

---

# **Médicaments photosensibilisants**

Dr Annie Bonnevalle

Praticien attaché en photodermatologie

CHRU de Lille

# Photosensibilisations médicamenteuses

---

- Le médicament va se comporter comme un chromophore
  - soit par application directe sur la peau
  - soit en circulant dans les vaisseaux cutanés
- La réaction sera
  - soit directe entre les UV et le chromophore  
donnant une réaction inflammatoire
  - soit de type immunitaire: le chromophore dans la peau  
va former un haptène qui va déclencher une  
réaction allergique à type d'eczéma

# Cas clinique n°1

---

- JF étudiante
- Vue en 1995, au printemps, après ses examens avec une pigmentation homogène à bords nets de type bronzage
- Décrit un coup de soleil intense:
  - « après s'être aérée ½ heure sur les quais du port de Dunkerque » en période de révision d'examen
- L'interrogatoire retrouve la notion de prise de Zagam<sup>®</sup> =sparfloxacine (alors récemment commercialisé), prescrit pour une sinusite
- L'exploration photobiologique n'a pas été réalisée car la jeune fille a refusé de reprendre le médicament pour faire les tests

# Cas clinique n°2

---

- Patient de 56 ans
- En 1995, mis sous Zagam<sup>®</sup> pour sinusite aigue
- Part en vacances 2 ou 3 jours plus tard en Grèce...
- Le jour de son arrivée, vers 16 heures, fait le tour du club de vacances...
- Le soir même il ressent une sensation de coup de soleil vite intense : il est hospitalisé en réanimation 3 jours en Grèce pour « brûlures du deuxième degré » et des oedèmes importants, puis rapatrié en France
- Les oedèmes vont persister plusieurs semaines
- Vu pour exploration après plus de 2 mois

# Phototoxicité: clinique

- Coup de soleil «exagéré» pour la dose d'exposition
- Ne nécessite pas de sensibilisation, pas de prédisposition du patient → cas fréquents
- Peut se produire dès la 1<sup>ère</sup> prise du médicament
- Fréquence et intensité de la réaction variables selon le médicament, la dose prise, et l'intensité de l'exposition solaire
- Du aux UVB parfois mais plus souvent aux UVA (possibilité de réagir même au printemps ou à travers une vitre)
- Evolution vers une pigmentation plus ou moins intense (parfois rapide et seule remarquée)
- Rarement évolution vers une phototoxicité rémanente (ie persistant malgré l'arrêt du traitement)

# Phototoxicité: Exploration



- Utilise un simulateur solaire
  - Osram 1000 W + lampe additionnelle en UVA
  - Filtre WG 305 +/- verre à vitre
  - Dosimètre adapté
- Détermination de la Dose Erythémateuse Minimale (DEM):
  - irradiation à J1 et lecture à J2 (24 heures +/- 1 heure)
- DEM normales
  - DEM UVA > 30 J/cm<sup>2</sup>
  - DEM UVB > 1000 mJ/cm<sup>2</sup>

# Phototoxicité: Exploration photobiologique

---



DEM UVB effondrée



DEM UVA abaissée

# Quand et comment tester?

---

- La DEM doit être faite **sous** traitement (DEM réalisable soit en « urgence », soit après la reprise du médicament)
- En cas d'abaissement de la DEM sous médicament:
  - arrêt du médicament
  - nouvelle détermination de DEM après élimination du médicament (après 5 demi-vies)
  - si retour à la normale: phototoxicité du médicament a priori confirmée
  - si pas de retour à la normale, on va parler de photosensibilité rémanente

# Phototoxicité: médicaments responsables

---

- [8 MOP (Méladinine®)]
- **Cyclines**
- **Fluoroquinolones**
- AINS (Ketoprofène, Naproxène)  
*rare phototoxicités rémanentes avec ketoprofène*
- Sulfamides antidiurétiques, antidiabétiques, antibiotiques
- Antimitotiques: 5 FU, Méthotrexate,...
- Amiodarone *pigmentation surtout*
- Quinine et quinidine *pigmentation surtout*
- **Phénothiazines**  
*souvent phototoxicité et photoallergie associées*  
*photosensibilités rémanentes fréquentes*
- **Voriconazole**
- **Vemurafenib**

# Phototoxicité: prévention

---

- Les familles de médicaments responsables sont bien identifiées (surtout cyclines, quinolones et phénothiazines)
- On retrouve sur les boites des pictogrammes d'avertissement en plus des recommandations de la notice
- Il ne faut pas oublier pour ces médicaments:
  - de signaler le risque au patient
  - de prévenir d'éviter les « expositions » au soleil
  - de vérifier qu'il n'y a pas de voyage prévu (attention à la demi-vie du produit)
  - de spécifier la nécessité de proscrire les expositions aux UVA artificiels

# Cas cliniques n°3

---

- Patiente âgée de 82 ans
- Depuis 2009 lésions d'eczéma surtout sur les zones photoexposées mais avec une extension sur les zones couvertes
- Présentes toute l'année mais avec un net renforcement en période ensoleillée
- A l'interrogatoire, en 2009 la première poussée a été attribuée à la prise d'Indapamide (Fludex<sup>®</sup>) (sulfamide antidiurétique) [arrêté]
- Lors de la consultation, la patiente est sous Bisoprolol et sous Glimépiride (Amarel<sup>®</sup>) (sulfamide hypoglycémiant)

- 1<sup>ère</sup> exploration début mai 2014 sous traitement:  
effondrement des DEM en UVA et B



- Le reste de l'exploration n'est pas réalisable lors de la poussée
- Suite de l'exploration prévue en juin après 2 semaines d'arrêt du traitement
- Cliniquement: amélioration au départ, puis récurrence
- Exploration reportée une fois en raison de cette poussée
- Faite fin juin, ....

# Photoallergie: clinique

---

- Tableau clinique = eczéma
- Nécessite une prédisposition individuelle, puisqu'il y a une sensibilisation préalable, (comme dans les toxidermies)
  - ne va atteindre qu'un nombre faible de patients
  - va se produire après une dizaine de jours de traitement (si premier contact avec le médicament)
- La sensibilisation peut se faire par voie cutanée (application d'un topique) ou par voie systémique (prise PO ou voie injectable)

- 
- Lorsque la sensibilisation se fait par voie topique:
    - les lésions vont souvent rester localisées sur la zone d'application du produit **et** d'exposition aux UV
    - mais on peut parfois avoir une photosensibilité à distance de la zone d'application

---

■ La sensibilisation par voie systémique:

- Survient après une dizaine de jours de prise du médicament
- Au départ souvent uniquement sur les zones photoexposées, mais avec possibilité d'extension aux zones couvertes
- Le diagnostic différentiel doit se faire avec les dermatites aéroportées: même type d'atteinte mais sur les zones exposées ... à l'air

- 
- Évolution vers la desquamation et disparition en quelques jours
  - Possibilité également d'avoir une évolution vers une photosensibilisation persistante
  - Si la réaction se poursuit au delà d'1 an d'arrêt d'un médicament, topique ou PO, on parlera de photosensibilité rémanente ou de **dermatite actinique chronique**

# Photoallergie: l'exploration photobiologique

---

- Utilise le même matériel: simulateur solaire

- Tests avec la lumière seule:

- DEM

- Phototests itératifs:

- 3 irradiations (J1, J2 et J4)

- 1 phototest en UVA et 1 en UVB

faits sous traitement → reproduction de lésions  
d'eczéma, et parfois phototoxicité

faits après l'arrêt du traitement → vont rester  
positifs en cas de photoallergie rémanente

---

## ■ **Photopatchtests ou photoépidermotests:**

- Le principe est celui des épidermo tests, mais 2 (ou 3) batteries identiques sont posées pour pouvoir comparer les réactions entre une batterie témoin et les batteries irradiées en UVA (et en UVB)
- Les photo épidermotests sont réalisés à distance de l'épisode allergique pour éviter une poussée (réaction syndromique)
- Sur une peau libre de toute lésion et de tout traitement (corticoïdes par voie locale ou générale, antihistaminiques, ou photoprotecteur)

# J1 préparation des patches

---

produits en crème: testés tels quels  
produits solides: médicaments: broyat à 20 ou 30% dans la vaseline, ou dans diluant spécifique (attention au pH et à la causticité)

- 
- La lecture se fait à J4 avec cotation en croix (cf ICDRG) en comparant les résultats des différentes batteries, et à J8 pour suivre l'évolution
  - Cette deuxième lecture est surtout importante dans le cas des réactions faibles à J4 (erythème simple coté douteux ou +) car **l'évolution des tests** permettra de distinguer les réactions de phototoxicité (qui pigmentent ou disparaissent) des vraies photoallergies (qui desquament ou forment des croûtes), permettant souvent d'éviter la biopsie

## J4 lecture comparative des batteries

<b>Témoin</b>	<b>UVA et/ou UVB</b>	<b>Diagnostic retenu</b>
négatif	négatif	Pas d'allergie de contact ni de photo allergie
positif	positif identique	Allergie de contact sans photo aggravation
négatif	positif	Photo allergie
positif	nettement + positif	Allergie de contact avec photo aggravation

# Principaux responsables des photo allergies médicamenteuses

---

- Par voie topique
  - Phénothiazines
    - Neuriplège® (n'est plus commercialisé depuis 2007)
  - AINS:
    - Oxicam
    - Kétoprofène (topiques retirés du commerce mi-janvier 2010 puis réintroduits...)
    - Autres ...

# Principaux responsables des photo sensibilités médicamenteuses

---

■ Par voie systémique:

- Antibiotiques: **quinolones**, sulfamides
- Psychotropes: **phénothiazines**, benzodiazépines (alprazolam), carbamazépine, tricycliques,...
- Hypocholestérolémiantes: **fibrates**, statines
- **AINS**: piroxicam, kétoprofène,...
- Quinidiniques
- Amiodarone
- IEC et sartans
- .....

## Interprétation des photo épidermotests:

---

- Ils permettent de confirmer la responsabilité d'un allergène
- Ils sont souvent positifs vis-à-vis d'allergènes multiples dans les dermatites actiniques chroniques
- Il faut toujours tenir compte de la **pertinence clinique des tests**
- Et penser aux **réactions croisées ou aux co sensibilisations**  
ketoprofène avec fibrates, oxybenzone, fentichlor,  
et octocrylène  
piroxicam avec thiomersal, ....

## Résultat des tests du cas clinique n°3

---

- Sous traitement, en mai, la DEM était anormalement basse
  - DEM UVB  $< 250 \text{ mJ/cm}^2$  (normale  $> 1500$ )
  - DEM UVA  $1,8 \text{ J/cm}^2$  (normale  $> 30 \text{ J/cm}^2$ )
- Après arrêt du traitement, la DEM n'a pu être refaite avec le simulateur solaire (en panne) mais avec les lampes UVA de thérapeutique, il n'y avait pas de réaction à  $5 \text{ J/cm}^2$
- Les photopatch tests n'ont pas retrouvé de réaction anormale avec les médicaments, mais une réaction +++ sans photoaggravation pour les fragrance mix et le lactone mix

→ probable phototoxicité aux sulfamides (vérifier la DEM avec simulateur solaire) et eczéma de contact aux plantes et aux parfums....à surveiller et à re-tester avant le printemps