

## Allergologie-dermatologie professionnelle

# Dermatites de contact professionnelles dans l'industrie et les laboratoires pharmaceutiques

### AUTEUR :

M.N. Crépy, Dermatologie professionnelle, Hôpital Cochin, Paris et Hôpital Raymond-Poincaré, Garches

L'industrie pharmaceutique comprend la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments et de vaccins au service de la santé humaine et animale. Les dermatites de contact professionnelles observées chez le personnel de l'industrie pharmaceutique sont essentiellement des dermatites de contact d'irritation et/ou allergiques et plus rarement des urticaires de contact et des dermatites de contact aux protéines. Les principaux irritants sont le travail en milieu humide, les détergents, les désinfectants et antiseptiques, les solvants et les substances chimiques utilisées (intermédiaire de synthèse, additifs).

Les principaux allergènes sont les additifs de vulcanisation des équipements de protection individuelle, les médicaments et leurs intermédiaires de fabrication et les animaux de laboratoire.

Le diagnostic étiologique nécessite des tests allergologiques avec la batterie standard européenne, les batteries spécialisées et les produits professionnels.

*La prévention technique doit mettre en œuvre toutes les mesures susceptibles de réduire l'exposition.*

*La prévention médicale repose sur la réduction maximale du contact cutané avec les irritants et l'éviction complète du contact cutané avec les allergènes.*

*En fonction des allergènes en cause, ces affections sont réparées au titre de plusieurs tableaux de maladies professionnelles.*

### MOTS CLÉS

Dermatose / Dermatite de contact / Allergie / Industrie pharmaceutique / Médicament

L'industrie pharmaceutique comprend la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de médicaments et de vaccins au service de la santé humaine et animale. Selon le code NAF (Nomenclature d'activités française), l'industrie pharmaceutique comprend la fabrication de produits pharmaceutiques de base et de préparations pharmaceutiques. Elle comprend également la fabrication de produits chimiques à usage médicinal et de produits d'herboristerie. Le personnel de l'industrie pharmaceutique est exposé à de nombreux irritants et allergènes potentiels, dont les médicaments. Les produits finis mais aussi les



© P. DELAPIERRE POUR L'INRS

### ABRÉVIATIONS

- DAC : dermatite allergique de contact
- DACHMPT : 2,4-diamino-6-chlorométhylptéridine
- DAHMPT : 2,4-diamino-6-hydroxyméthylptéridine
- DCI : dénomination commune internationale
- DIC : dermatite d'irritation de contact
- EPI : équipement de protection individuelle
- RAST : radioallergosorbent test
- TTL : test de transformation lymphocytaire

intermédiaires de fabrication et les additifs peuvent être en cause [1, 2]. L'exposition peut être cutanée directe, aéroportée (notamment avec les médicaments en poudre) ou manuportée. La sensibilisation peut également apparaître après un contact accidentel.

Les postes à risque sont ceux des chimistes, des techniciens de laboratoire développant de nouvelles molécules, des employés travaillant à la fabrication et à la synthèse ou manipulant le produit fini ou à l'emballage mais aussi du personnel de maintenance de nettoyage, souvent moins bien protégé [1 à 3].

## ÉTIOLOGIES

### IRRITANTS

Le travail en milieu humide, notamment le lavage fréquent des mains, les détergents et désinfectants et les solvants peuvent être incriminés. Certaines substances chimiques fabriquées en laboratoire pharmaceutique ont également un potentiel irritant.

Lerman et al. rapportent 9 cas de dermatite d'irritation de contact (DIC) survenue dans 2 laboratoires pharmaceutiques différents après stérilisation des blouses de travail à l'oxyde d'éthylène [4]. Les lésions érythémato-vésiculeuses siègent aux poignets. La quantité d'oxyde d'éthylène résiduel mesurée à l'intérieur des sacs contenant les blouses stérilisées, par chromatographie gazeuse, est de 500 ppm. Les blouses étaient auparavant stérilisées par irradiation sans problème d'intolérance cutanée. L'arrêt de l'utilisation d'oxyde d'éthylène entraîne une guérison.

Un contact accidentel avec une substance irritante (et potentiellement allergisante) peut entraîner, outre la réaction de brûlure

chimique initiale, une sensibilisation.

Foussereau rapporte un cas de brûlure du premier degré après contact accidentel avec le chlorure de p-nitrobenzoyl répandu sur l'avant-bras chez une étudiante d'un laboratoire de chimie employée à la synthèse de procaine [5]. La lésion disparaît le lendemain. Deux semaines après, un eczéma vésiculeux apparaît sur l'avant-bras et la main. Les tests épicutanés sont positifs au chlorure de p-nitrobenzoyl (1 et 3 % dans la vaseline).

Deschamps et al. rapportent 2 cas de brûlure après contact accidentel avec la diéthyl-bêta-chloroéthylamine lors du nettoyage d'une cuve, dans le premier cas, et par rupture d'un sac de 50 kg lors du chargement d'un réacteur, dans l'autre cas [6]. Les tests épicutanés effectués chez le premier patient sont positifs au chlorhydrate de diéthyl-bêta-chloroéthylamine. La diéthyl-bêta-chloroéthylamine est un intermédiaire de fabrication proche des moutardes azotées (bêta-dichlorodiéthylamines).

Goossens et al. décrivent un autre cas après un contact accidentel avec le chlorure de cinnamyle chez un employé d'un laboratoire pharmaceutique [7]. Le patient a reçu des éclaboussures de liquide contenant du chlorure de cinnamyle sur une joue, les 2 mains et le pantalon. La peau est immédiatement lavée à l'eau et au savon. À l'examen clinique, les zones de contact sont légèrement érythémateuses. Dix jours après, un eczéma aigu apparaît aux zones de contact avec extension aux bras, aux membres inférieurs et au scrotum. Des lésions érythémateuses infiltrées érythème-polymorphe-like apparaissent ensuite sur les jambes. La sensibilisation est confirmée par la

positivité des tests épicutanés au chlorure de cinnamyle (0,5 % dans l'éthanol), à l'alcool cinnamique (0,5 % et 2 % dans la vaseline) et au baume du Pérou (*Myroxylon perei-rae*) produit naturel contenant l'alcool cinnamique.

Yagami et al. rapportent une sensibilisation au sulfate de diméthyle, un réactif de méthylation utilisé pour la synthèse organique [8]. L'employé de laboratoire pharmaceutique a renversé accidentellement du sulfate de diméthyle pur sur ses vêtements. Il a immédiatement changé ses vêtements de travail mais a gardé les sous-vêtements. Plusieurs heures après, il ressent une brûlure associée à des lésions œdématisées bulleuses de la région génitale et du coude droit. Les lésions guérissent sous traitement. Au 18<sup>e</sup> jour, il porte de nouveau les chaussures de travail contaminées par le sulfate de diméthyle. Les lésions génitales récidivent avec une atteinte des cuisses. Les tests épicutanés sont positifs au sulfate de diméthyle (1 et 0,1 % dans la vaseline).

### ALLERGÈNES RESPONSABLES DE DAC, DERMATITE DE CONTACT AUX PROTÉINES ET URTICAIRE DE CONTACT

Il peut s'agir d'allergènes bien connus comme les additifs de vulcanisation des équipements de protection individuelle (EPI), les biocides des détergents, antiseptiques et désinfectants et les médicaments mais aussi d'allergènes rares, d'intermédiaires de synthèse ou additifs. L'enquête allergologique est parfois difficile du fait de la multitude des produits manipulés. Un élément important du diagnostic étiologique est la notion à l'anamnèse d'un contact accidentel avec un produit contenant des allergènes potentiels.

De nombreux médicaments et intermédiaires de synthèse ont été rapportés à l'origine de sensibilisation de contact, le plus souvent dans des cas isolés. Les cas publiés

depuis 1980 sont répertoriés dans le [tableau I](#). Seuls les cas les plus représentatifs sont détaillés dans l'article. Pour plus d'informations concernant l'ensemble des cas

décrits, des revues exhaustives de la littérature ont été publiées par Bircher [2], Goossens [1] et [110], Foussereau [111].

↓ **Tableau I**

➤ **LISTE ALPHABÉTIQUE DES MÉDICAMENTS, INTERMÉDIAIRES DE SYNTHÈSE ET ADDITIFS INCRIMINÉS DANS LES DERMATITES DE CONTACT PROFESSIONNELLES CHEZ LE PERSONNEL DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE (1980- AVRIL 2015).** La classification ATC (anatomique - thérapeutique - chimique) est mentionnée pour les médicaments et pour les intermédiaires de synthèse quand ils correspondent à une classe médicamenteuse précise. Les médicaments à usage vétérinaire font l'objet d'une classification spécifique.

Médicament (DCI)	Allergènes mis en cause : médicament (DCI) / Intermédiaires de synthèse et réactifs [Références]	Classe ATC
<i>abacavir</i>	abacavir [9]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antiviraux)
<i>albendazole</i>	albendazole [10]	antiparasitaires et insecticides (antihelminthiques)
<i>allopurinol</i>	éthyl-éthoxyméthylène cyanoacétate [11]	muscle et squelette (antigoutteux)
<i>alprazolam</i>	alprazolam [12]	système nerveux (psycholeptiques)
<i>aminophylline</i>	aminophylline éthylènediamine (composant de l'aminophylline) [13]	système respiratoire
<i>amlodipine (benzènesulfonate ou bésilate d'amlodipine)</i>	bésilate d'amlodipine [14]	système cardiovasculaire (inhibiteurs calciques)
<i>ampicilline</i>	ampicilline [15, 16, 17]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>atorvastatine</i>	atorvastatine [9]	système cardiovasculaire (hypolipémiants)
<i>azathioprine</i>	5-chloro-1-méthyl-4-nitroimidazole [18 à 20]	anti-neoplasiques et immunomodulateurs
<i>azithromycine</i>	chlorhydrate d'hydroxylamine, chlorhydrate d'érythromycine A oxime, iminoéther d'érythromycine A, azaérythromycine A [21]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>bendroflumethiazide</i>	bendroflumethiazide [22]	système cardiovasculaire (diurétiques)
<i>biotine</i>	(3aS,6aR)hexahydro-1,3-dibenzyl-6-hydroxyfurano[3,4-d]imidazol-2,4-dione [23]	voies digestives et métabolisme (vitamines)
<i>bipéridène</i>	bipéridène [24]	système nerveux (antiparkinsoniens)
<i>bisoprolol</i>	bisoprolol [12]	système cardiovasculaire (β-bloquants)
<i>bumétanide</i>	acide 4-chloro-5-chlorosulfonylbenzoïque, acide 4-chloro-5-chlorosulfonyl-3-nitrobenzoïque, acide 4-chloro-3-nitro-5-sulfonylbenzoïque [25]	système cardiovasculaire (diurétiques)
<i>carbénicilline</i>	carbénicilline [15, 17]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>carbimazole</i>	carbimazole [26]	hormones systémiques
<i>carbocromène</i>	carbocromène [15]	système cardiovasculaire (vasodilatateurs)
<i>carprofène (usage vétérinaire)</i>	carprofène [27 à 29]	
<i>carvédilol</i>	carvédilol [30]	système cardiovasculaire (β-bloquants)

*suite tableau I pages suivantes...*

... suite tableau I

Médicament (DCI)	Allergènes mis en cause : médicament (DCI) / <i>intermédiaires de synthèse et réactifs</i> [Références]	Classe ATC
<i>céfalotine</i>	céfalotine [31]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>céfamandole</i>	céfamandole [31]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>céfazoline</i>	céfazoline [31]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>céfradine</i>	céfradine [15]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>chlorambucil</i>	chlorambucil [32]	anti-néoplasiques et Immunomodulateurs
<i>chloramphénicol</i>	chloramphénicol [15]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>chlordiazépoxyde</i>	oxyde de quinazoline [33, 34]	système nerveux (psycholeptiques)
<i>chloroquine (sulfate de)</i>	sulfate de chloroquine [35]	antiparasitaires et insecticides (antipaludéens)
<i>chlorpromazine</i>	chlorpromazine [24]	système nerveux (psycholeptiques)
<i>cisplatine</i>	trichloroamine-platinate de potassium, tétrachloroplatinate de potassium [36]	antinéoplasiques et Immunomodulateurs (antinéoplasiques)
<i>clenbutérol</i>	4-amino-alpha-bromo-3,5-dichloroacétophénone [37]	système cardiovasculaire
<i>cloxacilline</i>	cloxacilline [15, 17]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>codéine</i>	codéine [38 à 41]	système nerveux (analgésiques)
<i>colistine</i>	colistine [15]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>cytarabine</i>	intermédiaire de synthèse non précisé [42]	antinéoplasiques et immunomodulateurs
<i>diltiazem</i>	glycidate de trans-méthyl-3-(4-méthoxyphényle) [43], propionate de méthyl 2,3 époxy-3-(4-méthoxyphényl) [44]	système cardiovasculaire (inhibiteurs calciques)
<i>diphencyprone</i>	diphencyprone [45, 46]	médicaments dermatologiques (antialopéciques)
<i>disulfirame</i>	disulfirame [15]	système nerveux
<i>doxycycline</i>	doxycycline [15]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>énalapril</i>	énalapril [12]	système cardiovasculaire (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)
<i>ester dibutylique de l'acide squarique</i>	ester dibutylique de l'acide squarique [47]	médicaments dermatologiques (antialopéciques)
<i>5-éthynyluracile</i>	chlorovinyl-dichloropyrimidine [48]	médicaments dermatologiques (antialopéciques)
<i>famotidine</i>	nitrochlorure de 4-chlorométhyl-2-guanidinotiazole, dichlorure de 2-diamino-éthylène-aminothiazolyl-méthyléthiourée [49]	voies digestives et métabolisme (médicaments contre les troubles de l'acidité)
<i>flutamide</i>	N-(3-trifluorométhyl-4-nitrophényl)phthalimide [50]	antinéoplasiques et Immunomodulateurs (thérapeutique endocrine)
<i>fluvastatine</i>	fluvastatine [9]	système cardiovasculaire (hypolipémiants)
<i>hydralazine</i>	hydralazine [22]	système cardiovasculaire (antihypertenseurs)
<i>hydromorphone</i>	hydromorphone [38, 51]	système nerveux (analgésiques)
<i>hydroxychloroquine</i>	hydroxychloroquine [52]	antiparasitaires et insecticides (antipaludéens)

Médicament (DCI)	Allergènes mis en cause : médicament (DCI) / <i>intermédiaires de synthèse et réactifs</i> [Références]	Classe ATC
<i>imatinib</i>	imatinib [9]	anti-néoplasiques et Immunomodulateurs (antinéoplasiques)
<i>kitasamycine</i>	kitasamycine [53]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>lactase</i>	lactase [54]	voies digestives et métabolisme (médicaments de la digestion, enzymes incluses)
<i>lansoprazole</i>	lansoprazole [55]	voies digestives et métabolisme (médicaments contre les troubles de l'acidité)
<i>lisinopril</i>	lisinopril [12]	système cardiovasculaire (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)
<i>lormétazepam</i>	lormétazepam [12]	système nerveux (psycholeptiques)
<i>mécillinam</i>	mécillinam [16]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>melphalan</i>	melphalan [32]	antinéoplasiques et immunomodulateurs (antinéoplasiques)
<i>ménadione-bisulfite de sodium</i>	ménadione-bisulfite de sodium [56, 57]	voies digestives et métabolisme (vitamines)
<i>métacycline</i>	métacycline [15]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>méthotrexate</i>	chlorhydrate de 2,4-diamino-6-chlorométhylptéridine (DACHMPT), chlorhydrate de 2,4-diamino-6-hydroxyméthylptéridine (DAHMP) [58, 59]	antinéoplasiques et immunomodulateurs (antinéoplasiques)
<i>métoprolol</i>	métoprolol [12]	Système cardiovasculaire ( $\beta$ -bloquants)
<i>midécamycine</i>	midécamycine [53]	Anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>morantel (tartrate de) (usage vétérinaire)</i>	tartrate de morantel [60]	
<i>morphine</i>	morphine [38, 39]	système nerveux (analgésiques)
<i>naloxone</i>	naloxone [510]	système nerveux (analgésiques)
<i>nicergoline</i>	10- $\alpha$ -méthoxy-dihydrolysergol, 1-N-méthyl-10- $\alpha$ -méthoxy-dihydrolysergol, lysergol [61]	système cardiovasculaire (vasodilatateurs)
<i>nifuroxazide</i>	nifuroxazide [62]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>olanzapine</i>	olanzapine [9, 14, 63]	système nerveux (psycholeptiques)
<i>oméprazole</i>	oméprazole [54, 64]	voies digestives et métabolisme (médicaments contre les troubles de l'acidité)
<i>oxolamine</i>	oxolamine [65]	système respiratoire
<i>oxprénolol</i>	oxprénolol, épichlorhydrine [66]	système cardiovasculaire ( $\beta$ -bloquants)
<i>oxycodone</i>	oxycodone [51]	système nerveux (analgésiques)
<i>oxytétracycline</i>	oxytétracycline [15]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>pantoprazole</i>	pantoprazole [55, 67]	voies digestives et métabolisme (médicaments contre les troubles de l'acidité)
<i>paracétamol</i>	p-aminophénol [68]	système nerveux (analgésiques)
<i>pénicilline G</i>	pénicilline G [16]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)

...

... suite tableau I

Médicament (DCI)	Allergènes mis en cause : médicament (DCI) / <i>Intermédiaires de synthèse et réactifs</i> [Références]	Classe ATC
<i>pénicilline V</i>	pénicilline V [16]	Anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>périndopril</i>	périndopril [12]	Système cardiovasculaire (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)
<i>perphénazine</i>	perphénazine [24]	Système nerveux (psycholeptiques)
<i>phénylbutazone</i>	phénylbutazone [69]	Muscle et squelette (anti-inflammatoires)
<i>pholcodine</i>	pholcodine [70]	système respiratoire (antitussif)
<i>pipérazine</i>	pipérazine [15, 71]	antiparasitaires et insecticides (anthelminthiques)
<i>pirmérol (chlorhydrate de)</i>	chlorhydrate de pirmérol [9]	système cardiovasculaire
<i>pivampicilline</i>	pivampicilline [16]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>pivmecillinam</i>	pivmecillinam [16]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>praziquantel</i>	4-chloro-7-nitrobenzofurazane [72]	antiparasitaires et insecticides (anthelminthiques)
<i>pristinamycine</i>	pristinamycine [73]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>procaïne</i>	chlorure de p-nitrobenzoyle [5, 15]	système nerveux (analgésiques)
<i>propranolol</i>	propranolol [12, 22, 66, 74, 75]	Système cardiovasculaire ( $\beta$ -bloquants)
<i>pyrazinobutazone</i>	pyrazinobutazone [69, 71]	muscle et squelette (anti-inflammatoires)
<i>pyritinol</i>	pyritinol [76]	voies digestives et métabolisme (vitamines)
<i>quinidine (sulfate de)</i>	sulfate de quinidine [77]	système cardiovasculaire (antiarythmiques)
<i>ranitidine (chlorhydrate de)</i>	cistoran, 5-[(2-aminoéthyl)thiométhyl]-N,N-diméthyl-2-furanméthanimine, 1-méthylamine-1-méthylthio-2-nitroéthylène [37, 78 à 81]	voies digestives et métabolisme (médicaments contre les troubles de l'acidité)
<i>risédronate de sodium</i>	risédronate de sodium [14]	muscle et squelette (biphosphonates)
<i>simvastatine</i>	simvastatine [9, 30, 82, 83]	système cardiovasculaire (hypolipémiants)
<i>sotalol</i>	sotalol [12]	système cardiovasculaire ( $\beta$ -bloquants)
<i>streptomycine</i>	streptomycine [15]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>tauromustine</i>	4-nitrophényl-N-(2-chloroéthyl)carbamate, 4-nitrophenyl-N-(2-chloroethyl)-N-nitrosocarbamate [84]	antinéoplasiques et Immunomodulateurs (antinéoplasiques)
<i>tétrazepam</i>	tétrazepam [12, 85]	système nerveux (psycholeptiques)
<i>tétracycline</i>	tétracycline [15]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>tylosine (usage vétérinaire)</i>	tylosine [86]	
<i>vincamine (tartrate de)</i>	tartrate de vincamine [87]	système nerveux (autres médicaments du système nerveux)
<i>vitamine A (acétate de)</i>	acétate de vitamine A [88]	voies digestives et métabolisme (vitamines)
<i>vitamine B1 ou thiamine</i>	thiamine, thiothiamine [89]	voies digestives et métabolisme (vitamines)
<i>vitamine B12 ou cyanocobalamine</i>	cyanocobalamine [15]	voies digestives et métabolisme (vitamines)
<i>ziprasidone</i>	ziprasidone [9]	système nerveux (psycholeptiques)
<i>zolpidem</i>	zolpidem [9]	système nerveux (psycholeptiques)

Famille ou classe de médicaments	Allergènes mis en cause : <b>intermédiaires de synthèse et réactifs</b> [Références]	Classe ATC
<i>anti-Hz</i>	composés chlorométhyle hétérocycliques [90] 2[4(5)méthyl-5(4)-imidazolyl-méthyl-thio]-C13 [91]	voies digestives et métabolisme (médicaments contre les troubles de l'acidité)
<i>antipaludéens</i>	4,7-dichloroquinoline [92]	antiparasitaires et insecticides (antipaludéens)
<i>antiviraux</i>	3,4,6-trichloropyridazine [93]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antiviraux)
<i>opiacés</i>	acide cyclopentyl-indol-carbonique [70]	système nerveux (analgésiques)
	acide cyclopentyl-enyl-indol-carbonique [70]	
	carbamate de diacétylhydroxymorphinone [70]	
	chlorophénylhydrazine [70]	
	diacétylhydroxymorphinone [70]	
	14-hydroxymorphinone [70]	
	norclodionen [70]	
	noroxymorphone [70]	
<i>thébaïne</i> [40]		
<i>produits de contraste pour la radiologie</i>	3,4-dicarbéthoxyhexane-2,5-dione [94]	divers (produits de contraste)
<i>quinolones</i>	4-bromométhyl-6,8-diméthyl-2(1H)-quinolone, 4-bromoacetoacet-2,4-diméthylanilide [95]	anti-infectieux généraux à usage systémique (antibactériens)
<i>sympathomimétiques</i>	diméthyl-oxo-propényl-phényl-imidazoline [96]	système cardiovasculaire (sympathomimétiques)
<i>famille non précisée</i>	2-aminothiophénol [97]	<i>(sans objet)</i>
	bromoacétate d'éthyle, bromoacétonitrile [98]	
	chlorure de tosyle [99]	
	cyanamide [100]	
	2,6-diaminopyridine [52]	
	2,6-dichloropurine [101]	
	dicyclohexylcarbodiimide, dicyclopropyl carbodiimide (agents de couplage dans la synthèse de peptides) [102, 103]	
	2,2-diméthyl-1,3-propane diamine (synthèse de produits radioactifs) [104]	
	N-hydroxyphthalimide (synthèse de peptides) [105]	
	phosphite de dibenzyle [100]	
	sulfate de diméthyle [8]	
Famille ou classe de médicaments	Additifs [Références]	Classe ATC
<i>famille non précisée</i>	amidon de maïs [106]	<i>(sans objet)</i>
	benzoate de sodium [107]	
	chlorure de cinnamyle [7]	
	dendrimères [108]	
	métabisulfite de sodium [109]	

### ● Médicaments

Le classement des médicaments est adapté de la classification internationale ATC (Classification anatomique, thérapeutique et chimique). La dénomination commune internationale (DCI) est utilisée pour les substances actives pharmacologiques.

### ■ Voies digestives et métabolisme

#### Médicaments contre les troubles de l'acidité

Plusieurs cas de dermatite de contact allergique à l'**oméprazole** (photo 1), au **lansoprazole** et au **pan-toprazole**, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) appartenant à la famille des benzimidazoles, ont été publiés chez des employés de laboratoires pharmaceutiques, dont des cas récents [55, 64, 67].

Plusieurs cas concernent la famille des antihistaminiques anti-H<sub>2</sub>.

Ryan et al. rapportent 6 cas de DAC au **chlorhydrate de ranitidine** sur 8 employés symptomatiques d'un laboratoire pharmaceutique [78]. L'eczéma prédomine aux mains, aux poignets et au visage. Les tests épicutanés sont positifs au chlorhydrate de ranitidine (1 % et/ou 5 % dans la vaseline). Un septième patient symptomatique est allergique à la ranitidine base et a un test épicutané positif à la ranitidine base (1 % et 5 % dans la vaseline). L'un des patients a développé une réaction anaphylactique après prise orale de chlorhydrate de ranitidine.

Romaguera et al. rapportent une épidémie d'eczéma chez 16 employés d'un laboratoire pharmaceutique [79]. Onze d'entre eux ont pu être testés. Dans les 11 cas, les tests épicutanés sont positifs au chlorhydrate de ranitidine (1 % dans la vaseline) et à la ranitidine base (5 % dans la vaseline).

Les allergènes peuvent être les intermédiaires de synthèse de la ranitidine : le 5-[(2-aminoéthyl)



Photo 1 : Tests épicutanés positifs à l'oméprazole chez un technicien employé à la fabrication d'oméprazole ayant une DAC à ce médicament.

thiométhyl]-N,N-diméthyl-2-furanméthanamine (ou N-méthyl-1-(méthylthio)-2-nitro-vinylamine) [80, 112], le 1-(méthylamine)-1-(méthylthio)-2-nitroéthylène [37], le cistoran [81].

Un autre anti-H<sub>2</sub>, la **famotidine**, a été incriminé chez 3 employés d'un laboratoire pharmaceutique [49]. L'eczéma est apparu 5 mois après le début de la synthèse de la famotidine. Les tests épicutanés sont positifs à la famotidine pure (1 % en solution aqueuse) dans 2 cas et aux intermédiaires de synthèse de la famotidine (1 % en solution aqueuse) dans les 3 cas, le nitrochlorure de 4-chlorométhyl-2-guanidinothiazole et le dichlorure de 2-diaminoéthylène-aminothiazolyl-méthylène-thiourée (uranium).

D'autres intermédiaires de synthèse sont également incriminés chez des chimistes effectuant la synthèse d'antagonistes de l'histamine : des composés hétérocycliques chlorométhyliques dans 3 cas [90] et le 2[4(5)méthyl-5(4)-imidazolyl-méthyl-thio]-C13, dans un cas [91].

#### Médicaments de la digestion, enzymes incluses

Les enzymes peuvent également être incriminées. Laukkanen et al. [54] rapportent une dermatite de

contact aux protéines avec rhinoconjunctivite à la **lactase** chez une conditionneuse d'un laboratoire pharmaceutique fabriquant des capsules d'enzymes. La matière première est la poudre d'enzyme de lactase dérivée d'*Aspergillus oryzae*. Un an après le début de cette activité, elle développe une rhinoconjunctivite, un prurit cutané puis des lésions urticariennes et un eczéma des mains, des avant-bras et du visage. Les lésions sont rythmées par l'exposition professionnelle à la poudre de lactase. Les prick-tests sont positifs à la lactase utilisée au travail (0,1 % et 1 % en solution aqueuse). La recherche d'IgE spécifiques contre la lactase est positive par immuno-spot et RAST (*radioallergosorbent test*).

#### Vitamines

Heidenheim et Jemec rapportent une DAC à l'**acétate de vitamine A** chez un employé de laboratoire pharmaceutique effectuant le séchage, le tamisage et le conditionnement de cette substance [88]. L'eczéma atteint le visage, le cou, les mains, et le torse. Les tests épicutanés sont positifs à l'acétate de vitamine A (0,1 %, 0,5 %, 1 %, 5 % et 10 % dans la vaseline).

D'autres substances ont été mises

en cause : le **pyritinol**, composé contenant 2 molécules de pyridoxine (vitamine B6) [76], la **vitamine B12** ou cyanocobalamine [15], la **vitamine B1** ou thiamine dans 2 cas avec un test également positif à la thiothiamine chez un des patients [89] et la **ménadione-bisulfite de sodium** [56, 57]. L'allergène est parfois le précurseur de synthèse, comme le **(3aS,6aR)hexahydro-1,3-dibenzyl-6-hydroxyfurano[3,4-d]imidazol-2,4-dione** dans la synthèse de la biotine [23].

### ■ Système cardiovasculaire

#### Agents anti-arythmiques

Trois cas de DAC au **sulfate de quinidine** et un cas au **chlorhydrate de pirménol** sont rapportés respectivement par Wahlberg et al. [77] et Bourke [9].

#### Diurétiques

Pereira et al. décrivent un cas de DAC à plusieurs médicaments dont un diurétique thiazidique, le **benzodrofluméthiazide**, chez un employé de laboratoire pharmaceutique [22]. L'eczéma est apparu 9 mois après l'introduction de nouveaux médicaments, aux mains, aux avant-bras et au niveau des zones axillaires. Les tests épicutanés sont positifs au **benzodrofluméthiazide**, ainsi qu'à l'hydralazine (qui n'est plus commercialisé en France), au propranolol et aux additifs de vulcanisation du caoutchouc (thiurames et dithiocarbamates).

Møller et al. rapportent une allergie aux précurseurs du **bumétanide** chez 4 employés d'un laboratoire pharmaceutique [25]. Un patient a uniquement des symptômes respiratoires. Les 3 autres présentent de l'eczéma associé dans un cas à de l'urticaire. La sensibilisation est confirmée par la positivité des tests cutanés aux précurseurs du bumétanide, l'acide 4-chloro-5-chlorosul-

fonylbenzoïque, l'acide 4-chloro-5-chlorosulfonyl-3-nitrobenzoïque, et l'acide 4-chloro-3-nitro-5-sulfonylbenzoïque (tests épicutanés et/ou scratch-tests).

#### β-bloquants

Plusieurs cas de DAC professionnelle au **propranolol** ont été rapportés chez le personnel de laboratoires pharmaceutiques [22, 66, 74] dont un cas récent par Ali et al. [75]. Dans cette dernière publication, l'activité du salarié consiste à mélanger du propranolol en poudre à différents excipients pour la fabrication de granules par le procédé d'extrusion-sphéronisation. L'eczéma se localise aux mains et au visage, évoluant depuis 6 mois. Les tests épicutanés sont positifs au chlorhydrate de propranolol (1 % dans la vaseline).

Rebandel et Rudzki rapportent un autre cas de DAC au propranolol avec également sensibilisation à l'**oxprénolol** et à un intermédiaire de synthèse, l'**épiclorhydrine** [66].

Neumark et al. rapportent une polysensibilisation à un β-bloquant, le **carvédilol**, à un agent de régulation lipidique, la simvastatine, et un hypnotique, le zolpidem, chez un opérateur machine d'un laboratoire pharmaceutique [30]. Il porte des EPI (gants et masque en papier). L'eczéma se localise au visage. Les tests sont positifs au carvédilol, à la simvastatine, et au zolpidem (respectivement 10 % - 1 et 0,1 % - 10 % dans la vaseline).

Swinnen et al., cités plus haut, rapportent une polysensibilisation médicamenteuse chez une assistante en pharmacie écrasant des comprimés à son poste de travail [12]. L'eczéma est localisé aux paupières et est rythmé par son activité professionnelle. Les tests épicutanés sont positifs à des β-bloquants (**bisoprolol**, **métoprolol**, **propranolol**, **sotalol**), à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (**éna-**

**lapril**, **lisinopril**, **périndopril**) et aux benzodiazépines.

Dans d'autres cas, l'allergène peut être un intermédiaire de synthèse comme le **4-amino-alpha-bromo-3,5-dichloroacétophénone** utilisé dans la synthèse de clenbutérol [37].

#### Inhibiteurs calciques

Une publication décrit un cas de polysensibilisation, notamment au **bésilate d'amlodipine** (ou benzène-sulfonate d'amlodipine) chez un employé d'une entreprise pharmaceutique [14].

Des intermédiaires de synthèse sont également impliqués comme le glycidate de trans-méthyl-3-(4-méthoxyphényle), composé époxy utilisé dans la fabrication du **diltiazem** [43] et le propionate de méthyl 2,3 époxy-3-(4-méthoxyphényle), également utilisé dans la fabrication de chlorhydrate de diltiazem [44]. Dans la série de Rudzki et al., plusieurs techniciens ont quitté le laboratoire fabriquant ce composé. Seul un patient a eu des tests épicutanés positifs au propionate de méthyl 2,3 époxy-3-(4-méthoxyphényle) (1 % dans l'alcool).

#### Vasodilatateurs

Fumagalli et al. rapportent 2 cas de DAC à la **nicergoline**, vasodilatateur périphérique, chez des employés d'un laboratoire pharmaceutique [61]. L'eczéma est localisé au visage. Le premier patient a des tests épicutanés positifs à la nicergoline et à ces intermédiaires de synthèse, le 10-alpha-méthoxy-dihydrolysergol, le 1-N-méthyl-10-alpha-méthoxy-dihydrolysergol et le lysergol (7 % chacun dans l'alcool éthylique). Dans le deuxième cas, le test est positif à la nicergoline (5 % dans la vaseline).

Le **carbocromène**, vasodilatateur coronaire, a également été incriminé [15].

### Sympathomimétiques

English et Walker rapportent une épidémie de dermatite aiguë du visage et du cou chez 10 sur 40 employés d'un laboratoire pharmaceutique à un intermédiaire de synthèse d'un sympathomimétique, le **diméthyl-oxo-propényl-phényl-imidazoline** [96]. L'éruption est survenue 2 semaines après un contact accidentel par déversement du liquide. Les tests épicutanés effectués chez les 3 employés ayant l'atteinte la plus sévère sont positifs à la diméthyl-oxo-propényl-phényl-imidazoline (1 % - 0,1 % - 0,01 % dans la vaseline).

### Hypolipémiants

Plusieurs cas de DAC à la **simvastatine** sont rapportés [9, 30, 82, 83]. Dans le cas de Field et al., il s'agit d'un technicien de maintenance d'un laboratoire pharmaceutique [83]. L'eczéma localisé aux paupières est rythmé par les activités de réparation des machines fabriquant la simvastatine. Les tests épicutanés sont positifs à la simvastatine à (1 - 0,1 - 0,01 % dans la méthyléthylcétone).

D'autres statines ont également été impliquées comme la **fluvastatine** et l'**atorvastatine** [9].

### ■ Médicaments dermatologiques Antialopéciques

Sansom et al. rapportent une DAC à la **diphencyprone** chez un chimiste [45]. Bircher et al. décrivent un autre cas chez un pharmacien, ayant un eczéma du visage, des mains et des avant-bras, évoluant suite à un contact accidentel [46]. Equipé de gants, son travail consiste à vider et à nettoyer les verreries et bouteilles puis à les mettre dans la machine à laver. Les tests sont positifs à la diphencyprone (0,01 et 0,001 % dans l'acétone). La diphencyprone est utilisée en dermatologie dans le traitement de l'alopécie, mais elle

n'a pas le statut de médicament en France.

D'autres cas concernent l'**ester dibutylique de l'acide squarique** chez 2 employés de l'industrie pharmaceutique [47] et le **chlorovinylidichloropyrimidine**, un intermédiaire de synthèse de 5-éthynyluracile [48].

### ■ Hormones systémiques

Goh et al. rapportent une dermatite photoallergique à un antithyroïdien, le **carbimazole**, chez un assistant d'un laboratoire pharmaceutique, présentant un eczéma des zones découvertes [26]. Les photopatch-tests au carbimazole (10 - 25 - 50 % dans la vaseline) sont positifs à 96 heures, par contre les tests épicutanés au carbimazole aux mêmes concentrations effectués à 2 reprises sont positifs uniquement à partir du 10<sup>e</sup> jour.

### ■ Anti-infectieux généraux à usage systémique

#### Antibactériens à usage systémique Bêta-lactamines

Møller et al. rapportent 45 cas de DAC à des pénicillines semi-synthétiques (**pivmecillinam** et **pivampicilline**) dans un laboratoire de fabrication de pénicillines au Danemark [16]. Le délai d'apparition des symptômes est court, souvent moins de 2 mois. Les tests épicutanés avec les pénicillines à différentes concentrations (en général entre 1 et 10 % dans la vaseline) sont positifs à l'une ou plusieurs des pénicillines testées, pivmecillinam et pivampicilline, ampicilline, pénicilline G, pénicilline V, mecillinam. Sept patients travaillant dans les secteurs à haut risque sont sensibilisés à la benzylpénicilline. Des études dans l'air ambiant montrent une importante contamination aéroportée.

D'autres cas sont attribués à la **pénicilline**, l'**ampicilline**, la **cloxacilline**, la **carbénicilline** [15, 17].

Condé-Salazar et al. rapportent une

DAC aux **céphalosporines** chez une employée de laboratoire pharmaceutique [31]. Son travail consiste à effectuer des analyses chimiques de contrôle des céphalosporines. Elle présente un eczéma oedématisé des paupières. Les tests épicutanés sont positifs à la **céfalotine**, la **céfamandole**, et la **céfazoline** (1 et/ou 5 % en solution aqueuse). La céfradine est mise en cause par Rudzki et al. [15]. L'allergène peut être un additif. Roed-Petersen rapporte une DAC à un solvant, l'acétate de butyle chez un technicien de laboratoire pharmaceutique effectuant la synthèse de pénicillines [113]. Les tests épicutanés avec les pénicillines et les produits chimiques utilisés au travail sont négatifs en dehors d'une positivité à l'acétate de butyle (5 % dans l'huile d'olive).

#### Macrolides et streptogramines

Milković-Kraus et al. décrivent plusieurs cas de sensibilisation à l'**azithromycine**, antibiotique de la famille des macrolides, dans un laboratoire pharmaceutique fabriquant ce médicament [21]. De 1995 à 2005, 7 employés de fabrication ont été explorés pour suspicion de sensibilisation à l'azithromycine. Six d'entre eux présentent un eczéma avec atteinte aéroportée. Le dernier patient a une éruption urticarienne. Les tests épicutanés avec l'azithromycine (1 et 5 % dans la vaseline) sont positifs chez 5 d'entre eux, deux sujets ayant également des tests épicutanés positifs à des intermédiaires de fabrication : chlorhydrate d'hydroxylamine (1 et 5 % dans la vaseline), chlorhydrate d'érythromycine A oxime (1 et 5 % dans la vaseline), iminoéther d'érythromycine A (5 % dans la vaseline) et azaérythromycine A (1 et 5 % dans la vaseline).

D'autres macrolides peuvent être cités comme la **kitasamycine** et à la **midécamycine** [53].

Blancas-Espinoza et al. signalent une dermatite de contact allergique à la **pristinamycine**, antibiotique de la famille des streptogramines, chez un employé de laboratoire pharmaceutique travaillant à la granulation et à la compression de médicaments et exposé à la poudre de médicaments [73]. L'eczéma se localise aux paupières, aux joues, au cou et aux avant-bras. Les tests épicutanés sont positifs à la pristinamycine (1, 5 et 10 % dans un mélange alcool/eau à 50 %). Le changement de poste de travail entraîne une guérison complète.

#### Autres antibactériens

Rudzki et al. rapportent plusieurs cas de DAC aux tétracyclines (**tétracycline**, **doxycycline**, **métacycline**, **oxytétracycline**), aux aminosides (**streptomycine**), au **chloramphénicol**, à la **colistine** chez des employés de laboratoire pharmaceutique [15]. Kieć-Swierczyńska et Krecisz décrivent une DAC ressemblant à un prurigo nodulaire au **nifuroxazide** chez une employée de laboratoire pharmaceutique [62]. Son travail consiste notamment à remplir des bouteilles avec des préparations pharmaceutiques et à les nettoyer. Les tests épicutanés sont positifs au nifuroxazide à différentes concentrations (1 - 0,1 - 0,01 - 0,001 % en solution aqueuse).

#### Antiviraux à usage systémique

Dooms-Goossens et al. rapportent une DAC au **3,4,6-trichloropyridazine** après un contact accidentel à mains nues chez un chimiste d'un laboratoire pharmaceutique fabriquant de nouveaux antiviraux [93]. Les tests épicutanés sont positifs au 3,4,6-trichloropyridazine (1% dans la vaseline), et entraînent une poussée d'eczéma aux sites antérieurement atteints. Cette substance étant très irritante, le patient a enlevé le test au bout de 2 heures. L'aspect du test

associe des lésions d'irritation et d'allergie.

L'**abacavir** est mentionnée par Bourke [9].

#### ■ Antinéoplasiques et immunomodulateurs

##### Antinéoplasiques

Dastychová rapporte un cas de DAC chez un ingénieur de production d'un laboratoire pharmaceutique fabriquant du **méthotrexate** [58]. Il est exposé au méthotrexate et à des précurseurs de synthèse, le chlorhydrate de 2,4-diamino-6-chlorométhylptéridine (DACHMPT) et le chlorhydrate de 2,4-diamino-6-hydroxyméthylptéridine (DAHMPPT). Deux mois après le début de cette activité, il développe un eczéma aigu du visage, du cou, du torse et des avant-bras. Les tests épicutanés enlevés à 24 heures et lus à J2, J3 et J4 sont positifs au DACHMPT (0,1 et 0,01 % en solution aqueuse), au DAHMPPT et au méthotrexate (0,1 % en solution aqueuse pour chacun). Un autre cas de sensibilisation au DACHMPT est rapporté par Lahti et al. chez un assembleur de ventilation d'un laboratoire pharmaceutique de synthèse du méthotrexate [59]. L'eczéma est apparu après changement d'une hotte de laboratoire.

Goon et al. rapportent un cas de DAC chez un technicien de laboratoire pharmaceutique fabriquant des cytotoxiques [32]. Son travail consiste notamment à peser les substances chimiques et à les faire sécher dans des fours. L'eczéma, d'abord localisé au niveau de la zone de contact du masque respiratoire, s'est étendu ensuite aux zones non protégées. Les tests épicutanés sont positifs au **mélphalan** et au **chlorambucil** (chacun à 1 % dans la vaseline).

Dastychová et Semradova font état d'un eczéma généralisé chez un employé de laboratoire pharmaceutique fabriquant le cisplatine. Les

tests épicutanés sont positifs aux 3 sels de platine utilisés au poste de travail, le **trichloroamine-platinate de potassium**, le **tétrachloroplatinate de potassium** et l'**oxaliplatine** [36].

D'autres molécules ont été incriminées : l'**imatinib** de la classe des inhibiteurs des tyrosine kinases [9] et l'**azathioprine** [18,19].

L'allergène peut être un intermédiaire de synthèse. Niklasson et al. rapportent une DAC chez un chimiste d'un laboratoire pharmaceutique, effectuant la synthèse de **4-nitrophényl-N-(2-chloroéthyl) carbamate** et de **4-nitrophényl-N-(2-chloroéthyl)-N-nitrosocarbamate** [84].

Jolanki et al. rapportent une sensibilisation à un intermédiaire de synthèse de l'azathioprine, le **5-chloro-1-méthyl-4-nitroimidazole**. Les tests épicutanés sont positifs à cet intermédiaire et à des dérivés imidazolés utilisés comme antifongiques [20]. Un autre intermédiaire de synthèse de la cytarabine (nom non précisé) est incriminé chez un chimiste [42].

#### Thérapeutique endocrine

Jungewelter et Aalto-Korte rapportent un cas de DAC à un intermédiaire de fabrication du flutamide, le **N-(3-trifluorométhyl-4-nitrophényl)phthalimide** chez un employé de laboratoire pharmaceutique [50]. Le flutamide est un anti-androgène utilisé dans le traitement du cancer de la prostate. Le test épicutané au N-(3-trifluorométhyl-4-nitrophényl)phthalimide (50 ppm dans la vaseline) est très positif).

#### ■ Muscle et squelette

##### Anti-inflammatoires

Dorado Bris et al. rapportent un cas de DAC chez un ancien employé de laboratoire pharmaceutique ayant manipulé sans problème cutané de la **phénylbutazone** [69]. L'eczéma

est apparu aux mains et à la hanche après application d'un topique anti-inflammatoire contenant de la **pyrazinobutazone**. Les tests épicutanés sont positifs à la pyrazinobutazone et à la phénylbutazone (1 et 5 % dans la vaseline). Un autre cas de sensibilisation à la pyrazinobutazone, mélange phénylbutazone – pipérazine, est rapporté par Brandão et al. chez une employée de laboratoire pharmaceutique préparant des suppositoires [71]. Les tests épicutanés sont positifs à la pyrazinobutazone et à la **pipérazine** (respectivement 1 % dans la vaseline et 5 % dans l'eau).

#### Médicaments pour le traitement des désordres osseux

##### **Biphosphonates**

Chomiczewska et al. rapportent un cas de polysensibilisation chez une technicienne de laboratoire pharmaceutique. L'eczéma est apparu quelques mois après le début de l'activité et est localisé au visage, au cou, et aux avant-bras alors qu'elle porte des EPI (gants, lunettes et vêtements). Les tests épicutanés sont positifs aux médicaments manipulés dont un bisphosphonate utilisé dans l'ostéoporose, le **risédronate de sodium** [14]. Le changement de travail entraîne une guérison complète.

##### **Antigoutteux**

Hsu et al. rapportent une éruption généralisée érythème polymorphe-like à l'**éthyl-éthoxyméthylène cyanoacétate** (ou 2-cyano-3-éthoxyacrylate d'éthyle), intermédiaire de production de l'allopurinol, chez un employé de laboratoire pharmaceutique exposé lors du nettoyage des tubes à la vapeur sur la chaîne de production [11]. Les tests épicutanés sont positifs à l'éthyl-éthoxyméthylène cyanoacétate (0,01 % dans la vaseline).

#### ■ **Système nerveux**

##### Analgésiques

Scherer et al. [70] rapportent une épidémie de dermatoses professionnelles et de symptômes respiratoires chez 47 employés d'une entreprise fabriquant des produits chimiques pour des laboratoires pharmaceutiques. Trente-trois employés présentent des symptômes cutanés rythmés par le travail. Les tests épicutanés faits avec les batteries standardisées et les substances utilisées au poste de travail sont positifs à des précurseurs d'opiacés, la **14-hydroxymorphinone** dans 5 cas, au **diacétylhydroxymorphinone** dans 6 cas, au **carbamate de diacétylhydroxymorphinone** dans un cas et à la **noroxymorphone** dans 7 cas. Deux patients ayant une sensibilisation à la **noroxymorphone** ont aussi des IgE spécifiques contre la morphine et la pholcodine. Les tests sont également positifs à d'autres intermédiaires fabriqués dans cette entreprise : 3 tests positifs à l'**acide cyclopentyl-indol-carbonique** et à l'**acide cyclopentyl-enyl-indol-carbonique**, 8 cas à la **chlorophénylhydrazine** et un cas au **norclodionen**. Wootton et English rapportent 3 cas de DAC à l'**oxycodone** chez des employés de laboratoire pharmaceutique fabriquant ce composé [51]. L'oxycodone est un opioïde semi-synthétique fabriqué à partir de la thébaine. Sa structure est proche de celle de la codéine. L'eczéma se localise au visage, aux mains ou aux deux à la fois. Les tests épicutanés sont positifs à l'oxycodone à différentes concentrations (comprimés à 10, 40 et 80 mg et solution de 10 mg.ml<sup>-1</sup>) et dans un des cas également à la naloxone (400 µg.ml<sup>-1</sup>) et l'hydromorphone (capsule de 2,6 mg).

Sasseville et al. rapportent également une DAC à la **morphine** chez une chercheuse travaillant dans un

laboratoire fabriquant des génériques [38]. L'eczéma touche essentiellement le visage, le cou et la partie supérieure du torse. Elle porte des gants et une blouse, les mains et les avant-bras ne sont pas atteints. Les tests épicutanés sont positifs à la morphine utilisée au travail (1 % dans la vaseline) et à d'autres composés par réaction croisée, la codéine et l'hydromorphone. Les alcaloïdes phénanthrène naturels dérivés de l'opium comprennent la morphine, la codéine (3-méthylmorphine), et la thébaine. Les dérivés semi-synthétiques comme l'héroïne (diacétylmorphine) et l'hydromorphone ont une structure chimique similaire à la morphine, expliquant les réactions croisées.

Condé-Salazar et al. rapportent 2 cas de DAC aux alcaloïdes d'opium chez 2 employés de laboratoires pharmaceutiques [39]. Le premier patient présente un eczéma des mains, des avant-bras et du cou associé à une toux et une gêne respiratoire. Le second patient a un eczéma des mains et du visage, associé à une rhinite. Les tests épicutanés sont positifs à la codéine et à la morphine dans les 2 cas (à des concentrations et dans des véhicules différents), associés à une positivité aux additifs de vulcanisation (thiuram mix et carba-mix) chez le deuxième patient.

D'autres publications citent la **thébaïne** et la **codéine** [40, 41], la **procaïne** [15], le **chlorure de p-nitrobenzoyle** utilisé pour la synthèse de procaine [5].

Walker et al. rapportent 2 cas de sensibilisation au **p-aminophénol** chez des employés de 2 laboratoires pharmaceutiques fabriquant du paracétamol [68]. Le p-aminophénol est formé par hydrolyse de la poudre de paracétamol, dans certaines conditions d'humidité. Les tests épicutanés sont positifs dans les 2 cas au p-aminophénol (1 %

dans la vaseline) et à la paraphénylènediamine (PPD) (1 % dans la vaseline) et négatifs au paracétamol. Les 2 hommes n'ont jamais utilisé de coloration capillaire.

### Psycholeptiques

Les benzodiazépines sont responsables d'une épidémie de sensibilisation surtout chez les infirmières écrasant les comprimés. Quelques cas sont rapportés dans les laboratoires pharmaceutiques et chez un assistant en pharmacie [12, 85, 114]. Swinnen et al. rapportent une polysensibilisation médicamenteuse chez une assistante en pharmacie écrasant des comprimés à son poste de travail [12]. L'eczéma est localisé aux paupières et est rythmé par l'activité professionnelle. Les tests épicutanés avec les médicaments sont positifs aux benzodiazépines (**tétrazépam**, **alprazolam** et **lormétazépam**), mais aussi à des  $\beta$ -bloquants et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (10 % dans la vaseline).

Ferran et al. rapportent une DAC au tétrazépam chez un technicien de maintenance travaillant dans un laboratoire pharmaceutique [85]. L'eczéma apparaît lors de la réparation des machines fabriquant le tétrazépam, sur les zones exposées et non exposées, malgré le port de gants de protection, de masque facial et d'un vêtement de travail. La machine conditionne la poudre sous forme de comprimés. Les tests épicutanés sont positifs au tétrazépam (0,5 - 1 - 5 - 10 - 20 % dans la vaseline). Choquet-Kastylevsky et al. rapportent 2 cas de DAC au tétrazépam chez des employés de fabrication d'un même laboratoire pharmaceutique [114]. La première patiente a un eczéma localisé au visage malgré le port d'EPI (gants, masque). La deuxième patiente a un eczéma du visage et des mains, le port d'EPI

n'est pas mentionné. Les tests épicutanés avec le tétrazépam (10 % dans la vaseline et comprimés écrasés dans la vaseline) sont positifs dans les 2 cas.

L'allergène peut être un intermédiaire de synthèse comme l'**oxyde de quinazoline**, utilisé dans la synthèse de chlordiazépoxyde [33, 34]. Rebandel et al. rapportent 29 cas de DAC à l'oxyde de quinazoline chez des employés d'un laboratoire pharmaceutique fabriquant notamment le chlordiazépoxyde [34]. Le visage est systématiquement atteint, les mains plus rarement. Les tests épicutanés sont positifs à l'oxyde de quinazoline (1 % dans la vaseline) et, selon les cas, à d'autres médicaments. Les employés sensibilisés sont ceux effectuant la synthèse, les assistants chimistes, les électriciens travaillant à proximité de l'atelier de fabrication, les mécaniciens effectuant la maintenance, le personnel de nettoyage des vêtements de travail, les conditionneurs et les conducteurs de machines.

D'autres substances, antipsychotiques et hypnotiques, sont incriminées : la **ziprasidone**, l'**olanzapine**, [9, 14, 63] et le **zolpidem** [30].

### Antiparkinsoniens

Torinuki rapporte une DAC à un antiparkinsonien, le **bipéridène** associée à une photodermatite allergique aux phénothiazines (chlorpromazine et perphénazine) chez une pharmacienne travaillant dans un service de psychiatrie [24]. L'éruption comprend des papules érythémateuses sur les zones découvertes, le visage, le cou, les oreilles, les avant-bras et le dos des mains. Les tests épicutanés sont positifs au bipéridène et les photopatch-tests sont positifs à la chlorpromazine et à la perphénazine.

### Autres médicaments du système nerveux

Le **disulfirame**, médicament utilisé dans la dépendance alcoolique, est positif en tests épicutanés chez 4 employés de l'industrie pharmaceutique ayant également des tests épicutanés positifs à un accélérateur de vulcanisation du caoutchouc, le disulfure de tétraméthylthiurame [15].

Le **tartrate de vincamine** est incriminé dans un cas d'eczéma du visage, du cou et des bras chez un employé de l'industrie pharmaceutique [86]. Les tests épicutanés sont positifs au tartrate de vincamine (1 % en solution aqueuse).

### ■ Antiparasitaires et insecticides Antipaludéens

Meier et al. rapportent une DAC chez un employée de laboratoire pharmaceutique [52]. L'eczéma débute initialement aux mains. Les tests épicutanés sont positifs à un intermédiaire de synthèse de médicaments, le **2,6-diaminopyridine**. L'arrêt de l'exposition entraîne une guérison. Dix ans après, l'eczéma récidive aux mains et se généralise, avec conjonctivite et un épisode de crise d'asthme. Les tests épicutanés sont positifs à l'**hydroxychloroquine** (0,1-0,5-1 et 2 %, véhicule non précisé).

Pickering et Ive rapportent 6 cas d'eczéma chez des employés d'un laboratoire pharmaceutique en contact avec le **4,7-dichloroquinoline** [92]. Trois patients sur les 4 testés sont positifs au 4,7-dichloroquinoline (5 % dans la vaseline).

Le **sulfate de chloroquine** est incriminé chez un agent de maintenance [35].

### Antihelminthiques

Macedo et al. ont investigué par examen clinique et tests épicutanés 17 employés d'un laboratoire phar-

maceutique fabriquant l'**alben-dazole**, un antihelminthique [10]. L'albendazole est testé en épicutané à 4 concentrations (1,9 % et 3,8 % en suspension et 1 % et 5 % dans la vaseline). Le diagnostic de dermatite de contact est évoqué chez un employé mais les tests épicutanés sont négatifs. Neuf employés ont un œdème des paupières associé dans 2 cas à une urticaire. Les tests épicutanés sont positifs chez 4 d'entre eux. Les auteurs concluent au diagnostic d'urticaire de contact, mais la positivité des tests épicutanés devant un aspect clinique d'œdème des paupières peut faire évoquer le diagnostic de DAC.

Brasch rapporte une DAC à un réactif, le **4-chloro-7-nitrobenzofurazane** chez un pharmacien [72]. Il manipule ce réactif pour synthétiser le praziquantel, utilisé dans le traitement de la bilharziose.

La **pipérazine** a également été incriminée [15].

#### ■ Système respiratoire

Dias et al. rapportent une DAC à l'**éthylènediamine** chez une employée de laboratoire pharmaceutique fabriquant l'aminophylline [13]. L'aminophylline est un mélange de théophylline (2/3) et d'éthylènediamine (1/3). Les tests épicutanés sont positifs à l'aminophylline (1 % dans la vaseline et 1 % dans l'eau) et l'éthylènediamine (1 % dans la vaseline), ils sont négatifs pour la théophylline (1 % dans la vaseline).

Une DAC à l'**oxolamine**, utilisée comme antitussif chez un employé de laboratoire pharmaceutique est rapportée par Condé-Salazar et al. [65]. L'eczéma est localisé aux bras. Les tests épicutanés sont positifs au tannate d'oxolamine (0,5 % en solution aqueuse et 0,1 % dans une solution alcool-eau).

#### ● Médicaments à usage vétérinaire

##### ■ Anti-inflammatoires

Plusieurs cas professionnels de dermatite de contact photoallergique au **carprofène** sont rapportés [27 à 29]. Cet anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé comme analgésique dans les années 1980 a été à l'origine de réactions phototoxiques et photoallergiques. Retiré du marché, il a été réintroduit à usage vétérinaire dans les années 1990. Kerr et al. rapportent 2 cas de dermatite de contact photoallergique chez des employés de 2 laboratoires pharmaceutiques [27]. La première patiente est adressée pour éruption érythémateuse prurigineuse du visage rythmée par le travail. Elle est employée à l'étiquetage et à l'emballage du carprofène. La deuxième patiente a des lésions sévères des zones photoexposées répondant mal aux traitements corticoïdes locaux et généraux. Comme secrétaire, elle manipule des papiers provenant du laboratoire où est fabriqué le carprofène. Le bilan allergologique comprend deux séries identiques de tests cutanés, l'une avec (photopatch-tests) et l'autre sans exposition aux UV, comprenant des photoallergènes standards et le carprofène (2 % et 5 % dans la vaseline et dans l'eau stérile). Les photopatch-tests avec le carprofène sont positifs dans les 2 cas. Les tests épicutanés avec le carprofène ne sont positifs que chez la deuxième patiente mais la réaction est beaucoup plus faible que le photopatch test. La visite de l'entreprise montre un empoussièrement important à certains postes de travail. Huit autres employés ont également un bilan photobiologique qui révèle une dermatite de contact photoallergique au carprofène chez 3 d'entre eux. Malaiyandi et al. rapportent 2 cas de

DAC à la **tylosine** chez des techniciennes de pharmacie à usage vétérinaire [86]. Leur tâche principale consiste à mélanger des poudres de médicaments avec un mortier et un pilon pour obtenir une pâte. L'eczéma se localise sur les zones découvertes suggérant un mécanisme aéroporté. Les tests épicutanés avec la poudre de tartrate de tylosine (5 % dans la vaseline) est positive dans les 2 cas.

##### ■ Antihelminthiques

Newton et White rapportent une DAC par procreation\* au **tartrate de morantel** [60]. La patiente travaille comme agent de nettoyage dans le même laboratoire pharmaceutique que son mari. Elle développe un eczéma du cou qui s'étend progressivement, apparu après que son mari ait commencé à travailler dans la production de tartrate de morantel. Son mari porte des vêtements de travail mais signale la présence de traces de tartrate de morantel sur son visage et sa montre. La patiente présente des tests épicutanés positifs au tartrate de morantel (1 et 5 % dans la vaseline).

#### ● Additifs et intermédiaires de synthèse

Toyama et al. rapportent une dermatite ressemblant à une nécrolyse épidermique toxique chez un jeune chercheur effectuant la synthèse de **dendrimères**, utilisés notamment comme vecteurs de médicaments [108]. Les tests cutanés ne sont pas faits.

Plusieurs cas de DAC d'origine professionnelle avec tests positifs au **métabisulfite de sodium** ont été rapportés dont un cas chez un employé de laboratoire pharmaceutique [109].

Goossens et al. décrivent une DAC au **chlorure de cinnamyle**, déjà citée plus haut, additif utilisé dans la

\* L'allergène est transmis par le conjoint (*conjugal dermatitis*).

synthèse de médicaments après un contact accidentel chez un employé d'un laboratoire pharmaceutique [7].

Foti et al. rapportent une DAC à 2 réactifs utilisés dans la synthèse de précurseurs de substances actives médicamenteuses, le **phosphite de dibenzyle** et le **cyanamide** [100].

Bonamonte et al. rapportent une DAC aéroportée au **2-aminothiophénol**, un hydrocarbure aromatique utilisé comme intermédiaire de fabrication de médicaments [97]. L'eczéma localisé au visage est survenu après contact accidentel avec des vapeurs d'étuves (ouverture sans port d'EPI autres que des gants). Les tests épicutanés sont positifs au 2-aminothiophénol (0,1 et 0,01 % dans l'éthanol).

Hernández-Machin et al. rapportent une DAC au **bromoacétate d'éthyle** et au **bromoacétonitrile**, intermédiaire de synthèse de médicaments, chez une chimiste [98]. Les tests épicutanés sont positifs à ces 2 allergènes (1 % dans la vaseline chacun).

Niklasson et Njörkner rapportent une DAC à un intermédiaire de fabrication, la **3,4-dicarbéthoxyhexane-2,5-dione** chez une chercheuse travaillant sur la synthèse de produits de contraste pour la radiologie [94]. Les tests épicutanés sont positifs à ce composé à différentes dilutions (de 1 % jusqu'à 0,0032 % dans l'acétone).

Rycroft rapporte une DAC chez une technicienne de laboratoire de recherche pharmaceutique [95]. L'eczéma atteint le visage, les bras et les mains. Les tests épicutanés sont positifs à 2 intermédiaires de synthèse de quinolones halogénées et de quinolines, le **4-bromométhyl-6,8-diméthyl-2(1H)-quinolone** et le **4-bromoacetoacet-2,4-diméthylanilide** (1 et 0,1 % dans la vaseline).

De Veylder et al. rapportent une DAC à la **2,2-diméthyl-1,3-propanediamine** utilisée dans la synthèse de produits radioactifs chez un technicien de laboratoire radio-pharmaceutique [104]. L'eczéma siège au visage mais pas au niveau des mains, bien qu'il ne porte pas de gants au travail. Les tests épicutanés sont positifs à ce composé (2 % dans la vaseline).

Fregert et al. rapportent une DAC avec lésions de type érythème polymorphe au **N-hydroxyphthalimide**, utilisé pour la synthèse de peptides chez un chimiste de laboratoire pharmaceutique [105].

Le **benzoate de sodium** est incriminé dans une urticaire de contact survenue chez 3 employés d'un laboratoire pharmaceutique [107]. Les résultats allergologiques suggèrent un mécanisme non immunologique.

D'autres réactifs peuvent être cités comme le **sulfate de diméthyle**, un réactif de méthylation utilisé pour la synthèse organique [8], le **chlorure de tosyle** utilisé dans la synthèse de produits pharmaceutiques chez un chimiste [99], le **dicyclohexylcarbodiimide** et le **dicyclopropylcarbodiimide** utilisés comme agents de couplage dans la synthèse de peptides [102, 103] et la **2,6-dichloropurine** [101].

Des additifs protéiques peuvent être en cause. Maniu et al. rapportent une allergie immédiate avec rash et dyspnée chez une jeune apprentie d'un laboratoire pharmaceutique fabriquant divers principes actifs (acide acétylsalicylique, nifédipine, acarbose, ciprofloxacine et moxifloxacine) [106]. L'**amidon de maïs** est utilisé comme excipient dans la fabrication de ces médicaments. Les symptômes apparaissent dans les 2 heures après avoir débuté le travail. Les tests cutanés immédiats et

le *western blot* confirment la sensibilisation au maïs, de même que les tests de provocation bronchique et nasale.

#### ● Désinfectants, antiseptiques

Le personnel de laboratoire est exposé aux allergènes des antiseptiques, désinfectants et conservateurs de produits de nettoyage, comme les isothiazolinones et les libérateurs de formaldéhyde.

#### ● Caoutchouc et latex des équipements de protection individuelle

Pereira et al. rapportent un cas (cité plus haut) de DAC aux additifs de vulcanisation du caoutchouc des gants de protection en caoutchouc et à plusieurs médicaments chez un employé de laboratoire pharmaceutique [22]. Les tests sont positifs aux additifs de vulcanisation du caoutchouc (thiurames et dithiocarbamates) et aux médicaments manipulés au travail (bendrofluméthiazide, hydralazine, propranolol). Lowney et al. rapportent une polysensibilisation aux additifs de vulcanisation (thiurames) et à un anti-psychotique, l'**olanzapine**, chez un opérateur de laboratoire pharmaceutique [62].

#### ● Animaux de laboratoire

Le personnel de laboratoire pharmaceutique travaillant au contact des animaux est à risque de développer une allergie [115, 116]. Les symptômes sont surtout respiratoires, mais ils peuvent être aussi cutanés, sous forme d'urticaire de contact ou de dermatite de contact aux protéines.

Agrup et al. rapportent les cas d'urticaire de contact chez 101 techniciens de laboratoire investigués [117]. Les espèces incriminées sont le rat (14 cas), la souris (7 cas), le cobaye (4 cas) et le chat (2 cas).

De Groot et Messerschmidt rapportent une allergie aux animaux de laboratoire chez une employée de laboratoire pharmaceutique [118]. Trois mois après avoir débuté ce travail, elle présente une urticaire associée à une rhinite et une dyspnée. L'allergie est confirmée par la positivité des prick-tests aux poils de rat et des RAST à l'épithélium, au sérum et à l'urine de rat.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

### PRÉVALENCE-INCIDENCE

La prévalence et l'incidence des dermatites de contact professionnelles dans l'industrie pharmaceutique ne sont pas connues.

Au Danemark, l'industrie pharmaceutique fait partie des secteurs à risque de dermatite de contact professionnelle avec une prévalence de 0,9 % à partir de l'analyse des cas déclarés de maladies professionnelles [119].

Schwensen et al. ont analysé les données concernant 1 000 cas de dermatites de contact professionnelles sévères vues au Danemark sur la période 2003-2010 [120]. L'incidence des dermatites de contact professionnelles chez le personnel de laboratoire est évaluée à 2,4 pour 10 000 employés par an chez les femmes. Chez les hommes, un seul cas est rapporté.

### POSTES À RISQUE

L'étude par Huyart et al. de 6 entreprises françaises de l'industrie pharmaceutique identifie les postes à risque d'exposition cutanée aux substances chimiques [121]. Dans l'industrie pharmaceutique primaire, de très nombreuses substances chimiques sont utilisées. L'exposition cutanée peut se produire au poste de chargement des réacteurs (ouverture et décharge-

ment des fûts), au poste de contrôle qualité (prélèvement d'échantillons), au conditionnement, lors des opérations de nettoyage des réacteurs et des locaux et lors des opérations de maintenance et de réparation. Dans l'industrie pharmaceutique secondaire, le principe actif est présent tout le long de la chaîne. L'exposition cutanée peut se produire au poste de contrôle qualité des matières premières (prélèvements, nettoyage du matériel de prélèvement), au tamisage (récupération du principe actif tamisé dans un fût ou un sac, nettoyage du tamis à la brosse), au poste de pesée, lors des étapes de fabrication (chargement des réacteurs notamment transvasement de matières pulvérulentes, ouverture des vannes), au conditionnement (opération de mise sous forme des comprimés...), lors des opérations de nettoyage.

### ALLERGÈNES

Bourke [9] rapporte l'analyse des patients travaillant dans des laboratoires pharmaceutiques adressés pour tests épicutanés dans la région de Cork en Irlande sur une période de 15 ans. Le diagnostic de DAC est porté dans 30 cas, celui de DIC dans 13 cas. Le visage est atteint dans plus de la moitié des cas de DAC. Les principaux allergènes incriminés sont les équipements de protection individuelle (6 cas) et surtout les médicaments et leurs intermédiaires de fabrication (24 cas) comprenant les médicaments suivants : imatinib, fluvastatine, simvastatine, atorvastatine, abacavir, ziprasidone, ranitidine, olanzapine, chlorhydrate de pirménol.

Ghatan et al. ont exploré 96 employés d'un laboratoire fabriquant l'oméprazole pour suspicion d'allergie professionnelle à ce médicament de 1989 à 1999 [122]. La majorité rapporte des symptômes

cutanés, et plus rarement des symptômes respiratoires ou oculaires. Tous les sujets ont eu un test de transformation lymphocytaire (TTL) et, pour 84 d'entre eux, des tests épicutanés dans les 6 mois. Vingt-et-un employés ayant une exposition similaire mais sans symptôme ont accepté d'avoir un test de transformation lymphocytaire (TTL) et de servir de groupe témoin. Le TTL est positif chez 32 % (31/96) des patients rapportant des symptômes et 9,5 % (2/21) des témoins. Les tests épicutanés sont positifs chez 33 % (28/84) des salariés testés et rapportant des symptômes (oméprazole testé à 0,1 - 0,5 - 1 % en solution saline). Les prick-tests réalisés chez 18 patients suspects d'allergie immédiate avec atteinte du visage et des yeux (concentration et véhicule identiques aux tests épicutanés) sont négatifs. Parallèlement, des tests expérimentaux de maximisation ont été effectués sur des cobayes. Les résultats de ces études confirment l'important potentiel de sensibilisation de l'oméprazole. Pour limiter l'exposition professionnelle à ce composé sous forme de poudre, un environnement « encapsulé » a été aménagé.

Dans une étude de cohorte sur 12 ans chez 495 employés d'un laboratoire pharmaceutique exposés aux animaux de laboratoire, l'incidence des symptômes d'allergie est de 2,26/100 personnes par an et celle des tests de dosage d'IgE spécifiques de 1,32/100 personnes par an [115]. Parmi les travailleurs ayant développé des symptômes, la rhinite est présente dans 87,8 % des cas, l'asthme dans 18,3 % et les symptômes cutanés (sans autre précision) dans 20,5 %. Le poste le plus à risque est celui du personnel en charge des soins aux animaux. Le taux d'incidence des symptômes d'allergie augmente avec

la durée de travail au contact des cages d'animaux ou les expositions simultanées à plusieurs espèces animales.

Venables et al. ont effectué une étude transversale chez 138 personnels d'un laboratoire pharmaceutique exposés aux animaux [116]. Parmi eux, 44 % ont des symptômes respiratoires et/ou cutanés évocateurs d'allergie aux animaux de laboratoire (évaluation par questionnaire). Les prick-tests avec un extrait urinaire (rat, souris, cobaye, lapin) sont positifs chez 13 % des sujets, le RAST (*radioallergosorbent test*) aux protéines urinaires animales est positif dans 38 % des cas.

Susitaival rapporte les données de dermatoses professionnelles liées aux animaux enregistrées au FIOSH (registre finlandais de recueil des maladies professionnelles) sur la période 2000-2007 [123]. Sur 833 dermatoses professionnelles liées aux animaux, 14 dermatites de contact aux protéines ont été déclarées chez des personnels de laboratoire et/ou chercheurs.

## DIAGNOSTIC EN MILIEU DE TRAVAIL

### DERMATITE DE CONTACT D'IRRITATION

Elle peut revêtir plusieurs aspects suivant le type d'activité et les conditions de travail, allant d'une simple xérose à des brûlures.

Dans la forme aiguë, les lésions sont d'apparition rapide, limitées aux zones de contact avec l'agent causal, de type érythémato-œdémateux, et s'accompagnent parfois de vésicules ou de bulles.

La dermatite de contact d'irritation chronique est la plus fréquente, se présentant généralement sous la forme de lésions érythémato-squameuses, parfois fissuraires,

avec sensation de brûlures ou de picotements, principalement sur le dos des mains et les espaces interdigitaux. L'atteinte de la pulpe des doigts et de la zone sous les bagues est aussi fréquente ainsi que l'aggravation pendant l'hiver. La disparition des empreintes digitales est parfois observée.

Des cas de brûlures chimiques sont rapportés chez le personnel de l'industrie pharmaceutique [5, 6, 8].

### DERMATITE DE CONTACT ALLERGIQUE

Sur le plan clinique, l'aspect des dermatites de contact allergiques est très proche des dermatites de contact d'irritation. Certains signes sont plutôt en faveur d'une dermatite de contact allergique comme un prurit intense, une extension des lésions au-delà de la zone de contact, voire à distance, un aspect polymorphe associant érythème, vésicules, suintement, desquamation, croûtes.

Actuellement, le diagnostic de dermatite de contact allergique repose sur l'association d'un aspect clinique évocateur et de tests cutanés positifs et pertinents avec l'exposition du patient.

Une forme fréquente chez le personnel de laboratoire pharmaceutique est la dermatite de contact aéroportée. Les lésions touchent préférentiellement les zones découvertes (cou, visage, mains, avant-bras) mais aussi les zones où les particules de poudre médicamenteuse s'accumulent (le col et sous les vêtements...).

### AUTRES FORMES CLINIQUES

Elles sont plus rares.

Kieć-Swierczyńska et Krecisz rapportent une DAC ressemblant à un prurigo nodulaire au nifuroxazide chez une employée de laboratoire pharmaceutique [62]. Son travail

consiste notamment à remplir des bouteilles avec des préparations pharmaceutiques et à les nettoyer. Elle présente une éruption très prurigineuse avec des papules eczématisées et de nombreuses érosions sur les bras et le tronc.

Des cas professionnels d'eczéma érythème polymorphe-like sont rapportés mais ils sont rares. Les lésions sont urticariennes et en cocarde (papule érythémateuse, urticarienne puis déprimée et violacée en son centre, avec parfois un décollement bulleux), souvent asymétriques. Elles peuvent apparaître simultanément ou postérieurement aux lésions d'eczéma, au niveau du siège de l'eczéma, puis s'étendre à distance. Hsu et al. rapportent des lésions de type érythème polymorphe-like chez un employé de laboratoire pharmaceutique à l'éthyl-éthoxyméthylène cyanoacétate (2-cyano-3-éthoxycrylate d'éthyle), intermédiaire de production de l'allopurinol [11]. Les lésions débutent par deux plaques du poignet gauche. Lors d'une nouvelle exposition, elles récidivent aux bras et s'étendent au visage, au cou et aux extrémités sous forme de maculo-papules, de vésicules et de lésions évoquant un érythème polymorphe. Les tests épicutanés confirment la sensibilisation à ce composé.

L'exposition professionnelle aux médicaments et leurs intermédiaires peut entraîner des éruptions généralisées de type toxidermies. Valsecchi et al. rapportent 2 cas d'éruption ressemblant à une nécrolyse épidermique toxique chez des employés de fabrication d'un antihelminthique, le tétramisole, après contact cutané avec un intermédiaire de fabrication [124]. Les patients présentent des lésions bulleuses et un érythème généralisé. Ils sont transférés dans un service de

prise en charge des brûlés. Le diagnostic de nécrolyse épidermique toxique est évoqué. Cependant les résultats histologiques de la biopsie cutanée, le bilan biologique effectué et le pourcentage de surface corporelle atteinte ne sont pas décrits. Toyama et al. rapportent également une dermatite ressemblant à une nécrolyse épidermique toxique chez un jeune chercheur effectuant la synthèse de dendrimères [108]. Les lésions débutent par un rash cutané sur les mains qui évolue vers un aspect d'érythème polymorphe avec des lésions en cible. Malgré la prescription de corticoïdes *per os*, l'érythème se généralise, avec apparition de bulles dans un contexte fébrile. Le signe de Nikolsky est positif. Il n'y a pas d'atteinte muqueuse, le visage est respecté. Il reçoit un traitement corticoïde en intraveineux puis *per os* jusqu'à guérison. À la reprise du travail, il présente quelques récurrences mais moins sévères quand il travaille à proximité du laboratoire. Les tests cutanés ne sont pas faits.

### PHOTODERMATOSES

Le diagnostic de photoallergie est évoqué devant des lésions d'eczéma aigu localisé principalement sur les zones découvertes associées, à l'interrogatoire, à un déclenchement par l'exposition aux ultra-violets. Les lésions peuvent déborder sur les zones non exposées mais de manière moins intense. Torinuki rapporte une photodermatite allergique aux phénothiazines (chlorpromazine et perphénazine) associée à une DAC à un antiparkinsonien, le bipéridène, chez une pharmacienne travaillant dans un service de psychiatrie [24]. L'éruption comprend des papules érythémateuses sur les zones découvertes (visage, cou, oreilles, avant-bras et dos des mains).



### URTICAIRE DE CONTACT

L'urticaire de contact est caractérisée par des papules et/ou des plaques érythémato-œdémateuses à bords nets. Aucun signe épidermique n'est observé : ni desquamation, ni croûte, ni suintement, ni fissure, en dehors de rares signes de grattage surajoutés. Le prurit est souvent intense. Le caractère immédiat de l'éruption survenant dans les minutes ou l'heure suivant le contact avec la substance responsable (comme le port de gants en latex) et la disparition rapide en quelques heures après arrêt de ce contact laissant une peau normale sans séquelle évoquent d'emblée le diagnostic.

L'allergie immédiate d'origine professionnelle aux médicaments ou aux animaux de laboratoire peut entraîner une anaphylaxie [125]. Ce syndrome clinique associe des signes respiratoires (dyspnée, bronchospasme) et/ou circulatoires (tachycardie et/ou hypotension, collapsus). Des signes cutanés (urticaire), et des signes muqueux (œdème du pharynx et/ou du larynx) sont très souvent associés. L'œdème du larynx est un signe de gravité. Rankin et Hill rapportent une réaction anaphylactique chez un technicien de laboratoire de recherche pharmaceutique après morsure de rat [126]. Trois mois après une première morsure de rat (sans signes généraux), il est de nouveau mordu et développe, dans les minutes suivantes, un

œdème sévère au site de la morsure puis une dyspnée avec sifflement audible, une urticaire du visage, du bras droit et du tronc. La réalisation d'une exploration allergologique n'est pas mentionnée.

### DIAGNOSTIC EN MILIEU SPÉCIALISÉ

#### EXPLORATION D'UNE DERMATITE DE CONTACT ALLERGIQUE

Le bilan allergologique devant une suspicion de dermatite de contact allergique repose sur la pratique de tests épicutanés avec la batterie standard européenne recommandée par l'*European Contact Dermatitis Research Group* (ECDRG) et, selon l'activité professionnelle, les batteries de tests spécialisés (batterie caoutchouc, batterie médicaments, batterie cosmétiques...) et les tests avec les produits professionnels dont la composition est connue.

Goossens donne une liste des médicaments avec la concentration et le véhicule de tests [110].

Chez le personnel de l'industrie pharmaceutique sensibilisé à un allergène médicamenteux d'origine professionnelle, il est important d'effectuer également des tests épicutanés avec les molécules de la même famille chimique ou de familles chimiques pouvant entraîner des réactions croisées. Ce bilan aide à établir une liste d'éviction des al-

lergènes non seulement professionnels mais susceptibles de lui être administrés pour raison médicale personnelle [38]. Dans le cas décrit par Sasseville de DAC à la morphine chez une chercheuse travaillant dans un laboratoire fabriquant des génériques [38], les tests épicutanés sont positifs à la morphine utilisée au travail mais aussi à d'autres composés par réaction croisée, la codéine et l'hydromorphone.

### PHOTOALLERGIE DE CONTACT

L'exploration allergologique est similaire à la dermatite de contact allergique, mais elle comporte 2 séries identiques de tests, l'une avec et l'autre sans exposition aux UVA artificiels.

### EXPLORATION D'UNE URTICAIRE DE CONTACT

Pour le latex et les allergies aux animaux de laboratoire, le diagnostic repose sur la pratique de prick-tests (associés selon le contexte à la recherche d'IgE spécifiques par la technique du RAST).

Les tests cutanés avec les médicaments peuvent entraîner des réactions immédiates sévères avec choc anaphylactique et doivent par conséquent être réalisés en milieu hospitalier spécialisé [127]. Les allergènes médicamenteux sont testés à des dilutions élevées sur peau intacte et, en cas de négativité, par prick-tests ou si nécessaire par intradermoréaction [2].

## PRÉVENTION

### PRÉVENTION TECHNIQUE

#### ● Collective

La prévention collective est indispensable et doit être envisagée avant toute mesure de prévention individuelle.

Au préalable, la démarche d'évaluation des risques comprend notam-

ment l'identification des agents irritants et des allergènes susceptibles d'entrer en contact avec la peau des salariés et des situations d'exposition : gestes et tâches pouvant entraîner une exposition cutanée aux irritants et aux allergènes lors d'un fonctionnement normal, situations pouvant entraîner une exposition accidentelle (ouverture inopinée de vanne, rupture de filtre, panne mécanique...).

Des informations sur le caractère irritant ou sensibilisant des substances seront collectées à partir de l'analyse des fiches de données de sécurité (pour les matières premières et les réactifs) et des données toxicologiques disponibles pour les produits intermédiaires et les produits finis. Ces données peuvent être incomplètes, notamment pour les intermédiaires de synthèse et la fabrication de nouvelles molécules dans le domaine de la recherche.

En fonction de l'évaluation des risques, différentes mesures de prévention sont à envisager [121, 128 à 130] :

- Suppression ou substitution des irritants puissants et des sensibilisants par des substances de moindre risque dans la mesure du possible.

- Suppression de l'exposition : système fermé ou en vase clos, automatisation des procès, pilotage à distance, isolement des salles contenant les installations de production, confinement des machines, utilisation de canalisations étanches pour l'alimentation en produits pulvérulents...

- Réduction de l'exposition par le captage des émissions à la source, encoffrement des zones d'émission et le rejet à l'extérieur de l'air pollué. La ventilation générale permet le renouvellement de l'air et la dilution de polluants. Elle doit être utilisée en complément du captage localisé. La mise en œuvre des produits sous

forme moins volatile ou moins pulvérulente (par exemple travail des poudres en phase humide) limite aussi l'exposition.

- Nettoyage régulier du matériel et des locaux de travail ; s'assurer notamment de l'absence de contamination surfacique.

- Information et formation des salariés (opérateurs mais aussi personnel de nettoyage et de maintenance) sur les risques liés à l'exposition aux produits professionnels et les moyens de prévention. La conduite à tenir en cas d'exposition accidentelle doit être formalisée et mise à disposition des salariés.

#### ● Individuelle

Il est nécessaire de porter des équipements de protection individuelle : gants, blouses/combinaisons, lunettes de protection et appareil de protection respiratoire. Ces équipements devront être adaptés à la tâche et aux produits manipulés.

### PRÉVENTION MÉDICALE

Les deux facteurs essentiels sont la réduction maximale du contact cutané avec les irritants et l'éviction complète du contact cutané avec les allergènes auxquels le patient est sensibilisé.

La lutte contre les facteurs irritants est capitale, l'altération de la barrière cutanée favorisant la pénétration des allergènes et la sensibilisation.

Des produits d'hygiène et de soins cutanés sans parfum et contenant les conservateurs ayant le plus faible pouvoir sensibilisant sont à conseiller sur le lieu de travail.

En cas de sensibilisation à un allergène, il est utile de fournir au patient une liste d'éviction indiquant les sources possibles d'exposition à la fois professionnelle et non professionnelle à cette substance. De nombreux allergènes, tels les conservateurs et les additifs du caoutchouc,

peuvent être retrouvés dans l'environnement non professionnel.

Il est impératif d'avertir le patient présentant une allergie d'origine professionnelle à un médicament de ne pas l'utiliser à usage médical. Après une sensibilisation par voie cutanée, l'exposition par voie générale au médicament peut provoquer une dermatite de contact systémique [78, 131]. Une carte d'allergie médicamenteuse doit lui être remise sur le modèle de celle proposée par Barbaud pour les patients ayant fait une toxidermie [132]. Elle comprend notamment une liste d'éviction mentionnant le ou les médicaments incriminés (avec les dénominations communes internationales et non les noms commerciaux), les molécules de la même classe thérapeutique pouvant donner des allergies croisées, ainsi qu'une liste positive de molécules pouvant être prises en remplacement de celles qui ont été interdites.

## RÉPARATION

Les lésions eczématiformes de mécanisme allergique peuvent être prises en charge au titre du tableau n° 65 des maladies professionnelles du régime général de la Sécurité sociale, lorsqu'elles sont provoquées par les substances suivantes : mercaptobenzothiazole, sulfure de tétraméthylthiurame, dithiocarbamates, glutaraldéhyde, phénothiazines.

D'autres tableaux du régime général permettent la reconnaissance des « lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané » liées aux travaux comportant la manipulation ou l'emploi de certains médicaments : les aminoglycosides, notamment la streptomycine, la néomycine et leurs sels (tableau n° 31), la chlorpromazine (tableau n° 38), les bêta-lactamines

(notamment pénicillines et leurs sels) et les céphalosporines (tableau n° 41).

Les affections professionnelles de mécanisme allergique provoquées par les protéines du latex (ou caoutchouc naturel), dont l'« urticaire de contact récidivant après nouvelle exposition et confirmée par un test » ainsi que les « lésions eczématiformes récidivant après nouvelle exposition ou confirmées par un test épicutané positif », peuvent être prises en charge au titre du tableau n° 95 des maladies professionnelles du régime général de la Sécurité sociale.

D'autres tableaux de maladies professionnelles du régime général peuvent être utilisés :

- n° 43 « Affections provoquées par l'aldéhyde formique et ses polymères » pour les dermatites irritatives et les lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition

au risque ou confirmées par un test épicutané ;

- n° 84 « Affections engendrées par les solvants organiques liquides à usage professionnel : hydrocarbures liquides aliphatiques ou cycliques saturés ou insaturés et leurs mélanges ; hydrocarbures halogénés liquides ; dérivés nitrés des hydrocarbures aliphatiques ; alcools ; glycols, éthers de glycol ; cétones ; aldéhydes ; éthers aliphatiques et cycliques, dont le tétrahydrofurane ; esters ; diméthylformamide et diméthylacétamide ; acétonitrile et propionitrile ; pyridine ; diméthylsulfone et diméthylsulfoxyde » pour la dermatite irritative et pour les lésions eczématiformes récidivant en cas de nouvelle exposition au risque ou confirmées par un test épicutané.

Les lésions caustiques dues à la manipulation de produits professionnels peuvent être déclarées en accidents de travail.

## POINTS À RETENIR

- De nombreux médicaments et intermédiaires de synthèse ont été rapportés comme sensibilisants, le plus souvent dans des cas isolés. La sensibilisation peut apparaître après un contact accidentel.
- Les personnels de nettoyage et de maintenance sont aussi à risque de sensibilisation.
- Les principaux allergènes sont les additifs de vulcanisation des équipements de protection individuelle, les médicaments et leurs intermédiaires de fabrication et les animaux de laboratoire.
- La sensibilisation se développe pour des allergènes bien connus mais aussi pour des sensibilisants rares ou des nouvelles substances.
- Le diagnostic étiologique peut être difficile parce que de nombreuses substances sont utilisées, notamment des intermédiaires de synthèse inconnus.
- La dermatite aéroportée, avec atteinte du visage et des zones découvertes, est fréquente.
- Après sensibilisation par voie cutanée, l'exposition par voie générale au médicament peut provoquer une dermatite de contact systémique.
- Il est impératif d'avertir le patient allergique à un médicament d'origine professionnelle de ne pas l'utiliser à usage médical.
- Des cas de brûlure après contact accidentel ont également été décrits.
- Les deux facteurs essentiels de prévention sont la réduction maximale du contact cutané avec les irritants et l'éviction complète des allergènes auxquels le salarié est sensibilisé.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 | GOOSSENS A, HULST KV - Occupational contact dermatitis in the pharmaceutical industry. *Clin Dermatol*. 2011 ; 29 (6) : 662-68.
- 2 | BIRCHER A - Drug Allergens, Dusts. In : RUSTEMEYER T, ELSNER P, JOHN SM, MAIBACH HI (Eds) - *Kanerva's occupational dermatology*. 2<sup>nd</sup> edition. Volume 1. Heidelberg : Springer-Verlag ; 2012 : 427-41, 2019 p.
- 3 | SHERERTZ EF - Occupational skin disease in the pharmaceutical industry. *Dermatol Clin*. 1994 ; 12 (3) : 533-36.
- 4 | LERMAN Y, RIBAK J, SKULSKY M, INGBER A - An outbreak of irritant contact dermatitis from ethylene oxide among pharmaceutical workers. *Contact Dermatitis*. 1995 ; 33(4) : 280-81.
- 5 | FOUSSEREAU J - Accidental occupational sensitization to p-nitrobenzoyl chloride in a chemistry student synthesizing procaine. *Contact Dermatitis*. 1989 ; 20 (5) : 397-98.
- 6 | DESCHAMPS D, GARNIER R, SAVOYE J, CHABAUX C ET AL. - Allergic and irritant contact dermatitis from diethyl-β-chloroethylamine. *Contact Dermatitis*. 1988 ; 18 (2) : 103-05.
- 7 | GOOSSENS A, HUYGENS S, STOSKUTE L, LEPOITTEVIN JP - Primary sensitization to cinnamyl chloride in an operator of a pharmaceutical company. *Contact Dermatitis*. 2006 ; 55 (6) : 364-65.
- 8 | YAGAMI A, KAWAI N, KOSAI N, INOUE T ET AL. - Occupational allergic contact dermatitis due to dimethyl sulfate following sensitization from a severe acute irritant reaction to the reagent. *Contact Dermatitis*. 2009 ; 60 (3) : 183-84.
- 9 | BOURKE J - Occupational contact dermatitis in the pharmaceutical industry in Cork, Ireland. *Dermatitis*. 2013 ; 24 (4) : 4-5.
- 10 | MACEDO NA, PIÑEYRO MI, CARMONA C - Contact urticaria and contact dermatitis from albendazole. *Contact Dermatitis*. 1991 ; 25 (1) : 73-75.
- 11 | HSU CK, SUN CC, SU MS, KUO EF ET AL. - Systemic contact allergy from occupational contact with ethyl ethoxymethylene cyanoacetate. *Contact Dermatitis*. 1992 ; 27 (1) : 58-59.
- 12 | SWINNEN I, GHYS K, KERRE S, CONSTANDT L ET AL. - Occupational airborne contact dermatitis from benzodiazepines and other drugs. *Contact Dermatitis*. 2014 ; 70 (4) : 227-32.
- 13 | DIAS M, FERNANDES C, PEREIRA F, PACHECO A - Occupational dermatitis from ethylenediamine. *Contact Dermatitis*. 1995 ; 33 (2) : 129-30.
- 14 | CHOMICZEWSKA D, KIEC-SWIERCZYNSKA M, KRECISZ B - Airborne occupational allergic contact dermatitis to sodium risedronate, olanzapine and amlodipine benzenesulfonate in a pharmaceutical company worker. A case report. *Allergy*. 2010 ; (65 Suppl 92) : 593-94.
- 15 | RUDZKI E, REBANDEL P, GRZYWA Z - Contact allergy in the pharmaceutical industry. *Contact Dermatitis*. 1989 ; 21 (2) : 121-22.
- 16 | MØLLER NE, NIELSEN B, VON WÜRDEN K - Contact dermatitis to semisynthetic penicillins in factory workers. *Contact Dermatitis*. 1986 ; 14 (5) : 307-11.
- 17 | RUDZKI E, REBANDEL P - Hypersensitivity to semisynthetic penicillins but not to natural penicillin. *Contact Dermatitis*. 1991 ; 25 (3) : 192.
- 18 | BURDEN AD, BECK MH - Contact hypersensitivity to azathioprine. *Contact Dermatitis*. 1992 ; 27 (5) : 329-30.
- 19 | SONI BP, SHERERTZ EF - Allergic contact dermatitis from azathioprine. *Am J Contact Dermat*. 1996 ; 7 (2) : 116-17.
- 20 | JOLANKI R, ALANDO K, PFÄUFFLI P, ESTLANDER T ET AL. - Occupational allergic contact dermatitis from 5-chloro-1-methyl-4-nitroimidazole. *Contact Dermatitis*. 1997 ; 36 (1) : 53-54.
- 21 | MILKOVIĆ-KRAUS S, MACAN J, KANCELJAK-MACAN B - Occupational allergic contact dermatitis from azithromycin in pharmaceutical workers: a case series. *Contact Dermatitis*. 2007 ; 56 (2) : 99-102.
- 22 | PEREIRA F, DIAS M, PACHECO FA - Occupational contact dermatitis from propranolol, hydralazine and bendroflumethiazide. *Contact Dermatitis*. 1996 ; 35 (5) : 303-04.
- 23 | NISHIOKA K, SEGUCHI T, KANIWA M, SUETOMI Y - Occupational contact dermatitis due to biotin precursor. *Contact Dermatitis*. 1998 ; 39 (1) : 49-51.
- 24 | TORINUKI W - Contact dermatitis to biperiden and photocontact dermatitis to phenothiazines in a pharmacist. *Tohoku J Exp Med*. 1995 ; 176 (4) : 249-52.
- 25 | MØLLER NE, KROMANN N - Bumetanide allergy in factory workers. *Contact Dermatitis*. 1989 ; 20 (5) : 393-94.
- 26 | GOH CL, NG SK - Photoallergic contact dermatitis to carbimazole. *Contact Dermatitis*. 1985 ; 12 (1) : 58-59.
- 27 | KERR AC, MULLER F, FERGUSON J, DAWE RS - Occupational carprofen photoallergic contact dermatitis. *Br J Dermatol*. 2008 ; 159 (6) : 1303-08.
- 28 | KIELY C, MURPHY G - Photoallergic contact dermatitis caused by occupational exposure to the canine non-steroidal anti-inflammatory drug carprofen. *Contact Dermatitis*. 2010 ; 63 (6) : 364-65.
- 29 | WALKER SL, EAD RD, BECK MH - Occupational photoallergic contact dermatitis in a pharmaceutical worker manufacturing carprofen, a canine nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Br J Dermatol*. 2006 ; 154 (3) : 569-70.
- 30 | NEUMARK M, MOSHE S, INGBER A, SŁODOWNIK D - Occupational airborne contact dermatitis to simvastatin, carvedilol, and zolpidem. *Contact Dermatitis*. 2009 ; 61 (1) : 51-52.
- 31 | CONDÉ-SALAZAR L, GUIMARAENS D, ROMERO LV, GONZALEZ MA - Occupational dermatitis from cephalosporins. *Contact Dermatitis*. 1986 ; 14 (1) : 70-71.
- 32 | GOON AT-J, McFADDEN JP, McCANN M, ROYDS C ET AL. - Allergic contact dermatitis from melphalan and chlorambucil : cross-sensitivity or cosensitization? *Contact Dermatitis*. 2002 ; 47 (5) : 309-14.
- 33 | RUDZKI E, REBANDEL P - Contact sensitivity to quinazoline oxide. *Contact Dermatitis*. 2001 ; 44 (1) : 56-57.



- 34 | **REBANDEL P, RUDZKI E** - Dermatitis from quinazoline oxide. *Contact Dermatitis*. 1986 ; 15 (2) : 63-65.
- 35 | **KELLETT JK, BECK MH** - Contact sensitivity to chloroquine sulphate. *Contact Dermatitis*. 1984 ; 11 (1) : 47.
- 36 | **DASTYCHOVÁ E, SEMRÁDOVÁ V** - A case of contact hypersensitivity to platinum salts. *Contact Dermatitis*. 2000 ; 43 (4) : 226.
- 37 | **ROMAGUERA C, GRIMALT F, VILAPLANA J** - Contact dermatitis caused by intermediate products in the manufacture of clenbuterol, ranitidine base, and ranitidine hydrochloride. *Dermatol Clin*. 1990 ; 8 (1) : 115-17.
- 38 | **SASSEVILLE D, BLOUIN MM, BEAUCHAMP C** - Occupational allergic contact dermatitis caused by morphine. *Contact Dermatitis*. 2011 ; 64 (3) : 166-68.
- 39 | **CONDÉ-SALAZAR L, GUIMARAENS D, GONZÁLEZ M, FUENTE C** - Occupational allergic contact dermatitis from opium alkaloids. *Contact Dermatitis*. 1991 ; 25 (3) : 202-03.
- 40 | **WACLAWSKI ER, ALDRIGE R** - Occupational dermatitis from thebaine and codeine. *Contact Dermatitis*. 1995 ; 33 (1) : 51.
- 41 | **ROMAGUERA C, GRIMALT F** - Occupational dermatitis from codeine. *Contact Dermatitis*. 1983 ; 9 (2) : 170.
- 42 | **CONDÉ-SALAZAR L, GUIMARAENS D, ROMERO L** - Occupational contact dermatitis from cytosine arabinoside synthesis. *Contact Dermatitis*. 1984 ; 10 (1) : 44-45.
- 43 | **BUISSON H, VAILLANT L, LASFARGUES G, MULLER C ET AL.** - Occupational contact dermatitis from trans-methyl-3-(4-methoxyphenyl) glycidate. *Contact Dermatitis*. 1991 ; 25 (4) : 262-63.
- 44 | **RUDZKI E, REBANDEL P** - Dermatitis from methyl 2,3 epoxy-3-(4-methoxyphenyl) propionate. *Contact Dermatitis*. 1990 ; 23 (5) : 382.
- 45 | **SANSOM JE, MOLLOY KC, LOVELL CR** - Occupational sensitization to diphenylprone in a chemist. *Contact Dermatitis*. 1995 ; 32 (6) : 363.
- 46 | **BIRCHER AJ, BIGLIARDI P, LANGAUER MESSMER SL, SURBER C** - Occupational airborne contact dermatitis from diphenylprone in a pharmacy employee. *Contact Dermatitis*. 1999 ; 41 (1) : 52.
- 47 | **TODARO A, NAVA C** - La patologia allergica da dibutil-estere dell'acido squarico: descrizione di due casi in ambiente lavorativo. *Med Lav*. 1991 ; 82 (3) : 276-79.
- 48 | **HODGSON C** - Chlorovinylidichloropyrimidine. *Contact Dermatitis*. 1980 ; 6 (5) : 361.
- 49 | **GUIMARAENS D, GONZALES MA, CONDÉ-SALAZAR L** - Occupational allergic contact dermatitis from intermediate products in famotidine synthesis. *Contact Dermatitis*. 1994 ; 31 (4) : 259-60.
- 50 | **JUNGEWELTER S, AALTO-KORTE K** - A new allergen in the pharmaceutical industry. *Contact Dermatitis*. 2008 ; 59 (5) : 314.
- 51 | **WOOTTON CI, ENGLISH JS** - Occupational allergic contact dermatitis caused by oxycodone. *Contact Dermatitis*. 2012 ; 67 (6) : 383-84.
- 52 | **MEIER H, ELSNER P, WÜTHRICH B** - Berufsbedingtes Kontaktekzem und Asthma bronchiale bei ungewöhnlicher allergischer Reaktion vom Spattyp auf Hydroxychloroquin. *Hautarzt*. 1999 ; 50 (9) : 665-69.
- 53 | **DOOMS-GOOSSENS A, BEDERT R, DEGREEF H, VANDAELE M** - Airborne allergic contact dermatitis from kitasamycin and midecamycin. *Contact Dermatitis*. 1990 ; 23 (2) : 118-19.
- 54 | **LAUKKANEN A, RUOPPI P, REMES S, KOISTINEN T ET AL.** - Lactase-induced occupational protein contact dermatitis and allergic rhinoconjunctivitis. *Contact Dermatitis*. 2007 ; 57 (2) : 89-93.
- 55 | **ALARCON M, HERRERA-MOZO I, NOGUE S, SANZ-GALLEN P** - Occupational airborne contact dermatitis from proton pump inhibitors : original research. *Curr Allergy Clin Immunol*. 2014 ; 27 (4) : 310, 12-13.
- 56 | **ROMAGUERA C, GRIMALT F, CONDÉ-SALAZAR L** - Occupational dermatitis from vitamin K3 sodium bisulfite. *Contact Dermatitis*. 1980 ; 6 (5) : 355-56.
- 57 | **CAMARASA JG, BARNADAS M** - Occupational dermatosis by vitamin K3 sodium bisulphite. *Contact Dermatitis*. 1982 ; 8 (4) : 268.
- 58 | **DASTYCHOVÁ E** - Allergic contact dermatitis in methotrexate manufacture. *Contact Dermatitis*. 2003 ; 48 (4) : 226.
- 59 | **LAHTI A, PUURUNEN J, HANNUKSELA M** - Occupational contact allergy to 2, 4 - diamino - 6 - chloromethylpteridine hydrochloride: an intermediate product in methotrexate synthesis. *Contact Dermatitis*. 1990 ; 22 (5) : 294.
- 60 | **NEWTON JA, WHITE I** - Connubial dermatitis from morantel. *Contact Dermatitis*. 1987 ; 16 (1) : 38-39.
- 61 | **FUMAGALLI M, BIGARDI AS, LEGORI A, PIGATTO PD** - Occupational contact dermatitis from airborne nicergoline. *Contact Dermatitis*. 1992 ; 27 (4) : 256.
- 62 | **KIEĆ-SWIERCZYŃSKA M, KRECISZ B** - Occupational contact allergy to nifuroxazide simulating prurigo nodularis. *Contact Dermatitis*. 1998 ; 39 (2) : 93-94.
- 63 | **LOWNEY AC, McALEER MA, BOURKE J** - Occupational allergic contact dermatitis to olanzapine. *Contact Dermatitis*. 2010 ; 62 (2) : 123-24.
- 64 | **CONDÉ-SALAZAR L, BLANCAS-ESPINOSA R, PÉREZ-HORTET C** - Occupational airborne contact dermatitis from omeprazole. *Contact Dermatitis*. 2007 ; 56 (1) : 44-46.
- 65 | **CONDÉ-SALAZAR L, GUIMARAENS D, LLINAS G, ROMERO L ET AL.** - Occupational allergic contact dermatitis from oxolamine. *Contact Dermatitis*. 1989 ; 21 (3) : 206.
- 66 | **REBANDEL P, RUDZKI E** - Dermatitis caused by epichlorohydrin, oxprenolol hydrochloride and propranolol hydrochloride. *Contact Dermatitis*. 1990 ; 23 (3) : 199.
- 67 | **NEUMARK M, INGBER A, LEVIN M, SLODOWNIK D** - Occupational airborne contact dermatitis caused by pantoprazole. *Contact Dermatitis*. 2011 ; 64 (1) : 60-61.
- 68 | **WALKER SL, EAD RD, SHACKLETON DB, BECK MH** - Two cases of occupational allergic contact dermatitis to p-aminophenol in

- pharmaceutical workers manufacturing paracetamol. *Contact Dermatitis*. 2005 ; 52 (5) : 290-91.
- 69 | DORADO BRIS JM, ARAGUES MONTAÑES M, SOLS CANDELA M, GARCIA DIEZ A - Contact sensitivity to pyrazinobutazone (Carudol) with positive oral provocation test. *Contact Dermatitis*. 1992 ; 26 (5) : 355-56.
- 70 | SCHERER K, HALTMEIER S, BIRCHER AJ - Epidemic of occupational dermatoses in a chemical plant. *Contact Dermatitis*. 2014 ; 70 (Suppl 1) : 80-81.
- 71 | BRANDÃO FM, FOUSSEREAU J - Contact dermatitis to phenylbutazone-piperazine suppositories (Carudol) and piperazine gel (Carudol). *Contact Dermatitis*. 1982 ; 8 (4) : 264-65.
- 72 | BRASCH J - Allergic contact dermatitis from 4-chloro-7-nitrobenzofurazan. *Contact Dermatitis*. 1991 ; 25 (2) : 121-24.
- 73 | BLANCAS-ESPINOSA R, CONDÉ-SALAZAR I, PÉREZ-HORTET C - Occupational airborne contact dermatitis from pristinamycin. *Contact Dermatitis*. 2006 ; 54 (1) : 63-65.
- 74 | VALSECCHI R, LEIGHISSA P, PIAZZOLLA S, NALDI L ET AL. - Occupational contact dermatitis from propranolol. *Contact Dermatitis*. 1994 ; 30 (3) : 177.
- 75 | ALI FR, SHACKLETON DB, KINGSTON TP, WILLIAMS JDL - Occupational exposure to propranolol: an unusual cause of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014 ; 171 (Suppl 1) : 131.
- 76 | WIGGER-ALBERTI W, ELSNERS P - Occupational contact dermatitis due to pyritinol. *Contact Dermatitis*. 1997 ; 37 (2) : 91-92.
- 77 | WAHLBERG JE, BOMAN A - Contact sensitivity to quinidine sulfate from occupational exposure. *Contact Dermatitis*. 1981 ; 7 (1) : 27-31.
- 78 | RYAN PJ, RYCROFT RJ, ASTON IR - Allergic contact dermatitis from occupational exposure to ranitidine hydrochloride. *Contact Dermatitis*. 2003 ; 48 (2) : 67-68.
- 79 | ROMAGUERA C, GRIMALT F, VILAPLANA J - Epidemic of occupational contact dermatitis from ranitidine. *Contact Dermatitis*. 1988 ; 18 (3) : 177-78.
- 80 | RYCROFT RJ - Allergic contact dermatitis from a novel diamino intermediate, 5-[(2-aminoethyl)thiomethyl]-N, N-dimethyl-2-furanmethanamine, in laboratory synthesis. *Contact Dermatitis*. 1983 ; 9 (6) : 456-58.
- 81 | VALSECCHI R, ROHRICH O, CAINELLI T - Contact allergy to cistoran, an intermediate in ranitidine synthesis. *Contact Dermatitis*. 1989 ; 20 (5) : 396-97.
- 82 | PERAMIQUEL L, SERRA E, DALMAU J, VILA AT ET AL. - Occupational contact dermatitis from simvastatin. *Contact Dermatitis*. 2005 ; 52 (5) : 286-87.
- 83 | FIELD S, BOURKE B, HAZELWOOD E, BOURKE JF - Simvastatin - occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2007 ; 57 (4) : 282-83.
- 84 | NIKLASSON B, BJÖRKNER B, HANSEN L - Occupational contact dermatitis from antitumor agent intermediates. *Contact Dermatitis*. 1990 ; 22 (4) : 233-35.
- 85 | FERRAN M, GIMÉNEZ-ARNAU A, LUQUE S, BERENGUER N ET AL. - Occupational airborne contact dermatitis from sporadic exposure to tetrazepam during machine maintenance. *Contact Dermatitis*. 2005 ; 52 (3) : 173-74.
- 86 | MALAIYANDI V, HOULE MC, SKOTNICKI-GRANT S - Airborne allergic contact dermatitis from tylosin in pharmacy compounds and cross-sensitization to macrolide antibiotics. *Dermatitis*. 2012 ; 23 (5) : 227-30.
- 87 | VAN HECKE E - Contact sensitivity to vincamine tartrate. *Contact Dermatitis*. 1981 ; 7 (1) : 53.
- 88 | HEIDENHEIM M, JEMEC GB - Occupational allergic contact dermatitis from vitamin A acetate. *Contact Dermatitis*. 1995 ; 33 (6) : 439.
- 89 | INGEMANN LARSEN A, RIS JEPSEN J, THULIN H - Allergic contact dermatitis from thiamine. *Contact Dermatitis*. 1989 ; 20 (5) : 387-88.
- 90 | SONNEX TS, RYCROFT RJ - Allergic contact dermatitis from chloromethyl heterocyclic intermediates in the synthesis of a histamine antagonist. *Contact Dermatitis*. 1986 ; 14 (5) : 265-67.
- 91 | CAMARASA G, ALOMAR A - Contact dermatitis to an H2 antagonist. *Contact Dermatitis*. 1980 ; 6 (2) : 152-53.
- 92 | PICKERING FC, IVE FA - Allergic contact dermatitis from 4, 7-dichloroquinoline. *Contact Dermatitis*. 1982 ; 8 (4) : 269-70.
- 93 | DOOMS-GOOSSENS A, DE BOULLE K, SNAUWAERT J, DEGREEF H - Sensitization to 3, 4, 6-trichloropyridazine. *Contact Dermatitis*. 1986 ; 14 (1) : 64-65.
- 94 | NIKLASSON B, NJÖRKNER B - Contact allergy to 3, 4-dicarbethoxyhexane-2, 5-dione. *Contact Dermatitis*. 1990 ; 23 (1) : 46-47.
- 95 | RYCROFT RJ - Allergic contact dermatitis from laboratory synthesis of 4-bromomethyl-6,8-dimethyl-2(1H)-quinolone. *Contact Dermatitis*. 1981 ; 7 (1) : 39-42.
- 96 | ENGLISH JS, WALKER NL - Allergic contact dermatitis from dimethyl-oxo-propenyl-phenyl-imidazoline. *Contact Dermatitis*. 1998 ; 39 (5) : 270.
- 97 | BONAMONTE D, CARINO M, MUNDO L, FOTI C - Occupational airborne allergic contact dermatitis from 2-aminothiophenol. *Eur J Dermatol*. 2002 ; 12 (6) : 592-93.
- 98 | HERNÁNDEZ-MACHÍN B, ORTIZ-FRUTOS FJ, VANACLOCHA-SEBASTIAN F - Occupational allergic contact dermatitis in a chemist from ethyl bromoacetate and bromoacetonitrile. *Contact Dermatitis*. 2005 ; 52 (2) : 115-16.
- 99 | WATSKY KL, REYNOLDS K, BERUBE D, BAYER FJ - Occupational contact dermatitis from tosyl chloride in a chemist. *Contact Dermatitis*. 1993 ; 29 (4) : 211-12.
- 100 | FOTI C, BONAMONTE D, CARINO M, MASTRANDREA V ET AL. - Occupational airborne contact allergy to cyanamide and dibenzyl phosphite. *Contact Dermatitis*. 2003 ; 48 (5) : 272-73.
- 101 | RYCROFT RJ - Occupational contact sensitization to 2,6-dichloropurine. *Contact Dermatitis*. 1981 ; 7 (6) : 349-50.
- 102 | POESEN N, DE MOOR A, BUSSCHOTS A, DOOMS-GOOSSENS A - Contact allergy to dicyclohexyl carbodiimide and diisopropyl carbodiimide. *Contact Dermatitis*. 1995 ; 32 (6) : 368-69.



- 103 | DAVIES MG - Contact allergy to dicyclohexyl-carbodiimide. *Contact Dermatitis*. 1983 ; 9 (4) : 318.
- 104 | DE VEYLDER H, DOOMS-GOOSSENS A, DUPRE K, DEGREEF H - Airborne dermatitis due to 2,2-dimethyl-1,3-propane diamine. *Contact Dermatitis*. 1986 ; 15 (1) : 47-5.
- 105 | FREGERT S, GUSTAFSSON K, TRULSSON L - Contact allergy to N-hydroxyphthalimide. *Contact Dermatitis*. 1983 ; 9 (1) : 84-85.
- 106 | MANIU CM, FAUPEL U, SIEBENHAAR G, HUNZELMANN N - Maize: a new occupational allergen in the pharmaceutical industry. *Allergy*. 2010 ; 65 (7) : 930-31.
- 107 | NETHERCOTT JR, LAWRENCE MJ, ROY AM, GIBSON BL - Airborne contact urticaria due to sodium benzoate in a pharmaceutical manufacturing plant. *J Occup Med*. 1984 ; 26 (10) : 734-36.
- 108 | TOYAMA T, MATSUDA H, ISHIDA I, TANI M ET AL. - A case of toxic epidermal necrolysis-like dermatitis evolving from contact dermatitis of the hands associated with exposure to dendrimers. *Contact Dermatitis*. 2008 ; 59 (2) : 122-23.
- 109 | GARCIA-GAVIN J, PARENTE J, GOOSSENS A - Allergic contact dermatitis caused by sodium metabisulfite: a challenging allergen : a case series and literature review. *Contact Dermatitis*. 2012 ; 67 (5) : 260-69.
- 110 | GOOSSENS A - The pharmaceutical and Cosmetic Industries, Dusts. In : RUSTEMEYER T, ELSNER P, JOHN SM, MAIBACH HI (Eds) - Kanerva's occupational dermatology. 2nd edition. Volume 1. Heidelberg : Springer-Verlag ; 2012 : 1621-33, 2019 p.
- 111 | FOUSSEREAU J - Guide de dermato-allergologie professionnelle. Paris : Masson ; 1991 : 464 p.
- 112 | GOH CL, NG SK - Allergic contact dermatitis to ranitidine. *Contact Dermatitis*. 1984 ; 11 (4) : 252.
- 113 | ROED-PETERSEN J - Allergic contact dermatitis from butyl acetate. *Contact Dermatitis*. 1980 ; 6 (1) : 55.
- 114 | CHOQUET-KASTYLEVSKY G, TESTUD F, CHALMET P, LECUYER-KUDELA S ET AL. - Occupational contact allergy to tetrazepam. *Contact Dermatitis*. 2001 ; 44 (6) : 372 p.
- 115 | ELLIOTT L, HEEDERIK D, MARSHALL S, PEDEN D ET AL. - Incidence of allergy and allergy symptoms among workers exposed to laboratory animals. *Occup Environ Med*. 2005 ; 62 (11) : 766-71.
- 116 | VENABLES KM, TEE RD, HAWKINS ER, GORDON DJ ET AL. - Laboratory animal allergy in a pharmaceutical company. *Br J Ind Med*. 1988 ; 45 (10) : 660-66.
- 117 | AGRUP G, SJÖSTEDT L - Contact urticaria in laboratory technicians working with animals. *Acta Derm Venereol*. 1985 ; 65 (2) : 111-15.
- 118 | DE GROOT AC, MESSERSCHMIDT HJM - Laboratory animal allergy. *Contact Dermatitis*. 1984 ; 11 (2) : 121-22.
- 119 | CHAPTER I - Notified occupational skin diseases in Denmark. *Contact Dermatitis*. 1996 ; 35 (S1) : 1-44.
- 120 | SCHWENSEN JF, FRIIS UF, MENNÉ T, JOHANSEN JD - One thousand cases of severe occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2013 ; 68 (5) : 259-68.
- 121 | HUYART A, DIMERMAN S, LAUZIER F - La prévention du risque toxique lié à la fabrication des médicaments. Axes de réflexion élaborés à partir de la pratique observée dans six entreprises. Dossier médico-technique TC 69. *Doc Méd Trav*. 1998 ; 75 : 231-50.
- 122 | GHATAN PH, MARCUSSON-STÄHL M, MATURA M, BIÖRKHEDEN C ET AL. - Sensitization to omeprazole in the occupational setting. *Contact Dermatitis*. 2014 ; 71 (6) : 371-75.
- 123 | SUSITAIVAL P - Animals. In : RUSTEMEYER T, ELSNER P, JOHN SM, MAIBACH HI (Eds) - Kanerva's occupational dermatology. 2<sup>nd</sup> edition. Volume 2. Heidelberg : Springer-Verlag ; 2012 : 819-24, 2019 p.
- 124 | VALSECCHI R, CASSINA P, CAINELLI T - Contact toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*. 1987 ; 16 (5) : 277.
- 125 | SIRACUSA A, FOLLETTI I, GERTH VAN WIJK R, JEEBHAY MF ET AL. - Occupational anaphylaxis. An EAACI task force consensus statement. *Allergy*. 2015 ; 70 (2) : 141-52.
- 126 | RANKIN TJ, HILL RJ, OVERTON D - Anaphylactic reaction after a laboratory rat bite. *Am J Emerg Med*. 2007 ; 25 (8) : 985.e1-2.
- 127 | TADOKORO K, NIIMI N, OHTOSHI T, NAKAJIMA K ET AL. - Cefotiam-induced IgE-mediated occupational contact anaphylaxis of nurses ; case reports, RAST analysis, and a review of the literature. *Clin Exp Allergy*. 1994 ; 24 (2) : 127-33.
- 128 | Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH, 2004 ([www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf](http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf)).
- 129 | TAIT KD - L'industrie pharmaceutique. Chapitre 79. Encyclopédie de sécurité et de santé au travail. Bureau International du Travail (BIT), 2015 ([www.ilocis.org/fr/documents/iloo79.htm](http://www.ilocis.org/fr/documents/iloo79.htm)).
- 130 | Risques d'exposition aux principes actifs pharmaceutiques et médicaments. Note technique CRAMIF 21. DTE 145. Paris : CRAMIF ; 2001 : 51 p.
- 131 | HÄUSERMANN P, HARR T, BIRCHER AJ - Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis*. 2004 ; 51 (5-6) : 297-310.
- 132 | BARBAUD A - Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2007 ; 134 (4 Pt 1) : 391-401.