

13

Tests cutanés médicamenteux dans l'exploration des toxidermies : faux positifs et faux négatifs

Annick BARBAUD

Service de Dermatologie, Hôpital Fournier, 36 quai de la Bataille, 54000 Nancy

Les tests cutanés dans l'exploration des toxidermies sont en cours d'évaluation.

Les tests cutanés faussement positifs peuvent à tort conduire à contre-indiquer un médicament, voire à trop facilement proposer la réintroduction d'un autre médicament pris au cours de la même toxidermie avec lequel les tests cutanés sont négatifs. Il faut souligner que la positivité de tests à un médicament A, pris lors d'une toxidermie survenue lors de la prise de médicaments A et B, ne modifie pas l'imputabilité du médicament B et que sa réintroduction doit être faite avec la même prudence que si les tests avec le médicament A étaient négatifs.

Les tests faussement négatifs peuvent conduire à réintroduire un médicament imputable dans la survenue d'une toxidermie.

L'objectif de cette mise au point sur nos connaissances actuelles sur les raisons des faux positifs et faux négatifs est d'une part d'aider à la manipulation des tests cutanés médicamenteux dans l'état actuel de nos connaissances, et d'autre part d'améliorer la technique de ces tests pour en augmenter la sensibilité et en déterminer la valeur prédictive négative.

Les tests médicamenteux faussement positifs

Les tests irritants peuvent être pris à tort pour un test positif. Ils sont alors retrouvés chez de nombreux témoins qui tolèrent le médicament testé. Pour écarter cette hypothèse, il faudrait faire des tests chez des sujets ayant déjà pris le médicament et le supportant bien. La difficulté est d'obtenir des *témoins* pour des médicaments rarement testés et ce particulièrement pour les IDR [1-3].

Les bonnes pratiques de préparation des tests doivent être respectées pour limiter les irritations (concentrations trop fortes, dilutions des IDR dans de l'eau distillée...) [4].

Par ailleurs, la positivité des tests cutanés médicamenteux peut être due à une sensibilisation à l'un des composants du matériel de test qui n'est pas le médicament lui-même. Dans ce dernier cas, les tests sont de vrais positifs mais leur positivité n'est pas liée à l'histoire de la toxidermie. Il s'agit de vrais positifs non pertinents. Ce problème doit toujours être évoqué dans l'interprétation des tests épicutanés médicamenteux [1,5].

Les tests faussement positifs peuvent être dus *au terrain du patient* chez lequel ils sont pratiqués, aux *composants du matériel de test* ou aux *irritations* liées au médicament testé.

Des réactions cutanées sur le site des tests en les réalisant sur un terrain particulier

- De nombreux tests positifs non pertinents doivent faire évoquer un phénomène de « dos en colère » ou *angry-back*. Il faut retester un par un les produits.
- On ne doit donc pas faire de recherche d'allergies croisées médicamenteuses sans prendre soin de bien séparer géographiquement les tests épicutanés les uns des autres.

- Un *dermographisme* peut perturber la lecture des tests de lecture immédiate (prick-tests et IDR). Il est bien sûr toujours indispensable de comparer les diamètres des papules de réactions des prick-tests et des IDR avec celles obtenues avec la solution de dilution, qui est en règle du sérum physiologique, plus rarement une solution alcoolisée ayant servi à la dilution, utilisée par exemple pour l'érythromycine ou les hormones stéroïdiennes.

Les tests irritants

Les prick-tests et les tests intradermiques (IDR) : l'histaminolibération non spécifique

Les prick-tests sont ininterprétables avec des médicaments qui entraînent une dégranulation mastocytaire non spécifique, comme la codéine et les opiacés.

De très nombreux médicaments administrés à fortes concentrations en IDR entraînent des réactions d'irritation dont la rapidité de survenue avec prurit immédiat, l'apparition très précoce après l'injection d'un érythème rapidement centrifuge, puis d'une papule ortiée, sont très évocateurs d'une histaminolibération non spécifique.

Nous avons déjà rapporté un grand nombre de concentrations à ne pas atteindre en réalisant des IDR médicamenteuses pour ne pas risquer d'avoir des irritations et des IDR avec des résultats faussement positifs en lecture immédiate [1]. Le *tableau I* donne les concentrations à ne jamais utiliser avec les médicaments qui y figurent car les IDR sont alors toujours faussement positives. Avec des concentrations plus basses, au 1/10^e des valeurs données dans ce tableau, les IDR paraissent non irritantes, même si nous n'avons pas à ce jour pour toutes les molécules de cette liste un minimum de 20 témoins testés et tolérants bien le médicament.

Il est classique de considérer que les *insulines* induisent des IDR faussement positives [6]. Dans notre expérience, nous n'avons pas observé de réaction irritante, ni de problème d'interprétation avec les IDR aux insulines qui suivent, même avec les solutions pures : Actrapid Hmge 100 UI/mL, Humalog 100UI/mL, Insulatard Hmge 40UI/mL, Insuline Semi-Lente Mc 40UI/mL, Lantus 100UI/mL, Mixtard 30 100UI/mL, Monotard Hmge 40UI/mL, Novomix, Novorapid, Orgasuline 100 UI/mL, Umuline NPH 100UI/mL, Umuline Profil 40UI/mL, Umuline Rapide 40UI/mL et Vélosuline 100UI/mL.

Tableau I. Concentrations entraînant des résultats faussement positifs dans la réalisation des IDR (spécificité = 0 %).

Les dilutions au 1/10 à partir de ces valeurs ne semblent pas induire de faux positifs :

Amoxicilline (Clamoxyl®) : 0,4 mg/mL
Amoxicilline + acide clavulanique acide 250 mg/mL
Céfotaxime : 0,25 g/mL
Céfotiam : 100 mg/mL
Ceftriaxone (Rocéphine®) : 25 mg/ mL
Chloroquine : 5 mg/mL
Ciprofloxacine : 0,2 mg/mL
Clomipramine (Anafranil®) : 12,5 mg/ mL
Cloxacilline : 200 mg/mL
Co-trimoxazole (Bactrim®) : 80 mg/mL
Cyamémazine : 1 mg/mL
Diclofénac : 25 mg/mL
Doxycycline : 20 mg/mL
17 bêta-oestradiol : 1 mg/mL
Érythromycine : 5 mg/mL
Fusidique acide (Fucidine®) : 50 mg/ mL
Hydroxyzine (Atarax®) : 5 mg/ mL
Kétoprofène : 20 mg/mL
Morphine 0,1 mg/ mL
Nicardipine (Loxen®) 1 mg/ mL
Nimodipine (nimotop®) : 0,2 mg/mL
Ofloxacine : 5 mg/mL
Paracétamol : 1 mg/mL
Péfloxacine (Péflacine®) : 0,32 mg/ mL
Pénicilline G : 5.106 U/mL
Piroxicam : 20 mg/mL
Ranitidine (Azantac®) : 2,5 mg/ mL
Spiramycine : 3 750 U/mL
Synercide® (quinupristine-dalfopristine) : 0,6 mg/1,4 mg/ mL
Thiamine (Bénerva®) : 100 mg/ mL
Triptoréline (Decapeptyl®) : 0,1 mg/mL
Vancomycine (Vancomycine®) : 1 mg/ mL

Avec les *produits de contraste iodés (PCI)* suivants, nous n'avons pas observé de tests irritants, même avec les solutions pures : Telebrix® (ioxitalamate), Hexabrix® (ioxaglate), Iopamiron® (iopamidol), Iomeron® (iomeprol), Xenetix® (iobitridol), Omnipaque® (iohexol) et Visipaque® (iodixanol). Depuis notre récente publication (7) dans laquelle l'Hexabrix® et le Visipaque® au contraire des autres PCI étaient testés au 1/10^e, nous avons contrôlé que ces deux derniers PCI n'induisaient pas non plus d'irritation quand ils étaient testés purs (A. Barbaud, observation personnelle).

En revanche, nous soulignons que les *IDR avec les vaccins antigrippaux* donnent des résultats faussement positifs sur les lectures tardives, comme nous l'avons observé chez deux témoins (A. Barbaud, observation personnelle).

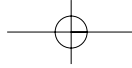
Les tests épicutanés

Il faut être prudent également dans l'interprétation des tests épicutanés médicamenteux. Dans ces tests, un composant d'un produit testé sous sa forme commercialisée peut être irritant. Ceci peut être dû à sa composition : nous avons souligné les difficultés de tester des médicaments dont la forme commercialisée comporte du *lauryl sulfate de sodium* dans sa formulation, comme par exemple l'Aldactone® [5].

Nous avons aussi rapporté pour les tests épicutanés médicamenteux des tests irritants avec la *colchicine*. La colchicine testée à 10 % dans la vaseline entraînait 23 tests faussement positifs/29 sujets n'ayant jamais pris ce médicament.

Le *misoprostol* peut entraîner une irritation. Le Cytotec® dilué à 30 % dans la vaseline peut induire une réaction irritative qui disparaît sur les lectures faites à 96 heures ou si le médicament est testé dilué à 1 % dans la vaseline.

Nous avons aussi observé des réactions faussement positives avec le *captopril* et la Nivaquine® [5]. Kleinhaus *et al.* [8] ont rapporté une grande fréquence de réactions irritantes, faussement positives lors de la réalisation de tests épicutanés avec le Celebrex® (*celecoxib*) testé pur. Les tests étaient irritants à 48 heures chez 8/10 patients suspects d'avoir eu une toxidermie au Celebrex® et chez 9/9 témoins sans antécédents d'intolérance au Celebrex®. Chez tous les patients suspects de toxidermie au Celebrex®, le TPO avec cet anti-Cox 2 était demeuré négatif. Les tests épicutanés avec le Celebrex® dilué à 5 % ou 10 % dans la vaseline étaient par contre négatifs chez tous ces sujets. Ces concentrations semblent donc pouvoir être recommandées pour la pratique des tests cutanés avec ce médicament.



Le test révèle une sensibilisation non à la molécule testée, mais aux autres constituants du matériel de test

Les tests épicutanés

De telles réactions révèlent une allergie de contact, non au médicament mais :

- au matériel composant les cupules de testage (aluminium des cupules Finn Chambers) ;
- aux excipients utilisés pour diluer la molécule à tester : vaseline [9].

En pratique il faut donc toujours tester :

- une cupule vide ;
- tous les excipients utilisés pour les dilutions des molécules testées (vaseline utilisée par la pharmacie pour la dilution, alcool éthylique à 95° à 70 % dans l'eau).

Réactions dues aux excipients dans les IDR

Comme pour les tests épicutanés, nous avons souligné que les réactions aux IDR médicamenteuses doivent toujours être contrôlées en faisant un test avec la solution qui a servi pour les dilutions des médicaments testés. En général le solvant est du sérum physiologique, mais il peut s'agir de sérum phénolé utilisé pour des raisons pratiques, car il existe pour ce produit de petits flacons stériles. Par ailleurs, certaines molécules comme les macrolides, le paracétamol ou les hormones stéroïdiennes doivent être pré-solubilisées dans l'alcool avant de faire des dilutions dans le sérum physiologique. Pour de telles IDR, il est indispensable de faire une IDR témoin avec le solvant alcoolique utilisé [1-4].

Les IDR de contrôle avec le sérum physiologique servent à éliminer un dermographisme qui rendrait ininterprétable les lectures immédiates des IDR. Avec le sérum phénolé ou le solvant alcoolisé, elles servent à éliminer une sensibilisation au phénol ou à l'alcool qui serait responsable d'IDR positives.

Les tests dont la pertinence est difficile à déterminer

Un test est souvent qualifié de faux positif car on ne parvient pas déterminer sa pertinence. Il ne s'agit dans ce cas pas du tout de test « faussement positif », mais d'un test que l'on ne sait pas ou mal interpréter.

Difficultés d'interprétation des tests épicutanés utilisés pour l'exploration des toxidermies

Il est fondamental et parfois difficile de rechercher la pertinence d'un test épicutané réalisé avec un médicament sous sa forme commercialisée pour explorer une toxidermie [5]. Des tests épicutanés peuvent être positifs alors que le patient peut reprendre le médicament par voie systémique sans problème. Nous avons à ce jour observé ce phénomène chez 6 patients. Dans tous les cas rapportés dans le *tableau II*, il s'agissait de sujets qui avaient été testés avec un médicament sous sa forme commercialisée, contenant un principe actif, mais aussi des excipients. Les patients n'étaient pas sensibilisés au principe actif. Par contre, ils présentaient une allergie de contact à un des excipients présent dans la forme commercialisée testée.

Lorsque le test épicutané avec le médicament sous sa forme commercialisée était appliqué sur la peau, il révélait l'allergie de contact à l'excipient. On peut remarquer que tous ces excipients étaient bien supportés *per os*. Le test épicutané avait une pertinence avec une allergie de contact à un excipient contenu dans des topiques et/ou cosmétiques mais n'avait pas de pertinence actuelle avec la toxidermie.

Tableau II. Pertinence des tests épicutanés médicamenteux. Patients ayant un test épicutané positif sans rapport avec une toxidermie. L'origine de la sensibilisation de contact était déterminée par les données de l'interrogatoire des patients qui avaient tous des antécédents d'eczéma de contact à des topiques ou cosmétiques [1,5].

Patch test positif avec	Sensibilisation de contact à :	Tolérance systémique contrôlée	Sensibilisation de contact <i>a priori</i> induite par :
Dénoral®	Buzévide métioldure	Dénoral®	Antiseptiques iodés
Dénoral®	Huile d'avocat	Dénoral®	Biafine®
Gentalline IV®	Métabisulfite de sodium	Sulfites	Sulfite des topiques
Orgaran®	Métabisulfite de sodium	Sulfites et héparines	Sulfites des cosmétiques
Orgaran®	Métabisulfite de sodium	Sulfites et héparines	Sulfites des cosmétiques
Lovenox®	Alcool benzylique	Autres héparines	Alcool benzylique des cosmétiques

Les tests médicamenteux faussement négatifs

Causes de négativité des tests cutanés médicamenteux

Des tests cutanés médicamenteux peuvent avoir des résultats faussement négatifs pour différentes raisons parmi lesquelles il faut retenir les neuf causes que nous allons détailler.

- **La toxidermie ne relève pas d'un mécanisme immuno-allergique** qui peut être reproduit par les tests cutanés, par exemple le prurit, le syndrome de Lyell [10], les vascularités, les toxidermies toxiques, le lupus induit, le pemphigus induits ou autres dermatoses auto-immunes induites.

- **Les tests ont une valeur prédictive négative mal ou non connue :**

- Bêtalactames. Dans une série de 89 patients chez lesquels était suspectée une sensibilisation aux bêtalactames, 49/89 (55 %) des patients avec des tests cutanés immédiats négatifs et des CAP-FEIA (IgE anti-déterminants des pénicillines) négatifs avaient pourtant un TPO positif avec les bêtalactames [11]).

Dans la série de Ponvert et al. [12], 6,3 % des enfants avec des prick-tests et IDR négatifs pour les bêtalactames suspectes avaient un TPO positif.

- Produits de contraste iodés (PCI). La valeur prédictive négative des tests cutanés avec les PCI semble moyenne pour explorer les hypersensibilités retardées [7]. Chez 5/12 sujets qui avaient des tests cutanés négatifs avec un PCI donné, la ré-administration au 1/10^e de la dose requise pour un examen radiologique de ce PCI a entraîné une rechute de faible gravité de la toxidermie initiale.

Ceci ne paraissait pas dû à une sensibilisation active due aux tests car chez un patient qui avait eu une rechute de la toxidermie après ré-administration de Visipaque®, l'IDR au Visipaque® contrôlée après la rechute de la toxidermie demeurait négative.

- Pour les tests épicutanés, des explorations réalisées avec un médicament qui **ne pénètre pas l'épiderme** seront négatives. Pour parvenir à une standardisation des tests épicutanés médicamenteux, il est indispensable de préciser sous quelle forme (sel, molécule base) le principe actif a été testé. Nous avons en particulier observé des différences lorsqu'étaient testées l'amoxicilline base et l'amoxicilline sodique.

- Pour les tests épicutanés, **la concentration du médicament peut être trop faible** pour induire une réaction positive. Pour éviter ce type de problème, dans nos études, nous avons testé les médicaments purs et dilués faiblement à 30 % dans la vaseline ou l'eau, 30 % étant dans notre expérience la plus forte concentration pour laquelle il est possible d'obtenir une bonne répartition du médicament dans son véhicule [2].

- Pour les tests épicutanés, **l'excipient** choisi pour diluer le médicament peut être inadapté pour permettre la pénétration cutanée. Il paraît donc nécessaire d'envisager, lorsqu'un test épicutané paraît faussement négatif, de refaire des tests avec le médicament dilué dans différents excipients. Nous avons observé dans 5 cas des résultats positifs quand des antibiotiques étaient testés dans la vaseline, mais des réponses négatives si d'autres excipients étaient utilisés. Dans un cas, les tests épicutanés avec les corticoïdes étaient positifs avec des dilutions dans l'eau et l'alcool éthylique, mais négatifs dans la vaseline (*A. Barbaud, communication personnelle*). Lammintausta K *et al.* [13] ont rapporté un cas avec des tests épicutanés positifs avec le ganciclovir dans l'eau mais négatifs dans la vaseline.

En pratique : si un seul excipient est choisi, il faut préférer la **vaseline**. En cas de négativité, il peut être nécessaire de contrôler le test dans d'autres excipients comme l'eau ou l'alcool éthylique. **Les stéroïdes nécessitent d'être testés aussi dans l'alcool éthylique** : œstrogènes [14,15], progestatifs et corticoïdes.

- La molécule responsable de la toxidermie peut ne pas être le médicament sous sa forme native mais un de ses **métabolites**. Un tel mécanisme a été mis en évidence, avec des techniques de prick tests et d'IDR, chez cinq patients ayant développé une toxidermie après administration de **cyclophosphamide** [16]. Les cinq patients avaient des tests cutanés négatifs à cette drogue mais des réactions immédiates positives sur les tests réalisés avec deux métabolites du cyclophosphamide.

Troost *et coll.* [17] ont démontré dans 66 cas d'intolérance à la carbamazépine, dont des toxidermies, que les tests épi cutanés avec la carbamazépine diluée dans l'alcool éthylique étaient positifs chez 20 % des patients, mais que ce pourcentage augmentait jusqu'à 55 % lorsque ces auteurs testaient la carbamazépine et ses métabolites actifs.

- **La molécule en cause n'est pas le médicament, mais un excipient entrant dans la formulation commercialisée.** Dans la mesure du possible tous les excipients, conservateurs et colorants du médicament contenus sous la forme commercialisée prise par le patient doivent être testés en tests épicutanés (dilués à 10 % dans la vaseline ou l'eau) et en prick-tests. La sensibilisation aux excipients n'est pas exceptionnelle dans les hypersensibilités immédiates [18]. En revanche, leur responsabilité est rarement démontrée dans les toxidermies relevant d'une hypersensibilité retardée. Un cas de test épicutané positif avec l'acide sorbique a été signalé [19].

Nous avons observé un test épicutané positif à la gomme xanthane avec une co-sensibilisation aux bêtalactames chez une enfant avec exanthème maculopapuleux dû à un sirop qui contenait une céphalosporine et la gomme xanthane. L'administration accidentelle ultérieure de gomme xanthane dans des confiseries a entraîné la rechute de l'éruption [20]. Nous avons également observé un cas avec des exanthèmes maculopapuleux répétés dus à une hypersensibilité retardée à la carboxyméthylcellulose (A. Barbaud, communication personnelle).

- **Les lectures tardives adéquates n'ont pas été réalisées.** Il faut faire une lecture des tests épicutanés à 20 minutes, 48 et 96 heures et si possible à une semaine. Nous avons observé des patients qui n'ont développé des réactions positives de leurs tests médicamenteux qu'à 96 heures. Il s'agissait dans cinq cas de tests épicutanés et dans trois cas d'IDR, et ce principalement avec l'amoxicilline et les héparines [1,2,20,21].
- **Les tests n'ont pas été réalisés sur le site adéquat.** Dans l'érythème pigmenté fixe les tests épicutanés doivent être réalisés sur le site pigmenté ou non, où s'était développée la toxidermie [22].

Ceci pourrait aussi être vrai dans d'autres types de toxidermies, comme ceci a été mis en évidence dans un cas de **syndrome de Stevens Johnson dû au cotrimoxazole** par Klein *et al.* [23], en testant sur le site qui avait été le siège d'un décollement cutané. Nous l'avons aussi observé dans un cas d'exanthème maculopapuleux dû au tétrazépam, avec des patchs-tests négatifs avec ce myorelaxant sur le dos, mais très positifs sur les coudes où la toxidermie initiale avait été très intense [24].

Références

1. Barbaud A. Les tests cutanés faussement positifs. In *Progrès en Dermato-allergologie*. Paris : John Libbey Eurotext, 2003: 133-47.
2. Barbaud A, Reichert-Pénétrat S, Tréchet P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, Faure GC, Schmutz JL, Béné MC. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998, 139:49-58.
3. Barbaud A, Bene MC, Faure G, Schmutz JL. Tests cutanés dans l'exploration des toxidermies supposées de mécanisme immuno-allergique. *Bull Acad Natle Med* 2000; 184:47-63.
4. Zemmouche S, Barbaud A, Commun N. Démarche pharmaceutique pour la réalisation de préparations pour tests allergologiques: expérience de la pharmacie des Hôpitaux Maringer-Villemin-Fournier du CHU de Nancy. *J Pharm Clin*, 2004, 233:157-68.
5. Barbaud A, Trechet P, Reichert-Penetrat S, Commun N, Schmutz JL. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45:265-8.
6. Barbaud A, Got I, Trechet P, Noirez V, Schmutz JL. Allergies cutanées et insulinothérapie. Aspects récents, conduite à tenir. *Ann Dermatol Vénérolog* 1996, 123:214-8.
7. Vernassiere C, Trechet P, Schmutz JL, Barbaud A. Results and negative value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis* 2004; 50:359-66.
8. Kleinhans M, Linzbach L, Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation. *Contact Dermatitis* 2002; 47:100-2.

9. Ulrich G, Schmutz JL, Trechot P, Commun N, Barbaud A. Sensitization to petrolatum: an unusual cause of false-positive drug patch-tests. *Allergy* 2004; 59:1006-9.
10. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, Paul M, Dume L, Revuz J, Roujeau JC. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35:234-6.
11. Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Guzman AE, Cornejo-Garcia JA, Juarez C, Blanca M. Controlled administration of penicillin to patients with a positive history but negative skin and specific serum IgE tests. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:270-6.
12. Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 1999; 104: 45.
13. Lammintausta K, Mäkela L, Kalimo K. Rapid systemic valaciclovir reaction subsequent to aciclovir contact allergy. *Contact Dermatitis* 2001; 45:181.
14. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45:321-8.
15. Gonçalo M, Oliveira HS, Monteiro C, Clerins I, Figueiredo A. Allergic and systemic contact dermatitis from estradiol. *Contact Dermatitis* 1999; 40:58-9.
16. Popescu NA, Sheehan MG, Kuides PA, Loughner JE, Condemi JJ, Looney RJ, Leddy JP. Allergic reactions to cyclophosphamide: delayed clinical expression associated with positive immediate skin tests to drug metabolites in five patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:26-33.
17. Troost RJJ, Van Parys JAP, Hooijkaas H, Van Joost T, Benner R, Prens EP. Allergy to carbamazepine: parallel in vivo and in vitro detection. *Epilepsia*, 1996, 37:1093-9.
18. Barbaud A. Place of excipients in drug related allergy. *Clin Rev Allergol Immunol* 1995; 13: 253-63.
19. Giordano-Labadie F, Pech-Ormieres C, Bazex J. Systemic contact dermatitis from sorbic acid. *Contact Dermatitis* 1996; 34:61-2.
20. Barbaud A. Patch tests in cutaneous drug allergies. *Toxicology* 2005.
21. Figarella I, Barbaud A, Lecompte T, De Maistre E, Reichert-Penetrat S, Schmutz JL. Réaction cutanée d'hypersensibilité retardée avec polysensibilisation aux héparines et heparinoides. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128:25-30.
22. Alanko K, Stubb S, Reitamo S. Topical provocation of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1987; 116:561-7.
23. Klein CE, Trautmann A, Zillikens D, Brocker EB. Patch testing in an unusual case of toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1995; 33:448-9.
24. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Granel F, Schmutz JL. Drug patch testing: the usefulness in testing on the most previously affected site in a systemic cutaneous adverse drug reaction to tetrazepam. *Contact Dermatitis* 2001 44:259-60.