

# Étude prospective multicentrique 1991-2001 de la batterie standard des photopatch-tests de la Société Française de Photodermatologie

F. LEONARD (1), H. ADAMSKI (2), A. BONNEVALLE (3), A. BOTTLAENDER (4), J.-L. BOURRAIN (5), C. GOUJON-HENRY (6), D. LEROY (7), J.-R. MANCIET (8), M.-C. MARGUERY (9), J.-L. PEYRON (10), P. PLANTIN (11), H. ROGER (12), J.-L. SCHMUTZ (13), G. TERRIER (14), M. VIGAN (15), P. BERNARD (1)

## Résumé

**Introduction.** La Société Française de Photodermatologie a réalisé une étude prospective sur la fréquence des photoallergènes rencontrés en France et sur la pertinence du choix des différents photoallergènes de 1991 à 2001 afin d'élaborer une batterie standard de photopatchtests.

**Malades et méthodes.** Treize centres de photobiologie ont participé à l'étude de 1991 à 1995. Dix centres ont participé de 1995 à 2001. Une batterie de photoépidermotests était posée chez tout malade suspect de photoallergie en 3 exemplaires. A J2 une irradiation en ultraviolet UVA et en spectre total (0,75 DEM) a été réalisée sur les 2 batteries, la 3<sup>e</sup> servant de témoin. La lecture était réalisée à J3 et J4.

**Résultats.** Deux mille soixante-sept malades ont été testés. Huit cent cinquante-six, soit 41 p. 100 des malades ont eu un ou plusieurs tests positifs. Il s'agissait dans la majorité des cas de réactions photoallergiques (de 39,7 p. 100 à 60 p. 100 des cas) et d'eczéma (29,5 p. 100 à 45,6 p. 100). Les photoaggravations étaient moins fréquentes (7,9 p. 100 à 10,3 p. 100). Les cas de phototoxicité étaient rares. Les lactones sesquiterpéniques provoquaient un nombre constant de photoallergie, soit 12 cas en 10 ans. Si les phénothiazines étaient les allergènes les plus photosensibilisants jusqu'en 1995, ils ont été ensuite devancés par le kétoprofène à partir de 1996 avec 107 cas de réactions photosensibilisantes en UVA (75 cas) et en spectre total (32 cas). Venaient ensuite les filtres solaires, les benzophénones (surtout l'Eusolex 4360 avec 54 cas pertinents de photoallergie) et les dérivés du dibenzoylméthane (avec 31 cas pour l'Eusolex 8020). Les filtres UVB étaient tous potentiellement photosensibilisants mais à un taux faible (allant de 1 à 5 cas).

**Discussion.** Nos résultats diffèrent de ceux des équipes anglo-saxonnes par la survenue d'un nouveau photoallergène, le kétoprofène qui a provoqué un grand nombre de photosensibilisations tant en UVA qu'en UVB. Ceci justifie l'ajout systématique de ce composé dans notre batterie prospective. Les photoallergies ont été relativement peu fréquentes avec au maximum une centaine de cas recensés sur une période de 10 ans. L'irradiation des photopatchtests en spectre total a permis de mettre en évidence des photosensibilisations non trouvées avec les seuls UVA.

**Conclusion.** L'étude des photopatchtests a permis d'uniformiser la méthodologie en France, de faire le point sur la fréquence des photoallergènes testés et d'élaborer une nouvelle batterie.

Ann Dermatol Venerol 2005;132:313-20

The full text of this article is available in English, free of charge, on the Web on: [www.e2med.com/ad](http://www.e2med.com/ad)

## Summary

**Introduction.** To develop a standard panel of photopatch tests, the French Society of Photodermatology conducted a prospective study from 1991 to 2001 on the frequency of photoallergens encountered in France and on the relevance of the choice of the various photoallergens.

**Patients and methods.** Thirteen photobiology centers participated in the study from 1991 to 1995, and ten centers from 1995 to 2001. A set of 3 samples of photopatch tests was applied on any patient suspected of photoallergy. On Day 2, two sets were irradiated with ultraviolet A (UVA) and total spectrum (DEM 0.75); with the third set being used as control. Readings were made on D3 and D4.

**Results.** Two thousand sixty-seven patients were tested. Eight hundred fifty-six, i.e., 41% exhibited one or several positive tests. In the majority of cases it was a photoallergy (39.7 to 60% of cases) and eczema (29.5 to 45.6%). Photoaggravation was infrequent (7.9 to 10.3%). Cases of phototoxicity were rare. Sesquiterpenic lactones constantly provoked photoallergy, with 12 cases in 10 years. Although phenothiazines were the most photosensitizing allergens up until 1995, they were then overridden by ketoprofen in 1996 with 107 cases of UVA photosensitive reactions (75 cases) and total spectrum (32 cases). These were followed closely by sun screens, benzophenone (notably Eusolex 4360 with 54 pertinent cases of photoallergy) and dibenzoylmethane (with 31 cases due to Eusolex 8020). UVB filters were all potentially photosensitizing but to a lesser degree from 1 to 5 cases).

**Discussion.** Our results differ from those of Anglo-Saxon teams in the appearance of a new photoallergen, ketoprofen, which provoked numerous photosensitivities in both UVA and UVB. This justifies the systematic addition of this substance in our prospective set. Photoallergy was relatively rare, with around 100 cases reported within 10 years. Total spectrum irradiation of the photopatch tests revealed photoallergies that would not have been found with UVA alone.

**Conclusion.** Study of photopatch tests has permitted the uniformization of the methodology in France, an overview of the frequency of the photoallergens tested and the development of a new standard set.

-----  
**The prospective multicenter study on standard photopatch tests by the French Society of Photodermatology from 1991-2001.**

F. LEONARD, H. ADAMSKI, A. BONNEVALLE, A. BOTTLAENDER, J.-L. BOURRAIN, C. GOUJON-HENRY, D. LEROY, J.-R. MANCIET, M.-C. MARGUERY, J.-L. PEYRON, P. PLANTIN, H. ROGER, J.-L. SCHMUTZ, G. TERRIER, M. VIGAN, P. BERNARD

Jusqu'aux années 1980, la technique des photopatch-tests n'était pas standardisée et variait selon les pays et selon les centres de photobiologie. La première tentative d'uniformisation a été réalisée par le groupe scandinave [1, 2] suivie par le groupe de langue allemande [3]. Depuis 1991, la Société Française de Photodermatologie s'est proposée de standardiser la batterie des photopatch-tests [4]. Plusieurs études prospectives ont été réalisées de 1991 à 1995 et de 1996 à 2001 [5, 6]. Ainsi une batterie de photopatch-tests a été sélectionnée et envoyée à tous les membres des centres de photobiologie en France. Le but était de connaître la pertinence du choix des différents photoallergènes retenus, d'en préciser la fréquence et de mettre en évidence de nouveaux photoallergènes. Nous rapportons les résultats des différentes études réalisées de 1991 à 2001 pour évaluer l'évolution des photosensibilisations au cours du temps.

## Malades et méthodes

### MALADES

Ont été inclus dans l'étude tous les malades ayant une suspicion de photosensibilisation et ayant eu une batterie de photopatch-tests. Treize centres de photobiologie ont participé à l'étude de 1991 à 1995<sup>1</sup> ; 10 centres ont poursuivi l'étude de 1995 à 2001<sup>2</sup>.

### EXPLORATION PHOTOBIOLOGIQUE

#### Matériel utilisé

L'exploration photobiologique était réalisée au moyen d'un simulateur solaire pour déterminer la dose érythémateuse minimale (DEM) en lumière totale et pour réaliser des irradiations en lumière polychromatique. Il s'agissait d'une lampe à vapeur de Xénon de 1 000 Watts équipée d'un filtre à eau pour arrêter les infrarouges et d'un filtre WG 305 1 mm pour arrêter les rayons ultraviolets C (Dermolum III, Müller). La dosimétrie était réalisée par une thermopile mesurant l'énergie totale du rayonnement. L'irradiation avec les ultraviolets A (UVA) s'effectuait à l'aide de lampes fluorescentes type lampe Philips TL 09 dont le spectre était de 320 à

400 nm avec un pic à 365 nm de préférence aux lampes à haute pression type lampes Mutzas ou Jetsun. Pour la mesure des UVA, la dosimétrie était faite avec le dosimètre Centra UV (Osram, Munich).

#### Méthode

L'exploration se déroulait sur une période de 5 jours.

Jo : application dans le dos de photoallergènes en 3 batteries protégées de la lumière par des cupules métalliques (type Finn Chambers Epitests) et fixées par des bandes hypoallergéniques ; détermination de la DEM en lumière polychromatique.

J1 : lecture de la DEM ; deux séries de patchs étaient décollées afin de procéder à l'irradiation, l'une en lumière totale à 0,75 DEM et une deuxième série en UVA à la dose de 10 joules par cm<sup>2</sup> de 1991 à 1995 et de 5 joules par cm<sup>2</sup> de 1996 à 2001. Lecture immédiatement après l'irradiation des patch-tests.

A J2, J3, J4 : après avoir découvert la 3<sup>e</sup> série de tests, on procédait à la lecture et à la comparaison des différentes séries de photopatchtests.

#### Lecture des tests

La lecture de la batterie simple se faisait selon la classification de l'ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) (NT : non testé ; ± : réaction douteuse, léger érythème ; + : réaction positive faible : érythème, infiltration ; ++ : réaction positive forte : érythème, papules, vésicules ; +++ : réaction positive violente avec présence de bulles ; - : réaction négative ; IR : réaction d'irritation). La lecture de la batterie des photoépidermotests se faisait de la façon suivante : la réaction photoallergique était graduée de la même façon que la batterie témoin et la réaction phototoxique était mesurée par un érythème simple avec ou sans œdème.

#### Interprétation des tests

La comparaison des différentes séries a permis de différencier une sensibilisation de contact ou une réaction caustique si les 3 séries de tests étaient positives et identiques, une photosensibilisation au produit si un des photopatchs était positif. Les réactions photoallergiques étaient positives à partir de

(1) Service Dermatologie, Hôpital Robert Debré, Reims.

(2) Service Dermatologie, CHU de Pontchaillou, Rennes.

(3) Service Dermatologie, Lille.

(4) Clinique Dermatologique, Strasbourg.

(5) Clinique Dermatologique, CHU de Grenoble, Grenoble.

(6) Service Dermatologie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon.

(7) Service Dermatologie, CHU de Caen, Caen.

(8) Service Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, Paris.

(9) Service Dermatologie, Hôpital Purpan, Toulouse.

(10) Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier.

(11) Service Dermatologie, Centre Hospitalier Laënnec, Quimper.

(12) Service Dermatologie, Hôpital Hôtel-Dieu, Clermont-Ferrand.

(13) Service Dermatologie, Hôpital Fournier, Nancy.

(14) Service Dermatologie, CHU La Timone, Marseille.

(15) Service Dermatologie, CHRU Saint-Jacques, Besançon.

Tirés à part : F. LEONARD, Service de Dermatologie, Hôpital Robert Debré, CHU, Avenue du Général Koenig, 51092 Reims Cedex.

<sup>1</sup>Besançon (Pr R. Laurent, Dr M. Vigan, Dr E. Quencez, Dr L. Atallah, Dr P. Girardin), Caen (Pr D. Leroy), Clermont-Ferrand (Dr H. Roger, Pr P. Souteyrand), Grenoble (Dr J.-L. Bourrain, Pr P. Amblard, Pr J.-C. Béani), Lille (Dr A. Bonneville, Pr P. Thomas), Lyon (Dr M. Delcombel, Dr C. Gougou-Henry, Pr A. Claudy), Marseille (Dr G. Terrier, Pr J. Sayag), Montpellier (Dr J.-L. Peyron, Pr J. Meynadier), Paris (Dr J.-R. Manciet, Dr M. Jeanmougin), Quimper (Dr P. Plantin), Reims (Dr F. Léonard, Dr F. Journé, Pr B. Kalis), Strasbourg (Dr A. Bottlaender, Pr E. Grosshans), Toulouse (Dr M.-C. Marguery, Pr J. Bazex).

<sup>2</sup>Besançon (Dr F. Aubin, Dr M. Vigan, Dr P. Girardin, Pr R. Laurent), Caen (Pr D. Leroy), Grenoble (Dr J.-L. Bourrain, Pr P. Amblard, Pr J.-C. Béani), Lille (Dr A. Bonneville, Pr P. Thomas), Montpellier (Dr J.-L. Peyron, Pr J. Meynadier), Nancy (Pr J.-L. Schmutz, Dr J. Martin), Paris (Dr J.-R. Manciet, Dr M. Jeanmougin, Pr P. Morel, Pr L. Dubertret), Reims (Dr F. Léonard, Pr P. Bernard), Rennes (Dr H. Adamski, Pr J. Chevrant-Breton), Toulouse (Dr M.-C. Marguery, Dr F. Journé, Pr J. Bazex).

+ et surtout si la réaction s'aggravait au fil du temps, comme l'ont montré Neumann *et al.* [7]. Les réactions phototoxiques étaient graduées :  $\pm$  érythème, + érythème avec œdème et surtout si la réaction allait decrescendo ou si elle était en plateau retardé. Une photoaggravation était notée s'il existait une aggravation nette des photopatchtests par rapport aux tests épicutanés non irradiés (à au moins une croix d'écart).

La pertinence des tests était recherchée pour chaque cas. Un cas était noté pertinent lorsque le malade avait été exposé à un photoallergène durant le phénomène photoallergique et dont la symptomatologie s'améliorait après son éviction. Un cas était déclaré non pertinent lorsque la pertinence n'avait pu être établie ni par le malade, ni par le médecin.

#### La batterie des photopatchtests

Elle est détaillée dans le *tableau I*. Cette batterie a été légèrement modifiée en 1996 après les premiers résultats réalisés dans l'étude de 1991 à 1995 [5, 6]. Les allergènes étaient fournis par 2 laboratoires : laboratoire Trolab commercialisé par la société Promédica, laboratoire Chemotechnique diagnostic commercialisé par Destaing Laboratoire. Cette batterie se di-

visait « schématiquement » en 6 catégories : antiseptiques, végétaux, cosmétiques, filtres solaires, médicaments, substances diverses.

#### • Les antiseptiques [8-14]

La chlorhexidine, le formaldéhyde, n'ont plus fait partie de la batterie en raison de l'absence de cas rapporté de photosensibilisation dans la première période. Seuls ont été retenus le triclosan, le bithionol, l'hexachlorophène, le Fenticlor®, les salicylamides.

#### • Les végétaux [15-17]

Les composées ne figuraient plus dans la deuxième étude. En effet, aucun cas de photoallergie n'avait été recensé [5, 6].

#### • Les cosmétiques [2, 5, 9, 18-23, 28]

Plusieurs produits répertoriés photosensibilisants ont été retenus : le musk ambrette [18, 19] la 6-méthylcoumarine [9], les parfums [18, 20, 21, 28], et lichen mixture [2, 15, 22]. Les goudrons de bois [2] utilisés dans la fabrication de parfums ont provoqué un grand nombre de cas phototoxiques non per-

Tableau I. – Batterie des photopatch-tests de 1996-2001.

Antiseptiques	1	1	Triclosan (Irgasan DP 300)	2 % vas.
		2	Tétrachlorosalicylanide	0,1 % vas.
		3	Tribromosalicylanide	1 % vas.
		4	Hexachlorophène	1 % vas.
		5	Bithionol	1 % vas.
		6	Fenticlor®	1 % vas.
Cosmétiques	2	7	Fragrance mix	8 % vas.
		8	Musk ambrette	5 % vas.
		9	6-Méthyl coumarine	1 % alc.
		10	Baume du Pérou (Myroxylon Perebea)	25 % vas.
Végétaux	3	11	Oak moss absolute ou Lichen mixture	2 % vas. 16 % vas.
		12	Lactone mix	0,1 % vas.
		13	Frullania	
Médicaments	4	14	Promethazine	1 % vas.
		15	Chloropromazine	0,1 % vas.
Filtres solaires UVB	5	16	PABA (acide para-aminobenzoïque)	10 %
		17	Escalol 507 (octyldiméthyl para- aminobenzoate)	10 % vas.
		18	Parsol MCX (éthylhexyl para-méthoxycinnamate)	10 % vas.
		19	Isoamyl p méthoxycinnamate	10 % vas.
Filtres solaires UVA	6	20	Eusolex 8020 (isopropylidibenzoylméthane)	10 % vas.
		21	Eusolex 6300 (méthylbenzylidène camphre)	10 % vas.
		22	Parsol 1789 (butylméthoxydibenzoylméthane)	10 % vas.
		23	Eusolex 4360 (oxybenzone)	10 % vas.
		24	Mexenone (2-hydroxy-méthoxyméthyl Benzophénone)	10 % vas.
		25	Benzophénone-4	10 % vas.
		26	Eusolex 232	10 % vas.
Divers	7	27	Nickel sulfate	5 % vas.
		28	Potassium dichromate	0,5 % vas.
		29	Cobalt chloride	1 % vas.

tinents dans la première étude [5] et ont donc été exclus dans la deuxième batterie.

- Les filtres solaires [23-28]

Les filtres UVB [2, 10, 26, 27]

Le PABA largement utilisé aux Etats Unis est peu représenté en Europe de même que son dérivé l'Escalol 507. Les cinnamates comme le Parsol MCX (2 Ethylhexyl paraméthoxycinnamate) et l'Isoamyl p méthoxycinnamate sont plus souvent utilisés. L'Eusolex 232 fait partie du groupe des phénylbenzimidazoles.

Les filtres UVA [5, 10, 24-27]

Les benzophénones ont été retirées de la composition des crèmes solaires mais sont encore utilisées en cosmétique. Elles ont été progressivement remplacées par le groupe du dibenzoylméthane responsable de nombreux cas de photoallergie [10, 27]. Il s'agit de l'Eusolex 8020 (le 4-isopropylidibenzoylméthane) qui a été retiré du commerce en 1993 et le Parsol 1789 (butylméthoxydibenzoylméthane). Les concentrations testées ont été augmentées dans la deuxième batterie à 10 p. 100, concentration utilisée le plus fréquemment dans les filtres solaires.

- Les médicaments [28]

Nous avons choisi des concentrations relativement faibles pour éviter les cas de phototoxicité.

- Substances diverses

Les produits personnels et les médicaments étaient ajoutés à la batterie au cas par cas.

## Résultats

Mille quatre-vingt-dix-huit malades ont été testés dans la première étude et 969 malades dans la seconde. Ils ont eu une réaction positive dans 46 p. 100 et 36 p. 100 des cas respectivement, comptabilisant 1129 tests cutanés positifs entre 1991 à 1995 et 874 tests positifs entre 1996 et 2001. Il s'agissait le plus souvent de réactions photoallergiques (39,7 p. 100 et 60 p. 100) ; les réactions de phototoxicité et de photoaggravation étaient plus faibles (6,8 et 0,2 p. 100, et 7,9 p. 100 et 10,3 p. 100) respectivement. Les réactions d'eczéma étaient importantes entre 45,6 p. 100 et 29,5 p. 100 des cas. La pertinence clinique était similaire dans la seconde étude, bonne en cas de photoallergie (32 p. 100 des cas) et de photoaggravation (46 p. 100) beaucoup moins bien corrélée en cas de phototoxicité (19 p. 100 des cas). Les principaux photoallergènes trouvés étaient différents dans les deux études (*tableau II*). La prométhazine prédominait dans la première série remplacée par le kétoprofène à partir de 1996. Les benzophénones (Eusolex 4360) et les dibenzoylméthanes étaient responsables de nombreux cas de photosensibilisation dans les deux séries. Le fragrance mix était pourvoyeur d'un nombre faible

mais constant de photoallergies dans les 2 études comptabilisant 10 cas dans la première étude et 12 pour la seconde. Les réactions phototoxiques pertinentes ont été notées dans les deux études avec les mêmes substances : la prométhazine et la chlorpromazine avec un nombre très faible de cas (4 et 8 cas respectivement).

## Résultats des tests en fonction des allergènes (*tableau II*)

### LES ANTISEPTIQUES

Le tétrachlorosalicylanide et le tribromosalicylanide ont entraîné 5 et 7 cas de photoallergie non pertinents respectivement. Il en était de même du formaldéhyde et du triclosan (8 et 7 cas). De 1991 à 1995 nous avons testé la chlorhexidine qui a été ensuite délaissée en raison de sa pertinence nulle (6 cas). Le Fentichlor® a donné 1 cas dans la première étude et 2 cas pertinents de photoallergie dans la deuxième période. Le bithionol n'a entraîné dans les 2 études qu'un cas pertinent en 10 ans alors que l'hexachlorophène en a provoqué 6 cas. Les photoaggravations n'ont été notées pertinentes qu'avec l'hexachlorophène pour deux cas. Aucun cas phototoxique pertinent n'a été rapporté.

### COSMÉTIQUES

Ce sont le fragrance mix et le Myroxylon Peregiae qui ont été les plus souvent responsables de cas pertinents de photoallergies (22 cas et 14 cas respectivement) devant le musk ambrette (7 cas) et le lichen mixture (6 cas). Le 6 methylcoumarine a entraîné 2 cas de photoallergies pertinentes dans la deuxième étude. Les réactions photoallergiques ont été rapportées en lumière polychromatique avec le fragrance mix (5 cas) et le lichen mixture (1 cas). Aucun cas phototoxique pertinent n'a été enregistré. Le wood tar mix n'a jamais provoqué de réaction pertinente de 1991 à 1995 et a été retiré dans la seconde étude. Les photoaggravations sont notées avec : fragrance mix (12 cas), musk ambrette (4 cas) et lichen mixture (6 cas).

### VÉGÉTAUX

Le lactone mix a entraîné quelques cas de photoallergies pertinents tant en UVA (9 cas) qu'en lumière polychromatique (3 cas). Quatre cas de photoaggravations pertinents ont été répertoriés. Le Frullania, testé systématiquement a été plus responsable de photoallergies que de photoaggravations (6 cas contre 1 cas). Les composées testées dans le test compositae mix en 1991-1995 n'ont jamais entraîné de photosensibilisation et ont été retirées de la seconde batterie. Aucun cas phototoxique n'a été noté.

### LES FILTRES SOLAIRES

Tous les filtres solaires anti-UVB ont été potentiellement photosensibilisants mais à un taux faible allant de 1 cas (octocrylène) à 12 cas (Eusolex 6300) en 10 ans. L'Eusolex 6300 et le Parsol MCX ont provoqué des photosensibilisations en UVA

Tableau II. – Résultats pertinents des photoallergènes.

Photoallergènes	Photoallergie		Photoaggravation	
	1991-1995	1996-2001	1991-1995	1996-2001
Triclosan	0	0	0	0
Tétrachlorosalicylanide	0	0	0	0
Tribromosalicylanide	0	0	0	0
Hexachlorophène	2	4	0	2
Bithionol	1	0	0	0
Fentichlor <sup>®</sup>	1	2	1	0
Fragrance mix	10	12	6	6
Musk ambrette	4	3	2	2
6-Méthyl coumarine	0	2	0	0
Myroxylon Perebae	2	12	0	0
Wood tar mix	0	0	0	0
Lichen mixture	2	4	4	2
Lactone mix	8	4	3	1
Frullania	4	2	1	0
Promethazine	77	51	3	6
Chlorpromazine	64	73	6	8
PABA	3	5	0	0
Escalol 507	2	6	0	0
Parsol MCX	4	4	1	0
Isoamyl p méthoxycinnamate	2	4	0	2
Eusolex 8020	15	24	1	0
Eusolex 6300	3	9	0	3
Parsol 1789	6	16	0	0
Eusolex 4360	22	32	1	0
Mexenone	2	6	0	0
Benzophénone-4	5	10	0	0
Nickel sulfate	1	1	0	0
Potassium dichromate	1	0	0	0
Cobalt chloride	1	0	0	0
Kétoprofène	/	107	/	18
Chlorproéthazine	/	20	/	21

(9 et 4 cas respectivement) mais également en spectre total (3 et 4 cas respectivement). Aucun cas phototoxique pertinent n'a été recensé. Le PABA et l'Escalol 507 ont provoqué 8 et 7 cas de photoallergie en UVA et 1 cas en spectre total. Seul l'Eusolex 232 n'a jamais entraîné de photosensibilisation. Des photoaggravations pertinentes ont été observées avec le Parsol MCX, l'Eusolex 6300 et Isoamyl p methoxycinnamate (1, 3 et 2 cas).

Parmi les filtres solaires anti-UVA, les benzophénones utilisées depuis 1980 ont provoqué de nombreux cas de photoallergies ; principalement l'Eusolex 4360 avec 54 cas pertinents et le mexénone avec 8 cas en UVA. Trois cas de réactions urticariennes immédiates après irradiation avec l'Eusolex 4360 et le mexénone ont été observés. Les représentants du dibenzoylméthane (l'Eusolex 8020 et le Parsol 1789) ont entraîné de nombreux cas de photoallergie pertinents (39 et 22 cas respectivement) malgré l'éviction de l'Eusolex 8020 à partir de 1993. Les cas de photoallergies ont été notés principalement avec les UVA mais également en lumière polychromatique avec les dibenzoylméthanes (Parsol 1789 : 5 cas, Eusolex 8020 : 7 cas) et les benzophéno-

nes (Eusolex 4360 : 6 cas et Benzophénone 4 : 4 cas). Un cas de photoaggravation pertinent a été noté en UVA avec l'Eusolex 8020 et l'Eusolex 4360. Aucun cas phototoxique pertinent n'a été enregistré. Les réactions de photosensibilisation ont été plus nombreuses dans la deuxième étude pour l'Eusolex 8020 et 4360. Le Méxoryl SX, nouvellement introduit, n'a provoqué qu'une réaction photoallergique pertinente avec les UVA.

#### MÉDICAMENTS

Dans la première étude, les phénothiazines (prométhazine et chlorpromazine) occupaient la première place des photoallergènes avec 77 cas et 64 cas respectivement. Les cas de phototoxicité non pertinents ont été rares en raison de la méthodologie employée. La chlorproéthazine a entraîné de nombreux cas de photoallergies (20 cas pertinents entre 1996-2001), et de photoaggravations (21 cas pertinents entre 1996-2001) car elle est très souvent utilisée par voie locale, comme pommade antalgique. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens en particulier le kétoprofène occupaient dès 1996 la première place des photosensibilisants avec 107 réactions

photosensibilisantes pertinentes. Il s'agissait le plus souvent de photoallergies en UVA (75 cas) mais également en lumière polychromatique (32 cas). Les réactions de photoaggravations étaient moins importantes avec 8 cas en spectre total et 10 cas en UVA. On trouvait 14 cas de photoallergie à l'acide tiaprofénique et 33 cas au fénofibrate. Aucun cas phototoxique n'a été mentionné.

#### LES MÉTAUX

Si les métaux avaient été mentionnés photosensibles dans la première étude avec 1 cas de photoallergie en UVA respectivement, ils n'ont pas été trouvés photoallergisants ni photoaggravants de façon pertinente dans la période 1996-2001 sauf pour le sulfate de nickel dans un cas.

### Discussion

Les résultats de l'étude française coïncident avec ceux de la littérature où l'on trouve de 20 à 38 p. 100 de réactions positives parmi les sujets testés [2, 3, 9, 10, 19, 20, 27, 28]. En revanche Darvay *et al.* ont trouvé un taux plus faible (4,1 p. 100) [29]. La fréquence des réactions photoallergiques varie d'une étude à l'autre, mais est souvent faible, de l'ordre de 2,3 à 8,1 p. 100. Les cas de phototoxicité étaient plus fréquents dans l'étude de Neumann *et al.* [7] allant jusqu'à 36 p. 100, mais ils dépendent de la méthodologie employée (dose d'UVA relativement élevée 10 J/cm<sup>2</sup>) et de la concentration des produits utilisés. Ainsi la baisse de la concentration de la prométhazine à 0,1 p. 100 a fait diminuer le nombre de cas de phototoxicité dans l'étude allemande [10]. Les photoaggravations ne peuvent être comparées car de nombreuses équipes englobent les cas avec les réactions d'eczéma [10, 28]. La pertinence clinique est relativement élevée dans notre étude, probablement en rapport avec les indications ciblées. Elle varie d'une étude à l'autre de 5 p. 100 à 54 p. 100 [2, 3, 9, 19, 29]. La méthodologie est source de divergences entre les différentes équipes de photobiologie que ce soit dans le type d'ultraviolets utilisés, dans le type de la source d'UVA, dans le choix des doses, dans la lecture. Un essai de standardisation est en cours. L'irradiation des patchs s'est faite au deuxième jour comme les groupes anglais [29], allemands [3, 10], scandinaves [2], et américains [19] ; alors que d'autres irradient au 3<sup>e</sup> jour [20, 28]. Aucune étude n'a comparé ces deux méthodes. Presque toutes les équipes irradient uniquement en UVA, puisque les photoallergies sont majoritairement induites par ces longueurs d'onde, mais certaines photoallergies ne se révèlent qu'en lumière polychromatique [30], raison pour laquelle depuis le début nous irradiions systématiquement tant en UVA qu'en lumière polychromatique. Ainsi nous avons pu dépister un grand nombre de photoallergies en spectre total qui auraient été méconnues en particulier avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les filtres solaires. Le choix du type de matériel d'irradiation UVA est important. Przybilla *et al.* ont pu montrer sur une série de 81 malades que les résultats étaient plus souvent positifs avec les lampes fluorescentes type TL 09 (spectre allant de 320 à 400 nm)

qu'avec la lampe UVA à haute pression [32]. L'irradiation avec les lampes de PUVATHérapie doit être préférée aux lampes haute pression, comme nous le conseillons dans le protocole. Le choix des doses UVA a fait l'objet de controverse. Duguid *et al.* ont pu comparer les résultats des photoallergies obtenues avec des doses variables d'UVA [33]. Il est apparu que les mêmes réactions positives pouvaient être obtenues avec de faibles doses allant de 0,7 à 1,9 J/cm<sup>2</sup> qu'avec des doses plus fortes de 5 J/cm<sup>2</sup>. Des fortes doses d'UVA de 10 J/cm<sup>2</sup> augmentent les cas de phototoxicité comme nous l'avons observé dans la première étude. Un consensus pour une dose de 5 J/cm<sup>2</sup> a donc été décidé depuis 1995, raison pour laquelle nous avons baissé la dose d'irradiation en UVA dans la seconde étude. La lecture doit être effectuée immédiatement après chaque irradiation pour ne pas passer à côté des réactions urticariennes, comme le montre notre étude où 3 cas d'urticaire ont été signalés avec les benzophénones. Puis elle se fait ponctuellement à 48 et 72 heures. La plupart des centres [2, 27] grade la positivité constatée et effectue une seule lecture. Neumann *et al.* ont proposé une série de lectures échelonnées dans le temps (10 mn, 24 h, 48 h et 72 h) après irradiation dépistant un plus grand nombre de réactions photoallergiques passant de 108 à 430 sur une série de malades [10]. Notre protocole se rapproche de cette dernière étude en privilégiant la positivité maximale de la réaction par une lecture échelonnée. Nous avons interprété les réactions photoallergiques et phototoxiques comme la plupart des auteurs [2, 29]. Nous avons différencié les cas de photoaggravation. Or, dans de nombreuses équipes, les réactions sont considérées comme des réactions d'eczéma et il est donc difficile de comparer les séries sur ce point [29].

La batterie standard des photopatchtests varie d'un pays à l'autre, en fonction de la commercialisation des différents photoallergènes. Néanmoins, une batterie minimale se dégage car des photoallergènes communs se retrouvent dans la plupart des études. Il s'agit des phénothiazines [28], de tous les filtres solaires [27] représentés principalement par les benzophénones [3, 10] et les dérivés du dibenzoylméthane, le musk ambrette [2], le Fentichlor<sup>®</sup> [10] et le fragrance mix. Dans notre étude, les photoallergènes les plus fréquents étaient représentés par les médicaments, les phénothiazines de 1991 à 1995 et le kétoprofène de 1996 à 2001. Ce résultat coïncide avec celui de l'étude italienne [34] où le kétoprofène occupait la première place des photoallergènes alors que l'Eusolex 4360 était le principal photoallergène dans l'étude anglaise [29], le Fentichlor<sup>®</sup> et la chlorpromazine dans l'étude allemande [7] et le musk ambrette chez les scandinaves [2]. Le kétoprofène est utilisé en France depuis 1993 en application locale. De nombreux cas de photosensibilisation ont été rapportés [35-41]. Durieu *et al.* ont rapporté 9 cas d'allergies photoaggravées et 6 cas de photoallergies en UVA et en spectre total de septembre 1994 à septembre 1999 chez 19 malades testés [31]. Notre étude montre un taux très important de photosensibilisations pertinentes tant en UVA qu'en spectre total, jamais rapporté. Ce résultat impose l'ajout systématique de ce produit dans la batterie standard, à une concentration choisie de 2,5 p. 100 car il existe des faux

négatifs à la concentration de 1 p. 100 [39]. Les réactions de photoaggravations sont plus faibles mais ne sont pas négligeables avec 18 cas rapportés. Le taux d'eczéma est faible mais probablement faussé car la plupart des malades allergiques ne sont pas testés en photobiologie. Les réactions croisées avec les substances contenant le noyau diphenylcétone (oxybenzone, acide tiaprofénique, fénofibrate) [37] peuvent expliquer le taux élevé de photoallergie à ces composants que nous avons trouvé dans la deuxième période. De même, Martin *et al.* [40] et Vigan *et al.* [41] ont trouvé des cas de photosensibilisation associées entre le kétoprofène et des molécules ne possédant pas de structure benzophénone (Fenticlor® et tétrachlorosalicylanide). Les antiseptiques n'ont provoqué que très rarement des réactions photoallergiques pertinentes. Seul le Fenticlor® et le bithionol méritent d'être conservés dans la batterie ; le nombre de photoallergie est faible, 2 cas pertinents en 10 ans. Nous n'avons trouvé aucun cas de réaction photosensibles à la chlorhexidine à l'inverse des études italiennes [34]. Comme l'étude dans l'étude de Fotiades *et al.* [10], les cosmétiques (en particulier les parfums) ont provoqué plusieurs cas de photosensibilisation pertinente en UVA et doivent donc être maintenus dans la batterie à l'exception du wood tar mix qui provoque un grand nombre de réactions phototoxiques comme l'avait montré l'étude allemande [3, 10]. La 6-Méthylcoumarine ne donne que quelques positivités en raison probablement de la méthodologie qui semble incorrecte puisqu'il faudrait réaliser l'irradiation 30 minutes après la pose [19]. Le musk ambrette, bien que provoquant plusieurs réactions photoallergisantes ne peut plus être incorporé dans la batterie puisqu'il n'est plus disponible comme photoallergène. Les végétaux sélectionnés (les lactones sesquiterpéniques) ont entraîné quelques cas de photoallergie et de photoaggravation pertinents, avec une incidence stable dans les 2 études. Ils méritent d'être gardés dans la batterie standard. Les composées n'ont pas été trouvées photosensibilisantes et ont été exclues dans la seconde étude.

Les filtres solaires ont tous un potentiel photosensibilisant mais à des degrés variables et doivent être tous testés à l'exception de l'Eusolex 8020 (retiré du commerce). L'Eusolex 232 n'a provoqué aucune réaction, mais doit être conservé dans la batterie car Thune *et al.* [2] et Neumann *et al.* [7] avaient trouvé quelques cas de photoallergie. Les filtres solaires les plus photosensibles sont représentés par les benzophénonnes (en particulier l'Eusolex 4360) et par le groupe du dibenzoylméthane. Les filtres solaires UVB sont moins photosensibilisants (25 cas en 10 ans). Les cas de photoaggravation sont moins importants et ne sont notés qu'avec l'Eusolex 4360 et l'Eusolex 8020, pour les filtres UVA et pour les filtres UVB avec l'Isoamyl p méthoxycinnamate, l'Eusolex 6300 et le Parsol MCX. L'irradiation des photopatchtests en lumière polychromatique est intéressante car elle permet de mettre en évidence des photosensibilisations notamment pour les anti-inflammatoires, les filtres solaires anti-UVA et anti-UVB qui représentent les principaux photoallergènes rencontrés actuellement.

Les résultats de la présente étude ont permis d'obtenir une photographie des photoallergènes rencontrés en pratique photobiologique. Ils ont ainsi permis d'élaborer une nouvelle batterie standard des photopatch-tests utilisés dès à présent en France, adaptée à notre pratique quotidienne.

## Références

- Jansen C, Wennersten G, Rystedt I, Thune P. The Scandinavian standard photopatch test procedure. *Contact Dermatitis* 1982;8:155-8.
- Thune P, Jansen C, Wennersten G, Rystedt I, Brodthagen H, McFadden N. The Scandinavian multicenter photopatch study 1980-1985: final report. *Photodermatol* 1988;5:261-9.
- Holzle E, Neumann N, Hausen B, Przybilla B, Schauders S, Honigsman M *et al.* Photopatch testing. The 5-year experience of the German, Austrian, and Swiss Photopatch test group. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:59-68.
- Jeanmougin M. Détermination du pouvoir photosensibilisant d'un médicament par la méthode des photopatch-tests. *Nouv Dermatol* 1986; 5:204.
- Léonard F, Kalis B, Journé F. La batterie standard des photopatch-tests en France. Étude prospective de la Société Française de Photodermatologie *Nouv Dermatol* 1994;13:305-14.
- Léonard F, Kalis B, Adamski H, Amblard P, Bazex J, Beani JC *et al.* La nouvelle batterie standard des photopatchtests en France. *Nouv Dermatol* 1996;15:343-8.
- Neumann NJ, Holzle E, Lehmann P, Benedikter S, Tapernoux B, Plewig G. Pattern analysis of photopatchtests reactions. *Photodermatol Photoimmunol* 1994;10:65-73.
- Shelley WB. Immediate sunburn like reaction in a patient with formaldehyde photosensitivity. *Arch Dermatol* 1982;118:117-8.
- Fotiades J, Soter NA, Lim HW. Results of evaluation of 203 patients for photosensitivity in a 7.3-year period. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:597-602.
- Neumann NJ, Holzle E, Plewig G, Schwarz T, Panizzon G, Breit R *et al.* Photopatch testing: the 12 year experience of the German, Australian and Swiss photopatch test group. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:183-92.
- Kalb RE. Persistent light reaction to hexachlorophene. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:333-4.
- Jeanmougin M, Manciet JR, Dubertret L. Photoallergie de contact au fenticlor présent dans un savon d'hygiène pour les mains. *Ann Dermatol Venereol* 1992;79:983-5.
- Smith SZ, Epstein JH. Photocontact dermatitis to halogenated salicylanilides and related compounds. Our experience between 1967 and 1975. *Arch Dermatol* 1977;113:1372-4.
- Gsmundzen PE. Contact photodermatitis due to tribromosalicylanilide (cross reaction pattern). *Dermatologica* 1970;140:65-74.
- Menagé H, Ross JS, Norris PG, Hawk JLM, White IR. Contact and photocontact sensitization in chronic actinic dermatitis: sesquiterpene lactone mix is an important allergen. *Br J Dermatol* 1995;132:543-7.
- Ducombs G, Benezra C, Talaga P, Andersen KE, Burrows D, Camarasa JG *et al.* Patch testing with the « sesquiterpene lactone mix »: a marker for contact allergy to Compositae and other sesquiterpene-lactone-containing plants. A multicentric study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 1990;22:249-252.
- Thune PO, Solberg UJ. Photosensitivity and allergy to aromatic lichens acids. Compositae oleoresin and other plant substances. *Contact Dermatitis* 1980;6:81-7.
- Leroy D, Domp Martin A. Connubial photosensitivity to musk ambrette. *Photodermatol* 1989;6:137-9

19. DeLéo V, Suarez S, Maso M. Photoallergic contact dermatitis. *Arch Dermatol* 1992;28:1513-8.
20. Menz J, Muller SA, Connolly SM. Photopatch testing: a six year experience. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1044-7.
21. Addo HA, Ferguson J, Johnson BE, Frain-Bell W. The relationship between exposure to fragrance materials and persistent light reaction in the photosensitivity dermatitis with actinic reticuloid syndrome. *Br J Dermatol* 1982;107:261-74.
22. Kirk A, Barber E, Cronine B. Patch and photopatch testing in chronic actinic dermatitis. *Contact Dermatitis* 1984;10:69-73.
23. Thune P. Contact and photocontact allergy to sunscreens. *Photodermatology* 1984;1:5-9.
24. Trevisi P, Vincenzi C, Chierigato C, Guerra L, Tosti A. Sunscreen sensitization: a three year study. *Dermatology* 1994;189:55-7.
25. Berne B, Ros AM. 7 years experience of photopatch testing with sunscreen allergens in Sweden. *Contact Dermatitis* 1998;38:61-4.
26. Schauder S, Ippen H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. *Contact Dermatitis* 1997;37:221-32.
27. British Photodermatology Group. Workshop report: photopatch testing: methods and indications. *Br J Dermatol* 1997;136:371-6.
28. Leow YH, Wong WK, Goh CL. 2 years experience of photopatch testing in Singapore. *Contact Dermatitis* 1994;31:181-205.
29. Darvay A, White IR, Rycroft RJC, Jones AB, Hawk JLM, Fanden JP. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol* 2001;145:597-601.
30. Schwarze HP, Albes B, Marguery MC, Loche F, Bazex J. Evaluation of drug induced photosensitivity by UVB photopatch testing. *Contact Dermatitis* 1998;39:200.
31. Durieu C, Marguery MC, Giordano-Labadie, Journe F, Loche F, Bazex J. Allergies de contact photoaggravées et photoallergies de contact au kétoprofène : 19 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1020-4.
32. Przybilla B, Hölze E, Enders F, Golhauser R, Ring S. Photopatch testing with different ultraviolet A sources can yield discrepant test and test results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991;8:57-61.
33. Duguid C, O'Sullivan D, Murphy GM. Determination of threshold UVA – in photopatch testing. *Contact Dermatitis* 1993;29:192-4.
34. Pigatto PD, Guarrera M, Monfrecola G, Santucci B, Schena D, Tosti A. Photopatch tests: epidemiological aspects from an italian multicentre study. *Int J Immunopharmacol* 2001;13:295-8.
35. Jeanmougin M, Petit A, Manciet JR, Sigal M, Dubertret L. Eczéma photoallergique de contact au kétoprofène. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:251-5.
36. Hasan T, Jansen C. Photopatch test reactivity : effect of photoallergen concentration and UVA dosaging. *Contact Dermatitis* 1996;34:383-6.
37. Lecoz CJ, Bottlaender A, Scrivener JN, Santinelli F, Cribier B, Heid E et al. Photocontact dermatitis from ketoprofene and tiaprofenic acid: cross reactivity study in consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1998;30:245-52.
38. Veyrac G, Paulin M, Milpied B, Bourin M, Jolliet P. Bilan de l'enquête nationale sur les effets indésirables cutanés du kétoprofene gel enregistrés entre le 01/09/1996 et le 31/08/2000. *Thérapie* 2002;57:55-64.
39. Adamski H, Benhalfate L, Delaval Y, Olliver I, Le Jean S, Toubel G et al. Photodermatitis from non steroidal anti-inflammatory drugs. *Contact Dermatitis* 1998;30:171-4.
40. Martin S, Barbaud A, Trechot D, Reichert-Penetrat S, Schmutz JL. Existence de photoallergies associées entre le kétoprofène et des molécules ne possédant pas de structure benzophénone : à propos de 22 explorations de photoallergie au Kétum® gel. *Nouv Dermatol* 2001;20 suppl 2:16-7.
41. Vigan M, Girardin P, Desprez P, Adessi B, Aubin F, Laurent R. Photoallergie au kétoprofène et photosensibilisations au tétrachlorosalicylanide et au fentichlor. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1125-7.