HAL
open science

# La photosensibilisation iatrogène et les réactions croisées : le pharmacien d'officine au cœur de la prise en charge

Albane Repellin, Sophie Roure

**To cite this version:**

Albane Repellin, Sophie Roure. La photosensibilisation iatrogène et les réactions croisées : le pharmacien d'officine au cœur de la prise en charge. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-00592338

**HAL Id: dumas-00592338**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592338**

Submitted on 12 May 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2009 N°

# LA PHOTOSENSIBILISATION IATROGÈNE ET LES RÉACTIONS CROISÉES : LE PHARMACIEN D'OFFICINE AU CŒUR DE LA PRISE EN CHARGE

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

REPELLIN Albane
Née le 09.10.84 à Bayonne (64)
&
ROURE Sophie
Née le 08.12.84 à Valence (26)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 11 décembre 2009

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

**Président du jury** : Monsieur Christophe RIBUOT. *Professeur de Physiologie / Pharmacologie*

**Maître de thèse** : Monsieur Michel MALLARET. *Docteur en Pharmacie, Directeur du CRPV de Grenoble.*

**Membres** : Monsieur Walid RACHIDI. *Maitre de conférences en Biochimie*

Mademoiselle Aurélie CONSTANCIAS. *Docteur en Pharmacie*

*La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les Thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2009 N°

# LA PHOTOSENSIBILISATION IATROGÈNE ET LES RÉACTIONS CROISÉES : LE PHARMACIEN D'OFFICINE AU CŒUR DE LA PRISE EN CHARGE

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE
DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

REPELLIN Albane
Née le 09.10.84 à Bayonne (64)
&
ROURE Sophie
Née le 08.12.84 à Valence (26)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 11 décembre 2009

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

**Président du jury** : Monsieur Christophe RIBUOT. *Professeur de Physiologie / Pharmacologie*

**Maître de thèse** : Monsieur Michel MALLARET. *Docteur en Pharmacie, Directeur du CRPV de Grenoble.*

**Membres** : Monsieur Walid RACHIDI. *Maitre de conférences en Biochimie*

Mademoiselle Aurélie CONSTANCIAS. *Docteur en Pharmacie*

*La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les Thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.

GRENOBLE 1

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

**Année 2008-2009**
**Mise à jour : le 13 février 2009**

## PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

| | | |
|---|---|---|
| **BAKRI** | Aziz | Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR) |
| **BOUMENDJEL** | Ahcène | Chimie Organique (D.P.M.) |
| **BURMEISTER** | Wilhelm | Physique (U.V.H.C.I) |
| **CALOP** | Jean | Pharmacie Clinique (CHU) |
| **DANEL** | Vincent | Toxicologie (CHU SAMU-SMUR) |
| **DECOUT** | Jean-Luc | Chimie Inorganique (D.P.M.) |
| **DROUET** | Emmanuel | Immunologie / Microbiologie (U.V.H.C.I) |
| **FAURE** | Patrice | Biochimie (DBI / CHU) |
| **FAVIER** | Alain | Professeur Emérite |
| **GODIN-RIBUOT** | Diane | Physiologie – Pharmacologie (HP2) |
| **GRILLOT** | Renée | Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / CHU) |
| **MARIOTTE** | Anne-Marie | Pharmacognosie (D.P.M.) |
| **PEYRIN** | Eric | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| **SEVE** | Michel | Biotechnologie (CHU / CRI IAB) |
| **RIBUOT** | Christophe | Physiologie - Pharmacologie (HP2) |
| **ROUSSEL** | Anne-Marie | Biochimie Nutrition (L.B.F.A) |
| **WOUESSIDJEWE** | Denis | Pharmacotechnie (D.P.M.) |

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

**Année 2008-2009**

## MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

| | | |
|---|---|---|
| **ALDEBERT** | Delphine | Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M) |
| **ALLENET** | Benoît | Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU) |
| **BATANDIER** | Cécile | Nutrition et Physiologie (L.B.F.A / CHU) |
| **BRETON** | Jean | Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B) |
| **BRIANCON-MARJOLLET** | Anne | Physiologie Pharmacologie (HP2) |
| **BUDAYOVA SPANO** | Monika | Biophysique (U.V.H.C.I) |
| **CAVAILLES** | Pierre | Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M) |
| **CHOISNARD** | Luc | Pharmacotechnie (D.P.M) |
| **DELETRAZ-DELPORTE** | Martine | Droit Pharmaceutique Economie Santé |
| **DEMEILLIERS** | Christine | Biochimie (N.V.M.C) |
| **DURMORT-MEUNIER** | Claire | Biotechnologies (I.B.S.) |
| **ESNAULT** | Danielle | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| **GEZE** | Annabelle | Pharmacotechnie (D.P.M.) |
| **GERMI** | Raphaële | Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU) |
| **GILLY** | Catherine | Chimie Thérapeutique (D.P.M.) |
| **GROSSET** | Catherine | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| **HININGER-FAVIER** | Isabelle | Biochimie (L.B.F.A) |
| **JOYEUX-FAURE** | Marie | Physiologie –Pharmacologie (HP2) |
| **KRIVOBOK** | Serge | Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M) |
| **MOUHAMADOU** | Bello | Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A) |
| **MORAND** | Jean-Marc | Chimie Thérapeutique (D.P.M.) |
| **MELO DE LIMA** | Christelle | Probabilités Biostatistiques (LE.C.A) |
| **NICOLLE** | Edwige | Chimie Organique (D.P.M.) |
| **PINEL** | Claudine | Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / CHU) |
| **RACHIDI** | Walid | Biochimie (L.C.I.B) |
| **RAVEL** | Anne | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| **RAVELET** | Corinne | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| **RICHARD** | Jean Michel | Service Accueil Handicap (Direction) |
| **SOUARD** | Florence | Pharmacognosie (D.P.M) |
| **TARBOURIECH** | Nicolas | Biophysique (U.V.H.C.I.) |
| **VANHAVERBEKE** | Cécile | Chimie organique (D.P.M.) |
| **VILLET** | Annick | Chimie Analytique (D.P.M.) |

Mise à jour du 13/05/2009

**ENSEIGNANTS ANGLAIS**

| | |
|---|---|
| **COLLE** Pierre Emmanuel | Maître de Conférence |
| **FITE** Andrée | Professeur Certifié |
| **GOUBIER** Laurence | Professeur Certifié |

**ATER**

| | | |
|---|---|---|
| 1 ATER | **RECHOUM** Yassine | Immunologie / DMBMT |
| 1 ATER | **GLADE** Nicolas | Biophysique |
| ½ ATER | **RUTA** Joséphine | Chimie Analytique |
| 1 ATER | **NZENGUE** Yves | Biologie cellulaire / DMBMT |
| 1 ATER | **ELAZZOUZI** Samira | Pharmacie Galénique |
| 1 ATER | **VERON** Jean Baptiste | Chimie Organique |
| 1 ATER | **HADJ SALEM** Jamila | Pharmacognosie |
| ½ ATER | **REINICKE** Anne Teresa | Pharmacologie |
| 1 ATER | **CHENAU** Jérôme | DMBMT |
| 1 ATER | **NASER EDDINE** Abeer | Anglais |

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire
**DMBMT** : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
**IAB** : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
**IBS** : Institut de Biologie Structurale
**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
**LBFA** : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine
**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
**UVHCI**: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour du 13/05/2009

**PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)**

| | | |
|---|---|---|
| **CHAMPON** | Bernard | Pharmacie officine |
| **RIEU** | Isabelle | Qualitologie (CHU) |
| **TROUILLER** | Patrice | Santé Publique (CHU) |

**PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

| | | |
|---|---|---|
| **GAUCHARD** | Pierre Alexis | Chimie Inorganique (D.P.M.) |

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire
**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
**LBFA** : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel
**PRAG** : Professeur Agrégé
**UVHCI**: Unit of Virus Host Cell Interactions

# REMERCIEMENTS

À Monsieur C. RIBUOT,

Professeur de Physiologie/Pharmacologie.
Qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.
Trouvez ici l'expression de notre gratitude, ainsi que nos remerciements.
Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

À Monsieur M. MALLARET,

Directeur du centre de pharmacovigilance de Grenoble.
En témoignage de notre profonde reconnaissance pour nous avoir guidé et épaulé dans notre travail.
Veuillez recevoir nos sincères remerciements.

À Monsieur W. RACHIDI,

Maître de conférences en Biochimie.
Pour avoir accepté de participer au jury, pour l'aide précieuse que vous nous avez apportée et pour votre disponibilité.
Acceptez l'expression de notre gratitude.

À Mademoiselle A. CONSTANCIAS,

Avec toute notre amitié et notre sympathie.
Merci pour ta bienveillance et d'avoir accepté de juger notre travail.
En souvenir des moments passés en ta compagnie et pour nos futurs projets ensemble.

À tous nos professeurs, pour nous avoir enseigné la pharmacie durant nos 6 années d'études.

## REMERCIEMENTS À NOS AMIS

À nos copines : Anne-Sophie, Aurélie, Cécile, Fanny, Laure, Marion, Pauline et Romy. Nos dindes adorées sans qui les 6 années de pharma n'auraient jamais été aussi funky. Pour toutes nos soirées Bachelor, nos anniversaires, nos fêtes, nos chorées, nos moments de gloire, nos potins… Merci d'être comme vous êtes, aussi différentes que complémentaires, et vraiment des sacrées dindes ! On vous souhaite à chacune beaucoup de bonheur. Et à bientôt pour de nouvelles aventures !

À nos copains : David, Florian, Henri, Laurent et Sébastien. Les dindons, les garçons les plus attachants et rigolos du monde. Avec vous les dindes et les dindons sont devenus mythiques. On espère que vous ferez partie des prochaines aventures avec les dindes.

## REMERCIEMENTS DE SOPHIE

À Jérémy, merci d'être là, merci d'être toi. A notre future vie à Paris.

À mes parents. Pour votre amour, votre soutien et votre patience.

À ma sœur unique et fantastique. Pour ton oreille toujours attentive. Pour arriver à me supporter. Et aussi pour ton placard toujours ouvert dans lequel je trouve de supers vêtements pas chers et toujours à mon goût.

À mes mémés.

À mes oncles et tantes, à mes cousins et cousines.

À Jonquille, la plus merveilleuse.

À Judith, Cécile, Val et les autres…

À l'équipe de la Pharmacie Chambard à Biviers. Pour m'avoir donné le goût de l'officine. Pour les pauses « thé et BN » quoiqu'il arrive. Pour votre gentillesse et votre dynamisme.

Et surtout à Albane, pour le travail effectué ensemble, pour ton amitié, ton écoute. Je suis heureuse de t'avoir pour amie.

## REMERCIEMENTS D'ALBANE

À mes Parents. Merci pour absolument tout, votre soutien, vos encouragements, votre amour….Vous avez fait de notre famille un nid douillet, vous êtes mon modèle, j'espère réussir aussi bien que vous. Je vous aime.

À mes sœurs et Didou. Cam's un grand merci pour le superbe voyage au Pérou et bravo d'être une telle baroudeuse ! À Chouchou, ma coloc' sister, merci d'avoir supporté mes sautes d'humeurs de préparation de thèse ! A Didou pour être un sacré pot-colle. Je vous souhaite du courage pour vos études, et je vous aime.

À Joss. Mon cœur, pour avoir tout relu plusieurs fois, m'avoir aidé pour les schémas et corrigé les fautes : merci pour ton aide précieuse tout au long de cette thèse. Grâce à toi, ton soutien et ton amour, j'y suis arrivée ! Et je suis fière de toi.

À mes grands parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, et surtout à Lucas, mon pref'.

À Sophie, pour le duo que nous formons, notre complicité et notre totale confiance. Je suis heureuse d'avoir fait cette thèse avec toi.

# SOMMAIRE

**REMERCIEMENTS** ..... 1
**ABREVIATIONS** ..... 6
**LISTE DES FIGURES** ..... 7
**INTODUCTION** ..... 8

**CHAPITRE 1 : LA PEAU ET LE RAYONNEMENT** ..... **16**
LA PEAU ..... 17
1. Histologie ..... 17
2. Rôles ..... 21
3. Sémiologie Dermatologique ..... 24
SOLEIL, RAYONS SOLAIRES, ET SOURCES ARTIFICIELLES ..... 26
1. Le soleil ..... 26
2. Le rayonnement solaire ..... 26
3. Les photons ..... 27
4. Les rayons ultraviolets ..... 28
5. L' exposition solaire ..... 30
6. Les sources artificielles ..... 31
7. Les populations à risque d'exposition aux UV ..... 33
LES EFFETS DU SOLEIL SUR LA PEAU ..... 34
1. Les propriétés optiques de la peau ..... 34
2. L' action des rayons solaires sur la matière ..... 36
3. La photoprotection naturelle ..... 40
4. Le Bilan des effets biologiques du soleil sur la peau ..... 44

**CHAPITRE 2 : LA PHOTOSENSIBILISATION** ..... **49**
GÉNÉRALITÉS ..... 50
LA PHOTOTOXICITÉ ..... 52
1. Caractéristiques générales ..... 52
2. L' évolution ..... 52
3. L' épidémiologie ..... 52
4. La physiopathologie ..... 53
5. Les aspects cliniques ..... 55

LA PHOTOALLERGIE ..... 60
1. Caractéristiques générales ..... 60
2. L' évolution ..... 60
3. L' épidémiologie ..... 60
4. La physiopathologie ..... 61
5. Les aspects cliniques ..... 63
LES DIFFÉRENCES PHOTOTOXICITÉ/PHOTOALLERGIE ..... 66
DIAGNOSTIC ..... 67
1. La topographie initiale ..... 67
2. Les circonstances de déclenchement ..... 68
3. L' aspect des lésions ..... 68
4. La chronologie ..... 68
5. L' identification du photosensibilisant ..... 69
6. Le diagnostic différentiel ..... 69
7. L'exploration photobiologique ..... 70

**CHAPITRE 3 : LA PRISE EN CHARGE ..... 77**
CONDUITE A TENIR ..... 78
LE TRAITEMENT ..... 80
1. L' éviction medicamenteuse ..... 80
2. L' éviction solaire ..... 82
3. Le traitement des lesions ..... 83
LA PHOTOPROTECTION ARTIFICIELLE ..... 86
1. La photoprotection interne ..... 86
2. La photoprotection externe dite « passive » ..... 87
LA PREVENTION ET CONSEILS AU PATIENT ..... 97
1. La prévention collective ..... 97
2 La prévention individuelle ..... 98
3. Le pharmacien d'officine et la photosensibilisation ..... 99
4. Conseils aux patients ayant eu une toxidermie ..... 100
LA DECLARATION A LA PHARMACOVIGILANCE ..... 101
1. La pharmacovigilance ..... 101
2. Pourquoi déclarer les réactions de photosensibilisation ..... 102
3. Comment faire sa déclaration ? ..... 103

**CHAPITRE 4 : MÉDICAMENTS PHOTOSENSIBILISANTS ET RÉACTIONS CROISÉES.....104**
LES AGENTS MÉDICAMENTEUX PHOTOSENSIBILISANTS.....105
1. Photosensibilisation iatrogène systémique .....105
2. Photosensibilisation iatrogène de contact..... 121
LES RÉACTIONS CROISÉES .....125
1. Généralités .....125
2. Les mécanismes.....128
3. Médicaments et réactions croisées.....129
4. Conduite à tenir .....132

**CONCLUSION** .....125
**BIBLIOGRAPHIE** ..... 128
**LEXIQUE** ..... 135
**ANNEXES** ..... 137
**SERMENTS DES APOTHICAIRES** ..... 143

# ABREVIATIONS

**5-MOP** : 5-Méthoxypsoralène (ou bergaptène)

**8-MOP** : 8-Méthoxypsoralène (ou méthoxalène)

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AINS** : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens

**α-MSH**: Alpha Mélanocyte Stimulating Hormone

**ARA II** : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine II

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**CRPV** : Centre Régionale de Pharmacovigilance

**DAC**: Dermite Actinique Chronique

**DCI** : Dénomination Internationale Commune

**DME** : Dose Minimale Erythémateuse

**DRO** : Dérivé Réactif de l'Oxygène

**EMEA** : European Médicines Evaluation Agency

**FPS** : Facteurs de Protection Solaire

**FPU** : Facteurs de Protection anti-UV

**HLA:** Human Leukocyte Antigen

**ICDRG**: International Contact Dermatitis Research Group

**IEC** : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

**IL** : Interleukin

**INCI**: International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

**IR** : Infrarouge

**LT**: Lymphocytes T

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PAS**: Produits Antisolaires

**POMC** : Propiomélanocortine

**PPS** : Produits de Protections Solaires

**PPT**: Photopatch-Tests

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**TCR** : T Cell receptor: récepteur des cellules T

**TMP**: Triméthyl-Psoralène

**TNFα**: tumor necrosis factor alpha

**UV** : Ultraviolet

# LISTE DES FIGURES

**FIGURE 1** : Coupe histologique de la peau
**FIGURE 2** : Les cellules de l'épiderme
**FIGURE 3** : La synthèse de la vitamine D sous l'action des UV
**FIGURE 4** : Le spectre complet des radiations solaires
**FIGURE 5** : Proportion des UV solaires filtrées par la couche d'ozone
**FIGURE 6** : Les différents flux optiques sur une surface opaque
**FIGURE 7** : La pénétration du rayonnement solaire dans la peau
**FIGURE 8** : Les principaux processus impliqués dans la formation des dommages oxydatifs de l'ADN
**FIGURE 9** : Formation des dimères de Thymine
**FIGURE 10** : Réparation des dimères par l'enzyme photoréactive : la photolyase
**FIGURE 11** : Les phototypes
**FIGURE 12** : Les photodermatoses
**FIGURE 13** : La réaction inflammatoire aigue
**FIGURE 14 et 15** : Erythème phototoxique
**FIGURE 16** : La photo-onycholyse
**FIGURE 17** : Réaction phototoxique type pseudoporphyrie
**FIGURE 18** : Télangiectasies sous inhibiteur calcique
**FIGURE 19** : Réaction d'hypersenibilisation
**FIGURE 20** : Eczéma par photoallergie
**FIGURE 21** : Eruptions lichenoïdes sous hydrochlorothiazide
**FIGURE 22** : Expression clinique d'une DAC
**FIGURE 23** : Expression clinique d'un phototest sur la partie exposée
**FIGURE 24** : Résultat clinique après un photopatch test sur le haut du dos
**FIGURE 25** : La batterie standard de la société française de photodermatologie
**FIGURE 26** : Profondeur d'une brûlure et conduite à tenir
**FIGURE 27** : Choix de la protection suivant l'exposition et le phototype
**FIGURE 28** : Pictogramme : Attention molécule potentiellement photosensibilisante
**FIGURE 29** : Diagramme organisationnel de la pharmacovigilance
**FIGURE 30** : Arbre décisionnel face à une molécule photosensibilisante
**FIGURE 31** : Photosensibilisation au Neuriplège® (collection du docteur Peyron)
**FIGURE 32** : Photosensibilisation au Ketum®

# INTRODUCTION

Jusqu'au premier tiers du XXème siècle, la population française se divisait grossièrement en deux catégories vis-à-vis du soleil : les travailleurs agricoles exposés en permanence aux rayons solaires, et à l'inverse, la population mondaine qui s'imposait un teint pâle et une peau la plus blanche possible. A cette époque les problèmes cutanés dus au soleil ne concernaient que la classe paysanne et passaient le plus souvent inaperçus pour la médecine.

Changement radical d'attitude au cours du XXème siècle avec la révolution industrielle et l'avènement des loisirs. Les transports se développent et le naturisme apparaît. La mode et l'industrie du soleil conduisent à une « religion » du bronzage car celui-ci est synonyme de bonne santé et de réussite sociale. L'inconscience face aux risques du soleil est alors totale.

Aujourd'hui, les connaissances ont évolué, notamment dans le domaine des effets délétères du soleil à court, moyen et long termes, mais aussi au niveau des interactions soleil/médicaments. Le grand public ne le sait pas toujours, mais certains médicaments peuvent entraîner des réactions cutanées importantes lorsque l'on s'expose au soleil. Cette sensibilité accrue s'appelle la photosensibilisation.

Ce travail a plusieurs objectifs. Dans un premier temps il s'agira de définir l'état actuel des connaissances sur le phénomène de photosensibilisation iatrogène et sur son ampleur. Puis il devra représenter une aide pour les professionnels de santé et notamment le pharmacien d'officine dans la prise en charge globale, la prévention et l'information aux patients victimes de cet effet indésirable parfois prévisible et évitable.

L'exposé débutera par une présentation sommaire du siège de notre sujet : la peau, ainsi que du principal agresseur : le soleil. Puis sera développée la photosensibilisation dans son ensemble : de la physiopathologie au diagnostic, en passant par l'aspect clinique. Une partie sera consacrée aux réactions croisées : lorsque le patient réagit à une substance alors qu'il a été sensibilisé à un autre produit. Les photoallergies croisées sont possibles et nous dresserons un bilan des avancées sur ce sujet. Enfin nous préciserons comment se protéger face à la photosensibilisation médicamenteuse et quels sont les médicaments à craindre.

# CHAPITRE 1 :

# LA PEAU ET LE RAYONNEMENT

# LA PEAU [86]

La peau est le siège principal des réactions de photosensibilisation du fait de son exposition naturelle au quotidien au rayonnement solaire. Notre sujet ne pourrait donc pas être bien compris sans un minimum de connaissance structurale et fonctionnelle sur la peau qui est particulièrement bien adaptée pour jouer sa fonction essentielle de « barrière ». Etant en relation continue avec l'environnement, elle limite l'entrée des agents extérieurs et participe à l'homéostasie générale de l'organisme.

La peau fait partie du tégument. En anatomie, le tégument désigne principalement l'enveloppe externe, mais on rencontre aussi ce terme pour désigner l'ensemble des tissus et formations organiques qui constituent le revêtement (épiderme, cheveux et ongles).

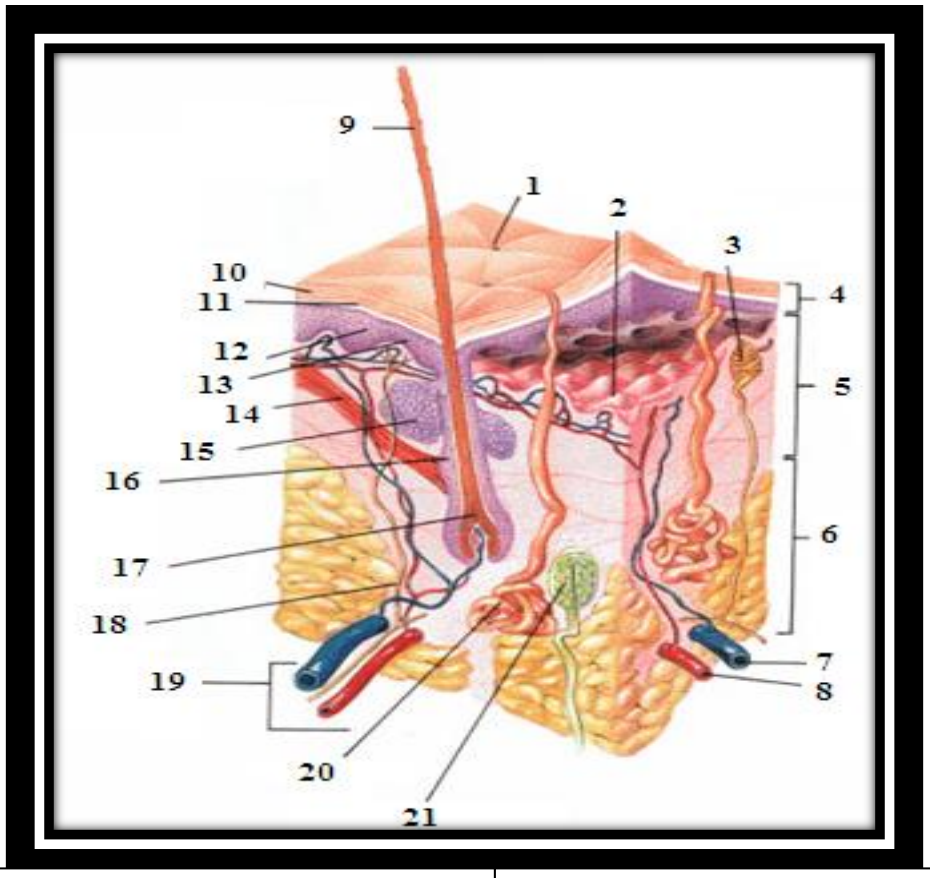
Compte tenu de l'étendue de sa surface d'environ 2 $m^2$, la peau est l'organe le plus important du corps humain. Il s'agit également de l'organe le plus lourd avec une masse d'environ 4 kg pour un adulte. L'épaisseur de la peau est de 2 mm en moyenne mais elle varie de 1 mm au niveau des paupières (peau fine) à 4mm au niveau des paumes et des plantes (peau épaisse).

La peau n'est pas qu'une simple barrière, elle est aussi un intermédiaire pour le corps qui s'informe par des voies neurosensitives sur les conditions externes. La peau est garante de l'équilibre du corps en maintenant son équilibre interne et sa température. Des troubles internes peuvent aussi s'exprimer par des symptômes cutanés.

## 1. HISTOLOGIE

Au niveau structural, la peau est constituée de trois tissus superposés : le plus extérieur est l'épiderme, suivi du derme, et enfin le plus profond est l'hypoderme.

Il faut se rappeler son origine embryonnaire : l'épiderme est issu de l'ectoderme, alors que le derme et l'hypoderme sont issus du mésoderme. Il existe une relation de continuité cellulaire entre l'ectoderme et le neurectoderme. Cette triple structure permet de comprendre que la peau est un élément complexe et qu'elle joue plusieurs rôles biologiques.




| | |
|---|---|
| 1-pore de transpiration<br>2- jonction dermo-epidermique (papille dermique)<br>3- terminaison nerveuse (touché)<br>4- épiderme<br>5- derme<br>6- hypoderme<br>7- veine<br>8- artères<br>9 - poil<br>10- cornée | 11- couche pigmentée<br>12- kératinocytes<br>13- mélanocytes<br>14- muscle érectile<br>15- glande sébacée<br>16- follicule<br>17- bulbe<br>18- nerf<br>19- système lymphatique et vasculaire<br>20- glande sudoripare<br>21- corpuscule de Pacini |

Figure 1 – Coupe histologique de la peau **[81]**

## 1.1. L'ÉPIDERME

C'est un épithélium malpighien pavimenteux pluristratifié kératinisé, soit un épithélium de revêtement. Il se constitue, selon sa localisation, de quatre ou cinq couches cellulaires selon qu'il s'agisse d'une peau fine ou épaisse.

Sa fonction principale est la protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Cette fonction est assurée grâce à la cohésion des cellules épithéliales et à la production d'une protéine fibreuse et résistante : la kératine. L'épiderme n'est pas vascularisé, les nutriments proviennent du derme et pénètrent par diffusion.

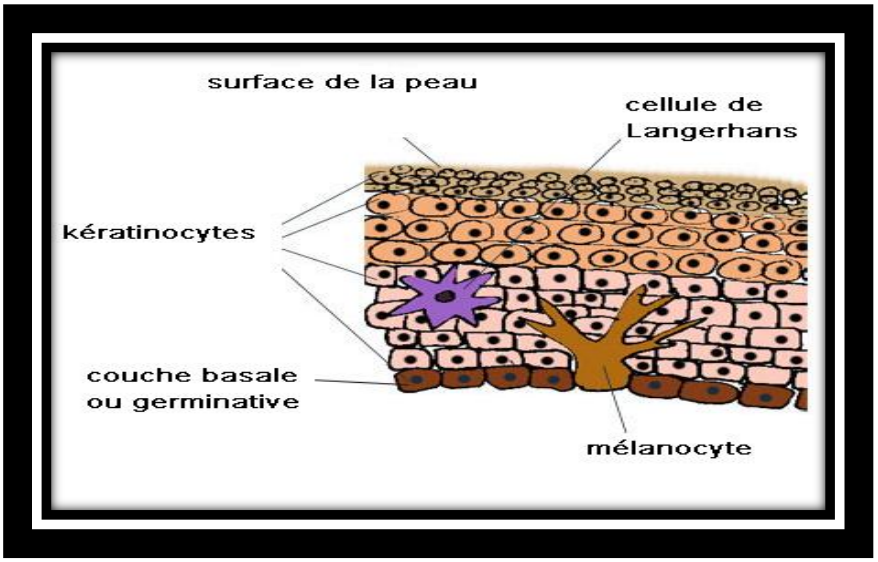



Figure 2- Les cellules de l'épiderme **[81]**

### 1.1.1. Les kératinocytes

Ce sont les cellules les plus nombreuses : elles représentent 80% de la population cellulaire de l'épiderme. Elles meurent et sont remplacées continuellement.

Elles sont capables de synthétiser la kératine qui est une protéine fibreuse insoluble dans l'eau, ce qui garantit une peau imperméable. Lors de frictions trop importantes et répétitives, la kératine se développe à la surface de la peau : c'est la corne.

La molécule de kératine est hélicoïdale et fibreuse. Elle s'enroule autour d'autres molécules de kératine pour former des filaments. Ces protéines contiennent un haut taux d'acides aminés à base de soufre, principalement la cystéine, qui forme des ponts disulfures entre les molécules, conférant sa rigidité à l'ensemble.

Il existe deux principales formes de kératines : l'alpha-kératine (ou *α-keratin*) présente chez les mammifères dont l'Homme, et la bêta-kératine (ou *β-keratin*) que l'on retrouve chez les reptiles et les oiseaux. Ces deux types de kératines ne présentent clairement pas d'homologie de séquence. La bêta-kératine est plus résistante que l'alpha-kératine.

### 1.1.2. Les mélanocytes

Les mélanocytes synthétisent la mélanine, pigment capable d'absorber les rayons UV du soleil. La nature de la mélanine (phaeomélanine et eumélanine), ainsi que sa quantité dans la peau détermine la pigmentation naturelle d'un individu. La mélanine synthétisée par les mélanocytes est ensuite distribuée aux kératinocytes. Elle protège ainsi les cellules car l'ADN est sensible à ce type de rayonnement.

Chez l'homme, le rapport mélanocytes/kératinocytes est constant quelle que soit l'intensité de la pigmentation. La densité en mélanocytes n'est pas la même sur toutes les parties du corps (faible au niveau de la paume des mains).

Sous l'effet des UV, les kératinocytes secrètent l'hormone alpha-MSH avec l'intervention de la protéine p53. L'alpha-MSH se lie aux mélanocytes et stimule la production de mélanine. P53 est une protéine produite en cas de stress cellulaire, cela pourrait expliquer l'hyperpigmentation qui apparaît parfois, particulièrement chez les personnes âgées, en cas d'irritation prolongée de la peau.

### 1.1.3. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans appartiennent au système immunitaire, leur rôle est de défendre l'organisme contre les agressions extérieures. Elles jouent un rôle immunologique en contrôlant la présence d'antigènes et sont capables de déplacement.

Ce sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes que l'on retrouve dans le tissu cutané, dans les ganglions lymphatiques et quelques autres organes concernés par la réponse immunitaire. Ce ne sont pas des cellules d'origine épidermique car elles proviennent de la moelle osseuse, mais elles migrent ensuite vers l'épiderme où elles s'intercalent entre les kératinocytes sur toute la hauteur de la couche malpighienne. Elles possèdent une douzaine de dendrites formant un réseau entourant les kératinocytes.

### 1.1.4. Les cellules de Merckel

Ce sont des cellules d'origine nerveuse qui jouent un rôle de récepteur sensoriel du toucher.

### 1.2. LE DERME

Le derme est un tissu fibreux, élastique, beaucoup plus épais que l'épiderme. Il s'agit d'un tissu conjonctif dense. Des fibres de collagène et des fibres élastiques constituent la substance fondamentale dans laquelle baignent les cellules appelées fibroblastes.

Contrairement à l'épiderme, le derme est traversé par un grand nombre de vaisseaux et outre son rôle de soutien, il joue également un rôle nutritif important. On trouve des cellules impliquées dans la défense non spécifique, dans la surveillance immunitaire, des fibres nerveuses et des récepteurs sensoriels. Enfin le derme est le site d'implantation des annexes cutanées : poils, cils...

### 1.3. L'HYPODERME

L'hypoderme se constitue d'une couche de graisse de réserve (tissu adipeux blanc) rattaché à la partie inferieure du derme par des expansions de fibres de collagène et de fibres élastiques. Le tissu adipeux nous enveloppe complètement avec une épaisseur variable selon la localisation.

Le tissu adipeux représente, chez un individu normal de poids moyen, 15 à 20% du poids corporel. Il constitue le plus grand réservoir énergétique de l'organisme en étant capable de stocker les lipides sous forme de triglycérides ou de les libérer sous forme d'acides gras et glycérol.

## 2. RÔLES [84]

Bien plus qu'une simple enveloppe, la peau est le siège de nombreuses fonctions.

### 2.1. PROTECTION

La peau est une enveloppe qui protège l'individu contre les agressions mécaniques, chimiques, microbiennes, solaires et thermiques. Ce rôle de protection incombe essentiellement à la couche cornée.

La couche superficielle de l'épiderme, ou couche cornée, est constituée de cellules mortes et de lipides formant une sorte de « mortier gras » autour des cellules, ce qui assure l'imperméabilité cutanée. La résistance aux agressions chimiques se fait grâce à la kératine, qui est elle-même une molécule très résistante

La couche cornée est renouvelée en permanence et constitue aussi une barrière contre l'invasion bactérienne. Elle est recouverte d'un manteau acide (pH compris entre 4 et 5,5) formant un film hydrolipidique qui possède toutes les propriétés nécessaires pour empêcher les bactéries non-résidentes de se développer. Il est composé d'un mélange de sueur, de sébum et de lipides auxquels se rajoutent des peptides antibiotiques appelés défensines et dermcidines synthétisés par les glandes sudoripares.

La couche cornée n'est pas un lieu stérile et de nombreuses bactéries résidantes ($10^{12}$ bactéries/$m^2$) y trouvent refuge. Trois espèces de bactéries sont particulièrement bien adaptées pour résister au milieu acide et aux peptides antibiotiques : *Staphylococcus*, *Propionibacterium* et *Corynebacterium*. Ces bactéries empêchent d'autres micro-organismes indésirables de se développer et donc jouent un rôle fondamental : celui de « nettoyeurs ».

Le maintien du pH physiologique de la peau est indispensable pour éviter la prolifération d'agents pathogènes. Un excès ou un manque d'hygiène peut nuire à l'équilibre de cette flore cutanée.

## 2.2 THERMORÉGULATION

Comme tous les mammifères l'homme est un homéotherme : il maintient sa température corporelle interne constante et proche de 37°C même si la température extérieure varie. Dès qu'il est sujet à des variations de température, aussi minimes soient-elles, l'organisme réagit pour rétablir sa température optimale. On appelle thermolyse le phénomène visant à faire baisser une température corporelle trop élevée et thermogenèse le phénomène visant à l'augmenter.

L'ensemble représente la thermorégulation. L'organisme dispose pour cela :

- d'un centre thermorégulateur localisé à la base du cerveau : l'hypothalamus,
- de radiateurs : les vaisseaux sanguins,
- d'un système de refroidissement : les glandes sudoripares.

## 2.3. FONCTION SENSORIELLE

La peau possède une multitude de récepteurs sensoriels qui répondent à différents stimuli comme le toucher, les variations de température ou la douleur. La densité de ces récepteurs varie beaucoup d'un territoire à l'autre ; par exemple, le visage et les extrémités sont très richement innervés (2500 récepteurs par $cm^2$ rien qu'au niveau de la pulpe des doigts).

## 2.4. FONCTIONS D'ÉCHANGES

Le tissu cutané n'est pas une barrière infranchissable. De l'eau libre provenant du derme traverse continuellement l'épiderme par capillarité et s'évapore à la surface de la peau : c'est la perte insensible en eau ou PIE (en moyenne 9g/m$^2$ de peau/h). Dans le sens inverse, la peau peut laisser entrer de l'eau mais aussi des molécules actives.

## 2.5. FONCTIONS MÉTABOLIQUES

L'une des fonctions métaboliques est particulièrement importante : la participation à la synthèse de la vitamine D. L'une des étapes de cette synthèse se passe exclusivement dans la peau, et nécessite une activation par les UV. Une exposition quotidienne de 10 min d'une paume de main suffit pour produire une quantité suffisante de vitamine D.

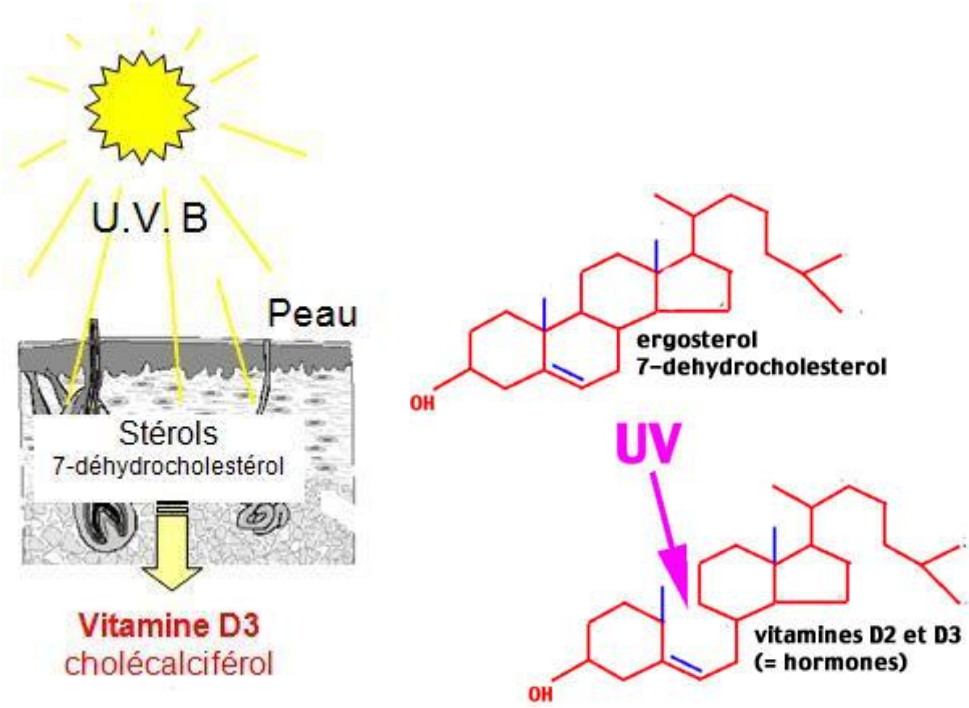



Figure 3 – Synthèse de la vitamine D sous l'action des UV [95]

Elle participe également à l'élimination de la sueur (urée) et du dioxyde de carbone.

## 3. SÉMIOLOGIE DERMATOLOGIQUE [87]

Les lésions provoquées par les réactions de photosensibilisation peuvent prendre différents aspects. Il faut donc connaître le vocabulaire employé lors de leur description.

### 3.1. LES LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES

- Les macules : Il s'agit d'une modification isolée de la couleur de la peau, sans modification de la surface. On ne peut pas distinguer leur présence par le toucher. Les modifications sont dans le rouge (érythème, purpura, télangiectasie) ou liées à la pigmentation (dyschromies).
- Les papules sont des lésions surélevées à la surface de la peau (épidermique ou dermique).
- Les nodules correspondent à des papules de plus de 5mm à 1 cm de diamètre
- Les plaques se caractérisent par un épaississement uniforme surélevé d'une portion de la peau avec une bordure bien délimitée. La surface peut être lisse ou rugueuse.
- Les vésicules sont des soulèvements de la peau, remplis de liquide clair.
- Les pustules sont des vésicules contenant un liquide trouble (pus), sans présager du caractère infectieux ou non. On distingue la pustule infectieuse (varicelle, folliculite bactérienne, candidose…) de la pustule stérile (psoriasis pustuleux, pustulose exanthématique aigue généralisée : PEAG).
- Les bulles sont des vésicules de plus de 3 à 5mm.

### 3.2. LES LÉSIONS DE SURFACE

- Les fissures sont des fentes de l'épiderme comme celles des paumes et des plantes de pied.
- L'érosion correspond à des pertes superficielles de l'épiderme, guérissant sans cicatrice.
- L'ulcération est une perte totale de l'épiderme guérissant avec une cicatrice.
- L'ulcère se défini par une perte totale de l'épiderme et d'une partie du derme, guérissant en laissant une cicatrice. Il évolue chroniquement et ne cicatrise pas spontanément.
- Les squames : Ce sont des écailles composées de cellules plates provenant de la couche cornée. Elles peuvent être discrètes et fines n'apparaissant que si l'on gratte (pityriasis versicolor) ou être épaisses (psoriasis).
- L'hyperkératose est un épaississement de la couche cornée. Elle peut être localisée (cor, durillon) ou généralisée (ichtyose).
- La croûte se compose de sérum desséché.
- L'excoriation est une perte partielle de l'épiderme secondaire au grattage.
- La lichenification est un épaississement de l'épiderme avec exagération des lignes normales de la peau, souvent conséquence du prurit.

- L'atrophie correspond à une perte de tissu (épiderme, derme, hypoderme). L'atrophie épidermique montre une peau fine, dépigmentée, sclérosée, ayant perdu ses plis cutanés et le réseau veineux superficiel devient visible. Elle peut être liée à l'âge ou secondaire à un processus inflammatoire (atrophie cicatricielle).
- La sclérose correspond à l'induration de la peau liée à une condensation des fibres du tissu conjonctif dermique. Le pli cutané devient difficile à obtenir à la palpation.
- La nécrose ou mortification de la peau prend un aspect caractéristique noir, dur et sec.

## 3.3. LES MODIFICATIONS DE COULEUR

- Erythème : Coloration rouge congestive liée à une vasodilatation des capillaires. L'érythème disparaît à la vitropression. Selon la taille, l'érythème est punctiforme, en plaque ou en nappe.
- Purpura : Coloration rouge sombre ou violacée de la peau liée à une extravasation d'érythrocytes. Il ne disparaît pas à la vitropression et l'évolution suit les teintes de la biligénie locale.
- Les pétéchies (ou purpura pétéchial) sont des lésions de purpura mesurant moins de 5 cm.
- Les ecchymoses (ou purpura ecchymotique) : Lésions plus étendues que les pétéchies.
- Télangiectasies : Trainées linéaires minces ou taches rondes, très rouges, disparaissant à la vitropression. Elles correspondent à la dilatation des capillaires très superficiels.

## 3.4. L'EXANTHÈME ET L'ÉNANTHÈME

- Exanthème : Éruption cutanée touchant le tégument externe. Ce terme est utilisé principalement dans les éruptions érythémateuses maculopapuleuses aiguës virales ou toxidermiques.
- Énanthème : Éruption de la muqueuse buccale comme dans l'énanthème de la rougeole (signe de Köplick).

## 1. LE SOLEIL [88]

Le Soleil est l'étoile centrale de notre système planétaire : le système solaire.

L'énergie transmise par son rayonnement apporte chaleur et lumière sur la Terre. Cela permet, entre autres, la présence d'eau à l'état liquide ainsi que la photosynthèse des végétaux (production d'oxygène) et donc rend possible la vie sur Terre. La densité thermique à la surface de la Terre est à 99,97 % d'origine solaire. Les 0,03 % restants proviennent de la chaleur issue de la Terre elle-même.

La photosphère est la partie externe de l'étoile qui produit la lumière. La lumière qui y est produite contient toutes les informations sur la température, la gravité de surface et la composition chimique de l'étoile. Sa température moyenne est de 6 000 K.

## 2. LE RAYONNEMENT SOLAIRE [12]

Le soleil est une étoile en fusion nucléaire, c'est-à-dire le siège de réactions nucléaires permanentes. Cette fusion nucléaire libère une énergie colossale qui nous parvient 8 minutes plus tard sous forme d'ondes électromagnétiques : le rayonnement solaire continu polychromatique. Le rayonnement solaire est composé de plusieurs types de rayons (aussi appelés radiations) visibles et invisibles. Certains sont filtrés ou arrêtés par l'atmosphère et les nuages, alors que d'autres nous parviennent.

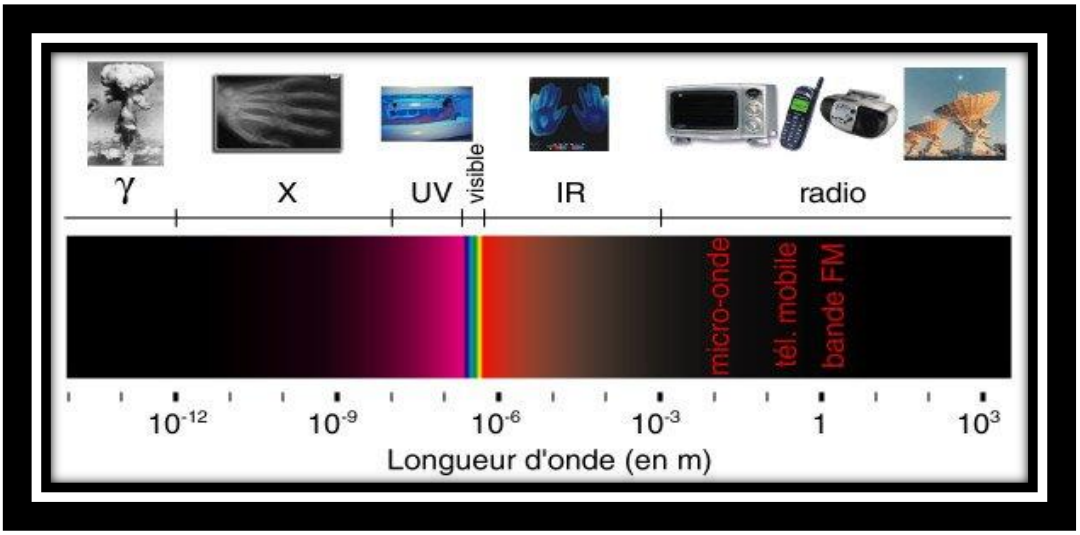



Figure 4 - Le spectre complet du rayonnement solaire [96]

Les rayons solaires sont classés en fonction de leur longueur d'onde, courte ou longue :

- Les rayons à longueur d'onde courte comprennent les rayons X, les rayons bêta, les rayons UVC et les rayons gamma. Ces rayons sont extrêmement dangereux, mais ils sont arrêtés par l'atmosphère de la terre, et notamment par la couche d'ozone. Seules les radiations de longueur d'onde supérieure à 290 nm passent dans l'atmosphère terrestre.
- Les rayons à grande longueur d'onde qui atteignent la surface de la terre sont principalement :

    - 10 % d'Ultraviolets A et B (290 – 400 nm) : ils sont responsables de la majorité des phénomènes cutanés provoqués par le soleil,
    - 40 % de lumière visible (400 – 800 nm) : qui donne à notre environnement lumière et couleurs en stimulant la rétine,
    - 50 % d'infrarouges (780 – 3 000 nm) : responsables de la sensation de chaleur.

En pratique les effets sur la peau du rayonnement solaire sont ceux des ultraviolets, qui représentent seulement 10 % de l'énergie solaire reçue, mais qui est cependant la partie du spectre la plus active biologiquement. **[89]**

## 3. LES PHOTONS [90]

La lumière, les ultraviolets et les autres variations se composent de photons qui peuvent être considérés à la fois comme des ondes et comme des particules. Cette dualité compose les radiations électromagnétiques solaires qui possèdent donc une double caractéristique ondulatoire et corpusculaire.

### 3.1. LE COMPORTEMENT ONDULATOIRE DE LA LUMIÈRE

Les ondes se propagent dans le vide et se caractérisent :

- dans le temps en un point donné par une fréquence (exprimée en hertz, Hz)
- dans l'espace à un instant donné par une longueur d'onde (exprimée en nanomètres, nm).

**Soit $\lambda = c / \upsilon$** équation (1)

**$\lambda$** : longueur d'onde en nanomètre (nm)
**c** : vitesse de la lumière = 300 000 km/s
**$\upsilon$** : fréquence en Hertz (Hz)

## 3.2. LE COMPORTEMENT CORPUSCULAIRE DE LA LUMIÈRE

En 1887, Heinrich Rudolf Hertz décrit l'effet photoélectrique dans lequel la lumière n'agit pas en tant qu'onde. Puis Albert Einstein en 1905 pousse plus loin l'étude de cet effet photoélectrique et en 1927, Louis de Broglie affirme qu'il existe une dualité onde-particule pour tout corpuscule. La notion de photon émerge alors.

Les particules, appelées photons, se propagent en ligne et s'expriment selon leur énergie exprimée en joules (J) ou en électronvolt (eV).

**Soit $E = h.\upsilon$** équation (2)

E : énergie en eV ou J

**h** : la constante de Planck, $h = 6{,}63.10^{-34}$ *J.s*

**$\upsilon$** : fréquence en Hertz

➔ Il est possible de relier les deux caractéristiques, corpusculaire et ondulatoire, grâce à une constante : la constante de Planck, $h = 6{,}63.10^{-34}$ *J.s.* Selon les équations (1) et (2) ci-dessus on peut écrire :

$$E = (h \cdot c) / \lambda$$

**On peut donc associer l'énergie des photons à leur longueur d'onde et ainsi conclure que plus la longueur d'onde d'un photon est courte, plus son énergie est grande.**

Un rayonnement est monochromatique quand tous les photons qui le constituent ont la même longueur d'onde ; dans le cas contraire, il est polychromatique comme le rayonnement solaire.

# 4. LES RAYONS ULTRAVIOLETS (UV) [33]

Les UV solaires sont un rayonnement électromagnétique non ionisant constitué de photons de longueurs d'onde comprise entre 100 et 400 nm. Ils sont invisibles pour les yeux, mais l'absorption cutanée des photons UV a des effets biologiques importants.

On distingue classiquement trois types de rayons UV, selon leur longueur d'onde: **[74]**

| | | |
|---|---|---|
| **UVA** | - 4% des rayons solaires<br>- 95% des UV<br>- 320-400 nm<br>- Subdivisés en $UVA_2$ (320-340 nm) et en $UVA_1$ (340-400 nm) | - Pénètrent profondément dans la peau<br>- Interactions nombreuses avec les protéines du derme → photosensibilisation<br>- Entraînent une pigmentation immédiate de la mélanine préformée<br>- Responsables du vieillissement de la peau et du développement de cancers de la peau par synergie avec les UVB<br>- Traversent le verre des vitres<br>- Présents du lever au coucher du soleil |
| **UVB** | - 0,4% des rayons solaires<br>- 5% des UV<br>- 280-320 nm | - Les plus énergétiques : ont une action directe sur l'ADN<br>- Risque de mutations : favorisent le développement de cancers de la peau<br>- Stimulent la formation de mélanosomes : responsables du bronzage<br>- Arrêtés par le verre des vitres<br>- Spectre le plus riche en UVB entre 11 et 14 h |
| **UVC** | - 100-280 nm | - Ne parviennent pas sur terre car absorbés par la couche d'ozone atmosphérique<br>- Utilisation dans les salles d'opérations pour leur pouvoir bactéricide |

Le rayonnement UV qui atteint la surface terrestre se compose en grande partie d'UVA, aux longueurs d'onde élevées, et d'une petite fraction d'UVB, à longueur d'onde plus courte car l'atmosphère filtre la majeure partie des UVB et stoppe les UVC.

Les brûlures solaires surviennent habituellement après une exposition excessive aux rayons UVB ou UVC (provenant d'une source artificielle) ou UVA en présence d'un agent photosensibilisant topique ou systémique.

On ne peut ni voir, ni sentir le rayonnement UV. Il faut donc disposer d'appareils de mesure pour en déterminer précisément l'intensité au niveau du sol (intensité ambiante). L''indice du

rayonnement UV total totalise l'ensemble du rayonnement UV solaire en tenant compte de sa capacité à provoquer des lésions cutanées.

Il faut savoir que : Plus un rayon a une grande longueur d'onde, moins il est énergétique, plus il pénètre profondément dans la peau, et plus il l'endommage. Les $UVA_1$ sont les plus à craindre car, même moins énergétiques, ils pénètrent plus profondément dans la peau.

## 5. L'EXPOSITION SOLAIRE [74] [106]

La quantité et la qualité d'UV reçu quotidiennement n'est pas une constante. L'ensoleillement perçu par la peau pour un individu est la somme des rayonnements directs émis, du rayonnement diffusé et du rayonnement réfléchi.

Comme vu précédemment, la quantité d'UVA reçue est très largement supérieure à la quantité d'UVB puisque les UVA sont présents du lever au coucher du soleil. Lors d'une exposition solaire sur une plage française sur une journée, on reçoit donc 100 fois plus d'UVA que d'UVB.

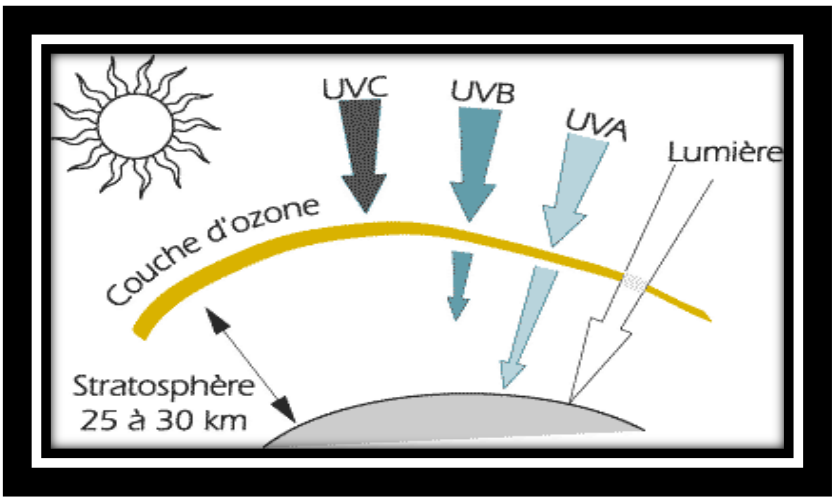



Figure 5 – Proportion des UV solaires filtrées par la couche d'ozone [94]

### 5.1. L'INTENSITÉ DES RAYONNEMENTS DIRECTS DIFFÈRENT PAR :

- l'altitude : aux altitudes élevées, l'atmosphère se raréfie et la masse d'air décroît ; les UV sont donc moins absorbés. La quantité d'UVB est de 20 % supérieure à 1 500 m par rapport au niveau de la mer,
- la latitude : plus on s'approche des régions équatoriales, plus l'intensité augmente,
- la saison et l'heure de la journée, c'est-à-dire l'élévation du soleil dans le ciel. Plus le soleil est élevé dans le ciel, plus le rayonnement UV est intense (avec une augmentation plus

rapide des UVB par rapport aux UVA). En France, le spectre est particulièrement riche en UVB entre 11 et 14 h avec un ensoleillement maximal en juin,

- l'hygrométrie,
- la pollution atmosphérique (poussières, fumées, gaz) absorbe les UV,
- l'ozone : la couche d'ozone atmosphérique absorbe une partie du rayonnement solaire. Elle est elle-même produite par les UV à partir d'oxygène en libérant de l'oxygène atomique : $O + O_2 \rightarrow O_3$. La déplétion de la couche d'ozone entraîne une augmentation des UVB, mais a peu d'impact sur les UVA.

### 5.2. L'EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS DIFFUSÉS PAR LE CIEL

L'intensité d'exposition au rayonnement solaire est maximale quand le ciel est dégagé. Toutefois, même avec une couverture nuageuse, le rayonnement UV peut être intense en raison des phénomènes de réflexion et de dispersion qui dépendent de la longueur d'onde du photon et de la taille des particules en suspension dans l'atmosphère. La nature des nuages joue un rôle puisque les altocumulus (moyenne altitude) absorbent la majeure partie des UV, mais à l'inverse, les cirrus (haute altitude) en laissent passer presque autant qu'un ciel clair.

### 5.3. L'EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS RÉFLÉCHIS PAR LE SOL

Il s'agit de la réverbération. **[74]**

| Surface | % de rayonnement rétrodiffusé |
|---|---|
| Neige | 50 à 90 |
| Sable | 15 à 25 |
| Eau en mouvement | 20 |
| Eau calme | 10 |
| Herbe | 0,5 à 4 |
| Asphalte | 3 |

## 6. LES SOURCES ARTIFICIELLES **[107]**

D'autres sources que le soleil peuvent émettre des UV. Le spectre en UV des sources artificielles diffère du spectre solaire. On observe souvent des pics d'exposition aux UVC très énergétiques et dangereux.

| Sources | Domaine professionnel | Emissions | Illustration |
|---|---|---|---|
| **Le soudage à l'arc** | Soudure, chantier du bâtiment, gros œuvre… | UVC et IR | |
| **Les lampes germicides pour la stérilisation** | Médical, pharmaceutique, agro-alimentaire | UVC et UVB | |
| **Les lampes actiniques** | Séchage de l'encre en imprimerie et photocopie, séchage de vernis | UVA et UVB | |
| **Les tubes à lumière noire** | Contrôle de qualité (papier, forges…), installation lumineuse de soirée | UVA | |
| **Appareils de photothérapie** | Médicale pour le traitement de certaines affections cutanées | UVA et/ou UVB | |
| **Cabine/ lampe à bronzer** | Non professionnel-esthétisme | UVA | |

## 7. LES POPULATIONS A RISQUE D'EXPOSITION AUX UV [107]

Nous sommes tous exposés de manière plus ou moins intense et régulière au rayonnement solaire ou artificiel. Cependant certaines populations particulières, de part leurs loisirs ou professions, sont susceptibles d'être plus à risque :

- Vacanciers estivaux et hivernaux
- Personnes utilisatrices des cabines de bronzage
- Métiers de plein air : agriculteurs, jardiniers, éleveurs, forestiers, travailleurs en bâtiment et travaux publics, saisonniers/professionnels sportifs en station balnéaire ou sports d'hiver…
- Métiers exposés aux sources artificielles : soudeur à l'arc électrique, chaudronnier et fondeurs sur métaux, imprimeurs…
- Métiers près d'une vitre : conducteurs poids lourd, chauffeurs-livreurs, commerciaux en voiture, bureaux exposés au sud…

Maintenant que la nature des radiations et la constitution de la peau sont connues, cherchons à mettre en évidence par quels biais photobiologiques elles auront des effets sur la peau. La lumière interagit avec la peau comme avec n'importe quelle matière et cette interaction obéit aux lois de la physique.

## 1. LES PROPRIÉTÉS OPTIQUES DE LA PEAU [33] [82]

La pénétration de la lumière dans la peau est dépendante des propriétés optiques de la peau, et de la longueur d'onde du rayon. La peau a une structure hétérogène qui va modifier le trajet et l'intensité du rayonnement selon quatre processus fondamentaux :

- La réflexion s'exerce au niveau du stratum corneum (couche cornée) de manière variée selon la longueur d'onde. Elle est importante pour le visible (jusqu'à 40%) et l'infrarouge, mais reste modeste pour l'UVB. La peau blanche réfléchit plus les radiations que la peau noire.
- La diffusion est importante par la couche cornée et par la mélanine qui diffusent surtout les courtes longueurs d'onde (UVB). Ces deux structures s'opposent donc à la pénétration.
- L'absorption se fait à tous les niveaux de la peau toujours en fonction des longueurs d'onde de chaque rayonnement. La couche cornée absorbe 70 % des UVB par les acides aminés polaires de la kératine et l'acide urocanique. La mélanine absorbe essentiellement dans le visible et les caroténoïdes absorbent dans l'UV et le visible.
- La transmission correspond à la fraction du faisceau qui a « échappé » aux trois processus précédents et qui pénètre dans la peau.

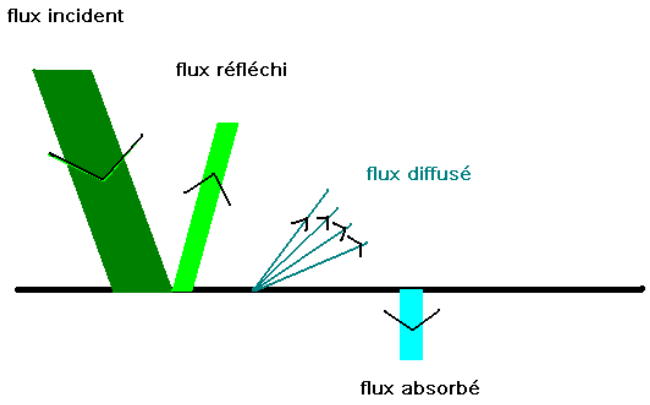



Figure 6 - Les différents flux optiques sur une surface opaque

Ainsi :

- La majorité des UVB est absorbée par la couche cornée, mais 20 % atteignent le corps muqueux, et 10 %, le derme.
- La majorité du rayonnement UVA et du visible traverse l'épiderme, mais une partie est arrêtée par la mélanine. Soit :
    - 20% des $UVA_2$ et 32% des $UVA_1$ arrivent au derme.
    - Une petite partie des $UVA_1$ pénètre même jusqu'à l'hypoderme.
- L'IR traverse l'épiderme et le derme pour atteindre l'hypoderme.

Ces propriétés optiques conditionnent la potentialité de réaction photochimique dans la peau puisque seules les radiations absorbées ont un effet photochimique sur la matière.

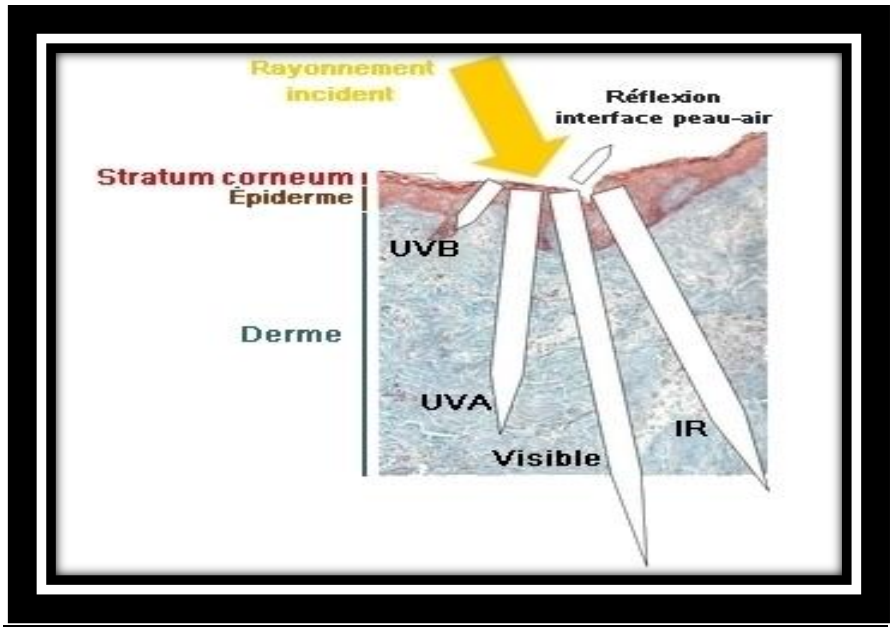



Figure 7 - Pénétration du rayonnement solaire dans la peau [93]

Ainsi les UVA, qui pénètrent plus profondément dans la peau, sont principalement responsables de photosensibilisation. En effet, cette pénétration rend possible leur interaction avec des molécules situées profondément dans le derme. Cette notion explique les divergences entre spectre d'absorption in vitro (substance en surface) qui concerne tant les UVB que les UVA, et spectre d'action in vivo (substance en profondeur) qui va souvent exclure les UVB.

## 2. L'ACTION DES RAYONS SOLAIRES SUR LA MATIÈRE

Comme il a été dit ci-dessus, seules les radiations absorbées ont un effet photochimique sur la matière. **[12] [55] [74]**

### 2.1. LA RÉACTION PHOTOCHIMIQUE PRIMAIRE

L'énergie lumineuse et les UV sont des radiations non ionisantes mais tout de même capables d'agir sur des molécules de la matière cutanée, appelées chromophores (terme défini plus loin).

La réaction primaire correspond à l'absorption photonique par un chromophore, faisant alors passer un électron à un niveau d'énergie supérieur. Cela conduit à une molécule à l'état excité instable. (Les rayons X sont des radiations ionisantes capables de faire partir un électron et ainsi produire des radicaux libres.)

### 2.2. LA RÉACTION PHOTOCHIMIQUE SECONDAIRE

Le retour à l'état d'origine se fera par la réaction secondaire. Elle s'effectue surtout par transfert d'énergie ou d'électrons ou d'hydrogène, à des molécules environnantes.

#### 2.2.1. Le phénomène direct

Les photons les plus énergétiques (UVB) favorisent les ruptures et la formation de liaisons dans les molécules de surface. La molécule est transformée en photoproduit chimiquement stable. Le plus souvent cela concerne la production de dimères de thymine ou de cytosine dans l'ADN. Il existe des mécanismes de réparation spécifique pour limiter l'extension des dimères.

#### 2.2.2. Le phénomène indirect : les réactions photosensibilisées

Les photons pénétrant plus profondément dans la peau, avec une faible énergie (UVA), ne sont pas assez puissants pour former des photoproduits avec les constituants naturels de la peau. Cependant, les UVA sont capables d'interagir avec les substances médicamenteuses présentes dans les couches profondes de la peau et produire un photoproduit (un toxique ou un haptène).

Le chromophore, alors appelé photosensibilisant, ne sert que de transmetteur d'énergie. Le retour vers l'état naturel de la molécule peut s'effectuer selon trois phénomènes : une émission thermique, une fluorescence ou une réaction chimique photosensibilisée. On identifie trois principaux types de réactions photosensibilisées. Les types I et II sont dites « oxygéno-dépendantes » et la type III est « non oxygéno-dépendante ».

Type I : La molécule va capter l'énergie du photon pour la transmettre à une autre molécule qui se régénère, il s'agit d'une réaction cyclique produisant des radicaux libres,

Type II : La molécule va capter l'énergie du photon pour la transmettre à des espèces réactives de l'oxygène,

Type III : La molécule excitée transfert directement son énergie sur un substrat. Des espèces non oxygénées sont produites.

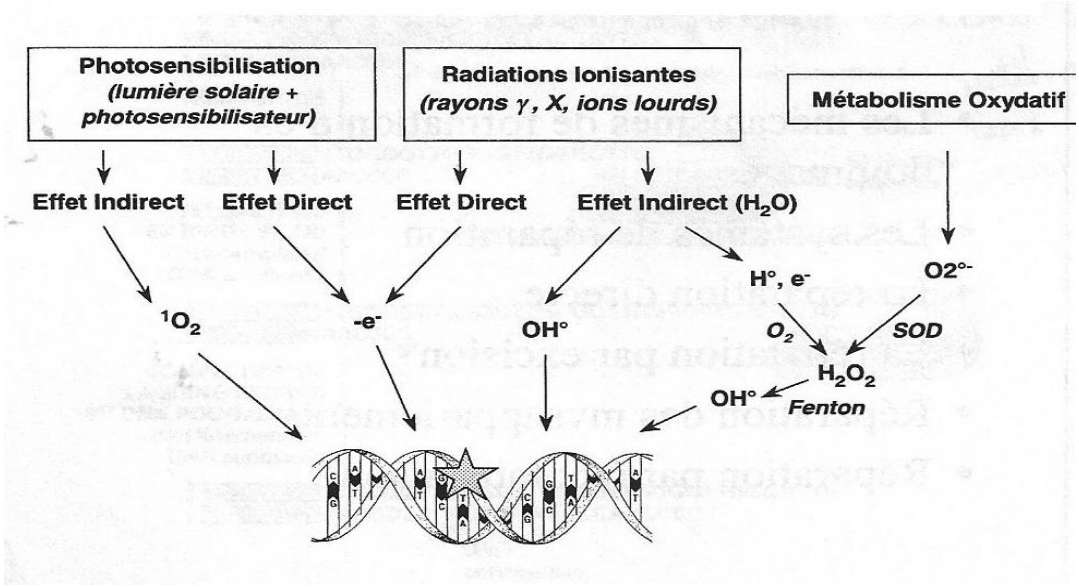



Figure 8– Principaux processus impliqués dans la formation des dommages oxydatifs de l'ADN [97]

### 2.2.3. Les espèces réactifs de l'oxygène (ERO) – Le stress oxydatif

Ils sont pour la plupart des radicaux chimiques dérivés de l'oxygène (sauf le peroxyde d'hydrogène qui n'a pas de caractère radicalaire). Les ERO sont des espèces chimiques à très forte réactivité capables d'oxyder les protéines riches en soufre, l'ADN et les lipides constitutifs (la peroxydation lipidique).

| | | |
|---|---|---|
| Peroxyde d'hydrogène | $H_2O_2$ | Dismutation<br>$H_2O_2 + 2H^+ + 2e^- = 2H_2O$<br>$H_2O_2 = O_2 + 2H^+ + 2e^-$ |
| Anion superoxyde | $O_2^{-\cdot}$ ou $O_2^-$ | Grande toxicité car produit le radical hydroxyle hautement réactif (provoque l'oxydation des constituants cellulaires) |
| Oxygène singulet | $^1O2$ | Oxygène moléculaire dans son état excité (les deux électrons libres sont appariés) particulièrement réactif. |
| Radical hydroxyle | OH° | Forme toxique de l'Oxygène produite dans le cytoplasme par un rayonnement ionisant et par la respiration aérobie. |

Au niveau cellulaire, la formation de radicaux libres dans l'organisme est constante et indissociable de la vie par le métabolisme cellulaire normal. Cependant leur production est accrue sous l'effet des UV, et notamment des UVA, avec des conséquences comme la mort cellulaire par apoptose ou nécrose.

Les excès de stress oxydatif dépendent de facteurs extérieurs tels que le stress, la fatigue, l'exercice physique intensif, la consommation de tabac, d'alcool, les pollutions atmosphérique, ou encore par des rayons ionisants, tels que les rayons X. Le stress oxydatif est l'une des théories actuelles du vieillissement cutané (sénescence).

## 2.3. LES CHROMOPHORES NORMAUX

Comme vu ci-dessus, la peau normale contient des molécules capables d'absorber les rayonnements, appelées chromophores. Les chromophores sont les principales cibles moléculaires susceptibles d'être modifiées par les radiations solaires. La peau comporte en temps normal une petite quantité de chromophores qui, après avoir absorbé des photons, initient les conséquences biologiques de l'exposition lumineuse. Les UV modifient ces molécules de façon souvent néfaste mais quelquefois de façon bénéfique. **[81]**

Les chromophores présents dans la peau sont donc capables d'absorber les photons, provoquant leur passage à des états atomiques excités instables. Ces états d'excitation sont transitoires et la désactivation de cet état vers le retour à la normale se fait selon différents mécanismes, le plus classique étant la formation de plusieurs espèces réactives de l'oxygène toxiques et réactives capables d'entraîner des dommages cellulaires.

On distingue les chromophores normaux suivants :

### 2.3.1. L'ADN :

Les dommages portent essentiellement sur les bases pyrimidiques. En l'absence de réparation, ces dommages conduisent à des mutations.

- Les photoproduits formés en majorité, par irradiation, sont des dimères de thymine. Ils sont formés par les UVA et les UVB. Ils sont produits par cyclo-addition des doubles liaisons C5-C6 de deux pyrimidines adjacentes sur le même brin d'ADN. Il existe également des dimères de cytosine formés par les UVB. **[51]**
- Une autre classe de photoproduits des pyrimidines est représentée par les adduits pyrimidine : 6-4 pyrimidione.

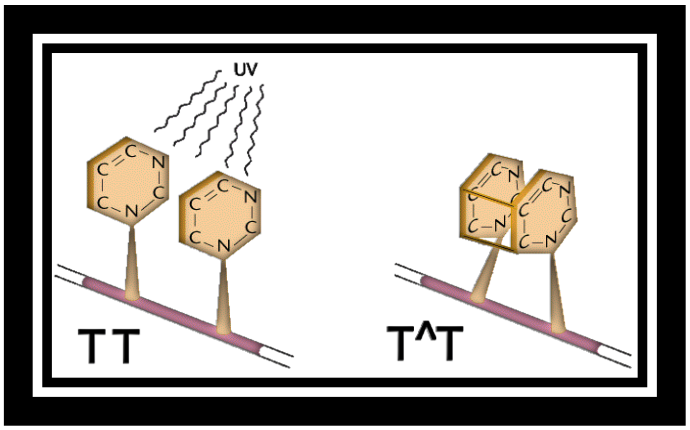



Figure 9 – Formation des dimères de Thymine **[51]**

### 2.3.2. L'acide urocanique

Produit dans la sueur à partir de l'histidine, il s'accumule dans les kératinocytes. Il subit une photo-isomérisation *trans* vers *cis* en absorbant l'énergie des UV. Cela modifie ses fonctions biologiques et lui confère un rôle central dans le phénomène biologique de photo-immunosuppression.

### 2.3.3. Les mélanines et la kératine

Par leurs capacités d'absorption, de réflexion et de diffraction des photons, elles jouent un rôle essentiel dans la photoprotection naturelle. Les rayons UVB provoquent la synthèse de mélanine et favorisent la différenciation des kératinocytes, ce qui induit un épaississement de la couche cornée et protège la peau contre de futures irradiations. Le rayonnement UVA ne provoque pas d'épaississement de la couche cornée mais provoque seulement un léger hâle résultat de l'oxydation des précurseurs de la mélanine. **[17]**

### 2.3.4. Les protéines

De nombreuses protéines peuvent être inactivées par les UV : enzymes, transporteurs, canaux ioniques, récepteurs...

### 2.3.5. Les lysosomes

Ils peuvent être dégradés par lésion de leur membrane. Cela entraînera soit une altération dans le fonctionnement du lysosome, soit la libération des enzymes lysosomiales et donc une autolyse cellulaire.

### 2.3.6. Les lipides

Les lipides peuvent subir la peroxydation lipidique par les UVA qui sera proportionnelle au degré d'insaturation des acides gras.

### 2.3.7. Les stérols

C'est le cas de la provitamine D qui est présente dans l'épiderme et sera convertie en vitamine D sous l'influence des rayonnements UVB. Il s'agit d'une réaction bénéfique qui explique l'effet antirachitique du soleil.

## 2.4. LES CHROMOPHORES ANORMAUX

Il arrive dans certains cas que la peau contienne des chromophores « anormaux » appelés photosensibilisants et qui sont responsables des réactions de photosensibilisation. Ces substances sont soit exogènes (plantes, médicaments, produits chimiques professionnels), soit endogènes (troubles du métabolisme) ou non encore identifiés.

Presque tous les cas de photosensibilisation chimique surviennent dans le spectre des UVA et du rayonnement visible.

# 3. LA PHOTOPROTECTION NATURELLE [35]

La peau dispose de systèmes naturels de défense qui lui permettent de faire face aux agressions du soleil. Le système naturel est parfois insuffisant car la nature n'avait pas prévu autant d'exposition au soleil et l'existence des photosensibilisants. Elle est variable selon les individus.

## 3.1. LA COUCHE CORNÉE

Elle joue un rôle important par les kératines : la réflexion des rayons incidents concerne surtout le spectre visible et l'IR, et l'absorption est obtenue par les acides aminés polaires de la kératine. De plus, les UV induisent une hyperkératinisation transitoire, qui confère une protection faible et de courte durée. On estime que 70% des UVB sont arrêtés par la couche cornée.

## 3.2. LA PILOSITÉ

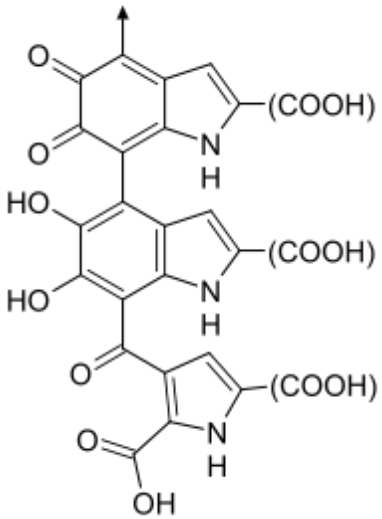
Les poils et surtout les cheveux arrêtent les rayons solaires. Ils protègent la peau du crâne particulièrement sensible de part sa finesse et sa position anatomique.

Plus de précisions sur le rôle de la mélanine sont nécessaires. En effet, la pigmentation mélanique naturelle de la peau est le facteur primaire de photoprotection naturelle. Elle est fonction de la quantité de mélanine présente dans la peau (pigmentation mélanique constitutive) et de la capacité génétique individuelle à produire de la mélanine après une exposition solaire (pigmentation mélanique acquise), c'est-à-dire le bronzage.

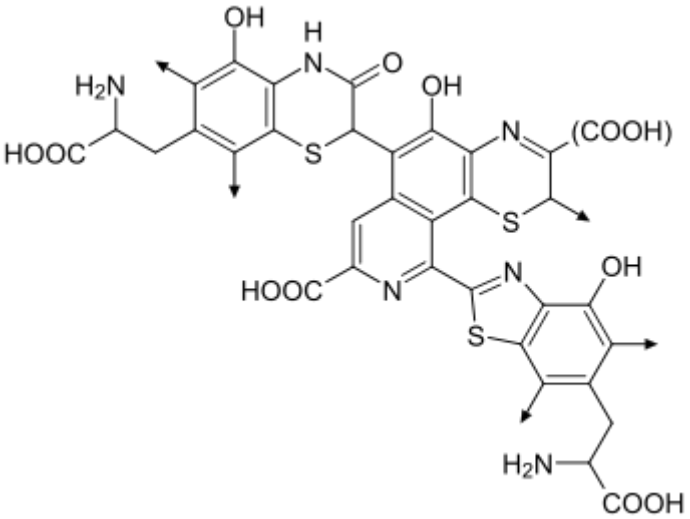
### 3.3.1. Les phototypes

La pigmentation, ou la couleur de peau, constitue le mécanisme de protection le plus important puisque la mélanine se comporte comme un filtre qui absorbe plus de 70 % des UV. Cependant nous ne sommes pas tous égaux devant les dangers du soleil puisque la phaeomélanine, produite par les peaux rousses ou blondes, et l'eumélanine des peaux brunes et noires, n'ont pas le même pouvoir de protection contre les UV.

En effet, l'eumélanine à une composition chimique ayant la propriété de piéger les radicaux libres générés par les UV. La phaeomélanine possède une structure chimique plus riche en molécules soufrées, ce qui amplifie la propagation des molécules toxiques. Cela explique pourquoi les peaux claires ou rousses sont très fragiles face au soleil.




Eumélanine




Phaeomélanine

Cette inégalité des moyens de défense est représentée par la notion de phototype. Le phototype définit la sensibilité de la peau aux rayons solaires et l'aptitude au bronzage, en fonction de la

carnation, de la couleur des yeux et des cheveux. C'est la dose érythémateuse minimale (DEM) qui va définir la susceptibilité du sujet au coup de soleil. **[74] [81]**

Une classification est mise en place :

| Phototype | DEM ($J.cm^{-2}$) | Cheveux | Carnation | Éphélides | Coups de soleil | Bronzage |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **0** | 1,5 | Blancs | Albinos | 0 | Constant | 0 |
| **I** | 1,5 | Roux | Laiteuse | +++ | Constant | 0 |
| **II** | 2,5 | Blonds | Claire | ++ | Constant | Hâle léger |
| **IIIa** | 3,5 | Blonds | Claire | + | Fréquent | Hâle |
| **IIIb** | 3,5 | Châtains | Mate | + | Fréquent | Hâle foncé |
| **IV** | 4,5 | Bruns | Mate | 0 | Rare | Foncé |
| **V** | 5,5 | Bruns | Mate | 0 | Rare | Très foncé |
| **VI** | 6,5 | Noirs | Noire | 0 | Rare | Noir |

Plus le phototype est bas, moins l'adaptation à l'exposition solaire est importante. Les personnes de phototype I ou II dépassent leur seuil de tolérance aux coups de soleil après 10 à 20 minutes d'exposition au soleil d'été en climat tempéré et à mi journée. Ils sont dis mélano-déficients. A l'opposé, les type III et IV sont mélano-compétentes.

Figure 11 – Les phototypes

### 3.3.2. La DEM, Dose érythémateuse minimale

La DEM est un outil de dosimétrie clinique qui permet de définir l'inflammation déclenchée par le rayonnement solaire **[74] [107].** Cette mesure représente la plus petite dose de rayonnement UV qui induit un érythème appréciable, et qui se développe entre quelques heures et 24h après l'exposition. On définie une DME pour chaque longueur d'onde :

- UVB : DEM = 30 – 70 $mJ.cm^{-2}$

En pratique il est très difficile de mesurer la DME dans des conditions naturelles ; de plus, le seuil dépend de la pigmentation des individus, c'est-à-dire de leur photoprotection naturelle. Notons que la mesure de la DEM n'existe pas pour les UVA puisque ces rayonnements ne provoquent pas d'érythème.

## 3.4. LES SYSTÈMES DE RÉPARATIONS PAR IRRADIATIONS UV

Lorsque les photons échappent aux moyens de défense cutanés, ils créent des dégâts au niveau du matériel génétique. Il excite alors des systèmes enzymatiques présents dans les cellules capables de repérer et réparer les altérations. Ainsi ils garantissent dans une certaine mesure l'intégrité de l'ADN et évitent la survenue de mutations. Les trois principaux systèmes de réparation sont :

- Le NER (Nucleotide Excision Repair) qui fait intervenir des endonucléases, exonucléases, polymérases et ligase.
- Le BER (Base Excision Repair) permet de réparer l'ADN par simple élimination de la base, puis d'une nouvelle synthèse.
- Le Mismatch repair désigne le système de réparation des mésappariements de l'ADN.
- Le système de photoréactivation, par la photolyase (qui n'existe pas chez les mammifères)

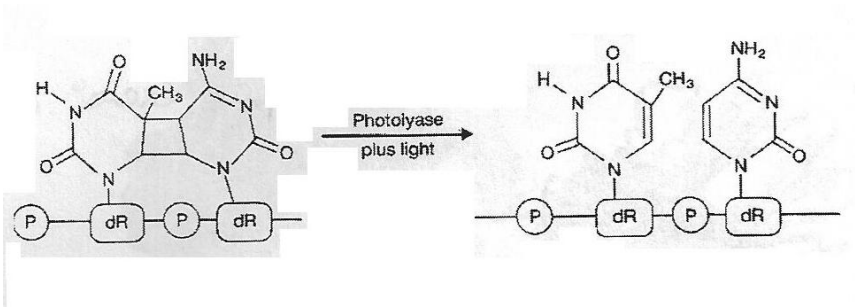



Figure 10 – Réparation des dimères par l'enzyme photoréactive : la photolyase **[97]**

La capacité de ces systèmes de défense varie selon les individus, ainsi leur absence et/ou altération chez les sujets atteints de xerodema pigmentosum favorise l'apparition de cancers des kératinocytes.

### 3.5. LES DEFENSES ANTI-OXYDANTES

Les défenses anti-oxydantes maintiennent un stade d'oxydoréduction satisfaisant pour la cellule et participent à la photoprotection :

- Les enzymes telles que la catalase, la super-oxyde dismutase, la glutathion réductase et la glutathion péroxydase,
- La structure chimique des caroténoïdes leur permet d'intercepter et de neutraliser les radicaux libres,
- La vitamine C est nécessaire au maintien d'une bonne immunité car elle augmente la prolifération des lymphocytes et stimule la production d'anticorps,
- La vitamine E a une action anti-oxydante.

## 4. LE BILAN DES EFFETS BIOLOGIQUES DU SOLEIL SUR LA PEAU

Tout être humain est exposé au rayonnement ultraviolet émis par le soleil. En faible quantité, les UV sont bénéfiques pour la santé et jouent un rôle essentiel dans la synthèse de la vitamine D et d'autres phénomènes (physiques et psychiques). En revanche, la surexposition entraîne divers problèmes de santé, en particulier des cancers cutanés et des cataractes, et la présence de substances étrangères dans la peau peut provoquer des réactions de photosensibilisation.

Bien plus que la sous-exposition, la surexposition aux UV reste donc le principal sujet de préoccupation pour la santé publique. Ce sont les autorités sanitaires locales qui pourront donner les meilleurs conseils de prévention des maladies résultant de la surexposition au rayonnement solaire en tenant compte du type de peau prédominant dans les populations locales et du rayonnement ambiant dans la région. **[2]**

## 4.1. LES EFFETS BÉNÉFIQUES DE L'EXPOSITION AUX UV

- L'exposition aux UV a des effets bénéfiques, principalement la synthèse de vitamine D. Des quantités suffisantes de vitamine D permettent d'éviter le développement de maladies osseuses comme le rachitisme, l'ostéomalacie et l'ostéoporose. Les populations à la peau très sombre (et qui n'ont pas une alimentation riche en vitamine D) ont particulièrement besoin du rayonnement UV pour synthétiser des quantités suffisantes de vitamine D. Bien que des études donnent à penser que la vitamine D n'est pas présente en quantité optimale, elle reste néanmoins à un niveau qui les protège de l'apparition des maladies osseuses évoquées plus haut. De fait, le rachitisme et l'ostéomalacie sont des maladies rares.
- Le rayonnement solaire a également une action psychostimulante par la lumière visible. Cette lumière est même utilisée pour traiter la dépression saisonnière. **[75]**

## 4.2. LES PRINCIPAUX EFFETS BIOLOGIQUES NÉFASTES **[85]**

### 4.2.1. Sur les mélanocytes

La pigmentation immédiate → Elle apparaît dans les minutes qui suivent l'irradiation par la lumière visible et les UVA. Il s'agit du phénomène de Meirowski : la photo-oxydation des précurseurs de la mélanine.

La pigmentation retardée = mélanogénèse→ Il s'agit du bronzage qui est déclenché par les UVB principalement. Le bronzage pourrait être qualifié de bénéfique du point de vue psycho-esthétique et de la protection aux coups de soleil. En réalité, on sait aujourd'hui que le bronzage est une cicatrisation des blessures cellulaires dues aux UV. Il est une réponse adaptative du mélanocyte normal à des expositions répétées, car la cellule va produire « de novo » de la mélanine par stimulation de tous les stades de la mélanogénèse.

La mélanine formée en plus est capable d'absorber l'énergie solaire et de neutraliser les espèces radicalaires réactives générées par les UV. Cela permet la protection des structures physiologiques environnantes, mais facilite les expositions répétées qui sont facteurs de cancérogénèse. Le bronzage apparaît en deux jours d'exposition, est maximale au 20$^{ème}$ jour, puis disparaît en absence de soleil.

Les effets à long terme → Ils sont souvent néfastes et à l'origine de l'apparition de cancers cutanés. Les UVA jouent un rôle potentialisateur de l'action carcinogène des UVB. Ce risque augmente significativement pour des expositions répétées, intenses dès l'enfance. Cependant ce risque varie considérablement selon les facteurs génétiques et ethniques des individus.

### 4.2.2. Sur les kératinocytes

L'hyperplasie épidermique → L'agression par les UV provoque en 48 heures un processus de division des kératinocytes. Cette augmentation du nombre de kératinocytes va entraîner également la production des mélanosomes, toujours en respectant la proportion de 1 pour 36 (mélanocyte/kératinocyte). Cet épaississement de l'épiderme est une photoprotection encore plus importante que la pigmentation.

L'épithélioma → Ce sont des proliférations cancéreuses de kératinocytes, issues de mutations modifiant le rythme des divisions cellulaires, altérant la qualité de la kératine formée et entraînant le détachement cellulaire.

### 4.2.3. La sénescence cutanée actinique

Appelée également l'élastose solaire ou héliodermie. Il s'agit d'un phénomène complexe associant :

- La sénescence cutanée intrinsèque, chronologique, touchant de manière contemporaine l'ensemble du tégument (raccourcissement des télomères)
- Le vieillissement cutané photo-induit. Il résulte d'une exposition solaire chronique qui se surajoute à la sénescence intrinsèque.

Elle se traduit par un épiderme qui devient sec et ridé ainsi que par des taches pigmentaires. La structure du collagène est modifiée car les UV provoquent une atteinte de l'ADN des fibroblastes ainsi que l'activation d'enzymes dégradant le collagène et l'élastine.

### 4.2.4. La photo-immunosuppression

On observe la baisse des défenses immunitaires, car les cellules de Langerhans sont sensibles aux UV. Les cellules de Langerhans diminuent en nombre et subissent l'altération de leurs fonctions. De plus, il existe une diminution de l'hypersensibilité de contact et des lymphocytes T circulants avec une altération des fonctions lymphocytaires et la libération de cytokines immunoactives (TNF$\alpha$).

Il existe également un autre aspect : la transformation antigénique. L'irradiation par les UVA et UVB peut rendre certains composants antigéniques et provoquer des réactions auto-immunes graves.

Pour finir l'acide urocanique serait suspecté d'avoir un rôle immunosuppresseur.

### 4.2.5. La photocarcinogènèse

Les UV agissent sur les trois phases de la cancérogénèse : ce sont des initiateurs, des promoteurs et ils facilitent la progression du cancer.

Les carcinomes cutanés touchent les kératinocytes. Il s'agit du plus fréquent des cancers cutanés. Le risque de carcinome cutané est proportionnel à la dose cumulative d'UV reçu dans la vie (exposition chronique). Ce cancer touche les régions exposées à la lumière.

Les mélanomes touchent les mélanocytes. Les expositions lumineuses aigues pendant l'enfance sont reconnues comme facteur de risque. La génétique occupe néanmoins une place prédominante car elle détermine plusieurs prédispositions. Ce type de cancer est plus rare mais plus grave puisque générateur de métastases.

## 4.3. RESUME DES EFFETS BIOLOGIQUES [81] [87] [107]

| Effets favorables | Effets néfastes |
|---|---|
| Synthèse de vitamine D<br>Chaleur, Energie<br>Photothérapie<br>Action bactéricide<br>Pigmentation | Erythèmes<br>Cancers<br>Phototoxicité et photoallergie<br>Photo-immunosuppression<br>Photo-vieillissement |

| | |
|---|---|
| **Conséquences du soleil sur une peau normale** | Précoces : érythème, pigmentation immédiate<br><br>Retardées : érythème actinique, pigmentation retardée (bronzage), immunosuppression<br><br>A long terme : vieillissement cutané photo-induit, photocarcinogènèse |
| **Conséquences du soleil sur une peau anormale** | Photosensibilisation endogène (porphyrie…)<br><br>Photosensibilisants non encore identifiés : lucites idiopathiques<br><br>Photosensibilisation exogène : 4 formes cliniques :<br>Phototoxicité de contact<br>Phototoxicité systémique<br>Photoallergie de contact<br>Photoallergie systémique |

# CHAPITRE 2 :

# LA PHOTOSENSIBILISATION

# GÉNÉRALITÉS [12] [46]

La photosensibilisation fait partie d'un groupe plus large d'états au cours desquels la peau réagit de manière anormale à la lumière : ce sont les photodermatoses. Cette sensibilité anormale à la lumière, entraînant les photodermatoses, peut relever :

- d'anomalies endogènes d'origines diverses,
- de dermatoses s'aggravant sous le rayonnement UV,
- de troubles idiopathiques (chromophores non identifiés),
- de la présence dans la peau de l'individu de chromophores anormaux (identifiés) multipliant les réactions photochimiques avec des conséquences biologiques cutanées. On parle d'état de photosensibilisation.

Le terme de photosensibilisation est un terme qui s'applique à toutes les manifestations cutanées provoquées par l'action combinée de la lumière (une longueur d'onde efficace) et d'une substance chimique qui se retrouve activée par le rayonnement. On distingue :

- Les photosensibilisations d'origine externe (ou de contact) : elles surviennent après application d'une substance sur la peau (parfum, médicaments), ou après contact de la peau avec différents végétaux.
- Les photosensibilisations d'origine interne (ou systémique) : elles surviennent après ingestion de substances ou de médicaments qui exercent leur action photosensibilisante après s'être déposées dans la peau.
- Les photosensibilisations d'origine endogène, relevant d'anomalies génétiques.

**Notre sujet se limitera à traiter les toxidermies par photosensibilisation, c'est-à-dire les réactions cutanées UV-dépendantes provoquées par les médicaments (qu'ils soient externes ou internes) avec le caractère d'effet indésirable** (en gras sur la figure ci-dessous).

Il ne sera pas discuté de la puvathérapie (photochimiothérapie) où la photosensibilisation est recherchée volontairement dans un but thérapeutique. Il ne sera pas développé non plus les photosensibilisations provoquées par d'autres produits que les médicaments, ni des photodermatoses autres que la photosensibilisation.

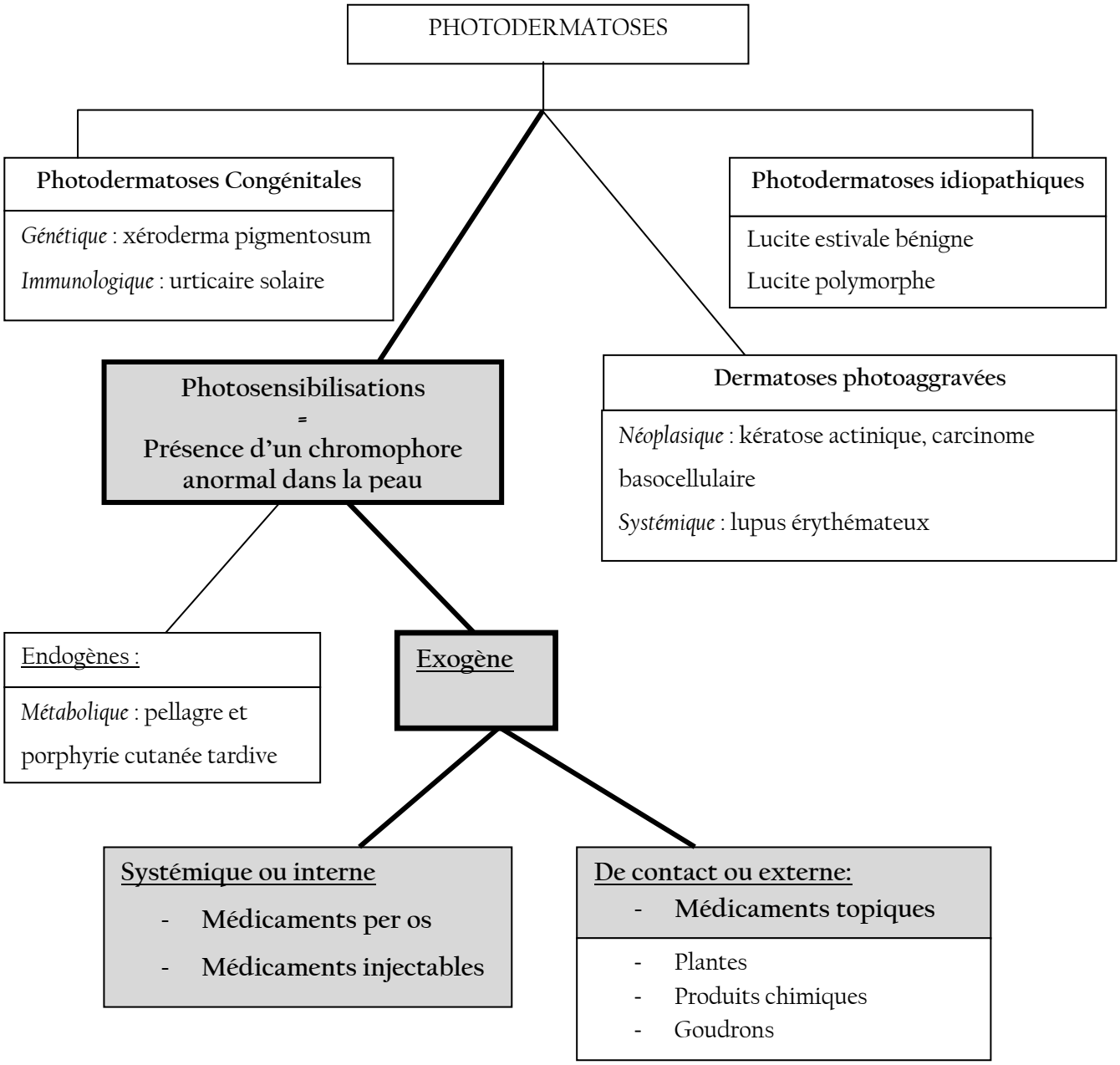



Figure 12 – Les photodermatoses

Il existe deux types de réactions photosensibilisantes : la photoallergie et la phototoxicité. La phototoxicité est une réaction inflammatoire aiguë ou retardée proche du coup de soleil, alors que la photoallergie est une réaction immunologique d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Toutes deux nécessitent l'énergie photonique pour produire le phototoxique ou le photoallergène. Elles présentent des caractéristiques de survenue, des mécanismes physio-toxicologiques et des manifestations sémiologiques différents. Notons qu'une même substance peut induire ces deux réactions. **[42]**

# LA PHOTOTOXICITÉ

## 1. CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

Les réactions phototoxiques peuvent survenir chez n'importe quel sujet sans prédilection particulière lorsque celui-ci est soumis à des produits photosensibilisants. Certaines conditions sont cependant nécessaires : la substance photosensibilisante doit être en concentration suffisante dans le tissu cutanée, et le rayonnement doit également être à dose efficace pour aboutir à la formation de photoproduits toxiques pour les cellules environnantes.

La phototoxicité apparaît dès la première exposition, sans période réfractaire. L'intensité de la réaction sera toujours la même pour chaque épisode (réintroduction avec réexposition) pour un produit phototoxique donné. De plus les manifestations cutanées resteront strictement localisées aux régions exposées.

La conséquence biologique la plus habituelle de la phototoxicité est une réaction inflammatoire aiguë ou retardée, le plus souvent délétère. Parfois la cytotoxicité peut s'exercer de manière préférentielle au niveau des mélanocytes avec déclenchement, par un mécanisme oxydatif, d'une pigmentation. **[12]**

## 2. L'ÉVOLUTION

L'évolution après éviction définitive du produit phototoxique est favorable dans la majorité des cas. On observe une clinique en décrescendo. Cependant, une séquelle pigmentée, transitoire ou permanente, peut apparaître. La phototoxicité ne nécessite pas d'exploration photobiologique car l'imputabilité d'une molécule est aisément retrouvée. **[56]**

## 3. L'ÉPIDÉMIOLOGIE

La phototoxicité est le mécanisme le plus fréquent. Elle concerne aussi bien l'adulte que l'enfant et le sexe ratio est de 1. Leur fréquence est cependant probablement sous estimée, puisque la majorité des réactions ne présentent pas de gravité assez évidente pour en faire la déclaration. **[56]**

## 4. PHYSIOPATHOLOGIE [12] [4]

### 4.1. LE COUP DE SOLEIL

Les mécanismes mis en jeu dans la phototoxicité sont proches de ceux du coup de soleil qui apparaît suite à l'exposition aux UVB. En effet les UV ont pour effet de booster la production de prostaglandines par les cellules cutanées, et tout particulièrement les kératinocytes et les mastocytes. Cela engendre les mécanismes de l'inflammation. Cette synthèse de prostaglandines induite par les UV se produit :

- par l'activation de la phospholipase A2 sous l'effet des UV,
- par l'histamine qui est libérée par les mastocytes sous l'effet des UV,
- par la sécrétion par les kératinocytes stimulés par l'exposition UV. de cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL1-alpha, l'IL6 et le *tumor necrosis factor* (quantitativement très faible à l'état basal).

### 4.2. LES REACTIONS PHOTOTOXIQUES

Elles déclenchent les mêmes sécrétions avec les mêmes conséquences inflammatoires. Cependant il existe un acteur supplémentaire dans la phototoxicité : l'anion superoxyde. L'anion superoxyde a été montré comme étant l'espèce réactive de l'oxygène (ERO) induisant la réponse phototoxique.

➔ L'interaction chromophore-lumière induit une libération d'amines vasoactives (histamine, sérotonine) par les mastocytes et les plaquettes. La dégranulation des mastocytes relève :

- de l'action des ERO au niveau de leur membrane,
- d'une activation du complément avec production d'anaphylatoxines (C3a et C5a). Les anaphylatoxines pourraient aussi générer l'érythème et induire la libération de prostaglandines et d'interleukines par les cellules avoisinantes.

➔ En outre, cette interaction chromophore-lumière induit la synthèse de prostaglandines par les mécanismes vus dans le coup de soleil.

Du fait de la vitesse de réponse, l'activation du complément et des ERO sont responsables de la phototoxicité immédiate qui apparaît dans les minutes qui suivent l'irradiation, alors que la réaction phototoxique tardive qui se développe de la 6$^{e}$ à la 12$^{e}$ heure est liée plus probablement à la libération des eicosanoïdes et des médiateurs vasoactifs

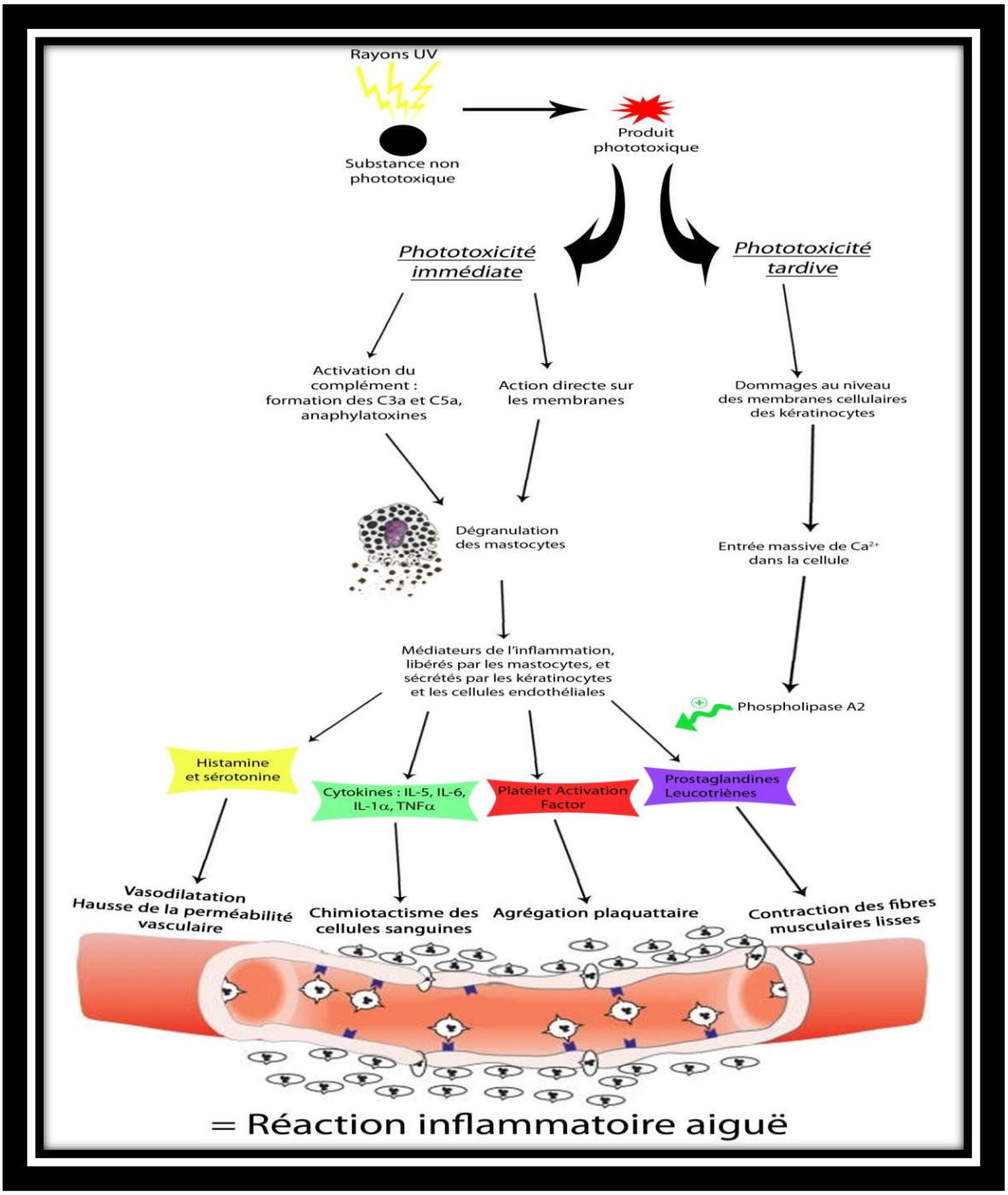



Figure 13 – Réaction inflammatoire aigue [78]

Les mécanismes pourraient cependant ne pas être univoques car, pour les quinolones, les ERO générées par la réaction photodynamique due aux UVA entraîneraient le « relargage » de prostaglandines par les voies de protéine kinase C et de la tyrosine kinase, conduisant à la réaction inflammatoire ; mais les produits de la lipo-oxygénase, l'histamine, le *tumor necrosis factor* (TNF-β), l'interleukine 1 (IL1) seraient exclus du mécanisme de la phototoxicité de ces quinolones.

## 5. LES ASPECTS CLINIQUES [12]

L'aspect clinique habituel est celui d'un grave coup de soleil, avec l'érythème en apparition précoce puis les phlyctènes. L'absence de prurit est une caractéristique très importante du diagnostic différentiel. Les lésions peuvent aller d'un simple érythème jusqu'à des décollements bulleux.

### 5.1. L'ÉRYTHÈME PHOTOTOXIQUE CLASSIQUE

L'érythème toxique est l'aspect habituel de la réaction phototoxique. L'érythème est plus ou moins intense, simple ou œdémateux, voire bulleux, strictement localisé sur les zones qui ont été imprégnées du photosensibilisant et exposés à la lumière.

Figure 14 et 15 – Erythème phototoxique [12]

La lésion intéresse l'ensemble des parties découvertes si le photosensibilisant a été administré par voie systémique, ou sera strictement localisée aux régions enduites de photosensibilisant en topique. L'éruption ne déborde pas la zone photoexposée et elle apparaît quelques minutes à quelques heures après l'exposition solaire.

Les symptômes fonctionnels consistent en des douleurs cutanées, une sensation de brûlure et de cuisson. Parfois l'inconfort déclenché par l'exposition lumineuse est tel que l'érythème ne se développe pas : la brûlure commence presque immédiatement et devient alors si intolérable que les sujets s'excluent eux-mêmes de l'exposition, avant la réception de la dose lumineuse suffisante pour produire l'érythème.

L'érythème dure quelques jours et est suivi d'une desquamation. Souvent une hyperpigmentation persiste plusieurs mois après l'accident aigu. Lorsque la réaction a été très intense et étendue, un certain degré de photosensibilité peut persister même en l'absence de tout nouveau contact avec un photosensibilisant. Si la réaction phototoxique se répète, la peau devient lichenifiée avec alors un prurit quasi permanent.

| | **Délai d'apparition** | **Aspect** | **Évolution** |
|---|---|---|---|
| **1er degré** | Entre 6 et 24 h | Erythème rosé peu douloureux | Disparaît sans desquamation ni pigmentation |
| **2ème degré** | Entre 2 et 12h | Erythème rouge, vif, chaud et douloureux | Pas de desquamation ; pigmentation transitoire |
| **3ème degré** | Entre 2 et 6h | Erythème violacé et œdémateux, sensation de cuisson intense | Desquamation exfoliatrice ; pigmentation durable dès le 4ème jour |
| **4ème degré** | Entre 6 et 12h | Erythème sévère avec décollement bulleux et signes généraux | Desquamation intense ; pas de pigmentation |

## 5.2. LA PHOTO-ONYCHOLYSE

L'ongle a un « effet loupe » et va donc focaliser et concentrer la lumière. De plus le lit de l'ongle ne contient qu'une faible quantité de mélanine réduisant ainsi sa photoprotection naturelle et entraînant une meilleure pénétration des UV à travers l'ongle. On observe alors la formation d'une bulle sous l'ongle qui peut provoquer un décollement plus ou moins complet du bord distal de l'ongle.

Figure 16 – La photo-onycholyse **[60]**

Elle se rencontre essentiellement avec les tétracyclines qui s'accumulent dans les phanères (la doxycycline surtout). Ce phénomène a également été décrit avec les AINS, les psoralènes au cours de la PUVA, les fluroquinolones, la quinine et tout récemment avec l'indapamide. **[60]**

## 5.3. L'ASPECT DE PSEUDOPORPHYRIE

Il s'agit d'une éruption bulleuse dont les expressions clinique et histologique miment l'aspect de la porphyrie cutanée. Les patients développent des bulles et acquièrent une fragilité cutanée accrue après exposition à de petites doses de lumière. La lésion disparaît souvent très lentement après l'arrêt du médicament. Cet aspect se rencontre avec l'acide nalidixique, le furosémide, les tétracyclines, l'amiodarone, la dapsone et certains AINS.

Figure 17 – Réaction phototoxique type pseudoporphyrie **[12]**

## 5.4. LES DYSCHROMIES

La dyschromie est une lésion élémentaire en pathologie dermatologique. Elle se caractérise par une macule de couleur différente de la peau, correspondant à une pigmentation anormale. On distingue:

- La chlorpromazine : chez les patients qui en prennent de manière chronique, l'exposition régulière à une source naturelle ou artificielle d'UVA produit une dyschromie gris bleuté.
- L'amiodarone : elle provoque une coloration brune ou bleue sur les zones photoexposées, due à la formation sous l'effet de la lumière, de composés amiodarone-lipoprotéines qui s'accumulent dans les lysosomes.

## 5.5. LA PHOTOTOXICITÉ DES NOUVELLES QUINOLONES

La réaction se caractérise par son intensité avec des réactions phlycténulaires associées à d'importants phénomènes douloureux cutanés. De plus la pérennité du phénomène avec persistance des lésions et de douleurs pendant plusieurs semaines après l'accident aigu est caractéristique. Y fait suite une pigmentation persistante parfois associée à des lésions vitiligineuses.

## 5.6. LA PHOTORÉACTIVATION

Ce phénomène très particulier a été initialement décrit avec le méthotrexate. Il s'agit d'un érythème intense qui survient quelques heures après l'injection du produit sans exposition solaire, sur des zones cutanées antérieurement exposées au soleil. Ce phénomène a été rapporté avec des antibiotiques (cefazoline, gentamicine, pipéracilline, tobramycine, ciprofloxacine) et tout récemment avec les taxanes.

Les cas induits par le méthotrexate développent une réponse dans les 5 jours, tandis qu'avec les antibiotiques la période de latence peut s'étendre jusqu'à 1 mois. On pense que le médicament altère la peau déjà endommagée par les expositions solaires chroniques.

## 5.7. LES TÉLANGIECTASIES

Ce sont des traînées linéaires minces ou des taches rondes très rouges, disparaissant à la vitropression. Elles correspondent à la dilatation des capillaires très superficiels. Les inhibiteurs calciques peuvent provoquer des télangiectasies en zones photoexposées, notamment au visage, régressant incomplètement à l'arrêt du traitement. Les plus concernés sont les dihydropyridines (décrites sous amlodipine et nifédipine).

Figure 18 – Télangiectasies sous inhibiteur calcique [12]

## 5.8. LES PRINCIPAUX SYMPTÔMES LORS D'UNE RÉACTION PHOTOTOXIQUE [30]

| Principaux symptômes cutanés phototoxiques | |
|---|---|
| **Réactions cutanées** | **Photosensibilisants** |
| Picotement et brûlure durant l'exposition<br>Erythème immédiat<br>Erythème parfois retardé ou hyperpigmentation | Goudrons, colorants anthraquinoniques, amiodarone, chlorpromazine |
| Réaction type coup de soleil intense | Quinolones |
| | Chlorpromazine |
| | Amiodarone |
| | Hydrochlorothiazide |
| | Quinidine |
| | Tétracyclines |
| Erythème tardif<br>Phlyctènes à doses plus élevées<br>Hyperpigmentation à doses faibles | Psoralènes et végétaux |
| Vulnérabilité accrue de la peau<br>Phlyctène comme après un traumatisme (pseudoporphyrie) | Acide nalidixique |
| | Furosémide |
| | Tétracyclines |
| | Naproxène |
| | Amiodarone |

# LA PHOTOALLERGIE [11] [79]

## 1. CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

L'agent photosensibilisant devient un allergène sous l'influence, le plus souvent, des UVA. Le déclenchement de la photoallergie est indépendant de la dose de produit administré et de la dose de rayonnement reçue. La gravité de la photoallergie peut naître soit de l'intensité de la réaction soit du fait de son évolution.

## 2. L'ÉVOLUTION

Les lésions initialement localisées aux parties découvertes peuvent s'étendre secondairement aux zones protégées si l'éviction du photoallergène n'a pas été réalisée. L'évolution est longue, sans hyperpigmentation résiduelle, mais la dermatose s'aggrave à chaque réintroduction avec un seuil de déclenchement de plus en plus faible.

Une réaction photoallergique peut persister anormalement, on parle de photosensibilisation persistante dont l'évolution sera finalement favorable. En revanche, si elle persiste au-delà d'un an, une évolution vers le tableau de dermatite actinique chronique (dont nous parlerons plus tard) doit être redoutée.

## 3. L'ÉPIDÉMIOLOGIE

L'éruption ne survient que chez les sujets préalablement sensibilisés ; cette réaction sera donc plus rarement observée puisqu'elle dépend de la susceptibilité du patient. Il n'y a pas si longtemps, on pensait que tout le monde était égal face à la photoallergie. On sait actuellement qu'il peut y avoir certaines prédispositions, quoique celles-ci ne soient pas objectivables de façon routinière. Certains patients cumulent un nombre impressionnant de sensibilisations différentes laissant supposer l'existence d'un terrain particulièrement propice au développement d'allergies.

Connaître la prévalence est difficile car cela impliquerait la détection de tous les cas de photoallergie ; or on peut supposer une sous-détection massive. Un grand nombre de personne se savent allergiques suite à une première réaction sans jamais faire de tests épicutanés. **[56]**

## 4. LA PHYSIOPATHOLOGIE [4][12]

La photoallergie est une réaction photo-immunologique qui fait intervenir le système immunitaire cellulaire du patient, car il s'agit d'une hypersensibilité retardée. Les lésions se manifestent sous la forme d'un eczéma ou d'une urticaire mais le processus physiopathologique est différent. Le phénomène nécessite plusieurs étapes :

### 4.1. LA PHASE DE SENSIBILISATION

La sensibilisation du sujet à lieu au cours du premier contact : lorsque pour la première fois la combinaison entre le produit chimique et les photons s'effectue pour rendre le produit photo-allergisant. Cette phase dure 10 à 15 jours et est cliniquement asymptomatique.

Le produit sensibilisant exogène est un haptène, c'est à dire une substance non immunogène par elle-même. Il pénètre dans la peau, où sous l'effet des rayons solaires il se transforme en un allergène complet. L'allergène est pris en charge par les cellules de Langerhans (cellules dendritiques) de l'épiderme.

Les cellules de Langerhans subissent alors des modifications cellulaires et membranaires pour exprimer à leur surface un récepteur à la chimiokine : le MIP-3bêta. Ce récepteur leur permet de traverser la membrane basale, de migrer à travers le derme et enfin de se diriger vers des ganglions lymphatiques. Pendant cette migration, les cellules subissent une maturation qui les rend capables d'activer des lymphocytes T "naïfs". Les cellules de Langerhans matures présentent l'haptène :

- aux lymphocytes T CD8+ après avoir associé l'haptène avec des molécules HLA de classe I
- aux lymphocytes T CD4+ après avoir associé l'haptène avec des molécules HLA de classe II

Les lymphocytes T sont activés par leur récepteur (TCR) avec le complexe haptène-peptide/molécule du CMH, puis ils prolifèrent et se différencient en LT effecteurs et en LT "mémoires" circulants qui vont pouvoir retourner vers l'épiderme.

### 4.2. LA PHASE DE DÉCLENCHEMENT

Le déclenchement effectif de la réaction allergique, avec l'apparition des manifestations cutanées, aura lieu ensuite si l'on réintroduit le même produit de nouveau sous l'action des irradiations UV, chez un sujet préalablement sensibilisé. Le produit sera de nouveau actif et provoquera une réaction après un temps de latence d'au moins 48 heures (délai de mise en jeu du système immunitaire).

La prise en charge de l'haptène par les kératinocyteset/ou les cellules de Langerhans induit la production de cytokines et chimiokines qui permettent le recrutement dans le derme des lymphocytes T CD4+ et CD8+ " mémoires ". Les lymphocytes T CD8 jouent un rôle effecteur essentiel dans le déclenchement des lésions alors que les lymphocytes T CD4 sont doués de propriétés régulatrices aboutissant à la résolution de l'inflammation. Les lymphocytes T CD8 exercent leur activité cytotoxique en détruisant les kératinocytes par apoptose, et sont responsables des lésions.

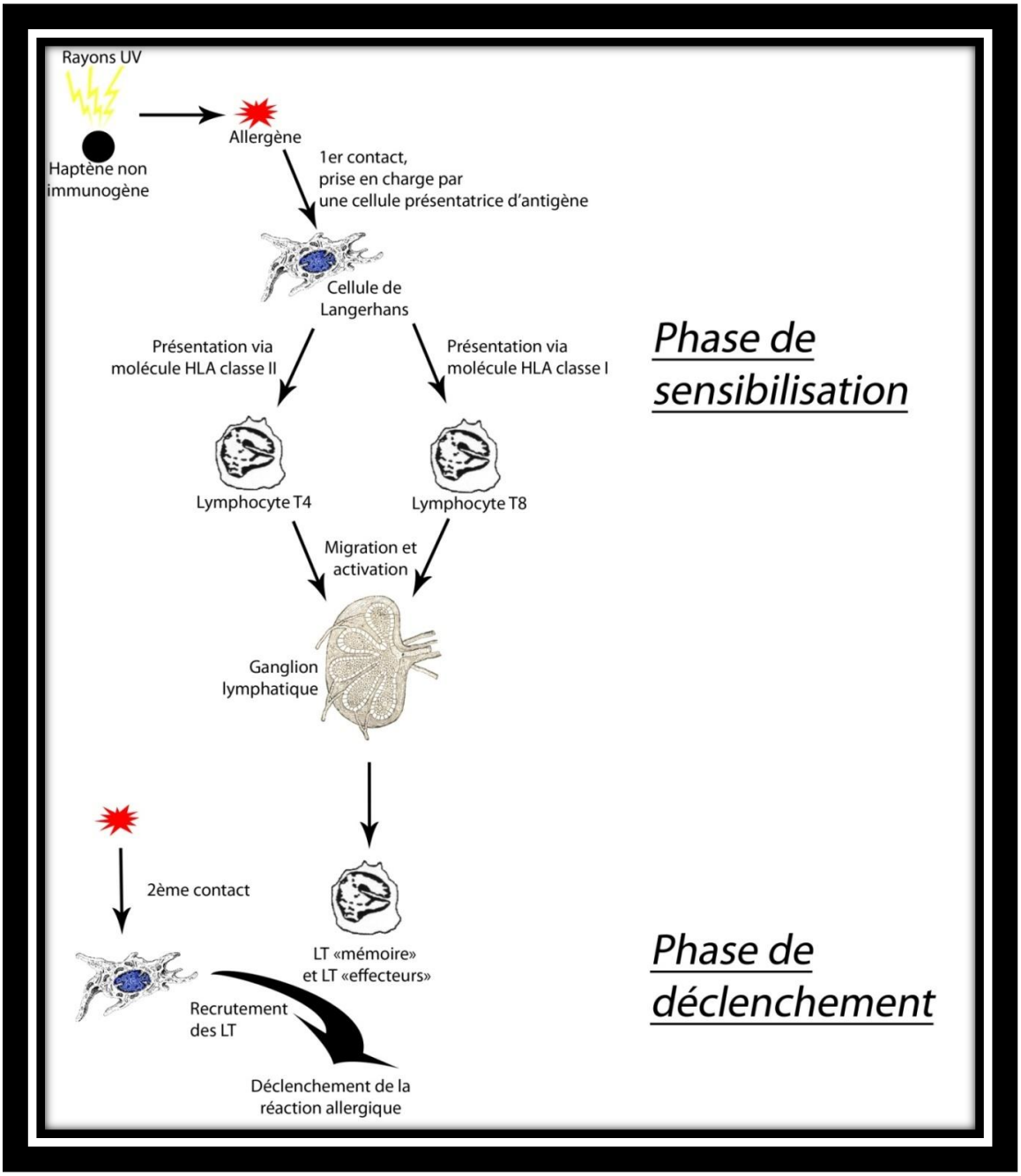



Figure 19 – Réaction d'hypersenibilisation [80]

## 5. LES ASPECTS CLINIQUES [11] [12] [30]

D'une manière générale, les lésions induites par les photoallergies sont plus polymorphes que celles provoquées par les phototoxicités.

### 5.1. L'ECZÉMA DES PARTIES DÉCOUVERTES

L'expression clinique la plus typique d'une photoallergie est l'eczéma aigu classique. L'eczéma se caractérise par un érythème avec vésicules, bulles et prurit intense. Il est à noter que contrairement à la phototoxicité, les lésions peuvent déborder des zones photoexposées, parfois largement. Le prurit et l'absence de fièvre sont des éléments en faveur du diagnostic d'eczéma ou de photoallergie.

Figure 20 – Eczéma par photoallergie [12]

Au plan histologique, il y a présence d'un infiltrat lymphocytaire dermique d'autant plus dense que l'évolution est prolongée. L'évolution habituelle est prolongée avec persistance de lésions longtemps après l'accident aigu malgré la suppression des expositions et de la prise médicamenteuse.

Lorsque l'évolution dépasse 2 mois sans atteindre 1 an après l'arrêt du traitement, on parle de photosensibilisation persistante avec une évolution qui est finalement favorable. Si la photosensibilité dépasse 1 an, on peut redouter une évolution vers le tableau de dermatite actinique chronique.

### 5.2. ÉRUPTIONS LICHENOÏDES

Elles se présentent sous forme de papules violines strictement localisées sur les parties découvertes avec une image de lichen plan. Cet aspect a été décrit avec l'hydrochlorothiazide, la quinine, la quinidine, la chloroquine, l'isoniazide et l'énalapril.

Figure 21 – Éruptions lichenoïdes sous hydrochlorothiazide [12]

## 5.3. LES LÉSIONS URTICARIENNES OU ÉRYTHÈME POLYMORPHE

Elles ont également été rapportées tant après une prise systémique que par photoallergie de contact.

## 5.4. LES ECZÉMAS PHOTOAGGRAVÉS

Il s'agit de patients atteints d'une sensibilisation de contact connue qui, secondairement, se complique d'accidents photoallergiques. On note alors une exacerbation ou une persistance des lésions sur les parties photoexposées alors même que les lésions initiales liées au contact sensibilisant ont disparu. Ce type d'accident a été rapporté avec les phénothiazines, les antiseptiques dérivés des salicylanilides halogénés ainsi que les métaux comme le cobalt.

## 5.5. LA DERMATITE ACTINIQUE CHRONIQUE - DAC [11] [28]

Cette pathologie peu fréquente peut être secondaire à une photoallergie chronique à allergène authentifié : on parle de photosensibilité rémanente. L'affection se présente au début comme un eczéma subaigu ou lichénifié sur les zones exposées à la lumière ; au fil des mois (ou des années) la photosensibilité s'aggrave, l'eczéma déborde alors sur les zones couvertes pouvant au maximum conduire à une érythrodermie. Le lien avec la lumière devient peu à peu moins évident avec persistance des lésions l'hiver, bien que l'aggravation estivale soit toujours manifeste. Les lésions sont alors faites de placards infiltrés avec de grosses papules conduisant à un faciès léonin et globalement l'aspect évoque fortement le lymphome cutané. Le prurit est véritablement féroce. Au cours de l'évolution, on note aussi des zones d'hyperpigmentation et d'hypopigmentation, des lésions purpuriques, des dystrophies unguéales et une perte des sourcils et des cheveux.

La dermatite actinique chronique est certainement la photodermatose la plus grave, par la sévérité de la photosensibilité et le risque d'évolution vers des syndromes lymphoprolifératifs. On entend sous ce terme de DAC une photodermatose :

- peu fréquente
- atteignant le sujet d'âge moyen ou le sujet âgé
- à prédominance masculine nette
- se manifestant par un érythème persistant du visage avec une photosensibilité très nette
- d'évolution chronique
- avec des antécédents personnels fréquents, mais non constants, d'atopie, d'allergies et de photoallergies de contact
- touchant particulièrement les travailleurs d'extérieurs (jardiniers…).

Figure 22 – Expression clinique d'une DAC **[12]**

# LES DIFFÉRENCES PHOTOTOXICITÉ/PHOTOALLERGIE

| | Phototoxicité | Photoallergie |
|---|---|---|
| Fréquence | • Fréquente - collective | • Rare - individuelle |
| Apparition | • Chez tout le monde<br>• Dose- dépendante (de substance et d'UV)<br>• Rapide : de quelques minutes à quelques heures<br>• Maximale d'emblée | • Chez le sujet préalablement sensibilisé<br>• Pour des doses faibles de substance et d'UV<br>• Temps de latence de 24 à 48h<br>• Augmentation progressive des lésions |
| Mécanisme | • Inflammation<br>• Pas de latence : réaction dès le premier contact | • Immunologique<br>• Phase de latence sans lésion puis phase d'élicitation |
| Acteurs | • Mastocytes<br>• Kératinocytes<br>• Phospholipase A2<br>• Le complément | • Cellules de Langerhans<br>• Lymphocytes<br>• Ganglions lymphatiques |
| Médiateurs | • Anion superoxyde<br>• Histamine et sérotonine<br>• Anaphylatoxines : C3a et C5a<br>• Prostaglandine<br>• Interleukines | • Cytokines<br>• Interleukines |
| Symptômes | • Douleur<br>• Brûlure<br>• Œdème | • Prurit |
| Lésions cliniques | • Strictement limitées aux zones photoexposées<br>• Erythème avec picotement/brûlure<br>• Coup de soleil exagéré<br>• Hyperpigmentation<br>• Bulles post-traumatiques | • Débordantes des zones photoexposées.<br>• Bords émiettés<br>• Aspect d'eczéma aigu<br>• Eruption lichénoïde → papules violines |
| Evolution | • Decrescendo<br>• Favorable | • Crescendo<br>• Aggravation à chaque réintroduction |
| Réactions croisées | • Non | • Oui |

[91] [92] [107]

# DIAGNOSTIC [52] [57] [79]

Le diagnostic est uniquement clinique et fait appel à la notion d'imputabilité, c'est à dire un diagnostic de présomption. Il s'appuie sur un ensemble d'arguments qui constitue la démarche d'imputabilité (ou probabiliste).

L'interrogatoire doit combiner connaissances, perspicacité et imagination. Il représente un élément très important de l'enquête étiologique permettant parfois de suspecter une ou plusieurs molécules et oriente les tests épicutanés. La littérature, les bases de données, les livres spécialisés et les centres anti-poisons sont également des sources d'information lors de l'investigation.

Le diagnostic final sera posé seulement par le médecin. Cependant le pharmacien d'officine est souvent le premier intervenant devant les interrogations du patient, il devra alors savoir poser les bonnes questions afin de pouvoir reconnaître la photosensibilisation et orienter au mieux le patient.

Les éléments importants à rechercher sont:

## 1. LA TOPOGRAPHIE INITIALE

Les lésions siègent électivement sur les zones exposées au soleil. La topographie va dépendre du mode d'introduction de la substance photosensibilisante.

- Pour un topique : Les lésions sont localisées là où a été appliquée la substance photosensibilisante. Par exemple, une photosensibilisation à une crème de jour va se manifester uniquement par des lésions du visage. Une photosensibilisation à une pommade anti-inflammatoire va entraîner des lésions au niveau de l'articulation traitée.

- Pour une prise systémique : La substance photosensibilisante va se répartir d'une façon uniforme sur l'ensemble du tégument. Toutes les zones exposées au soleil seront simultanément atteintes avec quelques variations dans l'intensité des lésions du fait de l'incidence des rayons solaires. La topographie va donc dépendre de l'habillement du sujet. Chez un sujet en tenue de plage, l'éruption sera plus étendue.

Habituellement les zones atteintes sont le visage (nez, front, pommettes avec respect relatif des plis), le décolleté, la nuque, le dos des mains et les avant-bras. Quelques signes aident au diagnostic :

- Peau saine sous la montre
- Signe de la casquette

- Respect du fond des plis
- Marque des bretelles de vêtements

## 2. LES CIRCONSTANCES DE DÉCLENCHEMENT

L'interrogatoire du patient est un élément clé dans le diagnostic d'une photosensibilisation car les lésions cutanées apparaissent dans des circonstances bien particulières que le patient aura lui-même remarqué. Le rôle déclenchant des expositions solaires devient alors souvent évident. Il faut faire préciser les activités (jardinage, bricolage, menuiserie, peinture, l'environnement professionnel, domestique ou de loisir) ayant eu lieu quelques heures ou jours avant le début des lésions.

Souvent le rôle déclenchant du soleil est sous-estimé par le patient, notamment par temps nuageux ou lorsqu'il se croit protégé par une vitre. Cependant la persistance des lésions en période hivernale doit soit mettre en doute le diagnostic, soit faire rechercher une dermatite actinique chronique. En effet, les variations saisonnières d'une éruption peuvent être estompées en cas d'extrême photosensibilité.

## 3. L'ASPECT DES LÉSIONS

La distinction entre une réaction de phototoxicité et de photoallergie est en réalité beaucoup plus difficile à faire sur le terrain en visuel. Au bout d'un certain temps d'évolution, les érythèmes phototoxiques se compliquent souvent d'un eczéma trompeur ; de plus, beaucoup de substances photosensibilisantes peuvent alternativement provoquer des réactions de phototoxicité ou de photoallergie.

## 4. LA CHRONOLOGIE

La chronologie de l'accident peut être représentée par :

- le délai entre l'introduction de la substance et la réaction,
- l'évolution des lésions au cours du temps et à l'arrêt du traitement,
- le délai de réapparition après une réintroduction,
- l'évolution pendant les week-ends, les vacances ou d'éventuels arrêts de travail....

## 5. L'IDENTIFICATION DU PHOTOSENSIBILISANT

### 5.1. EN CAS DE PHOTOSENSIBILISATION DE CONTACT

L'identification de la substance responsable sera plus facile pour le praticien dans ce cas. Grâce à un interrogatoire structuré, on recherchera dans un premier temps tous les médicaments topiques utilisés par le patient, puis seront répertoriés les cosmétiques et les plantes. Si l'interrogatoire ne permet pas d'identifier formellement la substance responsable de la photosensibilisation, on doit avoir recours à des photopatch-tests.

### 5.2. EN CAS DE PHOTOSENSIBILISATION SYSTÉMIQUE

L'identification de la substance responsable est beaucoup plus difficile. Il faut répertorier tous les médicaments pris par le patient, leur posologie et leur date d'introduction. La liste établie permettra d'individualiser tous les médicaments appartenant à des classes potentiellement photosensibilisantes. Si l'interrogatoire ne permet pas d'identifier formellement la substance responsable de la photosensibilisation, on peut également avoir recours à des photopatch-tests.

## 6. LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

L'eczéma de contact aéroporté est le diagnostic le plus difficile à différencier de la photosensibilisation. Le classique respect du triangle sous-mentonnier et des plis rétro-auriculaires n'est pas toujours évident après quelques jours d'évolution ou difficile à retrouver à l'interrogatoire d'un patient guéri.

D'autres dermatoses peuvent présenter une photoaggravation : eczéma atopique, lupus érythémateux.... Il existe également les photodermatoses endogènes qui présentent une atteinte des zones photoexposées avec un rôle déclenchant des UV ou du soleil. Lorsque le diagnostic n'est pas évident, l'exploration photobiologique est demandée.

## 7. L'EXPLORATION PHOTOBIOLOGIQUE [43]

### 7.1. DEM – TEST DE SAIDMAN [12]

Le test de Saidman consiste à calculer les doses érythémateuses minimales en UVB (DEMB) ; les plus petites doses lumineuses capable d'induire un érythème visible sur toute la surface d'irradiation, 24 heures après l'irradiation. Cela permet de quantifier la sensibilité actinique de l'individu en fonction de son phototype. On observe une diminution de la DEM d'autant plus grande que l'affection est sévère.

On détermine les DEMB 24h après l'irradiation. La DEM est normale dans la plupart des photodermatoses, alors que pour les photosensibilisations exogènes on observe une diminution des DEM. L'intérêt majeur de la DEM est d'établir une valeur objective définissant la sensibilité du sujet, utilisable pour l'évolution des explorations biologiques.

### 7.2. PHOTOTEST [12]

Il s'agit de la reproduction expérimentale des lésions, soit avec la lumière seule (lorsque l'origine est endogène), soit après ingestion d'un médicament systémique. Ce test est surtout utilisé pour confirmer les urticaires solaires et est habituellement effectué sur une surface de 20 à 25 $cm^2$.

Figure 23 – Expression clinique d'un phototest sur la partie exposée [12]

Il s'agit de la reproduction expérimentale d'une réaction de photosensibilisation exogène par les photoépidermotests. Ils sont très utiles pour déterminer si un médicament est bien responsable du développement d'une toxidermie par photosensibilisation. Leur positivité signe pratiquement l'imputabilité du médicament dans la photoallergie constatée. [1]

### 7.3.1. Indication

Les photopatch-tests (PPT) font partie de toute exploration photodermatologique, mais ils viennent aussi compléter utilement l'exploration allergologique. Ils sont indispensables pour le diagnostic de certitude du photoallergène (plus rarement du phototoxique) incriminé et conditionnent souvent l'éviction efficace. Ils doivent être orientés par l'interrogatoire et l'examen clinique.

Toute dermatose des parties photoexposées, faisant suspecter le rôle du soleil dans sa survenue, justifie la pratique de PPT, en particulier dans la recherche d'une photoallergie médicamenteuse. Il convient toutefois de distinguer l'eczéma photoallergique de l'eczéma de contact aéroporté, ce qui n'est pas toujours facile. Des patch-tests (PT) avec d'éventuels aéroallergènes s'avèrent souvent utiles.

Le rôle du soleil n'est cependant pas toujours évident et le patient ne le mentionne pas systématiquement. Les UVA passent au travers des nuages et du verre des vitres, il suffit d'une faible exposition pour déclencher une réaction photoallergique. C'est donc souvent par l'interrogatoire que l'on retrouve l'utilisation d'un produit connu pour être photosensibilisant, ce qui conduit à la pratique des PPT.

Les PPT se pratiquent également devant un eczéma du visage pour lequel l'exploration allergologique n'a rien trouvé. Il est important dans cette situation de tester les produits cosmetiques utilisés par le patient et de les exposer aux UV.

### 7.3.2. La technique

La technique est identique à celle des patch-tests (PT) qui consiste à poser dans le dos, sous un matériel adapté, les substances à tester. Il est habituel et préférable d'utiliser pour les PPT un matériel entièrement opaque à la lumière : les cupules en aluminium des Finn Chambers® répondent tout à fait à cette exigence. Les cupules sont disposées 24h sur la peau du patient pour obtenir une concentration cutanée adéquate. La peau doit être indemne de lésions cutanées et ne pas avoir été

exposée au soleil dans le mois précédent : ils doivent donc être réalisés à distance de la réaction de photosensibilité. Puis les cupules sont retirées et la région à tester est exposée à un rayonnement.

### 7.3.3. Le matériel

Divers matériels peuvent être utilisés pour réaliser l'exposition aux UV.

- ➔ Les centres bien équipés ayant un laboratoire de photobiologie utilisent le simulateur solaire. Cet appareil produit un rayonnement proche du véritable spectre solaire. Le plus utilisé est le Dermolum™ qui comporte une lampe à arc dans le xénon et des filtres qui éliminent les UVC et les IR. Ces appareils performants sont coûteux et réservés à certains centres hospitaliers.
- ➔ L'exposition aux UV peut aussi être effectuée à l'aide des tubes fluorescents utilisés en photothérapie :
- le PUVA 800 de Waldmann™ délivrant des UVA
- l'UV 801BL de Waldmann™ délivrant des UVB large spectre.
- ➔ Les UVA haute pression peuvent aussi être utilisés. Ils ont l'avantage de réduire le temps d'exposition des PPT.
- ➔ Une cabine de PUVAthérapie peut faire également l'affaire pour une exposition aux UVA.

Dans tous les cas, il est recommandé de limiter l'exposition à la zone à tester, en couvrant le reste du tégument de tissu opaque aux UVB et aux UVA.

### 7.3.4. La réalisation

Idéalement, les substances à tester sont posés en trois exemplaires :

- l'un sert de témoin : il ne sera pas exposé,
- l'un est exposé aux UVA à une dose conventionnelle de 5mJ/cm$^2$ (minimise la survenue de réactions phototoxiques),
- le dernier est exposé aux UVB, à une dose équivalente à 0,75 DEM, **ou** au spectre total, ce qui permet d'éviter qu'un érythème solaire ne vienne gêner la lecture des tests.

L'exposition aux UV se fait habituellement 24 heures après la pose des cupules contenant la substance. Récemment, une étude anglaise [9] semble démontrer que l'exposition aux UV 48 heures après la pose permet de retrouver plus de tests positifs que lorsqu'elle est faite à 24 heures.

### 7.3.5. La lecture et la cotation

La première lecture se fait à 48 ou 72 heures et à 96 heures pour la seconde, parfois à 7 jours pour certains allergènes comme les corticoïdes **[59]**. Il est recommandé de faire également une lecture précoce dans les minutes qui suivent l'exposition car certains allergènes peuvent être responsables d'une urticaire de contact photodéclenchée.

La réaction de photosensibilisation ne se produit que sur le PPT et non sur le PT témoin. La distinction entre réaction photoallergique et phototoxique n'est pas toujours facile. Théoriquement, la réaction phototoxique donne un érythème à type de « coup de soleil » qui s'atténue avec le temps, alors que la réaction photoallergique est un eczéma avec des vésicules qui persiste et parfois s'étend.

La cotation pour la lecture des PPT est celle de *l'International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) :

+ : Réaction faiblement positive : érythème et infiltration discrète (intérêt d'une lecture plus tardive),

++ : Réaction fortement positive : érythème, infiltration, vésicules

+++ : Réaction violemment positive : vésicules coalescentes aboutissant à une bulle

- : Réaction négative : peau normale

IR : Réaction d'irritation

Figure 24 – Résultat clinique après un photopatch test sur le haut du dos **[6]**

### 7.3.6. Les allergènes

Comme pour l'exploration allergologique, il est habituel d'utiliser une « batterie standard » de photoallergènes, régulièrement mise à jour. Jusqu'aux années 1980, la technique des photopatch-tests n'était pas standardisée et variait selon les pays et les laboratoires **[18] [58]**. En 1991, la Société Française de Photodermatologie s'est proposé de standardiser la batterie des photopatch-tests. Ainsi une batterie a été sélectionnée et envoyée à tous les membres des centres de photobiologie de France. L'étude des photopatch-tests a permis d'uniformiser la méthodologie, de faire le point sur la fréquence des photoallergènes testés et de mettre en évidence de nouveaux photoallergènes.

La dernière édition française, proposée par la Société Française de Photodermatologie, comporte 32 allergènes appartenant aux antiseptiques, aux cosmétiques, aux végétaux, aux médicaments et surtout, pour plus de la moitié, aux filtres solaires UVB, UVA ou large spectre. Ces allergènes sont standardisés et font partie des allergènes commercialisés, mais en pratique il est difficile de tout tester, car cela fait déjà 96 patchs à poser ! De plus, il est évidemment très utile d'ajouter d'autres allergènes retrouvés sur les données de l'interrogatoire et/ou les produits utilisés par le patient.

Il est donc souvent plus rentable de privilégier initialement une approche ciblée. L'exposition aux UVB est moins utile car les photoallergènes réagissent le plus souvent avec les UVA. Certains ont démontré qu'il n'y avait pas de réactions positives en UVB qui ne le soient aussi en UVA.

**Tableau 10.I** Batterie standard de la Société française de photodermatologie.

| | |
|---|---|
| **Antiseptiques** | Triclosan (Irgasan DP 300) 2 % vaseline<br>Tétrachlorosalicylanilide 0,1 % vaseline<br>Tribromosalicylanilide 1 % vaseline<br>Hexachlorophène 1 % vaseline<br>Bithionol 1 % vaseline<br>Fentichlor 1 % vaseline |
| **Cosmétiques** | Fragrance mix 8 % vaseline (cinnamic alcohol, cinnamic aldéhyde, hydroxycitronellal, eugénol, isoeugénol, géraniol, oak moss absolue, amylcinnamaldéhyde)<br>Musc ambrette 5 % vaseline<br>6-méthylcoumarine 1 % vaseline |
| **Végétaux** | Acide usnique 0,1 % vaseline<br>Oak moss absolute 2 % vaseline ou lichen mixture 16 % vaseline<br>Lactone mix 0,1 % vaseline<br>Frullania dilatata |
| **Médicaments** | Prométhazine 1 % vaseline<br>Chlorpromazine 0,1 % vaseline<br>Sulfanilamide 5 % vaseline<br>Quinidine 1 % vaseline<br>Kétoprofène 1 % |
| **Filtres solaires UVB** | PABA (acide para-aminobenzoïque) 10 % vaseline<br>Escalol 507 (2-éthylhexyl-4-diméthyl-aminobenzoate) 10 % vaseline<br>Parsol MCX (2-éthylhexyl paraméthoxycinnamate) 10 % vaseline<br>Isoamyl P méthoxycinnamate 10 % vaseline<br>Eusolex 6300 (4-méthylbenzylidène camphre) 10 % vaseline<br>Octylsalicylate 5 % vaseline<br>Octyltriazone 10 % vaseline |
| **Filtres solaires UVA** | Parsol 1789 (butylméthoxydibenzoylméthane) 10 % vaseline |
| **Filtres solaires large spectre** | Eusolex 4360 (oxybenzone) 10 % vaseline<br>Mexénone (2-hydroxy-méthoxyméthylbenzophénone) 10 % vaseline<br>Benzophénone-4 10 % vaseline<br>Eusolex 232 (2-phényl-5 benzymidazol sulfonique acide) 10 % vaseline<br>Octocrylène 10 % vaseline<br>Drométrizole trisiloxane 10 % vaseline |

Figure 25- La batterie standard de la société française de photodermatologie [77]

### 7.3.7. Les principaux effets secondaires des tests

Ils sont en relation avec une toxicité directe du produit (ulcération) ou avec une sensibilisation induite par le test.

### 7.3.8. Résultats [39]

La pertinence d'un test positif doit toujours être discutée. Le test positif observé peut expliquer la poussée actuelle, mais aussi témoigner d'une sensibilisation ancienne sans rapport avec les lésions récentes. Il existe :

- des faux-positifs : principalement avec des réactions d'irritation ou en raison d'une sensibilisation antérieure,
- des faux-négatifs : venant d'une faible réactivité cutanée, d'une trop faible concentration de la substance testée ou d'une longueur d'onde inadaptée.

Il existe des sensibilisations de groupe, attribuables à deux ou plusieurs allergènes ayant des groupements chimiques en commun. Ces réactions croisées expliquent la possibilité de récidives malgré l'éviction du produit.

## 7.4. PHOTOTEST SYSTÉMIQUE

Cette méthode est utile pour mettre en évidence une photosensibilisation systémique, quelque soit le mécanisme (toxique ou allergique). Il s'agit de réintroduire la molécule supposée responsable (souvent à des doses plus élevées que la posologie habituelle) et de comparer le DEMA et DEMB avant et après cette réintroduction. Le test sera positif si la diminution de la DEM est significative.

# CHAPITRE 3 :

# LA PRISE EN CHARGE

# CONDUITE A TENIR [8]

La conduite à tenir devant une toxidermie par photosensibilisation doit suivre les étapes suivantes :

**1.** Le conseil ne doit pas être donné par téléphone. Tout patient ayant une toxidermie doit être examiné pour permettre la description de la réaction et en faire une photographie. Les lésions et le type de photosensibilisation doivent être précisés, ainsi que l'extension des atteintes cutanées.

**2.** La recherche de signes de gravité de l'accident iatrogène. En cas d'angiœdème, d'asthme ou de chute tensionnelle, une hospitalisation est indispensable. Devant une éruption érythémateuse, les signes de gravité à rechercher sont une extension de plus de 60 % de la surface corporelle et une fièvre supérieure à 38,5 °C.

**3.** La réalisation du diagnostic, avec les axes d'investigation développés dans la partie « diagnostic » ci-dessus. Une chronologie de tous les traitements est à effectuer : les médicaments pris dans les semaines précédant l'éruption avec leur date de début et d'arrêt de prescription. Il faut rechercher les prises oubliées, y compris pour les médicaments usuels ou supposés être sans effet secondaire. Il ne faut pas éliminer un médicament sous prétexte qu'il avait été supporté antérieurement.

**4.** L'éviction. Le diagnostic posé, il faut interrompre tous les médicaments qui peuvent être imputables au déclenchement de la photo-toxidermie. Un retard d'éviction peut entraîner une gravité accrue de la réaction en cas de réexposition et de photoallergie.

**5.** La déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance doit être faite. L'acteur de santé ayant constaté l'effet indésirable doit rédiger une notification spontanée au CRPV auquel il est rattaché.

**6.** Des consignes écrites sont données au patient vis-à-vis des classes médicamenteuses suspectes qui lui sont contre-indiquées jusqu'à la poursuite du bilan. En général, il est conseillé de supprimer toutes les classes auxquelles appartiennent les médicaments suspectés afin d'éviter les réactions croisées.

**7.** Il faut rappeler au patient de conserver le(s) médicament(s) responsable(s) car ils pourront être utiles si des investigations sont réalisées ultérieurement. Ils permettront par ailleurs de savoir précisément quelle forme ou quel générique avait été pris lors de la photosensibilisation.

**8.** La programmation d'un bilan dermato-allergologique pour aboutir à des conseils précis vis-à-vis des molécules contre-indiquées de façon définitive et de celles qui pourront être prises en remplacement.

Maintenant que les axes de la prise en charge sont posés nous allons développer plus précisément les points suivants :

- le traitement de l'effet indésirable avec l'attitude à adopter devant le principe d'éviction,
- le traitement des lésions elles-mêmes,
- la photoprotection artificielle,
- l'éducation thérapeutique du patient avec la prévention et l'information,
- la déclaration au centre de pharmacovigilance.

# LE TRAITEMENT [12] [74] [87]

## 1. L'EVICTION MEDICAMENTEUSE

Pour qu'une réaction de photosensibilisation exogène cutanée se produise, trois étapes sont nécessaires :

- La substance photosensibilisante doit atteindre les cellules viables de la peau,
- La lumière, de longueur d'onde appropriée, doit pénétrer dans la peau suffisamment profondément pour rencontrer ladite substance,
- Les photons lumineux doivent être absorbés par le photosensibilisant.

Seule la suppression de l'un de ces éléments entraînera une guérison. Pour objectiver une diminution de la photosensibilité, il est nécessaire de déterminer la DEM avant l'arrêt du médicament puis à distance.

L'éviction de l'agent photosensibilisant est la démarche la plus appropriée, car il est beaucoup plus difficile de contrôler l'énergie rayonnante. Cependant même si l'éviction du médicament responsable entraîne une guérison, elle doit tout de même se réfléchir au cas par cas puisque le praticien doit tenir compte de plusieurs paramètres :

### 1.1 LA FORME GALENIQUE ET LA PHARMACOCINETIQUE

S'il s'agit d'une photosensibilisation de contact, le mode de pénétration transcutané de la molécule doit être connu. L'arrêt de tout topique jusqu'à la réalisation des photopatch-tests est préconisé.

S'il s'agit d'une photosensibilisation systémique, il faut tenir compte de la demi-vie d'élimination et de la distribution intratissulaire de la molécule, pour prévoir le temps pendant lequel il existe une concentration (sanguine et cutanée) susceptible d'être activée par une photoexposition.

De plus la réponse clinique est également conditionnée par l'affinité élective du photosensibilisant pour un type cellulaire :

- une réaction inflammatoire associée à une préférence pour les kératinocytes ou pour les mastocytes,
- une réaction pigmentaire lorsque l'affinité prédomine pour les mélanocytes.

Le traitement par un topique s'interrompt plus aisément qu'un traitement per os, mais dans tous les cas la photosensibilité ne diminue pas immédiatement après l'arrêt du médicament suspect. En effet, il existe habituellement un décalage entre l'amélioration clinique ressentie par le patient et la normalisation des DEM. La photosensibilité peut persister plusieurs semaines après l'éviction et même être réactivée à distance sans réintroduction du médicament.

## 1.2 L'OBJECTIF THERAPEUTIQUE DU TRAITEMENT

L'arrêt de la molécule suspectée ne doit pas mettre en danger la santé du patient. Il faut pouvoir remplacer la molécule suspecte par un médicament d'une autre classe pharmacologique. Cela demande une collaboration étroite entre spécialistes car certains médicaments sont difficiles à intervertir sans risque. Cependant lorsque le médicament est indispensable et que le tableau n'est pas considéré comme grave, il peut être poursuivi avec les mises en garde et précautions d'emploi données au patient.

Si le médicament responsable n'a pas été identifié ou si plusieurs médicaments sont suspects, il faut réaliser l'éviction successive des divers médicaments, toujours avec la collaboration des médecins prescripteurs.

## 1.3 LE TYPE DE PHOTOSENSIBILITE EN CAUSE :

### 1.3.1. Réaction de photoallergie

En cas de photoallergie avérée, la suppression du médicament incriminé est indispensable car l'éruption va non seulement s'étendre aux zones couvertes, mais peut également se reproduire malgré une faible posologie et un faible ensoleillement, voire même en l'absence du médicament. L'évolution vers la DAC est également à craindre.

### 1.3.2. Réaction phototoxique

Une réaction phototoxique est quand à elle dose-dépendante : elle nécessite une exposition UV intense et une forte concentration du médicament au niveau de la peau. Le médecin pourra donc diminuer le risque de phototoxicité en réduisant la posologie et en prescrivant le médicament de préférence le soir afin que sa concentration cutanée soit faible le lendemain lorsque la peau sera exposée au soleil.

## 1.4 L'IMPUTABILITE

Il n'existe pas de test in vitro validé dans l'exploration des photosensibilisations. Les tests cutanés relèvent encore du domaine de la recherche clinique et doivent être réalisés dans des services de dermato-allergologie spécialisés dans ces bilans. L'attitude thérapeutique est donc le plus souvent adaptée selon l'imputabilité faible ou forte du médicament, par rapport à la littérature.

- Lorsqu'un médicament a une faible imputabilité avec des PPT négatifs, une réadministration du médicament progressive sous surveillance peut être faite.
- Lorsque le médicament a une imputabilité vraisemblable et que les PPT sont négatifs, deux attitudes peuvent être discutées: soit réaliser un phototest systémique, soit contre-indiquer définitivement le médicament.
- Lorsque le médicament une imputabilité vraisemblable et que les PPT sont positifs, il faut procéder à l'éviction.

Il peut être utile de faire des introductions de médicaments de remplacement. Il s'agit de molécules appartenant à la même classe que celle qui a déclenché l'accident, mais ayant une structure chimique différente, pour éviter au maximum des réactions allergiques croisées. Il sera ainsi possible de contre-indiquer un certain nombre de molécules d'une classe suspecte, mais de trouver une solution de remplacement au sein de la même classe thérapeutique.

# 2. L'EVICTION SOLAIRE

Elle est très contraignante et difficilement réalisable au quotidien. Cependant notons que les réactions photochimiques sont aussi modulées par la pénétration de la lumière dans la peau et par certaines longueurs d'ondes du spectre d'absorption de l'agent photosensibilisant. Les rayonnements sont en grande partie arrêtés par les couches superficielles de l'épiderme et les molécules ne pourront pas être activées in vivo. Cela explique pourquoi la plupart des photosensibilisations médicamenteuses ont un spectre d'action in vivo dans l'UVA.

## 3. LE TRAITEMENT DES LESIONS

La lésion élémentaire sera traitée selon son expression clinique, le plus souvent associée au type allergique ou toxique.

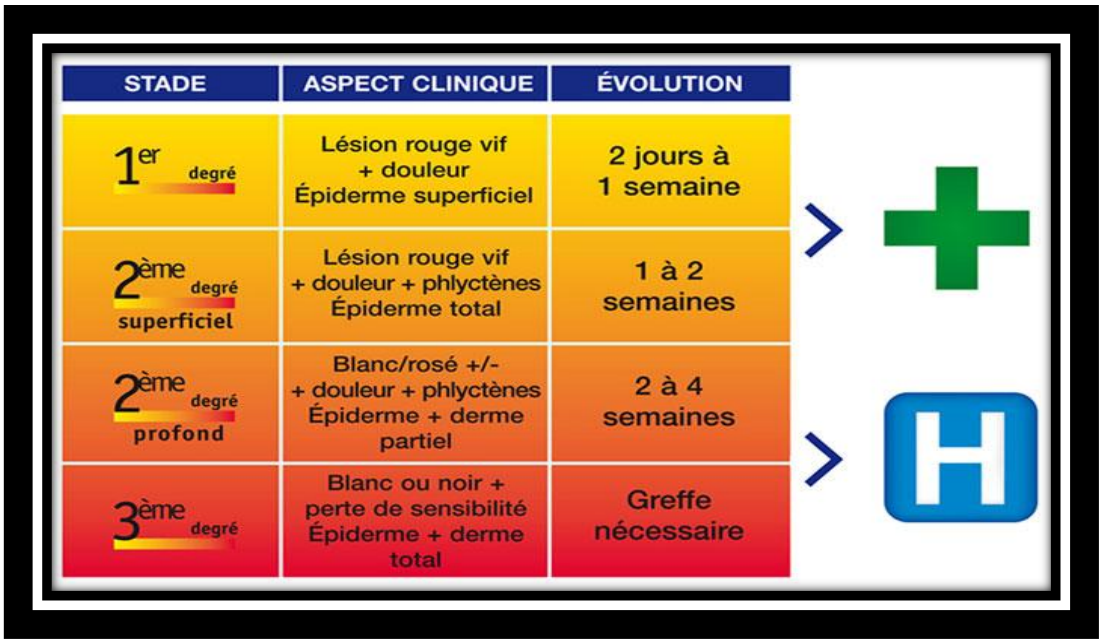
### 3.1. LA LESION PAR PHOTOTOXICITE [76]

Comme vu précédemment, l'aspect clinique le plus habituel d'une réaction par phototoxicité est celui d'une brûlure type coup de soleil plus ou moins sévère. Qu'elles soient bénignes ou plus graves, elles nécessitent une prise en charge adaptée [98]. La complication immédiate est la déshydratation avec risque d'hypotension ; plus la surface corporelle touchée est grande, plus le risque est important. Le risque infectieux peut nécessiter parfois un traitement antibiotique [108] car la cicatrisation est difficile et des soins de plusieurs semaines sont nécessaires. De plus, notons les préjudices fonctionnels et esthétiques. Le pronostic et la prise en charge s'effectuent en fonction de la profondeur de la brûlure.

#### 3.1.1. Profondeur de la brûlure

Simple = superficielle : Seules les couches superficielles sont touchées. On observe une rougeur persistante de la peau et si une cloque apparaît, sa surface doit être inférieure à une demi-paume de la main.

Grave : Il y a atteinte des couches profondes avec présence de plusieurs cloques. La lésion peut prendre un aspect blanchâtre ou noir. Souvent la zone devient insensible au toucher. La localisation particulière des yeux, des mains et du nez rend la brûlure systématiquement grave.



| STADE | ASPECT CLINIQUE | ÉVOLUTION |
|---|---|---|
| 1er degré | Lésion rouge vif + douleur Épiderme superficiel | 2 jours à 1 semaine |
| 2ème degré superficiel | Lésion rouge vif + douleur + phlyctènes Épiderme total | 1 à 2 semaines |
| 2ème degré profond | Blanc/rosé +/- + douleur + phlyctènes Épiderme + derme partiel | 2 à 4 semaines |
| 3ème degré | Blanc ou noir + perte de sensibilité Épiderme + derme total | Greffe nécessaire |

Figure 26 – Profondeur d'une brûlure et conduite à tenir [99]

### 3.1.2. Conduite à tenir

Dans un premier temps faire couler de l'eau selon la loi des trois 15 : eau à 15 degrés, à 15 centimètres de la lésion pendant 15 minutes, puis couvrir la brûlure avec un tissu propre. Dans la mesure du possible il faut respecter la cloque (ne pas la percer) qui joue le rôle de rempart contre l'infection. Si toutefois elle se perce, il faut la désinfecter et il est inutile d'enlever la peau morte si elle ne part pas d'elle même. Les « remèdes de grand-mères » ne font pas partie du protocole de prise en charge des brûlures, et peuvent même être dangereux : donc ne pas utiliser de farine, d'huile, de lait, de beurre, de moutarde…

### 3.1.3. Traitement des brûlures [100]

Lorsqu'un patient se présente à l'officine avec une brûlure à caractères grave, il doit impérativement être redirigé vers l'hôpital pour une prise en charge adaptée.

Si les brûlures sont du premier ou du deuxième degré, le médecin et le pharmacien disposent des médicaments suivants :

- Sérum physiologique et savon antiseptique à appliquer en premier pour nettoyer la brûlure,
- Des antiseptiques non alcoolisés sous forme diluée pour désinfecter la brûlure,
- Les topiques protecteurs pour permettre la cicatrisation et la protection de la brûlure,
- Des antalgiques per os à base d'aspirine, de paracétamol ou d'ibuprofène,

-Des antihistaminiques si présence de prurit (relative à la libération de l'histamine par les cellules touchées).

Dans tous le cas le patient doit être vu par le médecin qui établira la conduite à tenir face à la brûlure et assurera le suivi de la prise en charge.

## 3.2. PHOTOALLERGIE [11] [102]

Les réactions de photoallergie sont moins courantes : elles impliquent une réponse immunologique. Il est donc logique de trouver dans le traitement de ces lésions des antihistaminiques et des immunosuppresseurs.

### 3.2.1. Les antihistaminiques

S'il s'agit d'une réaction photoallergique, il peut s'avérer utile de recourir à des traitements contre l'allergie : les antihistaminiques permettent de diminuer le prurit associé à l'urticaire. Attention cependant à prévenir le patient s'il s'agit d'une molécule provoquant des somnolences.

### 3.2.2. L'Immunomodulation

La physiopathologie de l'affection fait se tourner vers l'immunomodulation : la prescription de dermocorticoïdes en local à titre symptomatique permettra de soulager rapidement le patient (sauf bien sûr en cas de suspicion d'allergie aux corticoïdes !). Mais cette corticothérapie topique se révélera vite inefficace si l'on n'a pas éliminé la substance responsable de la photosensibilisation. Exceptionnellement (car les réactions générales sont rares) et pour une courte durée, on peut avoir recours à une corticothérapie per os.

Les immunosuppresseurs sont utilisés en deuxième ligne lorsque l'affection devient chronique : le patient développe une sensibilité exacerbée et/ou présente un tableau de DAC. Le plus utilisé est l'azathioprine. La ciclosporine s'est aussi montrée intéressante [63] et plus récemment le mycophenolate mofetil [65], ainsi que le tacrolimus en topique ont montré une efficacité [23].

### 3.2.3. Les autres moyens

Les antipaludéens de synthèse, le β-carotène, les cocktails de polyvitamines et les topiques apaisants post-soleil sont peu efficaces.

# LA PHOTOPROTECTION ARTIFICIELLE [47]

La photoprotection en générale désigne tous les moyens, naturels ou artificiels, visant à protéger la peau contre les effets délétères du rayonnement solaire.

La protection naturelle vue ci-dessus est variable selon les individus. Elle dépend essentiellement de la couleur de la peau et des capacités d'adaptation au soleil qui ont servi à justifier le concept relativement flou de « capital soleil » ou de « patrimoine solaire ».

Nous allons développer plus en détail les moyens de protection artificiels existants. La photoprotection artificielle comprend :

## 1. LA PHOTOPROTECTION INTERNE

Son objectif est d'apporter par voie systémique des produits capables de limiter les effets nocifs des UV sur la peau, et ainsi renforcer la photoprotection naturelle. La photoprotection par voie interne a surtout été étudiée chez l'animal et ses applications chez l'homme appartiennent encore au domaine de la recherche. Cette voie est surtout envisagée pour le traitement des photodermatoses endogènes ou idiopathiques, elle n'est pas la mieux adaptée à la prise en charge des photosensibilisations médicamenteuses.

Ces molécules de photoprotection interne reposant sur l'utilisation d'enzymes de réparation de l'ADN, de cytokines ou de substances stimulant la mélanogénèse. Ils font l'objet de nombreux travaux de recherche et auront pour but de bloquer les mécanismes biologiques photoinduits par les UV :

- en provoquant la surexpression des processus biologiques protecteurs endogènes,
- en stimulant l'action des systèmes réparateurs.

De nouvelles stratégies de photoprotection avec les caroténoïdes, les antipaludéens de synthèse, la thalidomide et l'acide para-amino-benzoïque (PABA, Paraminan®) sont également particulièrement étudiés. Les flavanols et ployphénols contenus dans plusieurs aliments joueraient aussi un rôle dans la protection de la peau contre les rayonnements UV dans le cadre d'une consommation régulière. **[71][73]**

## 2. LA PHOTOPROTECTION EXTERNE DITE « PASSIVE » [2] [36]

La meilleure photoprotection reste l'absence d'exposition solaire. Celle-ci étant difficilement gérable au quotidien la photoprotection externe repose sur :

- les vêtements qui constituent un moyen de protection efficace mais trop souvent négligé. L'amélioration de la qualité protectrice vestimentaire est recherchée avec le développement de cosmétotextiles et texticaments.
- les produits antisolaires (PAS) qui s'avèrent très efficaces contre les coups de soleil mais dont l'effet protecteur contre les autres conséquences de l'exposition solaire est moins évident.

### 2.1. LA PHOTOPROTECTION VESTIMENTAIRE [26] [34]

Les vêtements restent le meilleur moyen de photoprotection. Selon la nature des fibres textiles, la technique de tissage, la couleur du vêtement… ils transmettent de 0,1 % jusqu'à 24 % des rayons UV incidents. Ils constituent donc une barrière efficace contre le rayonnement solaire autant sur le plan quantitatif (protection d'autant plus élevée que la surface de peau recouverte est grande) que qualitatif.

#### 2.1.1. Le facteur de protection anti-UV (FPU)

L'efficacité photoprotectrice des fibres est quantifiée à l'aide du sigle FPU. Il permet de classer en catégories de photoprotection les vêtements : le maximum étant de 50 avec un marquage FPU 50. L'évaluation du FPU est réalisée par des méthodes in vitro et/ou in vivo.

Le test in vitro repose sur la spectrophotométrie de transmission et permet d'obtenir une valeur de FPU pour un tissu d'une couleur donnée. Il peut être complété par des mesures du tissu en étirement et/ou en état d'humidification.

La méthode in vivo se fait selon la norme européenne (COLIPA) avec un simulateur solaire standardisé émettant des radiations croissantes d'UVB sur la peau du dos (non protégée et protégée). La valeur du FPU est le rapport de la DEM de la peau protégée par le tissu, sur la DEM de la peau non protégée. Le coût et les difficultés pratiques (utilisation de volontaires) sont les facteurs limitant de cette méthode.

### 2.1.2. Variation du FPU

Les FPU sont très variables : de 2 à 3 pour les collants féminins et supérieurs à 100 pour les jeans. L'intervalle moyen des FPU des fibres textiles va de 20 à 40. La qualité de la protection va dépendre de :

- la nature des fibres : FPU du coton jeans > velours > laine > soie > synthétiques > nylon
- la maille : le FPU augmente plus le tissage est serré ;
- la couleur : pour un même matériel, les couleurs foncées possèdent un FPU deux fois plus élevé que pour les couleurs claires. Le blanc protège contre la chaleur, c'est-à-dire les IR ;
- l'humidité : le FPU diminue quand les tissus sont humides ;
- la porosité : le FPU peut varier de 30 à 40 % en différents endroits pour des tissus ayant un mauvais contrôle de qualité ;
- l'étirement : les variations sont faibles, la plupart des tissus étant difficiles à étirer ;
- le lavage : pour les tee-shirts en coton, le FPU augmente après le premier lavage (de 15 à 35) car l'espace entre les mailles rétrécit ;
- l'exposition à l'eau chlorée peut diminuer le FPU.

### 2.1.3. Les moyens de protections apparentés aux vêtements

Il s'agit d'accessoires faisant partie intégrante de l'habillement : chapeau, gant, foulard, lunette de soleil. Il y a également les accessoires extra vestimentaires dont l'utilisation doit être préconisée le plus largement possible : parasol, ombrelle.

### 2.1.4. La panoplie vestimentaire estivale minimale à recommander

Elle comprend :

- Port régulier d'un tee-shirt ou d'un polo de couleur foncée (FPU supérieur ou égal à 40) avec un tissage serré.
- Port d'un chapeau à bord large qui couvre le visage, le cou et la nuque
- Utilisation de lunettes de soleil anti-UV. Attention il est plus dangereux de porter des lunettes de soleil inefficaces (fantaisie) que ne pas en porter du tout !

Ce sont des topiques composés de principes actifs solubilisés ou dispersés dans un excipient. Leur but est de protéger les structures de la peau contre les effets nocifs du rayonnement solaire. Ainsi, ils multiplient le temps de photoprotection naturelle par un facteur appelé le coefficient de protection.

Les produits de protection solaire (PPS) sont le moyen le plus utilisés par la population en matière de photoprotection. Pendant longtemps leur statut relevait essentiellement de la cosmétique solaire, ayant pour objectif d'éviter les coups de soleil et permettant de mieux bronzer. Aujourd'hui ils gardent leur rôle « anti-coups de soleil » mais visent aussi à ralentir les effets du photovieillessement, réduire les risques de cancers cutanés et prévenir les photosensibilisations. **[83]**

Il existe deux types e PPS : les filtres et les écrans :

### 2.2.1. Les filtres –Les filtres chimiques [64]

Ce sont des substances de synthèse qui absorbent l'énergie lumineuse en fonction de leur spectre d'absorption. Ils agissent comme des chromophores par l'intermédiaire d'un cycle benzène présent dans leur structure. C'est pourquoi les filtres sont progressivement altérés en absorbant les UV à la surface de la peau, et entraînent au mieux une diminution d'efficacité, au pire une photoallergie.

Les filtres chimiques peuvent être à spectre étroit : n'absorbant que les UVB (idéal pour éviter les coups de soleil), ou à spectre large : absorbant les UVB et les UVA. La liste des principales molécules autorisées par la réglementation européenne figure dans le Tableau Filtres UVB et filtres à larges spectre en annexe. La concentration maximale dans le produit fini étant limitée par la législation européenne, il est souvent nécessaire d'associer plusieurs filtres pour couvrir une bande spectrale suffisamment large.

| Les plus employés en Europe | |
|---|---|
| **Les Cinnamates** | • Ils entrent dans la composition de nombreux PPS sur le marché<br>• Efficace, bonne tolérance mais stabilité photochimique médiocre<br>• Souvent en association avec des filtres à spectre plus large ou écrans |
| **Le Benzylidène camphré et ses dérivés** | • Excellent filtre anti UVB : Coefficient de protection élevé avec de faibles concentrations<br>• Bonne stabilité photochimique et tolérance acceptable<br>• Liposoluble<br>• Le plus utilisé : Eusolex 6300® |
| **Les Benzimidazoles** | • Rares filtres hydrosolubles efficaces dans UVB |

| Les moins utilisés | |
|---|---|
| **Le PABA et ses dérivés** | • Filtre le plus connu, surtout aux USA<br>• Excellent pouvoir photoprotecteur dans UVB et bonne rémanence<br>• Tolérance médiocre : source allergies croisées et de photoallergies<br>• Peu utilisés aujourd'hui<br>• Dérivés du PABA: moins d'effets secondaire mais moins efficaces |
| **Les dérivés de l'acide salicylique** | • Filtres UV les plus anciens<br>• Médiocres photoprotecteurs contre UVB<br>• Altérés par l'air et la lumière : Aujourd'hui abandonnés. |
| **L'octrocrylène** | • Nouvelle famille : les acrylates<br>• UVB photostable<br>• Potentialise l'action des Cinnamates |
| **Les filtres à large spectre** | |
| **Les dérivés de la benzophénone** | • Filtres UVB pouvant absorber dans UVA : efficaces<br>• Photostabilité excellente<br>• Mal toléré surtout l'oxybenzophénone (Eusolex 4360 ®): photoallergie, phototoxicité, allergie de contact<br>• Retrait de l'oxybenzophénone dans les produits pharmaceutiques |
| **Les dibenzoylméthanes** | • Très efficaces mais photoinstables<br>• Médiocres dans UVB mais excellents contre UVA long<br>• Premiers véritables filtres anti-UVA<br>• Souvent associés avec filtres UVB pour compléter la photoprotection et augmenter la stabilité<br>• Particulièrement intéressants dans la protection de la photosensibilité et des pathologies photoaggravées |
| **Les nouveaux filtres** | |
| **Le drométrisol trisiloxane** | • Méxoryl XL®<br>• Filtre photostable et liposoluble<br>• Absorbe dans UVB jusqu'aux UVA2 |
| **L'acide téréphtalidène dibornanone sulfonique** | • Méxoryl SX®<br>• Filtre UVB et UVA court<br>• Photostable et hydrosoluble<br>• Non photosensibilisant et non allergisant |
| **Le Dibenzotriazole** | • Tinorsorb M<br>• Associe le mécanisme d'un écran minéral et d'un filtre solaire<br>• Couverture spectrale large : UVA et UVB<br>• Ratio UVB/UVA proche de 1<br>• Haute Photostabilité |
| **L'Anisotriazine** | • Tinorsorb S<br>• Liposoluble<br>• Bonne couverture spectrale : UVA et UVB<br>• Filtre efficace<br>• Très photostable |

### 2.2.2. Les écrans – Les filtres physiques [64]

Les écrans sont des substances particulaires, le plus souvent minérales, très finement divisées. Ils se caractérisent le plus souvent par des poudres blanches inertes, à fort pouvoir couvrant, qui réfléchissent et diffusent les UV, le visible et l'IR. Les substances utilisées sont :

- le dioxyde de titane
- l'oxyde de zinc,
- l'oxyde de fer
- l'oxyde de magnésium
- des particules de mica ou de talc.

Ces substances n'entraînent pas de réaction d'hypersensibilité, mais leur nature occlusive peut causer de l'acné. Leur utilité est reconnue pour les personnes ne tolérant pas les agents chimiques, ainsi que pour les enfants en bas âges. Certaines d'entre elles sont utilisées en association avec des filtres chimiques pour augmenter la photoprotection dans l'UVA long et le visible. L'utilisation de formes micronisées a permis d'augmenter l'acceptabilité cosmétique de ces écrans en réduisant l'aspect blanchâtre des téguments. La diminution de taille des particules peut cependant modifier les propriétés réfléchissantes et réduire la protection dans les UVA longs, ce qui est le cas par exemple pour le dioxyde de titane ($Ti0_2$). Ces poudres micronisées peuvent être utilisées sans filtre chimique ou en association avec des antioxydants.

| | $TiO_2$, ZnO pigmentaires | $TiO_2$, ZnO micronisés | Dibenzotriazole (TinorsorbM) |
|---|---|---|---|
| **Diamètre** | 200-500 nm | 10-50 nm | 130 nm |
| **Absorption** | UVA long | Faiblement UVA long | UVB, UVA courts et longs |
| **Aspect Cosmétologique** | Mal acceptée | Transparent dans le visible | Ne pénètre pas, insoluble dans l'huile te l'eau |

Les écrans ont comme avantages par rapport aux filtres chimiques d'avoir un large spectre couvrant tout en étant photostable (effet protecteur constant) et dénués d'intolérance. Cependant ils restent le deuxième choix du consommateur car ils sont encore peu acceptables sur le plan cosmétique (rend l'utilisateur plus blanc) et tâchent les vêtements.

### 2.2.3. Détermination du facteur de protection solaire (FPS) des PPS

La méthodologie de mesure des indices de protection antiérythémale recommandée est celle proposée par l'organisme professionnel représentatif de l'industrie cosmétique au niveau européen. Elle permet de définir un FPS basé sur le rapport de la dose érythémateuse minimale sur peau protégée par le produit (DEMp) à la dose érythémateuse minimale non protégée (DEMnp). Soit : FPS = DEMp/DEMnp.

Le produit est appliqué sur la peau des volontaires sains à raison de 2 mg/cm2 et sont exposés à un simulateur solaire. La valeur du FPS permet de comparer un niveau de protection offert par les différents produits et non pas de garantir une durée de protection. La valeur du FPS revendiqué correspond à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %, soit :

FPS revendiqué = FPS moyen – C

Avec: $C = \frac{t \times S}{\sqrt{N}}$ ,

N = nombre de volontaires inclus dans l'essai,
S = écart-type,
t = valeur trouvée dans la table de Student au risque d'erreur $\alpha$ = 0,05 et au degré de liberté = N-1.

<u>Notons bien que ce facteur de protection ne renseigne pas sur le degré de protection contre les rayons UVA !</u>

Dans le cadre pratique d'une utilisation du PPS, il existe une quantité de facteurs susceptibles de faire varier le FPS. Ils sont liés aux caractéristiques du patient, aux conditions environnementales et aux caractéristiques propres du PPS. Quelques exemple : l'âge, le type de peau, la température de l'eau, la transpiration, la région exposée, l'épaisseur de la couche cornée, l'intensité des UV, le degré d'humidité ambiant, le degré d'ennuagement, la vitesse du vent, la quantité de produit appliqué….

### 2.2.4. Classification des PPS [48]

Les experts réunis par l'AFSSAPS dans le cadre du groupe de travail sur la protection solaire ont proposé une nouvelle classification des PPS. Une classification des filtres (chimiques et physiques) en quatre catégories a été récemment proposée. Dans chacune de ces classes, les produits sont caractérisés par des facteurs de protection harmonieux contre les UV A et B. Ainsi, un produit ne peut revendiquer le statut de PPS que s'il réunit l'ensemble des trois critères suivants :

- un FPS d'au moins 6
- un FP-UVA supérieur ou égal au tiers du FPS (rapport FPS/FP-UVA ≤ 3)
- une longueur d'onde critique minimale de 370 nm.

Après avis de la commission européenne, les PPS sont classés selon leur FPS en quatre catégories :

| Protection | FPS mesuré | FPS affiché |
|---|---|---|
| Faible | 6-14 | 6 ou 10 |
| Moyenne | 15-29 | 15 ou 20 ou 25 |
| Haute | 30 - 59 | 30 ou 40 ou 50 |
| Très haute | > 60 | 50 + |

Le FPS affiché correspond à celui qui est indiqué sur l'emballage du PPS commercialisé. Il est recommandé aux industriels d'indiquer sur l'étiquette la catégorie du produit de protection aussi lisiblement que le facteur de protection antiérythémal. Cette nouvelle classification est associée à une série de conseils et d'informations sur le bon usage du soleil et à un guide permettant au consommateur de choisir une catégorie de PPS en fonction de son type de peau et des conditions d'ensoleillement prévues. Notons que l'appellation « écran total » est injustifiée car les produits n'arrêtent jamais totalement la lumière. Ce terme ne devrait plus être utilisé.

### 2.2.5. Les caractéristiques des PPS [25] [109]

- Les indications :

Il est recommandé pour tous un agent large spectre ayant un FPS d'au moins 15. Aux personnes présentant des facteurs de risque supplémentaires (prise de médicaments potentiellement photosensibilisants, maladie photoaggravées...) une protection de minimum 30 est conseillée. Les PPS avec un FPS e 50+ sont en général réservés aux enfants, aux gens allergiques aux UV, au patient ayant déjà présenté une photosensibilité mais devant s'exposer et au sujet présentant un carcinome cutané.

- L'évaluation de l'efficacité :

***Efficacité contre les UVB***: Le FPS est un facteur évalué en laboratoire, dans des conditions optimales, qui sert à mesurer l'efficacité des filtres solaires contre les UVB, mais il ne renseigne pas sur le degré de protection contre les rayons UVA.

***Efficacité contre les UVA*** : Les UVA jouent un rôle dans le domaine des photodermatoses et de la photocarcinogènèse. Cependant l'état actuel des connaissances ne permet pas d'évaluer précisément l'efficacité anti-UVA des PPS car il n'y a pas de méthodologie de mesure des indices de protection UVA validée et harmonisée au niveau international. En conséquence, il est actuellement recommandé d'associer une méthode in vitro reposant sur la détermination de la longueur d'onde critique et une méthode in vivo reposant sur la détermination de la pigmentation immédiate persistante (PPD-persistent pigmentation darkening).

***La rémanence*** : L'étude de la rémanence correspond à observer la photodégradation et les changements de spectre du filtre solaire, entrainant une diminution d'efficacité. Les écrans sont plus rémanents car plus photostables. La mention « résistant l'eau » veut dire que les filtres conservent leurs propriétés photoprotectrices après 40 minutes immersion et sans séchage.

- Les interactions :

Les différents PPS peuvent réagir ensemble de manière antagoniste ou synergique. Par exemple l'effet est négatif pour un mélange d'avobenzone et d'éthylhexyl méthoxycinnamate car le premier dégrade le second. L'effet est positif lorsque plusieurs PPS agissent en synergie pour une meilleure protection contre les UV. Il est important d'étudier les interactions entre les ingrédients car la plupart des produits solaires combinent différents filtres afin d'obtenir une bonne protection sur toute la gamme des ultraviolets.

- Les effets indésirables : **[37]**

Les filtres chimiques peuvent réagir avec la peau causant des allergies. Pour éviter ces réactions, il est possible d'isoler les filtres en les encapsulant dans des sphères microscopiques. On utilise par exemple des microcapsules transparentes en verre (silice), dont la taille est d'environ 1 micromètre. L'encapsulation empêche les filtres de pénétrer dans la peau, évite les interactions entre les filtres et les stabilise. **[62]**

Les filtres physiques sont mieux tolérés mais peuvent tout de même provoquer des problèmes cutanés du à l'occlusion : acné…

- Le produit de protection solaire idéal :

Le critère d'efficacité primaire pour un produit de protection solaire repose sur son FPS mais il doit aussi avoir un spectre large dans l'UVA-UVB et l'infrarouge. Pour être performant un filtre UV doit être rémanent (c'est-à-dire efficace dans le temps) sans être dégradé sous l'effet de la lumière:

photostable. Le PPS idéal doit également être bien toléré, avoir une bonne substantivité tout en ayant une cosmétologie agréable.

### 2.2.6. Les bonnes pratiques pour l'usage des PPS [14]

A cet égard le pharmacien a un rôle important à jouer auprès de ses patients. En évaluant leur comportement et leurs besoins, il peut conseiller les méthodes adéquates à une bonne photoprotection par les PPS :

- L'utilisation d'un PPS ne permet pas de prolonger la durée d'exposition. Le coup de soleil est retardé mais la dose UVA reste constante. La protection contre les UVB aboli la sensation de brulure et entraine un faux sentiment de sécurité !
- Utiliser un PPS avec un FPS adapté à son phototype. Il est très fréquent de voir un patient de choisir un FPS trop faible par rapport à son phototype.
- Appliquer de façon homogène une couche suffisante de PPS. La quantité optimale est de 2 $mg/cm^2$ (soit 6 cuillères à café de lotion pour le corps d'un adulte moyen). Attention : diminuer de moitié cette quantité divise par 2 ou 3 la protection.
- Renouveler régulièrement l'application du produit. La protection apportée par le produit diminue en fonction des activités physiques, des bains, de la transpiration, des frottements et de l'intensité solaire. Pour une efficacité optimale, les PPS doivent être appliqués 15 à 30 minutes avant l'exposition et 15 à 30 minutes après le début de celle-ci.
- Il n'est pas recommandé d'appliquer un PPS chez enfant de moins le 6 mois. Sa peau n'est pas assez mature et l'expose au risque de passage systémique.

**PEAU**

- ***Sujet extrêmement sensible au soleil*** *(sujet à peau blanc laiteux, taches de rousseur, cheveux roux, sujet prenant toujours des coups de soleil lors d'expositions solaires, antécédents de cancers cutanés)*
- ***Sujet sensible au soleil*** *(sujet à peau claire, souvent quelques taches de rousseur et/ou cheveux blond vénitien ou auburn, sujet prenant souvent des coups de soleil lors d'expositions solaires, mais pouvant avoir un hâle)*
- ***Sujets à peau intermédiaire*** *(peau claire bronzant assez facilement, ne prenant des coups de soleil que lors d'expositions très intenses)*
- ***Sujet à peau assez résistante*** *(peau mate bronzant facilement sans jamais prendre de coups de soleil)*

**TYPE D'EXPOSITION**

**Exposition extrême** (glaciers, tropiques...)
**Exposition importante** (plages, activités extérieures longues...)
**Exposition modérée** (vie passée au grand air)

**CHOIX SELON LA SENSIBILITÉ DE LA PEAU ET LES EXPOSITIONS**

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Haute protection | Très haute protection | Très haute protection |
| | Moyenne protection | Haute protection | Très haute protection |
| | Faible protection | Moyenne protection | Haute protection |
| | Faible protection | Faible protection | Moyenne protection |

Figure 27 – Choix de la protection suivant l'exposition et le phototype [47]

Les bonnes pratiques pour l'utilisation des PPS sont d'autant plus primordiales à rappeler car les résultats d'une étude rétrospective épidémiologique concernant le comportement des utilisateurs par rapport aux produits solaires ont permis de mettre en évidence les dysfonctionnements suivants:

- La quantité de produit réellement appliquée par le consommateur est insuffisante : de 3 à 4 fois moins importante que celle utilisée pour le calcul du FPS,
- La répartition irrégulière de la quantité appliquée selon la partie du corps,
- La tendance des utilisateurs à surestimer la quantité de produit étalé par rapport à la réalité,
- La fréquence d'application insuffisante,
- L'absence de corrélation entre le phototype et la quantité appliquée
- Les consommateurs croient qu'un indice élevé permet de rester plus longtemps exposé.
- L'utilisation de tubes ouverts l'année précédente.

# LA PREVENTION ET CONSEILS AU PATIENT

## 1. LA PREVENTION COLLECTIVE [2]

### 1.1. LES CONSTATATIONS

Les connaissances et les comportements des individus face au soleil semblent déterminés par les critères suivants (selon leur ordre d'importance décroissant) : le sexe, l'âge, la région, le phototype et les antécédents personnels. On constate un réel décalage entre connaissances et comportements. En effet, 90% de la population estime être consciente des risques liés à une exposition solaire, mais moins de 60% utilise des moyens de photoprotection. L'exposition solaire reste perçue comme un moment plaisant, et ses effets tels que le bronzage a pour but d'octroyer un bénéfice social valorisant à chacun.

### 1.2. L'EDUCATION SOLAIRE [22] [27]

L'éducation « solaire » de la population, par le biais de campagnes d'information, complète les moyens de photoprotection externes. Les enfants et les adolescents doivent être les cibles privilégiées de la communication « prendre garde au soleil », car même s'ils semblent bien informés, la prévalence des coups de soleil reste très élevée dans cette jeune population, et témoigne d'une photoprotection insuffisante ou mal adaptée. Les mauvaises habitudes perdurent, une large campagne auprès des enfants pourrait permettre à la future génération d'adopter un comportement plus raisonnable face au soleil. [49]

### 1.3. LA PREVENTION DANS LE MILIEU PROFESSIONNEL [107]

La prévention collective contre les réactions de photosensibilisation passe aussi, dans le cadre de la photoprotection professionnelle, par :

- la quantification de l'exposition UV artificiel permettant de déterminer le risque,
- la limitation de l'exposition par des mesures d'organisation du travail,
- l'utilisation d'écrans,
- la limitation de l'empoussiérage,
- l'adjonction de filtres sur les vitres [67],
- l'information du personnel sur les dangers des UV,
- le retrait du marché des substances à fort pouvoir photosensibilisant,
- une meilleure connaissance des substances photosensibilisantes.

Il n'existe pas de tableau de maladie professionnelle spécifique du risque ultraviolet, la photosensibilisation n'est pas prise en charge à ce titre.

## 2 LA PREVENTION INDIVIDUELLE [2]

### 2.1. PREVENTION DE LA SUREXPOSITION AUX UV [106]

- Limiter la durée de l'exposition en milieu de journée. L'intensité du rayonnement UV solaire est maximale entre 10 h et 14 h. Dans toute la mesure du possible, il faut limiter l'exposition pendant cette période.
- Rechercher l'ombre. Il est recommandé de se réfugier à l'ombre quand le rayonnement UV est le plus intense. Il faut néanmoins se méfier de l'ombre apportée par les arbres, les ombrelles, les parasols ou les auvents qui n'offrent pas une protection complète. Pour agir à bon escient, il suffit de mémoriser une règle simple : « restez à l'ombre quand l'ombre est courte ».
- Porter des vêtements et accessoires de protection. Un chapeau à large bord offre une bonne protection des yeux, des oreilles, du visage et de l'arrière du cou contre le soleil. Les lunettes de soleil bloquent 99 % à 100 % des UVA et UVB, ce qui réduit considérablement le risque de lésions oculaires par exposition au soleil. Les vêtements amples au tissage serré apportent une protection supplémentaire.
- Appliquer de la crème solaire. L'application généreuse d'une crème solaire à large spectre et avec un indice de protection d'au moins 15 toutes les deux heures, ainsi qu'après avoir pris un bain, joué ou fait des exercices physiques en plein air, permet de protéger la peau des UV. L'application de ces écrans solaires ne doit pas servir à prolonger l'exposition, le but étant au contraire de protéger la peau quand celle-ci est inévitable.
- Eviter les lampes et les salons de bronzage. Il vaut mieux éviter totalement d'utiliser des lits de bronzage, qui entraînent des lésions cutanées et oculaires. L'OMS recommande de les proscrire totalement avant l'âge de 18 ans.
- Connaître l'indice du rayonnement UV. Cet indice mesure l'intensité du rayonnement UV. Plus il est élevé, plus le risque de lésions cutanées est élevé. Il faut s'y référer pour planifier les activités en plein air. Dès que la valeur prévue atteint ou dépasse 3, des mesures de précaution doivent être prises pour se protéger du soleil.
- Protéger les enfants. Les enfants sont plus sensibles que les adultes aux risques de l'environnement. Au cours des activités en plein air, il faut les protéger de l'exposition aux UV en appliquant les mesures décrites ci-dessus. Quant aux nourrissons, il faut toujours les garder à l'ombre.

### 2.2. PATIENT SOUS TRAITEMENT PHOTOSENSIBILISANT :

Si la maladie le permet, et après avis médical, on peut arrêter le ou les médicaments photosensibilisant pendant la période estivale. Si le traitement est indispensable au malade, il faudra préconiser des mesures de photoprotection efficaces et appropriées (détaillées si dessus). À ce propos, il faut se rappeler que la plupart des accidents de photosensibilisation médicamenteuse ont un spectre d'action dans l'UVA, et que les PPS sont moins actifs contre les UVA. De ce fait, il faut surtout prôner l'exclusion solaire et la photoprotection vestimentaire. Seulement en complément sur les zones qui ne peuvent être protégées autrement, il faudra utiliser les PPS les plus puissants (50+).

## 3. LE PHARMACIEN D'OFFICINE ET LA PHOTOSENSIBILISATION [40] [103]

Le pharmacien d'officine est le dernier maillon de la chaîne lors de la délivrance d'un médicament connu comme photosensibilisant. Il est également le premier acteur de santé questionné par le patient lors de l'apparition d'anomalies cutanées.

### 3.1. DELIVRANCE D'UNE MOLECULE POTENTIELLEMENT PHOTOSENSIBILISANTE

Il ne faut pas permettre la rencontre entre un médicament photosensibilisant et la longueur d'onde capable de l'activer au plan photochimique la molécule. C'est pourquoi, lors de la délivrance d'un médicament connu comme photosensibilisant, le pharmacien doit en informer le patient et lui spécifier comment éviter les photosensibilisations. Il s'agit de prévention primaire afin d'empêcher l'effet indésirable d'avoir lieu. Avant toute délivrance de médicaments connus comme photosensibilisant il faut s'enquérir d'éventuels antécédents de toxidermie car les nouveaux épisodes sont souvent plus graves.

Quelques médicaments photosensibilisants possèdent un symbole distinctif sur leur boîte afin de les identifier facilement et ainsi prendre les mesures préventives adaptées. La mise en place dans les officines de posters rappelant les principales molécules photosensibilisantes et la prise en charge de ces photodermatoses est un bon moyen de prévention.

Figure 28 – Pictogramme : Attention molécule potentiellement photosensibilisante

La prévention reste le meilleur moyen de lutter contre les photosensibilisations médicamenteuses. Le pharmacien devra mettre à jour régulièrement sa liste de molécules à potentiel photosensibilisant car ce domaine est en constante évolution et ils pharmaciens sont parfois mal informés à ce sujet.

### 3.2. RECONNAITRE UNE REACTION DE PHOTOSENSIBILISATION IATROGENE

Le pharmacien doit pouvoir suspecter une toxidermie par photosensibilisation en menant un interrogatoire orienté. Il pourra alors, selon les lésions et la gravité, proposer au patient un parcours médical.

## 4. CONSEILS AUX PATIENTS AYANT EU UNE TOXIDERMIE [59]

Une lettre détaillée doit être adressée à tous les soignants susceptibles de suivre le patient. Un double de ce courrier est remis au patient. Une carte d'allergie médicamenteuse peut également être rédigée. Sur ce document doivent figurer :

- la nature de l'accident observé
- le ou les noms des molécules suspectes contre-indiquées chez ce patient
- les résultats des tests s'ils ont été effectués
- les molécules qui peuvent donner des allergies croisées doivent être listées avec leurs dénominations communes internationales (DCI) et jamais sous leurs noms commerciaux.

Il faut éduquer le patient à ne jamais faire d'automédication, toujours montrer son courrier ou sa carte d'allergie et lui expliquer la dangerosité de la reprise d'un médicament suspect. Il faut avoir à l'esprit qu'un même médicament : avec un nom chimique (DCI) identique, sous différents noms commerciaux, quelle que soit la forme utilisée (comprimé, sirop, topique cutané, collyre, aérosol…) pourra déclencher une réaction chez des patients sensibilisés à ce médicament.

Par contre, pour éviter toute prise intempestive d'un médicament dangereux pour le patient, il est fondamental de lui fournir une liste positive. La liste positive comporte des molécules qui pourront être prises en remplacement de celles qui ont été interdites. Par exemple pour une hypersensibilité à l'ibuprofène on pourra être amené à contre-indiquer les AINS arylcarboxyliques mais à autoriser, en cas de besoin d'anti-inflammatoire, les AINS d'autres classes (oxicams, acide acétylsalicylique, l'acide niflumique…).

# LA DECLARATION A LA PHARMACOVIGILANCE

## 1. LA PHARMACOVIGILANCE [101]

La pharmacovigilance assure la surveillance et la prévention du risque (potentiel ou avéré) d'effet indésirable des médicaments dans le cadre de leur commercialisation. Elle comprend plusieurs missions :

- Le recueil : basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé et les industriels via le réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance,
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations,
- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques,
- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi en fonction des données recueillies,
- La prise de mesures correctives : précautions ou restrictions d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit,
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament et des mesures correctives,
- La participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse

Le système national de pharmacovigilance comprend un échelon national composé de l'Afssaps (département de pharmacovigilance) et de la Commission nationale de pharmacovigilance. L'échelon régional correspond aux 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Les autres acteurs sont les professionnels de santé, les patients et/ou les associations de patients et les entreprises du médicament. [19]

Il existe une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments. La création le 1er janvier 1995 de l'Agence européenne des médicaments : EMEA (European Médicines Evaluation Agency) a permis de structurer un système de pharmacovigilance au niveau communautaire. Ce système européen permet une communication rapide et efficace sur les problèmes de pharmacovigilance, une coopération dans l'évaluation des risques liés à l'utilisation des médicaments, la prise de mesures pour répondre à un problème de pharmacovigilance, et une information commune sur les médicaments

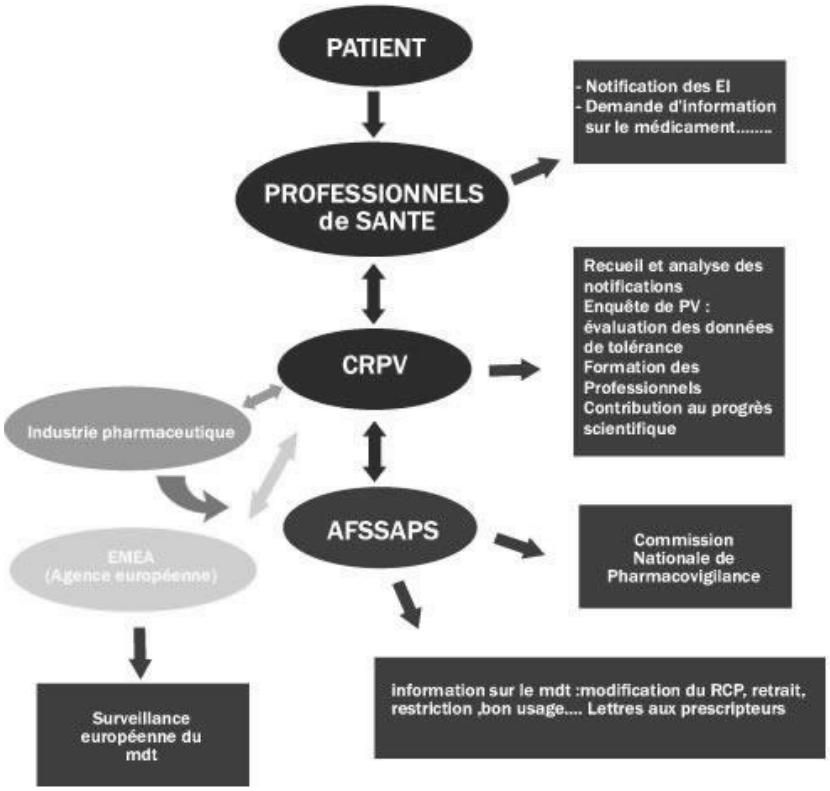



Figure 29 – Diagramme organisationnel de la pharmacovigilance **[104]**

## 2. POURQUOI DECLARER LES REACTIONS DE PHOTOSENSIBILISATION

Les réactions cutanées aux médicaments ou toxidermies sont fréquentes, cependant nous sommes face à une sous-déclaration des cas aux centres de pharmacovigilance. Il est donc aujourd'hui difficile d'estimer précisément la prévalence du phénomène de photosensibilisation. Cet état est lié à plusieurs facteurs :

- Les tests de photobiologie ne sont pas très développés, il est donc difficile d'étiqueter avec certitude une photosensibilisation,
- Le plus souvent la lésion iatrogène ne prend pas un caractère assez grave ou handicapant pour que le patient accepte une suite d'investigation,
- A l'officine ou au cabinet médical, face à une grande suspicion de photosensibilisation, la déclaration n'est pas faite systématiquement. En effet, beaucoup de praticiens ne font la déclaration que devant une réaction grave ou inconnue.

Cependant le centre de pharmacovigilance devrait être mis au courant pour chaque cas suspect puisque ces données de iatrogénie médicamenteuse permettraient d'émettre une prévalence (et pas la seule existence du risque). Ainsi le rapport bénéfice/risque des médicaments responsables serait remis

en cause régulièrement. Les médecins prescripteurs doivent donc rester en éveil devant de nouvelles toxidermies par photosensibilisation, mais également secondaires à des médicaments connus, et les signaler le plus précisément possible aux centres de pharmacovigilance par le biais des notifications spontanées. **[50]**

## 3. COMMENT FAIRE SA DECLARATION ?

Tout effet indésirable grave, inattendu, mais aussi tout effet que vous jugez pertinent de déclarer doit être signalé, même s'il est mentionné dans les informations du RCP. Les patients doivent s'adresser à leur médecin ou à leur pharmacien, cependant tout autre professionnel de santé ayant observé un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament peut également en faire la déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.

La déclaration est réalisée à l'aide de la fiche de pharmacovigilance (V. annexe) par courrier postal ou électronique. Une déclaration doit comporter au minimum les informations suivantes :

- une source identifiable (le notificateur)
- un patient identifiable,
- le nom du produit suspecté (le numéro de lot pour les MDS),
- la nature de l'effet indésirable.

En pratique, pour être évalué correctement, le dossier comprendra des informations sur le patient (sexe, âge, poids, taille, département de résidence, antécédents, profession, etc.), les médicaments pris (dénomination, numéro de lot, posologie, voies d'administration, date de début et de fin de traitement, indication etc.), l'effet indésirable (description, date d'apparition, évolution etc.). Il peut comprendre des copies de compte-rendu d'hospitalisation, de courriers médicaux et d'examens complémentaires. Le notificateur pourra être recontacté si un suivi est nécessaire ou pour obtenir des informations complémentaires. A tout moment, après obtention de nouvelles informations, la déclaration initiale pourra être complétée : il s'agit d'un dossier évolutif dans le temps. La déclaration doit être faite immédiatement pour les effets graves ou inattendus, il n'existe pas de délai défini pour les autres.

Pour une déclaration en Isère, il faut contacter le CRPV de Grenoble :
CHRU
B.P. n° 217
38043 GRENOBLE CEDEX 09
Contact : M. le Dr M. Mallaret
Téléphone : 04 76 76 51 45
Télécopie : 04 76 76 56 55
pharmacovigilance@chu-grenoble.fr

# CHAPITRE 4 :

# MÉDICAMENTS PHOTOSENSIBILISANTS ET RÉACTIONS CROISÉES

# LES AGENTS MÉDICAMENTEUX PHOTOSENSIBILISANTS

Des centaines d'agents photosensibilisants entrent dans la composition des médicaments (délivrés avec ou sans ordonnance), ainsi que dans de nombreux cosmétiques. Une lecture attentive de la notice du produit, assortie de l'avis du pharmacien et/ou du médecin (surtout en cas d'automédication), permet d'éviter nombre d'accidents. Les médicaments connus comme à fort potentiel photosensibilisant sont présentés ci-dessous.

## 1. PHOTOSENSIBILISATION IATROGÈNE SYSTÉMIQUE [10]

Le potentiel photosensibilisant des agents systémiques est bien moins connu que celui des agents de contact. En effet, la réglementation européenne exige de tester le pouvoir photosensibilisant des molécules à usage topique, mais aucune obligation n'existe concernant les molécules à usage systémique. Cependant il existe tout de même des tests lorsque la molécule présente des analogies de structure avec une famille déjà connue comme étant photosensibilisante. Les tests évaluent le comportement de la molécule vis-à-vis des UV, et observent la persistance tissulaire de la molécule. Notons tout de même la limite principale des tests in vitro : l'extrapolation de l'animal à l'homme laisse toujours un risque possible. [110]

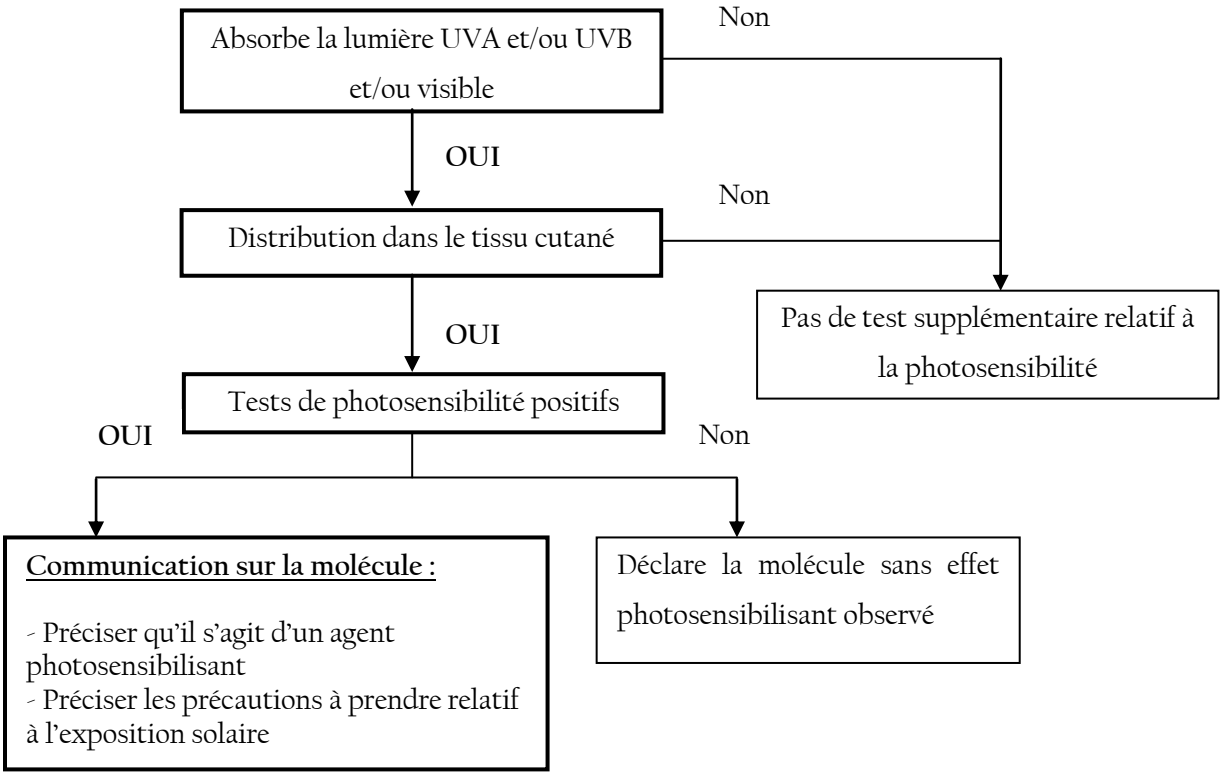
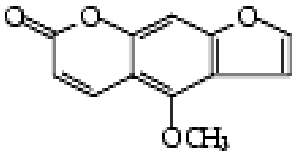



Figure 30 – Arbre décisionnel face à une molécule photosensibilisante

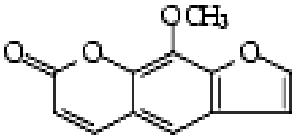
Nous pouvons à présent détailler les molécules connues à ce jour pour avoir un potentiel de photosensibilisant.

## 1.1. LES PSORALÈNES

Les psoralènes appartiennent à la famille des furocoumarines. Ils ne seront pas exposés en détail ici car les psoralènes sont utilisés en thérapeutique pour leur effet photosensibilisant, notamment phototoxique. Il ne s'agit donc pas ici d'effet indésirable mais d'un but thérapeutique. Ils sont utilisés en association avec les UVA dans le traitement de pathologies cutanées telles que le psoriasis : on parle de PUVA-thérapie.



Bergaptène



Méthoxalène

Les psoralènes utilisés en thérapeutique sont le 8-méthoxypsoralène (ou méthoxalène), le 5-méthoxypsoralène (ou bergaptène) et le triméthyl-psoralène.

## 1.2. LES ANTI-INFECTIEUX

### 1.2.1. Les cyclines [13][44][72]

Les cyclines sont des antibiotiques largement prescrits et leur pouvoir photosensibilisant est connu depuis très longtemps. Le mécanisme est essentiellement phototoxique avec un spectre d'action dans l'UVB.

Les manifestations cliniques sont extrêmement variées : les rashs maculeux sont les plus fréquents, mais des éruptions lupus-like, porphyrie-like ou lichenoïdes, ainsi qu'une photo-onycholyse distale, surtout avec la doxycycline, ont également été décrits. Dans certains cas, malgré l'arrêt du traitement, une photosensibilité peut persister quelques mois (photorémanance)

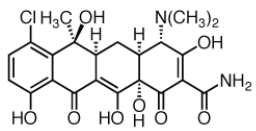
Le potentiel photosensibilisant des différentes cyclines varie avec la structure de la molécule. La déméclocycline (qui n'est plus commercialisée en France) et la doxycycline sont les photosensibilisants les plus puissants, tandis que la minocycline, la métacycline et la lymécycline montrent un potentiel inférieur.

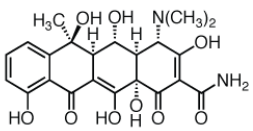
| Molécules | Spécialités |
|---|---|
| Doxycycline | Vibramycine®, Doxy®, Tolexine®, Doxylis®, Granudoxy®, Spanor®, Tolexine®, Doxypalu® |
| Minocycline | Mestacine®, Minolis®, Mynocine®, Zacnan® |
| Métacycline | Lysocline®, physiomycine® |
| Lymécycline | Tétralysal® |

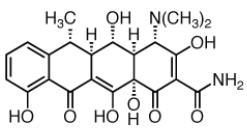
L'importance des réactions de photosensibilisation aux cyclines est également dépendante des concentrations sériques et surtout intratissulaires de la molécule. Donc elle varie selon la dose administrée. Les patients traités avec une dose de 200 mg par jour de doxycycline présentent plus de réactions cutanées par photosensibilisation que ceux traités à un dosage de 150mg/j.

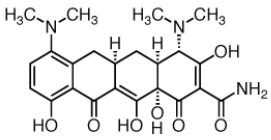
L'activité phototoxique de la doxycycline est liée à un de ses photoproduits : la lumidoxycycline. La délivrance de la doxycycline (pour l'acné en période estivale ou la chimioprophylaxie du paludisme dans les pays à fort ensoleillement) doit être accompagnée de port de vêtements larges, de lunettes de soleil efficaces et de l'utilisation de crèmes solaires à haut FPS.

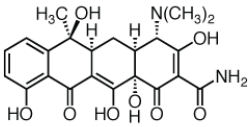
En conclusion sur cette classe d'antibiotiques, les incidents phototoxiques font que l'on doit éviter la prescription des tétracyclines l'été, en particulier dans le traitement long contre l'acné. Si l'administration est incontournable durant cette période, il faudra prendre les mesures de photoprotection nécessaires. Notons que le spectre d'activation de ces molécules étant surtout dans UVB, ici les produits de protection solaire de haute protection seront efficaces. La minocycline et la lymécycline semblent être les cyclines présentant le moins de risque.

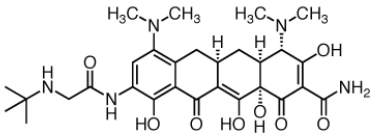

(–)-Chlorotetracycline (Aureomycin™)
*Lederle, 1948*


(–)-Oxytetracycline (Terramycin™)
*Lederle, 1948*


(–)-Doxycycline (Vibramycin®)
*Pfizer, 1967*


(–)-Minocycline (Minocin™)
*Lederle, 1972*


(–)-Tetracycline (Achromycin™)
*Bristol, Lederle, Pfizer, 1953*


Tigecycline (Tygacil®)
*Wyeth, 2005*

### 1.2.2. Les Quinolones [53] [54]

Elles sont clairement connues depuis les années 60 comme pouvant induire des accidents de photosensibilisation extrêmement brutaux, notamment avec l'acide nalidixique (Negram®) qui n'est plus commercialisé. D'autres molécules de la même génération comme l'acide pipémidique (Pipram fort®, toujours commercialisé) présentent des propriétés de photosensibilisation identiques.

La génération des fluoroquinolones, se caractérisant par la substitution par un atome de fluor, est intéressante par leur large spectre d'action antibactérien, mais leur pouvoir photosensibilisant reste un de leurs effets indésirables le plus important.

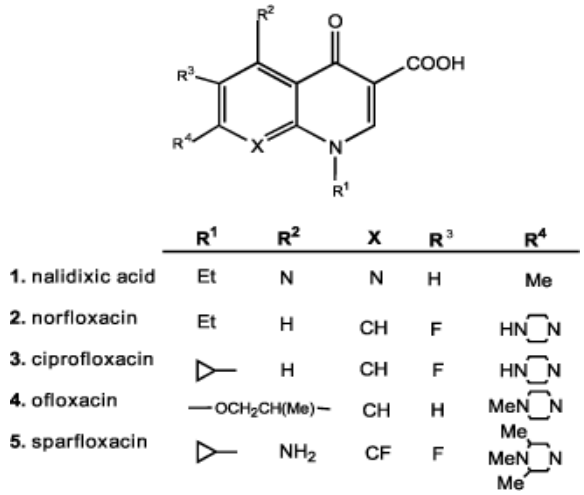
Le spectre d'action se situe dans l'UVA. Le mécanisme de photosensibilisation est phototoxique comme le montre la négativité habituelle des photopatchtests. L'aspect clinique est principalement une éruption érythématobulleuse, type pseudoporphyrie, sur les parties photoexposées, avec respect du visage et du décolleté. Les lésions apparaissent généralement dans la première semaine de traitement et disparaissent en 3 à 6 semaines s'il y a arrêt du traitement ou de l'exposition solaire. Des photo-onycholyses ont également été observées, et de rares cas de photoallergie avec l'enoxacine et le lomefloxacine ont été décrits.

Le risque de photosensibilisation est cependant différent selon les molécules considérées et une gradation du risque a pu être établie : lomefloxacine, péfloxacine > ciprofloxacine > énoxacine, norfloxacine, ofloxacine. En effet, il existe une forte corrélation entre la structure des fluroquinolones et l'importance de l'effet indésirable (l'atome de fluor en position 8 augmente la phototoxicité). Mais le risque phototoxique est également lié à la demi-vie et à la biodisponibilité des molécules. Des modifications chimiques apportées sur les dérivés les plus récents ont permis de stabiliser la molécule au plan photochimique, réduisant le risque.

| Molécules | Spécialités |
|---|---|
| Ciprofloxacine | Ciflox®, uniflox® |
| Lévofloxacine | Tavanic® |
| Ofloxacine | Oflocet®, Monoflocet® |
| Lomefloxacine | Logiflox®, Decalogiflox® |
| Péfloxacine | Péflacine® |
| Moxifloxacine | Izilox® |
| Norfloxacine | Noroxine® |
| Enoxacine | Enoxor® |

La sparfloxicine (Zagam®) mise sur le marché en 1994 a rapidement été incriminée dans les toxidermies des régions photoexposées. Après 8 mois de commercialisation, une enquête de pharmacovigilance a noté une grande fréquence et une particulière gravité de l'effet indésirable. La réévaluation du rapport bénéfice/risque a mené au retrait de la molécule du marché en 2001.

Les fluoroquinolones sont diversifiées tout en conservant la structure de base suivante :



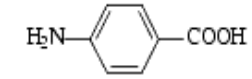

### 1.2.3. Les Sulfamides

Le pouvoir photosensibilisant des sulfamides est connu depuis de nombreuses années avec un mécanisme essentiellement photoallergique.

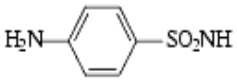
| Molécules | Spécialités |
|---|---|
| **Sulfamides antibactériens** | |
| Sulfadoxine | Fanasyl®, Fandisar® |
| Sulfamethoxazol | Bactrim® |
| Sulfamethizol | Rufol® |
| **Sulfamides hypoglycémiants** | |
| Glipizide | Glibenese®, Minidiab®, Ozidia® |
| Glimépiride | Amarel® |
| Glibenclamide | Daonil®, Euglucan®, Hemidaonil®, Miglucan® |
| Glibornuride | Glutril® |
| Gliclazide | Diamicron® |
| **Sulfamides diurétiques** | |
| Furosémide | Lasilix® |
| Bumétanide | Burinex® |
| Hydrochlorothiazide | Esidrex® |

Le spectre d'activation se situe dans l'UVB avec une extension dans l'UVA. Les lésions se manifestent par un eczéma aigu des régions photoexposées, régressant en quelques jours après arrêt du traitement. Ce pouvoir photosensibilisant concerne tous les types de sulfamides : antibiotiques, diurétiques, ou antidiabétiques oraux. La grande hétérogénéité des indications thérapeutiques de cette famille représente une difficulté dans le conseil officinal.

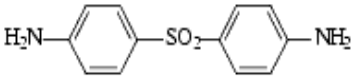
Sulfamides antibactériens :




Acide p-aminobenzoïque

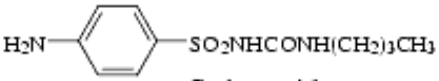



Sulfanilamide

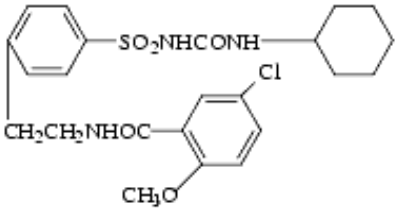



Dapsone

Sulfamides hypoglycémiants :

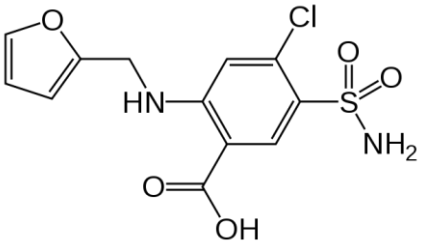



Carbutamide

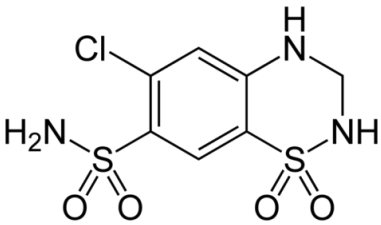



Glibenclamide ou Glyburide

Sulfamides diurétiques :



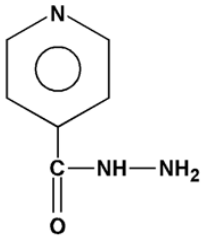

Furosémide




Hydrochlorothiazide

### 1.2.4. L'Isoniazide

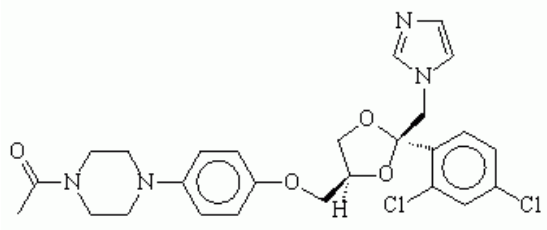
L'isoniazide (Rimifon®, Rifater®, Rifinah®), pilier du schéma thérapeutique de la tuberculose, peut déclencher des réactions photoallergiques de type lichénoïde. Cependant, la longue période d'incubation fait que la toxidermie par photosensibilisation à l'isoniazide reste de faible incidence.




Isoniazide

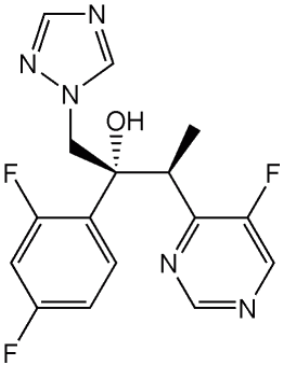
### 1.2.5. Les antifongiques

Le kétoconazole par voie orale (Nizoral®) a un pouvoir phototoxique qui n'est pas clairement établi.



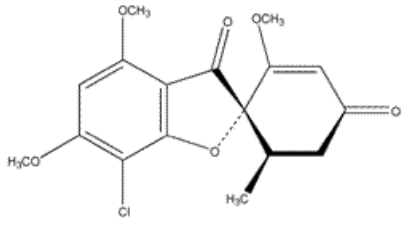

Kétoconazole

Le Voriconazole (Vfend®) est un antifongique triazolé à large spectre d'action. Il est à l'origine d'accidents de photosensibilisation de type phototoxique. Les accidents se manifestent le plus souvent par un érythème des parties découvertes avec sensation de brûlure apparaissant après une exposition modérée ; des pseudo-porphyries cutanées ont aussi été signalées. Ces manifestations persistent tant que le Voriconazole est maintenu, et elles disparaissent rapidement à son arrêt au prix parfois d'une pigmentation temporaire. La méfiance est requise face au risque photobiologique de ce produit. **[5]**




Voriconazole

La griséofulvine (Grisefuline®) a été incriminées lors de réactions phototoxiques.

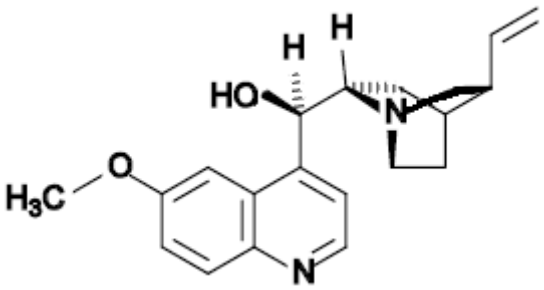



griseofulvin

### 1.2.6. Les antipaludéens

La quinine (Surquina®, Quinimax®), est utilisée pour traiter les crampes et le paludisme chloroquine-résistant. Elle est responsable de réactions de type photoallergique et de photo-onycholyses.

L'hydrochloroquine et la chloroquine, dérivées de la quinine, sont connues comme photosensibilisantes. Notons que les cas de photosensibilisation avec l'hydrochloroquine restent rares alors que ceux avec la chloroquine sont plus fréquents. Cependant, le risque paraît relativement faible compte tenu de leur présence dans de nombreuses préparations (antipyrétiques ou contre les crampes musculaires), et du faible taux de cas rapportés. **[45]**




Quinine

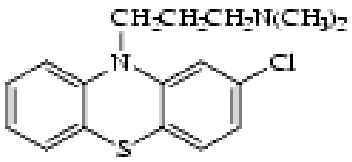
## 1.3. LES PHENOTHIAZINES

Il s'agit d'une classe particulièrement connue pour provoquer des réactions de photosensibilisation. Elles représentent un groupe chimique important et peuvent être, selon la nature de leur structure, des neuroleptiques, des hypnotiques, des antiémétiques ou des antihistaminiques.

Le plus souvent il s'agit de phototoxicité, mais les photoallergies sont parfois possibles (reproduction par les photopatchtests). Le photoproduit toxique provoque une lésion de type « super coup de soleil » laissant habituellement une pigmentation résiduelle. Le photoallergène provoque des atteintes cutanées bulleuses et suintantes, pouvant évoluer vers les zones couvertes avec un risque de photoallergie rémanente. Le spectre des radiations en cause se situe dans l'UVB et l'UVA.

| Molécules | Spécialités | Indications |
|---|---|---|
| **Phénothiazines le plus souvent incriminés** | | |
| Chlorpromazine | Largactil® | Neuroleptique |
| Prométhazine | Phenergan® | Antihistaminique H1 |
| Alimémazine | Theralène® | Antihistaminique H1 et Hypnotique |
| **Phénothiazines moins incriminés** | | |
| Niaprazine | Nopron® | Hypnotique |
| Acéprométazine | Mépronizine®, Noctran® | Hypnotique |
| Levomépronazine | Nozinan® | Neuroleptique |
| Cyamémazine | Tercian® | Neuroleptique |
| Propériciazine | Neuleptil® | Neuroleptique |
| Fluphénazine | Moditen® | Neuroleptique |
| Pipotiazine | Piportil® | Neuroleptique |

La chlorpromazine a été très fréquemment incriminée, mais elle est également très largement utilisée. Un aspect lésionnel particulier de cette molécule est la mélanodermie. Il s'agit d'une pigmentation gris-bleu des parties découvertes qui survient lors de traitements prolongés et intensifs (pour des doses supérieures à 800mg/j pendant minimum un an). Cette pigmentation est plutôt brune au début, puis vire au bleuté, et peut finir violette. Les pigments se déposent également sur la cornée et les viscères (hépatiques).

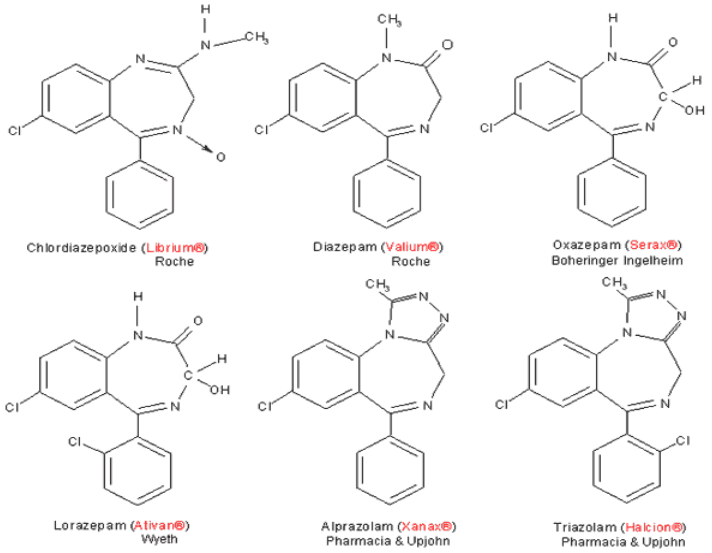


Chlorpromazine

De nombreux cas de photosensibilisation dus aux psychotropes ont été rapportés. Leur grande fréquence d'emploi dans la population fait que de cette classe de médicaments s'associe à une prévalence globale d'effets indésirables élevée. Cette large utilisation en fait donc un élément important du conseil officinal.

### 1.4.1. Les Benzodiazépines

Des photosensibilisations ont été décrites avec le clobazam (Urbanyl®), le clorazepate (Tranxène®) et plus rarement avec l'alprazolam (Xanax®). Le mécanisme est photoallergique avec un spectre d'activation se situant dans l'UVA. Un traitement prolongé est nécessaire au déclenchement de la photosensibilisation. Ces molécules représentent généralement peu de risque puisque les sujets atteints sont ceux sous traitement à posologie très élevée.

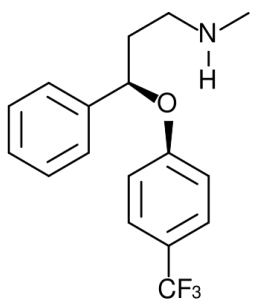



### 1.4.2. Les antidépresseurs tricycliques

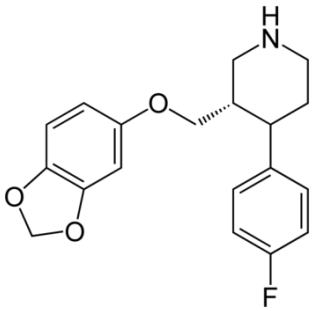
Ils sont rapportés comme photosensibilisants dans la littérature psychiatrique, en particulier la clomipramine (Anafranil®) et l'amitriptyline (Laroxyl®). Le mécanisme est phototoxique, avec des lésions érythémateuses simples, mais des pigmentations bleu-gris photodistribuées suite à un traitement prolongé d'imipramine (Tofranil®), ont également été décrites. [3]

### 1.4.3. Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture à la Sérotonine (ISRS)

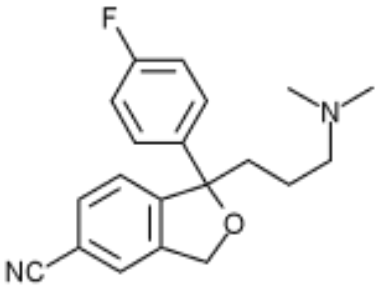
Les ISRS sont des antidépresseurs de plus en plus utilisés puisqu'ils tendent à remplacer progressivement les tricycliques qui ont beaucoup plus d'effets indésirables. Des cas de photosensibilisation ont été rapportés sous fluoxétine (Prozac®) et sous paroxétine (Deroxat®) **[70]**. Ils se traduisent par un mécanisme phototoxique aux UVA avec apparition de plaques érythémato-papulleuses. De plus un cas de photopigmentation à été décrit avec le citalopram (Seropram®) **[31]**.




Fluoxétine




Paroxétine




Citalopram

### 1.4.4. La Carbamazépine

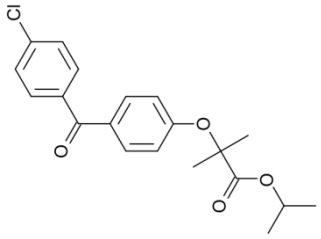
Elle semble capable de donner aussi bien de vraies photoallergies que des phénomènes de photoaggravation.

## 1.5. LES NORMOLIPÉMIANTS

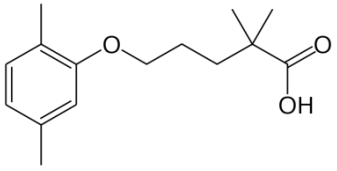
### 1.5.1. Les Fibrates

Ils sont inducteurs des photosensibilisations de type photoallergique.

| Molécules | Spécialités |
|---|---|
| Gemfibrozil | Lipur® |
| Fénofibrate | Lipanthyl® |
| Bézafibrate | Béfizal® |
| Ciprofibrate | Lipanor® |




Fénofibrate




Gemfibrozil

### 1.5.2. Les Statines

Elles peuvent également être impliquées, mais cela reste exceptionel. Un cas de photoallergie et deux cas de dermatite actinique chronique avec la simvastatine (Zocor® ou Lodalès®) ont été rapportés [29]. La pravastatine (Elisor®, Vasten®) peut être à l'origine de porphyries cutanées, et l'atorvastatine (Tahor®) est faiblement phototoxique sous UVB.

## 1.6. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROIDIENS

Parmi les effets indésirables des AINS, les photosensibilisations sont classiques, cependant elles restent faibles comparativement à l'ampleur de leur prescription. Cela ne dispense pas d'associer leur délivrance de conseils officinaux relatifs au risque de photosensibilisation.

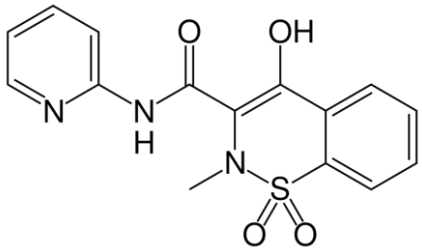
Ils provoquent plus généralement des réactions phototoxiques par voie systémique, alors que l'on retrouvera un mécanisme photoallergique par voie topique (v. plus loin pour les photosensibilisations de contact). Les lésions sont d'expressions cliniques variées, et le spectre se situe dans l'UVA.

En règle générale on peut classer les degrés de photosensibilisation des AINS ainsi :

- Les dérivés aryl-carboxyliques : ils sont tous photosensibilisants à des degrés différents,
- Les oxicams : de nombreux cas ont été décrits,
- Les pyrazolés : leur phototoxicité est faible,
- Les fénamates : ils sont peu photosensibilisants.

| Très phototoxiques | |
|---|---|
| Kétoprophène | Toprec®, Biprofenid® et profenid®, Ketum®, Topfena® |
| Acide tiaprofénique | Surgam®, Flanid® |
| Diclofénac | Voltarene®, Xenid®, Flector®, Artotec® |
| Indométacine | Indocid® |
| Piroxicam | Brexin®, Cycladol®, Feldène®, Proxalyoc® |
| **Moyennement phototoxiques** | |
| Naproxène | Aleve®, Apranax®, Naprosyne® |
| Ibuprofène | Advil®, Antarene® , Brufen® , Spifen® , Nureflex® |
| Flurbiprofène | Cébutid®, Antadys® |
| Alminoprofène | Minalfène® |
| **Peu ou pas phototoxiques** | |
| Acide méfénamique | Ponstyl® |
| Acide niflumique | Nifluril® |
| Sulindac | Arthrocine® |
| Ténoxicam | Tilcotil® |

Le Piroxicam est responsable également de réactions photoallergiques. L'aspect dishydrosique pris par les lésions au niveau des mains est tout à fait caractéristique de cette photoallergie [66].



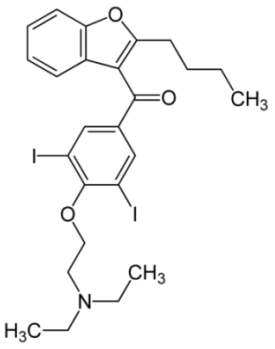

Piroxicam

Le Kétoprofène induit aussi des photosensibilisations de type photoallergique avec l'existence de réactions croisées bien connues aujourd'hui. L'expression clinique la plus grave avec le kétoprofène est la photosensibilisation persistante ou récidivante.

### 1.7.1. L'amiodarone

L'amiodarone (Cordarone®) est un traitement classique dans la prise en charge de l'insuffisance coronarienne. Il induit une phototoxicité très fréquemment, presque chez un patient sur deux. Ces réactions phototoxiques typiques (érythème avec sensation de brûlure des zones découvertes) apparaissent rapidement au cours d'une exposition lumineuse habituellement bien tolérée par le patient. L'amélioration s'effectue habituellement en 48 heures, avec la réduction de la posologie, et ne nécessitent pas obligatoirement l'arrêt du traitement. Attention cependant puisque la demi-vie d'élimination étant très longue pour l'amiodarone, la photosensibilité peut persister plusieurs mois après l'arrêt ou réduction du traitement.

Les patients recevant pendant longtemps de hautes doses d'amiodarone peuvent voir apparaître une pigmentation grisâtre sur les parties exposées à la lumière. En effet la dose cumulée semble intervenir, c'est pourquoi la pigmentation n'apparaîtrait qu'après plusieurs mois, voire plusieures années, de traitement. Cette coloration s'améliore très lentement à l'arrêt du traitement.



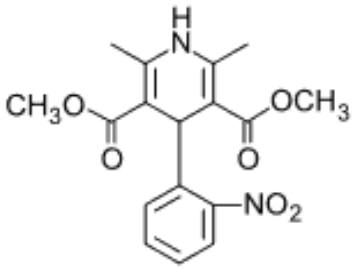

Amiodarone

### 1.7.2. Les quinidines

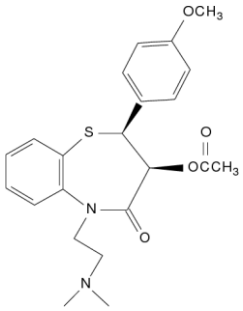
Les quinidines, représentées par l'hydroquinidine (Sérécor®), ont rarement été mises en cause dans des cas de photosensibilisation. Le mécanisme est photoallergique, activé par les UVA. Le diagnostic est ici difficile car les photopatchtests ressortent souvent négatifs. On ne peut alors objectiver la réaction que par l'observation de l'effondrement de la DMEA après la réintroduction du médicament.

### 1.7.3. Les inhibiteurs calciques

La nifédipine (Adalate®) est mise en cause depuis longtemps dans des accidents de photosensibilisation. Récemment, il a été montré que l'intensité des lésions cutanées chez les patients greffés rénaux était corrélée étroitement avec la prise d'inhibiteurs calciques. En particulier, une fréquence élevées des télangiectasies sur les zones photoexposées ; effets secondaires aujourd'hui bien connus avec cette classe thérapeutique. Enfin un cas de photoallergie a été rapporté avec le diltiazem (Tildiem®). [61]




Nifédipine




Diltiazem

## 1.8. LES TRAITEMENTS ANTICANCÉREUX

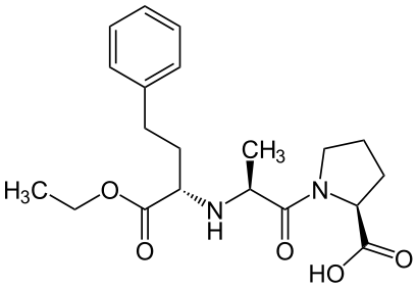
Différents antimitotiques peuvent être responsables de réactions phototoxiques dans les heures qui suivent leur administration. Tel est le cas de l'actinomycine D, de la bléomycine, de la dacarbazine, du 5-fluorouracile, de la vinblastine, de la doxorubicine, de l'Hydréa®, de la procarbazine et du méthotrexate.

Le flutamide (Eulexine®), antiandrogène utilisé dans les néoplasies prostatiques, est de plus en plus souvent rapporté comme pouvant induire une phototoxicité à type de pseudoporphyrie et des photoallergies.

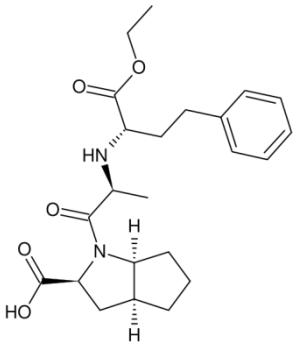
Tout récemment, parmi les multiples effets secondaires cutanés, dont le plus fréquent est un rash papulopustuleux induit par les inhibiteurs du récepteur de l'*endothelial growth factor* (EGF), a été rapporté un cas de rash papulopustuleux caractéristique, limité aux zones exposées du tronc lors d'une exposition solaire avec respect des zones du visage et du cou que le patient avait protégé par l'application d'un produit de protection solaire. Il ne s'agit pas d'un mécanisme de photosensibilisation stricto sensu, mais plutôt d'une addition de production d'espèces réactives d'oxygène, tant par une molécule que par les UV.

### 1.9.1. Les Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Les IEC peuvent induire une photosensibilisation. Initialement, l'énalapril (Rénitec®) a été tenu responsable d'éruptions lichénoïdes, puis des réactions photoallergiques ont été décrites avec d'autres molécules comme le quinapril ou le ramipril. Le spectre d'activation pouvant se situer tant dans l'UVA que dans l'UVB.



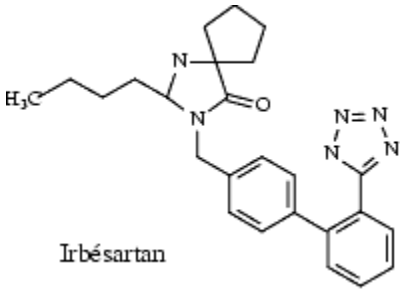

Enalapril




Ramipril

### 1.9.2. Les Sartans

Les sartans sont une classe relativement nouvelle. Ils inhibent l'action de l'angiotensine, et peuvent induire des éruptions psoriasiformes qui ont la particularité de siéger électivement sur deux parties découvertes : le dos des mains et les avant-bras. Tous les sartans peuvent être en cause avec des réactions croisées entre eux.




Irbésartan

## 1.10. LES AUTRES

### 1.10.1. Les antiviraux

Un cas de photoallergie à la ribavirine avec spectre d'action dans l'UVB a été rapporté chez un patient traité par hépatite C.

### 1.10.2. La vitamine B6

Deux cas lors d'une vitaminothérapie, avec exploration photobiologique confirmative de photoallergie, ont été rapportés à l'hydrochlorate de pyridoxine.

### 1.10.3. La mélatonine

Une étude fondée sur des tests in vitro et sur le cobaye montre que la mélatonine a un pouvoir phototoxique non négligeable. À notre connaissance, aucun cas n'a été à ce jour rapporté en clinique humaine.

# 2. PHOTOSENSIBILISATION IATROGÈNE DE CONTACT [50]

Les photosensibilisations externes sont plus banalisées par le patient qu'une photosensibilisation systémique. Les patients font en général preuve de plus de prudence en cas d'utilisation des produits d'application locale (crèmes, lotions ou gels). Malgré tout, les produits topiques sont encore responsables de nombreuses réactions de photosensibilisation.

## 2.1. LES PHÉNOTHIAZINES ET ANTIALLERGIQUES LOCAUX

Ce sont les médicaments à usage topique ayant le plus fort pouvoir photosensibilisant. Ils sont toujours très largement utilisés en médecine vétérinaire, en agriculture comme insecticides et dans des pommades : pommade au Phénergan® antiprurigineuse et la pommade Neuriplège® utilisée comme myorelaxant. Le mécanisme peut être phototoxique et/ou photoallergique, ce qui pose le problème de l'utilisation ultérieure de phénothiazines systémiques, qui est contre indiquée. L'isopenthidil (Apaisyl®), apparenté aux phénothiazines, est également parfois responsable de réactions de photosensibilité. Leur spectre d'action se situe dans l'UVA.

Le risque de toxidermie photo-induite a conduit l'AFSSAPS à faire retirer du marché le Neuriplège® en 2007. Ce médicament utilisé en application locale pour traiter les douleurs musculaires, tendineuses ou ligamentaires, pouvait être délivré sans ordonnance dans le cadre de l'automédication.

Figure 31 - Photosensibilisation au Neuriplège® (collection du docteur Peyron)

## 2.2. LES SULFAMIDES LOCAUX

Bien que potentiellement très photosensibilisants, ils ne sont pratiquement plus rapportés en raison de leur quasi-absence actuelle d'utilisation.

## 2.3. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) [68]

Ils peuvent déclencher par voie topique des réactions de photoallergie. Initialement ces réactions ont été observées avec les oxicams, et en particulier le piroxicam. Puis les dérivés de l'acide propionique se sont avérés responsables de réactions tant phototoxiques que photoallergiques pouvant être extrêmement sévères.

### 2.3.1. Le Kétoprofène [20]

Le kétoprofène (gel Ketum®) déclenche à la fois une réaction de sensibilisation de contact et une réaction de photoallergie. Cette réaction se caractérise par des phénomènes intenses, se pérennisant souvent pendant plusieurs semaines et pouvant évoluer vers des photosensibilités persistantes. Le kétoprofène était le photoallergène le plus souvent retrouvé depuis 1996 avant les filtres solaires.

Son spectre d'absorption se situe *in vitro* essentiellement dans l'UVB, mais avec aussi une absorption significative dans l'UVA court. En revanche, *in vivo*, le spectre d'action est le plus souvent retrouvé dans l'UVA.

À la suite de cette absorption photonique, le kétoprofène subit une dégradation par décarboxylation, donnant naissance au dérivé diphénylcétone. La liaison de ce photoproduit avec des molécules biologiques conduit à former un haptène responsable de réactions de photoallergie.

Cette implication du radical diphénylcétone dans les photoallergies explique les réactions croisées avec des molécules de structures semblables telles que l'acide tiaprofénique, le fénofibrate, les filtres solaires à base d'oxybenzone, alors même que ces réactions croisées n'existent pas avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens comportant un radical arylpropionique.

Figure 32 - Photosensibilisation au Ketum®

Les autres AINS topiques sont moins souvent mis en cause ; citons les oxicams, notamment le piroxicam dont le photométabolite sensibilisant (l'acide thiosalicylique) présente une allergie croisée avec le thiomersal, dérivé mercuriel utilisé comme conservateur et antiseptique.

### 2.3.2. Le Diclofénac

Le diclofénac a été reconnu comme ayant le pouvoir de déclencher des photosensibilisations, et plus récemment, des photoallergies ont été rapportées avec le gel Solaraze® utilisé dans les kératoses actiniques.

## 2.4. AUTRES MOLÉCULES EN TOPIQUE EN CAUSE

Le Zovirax® crème (aciclovir) a été reconnu responsable de rares photoallergies de contact.

Les psoralènes sont bien connus pour déclencher des réactions phototoxiques, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique. Des cas de photoallergie de contact ont été rapportés, en particulier chez les patients traités par PUVAthérapie locale.

Les dérivés de la vitamine A : la trétinoïne est reconnue comme pouvant être photosensibilisante (en particulier dans un spectre UVB) depuis de nombreuses années. À l'inverse, une étude n'a pas montré de pouvoir photosensibilisant pour l'isotrétinoïne gel.

Des antiseptiques comme le triclocarban (Septivon®) ou encore les antimoustiques à base de citronnelle peuvent être à l'origine de réactions de photosensibilisation.

## 2.5. LES FILTRES SOLAIRES

Depuis plusieurs années, les observations de photoallergies véritables aux filtres solaires se sont multipliées. Les filtres solaires chimiques sont devenus les photoallergènes les plus communs au Royaume-Uni et occupent la deuxième place en France. Des tests ont mis en évidence des réactions à type de photoallergie, d'allergie de contact, et des deux types simultanément.

Il ressort aujourd'hui que l'imputation des benzophénones dans de nombreuses photoallergies est largement confirmée. Elles ont été exclues de la plupart des produits de protection solaire, ce qui devrait amener à voir la fréquence de ces accidents diminuer.

Malheureusement même si l'oxybenzone (le plus photoallergène des benzophénones) est actuellement retiré des produits solaires et des cosmétiques pharmaceutiques, il reste largement présent dans les crèmes de jour et continue par ce biais à induire des réactions de photosensibilisation. De plus, les benzophénones sont aussi très largement utilisées dans la fabrication des textiles, des caoutchoucs, des encres, des teintures, et elles sont aussi incorporées comme stabilisants dans la fabrication des gels transparents, des crèmes, et comme antioxydant dans la fabrication des parfums et des vernis. Cette molécule représente donc encore à l'heure actuelle un problème, le pharmacien doit alors prendre garde aux compositions des cosmétiques qu'il choisit de vendre, et doit connaitre les réactions croisées possibles avec l'oxybenzone.

# LES RÉACTIONS CROISÉES

## 1. GÉNÉRALITÉS [21][24]

### 1.1 LE CONTEXTE

La description et l'étude des réactions croisées entre allergènes, en particulier entre les pollens et les aliments végétaux, a commencé entre 1970 et 1980. Lorsque les mécanismes de photosensibilisation furent mis à jour, la notion de photoallergies croisées à donc également été supposée possible. Notons que, puisque le mécanisme phototoxique ne présente pas de possibilité de réactions croisées, nous nous intéresserons donc ici essentiellement au domaine de la photoallergie.

Initialement anecdotique, la mise en évidence d'allergies croisées entre allergènes est de plus en plus fréquente. Elles peuvent s'avérer déroutantes pour le praticien en raison de la multiplicité des exemples décrits dans la littérature. Les progrès de l'immunologie fondamentale, de la biologie moléculaire et des tests photobiologiques, permettent néanmoins d'en comprendre plus précisément les bases. Ces avancées ont conduit à la description de familles de molécules au sein desquelles des homologies de structure expliquent parfois l'existence des photoallergies croisées.

Un vaste champ d'exploration s'ouvre aux allergologues qui perçoivent les implications cliniques et thérapeutiques dans leur pratique quotidienne. En effet, les réactions croisées sont intéressantes puisqu'elles permettent, lorsqu'elles sont connues et répertoriées, de prédire des réactions allergiques vis-à-vis de substances apparemment différentes.

Les principales allergies croisées, qui sont également les plus explorées, sont décrites entre différents pollens, entre pollens et aliments, entre latex et aliments, et entre aliments. L'allergie associant pollens et aliments est la plus fréquente, elle concerne 1 % des individus en population générale. On trouve aujourd'hui une littérature très riche concernant ce type d'allergies croisées, pour exemple :

- Allergies croisées aux fruits /légumes (Rosacées, Bétulacées) et aux pollens de bouleau,
- Allergie croisées au céleri et aux pollens de composées,
- Allergies croisées aux pollens de graminées et tomate,
- Allergies croisées à l'ambroisie, melon et banane,
- Allergies croisées au latex et fruits (kiwi, avocat, banane, châtaigne, noix, mandarine, cerise, fraise, melon, raisin, figue etc.,

- Allergies croisées par le syndrome œuf-oiseau : une exposition aux oiseaux précède l'apparition d'une allergie alimentaire à l'œuf
- Allergies croisées par le syndrome porc-chat : réaction à la viande de porc et au contact des chats....

Malgré l'évolution dans ce domaine, les photoallergies croisées restent encore peut explorées. En effet, les données sur ce sujet spécifique sont plus rares, mais il excite cependant des correspondances avérées qu'il ne faut pas ignorer.

## 1.2 QUELQUES DÉFINITIONS [32]

Pour bien comprendre les réactions croisées revenons sur les bases de l'allergie.

L'antigène est une substance de nature protéique appartenant à l'environnement. Il est à l'origine d'une réaction allergique. La pénétration d'un allergène (d'origine animale, végétale ou chimique) dans l'organisme entraîne diverses manifestations pathologiques (asthme, urticaire, eczéma, réactions digestives...).

Les réactions allergiques aussi appelées réactions d'hypersensibilités correspondent à des réactions immunitaires inappropriées. Il existe quatre types de réactions immunologiques qui sont les hypersensibilités à complexes immuns, cytotoxiques, retardées et immédiates. Ces deux dernières étant les plus fréquentes, seuls leurs mécanismes sont exposés ici :

- Mécanisme de l'hypersensibilité immédiate :
  Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont les plus courantes. Elles sont médiées par les immunoglobulines E. Le mécanisme se déroule en deux temps.
  Pendant la première phase ou phase de sensibilisation, l'allergène entre en contact avec les macrophages du système immunitaire. Les macrophages stimulent la production de lymphocytes T et B qui, par une cascade de réactions, stimulent la production d'immunoglobulines E par les plasmocytes. Ces IgE se fixent alors sur les récepteurs spécifiques des mastocytes cutanés et muqueux et des basophiles du sang.
  Au cours de la deuxième phase, l'allergène rentre en contact avec les basophiles et les mastocytes porteurs d'IgE ce qui libèrent des substances délétères et pro-inflammatoires telle que l'histamine qui favorise l'asthme.

- Mécanisme de l'hypersensibilité retardée :
  Cette réaction n'est pas médiée par des anticorps mais par des lymphocytes T. L'allergène en cause est généralement une substance chimique de masse moléculaire inférieure à 1 KDa qui, après avoir traversé la peau se fixe sur des protéines.
  Le couple protéine-allergène est reconnu par les cellules de Langerhans situées dans la couche épidermique de la peau. Ces cellules de Langerhans porteuses des couples protéine-allergène migrent alors vers les ganglions lymphatiques régionaux afin de les présenter aux lymphocytes T CD4+. Ceux-ci vont donc être activés et vont peupler les différents ganglions de l'organisme.
  Au deuxième contact avec l'allergène, ce dernier se fixe sur les cellules de Langerhans qui migrent alors vers les lymphocytes activés. Ces Lymphocytes spécifiques de l'allergène le reconnaissent et affluent vers le lieu de l'allergie pour y créer des lésions vésiculeuses intradermiques importantes. Ces lésions apparaissent généralement entre 48 à 72 h après contact avec l'allergène d'où le nom d'hypersensibilité retardée.

On parle d'allergie croisée uniquement lorsque deux substances entraînent séparément des réactions allergiques chez le même individu. La réactivité croisée signifie qu'un patient a été sensibilisé à un antigène (ou allergène) A avec induction d'une reconnaissance immunitaire spécifique, et que ce même patient va réagir avec un antigène B auquel n'a jamais été exposé auparavant.

Distinguons bien la différence entre le terme « sensibilisation », qui désigne un état biologique et l'« allergie » qui est un évènement clinique :

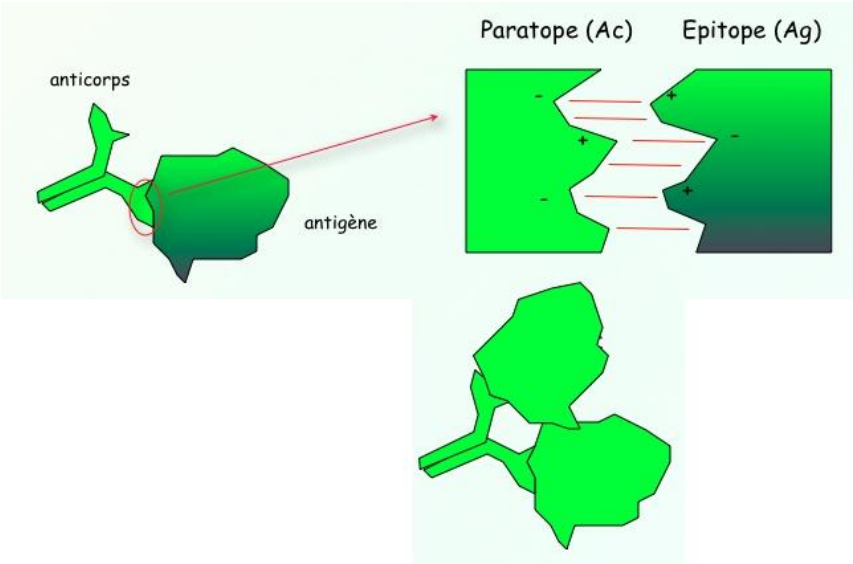
- La « sensibilisation » est l'état d'un individu qui possède des IgE et/ou des lymphocytes T spécifiques dirigés contre un ou plusieurs allergènes ;
- Le terme « allergie » désigne une réaction anormale, excessive de l'organisme à un agent auquel il est sensible. L'allergique est donc un individu sensibilisé qui présente des symptômes.

## 2. LES MÉCANISMES

Notons que dans le cadre propre à la photoallergie, le mécanisme est essentiellement l'hypersensibilité retardée c'est-à-dire à médiation cellulaire (ou Non IgE dépendante) via les LT. Donc l'hypersensibilité immédiate, à médiation humorale avec production d'IgE, qui est impliquée dans la plupart des allergies (respiratoires, orales...) ne sera pas explicitée ici.

Puisque le mécanisme allergique spécifique de la photoallergie est l'hypersensibilité retardée, les concordances sont beaucoup moins évidentes à mettre au jour qu'avec l'hypersensibilité immédiate. Les dosages d'IgE sont ici d'aucune utilité, et le temps d'apparition des symptômes est plus long. C'est pour cette raison que les photoallergies croisées restent peu connues et moins nombreuses.

La réactivité croisée est régie par les règles d'interactions entre antigène/épitope et anticorps/paratope. Le Paratope est partie variable d'un anticorps ou d'un récepteur membranaire des lymphocytes T (TCR). C'est la partie de l'anticorps qui assure la fonction de reconnaissance de l'antigène. L'épitope, aussi appelé déterminant antigénique, est une molécule qui est reconnue par un paratope pour déterminer si elle appartient au domaine du soi ou au domaine du non-soi.




La réaction croisée se caractérise dans la photoallergie par deux aspects:

- la capacité d'un LT sensibilisé à se lier avec un allergène autre que celui qui a déclenché sa production,
- la capacité d'un LT sensibilisé à réagir avec des sites antigéniques similaires sur différentes protéines.

Il ne faut pas confondre réactivité croisée et sensibilisation concomitante (ou co-sensibilisation). Cependant elle n'est pas mise en évidence dans le domaine des photoréactions. La sensibilisation concomitante signifie que le patient a été exposé de manière concomitante à plusieurs allergènes et a développé, de manière indépendante, une immunité spécifique de chacun de ces allergènes.

Il existe plusieurs types de réactions croisées pouvant être définies comme suit :

- L'analogie de fonction et de structure : lorsque deux molécules ont un groupement chimique identique ou voisin, avec une conformation stéréochimique relativement semblable, de telle sorte que les cellules de Langerhans ne les distinguent pas l'une de l'autre.
- Deux molécules (pro-haptènes) très différentes au départ peuvent être métabolisées (ici par photométabolisation) et aboutir à la formation d'un même haptène.
- Les allergies de groupe : plusieurs molécules différentes donnent parfois lieu à des réactions croisées en raison de la présence d'une fonction chimique commune.

Dans le cas présent de la photoallergie croisée, il s'agit le plus souvent d'allergie de groupe. Les molécules présentent une fonction chimique commune qui est photobiologiquement instable. Le rayonnement UV produit différents haptènes avec un même épitope. Les métabolites sont reconnus par les mêmes LT, et peuvent provoquer des réactions croisées. Ne pas oublier que la photoallergie croisée est toujours dépendante d'un passage intracutané de la molécule, quelle soit administrée par voie systémique ou par voie topique.

## 3. MÉDICAMENTS ET RÉACTIONS CROISÉES

### 3.1 LES PSORALENES

Les photoallergies restent rares avec les psoralènes et ont été décrites pour le 8-methoxypsoralène. On observe des réactions croisées avec certains psoralènes naturels que l'on trouve dans les familles de végétaux suivants : les Ombellifères, les Rutacées, les Légumineuses et les Moracées.

### 3.2 LA CIPROFLOXACINE

Des réactions de photosensibilisation croisée ont été décrites avec la ciprofloxacine et la fléroxacine (commercialisée en Allemagne et en Australie) de structures voisines.

## 3.3 L'IMIPRAMINE ET LA CHLORPROMAZINE

La structure moléculaire de l'imipramine est proche de celle de la chlorpromazine (et de son métabolite : la désipramine). Ces deux molécules sont toutes deux incriminées dans un même effet indésirable singulier : la pigmentation gris-bleu de la peau photoexposée suite à un traitement au long court. Il semblerait que ces deux molécules agissent par un mécanisme similaire, mais la notion de réaction croisée n'est pas mise à jour aujourd'hui.

## 3.4 LES OXICAMS – PIROXICAM ET THIOMERSAL [7][20]

Les oxicams déclenchent des allergies de contact mais surtout des photoallergies. Des photosensibilisations croisées entre les oxicams peuvent survenir. De plus,

- le photométabolite sensibilisant du piroxicam est l'acide thiosalicylique
- le thiomersal (thimerosal en code INCI) est un conservateur possédant des fractions d'acide thiosalicylique.

Suite à une sensibilisation de contact inaugurale par le thiomersal, le patient développera une réaction de photoallergie au piroxicam dès la première prise médicamenteuse. Il est donc particulièrement important de contre-indiquer la prise (topique et systémique) de piroxicam à toute personne présentant une allergie de contact au thiomersal.

Inversement, en cas de photosensibilisation au piroxicam il faut contre-indiquer le thiomersal topique et faire des photopatchtests pour les autres oxicams. Si ces tests sont impossibles, il faut contre-indiquer par voie topique et systémique tous les oxicams.

Les réactions croisées avec photoallergie au piroxicam, par sensibilisation préalable au thiomersal en locale, sont aujourd'hui un fait classique qui s'explique par la parenté de structure moléculaire entre l'acide thiosalicylique (un des deux constituants du thiomersal) et le photométabolite du piroxicam.

## 3.5 LES QUINIDINIQUES

Il existe une réaction croisée de groupe entre les dérivés quinidiniques et la quinine.

### 3.6.1 Les réactions croisées avec le kétoprofène

À la suite d'une absorption photonique, le kétoprofène subit une dégradation par décarboxylation, donnant naissance au dérivé diphénylcétone. La liaison de ce photoproduit avec des molécules biologiques conduit à former un haptène responsable de réactions de photoallergie.

L'implication du radical diphénylcétone dans les photoallergies explique les réactions croisées avec des molécules de structures semblables telles que l'acide tiaprofénique, le fénofibrate ainsi que les filtres solaires à base d'oxybenzone (benzophénone) et plus récemment d'octrylène (cinnamates). On en retrouve également avec le baume du pérou et la fragrance mix.

Ces réactions croisées n'existent pas avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens comportant un radical arylpropionique et pas de fonction benzophénone. Donc l'ibuprofène, le naproxène et le fénoprofène peuvent être utilisés sans danger chez les patients photosensibilisés à l'acide tiaprofénique.

Cependant les photosensibilisations croisées dues à la présence de la structure benzophénone n'expliquent pas, chez les patients photosensibilisés au kétoprofène, l'existence de réactions anormalement fréquentes topique avec le fenticlor®, un antifongique utilisé dans les produits cosmétiques de toilette. [69]

### 3.6.2 La conduite à tenir en cas de photoallergie au kétoprofène

Il faut contre-indiquer :

- par voie topique et systémique parmi les AINS arylpropioniques : le kétoprofène et l'acide tiaprofénique (a priori pas l'ibuprofène mais à vérifier par des photopatchtests avant autorisation) ;
- le fénofibrate et le bézafibrate, en raison de fréquentes allergies croisées ;
- la plupart des filtres solaires chimiques ;
- les topiques contenant des benzophénones et cinnamates (notamment avec respectivement l'oxybenzone et l'octryléne) contenu dans certains produits solaires et cosmétiques de jour du visage.

En pratique, il convient d'éviter la prescription de gels anti inflammatoires contenant du kétoprofène en période ensoleillée sur les zones photo exposées devant la fréquence des photoallergies de contact. La possibilité d'évolution prolongée de la photosensibilité confère un caractère sévère à la photoallergie de contact au kétoprofène.

Il existe peu de photoprotecteurs à conseiller dans le cas du kétoprofène, voici quelques produits pouvant être conseillés :

- Lait minéral AVÈNE®
- Spray enfants haute protection ROC®
- Crème solaire dermo-pédiatrique BIODERMA®
- Gamme pédiatrique MUSTELA®

## 4. CONDUITE À TENIR

En cas d'allergie aux excipients, conservateurs, surfactants ou agents parfumés, toute prescription ultérieure de topique contenant la molécule responsable est formellement contre-indiquée. Les allergies croisées éventuelles doivent être recherchées par photopatchtests cutanés et expliquées au patient. Si nécessaire des consignes doivent être données pour contre-indiquer l'administration systémique de toutes les molécules qui pourraient induire des réactions croisées.

Il faut informer le patient des autres sources d'exposition possible à cette molécule et aux éventuelles molécules croisantes, celles-ci pouvant être utilisées pour la formulation de produits de toilette ou cosmétiques. Il faut donc éduquer le patient pour qu'il reconnaisse lors de ses achats le nom de la molécule et des possibles molécules susceptibles de provoquer une réaction croisée. Il doit connaître les noms d'usage courants (qui apparaissent sur l'emballage des topiques médicamenteux : le nom de spécialité) et les dénominations chimiques qui peuvent apparaître sur les emballages des produits d'hygiène dans la liste des ingrédients selon l'INCI.

# CONCLUSION

Le soleil est en réalité plus néfaste que l'on ne le pensait il y a une vingtaine d'années et l'on observe aujourd'hui l'essor de nombreuses pathologies liées à l'exposition plus ou moins excessive aux rayonnements UV. C'est pourquoi les autorités de santé se mobilisent. Une forte communication est mise en place pour mettre en garde la population contre le soleil et toutes les manifestations néfastes à court et long termes. C'est dans ce cadre qu'entrent les photosensibilisations iatrogènes.

Chaque année de nouvelles molécules arrivent sur le marché et le soleil tient toujours une place privilégiée dans notre société. Les photosensibilisations médicamenteuses voient leur fréquence augmenter mais restent tout de même sous-estimées. Les réactions de photosensibilisation deviennent progressivement pour le patient un effet indésirable banalisé, surtout en ce qui concerne les produits d'usage externe. Cependant lorsqu'il s'agit d'un traitement systémique, l'idée de photosensibilisation demeure difficile à appréhender pour le patient.

Le rôle principal du pharmacien est celui d'acteur dans la prévention primaire. Pour cela il doit régulièrement mettre à jour ses connaissances sur les molécules ayant un pouvoir photosensibilisant avéré (qu'il soit faible ou fort). Il existe des documents mis à disposition des officinaux. Il faut penser à réactualiser les documents car le domaine de la photosensibilisation médicamenteuse est en perpétuelle évolution. Le pharmacien doit s'assurer de procurer au patient toutes les informations nécessaires afin d'éviter une réaction de photosensibilisation. La mise en garde face à l'exposition solaire, les moyens de protection externe existants et les conduites à tenir en cas de réaction indésirable font partie intégrante des conseils à donner durant la délivrance de molécules potentiellement photosensibilisantes.

En second lieu, devant l'apparition d'une lésion par photosensibilisation et suite à un diagnostic médical, le pharmacien aura sa place dans la prise en charge globale de la toxidermie par photosensibilisation. Différentes mesures doivent être prises. La déclaration

au centre de pharmacovigilance, le suivi des éventuelles substitutions, l'éviction médicamenteuse, la mise en garde envers l'automédication et les mésusages médicamenteux, sont autant de situations auxquelles le pharmacien d'officine se doit d'être présent et actif. Dans le cadre de la photoallergie, les réactions croisées devront être évitées lorsqu'elles sont connues dans la littérature.

Les réactions photoallergiques croisées représentent un domaine encore peu exploré aujourd'hui. En effet les réactions croisées sont déjà complexes à mettre au jour (car multiples) et le facteur « soleil » engendre des expériences difficiles à mener. Les interrogatoires permettent rarement de mettre en évidence les concordances entre soleil et réactions cutanées croisées. Pour le moment les déclarations sont trop peu nombreuses et les explorations biologiques restent trop rares pour avoir un catalogue fourni sur les réactions croisées par photoallergie. Certaines ont cependant été repérées puis avérées et sont aujourd'hui incontournables. Il est donc important de les connaître afin d'éviter les complications.

Notons que l'étude de la photosensibilisation médicamenteuse regroupe plusieurs domaines médicaux. C'est pourquoi les dermatologues, les allergologues, les médecins généralistes et les pharmaciens doivent travailler ensemble pour lutter contre cet effet indésirable et ainsi permettre une meilleure gestion du soleil au quotidien.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 26 Novembre 2009

LE DOYEN

Professeur Renée GRILLOT

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER U.F.R. DE PHARMACIE GRENOBLE 1

LE PRESIDENT DE LA THESE

# BIBLIOGRAPHIE

## Articles de Périodiques:


[1] AMBLAR P. Patch-tests médicamenteux dans l'exploration des taxidermies.
*Ann Dermatol Venereol* 2009; **136**: 635-644

[2] AMBLARD P. Photodermatoses. Photoprotection.
*EMC Pédiatrie* 2001; *[4-115-A-10]*

[3] ANGELT.A., STALKUP J.R, HSU S. Photodistributed blue-gray pigmentation of the skin associated with long-term imipramine use.
*International Journal of dermatology* 2002; **41**: 327-329

[4] AUBIN F. Les photosensibilisations médicamenteuses : aspects pharmacologiques des photosensibilisations médicamenteuses.
*Nouv Dermatol* 2000; **19**: 140-143

[5] AUFFRET N., JANSSEN F., CHEVALIER P. *et al.* Photosensibilisation au voriconazole : 7 cas.
*Ann Dermatol Venereol* 2006; **133**: 330-332

[6] AVENEL-AUDRAN M. Photopatch-tests.
*Ann Dermatol Venereol* 2009; **136** : 626-629

[7]BARBAUD A. Sensibilisation aux médicaments topiques
*Revue Française d'Allergologie*, 2006,**46** : 234-240

[8] BARDAUD A. Prise en charge globale des toxidermies.
*Ann Dermatol Venereol* 2007 ; **134** : 391-401

[9] BATCHELOR R.J, WILKINSON S.M. Photopatch testing - a retrospective review using the 1 day and 2 day irradiation protocols.
*Contact Dermatitis* 2006; **54**: 75–78

[10] BEANI J.C. Les photosensibilisations graves
*Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 2009, **136** : 76-83

[11] BEANI J.C. Les photoallergies graves.
*Revue Française d'Allergologie* 2008 ; **48 :** 325-330

[12] BEANI J.C., Les photodermatoses.
*EMC Dermatologie* 2001 ; *[98-785-A-10]*

[13] BERNIER C., DRENO B. Minocycline
*Ann Dermatol Venereol* 2001; **128**: 627-637

[14] BISSONNETTE R. Update on Sunscreens
*Skin therapy letter* 2008; **13:** 5-8

[15] BONNETBLANC J.M. Les photosensibilisations médicamenteuses : annuaire des photosensibilisations médicamenteuses
*Nouv. Dermatol.*, 2000, **19** : 133-134

[16] BRAHAM C., PAQUET P., PITCHOT W. *et al.* Réactions cutanées indésirables aux antidépresseurs
*Revue Médicale de Liège* 2003 ; **58** : 22-24

[17]BRENNER M., HEARING V.J, The protective role of melanin against UV damage in Human skin.
*Photochem Photobiol* 2008; **84**: 539-549

[18]BRYDEN A.M., MOSELEY H., IBBOTSON S.H., *et al.* Photopatch testing of 1155 patihe U.K. Multicentre photopatch study group.
*Br J Dermatol* 2006; **155**: 737-747

[19]BUXERAUD J. La pharmacovigilance, son fonctionnement, ses missions.
*Actualité pharmaceutique n° 465* 2007 : 34-39

[20] DURIEU C., MARGUERY M.C., GIORDANO-LABADIE F. Allergies de contact photoaggravées et photoallergies de contact au kétoprofène : 19 cas
*Ann Dermatol Venereol* 2001 ; **128**: 1020-1024

[21] DUTAU G., RANCE F., Historique et description des principales allergies croisées
*Revue Française d'Allergologie* 2009 ; **49** : 180-188

[22] ELSAYED F., AMMOURY A., DHAYBI R., NAKHLE F. Photoprotection des adolescents : enquête et contre-enquête.
*Ann Dermatol Venereol* 2005, **132** : 2911-

[23] EVANS A.V., PALMER R.A., HAWK J.L. Erythrodermic chronic actinic dermatitis responding only to topical tacrolimus.
*Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; **20**: 59-61

[24] FONTAINE J.F, PAULI G. Allergies croisées : de la théorie à la pratique
*Revue Française d'Allergologie* 2006 ; **46** : 484-487

[25] FOURTANIER A., BERNERD F., BOUILLON C. *et al*. Protection of skin biological targets by different types of sunscreens.
*Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; **22**: 22-32

[26] GAMBICHLER T., LAPERRE J., HOFFMANN K. The European standard for sun-protective clothing.
*J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 125-130

[27] HAROCH A. La cité de la peau.
*Actualités pharmaceutique n°474* 2008 ; 6-

[28] HAWK J.L. Chronic actinic dermatitis.
*Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; **20**: 312-314

[29] HOLME S.A., PEARSE A.D, ANSTEY A.V. Chronic actinic dermatitis secondary to simvastatin
*Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; **18**: 313-314

[30] HOLZLE E., LEHMANN P., NEUMANN N. Phototoxic and photoallergic reactions.
*Journal of the German society of dermatology* 2009; **7**: 643-648

[31] INALOZ H.S., KIRTAK N., HERKEN H. *et al*. Citalopram induced photopigmentation
*J Dermatol* 2001; **28**: 742-745

[32] JACOBS M.C., TENNSTEDT D., LACHAPELLE J.M. Dermatite allergique de contact.
*EMC dermatologie*, 1999 *[98-145-A-10]*

[33]JEANMOUGIN M, Peau et soleil.
*EMC Cosmétologie et Dermatologie esthétique* 2000 ; *[50-060-A-10]*

[34] JEANMOUGIN M. Photoprotection vestimentaire.
*Nouv Dermatol* 2005 ; **24** : 10-13

[35] LACOUR J.P, Le soleil, les UV, la photoprotection naturelle de l'enfant.
*Nouv Dermatol* 2001; **20**: 299-302

[36] LACOURS J., BEANI J. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire).
*Ann Dermato Venereol* 2007; **134**: 18-24

[37]LAMOUREUX J., DIONNE A. Les filtres solaires.
*Québec pharmacie* 2000 ; **4 :** 830-837

[38] LEONARD F., ADAMSKI H., BONNEVAL A. *et al*. Étude prospective multicentrique 1991-2001 de la batterie standard des photopatch-tests de la Société Française de Photodermatologie.
*Ann Dermatol Venereol* 2005; **132**: 313-320

[39]LEONARD F., LEROY D. Les photopatch tests sont-ils utiles dans l'exploration d'une photosensibilisation?
*Nouv Dermatol* 2001 ; **20**: 49-50

[40] LEROY D., MEUNIER L., MICHEL M. *et al*. Les pharmaciens sont-ils bien informés des risques de photosensibilisation médicamenteuse ?
*Nouv Dermatol* 2003 ; **22** : 371-372

[41] LIN J.Y, FISCHER D.E. Melanocyte biology and skin pigmentation.
*Nature*2007; **445**: 843-850

[42] MARGUERY M.C. Photodermatoses médicamenteuses.
*Rev Prat* 2000 ; **50** : 1315-1319

[43] MARGUERY M.C. Quand demander une exploration photobiologique?
*Le concours médical Formation* 2002 ; **124** : 1521-1527

[44] MAZER J.M. Photosensibilités induites par les cyclines : mécanismes physiopathologiques.
*Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénéréologie* 1995 ; **46** : 21-24

[45]METAYER I., BALAGUERIE X., COURVILLE P., *et al.* Toxidermies photoinduites par l'hydroxychloroquine : 4 cas
*Ann Dermatol Venereol* 2001 ; **128** : 729-731

[46] MEUNIER L. Actualités sur les photodermatoses.
*Thérapie* 2002 ; **57** : 257

[47] MEUNIER L., Photoprotection interne et externe
*EMC dermatologie* 2008 *[88-944-A-10]*

[48] MEUNIER L. Photoprotection : nouvelle classification des produits de protection solaire.
*Ann Dermatol Venereol* 2008 ; **135** : 157-159

[49] MEUNIER L., ESTEVE E. Comportement des enfants vis-à-vis du soleil. Education à l'exposition solaire.
*Ann Dermato Venereol* 2007; **134**: 4S25-4S27

[50] MONTASTRUC J.L., SOMMET A., LACROIX I. *et al*. La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux.
*Revue du rhumatisme* 2006 ; **73** : 1021-1024

[51] MOURET S., BAUDOIN C., CHARVERON M. *et al* Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation.
*Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **103**:13765-70

[52] MURPHY G.M. Investigation of photosensitive disorders.
*Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; **20**: 305-311

[53]OHSHIMA A., SEO N., TAKIGAWA M. et al. Formation of antigenic quinolone photoadducts on Languerhans cells initiates photoallergy to systemically administered quinolone in mice.
*J Invest Dermatol* 2000; **114**: 569-575

[54]OLIVEIRA HS., GONCALO M., FIGUEIREDO A.C. Photosensitivity to lomefloxacin. A clinical and photobiological studie.
*Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; **16**: 116-120

[55] PAILLOUS N. Les photosensibilisations médicamenteuses : l'avis du photochimiste sur les nouvelles photosensibilisations.
*Nouv Dermatol* 2000; **20** : 283-290

[56] PEYRON J.L., B. MILPIED B., C. LÉAUTÉ-LABRÈZE C. Photosensibilisations exogènes chez l'enfant.
*Ann Dermatol Venereol* 2007 ; **134** : 50-52

[57] PEYRON J.L. Diagnostic d'une photodermatose.
*Société française de photodermatologie* 2008 : 73-80

[58] PIGATTO P.D., GUZZI G., SCHENA D., *et al.* Photopatch tests: an Italian multicentre study from 2004 to 2006.
*Contact Dernatitis* 2008; **59**: 103-108

[59] POLLOCK B., WILKINSON S.M. Photopatch test method: influence of type of irradiation and value of day-7 reading
*Contact Dermatitis* 2001; **44:** 270-272

[60] RUTHERFORD T., SINCLAIR R. Photo-onycholysis due to indapamide.
*Australian Journal of Dermatology* 2007; **48**: 35-36

[61] SCHERSCHUN L., LEE M.W., LIM H.L. Diltiazem associated photodistribued hyperpigmentation. A review of 4 cases.
*Arch. Dermatol.*, 2001, **137**: 179-182

[62] SCHEUER E., WARSHAW E. Suncreen allergy : A review of epidemiology, clinical characteristics, and responsible allergens.
*Dermatitis* 2006; **17:** 3-15

[63] STINCO G., CODUTTI R., FRATTASIO A. *et al*. Chronic actinic dermatitis treated with cyclosporine-A.
*Eur J Dermatol* 2002; **12**: 455-457

[64] THOMAS P., BONNEVAL A. Evaluation des filtres et écrans solaires.
*EMC, Cosmétologie Dermatologie esthétique* 2001 ; *[50-200-A-10]*

[65] THOMSON M.A., STEWART D.G., LEWIS H.M. Chronic actinic dermatitis treated with mycophenolate mofetil.
*Br J Dermatol* 2005; **152**: 784-786

[66] TRUJILLO M.J., DE BARRIO M., RODRIGUEZ A. *et al.* Piroxicam induced photodermatitis. Cross reactivity among oxicams. A case report.
*Allergol Immunopathol* 2001; **29**: 133-136

[67] TUCHINDA C., SCRIVANNABOON S., LIM H.W. Photoprotection by window glass, automobile glass, and sunglasses.
*J Am Acad Dermatol* 2006; **54**: 845-854

[68] VEYRAC G., CHIFFOLEAU A., BOURIN M. *et al.* Photosensibilité exogène liée à la prise d'AINS sous forme topique
*La Lettre du Pharmacologue*, 2002, **26** : 161-166

[69]VIGAN [107] VIGAN M., GIRARDIN P., DESPREZ P. Photoallergie au kétoprofène et photosensibilisations au tétrachlorosalicylanide et au Fenticlor®
*Ann Dermatol Venereol* 2002, **129**: 1125-1127

[70] VILAPLANA J., BOTEY E., LECHA., *et al.* Photosensitivity induced by paroxetine.
*Contact Dermatitis*, 2002; **47**: 118-119

[71] WILLAMS S., TAMBURIC S., LALLY C. Eating chocolate can significantly protect the skin from UV light.
*Journal of cosmetic dermatology* 2009; **8**: 169-173

[72] YAP L.M, ROHAN P.A, CROUCH R.B, BAKER C.S. Drug-induced solar urticaria due to tetracycline.
*Australasian Journal of Dermatology* 2000; **41**: 181-184

[73] YUSUF N., KATIYAR S.K., ALMETS C.A., et *al* Photoprotective effects of green tea polyphenols.
*Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; **23**: 48-56

## Ouvrages


[74] ARNDT K. *Thérapeutique dermatologique*, Pradel, Paris, 1996

[75] AVRIL M.F et Coll. Soleil et peaux : bénéfice risques et prévention. Masson, Paris, 2002

[76] BAUMELOU A., ETIENNE L., *Vidal de l'automédication*, Vidal, Issy-les-Moulineaux, 2004

[77] BEDANE C. *Photodermatologie: photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie*, Arnette, Rueil-Malmaison, 2008

[78] BERNARD M. *Réactions inflammatoires : physiopathologie et exploration*, Le moniteur tome II Biochimie analytique et clinique, Edition du moniteur des pharmacies, 3ème édition, 2007

[79] HABIF T. *Maladies cutanées : diagnostic et traitement*, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2008

[80] JOHANET C., BALLOT E. *Hypersensibilité : immédiate, retardée et par complexe immun.* Le moniteur tome III Immunologie, Edition du moniteur des pharmacies, 3ème édition, 2007

[81] MELISSOPOULOS A. *La peau, structure et physiologie*. Edition Médicale internationale, Cachan, 1998

[82] MEYNADIER J., MEUNIER C. *Peau et soleil.* Privat, Toulouse, 1999

[83] PASQUIER C. *Photosensibilisation par voie systémique. Place du pharmacien et rôle dans la photoprotection*. Thèse de Pharmacie, Faculté de Nantes, 2004

[84] PECQUET C., PONS-GUIRAUD A. *Progrès en dermato-allergie Paris 2007*, Tome XIII, John Libbey Eurotext, Montrouge, 2007

[85] SCHMUTZ J.L et Coll. *Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie*. Société Française de Dermatologie. Arnette, Rueil- Malmaison, 2003.

[86] SOBBOTA J., WELSCH U. *Précis d'histologie: cytologie, histologie, anatomie macroscopique*, Tec&Doc Lavoisier, 2004

[87] WALLACH D. *Guide pratique de dermatologie*, Médicales Spécialisées, Paris, 1998

## Sites Internet :

**[88]** Le soleil (02.09.09)
*http://www.wikipedia.com*

**[89]** Les rayons du soleil (02.09.09)
*http://www.prevention.ch/votrepeauetlesoleil1.htm*

**[90]** La lumière (08.09.09)
*http://www.wikipedia.com*

**[91]** Photosensibilisation médicamenteuse (12.09.09)
*http://www.pharmaciengiphar.com/article1952.html*

**[92]** La photosensibilisation (12.09.09)
*www.atlasdermato.org*

**[93]** Pénétration des UV dans la peau (12.09.09)
*http://www.lactualitechimique.org/images/articles/fig-p.36-Mavon.jpg*

**[94]** Les radiations solaires filtrées par la couche d'ozone (12.09.09)
*http://www.educauto.org/Documents/Tech/ANFACLIM/Originaux/images/couche_ozone.gif*

**[95]** Synthèse de la vitamine D (13.09.09)
*http://www.medicopedia.net/Schemas/VitD_Ca.gif*
*http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/images/Calcemiea.gif*

**[96]** Le spectre complet des radiations solaires (13.09.09)
*http://sites.google.com/site/cours-le-froid/spectre_complet.jpg*

**[97]** FAVIER A. Biochimie- *Le stress oxydatif*
Cours de la faculté de pharmacie de Grenoble, 2005

**[98]** Site du Campus UMVF - Évaluation de la gravité et recherche des complications précoces chez un brûlé (10.10.09)
*http://www.med.univ-rennes1.fr/stricart/anesthesie/2eme_cycle/v_long*

**[99]** Profondeur d'une brûlure (10.10.09)
*www.osmosoft.fr/images/tableau-brulures.jpg*

**[100]** Traitements pour soigner et apaiser les brûlures bénignes (10.10.09)
*http://www.creapharma.ch/brulures-traitements.htm*

**[101]** Pharmacovigilance (13.10.09)
*http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Pharmacovigilance*

**[102]** Eczéma allergique de contact : physiopathologie, diagnostic, étiologie, évolution, traitement. (22.10.09)
*www.assim.refer.org/884e.htm*

**[103]** Comment faire pour éviter les photosensibilisations ? (03.11.09)
*http://www.pharmaciengiphar.com/article1952.html*

**[104]** Diagramme organisationnel de la pharmacovigilance (03 .11.09)
*http:// pharmacovigilance-sante-publique.pharmacovigilance-nice.fr/images*

**[105]** Effets Secondaires des Substances : Photosensibilisation (10.11.09)
*http://www.biam2.org/www1/SubEIIMCPHOTOSENSIBILISATION.html*

## Textes officiels

**[106]** Organisation mondiale de la santé, *Charge mondiale de morbidité due au rayonnement ultraviolet solaire*, Aide-mémoire n° 305, 2006

**[107]** Institut National de Recherche et de Sécurité - *Photosensibilisation, cancers cutanés et exposition professionnelle aux ultraviolets*, Document pour la médecine du travail n°97, 1er trimestre 2004

**[108]** AINAUD P., BERTIN-MAGHIT M., CARSIN H., LE-FLOCH R., PERRO G., RAVAT F., VINSONNEAU C., *Recommandations relatives à l'utilisation des antibiotiques chez le brûlé à la phase aigue.* Société Française d'Etude et de Traitement des Brûlures, Table ronde lors du 17ème congrès de la SFETB, 2007.

**[109]** Directive Afssaps, *Annexe II Produits de protection solaire : stabilité.*
Département d'évaluation des produits cosmétiques, biocides et de tatouage, 2007.

**[110]** Directive 2000/33/CE de la commission du 25 avril 2000.
*Journal officiel* n°L 136 du 08/06/2000, p.0090

**Allergène** : Substance, particule, ou corps organique (atome, molécule, protéine) capable de provoquer une réaction allergique chez un sujet préalablement sensibilisé lorsqu'il est à son contact (le plus souvent par contact avec la peau, inhalation, ou ingestion).

**Angiœdème** : Affection fréquente, dont les étiologies sont multiples. Les angiœdèmes habituellement associés à une urticaire sont en général dus à une libération d'histamine et répondent en principe aux antihistaminiques et à l'adrénaline.

**Biodisponibilité** : Terme utilisé pour décrire une propriété pharmacocinétique des médicaments. C'est la proportion d'une substance qui va effectivement agir dans l'organisme par rapport à la quantité absorbée.

**Complément** : Ensemble de protéines du plasma sanguin et des tissus intervenant dans les réactions immunitaires non spécifiques.

**Cytokines** : Substances solubles de communication synthétisées par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules et/ou tissus. Elles agissent à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. Il s'agit de protéines ou de glycoprotéines.

**Dosimétrie** : Détermination quantitative de la dose absorbée (énergie reçue par unité de masse) suite à l'exposition à des rayonnements ionisants.

**Epithélium** : Tissu constitué de cellules étroitement juxtaposées, sans interposition de fibre ou de substance fondamentale. Les cellules sont associées les unes aux autres grâce à des jonctions intercellulaires.

**Eicosanoïdes** : Molécules du groupe des lipides constituées de 20 atomes de carbone. On distingue deux types d'eicosanoïdes : les leucotriènes et les prostanoïdes parmi lesquelles : les prostaglandines (PG), les thromboxanes (TX) et les prostacyclines (PGI).

**Ganglions lymphatiques** : Lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires. Les vaisseaux lymphatiques amènent un antigène jusqu'aux ganglions, ce qui permet d'enclencher la réponse immunitaire spécifique en activant les lymphocytes T et B. Les ganglions lymphatiques sont situés le long du système circulatoire lymphatique.

**Haptène** : Molécule antigénique de faible poids moléculaire. Molécule pouvant être reconnue par le système immunitaire mais incapable, seule, d'induire une réponse immunitaire, c'est-à-dire non immunogène. Si l'haptène se couple à une molécule porteuse, cela lui confère l'immunogénicité.

**Histamine** : Médiateur chimique synthétisé par les granulocytes basophiles. L'histamine est stockée dans les cellules et libérée dans des circonstances telles que les réactions d'hypersensibilité.

**Homéostasie** : Capacité que peut avoir un système quelconque à conserver son équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes qui lui sont extérieures.

**Hygrométrie** : Caractérise l'humidité de l'air, à savoir la quantité d'eau sous forme gazeuse présente dans l'air humide (ou dans un autre gaz, dans certaines applications industrielles). Elle ne prend pas en compte l'eau présente sous forme liquide ou solide.

**Induration** : Durcissement de matériel organique ou inorganique, s'accompagnant parfois de la transformation du matériel. Ainsi, un tissu biologique qui se durcit est dit induré.

**Lysosomes** : Organites cellulaires présents dans le cytosol de toutes les cellules eucaryotes animales, à l'exception des hématies. Ils ont pour fonction d'effectuer la digestion cellulaire grâce à trois types d'enzymes : des lipases, des protéases et des osidases.

**Mastocyte** : Cellule granuleuse présente essentiellement dans les tissus conjonctifs. Elle se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine, la tryptase ou l'héparine. Lorsqu'il est en contact avec un allergène et qu'il présente à sa surface les IgE spécifiques de celui-ci, il dégranule et libère ces médiateurs de façon très rapide. Il déclenche ainsi des réactions allergiques immédiates, parfois graves, comme un choc anaphylactique qui engendre une hypotension.

**Onde** : Propagation d'une perturbation produisant sur son passage une variation réversible des propriétés physiques locales. Elle transporte de l'énergie sans transporter de matière.

**Onycholyse** : Il s'agit du décollement de la partie distale de l'ongle.

**Organe** : Ensemble de tissus concourant à la réalisation d'une fonction physiologique. Le niveau d'organisation supérieur à l'organe est le système, qui remplit un ensemble de fonctions complémentaires et le niveau d'organisation inférieur à l'organe est le tissu.

**Peroxydation** : La peroxydation des lipides (ou encore la peroxydation lipidique ou lipoperoxydation) est l'oxydation des lipides insaturés, catalysée par une enzyme peroxydase.

**Prostaglandine** : Métabolites de l'acide arachidonique, obtenu à partir de phospholipides membranaires par action de phospholipases (plusieurs sous-types existants). Ce sont des médiateurs chimiques qui possèdent divers effets physiologiques.

**PUVA-thérapie** : Traitement médical efficace dans certaines maladies de la peau. C'est une photochimiothérapie associant : un médicament : le psoralène, utilisé comme agent mutagène, et une photothérapie : un rayonnement ultraviolet de type A (UVA). Après avoir administré du psoralène qui se répand dans l'organisme, on expose les zones à traiter à un rayonnement UVA. Dans les cellules exposées, le psoralène forme des pontages interbrins entre deux brins d'ADN d'un même chromosome, ce qui mène la cellule à l'apoptose.

**Vitiligineuse** : Relatif au vitiligo

**Vitropression** : test utilisé en dermatologie qui consiste à appuyer sur une lésion de la peau avec une lame de verre transparente, plate ou légèrement bombée, et de chasser ainsi le sang des vaisseaux de la zone comprimée.

ANNEXE 1 - Filtres chimique anti-UVB et filtres chimique à larges spectre

| Famille | DCI | Pic d'absorption | Spécialités |
|---|---|---|---|
| FILTRES UVB | | | |
| Cinnamates | • 2-éthyl-p-méthoxycinnamate (octylméthoxycinnamate)<br>• Isoamyl-p-méthoxycinnamate | 310nm | Escalol®557<br>Eusolex®2292<br>ParsolMCX®<br>Neoheliopan® E1000 |
| Dérivés camphrés | • 3-(4-méthylbenzylidène) camphre | 290-300nm | Unisol®S22<br>Ultren BK® |
| Acide para-aminobenzoïque (PABA) et dérivés | • PABA<br>• 2-éthylhexyl-p-diméthylamino-benzoate<br>• AmyldiméthylPABA<br>• monoglycéryl PABA | 310nm | Escalol® 507<br>Eusolex® 6007<br>Padimate®O<br>Escalol® 506<br>Padimate®A<br>Escalol® 106 |
| Salicylates | • Homomenthyl salicylate (homosalate)<br>• octylactylsalicylate (2-éthylexylsalicylate) | 300nm | Eusolex ® HMS<br>Escalol®587 |
| Benzimidazolés | • Acide 2-phénylbenzimidazole-5-sulfonique | 308nm | Eusolex® 232<br>Parsol HS® |
| Triazolés | • Octyltriazone | 303nm | Uvinul®T150 |
| Acrylates | • Octocrylène | | |
| FILTRES A LARGE SPECTRE (UVB+ UVA) | | | |
| Benzophénones (BZP) | • Oxybenzone (BZP 3 ou 2-hydroxy-4 méthoxybenzophénone)<br>• Sulisobenzone (BZO4 ou acide 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénole-5-sulfonique) | 288-330nm | Eusolex®4360<br>Escalol® 567<br>Escalol® 577 |
| Dibenzoylméthane | • Buttylméthoxy-dibenzoylméthane | 356nm | Parsol® 1789<br>Avobenzone® |
| Phénylbenzotriazoles | • Acide téréphtalydène dibornanone (dicamphor) sulfonique<br>• Drometrizole trisiloxane (silatrizole)<br>• Dibenzotriazole<br>• Anisotriazine | 345nm<br>303-344nm<br>306-378nm<br>310-340nm | Meroxyl® SX<br>Meroxyl®XL<br>Tinosorb®M<br>Tinosorb®S |

RÉPUBLIQUE FRANCAISE

cerfa
N° 10011*01

# DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT

## MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1

*Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique*

AGENCE DU MEDICAMENT

PHARMACOVIGILANCE

*Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.*

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

**Patient traité**

Nom *(3 premières lettres)*

Prénom *(première lettre)*

Sexe ☐ F ☐ M

Département de résidence

Date de naissance

*ou*

Age

Poids

Taille

*S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :*

☐ par le nouveau-né

☐ lors de l'allaitement

☐ par la mère durant sa grossesse.

☐ Trimestre de grossesse : *inscrire 1, 2, ou 3*

Cachet du Praticien déclarant

*ou*

du Médecin désigné par le patient

Antécédents / Facteurs favorisants :

**Produits**

| Nom | Voie | Posologie | Début | Fin | Indication |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

*En cas d'administration de :* **médicament dérivé du sang** ▶ *indiquer son N°* ☐

Nom du prescripteur

Numéro de lot du produit

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré

Pharmacie qui a délivré le produit

*En cas d'administration de :* **produits sanguins labiles** ▶ *préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot*

**Effet**

Département de survenue

Date de survenue

Durée de l'effet

Nature et description de l'effet : *utiliser le cadre* AU VERSO

**Gravité**

☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

☐ Incapacité ou invalidité permanente

☐ Mise en jeu du pronostic vital

☐ Décès

**Evolution**

☐ Guérison sans séquelle

☐ Décès dû à l'effet

☐ Décès sans rapport avec l'effet

☐ Sujet non encore rétabli

☐ Guérison avec séquelles

☐ Décès auquel l'effet a pu contribuer

☐ Inconnue

**Description de l'effet indésirable :**

### *Les obligations de signalement.*

**Article R.5144.19**
**du Code de la Santé publique :**

**Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.**

**De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.**

**Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.**

### *Les médicaments dérivés du sang.*

**Article R.5144-35**
**du Code de la Santé publique :**

**Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :**

**-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;**

**-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;**

**-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.**

### *Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance*

**1.Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :**

**-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,**

**-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,**

**-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.**

**2.Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.**

**3.Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.**

**4.Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.**

**5.Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.**

**6.Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.**

ANNEXE 3 – Tableau récapitulatif des molécules photosensibilisantes [15] [105]

| Familles | Molécules | Pot. Phot. | Mécanisme | | Spectre | | Réactions croisées |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Tox. | All. | UVA | UVB | |
| **Psoralènes** | 5-MOP<br>8-MOP<br>TMP | +++ | +++ | +/- | +++ | | Ombellifère, Rutacée, Légumineuse et Moracée |
| **Cyclines** | Doxycycline<br>Minocycline<br>Métacycline<br>Lymécycline | ++<br>+<br>+<br>+ | ++ | | + | +++ | |
| **Quinolones** | Lomefloxacine<br>Péfloxacine<br>Ciprofloxacine<br>Enoxacine<br>Norfloxacine<br>Ofloxacine<br>Lévofloxacine<br>Moxifloxacine | ++<br>++<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+ | ++ | | +++ | | Ciprofloxacine et fléroxacine |
| **Sulfamides** | Sulfadoxine<br>Sulfametho-xazol<br>Sulfamethizol<br>Glipizide<br>Glimépiride<br>Glibenclamide<br>Gliclazide<br>Furosémide<br>Bumétanide<br>Hydrochlorothiazide (photorémanence) | +<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+/-<br>+ | +/-<br>+ | +<br>+ | + | ++ | |
| **Anti tuberculeux** | Isoniazide | +/- | | +/- | + | | |
| **Anti fongiques** | Kétoconazole<br>Griséofulvine<br>Voriconazole | +/-<br>+<br>+ | +/-<br>+<br>+ | | + | | |
| **Anti paludéens** | Quinine<br>Hydrochloroquine<br>Chloroquine | +<br>+/-<br>++ | | + | | | Dérivés quinidiniques et la quinine |

| Familles | Molécules | Pot. Phot. | Mécanisme | | Spectre | | Réactions croisées |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Tox. | All. | UVA | UVB | |
| **Phénothiazines** | Chlorpro-mazine<br>Prométhazine<br>Alimémazine<br>Niaprazine<br>Acépromazine<br>Acépromé-tazine<br>Levomépro-mazine<br>Cyamémazine<br>Propériciazine<br>Fluphénazine<br>Pipotiazine | ++<br>++<br>++<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+ | ++<br>++<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+ | +<br>+ | | | Imipramine et chlorpromazine |
| **Benzo-diazépines** | Clobazam<br>Clorazepate<br>Alprazolam | +/- | | +/- | + | | |
| **Anti-depresseurs tricycliques** | Clomipramine<br>Amitriptyline<br>Imipramine | | + | | | | |
| **ISRS** | Fluoxétine<br>Paroxétine<br>Citalopram | +/- | +/- | | + | | |
| **Fénofibrate** | Gemfibrozil<br>Fénofibrate<br>Bézafibrate<br>Ciprofibrate | | | + | | | |
| **Statines** | Simvastatine<br>Pravastatine<br>Atorvastatine | | +/- | | | | |
| **AINS** | Kétoprophène<br>Acide tiaprofénique<br>Diclofénac<br>Indométacine<br>Piroxicam<br>Naproxène<br>Ibuprofène<br>Flurbiprofène<br>Alminoprofène<br>Acide méfénamique<br>Acide niflumique<br>Sulindac<br>Ténoxicam | + | | + | | | Oxybenzone (benzophénone)<br>Octrylène<br>Thiomersal<br>Acide thiosalicylique<br>Piroxicam |
| | | | | | | | |

| Familles | Molécules | Pot. Phot. | Mécanisme | | Spectre | | Réactions croisées |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Tox. | All. | UVA | UVB | |
| **Anti-cancéreux** | Actinomycine D<br>Bléomycine<br>Dacarbazine<br>5-fluorouracile<br>Vinblastine<br>Doxorubicine<br>Hydroxycarbamide<br>Procarbazine<br>Méthotrexate<br>Flutamide | +<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+ | +<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+<br>+ | <br><br><br><br><br><br><br><br><br>+ | | | |
| **IEC** | Enalapril<br>Quinapril<br>Ramipril | +/- | | +/- | + | + | |
| **Sartans** | | +/- | | | | | Sartans |
| **Antiviraux** | Ribavirine | +/- | | +/- | | | |
| **Anti-arythmiques** | Amiodarone<br>Hydroquinidine<br>Nifédipine<br>Diltiazem | +<br>+<br>+<br>+ | + | <br>+<br>+<br>+ | <br>+ | | |

Pot.Phot. : Potentiel phototoxique

Tox. : Phototoxicité

All. : Photoallergie

5-MOP : 5-méthoxypsoralène (ou bergaptène)

8-MOP : 8-méthoxypsoralène (ou méthoxalène)

TMP : triméthyl-psoralène

# Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THESE SOUTENUE PAR REPELLIN ALBANE ET ROURE SOPHIE

LE 11 DECEMBRE 2009, A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

# La photosensibilisation iatrogène et les réactions croisées : le Pharmacien d'officine au cœur de la prise en charge

**RESUME :**

Une photosensibilisation correspond à la rencontre d'une substance photosensibilisante et d'une longueur d'onde efficace. La substance, sous l'effet d'un rayonnement, va se trouver activée. La peau est le siège essentiel des réactions de photosensibilisation du fait de son exposition naturelle au rayonnement solaire. On parle de photosensibilisation exogène si la substance est introduite dans l'organisme. Elle peut être systémique ou de contact selon le mode d'introduction de la substance photosensibilisante. Les photosensibilisations exogènes sont iatrogènes lorsque la substance en cause est médicamenteuse. Les photoproduits sont de deux types : des toxiques (phototoxicité) et/ou des allergènes (photoallergie).

Les photosensibilisations médicamenteuses sont de plus en plus fréquentes, en grande partie en raison d'une modification des comportements : exposition au soleil plus fréquente, utilisation de substances et de médicaments facteurs de photosensibilisation. De nombreuses substances, de classes thérapeutiques diverses, sont impliquées dans ses réactions. Même si la fréquence des accidents par application locale domine, les molécules systémiques et l'apparition de réactions croisées amplifient le phénomène.

Le rôle du pharmacien repose avant tout sur la prévention primaire du risque, en assurant un conseil officinal associé à chaque délivrance de produit au potentiel photosensibilisant. Les différentes mesures de photoprotection et la conduite à tenir en cas de symptômes, doivent être apprise au patient.

**MOT CLES :**

Photosensibilisation, Phototoxicité, Photoallergie, Réactions croisées, Toxidermie, Photoprotection, Prévention solaire

**JURY :**

- M. Christophe RIBUOT – Président du Jury
- M. Michel MALLARET – Maître de Thèse
- M. Walid RACHIDI – Assesseur
- Mlle Aurélie CONSTANCIAS – Assesseur

Albane123@wanadoo.fr
Sophie.roure@cegetel.net