

Sensibilisation aux médicaments topiques

Sensitization to topical drugs

A. Barbaud

Service de dermatologie, hôpital Fournier, CHU de Nancy, 36, quai de la Bataille, 54000 Nancy, France

Reçu le 5 janvier 2006 ; accepté le 11 janvier 2006

Disponible sur internet le 03 mars 2006

Résumé

La prise en charge de patients ayant développé une sensibilisation de contact à un topique médicamenteux nécessite d'interrompre le médicament suspect, de traiter le patient avec un topique cortisoné bien toléré, de pratiquer des tests épicutanés en cas d'eczéma ou des prick-tests en cas d'urticaire pour préciser si l'agent responsable est le médicament ou un excipient. Il faut informer le patient sur les évictions médicamenteuses topiques et systémiques. Pour les sensibilisations aux excipients le nom doit être donné en code INCI, utilisé sur les emballages des cosmétiques. En général il n'y a pas de contre indication à administrer un excipient par voie systémique chez des sujets qui ont une allergie de contact à ces molécules. Quand le médicament est responsable il peut y avoir accident systémique lorsque la molécule est réadministrée par voie générale. Il n'y a pas de réactions croisées entre bufexamac et diclofénac, entre salicylamide, glycol salicylate, l'acide salicylique et l'acide acétylsalicylique. Il y a réactions croisées entre les phénothiazines ; l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir. En cas de photosensibilisation il peut y avoir réactions croisées entre kétoprofène, acide tiaprofénique, fénofibrate ou des écrans solaires chimiques ; ou entre piroxicam et thiomersal. En cas de sensibilisation aux corticoïdes il faut préciser par des tests épicutanés — pouvant n'être positifs qu'après une semaine ou avec de faibles concentrations de médicament — à quelle classe (A, B, C, D1, D2) le patient est sensibilisé pour contre indiquer les corticoïdes en cause par voie topique et systémique.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The management of patients who have developed a contact dermatitis due to topical drugs requires to stop the suspected drug application, to declare, if severe, the adverse drug reaction to a center for drug safety, to treat the patient with corticosteroid ointments, to perform dermatological investigations e.g. drug patch tests in case of contact eczema and diluted prick tests in case of contact urticaria in order to determine whether the adverse drug reaction was due to excipients or to the drug itself. It is also absolutely necessary to advise the patient concerning the avoidance of topical but also systemic readministration of the responsible molecule. An excipient responsible in inducing a contact sensitization to a topical drug can also be found in cosmetics, the name of the responsible excipient has to be given to the patient under the common name but also under the INCI and/or CFTA name. When the drug itself is responsible in inducing a contact allergy it is necessary to determine if cross reactions with other drugs can occur and if the responsible molecule can induce systemic cutaneous adverse drug reactions if the drug is systemically readministered. Among NSAID there is no cross reactions between bufexamac and diclofenac, between salicylamide, glycol salicylate, salicylic acid and acetylsalicylic acid. In case of photosensitization 1) to ketoprofen or 2) piroxicam the topical and/or systemic administration of the following molecules are contraindicated with respectively 1) ketoprofen, tiaprofenic acid, fenofibrate, oxybenzone or 2) piroxicam, thimerosal. A patient sensitized to corticosteroid ointment has to be tested in order to determine which corticosteroid classes are sensitizing. The topical and systemic administrations of molecules belonging to the sensitizing classes (A, B, C, D1 or D2) have to be forbidden. In general, a contact dermatitis due to an antimicrobial drug induces a contraindication in further topical or systemic uses of the drug and to all the molecules belonging to the same class. In most of the cases there is no risk in systemically administering iodine, sulfites or excipients in a sensitized patient who had developed a contact dermatitis to topical medications.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Eczéma de contact ; Urticaire ; Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; Corticoïdes ; Anesthésiques locaux ; Aciclovir ; Bêtabloqueurs

Keywords: Contact eczema; Urticaria; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Corticosteroids; Local anaesthetics; Aciclovir; Betablockers

La prise en charge d'un patient ayant une dermatose induite par un topique médicamenteux implique [1–3] :

- d'évoquer le diagnostic pour interrompre immédiatement l'application du médicament ;
- de déclarer l'accident auprès de son centre régional de pharmacovigilance si l'effet secondaire est grave ou inattendu [1] ;
- de le traiter, en général par application de topiques cortisonés (sauf en cas de suspicion d'allergie aux corticoïdes !) ;
- à distance de l'épisode de réaliser un bilan dermatologiquel pour déterminer si la réaction était liée au(x) principe(s) actif(s) et/ou aux excipients du topique puis ;
- de rechercher d'éventuelles réactions croisées médicamenteuses ;
- de conseiller le patient vis-à-vis des prescriptions ultérieures de médicaments topiques et systémiques. En effet une sensibilisation de contact à un médicament par voie topique peut exposer le patient au risque de déclencher une dermatose généralisée si la molécule responsable ou des médicaments donnant des réactions croisées avec elle, lui sont réadministrés par voie systémique [3].

1. Manifestations cliniques des réactions aux topiques médicamenteux

Les réactions allergiques aux topiques médicamenteux sont :

- une urticaire (povidone iodée, chlorhexidine [4,5], lidocaïne [6] nécessitant de réaliser des tests ouverts et en cas de négativité des prick-tests avec le médicament dilué et les molécules susceptibles de déclencher une réaction croisée ;
- une photoallergie, évoquée devant une dermatose érythématosquameuse ou eczémateuse survenant sur les régions exposées au soleil après application d'un topique (kétoprofène, piroxicam, phénothiazines, hexamidine ou triclocarban). Elle nécessite la réalisation de photopatch tests irradiés au minimum en UVA (5 J/cm²) ;
- un eczéma localisé au site d'application d'un médicament. Il peut s'agir d'un eczéma chronique érythématosquameux comme on le voit chez les patients atteints d'ulcères chroniques des membres inférieurs [7–9] ou d'eczéma aigu qui peut être vésiculobulleux. Parfois l'eczéma prend un aspect atypique purpurique avec les salicylés ou pustuleux avec l'hexamidine ;
- les manifestations peuvent être trompeuses lorsque l'eczéma s'étend à distance de la surface traitée ou se généralise. Il faut penser au diagnostic et toujours rechercher à l'interrogatoire le site sur lequel l'eczéma s'est initialement déve-

loppé. Ces manifestations à distance du site d'application sont le plus souvent à type d'eczéma, mais elles peuvent prendre un aspect de pseudoérythème polymorphe (kétoprofène, corticoïdes [10]) ou de dysidrose. Les corticoïdes peuvent induire des lésions eczémateuses à distance sans manifestation sur le site d'application (dermatose annulaire, eczéma des plis à distance) [11].

Une population est à très haut risque de sensibilisation de contact aux topiques médicamenteux, il s'agit des patients atteints d'ulcères chroniques de jambe [7–9]. Dans une étude récente multicentrique [9], nous avons pu montrer que 73 % des 423 patients ayant eu des tests épicutanés avec une batterie de molécules pures entrant dans la composition des topiques pour ulcères de jambe, avaient au moins une sensibilisation de contact, qu'ils étaient souvent polysensibilisés et que la fréquence de sensibilisation augmentait avec la durée d'évolution de l'ulcère. Le même pourcentage de sensibilisation (72,5 %) était retrouvé dans une méta-analyse regroupant 1185 cas publiés de 1991 à 2003 [8].

2. Allergies croisées entre topiques médicamenteux

En cas d'allergie aux excipients, conservateurs, surfactants ou agents parfumés toute prescription ultérieure de topique contenant la molécule responsable est formellement contre-indiquée. Il faut informer le patient des autres sources d'exposition à cette molécule, celle-ci pouvant être utilisée pour la formulation de produits de toilette ou cosmétiques. Il faut donc éduquer le patient pour qu'il reconnaisse lors de ses achats le nom de la molécule à laquelle il est sensibilisé. Il doit connaître le nom d'usage courant (celui sous lequel il apparaît le plus souvent sur l'emballage des topiques médicamenteux ou dans la monographie Vidal) et la dénomination avec laquelle il apparaît sur les emballages des produits d'hygiène dans la liste des ingrédients selon l'International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI). Dans la majorité des cas la sensibilité de contact à un excipient n'entraîne pas de réaction lors de l'exposition ultérieure systémique à la même molécule (Tableau 1).

En cas de sensibilisation au principe actif du topique médicamenteux le patient doit être informé de la contre-indication absolue de réappliquer la molécule responsable, le nom du médicament doit être fourni en dénomination commune internationale. Les allergies croisées éventuelles doivent être recherchées par testage cutané et expliquées au patient. Si nécessaire (Tableau 1) des consignes doivent être données pour contre-indiquer l'administration systémique de toutes les molécules qui pourraient induire des réactions croisées ou une toxidermie.

Tableau 1

Sensibilisations croisées et risques de toxidermie lors de traitements systémiques chez des patients ayant une allergie de contact à un topique médicamenteux d'après [3]

Médicament	Allergies croisées	Contre-indication d'administration systémique
<i>AINS</i>		
Bufexamac	Pas avec diclofénac	Kétoprofène
Kétoprofène (photoallergie)	Photoallergies croisées avec Acide tiaprofénique Fénofibrate Oxybenzone	Acide tiaprofénique Fénofibrate
Piroxicam (photoallergie)	Thiomersal	Piroxicam
Salicylamide	Pas avec acide acétylsalicylique	
Salicylate de glycol	Pas avec acide acétylsalicylique	
Acide salicylique	Pas avec acide acétylsalicylique	
<i>Corticoïdes</i>		
Corticoïdes de classe A	Corticoïdes de classe A	Corticoïdes de classe A
Corticoïdes de classe B (budésonide)	Corticoïdes de classe B (parfois D2)	Corticoïdes de classe B
Corticoïdes de classe C	Corticoïdes de classe C	Corticoïdes de classe C
Corticoïdes de classe D1	Corticoïdes de classe D1	Corticoïdes de classe D1
Corticoïdes de classe D2	Corticoïdes de classe D2	Corticoïdes de classe D2
<i>Anti-infectieux</i>		
Aciclovir		Aciclovir, valaciclovir, famciclovir ganciclovir
Acide fusidique		Acide fusidique ?
Bêtalactamines	Bêtalactamines et céphalosporines	Bêtalactamines et céphalosporines
Érythromycine		Érythromycine ?
Imidazolés antimycosiques	Imidazolés antimycosiques	Imidazolés antimycosiques
Néomycine	Aminosides	Aminosides
<i>Anesthésiques locaux</i>		
Esters de l'acide benzoïque	Esters de l'acide benzoïque	Esters de l'acide benzoïque
Amides	Amides (à tester)	Amides (selon les tests)
<i>Autres</i>		
Chlorproéthazine	Prométhazine	Phénothiazines
Bêtabloqueurs (collyres)	Bêtabloqueurs	
5-fluorouracile		5-fluorouracile
Héparine	Héparines	Héparines
Hirudine		Dérivés d'hirudine ?
Povidone iodée		
eczéma de contact	Dérivés iodés	Non
urticaire de contact		Povidone et dérivés iodés
<i>Excipients</i>		
Alcool éthylique	Autres alcools, aldéhydes	Alcool éthylique
Aluminium		Aluminium
Ammonium quaternaires		Non ?
Éthylènediamine		Éthylènediamine (aminophylline) pipérazine
Métabisulfite de sodium	Sulfites	Non
Propylèneglycol		Non

Les risques d'allergies croisées ou de développer une toxidermie en cas d'exposition systémique aux molécules ayant donné lieu à une allergie de contact sont synthétisés dans le Tableau 1.

2.1. Imidazoles

La sensibilisation aux topiques imidazolés est très rare. Elle est plus souvent due à une hypersensibilité aux excipients (sulfites du Kétoderm®) qu'aux imidazolés eux-mêmes [12]. Les allergies croisées entre les molécules de cette classe sont fréquentes. S'il y a nécessité de prescrire un imidazolé au patient, il faut tester toutes les molécules de cette classe. Quelques cas de toxidermie ont été rapportés après prise de kétoconazole per os chez des patients sensibilisés à des topi-

ques imidazolés [13,14]. Il n'existe pas de réactions croisées entre imidazolés et ciclopiroxolamine, terbinafine, griséofuline ou amorolfine. Les sensibilisations à la ciclopiroxolamine (testée à 1 % en vaseline) sont exceptionnelles [15].

2.2. Bêtalactamines et céphalosporines

La sensibilisation de contact aux bêtalactamines et céphalosporines est surtout professionnelle. Elle expose au risque de toxidermie si ces molécules sont réadministrées par voie générale.

Les allergies croisées sont possibles entre bêtalactamines et céphalosporines des trois générations. Il faut donc chez une infirmière sensibilisée à une bêtalactamine effectuer des tests épicutanés avec toutes les classes de bêtalactamines et de cé-

phalosporines pour détecter les réactions croisées, obtenir une éviction de contact et de prise systémique de toutes les molécules auxquelles elle est sensibilisée.

2.3. Aminositides

L'allergie de contact entre les aminosides est fréquente. Un patient ayant une allergie de contact à la néomycine ou à la kanamycine doit être informé de la contre-indication d'utiliser par voie locale et systémique cette classe anti-infectieuse (néomycine, framycétine, kanamycine, gentamycine) [16].

2.4. Aciclovir

L'allergie de contact à des topiques contenant de l'aciclovir peut être liée au propylène glycol ou à l'antiviral. Des réactions croisées, probablement liées à l'existence d'un noyau commun 2-aminopurine, existent entre aciclovir, valaciclovir [17,18] et famciclovir [18]. Ce noyau est aussi retrouvé dans le ganciclovir mais est absent dans le foscarnet ou le cidofovir [18]. Une sensibilisation topique à l'aciclovir contre-indique l'administration systémique ultérieure d'aciclovir, de valaciclovir, famciclovir et ganciclovir. Le foscarnet ou le cidofovir, après tests cutanés pourraient être une alternative en cas de besoin d'antiviral systémique.

2.5. Antiseptiques

La sensibilisation à ces topiques est souvent négligée et probablement sous diagnostiquée. Dans une étude récente multicentrique, rétrospective, descriptive analysant toutes les observations déclarées en deux ans au réseau de vigilance en dermatologues, 75 cas ont pu être analysés [4]. Pour chaque dossier étaient précisés les caractéristiques cliniques des lésions, l'antiseptique en cause, les modalités d'exposition, les résultats des tests épicutanés (avec un détail des tests positifs dans 68 cas). Les antiseptiques en cause étaient les suivants : chlorhexidine (14 cas), hexamidine (20 cas), povidone iodée (14 cas), mercuriels (trois cas), Septivon® (17 cas), Cytéal® (quatre cas), Hibiscrub®, cétrimide ou Diasseptyl® dans un cas chacun. La source d'exposition était l'application thérapeutique d'un antiseptique (68 cas), professionnelle (six cas, cinq en milieu hospitalier, un éleveur de bovins), aux cosmétiques (un cas, hexamidine). L'aspect clinique était un eczéma au site d'application dans la plupart des cas, mais dans neuf cas avec l'hexamidine, il s'agissait d'un eczéma généralisé. La sensibilisation était liée aux molécules antiseptiques elles-mêmes (53 cas) ou était limitée aux excipients (22 cas), en particulier dans les 17 cas dus au Septivon®. Dans 27/75 cas (35 %) les patients présentaient une polysensibilisation de contact à des antiseptiques de classes différentes. La sensibilisation aux antiseptiques n'est donc probablement pas rare. Les sources d'exposition sont variées. Les tests épicutanés sont indispensables pour le diagnostic, pour différencier une allergie à l'antiseptique, liée aux excipients et rechercher une polysensibilisation aux topiques médicamenteux.

2.6. Collyres avec bêtabloqueurs

La sensibilisation aux bêtabloquants des collyres antiglaucmateux est de diagnostic difficile, les tests épicutanés pouvant être faussement négatifs. Il serait nécessaire de les tester en utilisant des cupules Finn Chambers® de large diamètre. L'allergie croisée entre les différents bêtabloquants est fréquente et doit toujours être recherchée [19,20]. Mais, il n'y a aucun cas rapporté de toxidermie chez un patient ayant une allergie de contact à cette classe médicamenteuse et qui aurait ensuite reçu un antihypertenseur de la même classe par voie systémique.

2.7. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

2.7.1. Arylacanoïques

Les sensibilisations au bufexamac semblent plus rares, probablement par une diminution d'utilisation des topiques qui contiennent cet AINS.

Parmi 1008 patients consécutifs testés avec le bufexamac et un autre arylacanoïque le diclofénac, 11 (1 %) avaient un test épicutané positif au bufexamac sans allergie croisée avec le diclofénac [21]. Il n'existerait pas d'allergie croisée entre bufexamac et diclofénac.

Solaraze® gel est un gel contenant du diclofénac pour traiter les kératoses actiniques. Il peut induire de sensibilisations de contact dues au diclofénac (testé à 1 %) ou à ses excipients (PEGMME 350, alcool benzylique) [22]. D'exceptionnels cas de photosensibilisation au diclofénac ont été rapportés [23].

2.7.2. Arylpropioniques dérivés de l'acide arylcarboxylique

Les allergies de contact et surtout les photoallergies aux gels contenant du kétoprofène sont fréquentes. Elles peuvent être dues aux excipients, dont les compositions parfumées, mais sont le plus souvent dues au kétoprofène lui-même. Les allergies croisées entre les arylpropioniques sont alors très fréquentes. L'eczéma est souvent très étendu, à distance du site d'application et persistant après l'arrêt du topique. Des photo-rémanences peuvent survenir dans l'année qui suit la survenue d'une photoallergie au kétoprofène sans application de topique anti-inflammatoire [24].

Les photoallergies au kétoprofène sont dues à la structure benzophénone présente dans la molécule [24–26]. Cette structure peut être retrouvée dans d'autres AINS arylcarboxyliques mais aussi d'autres classes médicamenteuses ce qui explique les fréquentes photoallergies croisées observées chez les patients photoallergiques au kétoprofène. Parmi les AINS, les photoallergies croisées sont fréquentes avec l'acide tiaprofénique, en revanche elles sont rares avec l'ibuprofène. La présence d'une structure benzophénone explique les réactions croisées avec le fénofibrate (fibrate hypolipémiant) ou de nombreux écrans chimiques solaires comme l'oxybenzone, la méxénone. Le Mexoryl SX® ou le Tinosorb® seraient bien supportés chez ces patients. Les photosensibilisations croisées dues à la présence de la structure benzophénone n'expliquent pas l'existence de réactions anormalement fréquentes chez

ces patients photosensibilisés au kétoprofène topique, au fentichlor ou au tétrachlorosalicylamide.

En cas de photosensibilisation au kétoprofène, il faut contre-indiquer :

- par voie topique et systémique parmi les AINS arylpropioniques dérivés de l'acide carboxylique le kétoprofène et l'acide tiaprofénique (a priori pas l'ibuprofène — vérifier par les photopatch tests avant autorisation) ;
- en raison de fréquentes allergies croisées le fénofibrate ;
- la plupart des écrans solaires chimiques ;
- et utiliser une crème de protection solaire d'indice élevé (> 50), à base d'écrans minéraux pour prévenir les photorémanences.

2.7.3. Oxicams

Les oxicams déclenchent des allergies de contact mais surtout des photoallergies. Des (photo)sensibilisations croisées entre les oxicams peuvent survenir. Le photométabolite sensibilisant du piroxicam est l'acide thiosalicylique

Le thiomersal (thimerosal en code INCI) appelé aussi mercurothiolate sodique est un conservateur qui peut être sensibilisant par ses fractions acide thiosalicylique et/ou mercurielle [27,28].

Un patient sensibilisé au thiomersal (thimerosal) a une contre-indication d'utilisation topique et systémique de piroxicam. Certaines études ne retrouvaient pas de photoallergies croisées entre piroxicam et d'autres oxicams, en particulier le ténoxicam [29]. Mais certaines observations récentes ont montré que les photoallergies croisées sont possibles. Donc en cas de photosensibilisation au piroxicam il faut contre-indiquer le thiomersal topique, faire des photopatch tests avec les autres

oxicams et si ces tests sont impossibles, contre-indiquer par voie topique et systémique tous les oxicams [30].

2.7.4. Salicylés

Les salicylés peuvent induire des allergies de contact prenant souvent un aspect purpurique et ou induisant des réactions à distance du site d'application. La sensibilisation aux topiques salicylés (acide salicylique, salicylamide, salicylate de glycol) n'a jamais donné lieu à des toxidermies lors de la prise ultérieure d'acide acétylsalicylique.

2.8. Corticoïdes

Les topiques cortisonés sont sensibilisants par leurs excipients (propylèneglycol, gallates) ou leurs principes actifs. La sensibilisation aux corticoïdes a été retrouvée chez 2,5 % de 7238 patients européens [31]. Parmi 423 patients atteints d'ulcères de jambe nous avons observé 7,1 % de sensibilisation au budésonide, 1,6 % au pivalate de tixocortol et 1,6 % au 17 butyrate d'hydrocortisone [9].

Les corticoïdes sont classés en cinq groupes chimiques A, B, C, D1 et D2 (Tableau 2) [31–35] qui n'ont aucun rapport avec les classes de puissance thérapeutique. Le marqueur d'allergie à la classe A de l'hydrocortisone est le pivalate de tixocortol. Le marqueur de la sensibilisation à la classe B des désonides est le budésonide. Le budésonide est composé de deux stéréo-isomères. Un de ces stéréo-isomères a une structure chimique proche de celle des désonides, l'autre une structure proche de celle des esters instables (classe D2). Une réaction positive sur le test épicutané réalisé avec le budésonide peut révéler une sensibilisation à la classe B ou à la classe D2 des corticoïdes. Le marqueur de la sensibilisation à la classe C est

Tableau 2

Classification chimique des corticoïdes d'après Goossens et al. [35]. Les composants écrits en caractères gras sont les marqueurs utilisés lors des tests allergologiques pour rechercher une sensibilisation de classe

	Caractéristiques du groupe	Composants typiques
Groupe A	Pas de méthyl substitution en C ₁₆ , pas de chaîne latérale en C ₁₇ , courte chaîne latérale possible en C ₂₁	Cloprednol Fludrocortisone acétate Hydrocortisone Méthylprednisolone Prednisolone Tixocortol pivalate
Groupe B	Fonction Cis diol ou cétone en C ₁₆ et C ₁₇ , chaîne latérale possible en C ₂₁	Budésonide (R-&S-isomère) Amcinonide Désonide Fluocinolone acétonide, Fluocinonide Halcinonide Triamcinolone acétonide
Groupe C	Méthyl substitution en C ₁₆ , pas de chaîne latérale en C ₁₇ , chaîne latérale possible en C ₂₁ , estérifié en C ₂₁	Aclométhasone, Bétaméthasone , clobétasol, cortivazol, dexaméthasone, diflucortolone, fluméthasone pivalate, fluocortolone, halométhasone
Groupe D1	Méthyl substitution en C ₁₆ , chaîne latérale ester en C ₁₇ , et souvent aussi en C ₂₁	Aclométhasone-17,21-dipropionate Bétaméthasone dipropionate, betaméthasone-17-valérate, béclométhasone, clobétasol propionate, fluticasone propionate, mométhasone furoate,
Group D2	Pas de méthyl substitution en C ₁₆ , chaîne latérale ester en C ₁₇ , chaîne latérale possible en C ₂₁)	Hydrocortisone acéponate, hydrocortisone acétate, hydrocortisone butéprate, 17 butyrate d'hydrocortisone , méthylprednisolone acéponate, prednicarbate, 17 propionate de méthylprednisone.

la bêtaméthasone. La classe D est maintenant subdivisée en deux sous-classes ne donnant qu'assez rarement des réactions croisées entre elles : la classe D1 des esters stables marquée par l'acétométhasone-17,21-dipropionate et la classe D2 des esters instables dont le marqueur est le 17 butyrate d'hydrocortisone. Le pivalate de tixocortol et le budésonide appartiennent à la batterie standard des tests épicutanés [32].

Le diagnostic d'allergie de contact aux corticoïdes peut être difficile. La dermatose est souvent trompeuse puisque la plupart du temps il s'agit d'un eczéma qui persiste ou s'aggrave chez un patient eczémateux traité par corticoïdes. Il faut donc penser à ce diagnostic. Il peut s'agir d'un pseudoérythème polymorphe [10], d'une dermatose annulaire ou des plis, développée à distance du site d'application [11]. La sensibilité des tests épicutanés peut être meilleure quand les corticoïdes sont dilués dans l'alcool plutôt que dans la vaseline. En cas de négativité des tests épicutanés, il peut être nécessaire :

- de faire des lectures tardives à une semaine, la positivité des tests pouvant être retardée [36] ;
- de diluer les corticoïdes, seules des concentrations très basses sensibilisantes mais non anti-inflammatoires sont parfois nécessaires pour révéler l'hypersensibilité [37,38] ;
- puis de faire des tests d'applications répétées qui sont parfois les seuls capables de révéler la sensibilisation [11].

Il existe des sensibilisations croisées entre les molécules d'une même classe ou d'une même sous-classe chimique. Les molécules appartenant aux classes sensibilisantes sont formellement contre-indiquées par voie topique et systémique, la réadministration par voie générale de molécules de la classe en cause se soldant dans tous les cas par le déclenchement d'une toxidermie pouvant être sévère. De plus il existe des réactions associées (peut être par anomalie portant sur le métabolisme des alcools et aldéhydes par déficit en aldéhyde déshydrogénase) entre allergie aux corticoïdes ayant une fonction aldéhyde et la sensibilisation à l'alcool éthylique [39].

2.9. Phénothiazines

La sensibilisation à des topiques contenant des phénothiazines comme la chlorproéthazine ou la prométhazine peut induire des allergies de contact photoaggravées ou des photoallergies [40]. Elles peuvent également induire des photosensibilisations rémanentes. La sensibilisation de contact à la chlorproéthazine s'accompagne souvent d'une photoaggravation et de photoallergies croisées avec la chlorpromazine et la prométhazine. Les photoréactions croisées sont très fréquentes entre les phénothiazines. Une sensibilisation à la chlorproéthazine impose donc de rechercher une photoallergie associée avec les autres phénothiazines ou contre indique la prescription ultérieure topique et systémique de toutes les molécules de cette classe. Les phénothiazines ont des indications très variées (myorelaxante, antihistaminique, neuroleptique) mais d'autres indications sont possibles par exemple la méto-

pimazine est une phénothiazine utilisée pour ses propriétés antiémétiques.

2.10. Anesthésiques locaux

Des anesthésiques locaux peuvent être contenus dans des topiques anesthésiants ou des préparations antihémorroïdaires. Ce groupe est composé des esters (benzocaïne, butoforme, butocaïne, procaine), des amides (lidocaïne, mepivocaïne, prilocaïne, bupivacaïne, étidacaïne, ropivacaïne, dibucaïne) et des amides à noyau thiophène (alphacaïne, articaïne).

Les esters sont plus souvent en cause dans les allergies de contact. La crème EMLA[®] comprend de la lidocaïne et de la prilocaïne. Elle peut induire des réactions de contact non allergiques (pâleur, douleur, œdème, irritation, purpura). Plusieurs cas d'allergie de contact aux anesthésiques locaux qui entrent dans sa composition ont été rapportés [41]. Nous avons observé le premier cas d'urticaire de contact à la lidocaïne contenue dans la crème EMLA[®], sans réaction croisée avec les autres anesthésiques locaux [6].

Les allergies croisées entre esters sont fréquentes, celles entre amides sont imprévisibles et doivent être recherchées par les tests. Il ne semble pas exister de réactions croisées entre amides et esters.

En cas d'allergie de contact à un anesthésique local il est préférable de contre-indiquer l'administration topique, sous-cutanée ou systémique des molécules de la classe sensibilisante.

Références

- [1] Barbaud A, Trechot P, Schmutz JL. Pharmacovigilance des accidents cutanés de contact aux médicaments. *Ann Dermatol Venerol* 1997; 124:474–5.
- [2] Barbaud A. Les allergies médicamenteuses de contact. Actualités et conseils vis-à-vis des prescriptions de médicaments administrés par voie générale. *Rev Fr Allergol* 1999;39:301–10.
- [3] Barbaud A. Réactions cutanées aux médicaments topiques. *Rev Prat* 2000;50:1324–7.
- [4] Barbaud A, Vigan M, Delrous JL, et al. Caractéristiques de l'allergie de contact aux antiseptiques déterminées à partir de 75 cas analysés par le réseau Revidal de dermatoallergovigilance. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:962–5.
- [5] Garvey LH, Roed-Petersen J, Husum B. Anaphylactic reactions in anesthetised patients—four cases of chlorhexidine allergy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:1290–4.
- [6] Waton J, Boulanger A, Trechot PH, Schmutz JL, Barbaud A. Contact urticaire from EMLA cream. *Contact Dermatitis* 2004;51:284–7.
- [7] Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Weber M, Schmutz JL. Eczéma de contact et ulcères de jambe : à propos de 359 bilans. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:131–5.
- [8] Machet L, Couhe C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant G. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975–2003. *Br J Dermatol* 2004;150:929–35.
- [9] Barbaud A, Collet E, Le Coz C, Meaume S, Gillois P. Sensibilisation de contact dans les ulcères de jambes : évaluation d'une batterie spécialisée de tests épicutanés par une étude multicentrique chez 423 patients. *Ann Dermatol Venerol* 2004;131:s33–ss4.
- [10] Stingini L, Caraffini S, Assalve D, et al. Erythema-multiforme-like contact dermatitis from budesonide. *Contact Dermatitis* 1996;34:154–5.

- [11] Weber F, Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Danchin A, Schmutz JL. Unusual clinical presentation in a case of contact dermatitis due to corticosteroids diagnosed by ROAT. *Contact Dermatitis* 2001;44:105–6.
- [12] Doooms-Goossens A, Matura M, Drieghe J, et al. Contact allergy to imidazoles used as antimyototic agents. *Contact Dermatitis* 1995;33:73–7.
- [13] Fernandez L, Maquiera E, Rodriguez F, et al. Systemic contact dermatitis from miconazole. *Contact Dermatitis* 1996;34:217.
- [14] Van Dijke C, Veerman FR, Haverkamp HC. Anaphylactic reactions to ketoconazole. *BMJ* 1983;287:1673.
- [15] Foti C, Diaferio A, Bonamonte D. Allergic contact dermatitis from ciclopirox olamine. *Australas J Dermatol* 2001;42:145.
- [16] Rudzki E, Rebandel P. Cross-reactions with 4 aminoglycoside antibiotics at various concentrations. *Contact Dermatitis* 1996;35:62.
- [17] Lammintausta K, Makela L, Kalimo K. Rapid systemic valaciclovir reaction subsequent to aciclovir contact allergy. *Contact Dermatitis* 2001;45:181.
- [18] Vernassiere C, Barbaud A, Trechot PH, Weber-Muller F, Schmutz JL. Systemic acyclovir reaction subsequent to acyclovir contact allergy: which systemic antiviral drug should then be used? *Contact Dermatitis* 2003;49:155–7.
- [19] Tabar AI, Garcia BE, Rodriguez A, Quirce S, Olaguibel JM. Etiologic agents in allergic contact dermatitis caused by eyedrops. *Contact Dermatitis* 1993;28:50–1.
- [20] Carriere M, Giordano-Labadie F, Schwarze HP, Loche F, Bazex J. Difficulties in the interpretation of patch test reactions to ophthalmic β -blockers. *Contact Dermatitis* 1998;39:319–20.
- [21] Barbaud A, Trechot P, Aublet-Cuvelier A, Reichert-Penetrat S, Schmutz JL. Bufenamac and diclofenac: frequency of contact sensitization and absence of cross-reactions. *Contact Dermatitis* 1998;39:272–3.
- [22] Kleyn CE, Bharati A, King CM. Contact dermatitis from 3 different allergens in Solaraze gel. *Contact Dermatitis* 2004;51:215–6.
- [23] Montoro J, Rodriguez M, Diaz M, Bertomeu F. Photoallergic contact dermatitis due to diclofenac. *Contact Dermatitis* 2003;48:115.
- [24] Baudot S, Milpied B, Larousse C. Kétoprofène et effets secondaires cutanés : bilan d'une enquête sur 337 notofications. *Thérapie* 1998;53:137–44.
- [25] Le Coz CJ, Bottlaender A, Scrivener JN, et al. Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid : cross-reactivity study in 12 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1998;38:245–52.
- [26] Durbize E, Vigan M, Puzenat E, Girardin P, Adessi B, Desprez PH, et al. Spectrum of cross-photosensitization in 18 consecutive patients with contact photoallergy to ketoprofen: associated photoallergies to non-benzophenone-containing molecules. *Contact Dermatitis* 2003;48:144–9.
- [27] Stingeni L, Lopomarda V, Lisi P. What risk of piroxicam photodermatitis in thimerosal-positive patients? *Contact Dermatitis* 1996;34:60–1.
- [28] Gonçalo M, Figueiro A, Gonçalo S. Hypersensitivity to thimerosal: the sensitizing moiety. *Contact Dermatitis* 1996;34:201–3.
- [29] Gonçalo M, Figueiredo A, Tavares P, Ribeiro CA, Teixeira F, Baptista AP. Photosensitivity to piroxicam: absence of cross-reaction with tenoxicam. *Contact Dermatitis* 1992;27:287–90.
- [30] Trujillo MJ, de Barrio M, Rodriguez A, Moreno-Zazo M, Sanchez I, Pelta R, et al. Piroxicam-induced photodermatitis. Cross-reactivity among oxicams. A case report. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:133–6.
- [31] Doooms-Goossens A, Andersen KE, Brandao FM, et al. Corticosteroid allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis* 1996;35:40–4.
- [32] Isaksson M, Brandao FM, Bruze M, Goossens A. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. ESCD and EECDRG. European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000;43:41–2.
- [33] Whitmore E. Delayed systemic allergic reactions to corticosteroids. *Contact Dermatitis* 1995;32:193–8.
- [34] Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000;55:698–704.
- [35] Goossens A, Matura M, Degreef H. Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis* 2000;65:43–5.
- [36] Isaksson M, Bruze M. Late patch-test reactions to budesonide need not be a sign of sensitization induced by the test procedure. *Am J Contact Dermat* 2003;14:154–6.
- [37] Isaksson M, Bruze M, Lepoittevin JP, Goossens A. Patch testing with serial dilutions of budesonide, its R and S diastereomers, and potentially cross-reacting substances. *Am J Contact Dermat* 2001;12:170–6.
- [38] Isaksson M, Bruze M, Goossens A, Lepoittevin JP. Patch-testing with serial dilutions of tixocortol pivalate and potential cross-reactive substances. *Acta Derm Venereol* 2000;80:33–8.
- [39] Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Schmutz JL. Comment tester les allergies de contact à l'alcool éthylique ? *Ann Dermatol Vénéréol* 2000;127:484–7.
- [40] Barbaud A, Collet E, Martin S, Granel F, Trechot P, Lambert D, Schmutz JL. Contact sensitization to chlorproethazine can induce persistent light reaction and cross-photoreactions to other phenothiazines. *Contact Dermatitis* 2001;44:373.
- [41] Van den Hove J, Decroix J, Tennstedt D, Lachapelle JM. Allergic contact dermatitis from prilocaine, one of the local anaesthetics in EMLA cream. *Contact Dermatitis* 1994;30:239.