ospedale Riuniti, Ancona, Italy; <sup>7</sup>Dermatologische Universitätsklinik Kantonsspital, Basel, Switzerland; <sup>8</sup>Allergy Service, Carlos Haya Hospital, Málaga, Spain; <sup>9</sup>Allergy Unit, Verona University Hospital, Verona, Italy; <sup>10</sup>Allergy and Clinical Immunology Unit, San Giovanni di Dio Hospital, Florence, Italy; <sup>11</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, Medical University, H. S. Joao, Porto, Portugal; <sup>12</sup>Allergy Department, University Hospital of Montpellier and INSERM U657, Montpellier, France; <sup>13</sup>Department of Immunology, Beaumont Hospital, Dublin, Ireland; <sup>14</sup>Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>15</sup>Department of Allergy, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK; <sup>16</sup>Allergology and Oncology Service, Civil Hospital of Asola, Mantova; <sup>17</sup>Allergy Unit, C. I. Columbus, Rome and IRCCS Oasi Maria S. S., Troina, Italy; <sup>18</sup>Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology, Bern, Switzerland; <sup>19</sup>Department of Dermatology and Allergology, University of Würzburg, Würzburg, Germany; <sup>20</sup>Department of ENT and Pediatrics, AMC, Amsterdam, The Netherlands

# Concentrations recommandées pour les IDR médicamenteuses (seuils de spécificité)

- Respectez les concentrations maximales indiquées dans ces publications pour éviter les irritations et les faux positifs sur les lectures immédiates
- Attention des **faux positifs** sont possibles sur les **lectures tardives** des IDR avec les sels de platine et des vaccins (anti-tétanique, anti-grippe ...)

**TABLE 4** Highest nonirritating concentrations recommended for both prick and intradermal testing with beta-lactams

Hapten	Concentration
Benzylpenicilloyl-poly-L-lysine	$6.0 \times 10^{-5}$ mol/L
Benzylpenicilloyl-octa-L-lysine	$8.64 \times 10^{-5}$ mol/L
Sodium benzylpenilloate	$1.5 \times 10^{-3}$ mol/L
Benzylpenicillin	10,000 IU/mL
Amoxicillin and other semi-synthetic penicillins	20 mg/mL*
Cefepime	2 mg/mL
Other cephalosporins	20 mg/mL
Clavulanic acid	20 mg/mL
Aztreonam	2 mg/mL
Imipenem-cilastatin	0.5 mg/ml-0.5 mg/mL
Meropenem and ertapenem	1 mg/mL

\*Concentrations of 25 mg/mL have also been used and accepted for semi-synthetic penicillins because they are nonirritating.<sup>36</sup>

Romano A et al. Allergy. 2020 ;75:1300-1315.

Non-betalactam antibiotics hypersensitivity

Kuyucu S et al. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25:534-43 Kuyucu et al.

**Table 2** Non-irritating skin test concentrations of non-betalactam antibiotics

Antibiotic	Full-strength concentration, (mg/ml)	Maximum skin prick test concentration*, (mg/ml)	Maximum intradermal test concentration*, (mg/ml)
Tobramycin (53)	40	Full-strength	4 (1/10 dilution)
Gentamycin (53)	40	Full-strength	4 (1/10 dilution)
Clindamycin (53)	150	Full-strength	15 (1/10 dilution)
Levofloxacin† (53)	25	5 (1/5 dilution)	0.025 (1/1000 dilution)
Ciprofloxacin (54)	2	NA	0.006 (1/300 dilution)
Erythromycin† (53)	10–50	Full-strength	0.01–0.05 (1/1000 dilution)
Clarithromycin (54, 55)	50	Full-strength	0.05 (54) (1/1000 dilution) 0.5 (55) (1/100 dilution)
Azithromycin† (53)	100	Full-strength	0.01 (1/10,000 dilution)
Vancomycin (53)	50	Full-strength	0.005 (1/10,000 dilution)
Cotrimoxazole (53)	80	Full-strength	0.8 (1/100 dilution)
Nafcillin (53)	250	Full-strength	0.0025 (1/10,000 dilution)
Rifampicin (54)	60	NA	0.002 (1/30,000 dilution)

# QUELS TESTS POUR QUELLES TOXIDERMIES



	Patch tests	Prick tests	Intradermal drug tests (IDTs)
Vascularite	Aucun intérêt	Aucun intérêt	Aucun intérêt et interdites car peuvent ré-induire la vascularite

	<del>Patch tests</del>	Prick tests	Tests intradermiques (IDR)
Urticaire ou angioedème	<del>Inutiles</del>	Pur	Avec dilutions successives et lectures immédiates (20 mns)
Choc anaphylactique	<del>Inutiles et potentiellement dangereux</del>	Avec dilutions importantes surtout avec les bétalactamines	Avec dilutions successives et lectures immédiates (20 mns)

- Toutes les urticaires médicamenteuses ne relèvent pas d'un mécanisme IgE dépendant
- Les prick tests et IDR n'ont d'intérêt que pour l'exploration des mécanismes IgE médiés

# Principaux médicaments intéressants à tester en IDR dans les hypersensibilités immédiates

- Anesthésiques généraux

- Bétalactamines

*Blanca M et al. Allergy 2009, M-J. Torres et al. for ENDA. Allergy 2004, 59 : 219-224, M-J Torres M. Allergy 2001, 56:850-856, Ponvert C et al. Pediatr Allergy Immunol. 2011;22:411-8, Romano A et al. Allergy. 2020 ;75:1300-1315.*

- Autres antibiotiques : fréquentes irritations avec les macrolides et les quinolones

- Produits de contraste iodés,

- *Brockow K et ENDA. Allergy, 2009 ;64:234-41 , Lerondeau B et al JACI 2015*

- Gadoterate meglumine

- Insulines (1:10 dilution, spécificité ?)

- Corticoïdes et leurs excipients (carboxyméthylcellulose)

- Inhibiteurs de pompe à protons

*Bonadonna P et al. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:547-9.*

- Sels de platine : utiles pour choisir le type de procédure d'induction de tolérance

*Leguy-Seguin V et al. J Allergy Clin Immunol. 2007;119:726-30.*

	Patch tests	Prick tests	Tests intradermiques (IDR)
<b>Exanthème maculo-papuleux</b>	Sensibilité paraissant faible	À faire avant une IDR et dans de rares cas peuvent être positifs de façon retardée	Avec lectures immédiates et surtout <b>tardives à 24h ou 48h</b>

## Principaux médicaments avec IDR avec lectures retardées dans les EMP

- **Bétalactamines** (positives dans 36 à 70% des cas)  
*Romano A et al. Allergy. 2020 ;75:1300-1315.*
- **Glycopeptides** (vancomycine, teicoplanin) (*Perrin-Lamarre A. Ann Dermatol Venereol 2010*)
- **Héparines et héparinoïdes** *Bircher AJ. Allergy, 2006,61: 1432-40*
- **Produits de contraste iodés**: IDR positives retardées positives dans 38% à 66% des cas  
*Brockow K et ENDA. Allergy, 2009 ;64:234-41 ; Lerondeau B et al JACI 2015 ; Schrijvers R et al. 2018 JACI Pract, Torres M et al. Allergy 2020.*
- **Interferons alpha**: IDR positives retardées dans 71% des cas.  
*Poreaux C et al Clin Exp Allergy. 2014;44:756-64*
- **Corticoïdes**: *Barbaud A., Waton J., Curr Pharm Des. 2016, 22: 6825-31*
- *Attention aux faux positifs avec les Sels de platine et certains vaccins*

Eczéma localisé au site d'injection des héparines (héparinoïdes) ou EMP	Parfois positifs	Non sensibles, faits avant les IDR	Surtout avec lectures tardives à 24 h et plus tard (souvent positives seulement à partir du 3ème jour)
Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE) et syndrome Babouin par réactivation systémique	Utiles (peut être + dans 52% à 82% des cas)	1 cas positif retardé avec l'amoxicilline	Valeur indéterminée
Photosensibilisation	Photopatch tests Avec irradiation de 5 joules en UVA, 48h après la pose des patch tests / comparer à un patch test avec le même médicament, non irradié	Aucun intérêt	Aucun intérêt

**TABLE III.** Use of delayed skin prick testing/IDT, patch testing, and systemic provocation for delayed reactions<sup>18,19,32,33\*</sup>

	Patch tests†	Prick tests	IDT‡	Systemic provocation
Maculopapular rash	Useful (positive in 10% to 40%)	Potentially useful	Potentially useful, but direct oral provocation might be indicated in low-probability situations	After negative skin test results with delayed readings in low-probability situations; NPV of 90%
Generalized eczema (contact reaction)	Useful	Potentially useful	Potentially useful	After negative delayed skin test result with delayed readings; NPV is unknown
Baboon syndrome or SDRIFE	Useful (positive in 52% to 82%)	Potentially useful	Potentially useful	After negative skin test results with delayed readings; NPV is unknown
Fixed drug eruption	Useful with <i>in situ</i> application in area of previous reaction (up to 40% positive)	Unknown	Unknown	At full dose when patch tests or repeated application test results are negative; NPV is unknown
Photosensitization	Photopatch tests with a 5-J exposure to UVA, irradiation at 48 h	No value	No value	No value without exposure to UV
AGEP	Useful; sensitivity depends on the specific implicated drug (up to 58%)	Unknown	Potentially useful	Systemic provocation of suspected drug or cross-reactive drugs is contraindicated
DRESS	Useful (positive in 32% to 64%) dependent on drug Advised 6 mo after disappearance of rash and other sequelae	Described delayed positive at 24 h but unknown utility	Delayed reading at 24 h Currently unknown safety	Systemic provocation with the highly suspected drug and cross-reactive drugs contraindicated
SJS/TEN	Low sensitivity (<30%); can be considered if there is benefit of diagnostic information obtained§	Considered contraindicated	Considered contraindicated	Systemic provocation with suspected drug is contraindicated
Drug-induced liver disease (or another single-organ phenotype)	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Systemic provocation with suspected drug is contraindicated

Annales de dermatologie et de vénéréologie (2018) xxx, xxx-xxx

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM consulte www.em-consulte.com

FICHE THÉMATIQUE / ALLERGOLOGIE

**Investigations allergologiques dans les érythèmes pigmentés fixes. Méthode recommandée par le groupe FISARD de la SFD\***

Allergological investigations in fixed pigmented erythema. Method recommended by the FISARD (drug eruptions) group of the French Dermatology Society

A. Barbaud\*, Groupe FISARD de la SFD

Service de dermatologie et allergologie, université Pierre et Marie Curie, Paris VI, Hôpital Tenon, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 4, rue de la Chine, 75002 Paris, France

Reçu le 30 novembre 2017 ; accepté le 4 janvier 2018

**FISARD**  
Fédération Française des Sociétés de Dermatologie et d'Allergologie

\* Cette méthode a été rédigée en analysant les données de la littérature sur les tests dans l'érythème pigmenté fixe (EPF). Elle a ensuite été rédigée par Arnock Barbaud, discutée et corrigée par les membres du Groupe FISARD de la Société française de Dermatologie afin d'harmoniser les pratiques. Elle donne des conseils pratiques qui manquent souvent dans la littérature pour la pratique des investigations dans les EPF.  
\* Auteur correspondant.  
Adresse e-mail : arnock.barbaud@ap-hop103.pari.fr

https://doi.org/10.1016/j.anadp.2018.01.005  
0151-9638/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Barbaud A. Investigations allergologiques dans les érythèmes pigmentés fixes. Méthode recommandée.

Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, Lehloenya R, Mockenhaupt M, Peter J, Pirmohamed M, Roujeau JC, Shear NH, Tanno LK, Trubiano J, Valluzzi R, Barbaud A. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):66-73.

	Patch tests	Prick tests	IDR
Erythèmes pigmentés fixes	Utiles si réalisés sur le site antérieurement atteint (positifs dans 40% à 79% des cas) Avec les AINS, les anti-H1, les anti-mycosiques ...	Valeur indéterminée, probablement très faible	Valeur indéterminée, semble faible

### 1- PATCH TESTS *in situ*

- Utilisez le matériel Chemotechnique quand la molécule est commercialisée pour patch test
- Pour les comprimés : écrasés puis dilués à 30% dans la vaseline
- Pour les lyophilisats : dilués à 10% dans la vaseline.
- Pour les liquides : testés tel quel.
- **SITE** : sur le dos et sur le site de l'EPF.
- Attendre 7 jours pour tester le même site

### 2- Quand les patch tests *in situ* sont négatifs Test d'applications répétées (ROAT) *in situ*

- Sur un site de l'EPF
- Sur **2 cms x 2 cms**.
- Les applications seront interrompues en cas d'érythème ou de bulle. (décrire les lésions)
- Recherchez des lésions à distance (réactivation de précédentes lésions d'EPF)

### 3- Test de provocation

- S'il n'y a eu qu'une poussée ou des poussées sans certitude sur le médicament inducteur,
- si les patch tests et le ROAT *in situ* étaient négatifs
- Par une prise unique du médicament suspecté, à dose thérapeutique.
- Par voie orale de préférence



# PATCH TESTS ET TOXIDERMIES GRAVES

- Etude multicentrique, protocole strict (30% produit commercialisé, 10% principe actif pur) (*ESCD guidelines*)
- *Dans les 12 mois suivant la toxidermie*
- Avec tous les produits récemment introduits (2 mois)
- 134 patients (48 h, 86 f, âge moyen : 51,7 ans)
- **76/134 (57.5%) avaient au moins un patch test positif**
- PEAG : 58% (26/45) (*1 réactivation*)
- DRESS : 64% (46/72)
- SSJ et NET (S.Lyell) : 23.5% (4/17)
- Pas de différence entre tests avec matériel « Chemotechnique » et préparations avec les produits apportés

	Patch tests	Prick tests	IDR
PEAG	Utile (positif dans 50 à 58% des cas)	Valeur inconnue	Valeur inconnue, pourrait être utile, tolérance inconnue
DRESS	Utile (positif dans 32% à 64% des cas). Fait <b>au moins 6 mois</b> après la disparition de l'éruption cutanée et des troubles biologiques. Avec des médicaments hautement réactifs, par ex. la carbamazépine ou la pseudoéphédrine commencer à 1%, puis si négatifs, continuer avec des concentrations plus élevées. <b>Des réactivités médicamenteuses multiples</b> à différentes classes de médicaments peuvent survenir <b>(18% à 60% des cas)</b> <sup>1,3</sup>	Valeur inconnue, valeur probablement très faible, certains cas avec réactions tardives	Valeur inconnue. Doivent être faites avec prudence dans des centres spécialisés et uniquement pour des médicaments absolument nécessaires, 6 mois après le DRESS et avec une faible causalité dans la survenue du DRESS <sup>4</sup> . Interdites avec tout médicament hautement suspect.
SJS/TEN	Peuvent être faits, bien tolérés mais ont une sensibilité faible, positifs dans 9% à 23,5% des cas.	Aucun intérêt	Dangereuses (flare up), interdites avec tout médicament hautement suspect.



# Test de provocation médicamenteuse (généralités)

- Un test négatif n'exclut pas la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'une toxidermie.
- Dans les HS immédiates et dans les HS retardées non graves, des tests négatifs sont toujours complétés par un **test de provocation** (ou de substitution) sous surveillance hospitalière
- Quelque soit le médicament elle est d'environ 90% pour les HS immédiates ou retardées
- Pour les bêtalactamines c'est environ 90% <sup>1</sup>
- Pour les Produits de contraste iodés elle varie de 37 à 100% selon les études <sup>2</sup>
- Mais pour certaines molécules : allopurinol, salazopyrine voire le paracétamol la VPN est de 0% <sup>3</sup>.
- ... et la VPN des TPO est d'environ 90% <sup>3</sup>
- Dans le DRESS, pour des médicaments indispensables peu suspects ou donnant peu d'allergie croisée avec un des médicaments suspects, **seules des équipes très spécialisées** peuvent discuter une réintroduction très lentement progressive (1 dose par semaine) sur plusieurs semaines <sup>4</sup>

1- Demoly P et al. Allergy.2010

2- Torres M et al. Allergy 2020.

3- Philips E et al. J Allergy Clin Immunol. 2019

4- Desroche T et al. Clin Exp Allergy. 2019

# Conclusion

- Les tests cutanés ne s'envisagent qu'après une enquête soigneuse précisant le phénotype de la toxidermie et ce avec une frise chronologique
- Le choix des types de test, des concentrations, les moments de lecture sont adaptés à la toxidermie initiale
- La valeur des tests dépend du type de toxidermie et du médicament testé
- Les patch tests sont peu sensibles mais très intéressants et bien tolérés dans les toxidermies graves (DRESS, PEAG surtout)
- Les prick tests sont peu sensibles mais peuvent être faits avec tous les médicaments (sauf codéine)
- Les IDR sont les plus sensibles, elles sont faites en milieu hospitalier, exclusivement avec des médicaments existant sous forme injectable. Elle explorent l'HS immédiate et l'HS retardée.
- Les tests permettent d'étudier les réactions croisées et de guider les réintroductions médicamenteuses
- Dans les HSR non graves, les tests négatifs sont complétés par des tests de provocation en milieu hospitalier

**TABLE III.** Use of delayed skin prick testing/IDT, patch testing, and systemic provocation for delayed reactions<sup>18,19,32,33\*</sup>

	Patch tests†	Prick tests	IDT‡	Systemic provocation
Maculopapular rash	Useful (positive in 10% to 40%)	Potentially useful	Potentially useful, but direct oral provocation might be indicated in low-probability situations	After negative skin test results with delayed readings in low-probability situations; NPV of 90%
Generalized eczema (contact reaction)	Useful	Potentially useful	Potentially useful	After negative delayed skin test result with delayed readings; NPV is unknown
Baboon syndrome or SDRIFE	Useful (positive in 52% to 82%)	Potentially useful	Potentially useful	After negative skin test results with delayed readings; NPV is unknown
Fixed drug eruption	Useful with <i>in situ</i> application in area of previous reaction (up to 40% positive)	Unknown	Unknown	At full dose when patch tests or repeated application test results are negative; NPV is unknown
Photosensitization	Photopatch tests with a 5-J exposure to UVA, irradiation at 48 h	No value	No value	No value without exposure to UV
AGEP	Useful; sensitivity depends on the specific implicated drug (up to 58%)	Unknown	Potentially useful	Systemic provocation of suspected drug or cross-reactive drugs is contraindicated
DRESS	Useful (positive in 32% to 64%) dependent on drug Advised 6 mo after disappearance of rash and other sequelae	Described delayed positive at 24 h but unknown utility	Delayed reading at 24 h Currently unknown safety	Systemic provocation with the highly suspected drug and cross-reactive drugs contraindicated
SJS/TEN	Low sensitivity (<30%); can be considered if there is benefit of diagnostic information obtained§	Considered contraindicated	Considered contraindicated	Systemic provocation with suspected drug is contraindicated
Drug-induced liver disease (or another single-organ phenotype)	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Low sensitivity if no cutaneous involvement	Systemic provocation with suspected drug is contraindicated

Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, Lehloenya R, Mockenhaupt M, Peter J, Pirmohamed M, Roujeau JC, Shear NH, Tanno LK, Trubiano J, Valluzzi R, Barbaud A. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):66-73.