

DERMITES AUX POMMADES ANTI-HISTAMINIQUES

Par

E. SIDI, G. R. MELKI, R. LONGUEVILLE
(Paris)

Les antihistaminiques dont la gamme et les indications si variées augmentent chaque jour exposent à des intolérances cutanées qui en limitent parfois singulièrement l'emploi.

En France, où les antihistaminiques sont nés, on leur connaît quelques inconvénients d'ordre général (sommolence, troubles sanguins), quelques incidents d'ordre cutané (urticaire notamment).

C'est cependant d'Amérique qu'ont été signalés les premières intolérances cutanées bien caractérisées.

En 1947 Sulzberger (1) signale, sur 90 malades traités par antihistaminiques, 2 intolérances nettes.

Plus tard, en 1948, Strauss (5) décrit une dermite de contact de type allergique à la Pyribenzamine.

Mosko (6) cite une dermite du visage très violente après une deuxième instillation de collyre à L'Antistine. Le test épicutané était si fortement positif qu'il provoqua une véritable ulcération.

Epstein (7) signale, en 1949, une éruption « urticarienne puis eczémateuse » après une première absorption de Trime-ton. Il pose à ce sujet la question des sensibilisations de groupe.

Enfin le Néoantergan fut également incriminé par Lewin, Kelly et Schwartz (8) dans des accidents d'intolérance cutanée.

Durant cette période, en France, les manifestations cu-

tanées (urticaire, aggravation d'un eczéma) paraissaient exceptionnelles.

Mais, depuis l'utilisation de pommades aux antihistaminiques, nous avons assisté à une véritable efflorescence d'accidents cutanés que nous avons déjà signalés avec notre maître Tzanck à plusieurs reprises (9/10/11).

Sans doute chaque dermatologiste se trouve journellement en face d'intolérances pour des topiques les plus anodins, mais les sensibilités aux antihistaminiques prennent des caractères particuliers : leur fréquence, les conséquences cutanées de l'administration par voie buccale ou parentérale, la possibilité de sensibilisations croisées avec les substances du groupe Para, les phénomènes de photosensibilisation dont ils s'accompagnent leur font prendre une importance croissante.

FREQUENCE DES ACCIDENTS -

Sur 331 malades étudiés au Laboratoire des Tests épicutanés de M. Tzanck, de Mars à Septembre 1951, à l'hôpital Saint-Louis, nous avons pu déceler 37 sensibilisations aux antihistaminiques, soit 10 %.

Or ces 331 malades représentent non seulement des dermites d'origine thérapeutique mais aussi cosmétiques, vestimentaires, professionnelles, etc. . . .

Nous avons trouvé que 30 % des accidents dûs à une thérapeutique intempestive sont provoqués aujourd'hui par les antihistaminiques appliqués sur la peau.

ETUDE CLINIQUE -

Très schématiquement, on peut décrire plusieurs aspects évolutifs.

1°) *Aggravation et extension d'une lésion préexistante :*

Ces dermites prennent souvent l'aspect des intolérances au groupe Para (sulfamides, anesthésiques de synthèse, parphénylènediamine).

Appliquée localement en pommade sur un coup de soleil, une « irritation primaire », sur un prurit localisé (prurit anal), sur des gerçures ou un eczéma, la pommade antihistaminique va, chez les sujets sensibles, provoquer une aggravation de la lésion qui rougit, s'œdématie, suinte et devient prurigineuse. Les applications répétées donnent alors cette extension « en taches d'huile » si caractéristique.

Le soulagement momentané du prurit apporté immédiatement après l'application ne permet pas toujours au malade d'incriminer la pommade et l'extension se fait par application répétée de proche en proche vers la généralisation.

1° *Observation* : W 187 - Mme C... Yvonne : Eczéma aigu des mains s'étendant progressivement aux poignets puis aux avant-bras. A appliqué la pommade au Phénergan sur des gerçures et des crevasses des mains. Test épicutané positif à la Pommade.

2° *Observation* : L... Jean 27 mois - Eczéma séborrhéique du visage depuis un an avec poussées fréquentes. Traité par crème de Phénergan et sirop de Phénergan. Malgré la rareté des sensibilisations cutanées de contact chez un enfant de cet âge, nous pratiquons un test cutané au Phénergan qui s'avère fortement positif avec réactivation focale. La suppression de la thérapeutique entraîne une amélioration importante.

Parfois l'application locale, surtout si l'antihistaminique est administré concourramment par voie générale, va déclencher des lésions d'eczéma à distance notamment à type de photosensibilisation.

2°) *Lésions à distance - photosensibilisations -*

a) caractères cliniques -

La photosensibilisation retrouvée dans 20 % des cas rappelle ici des accidents cutanés aux sulfamides. Après application locale, accompagnée ou suivie d'absorption per os ou d'injections d'antihistaminiques, apparaît chez certains une dermite aigue, œdémateuse et suintante du visage, du décolleté, des mains et avant-bras.

b) évolution -

Cette dermite est généralement sévère, nécessitant parfois l'hospitalisation du malade. Elle est notoirement entre-

tenue et aggravée par l'exposition au soleil ou même à la lumière du jour.

Cependant, la notion de sensibilité à un antihistaminique ayant passé inaperçue, on a pu voir des dermites évoluer pendant des mois, l'antihistaminique étant administré per os à doses continues.

L'intolérance aux rayons solaires est le plus souvent transitoire après cessation de l'emploi de l'antihistaminique.

D'ailleurs on peut pratiquer un test cutané aux rayons ultraviolets qui renseigne sur le degré d'intolérance de la peau par la mesure de l'abaissement du seuil, et qui permet d'étudier la protection par antisolaire.

c) causes :

— La dermite aiguë des régions découvertes peut être due uniquement à l'application locale de l'antihistaminique.

Observation : W 160 — M. B... 72 ans : A déjà présenté des accidents cutanés avec poussées de dermite aiguë au visage par application de pommades anesthésiques pour prurit anal. L'application de pommade au Phénergan entraîne une forte poussée siégeant aux régions découvertes. Les tests épicutanés sont positifs à la Paraphénylènediamine, à la Novocaïne et à la pommade de Phénergan.

— A fortiori l'application locale accompagnée de la prise du médicament par voie buccale ou parentérale va déclencher des photodermes dont l'évolution, après arrêt du médicament, est souvent longue.

Observation : W 236 — Mme M... 28 ans : Eczéma des mains traité à la pommade au Phénergan. Absorption de 3 cuillerées à soupe par jour de sirop de Phénergan. Poussée de dermite aiguë avec photosensibilisation. — Test positif (tardif) au Phénergan.

3°) Généralisation.

Enfin, dans quelques cas de forte sensibilisation surtout après absorption prolongée de comprimés ou injections intramusculaires répétées, on a pu assister à une véritable généralisation de la dermite.

Observation : W 332. M. D... 38 ans : Eczéma variqueux des jambes. Application de crème de Phénergan et prise de deux comprimés par jour de Phénergan. En 8 jours se constitue une généralisation d'allure érythrodermique. Le test est positif au Phénergan, négatif aux autres substances du groupe Para.

LES PRINCIPAUX ANTIHISTAMINIQUES UTILISÉS EN DERMATOLOGIE

Depuis la naissance en France, en 1942, du premier antihistaminique l'Antergan, bientôt suivie par celle du Néointergan, un très grand nombre de produits ont été utilisés.

Seuls retiennent notre attention ceux dont l'emploi, actuellement, est préconisé sous forme de pommade en application locale.

Le Phénergan, très utilisé tant par voie cutanée (crème à 2 %) que par voie générale, dérive comme le Multergan de la Phénothiazine. Il ne dérive pas de l'aniline comme l'Antergan par exemple, cependant nous avons jugé bon de juxtaposer, sur un même tableau sa formule chimique et celle de la paraphénylènediamine et de la novocaïne, puisque l'étude chimique et étiologique par les tests cutanés nous a montré, chez certains malades des sensibilisations de groupe avec la paraphénylènediamine et la Novocaïne (Groupe « Para »).

Par contre les sensibilisations à la Pyribenzamine et à la Théphorine (Pommade à 5 %) ont été dans notre statistique des accidents isolés sans réactions de groupe.

ETUDE ETIOLOGIQUE PAR LA METHODE DES TESTS -

Certes, si parfois l'aspect de la dermite peut évoquer une origine externe thérapeutique, le diagnostic étiologique n'est posé qu'après la pratique des tests épicutanés.

Chez tous nos malades, une fois la poussée terminée et le malade en voie de guérison, nous pratiquons un bilan complet des sensibilisations.

1°) *Le test épicutané.*

Nous pratiquons le test épicutané en appliquant sur la peau du dos le produit suspecté sous forme de pommade (généralement telle qu'elle est délivrée dans le commerce).

Lu 48 heures après, le test positif se caractérise par une rougeur, de l'œdème, des vésicules au point d'application. S'y associe le pruit : c'est là un signe important.

Parfois une petite réactivation locale passagère, généralement un simple prurit viennent confirmer le diagnostic.

Signalons que nous avons retrouvé, souvent, comme pour la Novocaïne, des réactions retardées : négatif au bout de 48 heures, le test se trouve positif 72 ou même 96 heures après l'application du réactogène.

2°) *Le test par voie interne.*

Nous avons été amenés dans quelques cas pour mettre en évidence une sensibilisation per os à pratiquer un test par ingestion. La prise d'un comprimé de l'antihistaminique utilisé provoque parfois des signes généraux discrets, un petit clocher fébrile à la 4ème-5ème heure et une poussée focale le lendemain.

L'étude du seuil de sensibilisation par voie interne nous a conduit à déterminer la plus petite dose de réactogène absorbé capable d'avoir un retentissement cutané.

Cette dose peut être très petite, puisque des sixièmes dilutions homéopathiques de Phénergan ont déclenché dans certains cas des réactivations (focales le plus souvent) au niveau de la peau.

3°) *Résultats des tests.*

Dans les sensibilisations simples le réactogène le plus fréquemment rencontré a été le 3277 R.P. ou Phénergan qui est très souvent utilisé en pommade dans de nombreuses dermatoses.

Sa formule particulière¹ nous a incité à chercher les *sensibilisations croisées*.

¹ = (diméthyl amino-2-méthyl-1-éthyl) N-dibenzo-parathiazine.

n°	Nom Age	Première lésion	1 ^o contact avec le produit	Autre utilisation	Conséquences	Autres sensibilisation avec test positif
W 56	Mme U. 50 ans	Urticaire	Pommade ?	6 c.p.j. ?	Photodermite	Para
W 72	Mme C. 23 ans	Ulcère de jambe	Pommade	comprimés	Eczéma autour ulc.	Para
W 77	Mme L. 50 ans	Eczéma j. dr. Varices	Pommade	I.M.	Généralisation	o
W 93	Mr. B. 48 ans	Dermite des mains	Pommade comprimés	?	Aggr. puis Général.	Ciment - Bichr.
W 128	Mlle H. 19 ans	Eczéma du visage	Pommade	o	Aggravation	Vernis à ongles.
W 129	Mme P. 34 ans	Névrodermite	Pommade	o	Suintement	o
W 141	Mme A. 36 ans	Eczéma des chevilles	Pommade	o	Aggravation	Pénicil. Cr. Nivéa
W 160	M. B. 72 ans	Prurit anal	Pommade	o	Photodermite	Para, Novo, Nestosyl.
W 187	Mme C. 61 ans	Gerçures des mains	Pommade	o	Aggravation	o
W 188	Mme S. 49 ans	Eczéma péribuccal	Pommade	o	Aggravation	Para
W 202	M. C. 24 ans	Eczématide	Sirop	o	Eczéma suintant	Crème Nivéa
W 208	M. C. 48 ans	Eczéma des mains	?	comprimés	Aggravation	Eau de J. Bichr.
W 236	Mme M. 28 ans	Eczéma des mains	Pommade	comp. + sp.	Photodermite	o
W 248	Mlle C. 42 ans	Eczéma profes. mains	Pommade	comprimés	Photodermite	o
W 263	M. T.	Eczéma des mains	Pommade	o	Photodermite	Para
W 293	Mme C. 26 ans	Prurit du visage	Pommade	o	Extension	Novo, Percainal
W 307	Mme R. 42 ans	Irr. prim. des mains	Pommade	o	Extension aux bras	Para
W 316	Mme L. 21 ans	Ulcère de jambe	Pommade	o	Eczéma au visage	o
W 320	M. M. 69 ans	Eczéma des doigts	Pommade	o	Photodermite	Streptomycine
W 325	M. G. 46 ans	Eczéma des plis	Pommade	o	Poussée	Para. Sulfam.
W 332	M. H. 72 ans	Eczéma lich.	Pommade	o	Extension	Para
W 344	M. C. 51 ans	Eczéma des mains	?	comprimés	Poussée	o
W 345	M. V. 20 ans	Eczéma des doigts	Pommade	o	Poussée	Pyribenz. Para
W 361	M. P. 55 ans	Irr. primaire	Pommade	o	Poussée	Pénicilline
W 363	M. L. 36 ans	Coup de soleil	Pommade	o	Eczéma	o
W 373	Mme T. 50 ans	Eczéma rétroauriculaire	Pommade	comprimés	Eczéma des paup.	o
W 382	M. A. 20 ans	Eczéma lis. cuir chevelu	Pommade	Sirop	Poussée	Eau de j. Gants.
W 386	M. H. 73 ans	Eczéma des mains	Pommade	o	Photodermite	Para. Bas Nylon.
W 472	Mme F. 42 ans	Eczéma des creux poplités	Pommade	comprimés	Prurit généralisé	Novo, Percainal
98	M. L. 46 ans	Piqures d'Aoutats	Pommade	comprimés	Généralisation	Exoseptoplax
353	M. M. 43 ans	Irr. des plis de l'aine	Pommade	o	Extension	o
332	M. D. 38 ans	Eczéma variqueux jamb.	Pommade	comprimés	Généralisation	o
294	M. S. 51 ans	Irr. mécan. mains	Pommade	comp. I.M.	Extension	o
262	M. V. 46 ans	Eczéma micr. rétroauric.	Pommade	comprimés	Généralisation	o
230	M. F. 56 ans	Gerçures des mains	Pommade	-	Photosensibilis.	Para. Sulfam.
148	M. M.	Prurit du cou	Pommade	comprimés	Extension	
124	M. M. 56 ans	Piqure de Moustique	Pommade	o		



Application de pommade sulfamidée sur une petite plaie de l'avant-bras.
Autour: apparition d'un eczéma qui s'étend en « taches d'huile ». Traitement
par pommade au Phénergan : Dermite aigüe avec photosensibilisation.

a) les sensibilisations au groupe Para :

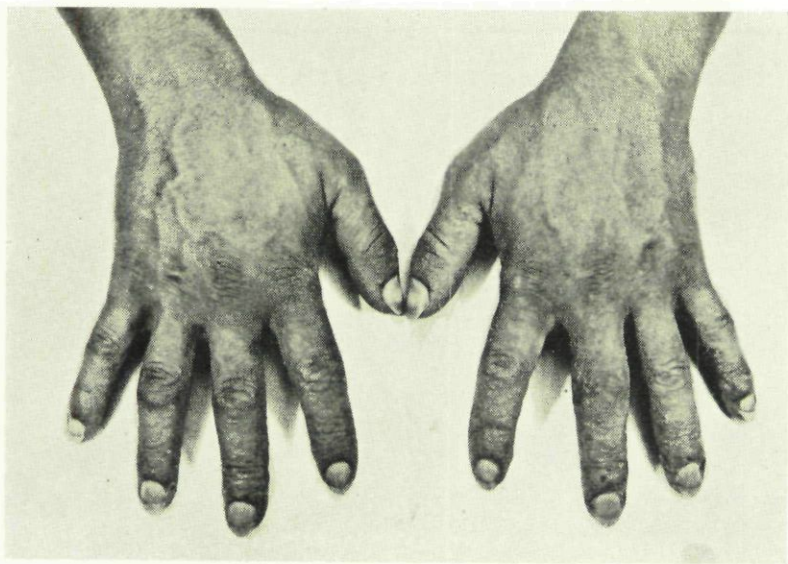
Chez 14 malades ayant présenté un test positif au Phénergan, nous avons fait pratiquer un test à la para-phénylènediamine, nous avons eu :

- 9 positifs (64 %)
- 5 négatifs (36 %)

Chez certains, cette réaction de groupe englobait également les sulfamides et la novocaïne.

Par contre, chez des malades sensibilisés à la Para, nous n'avons pas eu encore l'occasion de rencontrer un test positif au Phénergan.

Ces sensibilisations ont une grande importance. Elles per-



Eczéma professionnel des mains chez un ouvrier travaillant à la fabrication du *Phénergan*.

mettent d'expliquer la fréquence des intolérances au *Phénergan* et aussi dans une certaine mesure de les prévoir.

b) avec d'autres antihistaminiques :

Nous signalons des tests isolés positifs à la *Théphorine*, à la *Pyribenzamine* et au *Phénergan*.

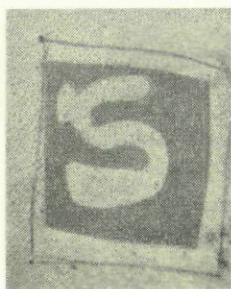
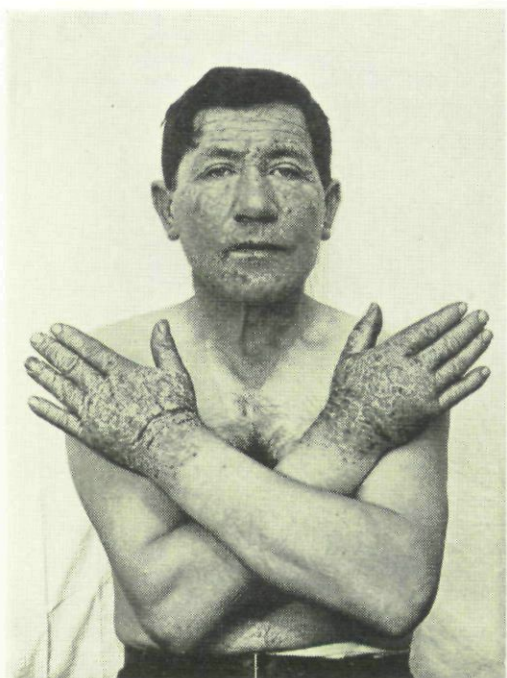
Dans un cas seulement nous avons eu chez un même malade un test positif au *Phénergan* et à la *Pyribenzamine*.

c) la sensibilité cutanée et la sensibilité par voie interne :

L'intolérance cutanée entraîne souvent une intolérance par voie interne, on peut donc prévoir qu'un sujet dont la peau est sensibilisée au groupe *Para* pourra faire une dermite par ingestion de *Phénergan*.

CONCLUSION

Les crèmes antihistaminiques sont responsables actuellement de la majorité des dermites artificielles d'origine thérapeutique.



(*A gauche*) : Eczéma des mains, du décolleté, du visage chez un cimentier. Une première localisation attribuée au ciment a été soignée par la pommade au Phénergan = 3 jours après poussée aiguë au visage. Tests épicutanés au ciment $\div$ et au Phénergan $++$.

(*A droite*) : Chez le même malade, un test à la lumière révèle un abaissement du seuil et une protection complète par l'acide paraminobenzoïque.

Dans chaque cas peut s'ajouter une intolérance par voie buccale ou parentérale, qui viendra parfois aggraver la lésion préexistante avec souvent photosensibilisation ou généralisation.

Cette intolérance peut créer une réaction de groupe aux substances à fonction amine en para.

Donc étant donné la multiplicité des indications thérapeutiques des antihistaminiques et leur efficacité incontestable par voie interne, nous pensons que l'application cutanée de pommades les contenant est à éviter au même titre que les sulfamides, les antibiotiques et les anesthésiques de synthèse.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) *Sulzberger, Marion, Baer, Levin.* « Local therapy with Pyribenzamide hydrochloride ». *J. Investigative Dermatology* 10:41, 1947.
- (2) *Epstein, Ervin.* « Dermatitis occurring during therapy with Pyribenzamide ». *Jama.* 134:782 (Juin 28) 1947.
- (3) *Harris, Coleman, Shure, Norman.* « Eczematoid dermatitis following ingestion of Pyribenzamide hydrochloride ». *J. of Allergy* 18:408 (Novembre) 1947.
- (4) *Rattner, Herbert, Graffin, Jack.* « Dermatitis due to Pyribenzamide ». *American Praction.* 2:754 (July) 1948.
- (5) *M. J. Strauss.* « Eczematous contact type allergy to Pyribenzamide ». *J. of Invest. Dermatology* 11:155 (Sept.) 1948.
- (6) *Milton, M. Mosko, Wesley, Peterson.* « Sensibilisation à l'Antistine ». *J. of Invest. Dermatology* 14:391, 1950.
- (7) *Epstein.* « Dermatitis due to antihistaminic agents ». *J. of Invest. Dermatology* 12:151, 1949.
- (8) *Levin, Kelly, Schwartz.* « Neoantergan ». *J. of Invest. Dermatology.*
- (9) *A. Tzanck, E. Sidi, G. R. Melki.* « Dermites artificielles aux crèmes antihistaminiques ». *Société de Dermatologie et Syphiligraphie* - 8 Mars 1951.
- (10) *A. Tzanck, Sidi, Mazalton, Kohen.* « Sur 2 cas de dermites au Phenergan avec photosensibilisation ». *Société de Dermatologie et Syphiligraphie* - 5 Juillet 1951.
- (11) *A. Tzanck, E. Sidi, R. Longueville.* « Consequences des sensibilisations aux crèmes antihistaminiques ». *Société d'Allergie* - Juin 1951.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.