



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Production de tests d'allergologie en PUI : retour d'expérience

Production of skin tests by a hospital pharmacy: Feedback

M. Collet*, J. Sorrieul, J. Robert, C. Folliard, C. Devys

Pharmacie à usage intérieure, institut de cancérologie de l'Ouest, Site Angers, 15, rue Boquel, 49000 Angers, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 6 juin 2019

Accepté le 12 septembre 2019

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Oncologie

Allergologie

Réaction allergique médicamenteuse

Préparation pharmaceutique de tests

cutanés

Pharmacotechnie

RÉSUMÉ

Introduction. – Au cours du suivi diagnostique et du traitement des pathologies cancéreuses, la gestion des patients peut être remise en cause suite à la survenue de réactions allergiques médicamenteuses. Depuis juin 2018, notre établissement propose des consultations d'allergologie ainsi que la réalisation des tests cutanés. Cette activité d'allergologie s'intéresse essentiellement aux thérapeutiques mises en jeu en oncologie (chimiothérapie, anticorps, immunothérapie, prémédication et produits de contraste iodé). Cet article a pour objectif de détailler la mise en place de cette nouvelle activité de production au sein de notre pharmacie à usage intérieur (PUI).

Méthode et résultats. – Médecins et pharmaciens ont, dans un premier temps, créé un modèle standardisé de recueil de données des patients afin de rendre la consultation d'allergologie efficace. Un panel de tests (choix des molécules et des dilutions) et les modalités de production ont également été déterminés. Dans un deuxième temps, les logiciels de prescription et de production ont été paramétrés et le circuit, depuis la demande de consultation d'allergologie à la réalisation des tests, a été défini.

Discussion et conclusion. – Cette activité de production de tests d'allergologie fait l'objet d'une dématérialisation de l'ensemble du circuit depuis la prescription jusqu'à la libération des seringues. La fabrication s'en trouve ainsi sécurisée. Si certains aspects du circuit restent à optimiser, cette activité est un atout dans la gestion de nos patients cancéreux car elle évite d'éliminer à tort une ligne thérapeutique. Nos efforts doivent nous amener à développer cette activité afin de proposer davantage de créneaux de consultations aux patients.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Introduction. – During the diagnostic follow-up and treatment of cancerous diseases, patient management may be called into question following allergic drug reactions. Since June 2018, our establishment has offered allergy consultations and skin tests. This allergy activity focuses on the therapeutic arsenal used in oncology (chemotherapy, antibodies, immunotherapy, premedication and iodinated contrast media). The purpose of this article is to describe in detail the implementation of this new production activity by our hospital pharmacy.

Methods and results. – Doctors and pharmacists began by creating a standardized model of patient data collection to ensure effective allergy consultations. A panel of skin tests (range of substances and dilutions) and the relevant production methods were also determined. Next, prescription and production software were configured, and the circuit was defined from the initial request for an allergy consultation through to actual testing.

Discussion and conclusion. – For this skin-test production activity, the entire circuit has been computerized, from prescription to release of syringes, thereby ensuring safety. While certain aspects of the circuit still require optimization, this activity is an asset in the management of our cancer patients since it avoids erroneous elimination of given lines of treatment. We must strive to develop this activity in order to increase the number of consultation slots for patients.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jeremy.sorrieul@ico.unicancer.fr (M. Collet).

1. Introduction

Les produits de contraste iodé et les chimiothérapies telles que les sels de platines ou les taxanes sont des molécules couramment utilisées dans le cadre du diagnostic, pour les premières, et dans le cadre du suivi et du traitement des cancers pour les secondes. Cet ensemble de thérapies est complété par les anticorps, tel que le trastuzumab ou le cétuximab, et par l'immunothérapie.

Ces molécules sont également connues pour être à l'origine de réactions allergiques [1–3] pouvant conduire à un arrêt définitif de l'utilisation du traitement avec une perte de chance thérapeutique pour le patient dans la gestion de son cancer.

En 2017 et 2018, la moitié de nos déclarations de pharmacovigilance portaient sur des réactions allergiques. Le trio « platines, taxanes et produits de contraste iodés » représente 66 % de celles-ci.

Jusqu'à présent notre établissement ne proposait pas de consultations d'allergologie. Les patients étaient orientés vers un établissement extérieur avec des délais pouvant atteindre 6 mois pour un premier rendez-vous. Pendant ce laps de temps, le plan de traitement était changé ou les cures étaient différées.

Afin d'offrir une prise en charge complète et rapide à nos patients, un allergologue a été recruté en juin 2018 à raison d'une demi-journée tous les 15 jours.

La mise en place de ces consultations s'est accompagnée de la création d'une nouvelle activité de production au sein de notre pharmacie à usage intérieur (PUI). En effet pour étayer son diagnostic, le médecin allergologue a besoin de réaliser des tests (*prick test*, *patch test* et intradermoréaction [IDR]). Ces tests viennent en complément de l'examen clinique du patient et d'une anamnèse détaillée.

Le choix des tests [4] à réaliser est fonction du mécanisme mis en jeu lors de la réaction allergique : immédiate ou retardée. Dans le cadre de réaction immédiate, des *prick test* et des IDR pourront être réalisés alors que dans le cadre de réaction retardée, des *patch tests* et des IDR pourront être mis en œuvre.

Médecins et pharmaciens ont travaillé conjointement pour définir le circuit de la prise en charge des patients (consultation, prescription, information de la PUI et production) et pour établir la liste des produits nécessaires à la réalisation des tests. Les étapes de production ont été détaillées afin de garantir la sécurité des patients et de répondre aux exigences des bonnes pratiques de préparation (BPP) [5].

Cet article présente les étapes de mise en place de cette activité d'allergologie au sein de notre établissement et de son circuit en routine.

2. Mise en place des consultations d'allergologie et de la production des tests

2.1. Création d'un recueil de données

Afin d'optimiser la consultation du médecin allergologue, un questionnaire a été paramétré dans le dossier informatique DxCare™ (Medasys) des patients. Ce questionnaire permet à l'oncologue référent du patient de colliger les données de la réaction allergique. Ce document sert de support à la consultation d'allergologie. Les items du questionnaire sont :

- histoire de la maladie ;
- allergie déjà connue ;
- antécédents médicaux et chirurgicaux ;
- intitulé du protocole de chimiothérapie ;
- description de l'incident (type de symptômes, chronologie, type de prise en charge) ;
- liste des traitements suspectés ;

- liste complète des traitements en cours ;
- évolution de l'incident suite à la prise en charge ;
- biologie réalisée dans le cadre de la réaction allergique et résultats (tryptase à 1 h, à 3 h, cytokine . . .) ;
- le traitement suspecté est-il encore nécessaire au patient ?
- existe-t-il une alternative thérapeutique à la chimiothérapie en cours ?
- voulez-vous que des molécules soient testées de façon prédictive ? Si oui, liste des médicaments à tester ;
- le patient prend-t-il des corticoïdes et/ou des antihistaminiques ?

Une fois le questionnaire complété, une demande de consultation d'allergologie (Fig. 1) est effectuée par l'oncologue référent.

À l'issue de la consultation d'allergologie puis du séjour dédié aux tests, le dossier informatisé du patient sera enrichi du compte rendu de consultation qui détaillera la conduite à tenir vis-à-vis de la molécule suspectée.

2.2. Modalité de production

Les tests d'allergologie sont préparés sous la forme de seringue de 0,5 mL ou de 1 mL. En se référant à l'article R. 5121-1 du Code de la santé publique (CSP) [6], elles rentrent dans le cadre des préparations magistrales. Ces seringues sont produites dans le respect des règles des BPP [5] afin de garantir la protection des patients et du personnel vis-à-vis de risques de contamination.

2.3. Médicaments et matériels utilisés

La production a lieu sous hotte à flux laminaire de classe A. Les seringues sont préparées à partir des solutions commerciales (injectables ou poudre à reconstituer pour solution injectable).

Aucune préparation n'est réalisée à partir de médicament apporté par le patient.

2.4. Création du panel de tests

En l'absence de tests commerciaux et d'après l'article R. 5126-8 du CSP [7], une PUI a pour mission la réalisation des préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques.

Dans ce contexte, une liste initiale des tests est établie à partir des molécules les plus pourvoyeuses de réactions allergiques et au regard des pathologies cancéreuses que nous traitons.

La liste initiale comportait les sels de platine (carboplatine, oxaliplatine et cisplatine), les taxanes (docétaxel et paclitaxel), des médicaments de prémédication (méthylprednisolone et ondansétron) et les produits de contraste iodé (iohexol, iodixanol, ioméprol et iopamidrol).

En fonction des profils des patients, cette liste a été complétée avec l'ajout d'anticorps (cétuximab, trastuzumab et pertuzumab) et l'élargissement des médicaments de prémédication (dexchlorphéniramine et ranitidine).

La production de tests pour les médicaments très onéreux se fait à partir des reliquats des flacons utilisés lors de la production des chimiothérapies. Les reliquats sont conservés selon les conditions préconisées par le fabricant ou selon des études de stabilité publiées [8]. Cette même stratégie est appliquée pour les sels de platines et les taxanes.

Les seringues sont produites et conservées selon les recommandations de dilutions du fabricant. Les concentrations très faibles de certaines dilutions (1/1000^e) ne font l'objet d'aucune donnée de stabilité. Pour cette raison, les seringues sont préparées la veille, avec une péremption limitée à 24 h.

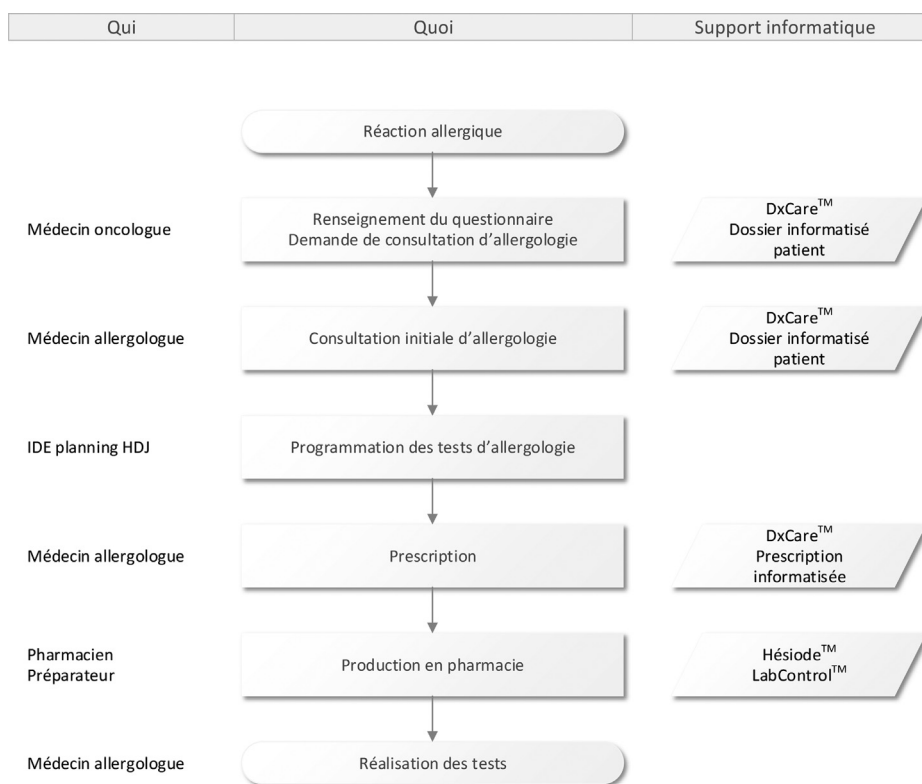


Fig. 1. Logigramme des étapes entre la réaction allergique et la réalisation de tests d'allergologie.

Pour chaque molécule (Tableau 1), nous proposons une seringue de produit pur et des seringues de dilution au 1/10^e, au 1/100^e et si besoin au 1/1000^e.

Pour chaque dilution, nous produisons par dilution en cascade des seringues de 10 mL (1 mL de produit + 9 mL de solvant) à partir desquelles une seringue de 1 mL à destination des patients est extraite. Ce volume de 1 mL permet si nécessaire la réalisation conjointe d'un *patch test*, d'un *prick test* et d'une intradermo réaction. Les volumes de 1 mL et de 10 mL ont été choisis initialement pour une raison de praticité lors de la production.

Cependant, en raison du caractère onéreux des anticorps, nous avons fait le choix de réaliser des seringues de 5 mL pour les dilutions et des seringues de 0,5 mL pour les tests. Ce dernier volume reste suffisant pour la réalisation des 3 types de tests.

Le panel de tests est amené à s'enrichir au fur et à mesure des besoins, sous réserve de la faisabilité des seringues.

2.5. Paramétrage des logiciels

Le développement de cette nouvelle activité d'allergologie a nécessité le paramétrage du logiciel DxCare™ de Médasys pour la partie prescription et dossier patient et du logiciel BP'Prep™ de la société Alma pour la partie production.

2.5.1. DxCare™

Chaque intitulé de seringue de 0,5 mL ou de 1 mL a été inscrit au livret pharmaceutique de l'établissement pour permettre une prescription informatisée des tests directement dans le dossier du patient.

2.5.2. BP'Prep™

Le logiciel BP'Prep™ se divise en deux parties :

- Hésiode™ pour la partie paramétrage des fiches de fabrication, paramétrage des produits, libération des préparations, visualisation des préparations en cours et libérées ;
- LabControl™ pour la partie production proprement dite.

La production de chaque seringue est régie par une fiche de fabrication dématérialisée qui indique les produits et les solvants à utiliser ainsi que les volumes à prélever. Les lots fournisseur des produits sont renseignés de manière informatique. La production se fait en série et un numéro de préparation est attribué à chaque lot de production.

Une étiquette est apposée sur chaque seringue. L'étiquette comporte les mentions suivantes :

- le libellé de la préparation : nom de la molécule, concentration et volume ;
- l'identité du patient (nom, prénom et numéro d'identification) pour les seringues de 0,5 mL et de 1 mL ;
- le numéro de préparation ;
- la voie d'administration ;
- les conditions de conservation ;
- la date d'expiration.

2.6. Description du circuit en routine

2.6.1. Pharmacie

Le pharmacien prend connaissance de la programmation d'allergologie, puis il consulte le dossier informatisé du patient et accède à la prescription effectuée par le médecin allergologue.

Cette prescription est retranscrite dans Hésiode™ par le pharmacien.

La production des seringues est réalisée la veille des tests et elle est assurée par les pharmaciens et/ou préparatrices. L'ensemble du personnel est formé à cette fabrication.

Tableau 1
Panel des tests cutanés.

Molécules	Concentrations	Solvant
Carboplatine	10 mg/mL (pur)	G5 %
	1 mg/mL	
	0,1 mg/mL	
	0,01 mg/mL	
Cisplatine	1 mg/mL (pur)	NaCl
	0,1 mg/mL	
	0,01 mg/mL	
	0,001 mg/mL	
Oxaliplatine	5 mg/mL (pur)	G5 %
	0,5 mg/mL	
	0,05 mg/mL	
	0,005 mg/mL	
Paclitaxel	6 mg/mL (pur)	NaCl
	0,6 mg/mL	
	0,06 mg/mL	
	0,006 mg/mL	
Docétaxel	20 mg/mL (pur)	NaCl
	2 mg/mL	
	0,2 mg/mL	
	0,02 mg/mL	
Iodixanol	270 mg/mL (pur)	NaCl
	27 mg/mL	
	2,7 mg/mL	
	350 mg/mL (pur)	
Ioméprol	35 mg/mL	NaCl
	3,5 mg/mL	
	350 mg/mL (pur)	
	35 mg/mL	
Iohexol	3,5 mg/mL	NaCl
	370 mg/mL (pur)	
	37 mg/mL	
	3,7 mg/mL	
Méthylprednisolone	20 mg/mL (pur)	NaCl
	2 mg/mL	
	0,2 mg/mL	
	0,02 mg/mL	
Ondansétron	2 mg/mL (pur)	NaCl
	0,2 mg/mL	
	0,02 mg/mL	
	0,002 mg/mL	
Ranitidine	25 mg/mL (pur)	NaCl
	2,5 mg/mL	
	0,25 mg/mL	
	0,025 mg/mL	
Dexchlorpheniramine	5 mg/mL (pur)	NaCl
	0,5 mg/mL	
	0,05 mg/mL	
	0,005 mg/mL	
Cétuximab	5 mg/mL (pur)	NaCl
	0,5 mg/mL	
	0,05 mg/mL	
	30 mg/mL (pur)	
Pertuzumab	3 mg/mL	NaCl
	0,3 mg/mL	
	21 mg/mL (pur)	
	2,1 mg/mL	
Trastuzumab	0,21 mg/mL	NaCl

L'enregistrement des lots fournisseur et des volumes prélevés en cours de production se fait dans LabControl™. Les seringues sont produites selon les fiches de fabrication et font l'objet d'un double contrôle visuel des produits et des volumes prélevés. Les seringues sont étiquetées sous la hotte, puis libérées par le pharmacien.

2.6.2. Hospitalisation en HDJ

La réalisation des tests est effectuée en HDJ afin de bénéficier de la présence d'un chariot d'urgence.

Dans la mesure du possible, les patients ayant les mêmes molécules en tests sont programmés le même jour afin de faciliter et d'optimiser la production.

3. Discussion

Les consultations d'allergologie permettent une gestion médicale globale du patient et sont un atout pour notre établissement.

Elles contribuent à conserver un maximum de lignes thérapeutiques pour le patient. Dans le cadre d'un cancer déterminé, les médecins disposent de plusieurs protocoles de chimiothérapie. Ces protocoles s'utilisent dans un ordre bien particulier défini par les sociétés savantes et les publications. C'est ce que nous appelons une ligne thérapeutique. Les médecins commencent par la première ligne qui est le protocole de référence. Dans le cas d'une réponse non satisfaisante, d'une mauvaise tolérance ou de la progression du cancer, les médecins passeront à la seconde ligne et ainsi de suite. L'équipe médicale ne revient pas à une ligne antérieure.

Lorsqu'une réaction allergique survient au décours d'une chimiothérapie, il convient, dans la mesure du possible, de l'investiguer afin de la confirmer ou de la réfuter. Si aucun test n'est effectué, le médecin pourrait décider de passer à la ligne thérapeutique suivante alors que cette dernière était peut-être très efficace contre le cancer en question.

Actuellement, notre médecin allergologue consacre une de ces deux demi-journées à la réalisation des tests. Il assure en même temps la formation auprès des infirmières afin de leur donner plus d'autonomie dans la réalisation des tests. Cette activité est vouée à se développer pour offrir plus de créneaux aux patients.

3.1. Choix du panel de tests

Bien que la littérature fait état d'un volume de 0,02 à 0,05 mL [9] pour la réalisation d'une IDR et de quelques gouttes pour les *patch tests* et les *prick test*, nous avons fait le choix de proposer des seringues de volume supérieur (0,5 mL ou 1 mL).

Ces volumes sont motivés par la réalisation technique des tests où un volume de 5–10 mL de liquide permet d'effectuer plus aisément les différentes dilutions.

Les dilutions couramment utilisées [10] sont 1/10^e, 1/100^e et 1/1000^e de la solution pure. Dans le cas de patient ayant fait une réaction violente, les tests peuvent débuter à une concentration de 1/10 000^e de la concentration pure.

Jusqu'à présent, nous entendions par concentration pure, la concentration du médicament non dilué ou juste reconstitué présent à notre livret pharmaceutique. La concentration pure est ici synonyme de concentration industrielle.

Cette définition devrait être revue dans le cadre d'un élargissement de notre panel. En effet, notre médecin allergologue nous a fait part d'un besoin de tests pour les curares. Pour ces tests, les concentrations les plus fortes sont déjà une dilution des concentrations industrielles.

La création de notre panel de tests et son élargissement possible s'appuient sur l'expertise de notre médecin allergologue.

Le panel de concentrations que nous proposons est cohérent avec la littérature [11,12] puisque nous sommes dans les mêmes ordres de grandeurs. La seringue de produit pur est utilisée pour les *patch tests* ou les *prick tests* et les seringues diluées pour les IDR.

Le médecin allergologue se réserve le droit de ne pas utiliser toutes les concentrations mises à sa disposition, s'il observe une franche réaction dès l'IDR de la plus faible des concentrations.

3.2. Une production en cours d'optimisation

Côté pharmaceutique, l'activité d'allergologie est une activité qui demande du temps (paramétrage, transcription de la prescription, production et libération) mais à forte valeur ajoutée pour le patient.

L'étape initiale de paramétrage du logiciel est longue mais indispensable et permet par la suite de sécuriser le processus. En effet,

l'ensemble des étapes de production est dématérialisé. Ainsi les lots et les dates de péremption des produits utilisés, les quantités prélevées de produits, la date de production, la date de péremption de la préparation, l'identité des préparateurs et la libération sont tracés informatiquement. La fiche de fabrication est visualisable sur un écran depuis la hotte de production.

Dans le cadre d'une campagne de production pour 2 patients :

- patient A : tests pour les 4 molécules de produits de contraste iodé (soit 4 molécules à 3 concentrations) ;
- patient B : tests pour le pertuzumab et le trastuzumab (soit 2 molécules à 3 concentrations).

Il faut compter :

- 30 min de temps pharmacien pour la transcription des prescriptions ;
- 1 h 30 à 2 h avec 2 personnes (préparateurs, pharmacien) pour l'étape de production, contrôle et libération.

Certaines étapes du processus sont difficiles à optimiser, notamment la production en tant que telle. Dans l'exemple cité ci-dessus, il y a 12 seringues de solutions mères et 28 seringues de tests à réaliser. Cette production nécessite de peler de nombreuses unités de dispositifs (seringues, bouchons, aiguilles, dispositifs de transfert) et est incompressible.

La difficulté d'optimisation est également liée à notre logiciel de production. En effet, BP'PrepTM ne dispose pas d'un module spécifique à l'activité d'allergologie. Nous nous sommes adaptés à un module existant s'appliquant à la production en série de préparations hospitalières.

Les fiches de fabrication se paramètrent une à une, et chaque seringue est prescrite et libérée une à une. Il n'y a pas de possibilité, à l'heure actuelle, de prescrire en une seule étape un package incluant les seringues de solution mère et les seringues de tests pour le patient.

Dans le but de fluidifier la production, nous avons travaillé en collaboration avec la société Alma, pour donner une plus grande autonomie aux préparatrices. Le paramétrage de l'étape de libération a été corrigé. Dans un premier temps, nous devions libérer informatiquement et en temps réel les seringues de solution mère au fur et à mesure de leur production. Dorénavant, nous pouvons utiliser une seringue de solution mère non libérée, mais double-contrôlée visuellement, pour fabriquer la dilution suivante et les seringues des patients. Dans ces situations, un message, sous la forme d'une fenêtre *pop up*, informe la préparatrice qu'elle utilise une seringue non libérée par le pharmacien.

La libération une à une des seringues se fait maintenant en fin de production par le pharmacien.

La présence d'un module spécifique pour la production des tests d'allergologie permettrait de faire évoluer cette activité. Le temps consacré aux étapes de paramétrage, de prescription, de traçabilité de la production et de libération s'en trouverait diminué et une montée en charge de cette activité pourrait être envisagée.

Consciente de l'absence d'un tel module de production, la société Alma réfléchit au développement d'un module dédié à l'allergologie.

Le module idéal de production de tests d'allergologie devrait permettre de :

- créer l'ensemble des fiches de fabrication pour une même molécule en renseignant les éléments suivants :
 - désignation et concentration du produit pur,
 - solvant utilisé,

- nombre de concentration souhaité (concentration pure + n dilutions),
- duo de seringue souhaité : 1 mL et 10 mL ou 0,5 mL et 5 mL ;
- prescrire les tests sous forme de package pour un patient donné. Par exemple, en sélectionnant le package « Carboplatine », les 3 seringues de solutions mère et les 4 seringues patient devraient s'incrémenter en une étape ;
- traçabilité de la production (enregistrement des lots utilisés et des volumes prélevés) ;
- libérer de manière globale la production.

3.3. Contrôle de la production

Nous disposons d'un spectrophotomètre UV-Raman pour doser qualitativement et quantitativement nos préparations de chimiothérapie.

Dans notre PUI, cet automate est réservé à la production de chimiothérapies mais il est capable de rendre un résultat analytique pour de nombreuses molécules médicamenteuses. Nous pourrions donc envisager de créer les gammes manquantes pour les produits de contraste et les médicaments de prémédications.

Néanmoins, il est à noter que si certaines dilutions peuvent prétendre à un contrôle analytique, d'autres dilutions sont très faibles. Le risque de confusion lors de l'identification et le pourcentage d'erreur lors du dosage pourraient impacter le rendu des résultats et rendre l'utilisation de cet automate non pertinente pour cette activité.

Nous avons souhaité une homogénéité de pratique de contrôle de la production et fait le choix d'opter pour un double contrôle visuel des produits et des volumes prélevés.

Conscient de la potentielle montée en charge de cette activité, il nous faudra réfléchir à une optimisation et à une fiabilisation du contrôle de la production. Nous pourrions envisager un contrôle assisté par caméra.

4. Conclusion

Les réactions allergiques consécutives à une administration de chimiothérapie, de produit de contraste iodé ou de prémédications sont un élément à ne pas négliger dans le suivi thérapeutique du patient. Une investigation d'allergologie permet de confirmer le diagnostic d'allergie et contribue à ne pas exclure à tort une ligne thérapeutique ou un examen d'imagerie nécessaire au suivi.

Sur le versant pharmaceutique, la préparation des tests est une activité qui nécessite du temps mais qui ne demande qu'à évoluer. Cette évolution doit passer par une optimisation de notre logiciel de production.

Les consultations d'allergologie permettent une gestion médicale globale et les difficultés rencontrées ne doivent pas nous faire perdre de vue le bénéfice pour le patient : une prise en charge dans les meilleures conditions et les meilleurs délais.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa033025>.
- [2] Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2014;24:72–9.
- [3] Thompson LM, Eckmann K, Boster BL, Hess KR, Michaud LB, Esteva FJ, et al. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions

- in breast cancer patients receiving Trastuzumab. *Oncologist* 2014;19:228–34.
- [4] Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz mL, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.047>. S67–73.
- [5] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. *Bonnes Pratiques de Préparation*; 2007.
- [6] Article R 5121-1 du Code de la Santé Publique n.d. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEX000006072665> (accessed January 25, 2019).
- [7] Article R 5126-8 du Code de la Santé Publique n.d. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006915263&cidTexte=LEGITEX000006072665&dateTexte=20141003> (accessed January 25, 2019).
- [8] Paul M, Vieillard V, Da Silva Lemos R, Escalup L, Astier A. Long-term physico-chemical stability of diluted trastuzumab. *Int J Pharm* 2013;448:101–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.039>.
- [9] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51.
- [10] 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* 2001;45:321–8, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0536.2001.450601.x>.
- [11] Ménétré S, Robert S, Demoré B. Pharmaceutical preparations for intradermal drug tests. *Pharm Technol Hosp Pharm* 2018;3:227–34, <http://dx.doi.org/10.1515/ptph-2018-0023>.
- [12] 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* 2013;68:702–12, <http://dx.doi.org/10.1111/all.12142>.