

Les allergies médicamenteuses de contact. Actualités et conseils vis-à-vis des prescriptions de médicaments administrés par voie générale

A. BARBAUD

RÉSUMÉ

Une allergie de contact peut se compliquer de réactions cutanées et/ou allergiques généralisées si la molécule à laquelle le patient est sensibilisé est réadministrée par voie systémique. Cette réactivation peut se traduire par une dermatose de contact systémique comme un eczéma généralisé, un syndrome Babouin, une dyshidrose, un exanthème maculo-papuleux... Il peut également s'agir d'une réactivation d'un eczéma de contact (flare-up). Ces phénomènes ne sont pas observés avec tous les médicaments. Ils ont été rapportés avec les corticoïdes, le kétoprofène, les oxicams, les antibiotiques, les anti-mitotiques, l'héparine, l'aciclovir, le propacétamol. Des sensibilisations aux excipients médicamenteux peuvent aussi entraîner ces dermatoses de contact systémiques. Une sensibilisation à l'acide thiosalicylique du thiomersal peut prédisposer à développer une photosensibilisation au piroxicam. Dans cet article une revue de la littérature de ces allergies de contact favorisant la survenue de toxidermies est faite, pour conseiller au mieux les patients ayant une allergie de contact à des topiques médicamenteux, que ce soit par sensibilisation au principe actif ou aux excipients. Les allergies croisées en raison de parentés structurales chimiques entre différents médicaments et/ou excipients sont également envisagées.

MOTS-CLÉS : Allergie de contact médicamenteuse. – Toxidermie. – Allergie de contact systémique. – Médicament. – Excipients. – Tests cutanés médicamenteux.

SUMMARY

Drug-induced contact dermatitis: an update and advice concerning the prescriptions of systemic drugs. – Drug contact dermatitis can induce a systemic cutaneous adverse drug reaction following systemic challenge with the drug. Clinical features of systemic contact allergy are various *e.g.* generalized eczema, Baboon syndrome, pompholyx, maculopapular rash... Systemic challenge with the drug responsible can also induce reactivation of contact eczema (flare-up). Systemic contact dermatitis has been described for example with corticosteroids, imidazoles, anti-metabolites, heparin, aciclovir or propacetamol. Thimerosal-positive patients, if sensitized to thiosalicylic acid (one of the sensitizing moieties of this preservative) have a high risk of developing a photosensitization to piroxicam. A review of the literature concerning contact dermatitis due to drugs, cross-reactions between drugs with chemical similarities and the risk of inducing systemic contact dermatitis with drugs is preserved. Knowledge about the risk of systemic contact dermatitis due to the excipients or the drug itself is important to keep in mind to advise the patients who have previously developed drug-induced contact dermatitis.

KEY-WORDS : Drug contact allergy. – Cutaneous adverse drug reaction. – Systemic contact dermatitis. – Drug. – Excipients. – Drug skin tests.

Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Hôpital Fournier, 36, quai de la Bataille, 54000 NANCY.

Tirés à part : Dr A. Barbaud, adresse ci-dessus.
E-mail: a.barbaud@chu-nancy.fr

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** (4), 301-310.

Un patient ayant une allergie de contact à un topique médicamenteux peut parfois présenter une dermatose systémique de contact et/ou une toxidermie si la molécule ayant entraîné la réaction locale est réadministrée par voie systémique. Ces réactivations peuvent se manifester sous différents aspects cliniques. Parmi les dermatoses de contact systémiques, Menné et coll. [1] individualisent l'eczéma dyshidrosique, le syndrome Babouin, la dermite flexurale, le flare-up, l'eczéma généralisé et certains exanthèmes maculopapuleux. La revue de la littérature fait apparaître que d'autres manifestations ont parfois été rapportées comme un érythème pigmenté fixé, un érythème polymorphe ou des manifestations anaphylactiques [2]. Les dermatoses systémiques [1] et certaines toxidermies [3] peuvent être dues à des mécanismes immunitaires d'hypersensibilité cellulaire retardée. L'eczéma de contact est lui aussi dû à des mécanismes d'hypersensibilité cellulaire retardée dans lesquels l'haptène médicamenteux est présenté par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) et stimule de façon spécifique des cellules T. Pour qu'une réactivation systémique d'une dermatose de contact survienne il faut que des cellules T sensibilisées, mémoires puissent reconnaître le médicament administré par voie systémique soit parce que ce médicament diffuse dans la peau et induit une réactivation *in situ* de la sensibilisation, soit parce qu'il existe des cellules T circulantes-mémoires capables de reconnaître l'haptène présenté par une CPA puis de migrer vers la peau, exprimant par exemple le *cutaneous lymphocyte antigen* (CLA+) pour induire une réponse cutanée généralisée. Il n'existe malheureusement à l'heure actuelle aucun test *in vitro* fiable capable de façon spécifique et sensible de déterminer si un sujet possède ce type de cellules T pouvant induire une réponse systémique lorsque le médicament est réadministré par voie générale.

Devant une sensibilisation à un topique médicamenteux pour conseiller le patient et faire progresser nos connaissances quant au lien pouvant exister entre sensibilisations de contact et systémique aux médicaments, il est nécessaire de : 1) déclarer l'observation auprès de son Centre Régional de Pharmacovigilance [4] ; 2) faire un test épicutané, aux concentrations adéquates avec le topique en cause ; 3) faire le détail du test épicutané positif en testant séparément le produit actif et les différents produits actifs associés, excipients et conservateurs ; 4) en cas de test positif à un des composants de conseiller le patient vis-à-vis de ses prises médicamenteuses ultérieures, en

tenant compte des sensibilisations de classes chimiques médicamenteuses, des éventuelles parentés chimiques entre des familles ayant pourtant des activités thérapeutiques différentes.

ALLERGIES AUX TOPIQUES IMIDAZOLES

L'allergie aux topiques contenant des imidazolés peut être liée aux excipients (sulfites dans le Ketoderm® crème) ou à l'imidazolé lui-même. Ces sensibilisations demeurent rares. L'analyse des structures chimiques de ces antimycosiques explique en grande partie la fréquence des allergies croisées au sein de la famille des imidazolés [5].

Devant une sensibilisation de contact aux imidazolés faut-il contre-indiquer les imidazolés *per os* ? Un cas de dermatose de contact systémique est rapporté après utilisation de miconazole (Daktarin® solution orale) [6]. Van Dijke [7] a rapporté deux cas d'accidents anaphylactiques après prise de kétoconazole *per os* (Nizoral®), avec dans un cas des antécédents d'eczéma de contact au miconazole. Garcia-Bravo [8] a rapporté un eczéma généralisé après la première cure de Nizoral® chez un patient qui antérieurement avait été traité par des imidazolés topiques. Les tests épicutanés étaient positifs au kétoconazole et au bifonazole.

Faut-il aller jusqu'à contre-indiquer la prise de métronidazole (Flagyl®) ? Izu [9] signale une allergie de contact au tioconazole avec tests épicutanés positifs à cet imidazolé antimycosique mais aussi avec le métronidazole.

ALLERGIES DE CONTACT AUX ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent entraîner des allergies de contact. Elles peuvent être fort sévères avec certaines classes et s'accompagner de manifestations à distance du site d'application du topique anti-inflammatoire. Les allergies croisées au sein d'une famille sont fréquentes [10].

Allergies aux acides arylacanoïques

Les acides arylacanoïques comprennent entre autre le diclofénac et le bufexamac. La fréquence de sensibilisation au bufexamac est sous-estimée par les enquêtes dermato-allergologiques. Elle varie de 1% (11/1008 patients) [11], à 4% (sur

500 patients) et va jusqu'à 5,7 % (8/141 patients) [12]. Cette sensibilisation, avec une prépondérance féminine est souvent méconnue du patient. L'allergie au bufexamac contre-indique-t-elle la prescription de diclofénac ? Sur 1008 patients testés avec les deux arylacanoïques, 11 étaient sensibilisés au bufexamac, et un autre patient avait un test épicutané positif au diclofénac. Aucune allergie croisée n'a été observée entre bufexamac et diclofénac. Dans cette même étude, un patient ayant eu deux poussées urticariennes après une administration intramusculaire de diclofénac avait des tests épicutanés négatifs pour le bufexamac et le diclofénac [11].

Allergies et photoallergies de contact au kétoprofène

Les photoallergies au kétoprofène (classe des arylpropioniques) des topiques anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être sévères. Elles peuvent induire des eczémas de contact sur le site d'application voire à distance. Des aspects de pseudo-érythème polymorphe ont également été décrits. Ces eczémas sévères peuvent apparaître après l'arrêt des applications. Ils peuvent être prolongés et persister plusieurs jours (en moyenne 16 jours sur l'analyse de 337 cas) [13], voire trois semaines après l'arrêt d'application du topique anti-inflammatoire. Les sensibilisations de contact peuvent être photoaggravées. Chez un grand nombre de patients il n'existe qu'une photosensibilisation au kétoprofène sans allergie de contact associée [13]. L'exposition solaire et l'occlusion prédisposent à la sensibilisation. Devant une sensibilisation à un topique contenant du kétoprofène il faut rechercher une sensibilisation aux conservateurs, excipients et essences parfumées qu'il contient et rechercher une sensibilisation et une photosensibilisation au kétoprofène. Jeanmougin et coll. [14] ont signalé la fréquence des photoallergies croisées entre kétoprofène, fénofibrate et oxybenzone. Ces photoallergies paraissent liées à la présence de la structure benzophénone dans leur formule. Cette benzophénone ou des structures chimiques voisines retrouvées dans d'autres molécules : oxybenzone, fénofibrate, acide tiaprofénique expliquent les photoallergies croisées entre ces molécules. Sur 12 patients ayant une photosensibilité au kétoprofène testé à 1 % dans la vaseline, une photosensibilité a été retrouvée chez 12/12 à l'acide tiaprofénique, 9/12 à la benzophénone non substituée, 8/12 au fénofibrate et 3/12 à l'oxybenzone. Par contre il n'existait pas de photoallergie croisée entre kétoprofène et les acides arylpro-

pioniques suivants : alminoprofène, fénoprofène, flubiprofène, ibuprofène ou naproxène [15]. Devant une photosensibilisation au kétoprofène il est licite de déconseiller au patient la prise systémique ultérieure de kétoprofène, d'acide tiaprofénique et de fénofibrate.

Une **sensibilisation ou photosensibilisation** topique au **piroxicam** contre-indique l'administration *per os* des oxicams.

D'autres molécules peuvent poser le problème d'une prescription médicamenteuse chez un patient ayant une sensibilisation de contact :

La sensibilisation au Neuriplège®, comportant du paracymène et de la chlorproéthazine n'est pas exceptionnelle. Elle est le plus souvent due à la chlorproéthazine. La prométhazine contenue dans le Phénergan® peut induire un eczéma de contact, une photoallergie ou un eczéma endogène. En cas de sensibilisation à la chlorproéthazine ou à la prométhazine il est prudent de déconseiller la prescription ultérieure de **phénothiazines**.

Les sensibilisations de contact à la **Percutalgine®** peuvent être violentes. Dans les cas que nous avons observés elles étaient dues à une allergie de contact au salicylamide et au salicylate de glycol. Il n'y avait pas d'allergie de contact à l'acide acétylsalicylique et la prise d'Aspirine *per os* était bien tolérée.

L'acide salicylique peut être irritant mais Rudzki et coll. [16] ont rapporté 5 cas d'eczéma de contact dus à l'acide salicylique, avec une tolérance orale conservée pour l'acide acétylsalicylique.

ALLERGIE DE CONTACT AUX CORTICOÏDES LOCAUX

La sensibilisation aux corticoïdes peut être liée aux excipients (acide sorbique, propylène glycol, sorbitan sesquioléate...), aux antibiotiques associés (néomycine), aux antiseptiques associés (clioquinol) ou aux corticoïdes eux-mêmes. Signalons un cas d'urticaire de contact et bronchospasme rattachés à une allergie à un émulsifiant le sorbitan sesquioléate contenu dans un topique cortisoné [17].

L'allergie de contact aux corticoïdes est parfois de diagnostic difficile. Il s'agit le plus souvent d'un eczématisation d'une dermatose pré-existante ou d'un eczéma paraissant résister aux thérapeutiques cortisonées. Des manifestations de pseudo-dermites séborrhéiques ont été également rapportées. Cette sensibilisation est fréquente chez les patients atteints d'ulcères de

Tableau I. – Classification chimique des corticoïdes d'après Dooms-Goossens A. et coll. [18].

<i>Classes chimiques des corticoïdes</i>
A : Hydrocortisone, tixocortol, prédnisolone.
B : Acétonides : désenide, budésenide, triamcinolone, amcinonide.
C : Bétaméthasone, dexaméthasone, désosyméthasone, fluocortolone.
D : Esters :
1) hydrocortisone - 17 - butyrate ;
2) clobétasol propionate, clobétasone butyrate ;
3) bétaméthasone - valérate, bétaméthasone - dipropionate ;
4) carbonates (prednicarbate) ;
5) carboxylates (fluocortinbutyl, aclométhasone dipropionate) ;
6) autres : mométhasone furoate...

jambe chez lesquels elle peut se traduire par un eczéma péri-ulcéreux ou un retard de cicatrisation [18, 19]. Les allergies aux corticoïdes en spray peuvent se traduire par une stomatite de contact, un eczéma des paupières, du nez et des joues ou par un eczéma généralisé. Elles peuvent être associées à un bronchospasme [20].

Une étude multicentrique européenne EECDRG sur l'allergie aux corticoïdes locaux [18] a retrouvé parmi 7238 patients testés, une fréquence de 2,5 % de sensibilisation aux corticoïdes locaux [21]. Cette étude a confirmé les données cliniques et chimiques établies en 1995 [18] qui portaient sur les allergies croisées au sein d'une classe chimique des corticoïdes. Les corticoïdes sont répartis en 4 classes chimiques A, B, C et D (tableau I). Ces classes n'ont aucun lien avec les classes de puissance thérapeutique des corticoïdes. Dans la plupart des cas, les allergies sont diagnostiquées pour la classe A par un test positif au pivalate de tixocortol (à 1 % dans la vaseline), pour la classe B par un test positif au budésenide (à 0,1 % dans la vaseline) et pour la classe D par des tests positifs au 17 butyrate d'hydrocortisone (à 1 % dans l'alcool), voire au budésenide. La bétaméthasone pourtant très largement utilisée en Europe paraît donc peu allergisante [18].

Les corticoïdes pourraient être sensibilisants par la formation d'un métabolite de type α -cétoaldéhyde [23]. La fonction hydroxyle en position 21 de certaines molécules corticoïdes peut en effet être oxydée par l'intermédiaire d'une deshydrogénase. Une étude récente a montré que des tests épicutanés avec des cortico-aldéhydes étaient positifs chez des sujets sensibilisés aux corticoïdes. La sensibilisation aux corticoïdes est parfois associée à une allergie aux alcools. Le métabolisme

des alcools passe aussi par la formation d'aldéhydes par l'intermédiaire d'enzymes de type deshydrogénase. Un déficit enzymatique portant sur les deshydrogénases pourrait favoriser la sensibilisation à certains corticoïdes [23].

Les tests épicutanés doivent être lus impérativement à 48 heures, 96 heures et si négatifs, également à une semaine. Des travaux récents laissent à penser que la concentration des corticoïdes dans le matériel de test doit parfois être diminuée bien en deçà de 1 %, pour révéler une sensibilisation [22].

Une allergie de contact à une classe des corticoïdes locaux contre-indique la prescription des corticoïdes de la même classe pour administration systémique car ceci expose à la survenue, quasi constante, d'une toxidermie parfois sévère [24, 25].

Il est donc important de tester tout patient ayant une allergie de contact aux corticoïdes pour déterminer à quelle(s) classe(s) le sujet est sensibilisé pour le conseiller au mieux pour les prescriptions ultérieures de topiques locaux cortisonés mais également pour l'administration d'une corticothérapie générale.

ALLERGIES DE CONTACT AUX TOPIQUES ANTIBIOTIQUES

Des sensibilisations professionnelles aux *bêta-lactamines*, y compris aux céphalosporines peuvent survenir en milieu industriel pharmaceutique ou hospitalier. Des toxidermies sont alors fréquentes chez ces patients lorsque des bêta-lactamines ayant une parenté chimique leur sont administrées [26].

La sensibilisation à la Fucidine® topique peut être due aux excipients (la lanoline de la pomade) ou à l'acide fusidique lui-même qui est un antibiotique peu sensibilisant [27, 28].

Valsecchi et coll. [29] ont publié un cas d'eczéma du visage par sensibilisation à l'érythromycine base testée à 3 %. Par prudence dans les cas qui demeurent exceptionnels, d'allergie de contact à l'érythromycine une contre-indication d'administration de cet antibiotique par voie systémique peut être préconisée.

Sensibilisation aux aminosides

Chez 39 patients ayant un test épicutané positif à la néomycine à 1 % dans la vaseline, Rudzki et coll. [30] ont démontré la fréquence de l'allergie croisée entre les aminosides. Parmi les 39 patients, 35 (89,7 %) avaient un test épicutané positif à la paromycine, 31 (79,5 %) à la gentamycine et 24 (61,5 %) à la kanamycine. Dans leur revue, T. Menné et coll. [1] signalent des dermatoses systémiques induites par l'administration systémique de néomycine et de gentamycine. Il est donc prudent de déconseiller aux patients ayant une sensibilisation de contact à la néomycine les administrations ultérieures d'aminosides.

Sensibilisation aux synergistines

La staphylomycine est composée de 2 chaînes S et M. La pristinamycine est composée de deux chaînes I et II. La virginiamycine M et la pristinamycine II sont identiques. Il existe une sensibilisation croisée quasi constante entre synergistines (virginiamycine = Staphylomycine® ; pristinamycine = Pyostacine®). Des toxidermies peuvent survenir après la première administration *per os* de pristinamycine, chez des sujets antérieurement sensibilisés par voie topique à la staphylomycine. Les tests épicutanés avec la pristinamycine sont très souvent positifs chez les patients ayant développé une toxidermie à la pristinamycine qu'il s'agisse d'exanthème maculo-papuleux ou d'érythrodermies eczémateuses [31, 32]. Une sensibilisation de contact à la virginiamycine contre-indique la prescription de pristinamycine.

Rifamycine

La rifamycine dérive du *Streptomyces mediterranei*. Elle peut induire des eczémas de contact [33] mais aussi des urticaires de contact [34], voire des manifestations anaphylactiques qui peuvent apparaître 40 minutes après l'application du produit contenant cet antibiotique. Certaines solutions commercialisées contiennent du métabisulfite de sodium, de l'éthylènediamine ou du propylène

glycol. Des sensibilisations de contact au propylène glycol de la Rifocine® solution dans son ancienne formulation ont été rapportées [35]. Dans les cas d'anaphylaxie, la rifamycine elle-même était responsable des accidents allergiques.

AUTRES CLASSES MÉDICAMENTEUSES

Eczéma généralisé lors de la réadministration systémique de 5-Fluoro-uracil en cas d'allergie de contact au 5-FU

Le 5-Fluoro-uracil (5-FU) est un antimétabolite contenu dans la crème Efudix®. Un eczéma de contact au 5-FU était apparu chez un patient, après 4 ans de traitement de kératoses actiniques par cet antimétabolite topique. Les tests épicutanés au 5-FU à 1 % et 0,5 % dans la vaseline étaient positifs. Quatre ans plus tard, 24 heures après la mise en route d'un traitement par 5-FU intraveineux (1 g/semaine) pour un adénocarcinome rectal, un eczéma aigu du visage, du cou, du cuir chevelu et une dyshidrose étaient apparus chez ce patient [36].

Allergie de contact aux anesthésiques locaux

Ils sont classés en trois grands groupes eux-mêmes subdivisés [37]. Le groupe des esters de l'acide benzoïque ou para-amino-benzoïque comporte la benzocaïne, le butoforme, la butacaïne, la procaine et la tétracaïne. Ils ont une structure d'amine en para et peuvent être associés à des sensibilisations croisées avec les molécules ayant cette structure chimique. Les amides sont subdivisées en deux sous-classes. La classe a (lidocaïne, mépivacaïne, bupivacaïne, butanilicaïne, prilocaïne) et la classe b (articaïne). La dernière classe comprend les dérivés de quinoléine. La classe des amides avec noyau aromatique est moins sensibilisante que celle des esters de l'acide benzoïque. Lorsqu'il existe une allergie de contact à une molécule de type amide avec noyau aromatique (aminoacrylamides) il existe souvent une sensibilisation de contact croisée avec les autres molécules de type aminoacrylamide mais pas avec les anesthésiques locaux d'autres classes chimiques.

Chez 359 patients atteints d'ulcère de jambe, particulièrement exposés au risque d'allergie de contact, nous avons retrouvé 6 (1,7 %) tests épicutanés positifs à la benzocaïne [19].

Il existe quelques cas de sensibilisation de contact à la crème Emla® rattachés à une sensibilisation aux molécules anesthésiques qu'elle contient [38].

Les accidents anaphylactiques dus aux anesthésiques locaux de type amide sont rares et le plus souvent liés aux excipients, conservateurs et antioxydants contenus dans les préparations injectables. Il n'y a pas dans la littérature d'argument pour penser qu'une sensibilisation de contact aux anesthésiques de type amide expose au risque d'accident anaphylactique lors de l'injection de ces produits. En cas de sensibilisation de contact à ces anesthésiques locaux on peut déconseiller les expositions ultérieures à la classe des aminoacrylamides pour éviter des réactions d'hypersensibilité cellulaire retardée au point d'injection comme en a décrit Klein [39].

Héparine, hirudine

Chez un patient âgé de 66 ans, une allergie de contact à l'héparine contenue dans des topiques contenant cette molécule, dont un gel anti-hémorroïdaire, est survenue. Chez ce patient l'administration ultérieure d'une héparine de bas poids moléculaire a été suivie d'une réaction sous-cutanée retardée au point d'injection [40].

Des allergies de contact à l'hirudine (extraite de la sangsue) contenue dans des topiques anti-hémorroïdaires, ont été rapportées [41]. De nouveaux anti-coagulants dérivés de l'hirudine et utilisables par voie veineuse viennent d'être commercialisés. Ils s'agit par exemple du Recludan® ou du Revasc®. Il n'existe bien sûr pas de cas rapportés de dermatose systémique induite par ces anti-coagulants dérivés d'hirudine. Mais si un patient présente une allergie de contact à ces molécules, il paraît prudent de l'informer d'un potentiel risque s'il était exposé par voie systémique à ces molécules.

Sensibilisation de contact à l'aciclovir

La sensibilisation de contact au Zovirax® crème dermatique est rare et peut être liée à une allergie à l'aciclovir, au propylène glycol [42] ou au laurylsulfate de sodium. Un érythème pigmenté fixe est apparu dès le premier jour de prise de Zovirax® comprimé chez un patient antérieurement traité par aciclovir topique [43]. Nous avons observé un exanthème maculo-papuleux 24 heures après la première prise de Zovirax® comprimés chez un patient ayant un eczéma de contact à l'aciclovir. Avec l'avis du laboratoire Glaxo-Wellcome, nous proposons qu'en cas de sensibilisation de contact prouvée à l'aciclovir il convient, par précaution, de contre-indiquer la prescription générale d'aciclovir et de valaciclovir qui est hydrolysé en L-valine et aciclovir.

TOPIQUES MÉDICAMENTEUX ET ULCÈRES DE JAMBE

Certains patients ont un risque élevé de sensibilisation aux topiques médicamenteux et antiseptiques, ce sont les patients atteints d'*ulcères de jambe*. Dans cette population, le pourcentage de patients ayant au moins un test épicutané positif à un topique peut dépasser 80 % [19].

COLLYRES

La sensibilisation aux collyres et topiques ophtalmologiques peut être liée aux différents éléments qui les composent [44] comme les antibiotiques (néomycine, framycétine, kanamycine, chloramphénicol, acide fusidique), les anti-inflammatoires (indométhacine), la phényléphrine, les mydriatiques, le bêta-interféron, le kétotifène fumarate, la chlorphéniramine, le rubidium iodide, l'acide epsilon aminocaproïque, la trifluoridine, les corticoïdes, les conservateurs (thiomersal, chlorure de benzalkonium) et les bêta-bloquants. Dans les allergies aux bêta-bloquants des collyres, il existe souvent une sensibilisation croisée entre les différents bêta-bloquants [45, 46]. Les tests épicutanés peuvent être faussement négatifs imposant l'épreuve d'éviction de tout bêta-bloquant pour faire le diagnostic. Dans la littérature il n'existe pas de rapport de survenue d'une dermatose systémique lors de l'administration d'un bêta-bloquant *per os* chez un patient ayant une allergie de contact à cette classe médicamenteuse.

SENSIBILISATION DE CONTACT PROFESSIONNELLE AU PROPACÉTAMOL (PRODAFALGAN®)

Le propacétamol est une molécule originale qui a permis d'obtenir une forme de paracétamol utilisable par voie injectable. Il s'agit en effet de paracétamol vectorisé par la diéthylglycine. Lors de son administration chez les patients, et probablement également spontanément en cas de contact prolongé (exposition professionnelle) avec la peau, le propacétamol est rapidement clivé en paracétamol et en diéthylglycine sous forme chimiquement activée (N, N-di-éthylglycine) [47, 48].

Les premiers résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance ont permis de confirmer l'existence non exceptionnelle d'allergies de contact et/ou aéroportées au propacétamol du Pro-Dafalgan® chez des infirmières de réanima-

tion ou de services de chirurgie. Les infirmières sensibilisées au propacétamol sont souvent polysensibilisées ce qui peut retarder le diagnostic d'allergie professionnelle à cet antalgique injectable.

Nous avons pu démontrer que la sensibilisation n'était due ni au paracétamol, ni à l'excipient, ni à des impuretés de fabrication [47] mais au vecteur, la diéthylglycine, sous une forme chimique activée [48]. Le propacétamol doit être testé dilué à 10 % dans la vaseline [48]. Les infirmières ayant une allergie de contact au propacétamol tolèrent le paracétamol *per os*, un test épicutané au paracétamol doit malgré tout être réalisé avant d'autoriser la prise de cet antalgique. L'enquête nationale de pharmacovigilance a permis de colliger plusieurs cas de toxidermies sévères chez des infirmières ayant une allergie de contact professionnelle au propacétamol après que du Pro-Dafalgan® leur ait été administré. Donc chez ces infirmières toute administration de propacétamol est contre-indiquée en raison d'un fort risque de survenue de toxidermies.

ALLERGIE À LA POLYVIDONE IODÉE

La sensibilisation à des antiseptiques contenant de la polyvidone iodée peut être due à des excipients comme le nonoxynol ou à la polyvidone iodée elle-même. La polyvidone iodée est une macromolécule de polyvidone dans laquelle est trappé de l'iode libre. Lors des eczémats de contact les sensibilisations à la polyvidone iodée sont dues à la fraction iodée de la molécule. Il n'y a dans la littérature pas d'argument pour déconseiller chez ces patients l'administration systémique d'iode [49]. Par contre la polyvidone iodée peut induire des urticaires de contact parfois compliqués de choc anaphylactique. Dans une observation d'anaphylaxie après application de polyvidone iodée il a pu être démontré que la sensibilisation n'était due ni aux excipients de l'antiseptique, ni à l'iode mais à la macromolécule de polyvidone [50]. Donc en cas d'anaphylaxie s'il demeure prudent de contre-indiquer l'administration systémique d'iode, cette étude conduit également à contre-indiquer l'administration systémique ultérieure de polyvidone.

ALLERGIE DE CONTACT AUX CONSERVATEURS ET EXCIPIENTS

Certains excipients des topiques peuvent être sensibilisants et ces mêmes molécules sont parfois responsables d'accidents allergiques lors d'expositions systémiques [51].

Alcool

Il existe de véritables sensibilisations de contact immédiates ou retardées à l'alcool éthylique (éthanol) lui-même. L'alcool pourrait être sensibilisant directement ou par ses métabolites aldéhydes (acétaldéhydes). Des allergies croisées avec d'autres alcools ou des aldéhydes ont été rapportées.

Ophaswongse et Maibach [52] conseillent de tester l'alcool éthylique de la façon suivante : pour l'urticaire de contact : test ouvert avec alcool pur mais pour les eczémats de contact : alcool pur avec lectures à 48 et 96 heures, les tests étant jugés spécifiques si le test est toujours positif à 96 heures. Dans trois cas de sensibilisation de contact à l'alcool, nous avons obtenu des tests positifs à 48 et 96 heures avec l'alcool éthylique à 95° testé dilué à 70 % et 10 % dans l'eau (80 témoins négatifs) [53].

La sensibilisation de contact (urticaire ou eczéma) peut s'accompagner de réactions systémiques sévères chez certains patients lors de la consommation de boissons alcoolisées : réaction anaphylactique chez des sujets ayant une urticaire de contact à l'alcool ; exanthème maculo-papuleux ou réactivation d'un eczéma de contact.

Aluminium

L'allergie à l'aluminium se manifeste par des nodules persistants inflammatoires aux points d'injection de solutions de désensibilisation aux pneumallergènes et de vaccins adsorbés sur sels d'aluminium [54] ou des allergies de contact aux cupules pour tests épicutanés Finn Chambers® ou à des préparations anti-perspirantes. Des poussées inflammatoires sur les nodules persistant aux sites d'injection de solutions adsorbées peuvent être redéclenchées par un contact avec l'aluminium contenu dans des dentifrices [55] ou comme nous l'avons observé dans un antiperspirant contenant des sels d'aluminium.

Sensibilisation aux sulfites

La sensibilisation de contact au métabisulfite de sodium n'est pas exceptionnelle. La pertinence d'un test positif au métabisulfite est souvent difficile à établir. Certains incriminent les sulfites dans la survenue de dyshidroses. Le mécanisme de la sensibilisation systémique (urticaire, asthme, choc anaphylactique) aux sulfites est mal connu, elle est diagnostiquée surtout par test de provocation orale. Les médicaments contenant ces anti-oxydants peuvent entraîner des réactions anaphylactoïdes [51]. Mais à ce jour, un seul cas de réacti-

vation d'un eczéma professionnel aux sulfites a été rapporté après administration de sulfites par voie générale [56]. Dans l'étude de Vena et coll. [57], l'incidence de la sensibilisation de contact au métabisulfite de sodium était de 1,7 % sur 2894 patients testés. Les 50 patients avec un test épicutané positif avaient aussi des réactions positives avec le bisulfite de sodium. Chez 5 patients un test de provocation orale avec 50 mg de métabisulfite de sodium fut pratiqué avec des résultats négatifs.

Sensibilisation au propylène glycol

Les réactions cutanées induites par le propylène glycol sont classées en 4 groupes: dermatose d'irritation, eczéma de contact, urticaire de contact non immunologique et symptômes subjectifs avec sensation d'irritation [58]. Le lien entre sensibilisation de contact au propylène glycol et sensibilisation systémique à cet excipient n'est pas établi. Il existe un rapport de réactivation d'un eczéma de contact par administration intraveineuse de valium contenant cet excipient [59]. Quinze patients sur 38 avec un test épicutané positif au propylène glycol ont eu des tests de provocation orale positifs après absorption de quelques millilitres de propylène glycol [60]. Ces tests entraînaient seulement un « flare-up », c'est-à-dire une réactivation des tests épicutanés positifs au propylène glycol.

Photo-allergie au piroxicam et allergie de contact à l'acide thiosalicylique du thiomersal

Le thiomersal (= mercurothiolate sodique = sodium ethylmercuric thiosalicylate) est composé d'un sel mercuriel et d'acide thiosalicylique.

Un photo-métabolite du piroxicam est l'acide thiosalicylique. Il existe un risque de photosensibilisation au piroxicam chez les sujets sensibilisés au thiomersal.

Le risque exact de développer une photo-allergie au piroxicam chez un patient allergique au thiomersal reste à préciser. Dans l'étude de Stingeni et coll. [61] sur 38 patients sensibilisés au thiomersal, 7 (7,9 %) ont développé un patch-test positif au piroxicam. Dans l'étude de Gonçalo et coll. [62] tous les patients photo-allergiques au piroxicam, ont développé un patch-test positif au thiomersal et à l'acide thiosalicylique.

Le test épicutané au thiomersal est très souvent positif après *vaccination* [54]. Parmi 62 patients ayant un test épicutané positif au thiomersal, Aberer et coll. [63] n'ont observé que deux cas de réactions après revaccination de tous ces patients avec des solutions contenant ce conservateur. En

cas de test épicutané positif au thiomersal : il faut essayer de détailler le test (s'agit-il d'une sensibilisation à l'acide thiosalicylique?) et si cela est impossible, déconseiller la prescription topique et systémique de piroxicam. Il est préférable de proposer des solutions vaccinales ne contenant pas de thiomersal mais si cela est impossible, l'injection de vaccins contenant ce conservateur ne doit pas être interdite.

ALLERGIE À D'AUTRES COMPOSANTS

Les *ammoniums quaternaires* utilisés comme conservateurs, antiseptiques ou dans les désinfectants induisent souvent des sensibilisations de contact. Il n'existe pas d'argument dans la littérature pour démontrer que les patients ayant une allergie de contact aux ammoniums quaternaires ont un risque accru d'accident lors de l'administration d'anesthésiques généraux ayant une structure de type ammonium quaternaire.

Une sensibilisation de contact systémique à type d'eczéma généralisé a été rapportée avec les *para-hydroxybenzoates* de méthyle et de propyle contenus dans une solution injectable d'ampicilline [64].

Le *formaldéhyde* des solutions vaccinales a été rendu responsable dans un cas d'une réactivation d'un eczéma professionnel [51].

La *paraphénylènediamine* et sa structure benzénique avec amines en position para pourraient induire des sensibilisations de contact croisées avec des molécules apparentées chimiquement (anesthésiques locaux, sulfamidés, colorants azoïques) mais est-elle capable d'induire une sensibilisation systémique si un de ces analogues est administré ?

La *colophane* est contenue dans certains médicaments.

L'hydroxyzine a une structure chimique proche de l'éthylènediamine. Des toxidermies à l'hydroxyzine (Atarax®) ont été rapportées. Une allergie de contact à l'éthylènediamine peut-elle induire des toxidermies lors de la prise d'Atarax® ? Chez deux patients ayant une toxidermie à l'hydroxyzine avec test épicutané positif à cet anti-histaminique nous n'avons pas observé d'allergie croisée de contact avec l'éthylènediamine. Les patients allergiques à l'éthylènediamine pouvaient présenter une intolérance lors de l'administration d'aminophylline composée de théophylline et d'éthylènediamine. La pipérazine est métabolisée en éthylène diamine. Eedy a rapporté une observation d'oedème de Quincke une heure après

l'ingestion de pipérazine chez une femme de 43 ans qui avait antérieurement présenté un eczéma sur le site d'application d'un topique contenant de l'éthylènediamine dans sa formulation [65].

Une toxidermie pustuleuse des fesses est survenue, chez un patient âgé de 70 ans, 3 jours après la prise de norfloxacine [66]. Le test épicutané avec le *quinoline mix* était très positif et a entraîné une réactivation de la toxidermie. Les auteurs soulevaient la responsabilité d'une sensibilisation antérieure aux dérivés de quinoléine contenus dans les topiques qui aurait conduit au déclenchement d'une dermatose systémique de contact lors de la prise de quinolone par voie générale.

LES SYSTÈMES TRANSDERMQUES

La sensibilisation aux systèmes transdermiques (TTS) peut être liée aux adhésifs (acrylates), au contenu du réservoir (alcool, hydroxypropyl cellulose) ou au principe actif lui-même. En cas de sensibilisation à la trinitrine la prise *per os* ultérieure est le plus souvent bien supportée [67].

Les TTS œstrogéniques peuvent être le siège d'une irritation cutanée, d'une pigmentation en cas d'exposition aux ultra-violets mais également entraîner des allergies de contact [68]. Des sensibilisations à l'alcool, à l'hydroxypropylcellulose du réservoir de l'œstraderm® ont été rapportées [69] mais les œstrogènes eux mêmes peuvent être en cause. Lors d'une sensibilisation au 17 bêta-œstradiol l'application d'un gel œstrogénique n'est pas tolérée; par contre dans la majorité des observations l'administration *per os* est bien supportée. Malgré tout il existe des observations dans lesquelles l'administration *per os* d'œstrogènes chez des patientes ayant une allergie de contact due à un système transdermique avec du 17 bêta-œstradiol, a entraîné l'apparition d'un eczéma généralisé. Devant une sensibilisation au 17 bêta-œstradiol d'un système transdermique, d'un gel ou d'une crème faciale œstrogéniques, la réadministration *per os* d'œstrogènes ne peut se faire qu'à doses progressivement croissantes et sous surveillance hospitalière. Chez les patients sensibilisés à la nicotine des Nicopatch®, la consommation de pâte à mâcher à la nicotine ou la reprise du tabagisme ne se solde pas par le développement d'un eczéma généralisé !

RÉFÉRENCES

- Menné T., Veien N., Sjolín K.E., Maibach H. – Systemic contact dermatitis. *Am. J. Contact Dermatitis*, 1994, 5, 1-12.
- Grabbe S., Schwarz T. – Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity. *Am. J. Contact Dermatitis*, 1996, 4, 238-246.
- Barbaud A., Béné M. C., Faure G. – Immunopathology of cutaneous adverse drug reactions. *Eur. J. Dermatol.*, 1997, 7, 319-323.
- Barbaud A., Tréchet P., Schmutz J.L. – Pharmacovigilance des accidents cutanés de contact aux médicaments. *Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 1997, 124, 474-475.
- Dooms-Goossens A., Matura M., Drieghe J. et coll. – Contact allergy to imidazoles used as antimycotic agents. *Contact Dermatitis*, 1995, 33, 73-77.
- Fernandez L., Maquiera E., Rodriguez F. et coll. – Systemic contact dermatitis from miconazole. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 217.
- Van Dijke C., Veerman F.R., Haverkamp H.C. – Anaphylactic reactions to ketoconazole. *Br. Med. J.*, 1983, 287, 1673.
- Garcia Bravo B., Mazuecos J., Rodriguez-Pichardo A., Navas J., Camacho F. – Hypersensitivity to ketoconazole preparations: study of 4 cases. *Contact Dermatitis*, 1989, 21, 346.
- Izu R., Aguirre A., Gonzalez M., Diaz-Perez J.L. – Contact dermatitis from tioconazole with cross-sensitivity to other imidazoles. *Contact Dermatitis*, 1992, 26, 130-131.
- Ophaswongse S., Maibach H. – Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs: allergic and photoallergic contact dermatitis and phototoxicity. *Contact Dermatitis*, 1993, 29, 57-64.
- Barbaud A., Tréchet P., Aublet-Cuvelier A., Reichert-Penetrat S., Schmutz J.L. – Bufenaxam and diclofenac: frequency of contact sensitization and absence of cross-reactions. *Contact Dermatitis*, 1998, 39, 272-273.
- Kränke B., Szolar-Platzer C., Komericki P., Derhaschnig J., Aberer W. – Epidemiological significance of bufenaxam as a frequent and relevant contact sensitizer. *Contact Dermatitis*, 1997, 36, 212-215.
- Baudot S., Milpied B., Larousse C. – Kétoproféne et effets secondaires cutanés: bilan d'une enquête sur 337 notifications. *Thérapie*, 1998, 53, 137-144.
- Jeanmougin M., Petit A., Manciet J.R. et coll. – Eczéma photoallergique de contact au kétoproféne. *Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 1996, 123, 251-255.
- Le Coz C.J., Botlaender A., Scrivener J.N. et coll. – Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid: cross-reactivity study in 12 consecutive patients. *Contact Dermatitis*, 1998, 38, 245-252.
- Rudzi E., Kosłowska A. – Sensitivity to salicylic acid. *Contact Dermatitis*, 1976, 2, 178.
- Hardy M., Maibach H.I. – Contact urticaria syndrome from sorbitan sesquileate in a corticosteroid ointment. *Contact Dermatitis*, 1995, 32, 360-361.
- Dooms-Goossens A., Andersen K.E., Brandao F.M. et coll. – Corticosteroid allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis*, 1996, 35, 40-44.
- Reichert-Penetrat S., Barbaud A., Weber M., Schmutz J.L. – Eczéma de contact et ulcères de jambe: à propos de 359 bilans. *Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 1999 (à paraître).
- Dooms-Goossens A. – Allergy to inhaled corticosteroids: a review. *Am. J. Contact Dermatitis*, 1995, 6, 1-3.
- Lepoittevin J.P., Drieghe J., Dooms-Goossens A. – Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch. Dermatol.*, 1995, 131, 31-37.
- Isaksson M., Bruze M., Goossens A., Lepoittevin J.P. – Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis*, 1999, 40, 24-31.
- Matura M., Lepoittevin J.P., Arbez-Gindre C., Goossens A. – Testing with corticosteroid aldehydes in corticosteroid-sensitive patients (preliminary results). *Contact Dermatitis*, 1998, 38, 106-108.

24. Stingeni L., Caraffini S., Assalve D et coll. – Erythema-multiforme-like contact dermatitis from budesonide. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 154-155.
25. Whitmore E. – Delayed systemic allergic reactions to corticosteroids. *Contact Dermatitis*, 1995, 32, 193-198.
26. Filipe P., Raquel Silva L., Soares A. et coll. – Occupational allergic contact dermatitis from cephalosporins. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 226.
27. Giordano-Labadie F., Pelletier N., Bazex J. – Contact dermatitis from sodium fusidate. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 159.
28. Delrous J.L. – Allergie de contact à la Fucidine®. *Lettre du GERDA*, 1996, 13, 57-59.
29. Valsecchi R., Pansera B., Reseghetti A. – Contact allergy to erythromycin. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 428.
30. Rudzki E., Rebandel P. – Cross-reactions with 4 aminoglycoside antibiotics at various concentrations. *Contact Dermatitis*, 1996, 35, 62.
31. Barbaud A., Reichert-Penetrat S., Trechot P. et coll. – The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br. J. Dermatol.*, 1998, 139, 49-58.
32. Mayence C., Dompmartin A., Verneuil L., Michel M., Leroy D. – Value of patch tests in pristinamycin-induced drug eruptions. *Contact Dermatitis*, 1999, 40, 161-162.
33. Guerra L., Adamo F., Ventura N., Tardio M. – Contact dermatitis due to rifamycin. *Contact Dermatitis*, 1991, 25, 328.
34. Mancuso G., Masara N. – Contact urticaria and severe anaphylaxis from rifamycin. *Contact Dermatitis*, 1992, 27, 124-125.
35. El Sayed F., Bayle-Lebey P., Marguery M.C., Bazex J. – Contact dermatitis from propylene glycol in Rifocine®. *Contact Dermatitis*, 1995, 33, 127.
36. Nadal C., Pujol R.M., Randazzo L. et coll. – Systemic contact dermatitis from 5-Fluoro-uracil. *Contact Dermatitis*, 1996, 35, 124-125.
37. Vigan M. – L'allergie de contact aux anesthésiques locaux. XIII^e cours du GERDA, Nantes, 22-24, 10, 92, 209-216.
38. Russell S.C.S., Doyle E. – A risk-benefit assessment of topical percutaneous local anaesthetics in children. *Drug Safety*, 1997, 16, 279-287.
39. Klein C.E., Gall H. – Type IV allergy to amide-type local anesthetics. *Contact Dermatitis*, 1991, 25, 45-48.
40. Krasovec M., Kämmerer R., Spertini F., Frenk E. – Contact dermatitis from heparin gel following sensitization by subcutaneous heparin administration. *Contact Dermatitis*, 1995, 33, 135.
41. Zollner T.M., Gall H., Völpe H., Kaufmann R. – Type IV allergy to natural hirudin confirmed by *in vitro* stimulation with recombinant hirudin. *Contact Dermatitis*, 1996, 35, 59-60.
42. Bouzerane Y., Girardin P., Aubin F. et coll. – Allergic contact dermatitis to Zovirax® cream. *Allergy*, 1996, 51, 755-759.
43. Montoro J., Basomba A. – Fixed drug eruption due to acyclovir. *Contact Dermatitis*, 1997, 36, 225-231.
44. Tabar A.I., Garcia B.E., Rodriguez A., Quirce S., Olaguibel J.M. – Etiologic agents in allergic contact dermatitis caused by eyedrops. *Contact Dermatitis*, 1993, 28, 50-51.
45. Koch P. – Allergic contact dermatitis due to timolol in eyedrops, with no cross-sensitivity to other ophthalmic beta-blockers. *Contact Dermatitis*, 1995, 33, 140-141.
46. Carrière M., Giordano-Labadie F., Schwarze H.P., Loche F., Bazex J. – Difficulties in the interpretation of patch test reactions to ophthalmic β -blockers. *Contact Dermatitis*, 1998, 39, 319-320.
47. Barbaud A., Reichert-Penetrat S., Trechot P., Cuny J.F., Weber M., Schmutz J.L. – Occupational contact dermatitis to propacetamol. Allergological and chemical investigations in two new cases. *Dermatology*, 1997, 195, 329-331.
48. Berl V., Barbaud A., Lepoittevin J.P. – Mechanism of allergic contact dermatitis from propacetamol : sensitization to activated N, N-diethyglycine. *Contact Dermatitis*, 1998, 38, 185-188.
49. Barbaud A. – Allergies cutanées aux antiseptiques. *Hygiènes*, 1999 (à paraître).
50. Lopez Saez M.P., de Barrio M., Zubeldia J.M., Prieto A., Olalde S., Baeza M.L. – Acute IgE-mediated generalized urticaria-angioedema after topical application of povidone-iodine. *Allergol. Immunopathol.*, 1998, 263, 23-26.
51. Barbaud A. – Place of excipients in drug-related allergy. *Clin. Rev. All. Immunol.*, 1995, 13, 253-263.
52. Ophaswongse S., Maibach H. – Alcohol dermatitis: allergic contact dermatitis and contact urticaria syndrome. A review. *Contact Dermatitis*, 1994, 30, 1-6.
53. Barbaud A., Reichert-Penetrat S., Tréchet P., Schmutz J.L. – Allergie de contact à l'alcool éthylique : modalités des tests épicutanés. *Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 1998, 125, s13.
54. Barbaud A., Schmutz J.L., Mougeolle J.M. – Réactions immuno-allergiques cutanées dues aux vaccins. *Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 1995, 122, 129-138.
55. Veien N.K., Hattel T., Laurberg G. – Systemically aggravated contact dermatitis caused by aluminium in toothpaste. *Contact Dermatitis*, 1993, 28, 199.
56. Doms-Goossens A., Gidi de Alam A., Degreef H., Kochuyt A. – Local anesthetic intolerance due to metabisulfite. *Contact Dermatitis*, 1989, 20, 124-126.
57. Vena G.A., Foti C., Angelini G. – Sulfite contact allergy. *Contact Dermatitis*, 1994, 31, 172-175.
58. Funk J.O., Maibach H.I. – Propylene glycol dermatitis : re-evaluation of an old problem. *Contact Dermatitis*, 1994, 31, 236-241.
59. Fischer A.A. – Systemic contact dermatitis to intravenous valium in a person sensitive to propylene glycol. *Cutis*, 1995, 55, 327.
60. Hannuksela M., Förström L. – Reactions to peroral propyleneglycol. *Contact Dermatitis*, 1978, 4, 41-45.
61. Stingeni L., Lopomarda V., Lisi P. – What risk of piroxicam photodermatitis in thimerosal-positive patients? *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 60-61.
62. Gonçalves M., Figueiro A., Gonçalves S. – Hypersensitivity to thimerosal : the sensitizing moiety. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 201-203.
63. Aberer W. – Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Dermatitis*, 1991, 24, 6-10.
64. Carradori S., Peluso A.M., Faccioli M. – Systemic contact dermatitis due to parabens. *Contact Dermatitis*, 1990, 22, 238-239.
65. Eedy D.J. – Angioneurotic oedema following piperazine ingestion in an ethylenediamine-sensitive subject. *Contact Dermatitis*, 1993, 28, 48-49.
66. Silvestre J.F., Alfonso R., Moragon M., Ramon R., Botella R. – Systemic contact dermatitis due to norfloxacin with a positive patch test to quinoline mix. *Contact Dermatitis*, 1997, 39, 83.
67. Tennstedt D., Lachapelle J.M. – Les systèmes thérapeutiques transdermiques (ITS) : notre peau en est-elle satisfaite ? 15^e cours d'actualisation en dermatologie-allergologie, 16-17 septembre 1994, Leuven (Belgique), 61-76.
68. Barbaud A. – Progestérone, œstrogènes et eczéma. In : *Progrès en Dermato-allergologie*. Viternes, Mediscript, 2^e édition, 1996, 103-114.
69. Pecquet C., Pradalier A., Dry J. – Allergic contact dermatitis from ethanol in a transdermal estradiol patch. *Contact Dermatitis*, 1992, 27, 275-276.

