

# Bulletin d'INFORMATION du MEDICAMENT et de PHARMACOVIGILANCE

CRIM Rennes - CRIM Rennes -

JUILLET - AOUT 96 N° 66

- CRIM Rennes - CRIM Rennes -

ISSN N° 1169 - 8772

## Prévention et Prise en charge des accidents de Photosensibilité médicamenteuse

Les photosensibilités médicamenteuses sont des réactions cutanées exagérées et/ou anormales à la lumière. Elles sont provoquées par l'interaction entre deux facteurs mis en présence au niveau de la peau : d'une part, des radiations lumineuses (UV/visible) d'énergie suffisante et, d'autre part, des chromophores (médicament ou métabolite) introduits par voie topique ou systémique et capables d'absorber cette énergie.

Les médicaments potentiellement photosensibilisants sont très nombreux. Tous ne sont pas mentionnés comme tels dans le Dictionnaire Vidal® (ex : vinblastine, sels d'or). Certaines classes thérapeutiques sont plus fréquemment impliquées (Tableau 1), soit parce que l'incidence des accidents chez les sujets traités est importante (ex : amiodarone, sparfloxacine), soit parce que leur usage fréquent fait qu'elles sont souvent incriminées (ex : phénothiazines, topiques anti-inflammatoires non stéroïdiens).

On suspectera un accident de photosensibilité devant : la topographie particulière des lésions réparties en priorité sur les zones découvertes (visage, décolleté, dos des mains...), les circonstances de survenue après l'exposition solaire et l'aspect clinique. Sur le visage, les lésions sont plus marquées au niveau du front, des pommettes, du nez, alors que certaines zones comme les orbites, les plis de la mimique et le triangle sous-mentonnier sont le plus souvent épargnés.

On distingue deux types de photosensibilité : les *phototoxicités* et les *photoallergies* médicamenteuses, qu'il est souvent difficile cliniquement de différencier (Tableau 2).

Seules les phototoxicités sont doses dépendantes mais la notion de seuil reste imprécise car relative à la concentration du médicament, à l'intensité du rayonnement

lumineux, à la durée d'exposition et aux caractéristiques du sujet, en particulier son phototype. Les peaux noires, naturellement protégées par leur teneur importante en mélanine, sont rarement affectées (1).

Certaines réactions photoallergiques peuvent évoluer vers une photosensibilité rémanente malgré l'arrêt du traitement impliqué. Les manifestations se déclenchent après chaque exposition solaire et pour des seuils de lumière parfois de plus en plus faibles, jusqu'à rendre le sujet intolérant à la lumière du jour (2).

Tableau 1 : Exemples de médicaments et topiques photosensibilisants (liste non exhaustive d'après (3, 4, 5)).

VOIE SYSTEMIQUE
Amiodarone
Tétracyclines (ex : doxycycline, déméclocycline...)
Quinolones, Fluoroquinolones (ex : acide nalidixique, péfloxacin, sparfloxacine...)
Isoniazide
Griseofulvine
Sulfamides (Antibactériens, Diurétiques, Hypoglycémiant)
Phénothiazines (Neuroleptiques, Antihistaminiques)
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Psoralènes
Fibrates - Quinine - Chloroquine - Quinidine
Autres : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, Inhibiteurs des Canaux Calciques, Antimitotiques...
VOIE TOPIQUE
Rétinoïdes - Péroxyde de Benzoyle - Goudrons
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (ex : kétoprofène - piroxicam)
Psoralènes
Phénothiazines (ex : prométhazine)
Benzocaïne
Benzophénones, Acide Para Amino Benzoïque...
Antiseptiques (ex : chlorhexidine, triclosan...)

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des réactions phototoxiques et photoallergiques (6).

Critère	Phototoxicité	Photoallergie
Fréquence	- En théorie, chez 100 % des sujets quand tous les facteurs favorisants sont réunis.	- Rare - Individus prédisposés : 5 % des photosensibilités (7).
Survenue	- Dès la première exposition.	- Sensibilisation préalable.
Délais d'apparition	- Précoce. - 5 à 18 h après l'exposition.	- Au minimum après 5 à 10 jours d'exposition au soleil et aux médicaments s'il s'agit d'une première cure. - 48 à 72 h après une réadministration.
Topographie des lésions	- Limitée aux zones découvertes.	- Extension possible aux zones protégées.
Formes cliniques	<b>Monomorphe</b> - Erythème type coup de soleil intense, avec ou sans phlyctène, disproportionné par rapport à l'intensité de l'exposition	<b>Polymorphe</b> - Souvent eczématiforme (Erythème oedémateux vésiculeux parfois bulleux). - Plus rarement éruption lichénoïde ou urticaire.
Histologie	- Type érythème actinique ("coup de soleil") : nécrose kératinocytaire (sunburn cells).	- Type eczéma de contact : oedème dissociant les kératinocytes (spongieuse) + infiltrat lympho-histocytaire dermique.
Guérison	- Rapide. - A l'arrêt de l'un des deux facteurs (médicament/soleil).	- Lente. - Après arrêt du médicament. - Peut laisser une photosensibilité rémanente pendant plusieurs mois ou années.

Divers tests photobiologiques existent pour aider au diagnostic et incriminer l'agent causal. Ils mettent parfois en évidence une diminution significative de la dose érythémateuse minimale (DEM) en rayonnement UVA ou UVB. Les photopatch-tests permettent, parfois, de reproduire les lésions après irradiation, en présence de l'agent causal. Une biopsie des lésions peut compléter le diagnostic.

### Physiopathologie

La plupart des agents photosensibilisants ont un spectre d'action qui se situe essentiellement dans les UVA (320 - 400 nm). Le spectre d'action correspond à la bande de longueurs d'ondes, dans le spectre d'absorption d'une molécule, qui est responsable d'un phénomène de photoréaction (8).

Les UVB (290 - 320 nm) sont plus rarement concernés bien qu'ils soient environ mille fois plus érythématogènes que les UVA (4).

L'énergie des radiations UV absorbée par certains chromophores peut initier des réactions photochimiques à l'origine d'un phénomène de photosensibilité.

Les lésions tissulaires de type phototoxique sont la conséquence de la synthèse de photoproduits nocifs. Ceux-ci sont, soit des dérivés directs du chromophore, soit des espèces radicalaires ou oxygénées générées par le transfert

d'énergie ou d'électron du chromophore à l'oxygène moléculaire (1).

Les photoallergies sont des réactions d'hypersensibilité de type IV, où l'antigène est constitué par la combinaison de protéines tissulaires et de molécules iatrogènes photo-activées (1).

### Prévention des accidents de photosensibilité

Pour toute prescription de médicaments photosensibilisants, le respect des règles de photoprotection est de rigueur. Il est donc nécessaire d'éduquer les patients (Tableau 3).

Le choix des *écrans solaires* est alors particulièrement important. Les écrans physiques à base d'oxyde de zinc ou de titane, de kaolin, offrent une bonne protection par réflexion de la lumière. Les formulations galéniques actuelles utilisent ces substances sous forme de micro-particules. Elles ne posent donc plus les inconvénients esthétiques d'autrefois. Le mica titane, autre écran total minéral a l'avantage d'être transparent.

Les *filtres solaires* utilisés plus classiquement agissent par absorption des rayonnements lumineux (Tableau 4). La plupart sont surtout efficaces contre les UVB mais ont une action plus limitée contre les UVA, sauf le mexoryl SX, les dibenzoylméthanes et l'avobenzone.

L'usage de filtres absorbant uniquement les UVB peut augmenter le risque d'accident de photosensibilité. En retardant l'effet érythémateux des UVB, ils tendent à prolonger l'exposition au soleil et donc aux UVA.

De plus, les filtres solaires peuvent être eux-mêmes responsables de réactions cutanées de type allergique, notamment les benzophénones (en particulier l'oxybenzone) et l'acide paraaminobenzoïque (PABA) (9). Il est donc préférable de les éviter en cas d'antécédents allergiques et de prescrire des écrans minéraux.

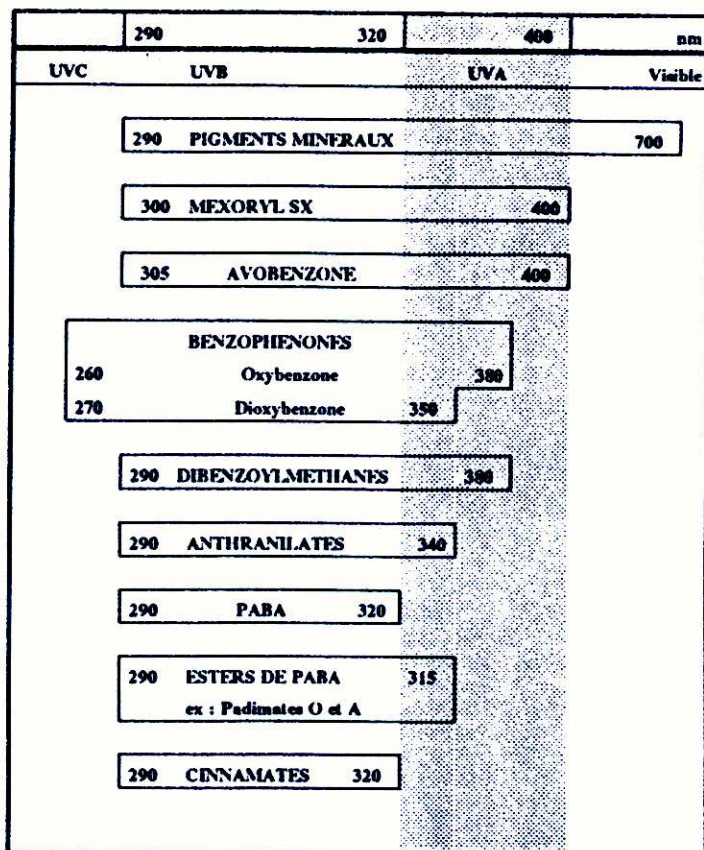
L' "indice de protection solaire" d'un photoprotecteur externe correspond au rapport entre le temps nécessaire aux UVB pour provoquer un érythème minimal sur la peau protégée par l'écran ou le filtre solaire, et le temps produisant le même effet sur la peau non protégée. Ainsi, si l'érythème est obtenu en 10 minutes sans protection et en 60 minutes avec protection, l'indice de protection contre les UVB est de 6.

L'indice de protection contre les UVA est plus difficile à établir. La protection des peaux photosensibilisées contre l'action des UVA est exprimée par un "indice de protection phototoxique" (9). Les indices de protection indiqués par les laboratoires sont généralement surestimés, car évalués dans des conditions standards où la dose de photoprotecteur (2 mg/cm<sup>2</sup>) est plus importante que celle appliquée en pratique sur la peau (9).

Tableau 3 : Conseils pour la prévention des accidents de photosensibilité.

1. Eviter les périodes de rayonnement UV intense: de 10 H à 16 H.  
Se méfier d'un ciel légèrement nuageux qui peut laisser passer 60 à 80 % du rayonnement UV (10).
2. Exclure bain de soleil - Séances UVA de bronzage
3. Utiliser une protection physique : vêtements couvrant largement le corps, chapeau.  
Se méfier de la réverbération sur le sable, même sous les parasols, ou à travers une vitre .
4. Eviter l'emploi de parfums, de cosmétiques à base de produits photosensibilisants comme les psoralènes.
5. Protéger les zones découvertes par des écrans solaires.

Tableau 4 : Spectre d'activité des principaux photoprotecteurs externes (9, 11).



L'efficacité de la protection sera améliorée si le photoprotecteur est appliqué une heure avant l'exposition, sur une peau sèche.

Il convient de renouveler les applications régulièrement, surtout en cas de transpiration ou de baignade et de préférer les produits résistants à l'eau.

En milieu hospitalier, la prévention des accidents de photosensibilisation n'est pas à négliger. Les malades alités, placés trop près des fenêtres, sont directement exposés aux UVA, non filtrés par le verre (à l'inverse des UVB).

La durée d'éviction solaire dépend de la pharmacocinétique du médicament et des capacités d'élimination rénale et hépatique du malade. Des accidents ont parfois été observés plusieurs jours au-delà du délai recommandé.

Pour rappel, lors d'un traitement par la sparfloxacine, cette durée couvre toute la période de traitement et les cinq jours qui suivent l'arrêt de son administration (12). La phototoxicité de la sparfloxacine est remarquable, par la fréquence des réactions sévères (brûlures du second degré), et par la récupération lente avec une photosensibilité persistant plusieurs semaines après l'arrêt (13).

Avant de prescrire une cure de photothérapie et afin d'éviter tout accident de réaction cutanée toxique, il est indispensable de s'assurer que le malade ne prend pas de médicaments potentiellement photosensibilisants.

Si malgré le respect de toutes ces précautions, une réaction cutanée survient, il convient d'arrêter, dans la mesure du possible, la prise du médicament responsable et d'interdire l'exposition solaire.

Une dermocorticothérapie, après désinfection locale, est préconisée sur les lésions cutanées (1, 7, 8).

Un avis spécialisé dermatologique est conseillé afin d'évaluer l'étendue et la gravité des lésions. En cas d'éruption généralisée, une hospitalisation est à prévoir pour mettre en place une prise en charge thérapeutique adaptée (soins locaux, prévention des complications infectieuses, réhydratation...).

Dans le cas de formes sévères, à type de photosensibilité rémanente, un traitement par corticopuvathérapie est nécessaire, accompagné ou non d'un confinement en chambre noire.

**Laurence AUGEREAU - Interne - C. R. I. M.**  
avec la collaboration de Mr le Dr H. ADAMSKI - Dermatologie  
et le Centre Régional de Pharmacovigilance  
**C. H. R. RENNES**

#### REFERENCES :

1. FERGUSON SJ. Can Pharm J 1985 ; 118 (4) : 166-178.
2. ROUJEAU JC et coll. Thérapie 1989 ; 44 : 223-227.
3. CHEDRU V. et coll. Pharm Hosp Fr 1994 ; 109 : 379-388.
4. JEANMOUGIN M. Photodermatoses et photoprotection. Roche ; Paris, 1983.
5. MOZZANICA N. Contact Dermatitis 1990 ; 23 : 336-340.
6. ROUJEAU JC. et coll. In Guide Pratique de Pharmacovigilance. Benichou C 1992 : 59-63.
7. ALLEN JE. Clinical Pharmacy 1993 ; 12 : 580-587.
8. LEVINE N. Drug Therapy 1990 ; 20 (6) : 44-47.
9. ANON. The Medical Letter 1993 ; 15 (15) : 65-66.
10. ANON. The Medical Letter 1988 ; Ed. Française ; 10 (15):71-73.
11. Micromedex Inc. 1996 vol 88. Drug Consulta.
12. Laboratoires SPECIA 1996 ; Information Produit ZAGAM®.
13. JEANMOUGIN M. Nouv Dermatol 1996 ; 15 : 376-377.

Suite à l'article "La Nifédipine dans la Tocolyse : Alternative aux thérapeutiques usuelles ?" paru dans le Bulletin N° 65 - Mai - Juin 1996, nous rappelons que l'emploi des AINS et des salicylés au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse est formellement contre-indiqué. Ceci faisait suite aux Commissions d'Autorisation de Mise sur le Marché et de Pharmacovigilance. Cette contre-indication reste cependant à nuancer chez de rares patientes (par exemple, prise d'aspirine à faible dose chez les femmes enceintes à risque d'éclampsie) (Anon. Prescrire 1992 ; XII - 116 : 130- 131).

C. BENETON



*Merci aux 342 lecteurs ou services extérieurs au C. H. U. de RENNES ayant souscrit un abonnement au Bulletin d'Information du Médicament et de Pharmacovigilance pour l'année 1996.*

COMITE DE REDACTION : Michel LE DUFF, Patrick ZAMPARUTTI, Isabelle NICOLLE, Laurence AUGEREAU, Olivier TRIBUT, Anne EMERY, Laurent FLET - Centre Régional d'Information du Médicament  
Hervé ALLAIN, Catherine BENETON, Laurence MARUELLE - Centre Régional de Pharmacovigilance