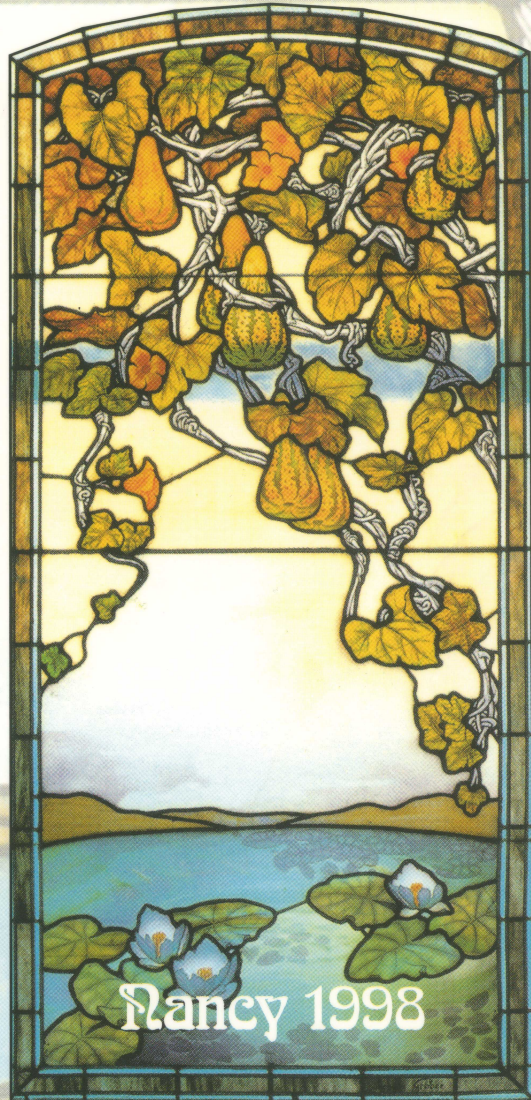


Progrès en Dermato-allergologie



Sommaire

Avant-propos <i>J.-M. Mougeolle</i>	1
Introduction <i>A. Barbaud</i>	3
Prise en charge des toxidermies immuno-allergiques	
Aspects clinico-histologiques des toxidermies. Quoi de neuf en 1998 ? <i>E. Grosshans</i>	5
Reconnaissance chimique des haptènes médicamenteux <i>J.-P. Lepoittevin</i>	15
Mécanismes immunologiques des toxidermies <i>M.-C. Béné, A. Barbaud, G. Faure</i>	27
Épidémiologie des toxidermies <i>J.-C. Roujeau</i>	35
La pharmacovigilance <i>P. Tréchet</i>	41
Toxidermies et immunosuppression <i>B. Milpied-Homsy</i>	49
Les tests épicutanés dans les toxidermies médicamenteuses <i>J.-M. Lachapelle, D. Tennstedt</i>	57
Exploration dans les photo-allergies médicamenteuses <i>M. Gonçalo</i>	67
Prick-tests et IDR dans les toxidermies : leurs modalités, leur intérêt comparé à celui des tests épicutanés médicamenteux <i>A. Barbaud</i>	75
Tests immunologiques <i>in vitro</i> dans les toxidermies médicamenteuses : intérêt, perspectives <i>G. Faure, M.-N. Kolopp-Sarda, C. Kohler, A. Barbaud, M.-C. Béné</i>	87
Tests de provocation dans les réactions médicamenteuses <i>A.-J. Bircher, N. Schaub</i>	93
Traitement, conseils aux patients ayant présenté une toxidermie <i>E. Collet, A.-F. Didier, M. Lacroix, D. Lambert</i>	101

M. Gonçalo

Clinique de Dermatologie
Hôpital de l'Université/
Faculté de Médecine
de Coimbra
P-3000 Portugal

OMS - 2,7% photosensibilis
(Ry - Roujeau)

EXPLORATION DANS LES PHOTO- ALLERGIES MÉDICAMENTEUSES

PHOTOSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE

Principaux médicaments responsables

Les réactions cutanées photosensibles induites par des médicaments par voie systémique représentent environ 8 à 15 % des toxi-dermies. Les principaux médicaments responsables sont les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (surtout le piroxicam et les dérivés arylpropioniques) [1, 2], les antibiotiques comme les quinolones (surtout la loméfloxacin et les autres fluoroquinolones) [3], les tétracyclines et les sulfamides, les diurétiques (furosémide ou thiazidiques et analogues), les phénotiazines et apparentés (chlorpromazine, thioridazine, méquitazine), l'amiodarone [4], la quinidine [5], les hypolipémiants (fibrates et simvastatine) [6-8], et plus rarement d'autres médicaments comme le flutamide [9, 10], la piridoxine [11], le tilisolol [12], la ranitidine [13], la carbamazépine et la fluvoxamine [14].

Mécanismes de la photosensibilité

Dans ces réactions il y a participation du rayonnement solaire, du médicament ou d'un de ses métabolites qui, lors du passage cutané, est excité ou transformé par les radiations ultraviolettes. Bien que quelques-uns de ces chromophores absorbent et sont excités aussi par les radiations UVB, ce sont surtout les UVA, qui pénètrent plus profondément dans l'épiderme et le derme, qui induisent des réactions de photosensibilité. L'énergie UV excite le chromophore qui transfère l'énergie aux molécules voisines avec formation de radicaux libres toxiques d'oxygène, peroxydation lipidique des membranes cellulaires ou libération de cytokines kératinocytaires responsables des lésions cutanées - c'est la réaction phototoxique, qui est la plus fréquente [1, 4].

Dans les réactions à mécanisme photo-allergique prédominant, le chromophore excité se combine avec des protéines endogènes ou forme des photoproduits stables (sulfamides ou chlorpromazine) qui se comportent comme des antigènes. Dans d'autres cas, le médicament se transforme en photoproduit chimiquement et structurellement similaire à des antigènes auxquels le patient était préalablement sensibilisé (photoallergie au piroxicam et allergie à l'acide thiosalicylique du thiomersal) [1, 2, 15]. Ainsi, après une agression cellulaire non-spécifique commune à la phototoxicité, qui peut être très discrète mais qui est nécessaire au déclenchement de la réaction photo-allergique, il y a mise en jeu de mécanismes immunologiques avec des lymphocytes T spécifiques de l'antigène qui induisent une réaction d'hypersensibilité retardée semblable à celle de l'eczéma de contact allergique [1, 4].

D'autres mécanismes physiopathologiques peuvent aussi être en jeu, avec exposition d'auto-antigènes, comme dans les lupus érythémateux induits par des médicaments (thiazidiques), ou consommation de facteurs photoprotecteurs normaux de la peau dans le métabolisme du médicament (pellagre par déficit de niacinamide induit par l'isoniazide) [1, 4].

*Lésions
eczémateuses
aiguës*

Les photo-allergies médicamenteuses se présentent habituellement comme des lésions eczémateuses aiguës assez facilement diagnostiquées devant leur distribution typique : le dos des mains, le visage, le cou et le V du décolleté, respectant souvent les plis de la paupière supérieure, les régions sous narinaires, sous-mentonnières et rétro-auriculaires. Chez les femmes les lésions peuvent se localiser aussi au dos des pieds et sur les jambes.

*Autres
aspects
cliniques*

Pourtant, la clinique n'est pas toujours aussi typique et elle peut prendre des aspects plus variés. On ne peut pas alors distinguer avec certitude phototoxicité et photo-allergie, car ces mécanismes se mélangent aussi sur le point de vue pathogénique [1].

Quelques aspects cliniques particuliers permettent parfois d'évoquer la responsabilité d'un médicament, chez des patients prenant plusieurs médicaments : 1) exagération d'un coup de soleil (fluoroquinolone, tétracyclines, cotrimoxazole), parfois avec onycholyse (doxycycline ou chlortétracycline) ou avec des lésions bulleuses ; 2) eczéma aigu des régions photo-exposées, pouvant dépasser les limites de l'exposition (piroxicam, prométhazine, hydrochlorothiazide) ; 3) des aspects lichénoides (thioridazine, quinidine) [5], à type d'érythème polymorphe ou de nécrose épidermique toxique (clobazam) [16] ; 4) des lésions typiques de lupus érythémateux cutané (hydrochlorothiazide) [17] ; 5) des lésions bulleuses sur peau non érythémateuse à type de porphyrie cutanée tardive (naproxéne, acide nalidixique, furosémide) [4] ; 6) des troubles pigmentaires des régions exposées avec hyperpigmentation (amiodarone, thioridazine), hypopigmentation (flutamide) [9] ou hyper- et hypopigmentation (loméfloxacin) [3] ; 7) des réactions de réactivation d'un érythème solaire (« photo-recall » réaction) (méthotrexate et autres antimétabolites) [18] ; et, 8) plus particulièrement, dans la photosensibilité au piroxicam on

a décrit deux formes cliniques [19] : le type I avec un eczéma aigu diffus des régions photo-exposées ; le type II consiste en des plaques érythémato-papuleuses à limites émiettées, papules et vésicules isolées prédominant sur les endroits les plus photo-exposés du visage (nez, régions malaires, front, menton ou pavillons auriculaires), du cou, du décolleté et du dos des mains. Sur les mains, des eczémas dyshidrosiques sont souvent associés, aspect qui n'est pas du tout typique de photosensibilité.

Survenue des réactions

Les réactions peuvent survenir dès les premières prises du médicament (dans les réactions phototoxiques ou dans le cas particulier de la photo-allergie au piroxicam) ou seulement après une période silencieuse de sensibilisation (la plupart des photo-allergies médicamenteuses), après une période variable d'imprégnation de la peau avec le médicament ou après des expositions répétées aux UV (lupus érythémateux photo-induits). Les lésions disparaissent avec l'arrêt du médicament, parfois assez lentement (dans les photoallergies de type II au piroxicam). Après les photo-allergies, les patients peuvent développer une photosensibilité persistante et dans les lupus érythémateux photo-induits, les lésions cutanées peuvent se perpétuer même après l'arrêt du médicament déclenchant.

EXPLORATIONS DANS LES PHOTO-ALLERGIES MÉDICAMENTEUSES

Le diagnostic de photosensibilité médicamenteuse est surtout clinique. Mais il peut être nécessaire de faire des examens complémentaires (biopsie cutanée avec immunofluorescence directe) et un bilan systémique pour éliminer ou confirmer un lupus érythémateux (recherche d'anticorps anti-nucléaires) ou une porphyrie cutanée tardive (dosage des porphyrines urinaires).

Pour confirmer (ou non) le rôle d'un médicament et pour comprendre le mécanisme physiopathologique responsable de la réaction, des explorations photobiologiques complémentaires peuvent être faites chez le patient : photoépidermotests ou photopatch-tests, éventuellement associés aux tests épicutanés de la batterie standard, ou une photoprovocation systémique, ou des tests *in vivo* et *in vitro* pour étudier le pouvoir photosensibilisant des molécules, de leurs métabolites ou photoproduits.

PHOTOPATCH-TESTS. IMPORTANCE ET LIMITES

Les photopatch-tests, les plus facilement pratiqués, apportent souvent des résultats positifs mais leurs modalités ne sont pas aussi bien codifiées que pour les dermatites de contact allergiques ou photo-allergiques.

Les tests avec le médicament suspect dilué à 1 ou 10 % dans la vaseline, irradiés en UVA (5 J/cm²) donnent souvent des résultats

positifs dans l'exploration des photosensibilités à la prométhazine, la chlorpromazine, le piroxicam, le carprofène et le kétoprofène.

Pour d'autres médicaments qui sont plus rarement cause de photosensibilité, les résultats des photopatch-tests sont plus variables, avec une sensibilité mal définie. Des photopatch-tests positifs ont été observés avec les fluoroquinolones (loméfloxacin, ciprofloxacine, énoxacin) [3], le fénofibrate [6], les thiazidiques, le flutamide [10], la carbamazépine, le tilisolol [12], la simvastatine [8], la méquitazine [20], la pyridoxine [11], la clomipramine, le captopril, etc.

Les tests négatifs doivent être interprétés avec précaution, car la négativité peut être due à plusieurs facteurs : l'allergène est un métabolite du médicament qui ne se forme pas quand le produit natif est appliqué sur la peau, la concentration du médicament ou l'excipient pour le test ou la dose et type d'irradiation ne sont pas adaptés [1].

Pour résoudre ces derniers problèmes ou pourra augmenter la concentration du médicament, essayer de tester dans d'autres excipients, faire une application des photopatch-tests médicamenteux sur la peau traitée auparavant avec « tape stripping » ou par scarification (comme l'ont fait avec succès les auteurs japonais pour les fluoroquinolones) [21] ou faire un test intradermique suivi d'irradiation (avec bons résultats dans un cas de photoallergie au xipamide).

On peut aussi augmenter la dose d'UVA jusqu'à 15 J/cm^2 , mais on risque de déclencher des réactions phototoxiques non spécifiques difficiles à interpréter (on a trouvé plus de 80 % de photopatch-tests positifs à l'acide tiaprofénique testé dilué à 1 %, irradié à 15 J/cm^2 chez un groupe témoin de 69 individus) [22].

Dans des cas exceptionnels les UVB peuvent être les seuls qui induisent un test positif.

Par routine, on fait des tests épicutanés avec la batterie standard qui, chez nous, contient le thiomersal et l'acide thiosalicylique (0,1 % dans la vaseline), allergènes qui sont toujours positifs dans les cas de photosensibilité au piroxicam. Ainsi, la positivité du test épicutané à l'acide thiosalicylique trouvé lors d'un bilan pour dermatite de contact nous permet d'alerter le patient pour qu'il ne prenne pas par voie générale et n'applique pas de piroxicam, car la grande majorité des patients allergiques à l'acide thiosalicylique (> 70 %) développe des photopatch-tests positifs au piroxicam et une réaction clinique de photosensibilité au piroxicam. Par contre, ces patients, sensibilisés à l'acide thiosalicylique, tolèrent très bien d'autres oxicams commercialisés chez nous, comme le ténoxamicam [2, 15].

Dans les autres cas de photosensibilité médicamenteuse, la batterie standard des tests épicutanés ne permet pas de retrouver d'autres résultats pertinents [23].

PHOTOPROVOCATION SYSTÉMIQUE

La photoprovocation systémique peut être importante dans les cas où le photosensibilisant est un métabolite systémique du médicament ou quand le médicament ne pénètre pas assez dans l'épiderme pour déclencher un photopatch-test positif. Pourtant elle n'est pas dénuée de risques, elle n'est pas toujours possible et les résultats ne sont pas uniformément positifs. Aussi, cette méthode n'est pas bien codifiée, par exemple en ce qui concerne les doses d'UV et la surface d'exposition cutanée nécessaires. Il faut avoir une bonne concentration du médicament dans la peau lorsqu'est faite l'irradiation ; ainsi la dose nécessaire pour ce résultat est différente pour chaque médicament et nécessite parfois l'administration du produit suspect pendant plusieurs jours.

L'altération de la DEM (dose érythémale minimale) en UVB et/ou en UVA pendant la prise du médicament et sa normalisation après l'arrêt permettent d'imputer une réaction photosensibilisant au médicament. Mais la DEM peut demeurer normale dans les photoallergies comme nous l'avons observé dans de nombreux cas de photoallergie au piroxicam.

Dans quelques cas il faut faire des irradiations répétées pour déclencher les lésions, notamment dans les lupus érythémateux. Dans ces cas les tests peuvent reproduire la morphologie clinique et histologique des lésions photosensibles (hydrochlorothiazide).

AUTRES TESTS

Plusieurs explorations complémentaires *in vitro* permettent d'évaluer le potentiel photosensibilisant d'un médicament : modification du spectre d'absorption après irradiation, formation de photoproduits stables, potentialisation de la photodégradation de l'histidine ou de la photohémolyse, tests de cytotoxicité sur cultures cellulaires de fibroblastes, de lymphocytes ou de kératinocytes en présence du médicament + RUV, etc. Ces épreuves ne sont pas toujours concordantes entre elles et ne permettent pas de faire une graduation du potentiel photosensibilisant des différents médicaments. Aussi, son extrapolation pour la pratique clinique quotidienne n'est pas valable. Ces explorations *in vitro* ne permettent pas non plus de reproduire des facteurs importants que sont les caractéristiques pharmacodynamiques du médicament ou les différences de consommation du médicament dans la population générale.

Les tests de photoprovocation systémique *in vivo* chez l'animal sont plus proches de la photosensibilité clinique, mais là aussi il faut se méfier des différentes formes de métabolisation du produit ou des courbes de distribution du produit dans la peau chez l'animal. Le « guinea pig photo-maximization test » évalue le potentiel

photo-allergisant du médicament, aussi sans une corrélation importante avec la clinique humaine.

CONCLUSION

En pratique : la stricte analyse de l'aspect clinique, l'interrogatoire correct sur la chronologie des prises médicamenteuses par rapport au début et à la régression des lésions, une bonne connaissance des médicaments les plus fréquemment responsables de photosensibilité, permettent le plus souvent d'imputer correctement une réaction photosensible à un médicament. Pour confirmer l'agent étiologique les photopatch-tests sont les examens complémentaires à réaliser en première intention. Dans les réactions à prédominance photo-allergique, qui sont les moins fréquentes, ces tests ont un bon pourcentage de réponses positives (77 % de tests positifs chez un groupe de patients inclus de façon prospective dans trois cliniques dermatologiques portugaises, ayant une photosensibilité médicamenteuse avec imputabilité très probable d'un médicament selon les critères de Pharmacovigilance) [23]. Un photopatch-test négatif ne permet pas d'éliminer le médicament comme cause de la photosensibilité et, quand la suspicion est grande, on peut éventuellement proposer une photoprovocation systémique après reprise de médicament, en utilisant de doses croissantes d'UVA et UVB, parfois avec des expositions itératives.

Les tests *in vitro* et *in vivo* sont surtout adaptés pour les études expérimentales du potentiel photosensibilisant des médicaments bien qu'ils puissent être parfois très utiles pour interpréter les mécanismes physiopathologiques de ces réactions indésirables. Par exemple, les études sur la photosensibilité aux fluoroquinolones ont démontré une très importante activité phototoxique, du moins *in vitro*, qui dépend de l'atome de fluor en position 8, présent dans la loméfloxacin, qui est responsable de la plupart des réactions de photosensibilité aux quinolones. Les études sur la photosensibilité au piroxicam ont démontré que la réaction est photo-allergique, parce qu'après l'irradiation avec les UVA, même à faibles doses, le piroxicam se transforme en un photoproduit chimiquement et structurellement semblable à l'acide thiosalicylique, une partie de la molécule de thiomersal à laquelle les patients sont préalablement sensibilisés. Dans les photo-allergies, les études systématiques peuvent aussi expliquer l'existence de réactions croisées (kétoprofène et fénofibrate) ou son absence (piroxicam et ténoxycam), ce qui peut être très utile pour les conseils à donner aux patients.

RÉFÉRENCES

1. Figueiredo A. Fotossensibilidade aos anti-inflamatórios não esteróides. Estudo Fisiopatológico. Thesis. Coimbra, Ediliber, 1994.
2. Gonçalves M, Figueiredo A, Tavares P, Fontes Ribeiro CA, Teixeira F, Poiares Baptista A. Photosensitivity to piroxicam : absence of cross reaction with tenoxicam. *Contact Dermatitis* 1992 ; 27 : 287-290.
3. Oliveira HS, Gonçalves M, Barros MA, Figueiredo A. Photosensitivity from lomefloxacin : 8 clinical cases. *Journal of the EADV* 1996 ; 7 : S120.
4. Gould JW, Mercurio MG, Elmets CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 551-73.
5. Bonnetblanc JM, Bernard P, Catanzano G, Souyri N. Eruptions lichénoides photoinduites aux quinidiques. *Ann Dermatol Venereol* 1987 ; 114 : 957-61.
6. Serrano G, Fortea JM, Latasa JM, Millan F, Janes C, Bosca F, Miranda MA. Photosensitivity induced by fibric acid derivatives and its relation to photocontact dermatitis to ketoprofen. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 27 : 204-8.
7. Diemer S, Eberlein König B, Przybilla B. Evaluation of the phototoxic properties of some hypolipidemics *in vitro* : fenofibrate exhibits a prominent phototoxic potential in the UVA and UVB region. *J Dermatol Sci* 1996 ; 13 : 172-7.
8. Morimoto K, Kawada A, Hiruma M, Ishibashi A, Banba H. Photosensitivity to simvastatin with an unusual response to photopatch and photo tests. *Contact Dermatitis* 1995 ; 33 : 274.
9. Vilaplana J, Romaguera C, Azón A, Lecha M. Flutamide photosensitivity – residual vitiliginous lesions. *Contact Dermatitis* 1998 ; 38 : 68-70.
10. Leroy D, Domp Martin A, Szczurko C. Flutamide photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996 ; 12 : 216-8.
11. Morimoto K, Kawada A, Hiruma M, Ishibashi A. Photosensitivity from pyridoxine hydrochloride (vitamin B6). *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 304-5.
12. Miyauchi H, Horiki S, Horio T. Clinical and experimental photosensitivity reaction to tilisolol hydrochloride. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994 ; 10 : 255-8.
13. Todd P, Norris P, Hawk JL, Du Vivier AW. Ranitidine-induced photosensitivity. *Clin Exp Dermatol* 1995 ; 20 : 146-8.
14. Gillet Terver MN, Modiano P, Trechot P, Barbaud A, Schmutz JL. Fluvoxamine photosensitivity. *Australas J Dermatol* 1996 ; 37 : 62.
15. Figueiredo A, Gonçalves M, Tavares P, Fontes Ribeiro CA, Teixeira F, Poiares Baptista A. Physiopatologie de la photosensibilité au piroxicam. *Nouvelles Dermatologiques (REMI)* 1995 ; 14 : 12.
16. Redondo P, Vicente J, Espana A, Subira ML, De Felipe I, Quintanilla E. Photo-induced toxic epidermal necrolysis caused by clobazam. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 999-1002.
17. Brown CW Jr, Deng JS. Thiazide diuretics induce cutaneous lupus-like adverse reaction. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995 ; 33 : 729-33.
18. Westwick TJ, Sherertz EF, McCarley D, Flowers FP. Delayed reactivation of sunburn by methotrexate : sparing of chronically sun-exposed skin. *Cutis* 1987 ; 39 : 49-51.

19. Gonçalo M, Figueiredo A, Poiars Baptista A. Photosensibilité au Piroxicam. Aspects Cliniques. *Nouvelles Dermatologiques (REMI)* 1995 ; 14 : 12.
20. Kim TH, Kang JS, Lee HS, Youn JI. Two cases of mequitazine-induced photosensitivity reactions. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995 ; 11 : 170-3.
21. Kurumaji Y, Shono M. Scarified photopatch testing in lomefloxacin photosensitivity. *Contact Dermatitis* 1992 ; 26 : 5-10.
22. Gonçalo M, Figueiredo A. Photopatch testing with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proceedings of the 1st European Symposium of Contact Dermatitis – Brussels, 8-10 October 1992, 25.
23. Gonçalo M, Barros MA, Azenha A, Bastos S, Figueiredo A. The Importance of photopatch testing in patients with photosensitive drug eruptions. *Journal of the EADV* 1996 ; 7 : S 120.