



HAL
open science

Peau, soleil et photosensibilisation médicamenteuse exogène : exemple du kétoprofène

Jihene Bejar

► **To cite this version:**

Jihene Bejar. Peau, soleil et photosensibilisation médicamenteuse exogène : exemple du kétoprofène. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00787853

HAL Id: dumas-00787853

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00787853v1>

Submitted on 13 Feb 2013

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2012

N°

Peau, Soleil et photosensibilisation médicamenteuse
exogène: exemple du kétoprofène

THESE

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

BEJAR JIHENE

Née le 5 MARS 1987

À GRENOBLE

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE*

Le : 13 décembre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur SEVE Michel, professeur en biochimie et biotechnologie

Maitre de thèse : Monsieur RACHIDI Walid, Maitre de conférences en Biochimie

Membres : Madame HINIGER-FAVIER Isabelle, maitre de conférences en biochimie
Monsieur CORJON Gilles, 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

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70



Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**
Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n = 18)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Gélénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Abcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) (Emérite)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=3)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogénèse et Ontogénèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Rogot
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Biosnergétique Fondamentale et Appliquée

Dernière mise à jour : 05/09/11

Rédacteur : L.FAURE, Secrétaire du Directeur

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France – TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Université
Joseph Fourier 
GRENOBLE

Directeur de l'UFR : **M. Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2011-2012

MAITRE DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 35)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
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	Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (GIN / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
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 (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Dernière mise à jour : 08/09/201124/02/2012

Rédacteur : L.FAURE; Secrétaire du Doyen

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 75 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

Remerciements

À Monsieur M. SEVE,

Professeur en biochimie et biotechnologie

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Trouvez ici l'expression de ma gratitude, ainsi que mes remerciements les plus sincères.

À Madame I. HINIGER-FAVIER,

Maitre de conférences en biochimie

Pour avoir accepté de participer au jury,

Acceptez mon respect, ma reconnaissance et ma gratitude.

À Monsieur W. RACHIDI,

Maître de conférences en Biochimie.

Pour m'avoir accompagnée tout au long de ma thèse, pour m'avoir conseillée dans la progression de mes travaux et pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée.

Veillez recevoir mes sincères remerciements.

À Monsieur G. CORJON,

Docteur en pharmacie

Pour avoir accepté de participer à ce jury

Veillez trouver l'expression de mes remerciements les plus profonds.

À tous mes professeurs, pour m'avoir enseigné la pharmacie durant mes 6 années d'études

À ma maman,

Qui m'a donné l'envie d'exercer ce métier, tu es mon modèle et mon inspiration.

À mon papa,

Grâce à toi, j'ai passé les plus belles années de ma vie à tes côtés à Grenoble.

Ce travail est aussi le vôtre.

À Ines, ma petite sœur

Je ne sais pas comment tu arrives à me supporter et je sais encore moins comment je pourrai vivre sans toi, je t'aime plus que tout au monde.

À slim, mon cœur,

Tu es mon présent et mon futur, j'ai de la chance de t'avoir à mes cotés au quotidien,

À nos projets et notre future vie ensemble.

À ma minouche,

Sans qui toutes ces folles années de pharma n'auraient pas été les mêmes,

Merci pour ton soutien et ta fidélité sans faille malgré les kilomètres qui se sont installés entre nous.

À mes amis grenoblois,

Merci de m'avoir fait découvrir cette ville qui restera à jamais dans mon cœur, et merci pour tous les bons souvenirs avec lesquels je repars.

À mes amis à Tunis,

Je reviens après toutes ces années mais je n'ai rien oublié de notre vie avant ce grand départ

Hâte de vous retrouver pour de nouvelles aventures !!

Table des matières

Remerciements.....	5
Abréviations.....	10
Liste des figures.....	12
Liste des tableaux	14
Introduction.....	16
A. Physiologie de la peau	18
I. Généralités	18
II. Les fonctions de la peau	18
1. Protection	18
2. Thermorégulation	19
3. Sensation.....	20
4. Métabolisme	20
III. Organisation de la peau	21
1. L'épiderme	21
2. Le derme	30
3. L'hypoderme	32
B. Le soleil	34
I. Généralités	34
II. Le rayonnement solaire	34
1. Définition	34
2. Les différents rayons.....	35
3. L'atmosphère	36
4. Le rayonnement UV.....	38
C. Effet du soleil sur la peau.....	42
I. Propriétés optiques de la peau	42

II. Les effets du soleil sur la peau.....	43
1. Les effets bénéfiques des UV sur la peau.....	44
2. Les effets nocifs des UV sur la peau	44
III. Les chromophores.....	57
1. L'ADN.....	57
2. L'acide urocanique	60
3. Les protéines.....	61
4. Les mélanines et kératines.....	61
5. Chromophores « anormaux ».....	62
IV. Le stress oxydant.....	62
V. La protection contre les rayonnements solaires	63
1. Photoprotection par des moyens naturels.....	64
2. Photoprotection par des moyens physico-chimiques : les PPS.....	64
3. Les caractéristiques des PPS.....	67
4. Les bonnes pratiques d'usage des PPS	69
D. La photosensibilisation	72
I. Classification des photodermatoses.....	72
II. Définition.....	74
III. Photoallergie.....	74
1. Définition	74
2. Physiopathologie	74
3. Aspects cliniques	75
4. Principaux photoallergènes	77
IV. Phototoxicité.....	79
1. Définition	79
2. Physiopathologie	79
3. Aspects cliniques	79
4. Principaux photoallergènes	80
V. Réactions photochimiques.....	83

VI. Reconnaître une photosensibilisation.....	85
1. Le diagnostic.....	85
2. Diagnostic différentiel.....	87
3. Prévention technique	89
4. Cas de la femme enceinte.....	89
VII. Photosensibilisation iatrogène	90
E. Les anti-inflammatoires et le kétoprofène.....	95
I. Les AINS	95
1. Généralités.....	95
2. Mécanisme d'action des AINS	96
3. Classification des AINS	97
4. Propriétés.....	100
II. Le kétoprofène	102
1. Définition	102
2. Le gel.....	103
3. Que s'est-il passé ?	105
III. L'enquête.....	112
1. Présentation de l'enquête	112
2. Méthode et déroulement de l'enquête.....	112
3. Résultats de l'enquête	113
4. Discussion.....	125
5. Conclusion de l'enquête	127
Conclusion	128
Bibliographie	130
Annexes.....	141
Serment des apothicaires	147

Abréviations

RL : radicaux libres

IR : infrarouges

RX : rayons X

UV : ultra-violets

ERO : espèces réactives de l'oxygène

MEC : matrice extracellulaire

PPS : produits de protection solaire

FPS : facteur de protection solaire

AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens

UGD : ulcère gastro duodéal

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

EMA : agence européenne des médicaments

AMM : autorisation de mise sur le marché

GC : gluco corticoïdes

TRP : tyrosinase related protein

DCT : DOPAchrome tautomérase

MSH : alpha melanocyte stimulating hormone

ACTH : hormone adrénocorticotrope

POMC : proopiomélanocortine

SCF : stem cell factor

ET-1 : endothéline 1

GM-CSF : granulocyte-macrophage colony stimulating factor

bFGF : Basic fibroblast growth factor

HGF : hepatocyte growth factor

MITF : microphthalmia associated transcription factor

ADN : acide désoxyribonucléique

OMS : organisation mondiale de la santé

MMPs : metalloproteinases

HSC : hypersensibilité de contact

HSR : hypersensibilité retardée

INPES : institut National de prévention et d'Éducation pour la Santé

XP: Xeroderma Pigmentosum

GPX: glutathion peroxydase

DEM: dose érythémateuse minimale

IL: inter-leukines

LEB: lucite estivale bénigne

LP: lucite polymorphe

PG: prostaglandines

AVK: anti vitamine K

RCP: résumé des Caractéristiques du Produit

IRF : insuffisance rénale fonctionnelle

Liste des figures

- Figure 1 : biosynthèse de la vitamine D
- Figure 2 : structure de l'épiderme humain
- Figure 3 : les cellules de l'épiderme
- Figure 4: la mélanogénèse
- Figure 5 : régulation de la mélanogénèse
- Figure 6 : Structure de la peau
- Figure 7 : Définition des gammes de longueur d'onde
- Figure 8 : rayonnement solaire reçu à la surface de la terre
- Figure 9 : composition de l'atmosphère
- Figure 10 : Spectre de transmission de l'atmosphère
- Figure 11: altitude et rayonnement
- Figure 12: latitude et rayonnement
- Figure 13: rayonnement selon l'heure de la journée
- Figure 14 : Les différents flux optiques sur une surface opaque
- Figure 15 : Pénétration du rayonnement solaire dans la peau
- Figure 16 : les mécanismes du coup de soleil
- Figure 17 : mécanisme du vieillissement cutané
- Figure 18 : l'élastoidose à kystes et comédons
- Figure 19 : illustration de la nuque rhomboïdale
- Figure 20 : l'élastose solaire
- Figure 21 : cellule du carcinome basocellulaire
- Figure 22 : Illustration du carcinome basocellulaire
- Figure 23: cellule du carcinome spinocellulaire
- Figure 24 : Illustration du mélanome
- Figure 25: conséquences des dommages de l'ADN
- Figure 26: Les dimères de pyrimidine
- Figure 27 : réparation par excision de nucléotides
- Figure 28 : Le syndrome Xeroderma Pigmentosum
- Figure 29 : résumé des différents chromophores
- Figure 30 : mécanisme de la photoallergie
- Figure 31 : aspect clinique de la photoallergie
- Figure 32 : exemple de pigmentation médicamenteuse
- Figure 33 : illustration de la phototoxicité
- Figure 34 : réactions photochimiques

Figure 35 : Pyramide de douleur de l'OMS

Figure 36 : R-kétoprofène (en haut) et S-kétoprofène (en bas)

Figure 37 : photoallergie au kétum

Figure 38 : formule chimique de l'octocrylène

Liste des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques générales de chaque type de rayons.

Tableau 2 : les différents types de peau

Tableau 3 : principales familles de filtres chimiques

Tableau 4 : différences entre les filtres chimiques et les écrans physiques

Tableau 5 : classification des PPS

Tableau 6 : indice UV et protection

Tableau 7 : médicaments et substances chimiques à l'origine de réactions photoallergiques

Tableau 8 : médicaments et substances chimiques à l'origine de réactions phototoxiques

Tableau 9 : différences entre phototoxicité et photoallergie

Tableau 10 : principaux diagnostics différentiels

Tableau 11 : Principaux médicaments photosensibilisants administrés par voie orale

Tableau 12 : Principaux médicaments photosensibilisants administrés par voie cutanée

Tableau 13 : les principales familles d'AINS

**Peau, Soleil et
photosensibilisation
médicamenteuse exogène:
exemple du kétoprofène**

Introduction

[59] [113]

La peau a un statut très particulier, physiologique, biologique, mais également sociologique, psychologique et ethnologique. Elle est donc un organe de communication important.

Il s'agit d'un organe vivant complexe nécessaire à la vie dont la fonction principale est d'être une interface entre le monde extérieur et le milieu intérieur dont elle assure la régulation et la défense. Elle est donc protectrice à l'égard des traumatismes physiques et aussi du soleil.

Au cours du XXème siècle, le soleil était notre meilleur allié pour favoriser le bronzage et donc participer à ce rôle de communication évoqué plus haut. La mode et l'industrie du soleil conduisent alors à une « religion » du bronzage car celui-ci est synonyme de bonne santé et de réussite sociale.

Le rayonnement ultraviolet joue un rôle capital d'induction du système écologique de la planète et d'inducteur du développement des plantes, des animaux et de l'homme. Cependant, il est aujourd'hui avéré que l'exposition au rayonnement UV solaire entraîne des effets biologiques dont la plupart sont néfastes. La fraction de rayonnement ultraviolet absorbée par le tissu cutané crée des dommages dont les conséquences vont de l'apparition de l'érythème solaire, en passant par l'accélération du vieillissement cutané, la photoimmunosuppression induite, les photodermatoses, jusqu'à, dans les cas les plus graves, l'apparition de cancers cutanés (carcinomes et mélanomes). La photosensibilisation est aussi le fruit d'une exposition prolongée aux UV qui s'exprime par une réaction cutanée importante.

La photosensibilisation est un terme qui cache plusieurs significations différentes et des pathologies qui n'ont en commun que le fait d'être déclenchées par la lumière. Pourtant parmi elles, deux grands groupes physiopathologiques peuvent être identifiés : celui des réactions phototoxiques et celui des réactions photoallergiques.

Elle peut aussi être induite par produits chimiques, systémiques et topiques. Ce phénomène est un problème dont l'importance est grandissante, car de nouveaux produits sont continuellement mis sur le marché. Une fois dans la peau, ces agents peuvent agir en absorbant des radiations, ce qui déclenche une réaction anormale et entraîne des photosensibilisations.

Ce travail à plusieurs objectifs : dans un premier temps, il s'agira de définir les effets que le soleil pourrait avoir sur la peau et comment s'en protéger. Dans un second temps, nous nous intéresserons à la photosensibilisation et aux réactions phototoxiques et photoallergiques qu'elle engendre. Par la suite, nous verrons plus particulièrement la photosensibilisation induite par les médicaments, notamment le kétoprofène, molécule qui a fait l'actualité il y a quelques années. Pour finir, nous étudierons le comportement d'une population étrangère face au rayonnement solaire et au kétoprofène par le biais d'une enquête menée en Tunisie.

A. Physiologie de la peau

[62]

I. Généralités

La peau est l'organe le plus lourd (3 à 4 kg) et le plus étendu du corps humain (1,25 à 2m²). Elle constitue l'enveloppe externe de l'organisme, qu'elle protège du milieu extérieur.

C'est une membrane souple et résistante, plissée ou sillonnée (empreintes digitales) qui recouvre la majeure partie du corps. Son épaisseur est de 2 mm en moyenne, 1 mm au niveau des paupières et 4 mm au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Son épaisseur varie également selon le sexe (plus mince chez la femme), selon l'âge (plus mince chez les personnes âgées) et selon l'abondance des annexes cutanées (poils, glandes sébacées et sudoripares). Sa température est également variable selon les régions, elle est comprise entre 32°C et 36°C, les orteils étant les plus froids.

II. Les fonctions de la peau

Quatre principaux rôles lui sont reconnus :

1. Protection

[54] [75]

La peau a une fonction de barrière mécanique, chimique, thermique et infectieuse. Elle peut amortir les chocs externes et se déformer de façon réversible sous l'effet de pressions extérieures. Elle limite l'absorption des substances étrangères et la perte des substances endogènes. Elle protège le corps contre les ultraviolets. C'est la ligne de défense contre les agents pathogènes. Ce rôle de protection concerne essentiellement la couche cornée :

Cette couche est recouverte d'un film hydrolipidique qui lutte contre la pénétration de substances étrangères. C'est une émulsion du type eau dans huile, de pH acide constitué de substances provenant de sécrétions des annexes épidermiques (glandes sudoripares et sébacées) et de cellules kératinisées mortes. Elle empêche l'entrée des microorganismes

pathogènes, bactériens ou fongiques provenant de l'environnement. En moyenne le pH cutané est de 5 mais il existe des variations en fonction des régions du corps :

- cuir chevelu 4,0
- visage 4,7
- tronc/cuisse/jambe 6,2
- espace inter orteils 7,0

L'acidité provient de l'acide lactique et des acides aminés. Les acides aminés maintiennent cette acidité grâce à leur grand pouvoir tampon (maintient du pH constant) et entretiennent l'hydratation. Le pouvoir tampon assure aussi une protection contre les agressions chimiques.

Il faut aussi noter que la couche cornée n'est pas un lieu stérile et de nombreuses bactéries résidentes 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 saprophytes empêchent d'autres micro-organismes indésirables de se développer et jouent donc le rôle de nettoyeurs.

La kératine a, elle aussi, un rôle important de protection. En effet, cette molécule étant une solide barrière continue, très résistante et imperméable à l'eau, elle permet la résistance contre les agressions chimiques.

Les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes (ou cellules de Langerhans) de l'épiderme ont un rôle important dans la protection immunitaire. Elles constituent des éléments essentiels du système de défense de l'organisme. Capables de fixer des antigènes étrangers à l'épiderme, ces cellules captent l'intrus puis gagnent les ganglions lymphatiques du derme, où elles le présentent aux lymphocytes. Grâce à une réponse immunitaire de type cellulaire, l'antigène sera alors neutralisé puis éliminé.

2. Thermorégulation

La peau est la principale interface par laquelle le corps contrôle sa température interne. Les poils et le tissu adipeux sous-cutané servent d'isolants contre le froid. De plus, un débit sanguin cutané réduit par la vasoconstriction artériolaire permet de minimiser les pertes thermiques. Face à une hausse de la température interne, un accroissement du débit sanguin favorise le transfert de chaleur à l'environnement par radiation, conduction et convection.

L'évaporation de la transpiration comme moyen de perte thermique est importante surtout à des températures ambiantes élevées.

3. Sensation

La peau est l'organe des sens le plus étendu du corps et renferme différents types de récepteurs permettant la sensibilité au tact, à la douleur, et à la température. 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 cm² rien qu'au niveau de la pulpe des doigts).

4. Métabolisme

- Synthèse de la vitamine D : [58] [79]

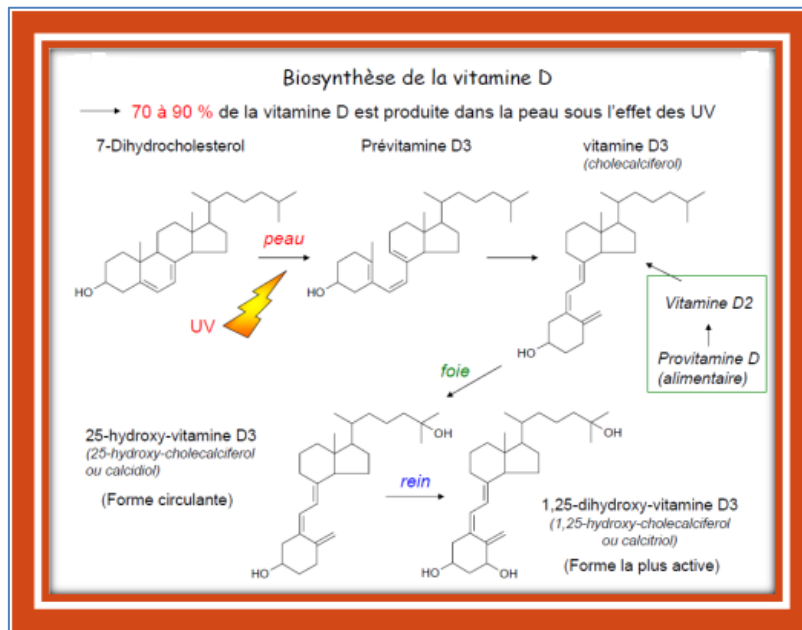
La synthèse cutanée est la principale source de vitamine D. Elle dépend principalement de l'exposition aux rayons solaires UVB, mais varie aussi avec la saison, la latitude, l'heure, l'âge et l'intensité de la pigmentation cutanée.

Comme l'exposition au soleil des nourrissons est impossible, on supplémente l'alimentation en vitamine D. [54]

La vitamine D est donc synthétisée dans la peau par photoréaction en présence des rayons ultraviolets pour compléter l'apport alimentaire.

La peau participe à l'élaboration de vitamine D₃ par l'intermédiaire des stérols précurseurs issus de l'alimentation. Il s'agit du 7,8 déhydrocholestérol qui est transporté par voie sanguine jusqu'à la peau [31]. Puis il faudra être exposé aux UVB (10 cm² de peau pendant 10 minutes un jour sur deux) pour permettre la transformation des précurseurs en vitamine D [32] (figure1). Le dosage de la 25 hydroxy-vitamine (25OHD) reflète le stock de l'organisme en vitamine D₃. [57]

Figure 1 : biosynthèse de la vitamine D : [119]



- Le métabolisme des lipides :

L'hypoderme constitue une réserve nutritive et énergétique essentielle. 85% des besoins énergétiques de notre organisme sont couverts par des prélèvements constants sur nos réserves lipidiques.

III. Organisation de la peau

[47] [48] [49] [50] [51] [52] [59]

La peau est constituée de 3 couches superposées, de l'extérieur vers l'intérieur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 6).

1. L'épiderme

[5] [33] [34] [54] [55]

Son épaisseur varie de 60 à 100 μm mais peut atteindre 600 à 700 μm à la plante des pieds et à la paume des mains. Il est imperméable et protège les tissus sous-jacents des agressions physiques ou chimiques. Complètement avasculaire, l'épiderme est cependant nourri par diffusion de l'oxygène et des nutriments à travers la jonction dermo-épidermique depuis les vaisseaux sanguins du derme.

De la profondeur à la superficie, on distingue diverses couches cellulaires qui correspondent aux stades successifs de la différenciation (Figure2) :

➤ La couche basale ou stratum germinatum :

Cette couche est formée d'une assise unique de cellules cubiques de grande dimension, implantées perpendiculairement sur les papilles du derme. Le cytoplasme de ces kératinocytes reliés à la couche basale est riche en organites et en mélanosomes synthétisés par les mélanocytes voisins pour protéger l'ADN de l'action des rayons ultraviolets. L'activité mitotique de ces cellules appartenant à la couche dite germinative est intense. Cette couche joue un rôle fondamental dans la régénération épidermique.

➤ la couche épineuse ou stratum spinosum :

Cette couche est formée de 5 à 6 assises de cellules polygonales, volumineuses encore appelées kératinocytes. Le cytoplasme contient des tonofibrilles de kératine (=filaments de 10nm de diamètre précurseurs de la kératine). De nombreux desmosomes unissent les cellules les unes aux autres et leur confèrent cet aspect épineux qui a donné son nom à cette couche. Les attaches desmosomiales constituent des ponts très solides entre les cellules, d'où la grande résistance mécanique de l'épiderme. Cette couche contient la majorité des cellules de langerhans.

➤ la couche granuleuse ou stratum granulosum :

Cette couche est formée de trois assises de kératinocytes aplatis. Les cellules ont un noyau ovale et de rares organites. On trouve deux sortes de granulations, les granulations de kératohyaline volumineuses et basophiles et les corps lamellaires ovoïdes, à la surface de la membrane plasmique des cellules granuleuses. Ces structures migrent à la périphérie de la cellule, fusionnent avec la membrane plasmique pour consolider les adhésions cellulaires.

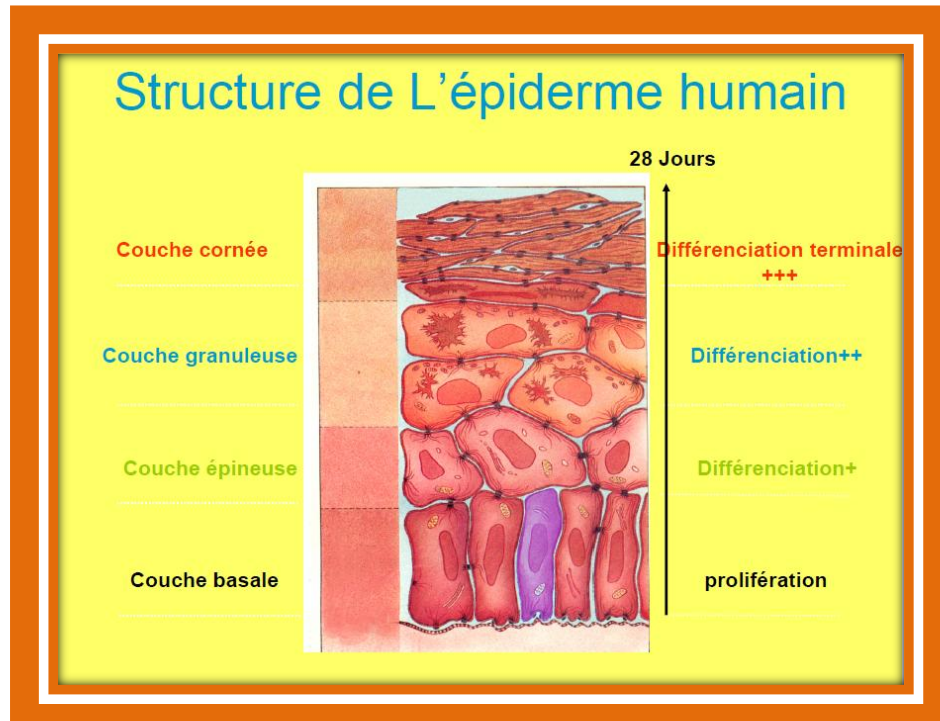
➤ la couche cornée ou stratum corneum :

Elle compte 4 à 20 assises de cellules aplaties complètement kératinisées. Les kératinocytes ne comportent plus ni noyau, ni organites, on les appelle désormais des cornéocytes. La kératine forme des faisceaux de filaments enrobés dans une matrice dense.

Ainsi, le kératinocyte basal qui se divise et migre dans l'épiderme atteint la couche cornée en 28 jours. Au total, l'épiderme humain normal met 3 semaines pour se renouveler

entièrement. Cette différenciation est sous la dépendance de facteurs génétiques, hormonaux et vitaminiques.

Figure2 : structure de l'épiderme humain : [119]



L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé constitué de 4 populations cellulaires différentes (Figure3):

➤ Les kératinocytes :

Ce sont les cellules les plus nombreuses : elles représentent 90% de la population cellulaire de l'épiderme. Elles meurent et sont remplacées continuellement.

Elles sont capables de synthétiser de la kératine, 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.

➤ Les mélanocytes :

Cellules dendritiques particulières qui synthétisent des mélanosomes renfermant des grains de mélanines et qui sont responsables de la pigmentation des cheveux et de la peau. On les retrouve dans la couche basale de l'épiderme, dans les follicules pileux, les lèvres, les muqueuses et les yeux. Les mélanosomes migrent dans les kératinocytes voisins. Chaque

mélanocyte prend en charge 36 kératinocytes voisins pour former une unité de mélanisation.

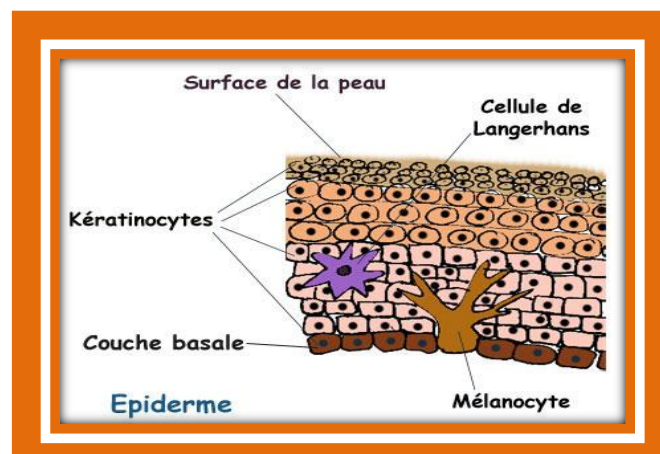
➤ Les cellules de Langerhans :

Cellules du stratum spinosum, les cellules de Langerhans participent aux phénomènes immunitaires épidermiques, ce sont les « macrophages » de l'épiderme. Après avoir capté des antigènes exogènes, elles migrent vers les ganglions lymphatiques et initient une réponse spécifique en présentant cet antigène aux lymphocytes T.

➤ Les cellules de Merkel :

Cellules du stratum basale, ce sont des amas de cellules de Merkel distribués de façon irrégulière dans la couche basale de l'épiderme. Ces cellules ont de gros noyaux polylobés, un cytoplasme clair car pauvre en kératine et en organites cellulaires et sont disposées parallèlement à la surface cutanée. Elles projettent des expansions villositaires entre les kératinocytes. Elles ont un rôle de mécanorécepteurs. Ces cellules neuro-endocrines produisent des neuromédiateurs (peptide intestinal vasoactif, sérotonine, somatostatine, neurotensine) impliqués dans la fonction du tact. Les cellules se prolongent en profondeur par un disque de Merkel qui enregistre toutes les vibrations et les transmettent à des terminaisons nerveuses par l'intermédiaire de neuromédiateurs.

Figure 3- Les cellules de l'épiderme [119]



La mélanogénèse : [5] [55] [56] [109]

L'essentiel de la pigmentation de la peau, des poils et des yeux résulte des variations quantitatives et qualitatives du pigment mélanique et de structures auxquelles elles sont associées : les mélanosomes.

Les mélanosomes sont des vésicules obtenues par bourgeonnement de l'appareil de Golgi.

Ils migrent le long des dendrites des mélanocytes jusqu'aux kératinocytes.

Un mélanocyte qui synthétise de la mélanine dans un mélanosome et un kératinocyte qui reçoit cette même mélanine forment une unité épidermique de mélanisation. Après leur maturation, les mélanosomes sont phagocytés par les kératinocytes.

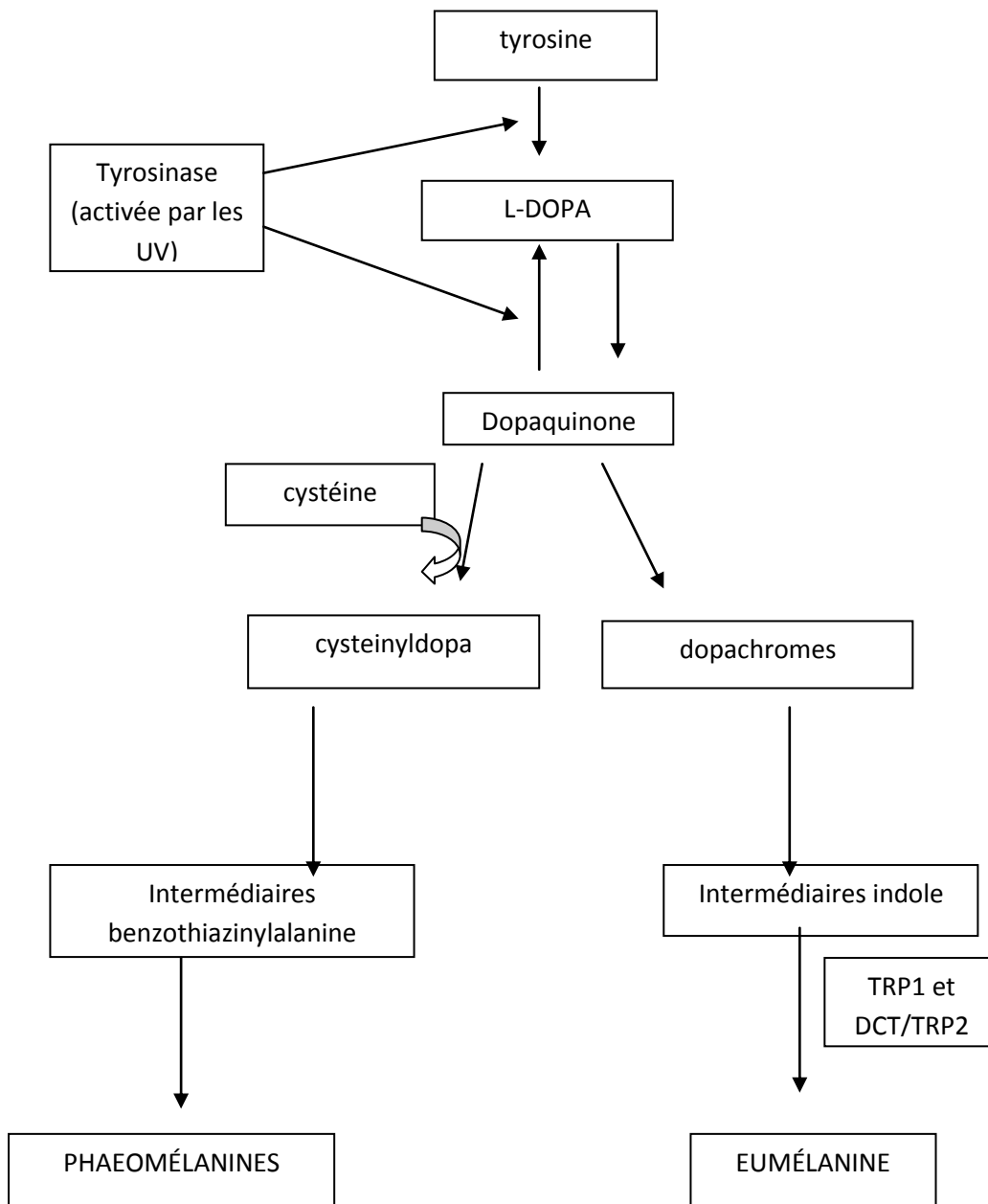
Plusieurs stades de maturation sont observés lors de l'étude des mélanosomes en microscopie électronique : [109]

- « prémélanosomes » de stade I (sphériques) et de stade II (ovulaires)
- Mélanosomes de stade III avec des dépôts matriciels de mélanine
- Mélanosomes « matures » de stade IV à matrice uniformément opaque.

On sait aujourd'hui que c'est de la structure du récepteur mélanocytaire pour l'hormone stimulant la mélanogénèse (alpha MSH) que dépend le type de mélanine synthétisée. Les eumélanines et les phaeomélanines proviennent de la transformation enzymatique de la tyrosine en 3-4 dihydroxyphénylalanine (L-dopa), puis en dopaquinone sous l'action de la tyrosinase. Ensuite, les voies de synthèse divergent, impliquant soit les enzymes tyrosinase-related protein TRP1 et DCT/TRP2 (DOPAchrome tautomérase/Tyrosinase-related protein2) dans l'eumélanogénèse, soit une autre voie qui dérive de la cystéine pour la phéomélanogénèse (figure4).

La mélanine est ensuite transportée dans les mélanosomes.

Figure 4: la mélanogénèse : [55]



Régulation de la mélanogénèse :

La pigmentation mélanique est génétiquement prédéterminée. Cependant, elle peut être régulée par les rayonnements ultraviolets (UV), ainsi que par de nombreux agents (hormones, peptides, médiateurs chimiques) qui sont capables de stimuler ou d'inhiber la pigmentation cutanée.

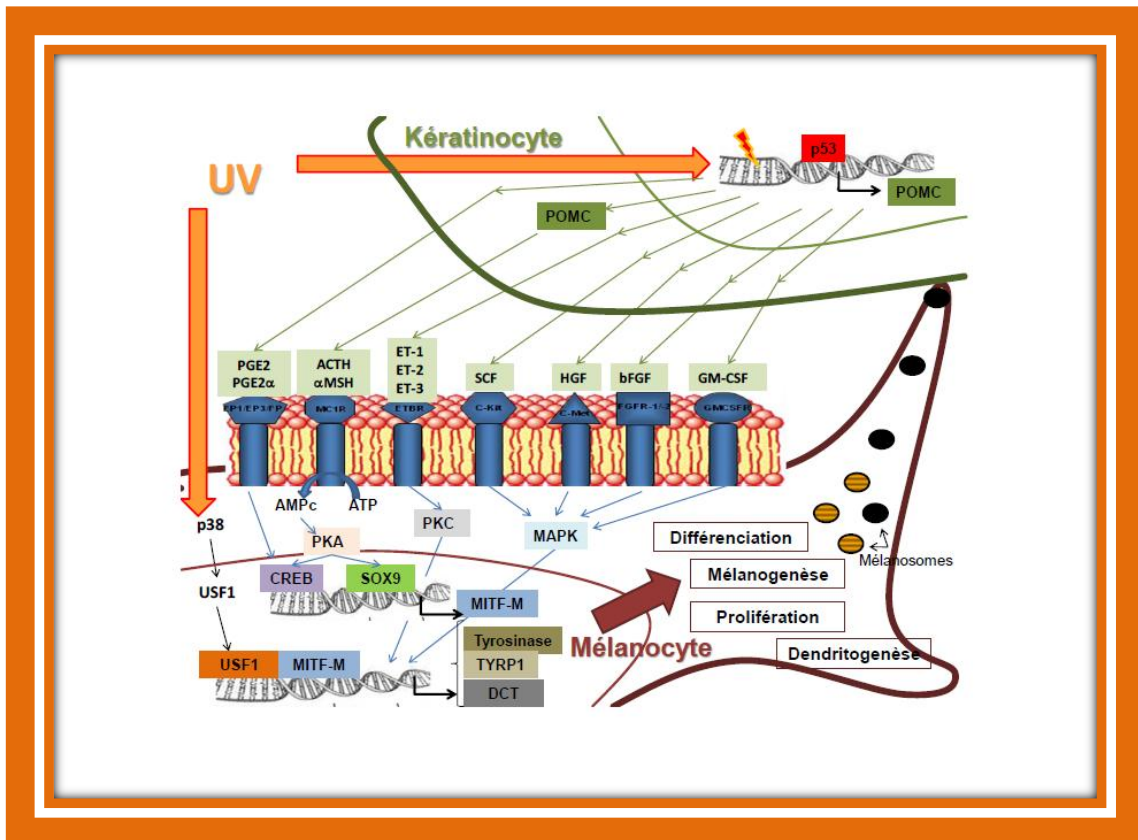
Les rayonnements UVA et UVB pénètrent jusqu'à la couche basale de l'épiderme. Ils peuvent donc agir sur les mélanocytes et les kératinocytes. Les UVB, en particulier, peuvent directement stimuler la mélanogénèse, notamment par l'activation du facteur de transcription USF-1 via la protéine de stress p38 [109] (Figure5). Ceci participe largement aux effets finaux des UV, à savoir la stimulation de la prolifération des mélanocytes, de leur activité mélanogénique, aboutissant à une augmentation de la pigmentation cutanée, c'est-à-dire au bronzage.

Parmi les agents d'origine kératinocytaire dont la production est stimulée par les UV, l'alpha melanocyte stimulating hormone (MSH) et l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) sont les plus puissants activateurs de la mélanogénèse[109]. La MSH et l'ACTH sont des hormones polypeptides générées par le clivage d'un précurseur, la proopiomélanocortine (POMC). Sous l'effet des UV, l'activation de la protéine de stress p53 dans les kératinocytes induit la transcription de cette POMC (Figure5). Cependant, il n'y a pas que les rayons UV qui régulent la mélanogénèse. En effet, les kératinocytes sécrètent des facteurs de croissance qui favorisent la prolifération des mélanocytes ainsi que la mélanogénèse : le SCF (Stem cell factor), l'endothéline 1 (ET-1) et le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor). Les fibroblastes sécrètent le bFGF (Basic fibroblast growth factor), le SCF et l'HGF (hepatocyte growth factor) qui stimulent la prolifération et la migration des mélanocytes.

La protéine MITF (microphthalmia associated transcription factor) est un facteur de transcription qui régule la différenciation et la prolifération des mélanocytes et qui agit au cours de la mélanogénèse en activant directement la transcription de la tyrosinase, TRP1 et DCT/TRP2. [76]

Toutes ces hormones, ces facteurs de transcription et ces protéines s'ajoutent les uns aux autres dans le but d'activer les 3 enzymes nécessaires à la synthèse de la mélanine, à savoir la tyrosinase, DCT/TRP2 et TRP1.

Figure 5 : régulation de la mélanogénèse [109]



Les mélanines et leurs rôles : [109]

Les mélanines produites sont de deux types :

- Les eumélanines (de couleur brunes ou noires)
- Les phaeomélanines (de couleur jaune-orangé).

En général, les mélanines correspondent chez l'homme à un mélange d'eumélanines et de phaeomélanines en proportions variables.

Sous l'effet des UV, la synthèse de mélanines augmente et leur transfert aux kératinocytes est accéléré. La production de mélanines constitue une réponse adaptative de l'organisme à des expositions solaires prolongées.

Après stimulation par les UV, les mélanocytes produisent une pigmentation facultative traduisant la capacité de chaque individu à développer un bronzage, le mécanisme naturel de protection de la peau. La pigmentation mélanique est le système photoprotecteur le plus important. Il constitue une sorte de filtre qui absorbe plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée.

Malgré les processus d'absorption, environ 15 % des UVB parviennent encore jusqu'à la couche basale de l'épiderme et 50 % des UVA atteignent le derme.

Après une irradiation, les mélanosomes se rassemblent autour du noyau (phénomène de capping) et protègent ainsi le matériel génétique des kératinocytes. Les eumélanines ont un pouvoir photoprotecteur environ 1.000 fois supérieur à celui des phaeomélanines. Elles sont capables d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations UV, empêchant que l'ADN soit endommagé, et protègent ainsi la peau des effets nocifs des radiations UV.[109]

À côté du système des mélanines, les mécanismes de réparation de l'ADN ont un rôle essentiel dans la protection des dommages UV induits. Après irradiation UV, les sujets de phototypes élevés auront moins de dégâts sur l'ADN des kératinocytes basaux que les sujets à phototypes clairs confirmant la plus grande efficacité du filtre mélanique chez les sujets de phototypes élevés. Parallèlement, ces mêmes sujets de phototypes élevés auront un taux plus élevé d'apoptose kératinocytaire et une élimination plus rapide des dimères UV induits, suggérant un système de détection et de réparation de ces dégâts de l'ADN plus efficace.

Les principales différences ethniques :

Les différences de couleur sont dues à l'intensité de la pigmentation mélanique. Dans les phénotypes les plus foncés, le pigment mélanique est retrouvé tout le long de la membrane basale et persiste jusque dans le stratum corneum. Si le nombre de mélanocytes est identique, ce sont le nombre et le type de mélanosomes qui vont varier en fonction du phototype.

Dans les peaux blanches, les mélanosomes sont peu nombreux, de maturation souvent incomplète (stade I à III) et rapidement dégradés.

Dans les peaux noires, leur nombre augmente et surtout ils sont majoritairement de stade IV. La distribution des mélanosomes au sein des kératinocytes joue également un rôle déterminant dans la couleur de la peau. Le type de mélanine est différent avec une proportion d'eumélanine beaucoup plus grande en peau noire tandis que les phototypes les plus clairs ont majoritairement des phaeomélanines.

Jonction dermo-épidermique : [47]

Sépare le derme de l'épiderme. Ce n'est pas une véritable membrane mais une interface élaborée par les kératinocytes et les fibroblastes, en perpétuel remaniement. Elle a un rôle de support mécanique, d'adhésion de cellules, de filtration, et sera indispensable à la cicatrisation cutanée. Au-delà de cette frontière, toute cicatrice deviendra indélébile.

2. Le derme

[47] [48]

Le derme est un tissu conjonctif constitué de matrice extracellulaire et de fibroblastes. Il est composé de deux parties :

- ✧ Le derme papillaire se situe immédiatement sous la jonction dermo-épidermique. Ce nom provient de la présence de nombreuses papilles dermiques qui servent à accroître l'adhésion et les échanges avec l'épiderme. Il est plus cellulaire, vascularisé et innervé que le derme réticulaire. Il se compose de fines fibres de collagène et d'oxytaline qui s'entrecroisent pour former un réseau irrégulier et peu dense. Son épaisseur varie de 50 à 200 μm .
- ✧ Le derme réticulaire ou chorion est localisé sous le derme papillaire. Il contient des fibres de collagène, d'élaunine et d'élastine de diamètre plus important qui s'orientent parallèlement aux lignes de tension afin d'accroître la résistance mécanique de la peau. Le derme réticulaire est 10 à 20 fois plus épais que le derme papillaire.

Le derme contient les vaisseaux sanguins, les follicules pileux, les glandes sudoripares et glandes sébacées, des terminaisons nerveuses sensibles qui perçoivent le toucher, la pression, la douleur, le chaud et le froid.

Structure du derme :

Le derme est constitué de 3 structures :

- le tissu de soutien :

Il est compressible, élastique, extensible et traversé par des réseaux nerveux et vasculaires. L'épaisseur varie en fonction de la partie du corps : épais dans le dos, mince au niveau du visage. Les fibres de collagène qui le constituent sont très nombreuses et ont un rôle dans la résistance et l'extensibilité. Les fibres d'élastine sont entrelacées aux faisceaux de collagène et les fibres de réticulines sont proches du collagène. Les collagènes sont des protéines fibreuses abondantes dans les fibroblastes, ils sont disposés en gros faisceaux formés de fibrilles et de microfibrilles. La molécule de base est le tropocollagène, il est constitué de trois chaînes polypeptidiques en hélice. Chaque chaîne contient de nombreux acides aminés avec en majorité glycine, proline et hydroxyproline.

La biosynthèse se fait en deux temps :

Synthèse intracellulaire de procollagène puis transformation extracellulaire du procollagène en tropocollagène.

Cette synthèse est régulée par les hormones somatotropes, les hormones mâles, les anabolisants de synthèse et l'hydrocalcitonine. Elle est inhibée par les hormones thyroïdiennes. [52]

- la substance fondamentale :

Constituée d'eau, de sel, de protéoglycannes, et de glycoprotéines de structure. Cette substance remplit les espaces entre les fibres de collagène et d'élastine. « Un gel » souple qui permet le passage des métabolites sous pression pour conférer une grande résistance au derme. Les molécules constitutives de ce gel sont géantes et ont un fort pouvoir hydrophile pour attirer eau et ions positifs du liquide extracellulaire.

- Les cellules d'origine dermique ou sanguine. On y trouve :

- Les cellules principales sont les fibroblastes et les fibrocytes. Ces cellules sont d'origine mésenchymateuse et sont responsables de la synthèse des collagènes, de l'élastine, de la substance fondamentale. Leur activité est intense au cours des phénomènes de cicatrisation.

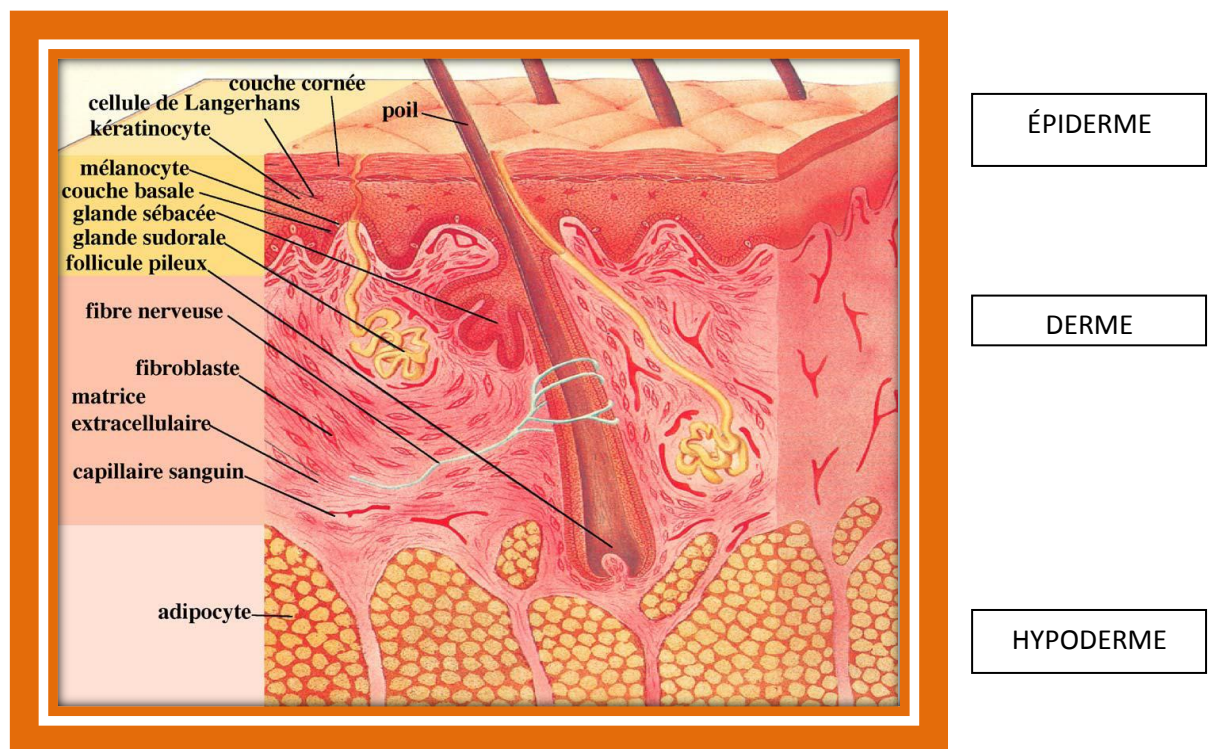
- Les cellules impliquées dans la défense non spécifique : mastocytes, macrophages qui ont un rôle de régulation dans les phénomènes d'immunité cellulaire et humorale, d'inflammation et de réparation tissulaire.

3. L'hypoderme

[47]

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux. Il est constitué de lobules remplis de cellules graisseuses (adipocytes) et séparés par des cloisons conjonctivoélastiques renfermant les vaisseaux et les nerfs de la peau. Il contient jusqu'à la moitié des réserves lipidiques du corps. Ces réserves isolent le corps et évitent les déperditions de chaleur et servent de protection mécanique.

Figure 6 : Structure de la peau [118]



La structure de la peau comporte aussi des structures annexes. [54]

- les ongles :

Formés d'une kératine très dure, protégeant les extrémités des mains et des pieds. Leur croissance se fait à partir de la matrice de l'ongle. Elle est ininterrompue, mais lente. Il faut 6 mois environ pour remplacer un ongle de la main, et de 1 an à 18 mois pour la repousse de l'ongle du gros orteil.

- les poils :

Également riches en kératine, sont formés de 2 parties : la racine, implantée dans une petite cavité appelée follicule, située dans le derme, et une partie extérieure visible, la tige. Chaque poil évolue pour son propre compte, indépendamment des autres. Ils passent par 3 phases : la croissance, le repos et l'expulsion.

Les cheveux sont formés de 100 à 150 000 follicules pileux. Leur nombre est définitivement fixé à la naissance. Leur durée de croissance est d'environ 2 ans et demi.

Des millions de glandes parsèment la surface du corps :

- les glandes sudoripares

Très développées chez l'homme, elles lui permettent d'évacuer l'excès de chaleur, et de maintenir constante la température du corps, autour de 37°.

Nous pouvons ainsi éliminer jusqu'à 10 litres de sueur par jour, dans des conditions climatiques extrêmes, et devons les compenser alors par une quantité équivalente de boisson aqueuse. Il est donc très important, lorsque notre corps est exposé à de très fortes chaleurs, de veiller à éviter tout ce qui peut gêner l'évaporation de la sueur : humidité, dépôt de sel sur la peau, port d'un vêtement imperméable, par exemple en nylon.

- les glandes sébacées

Sécrètent une substance grasse, le sébum, qui forme un film imperméable à la surface de l'épiderme. Elles sont logées auprès des follicules pileux, formant l'appareil pilo-sébacé.

B. Le soleil

I. Généralités

[56] [75] [77]

Le soleil est l'étoile centrale du système solaire. Dans la classification astronomique, c'est une étoile de type naine jaune, composée d'hydrogène (74 % de la masse ou 92,1 % du volume) et d'hélium (24 % de la masse ou 7,8 % du volume). Autour de lui gravitent la Terre et de nombreuses autres planètes.

L'énergie solaire transmise par rayonnement rend possible la vie sur Terre par apport de chaleur et de lumière, permettant la présence d'eau à l'état liquide et la photosynthèse des végétaux.

Le soleil est une source dont la puissance est de $4 \cdot 10^{26}$ joules par seconde qui se disperse dans tout l'espace environnant. La terre n'en reçoit qu'une petite partie compte tenu de sa distance par rapport au soleil et de sa taille.

La photosphère est la partie externe de l'étoile qui produit la lumière. Cette lumière contient toutes les informations sur la température, la gravité de surface et la composition chimique de l'étoile. Sa température moyenne est de 6000K.

II. Le rayonnement solaire

1. Définition

[55]

Il est fait de radiations électromagnétiques et trouve son origine dans les réactions de fusion nucléaire ayant lieu à la surface du soleil. Ces radiations électromagnétiques se présentent sous un double aspect : ondulatoire et corpusculaire. Elles se propagent dans le vide sous forme d'une onde caractérisée par une période, une longueur d'onde et se dispersent en ligne droite sous forme de particules de photons caractérisées par leur énergie. Le spectre solaire est continu et polychromatique s'étendant des rayonnements cosmiques aux ondes radio.

2. Les différents rayons

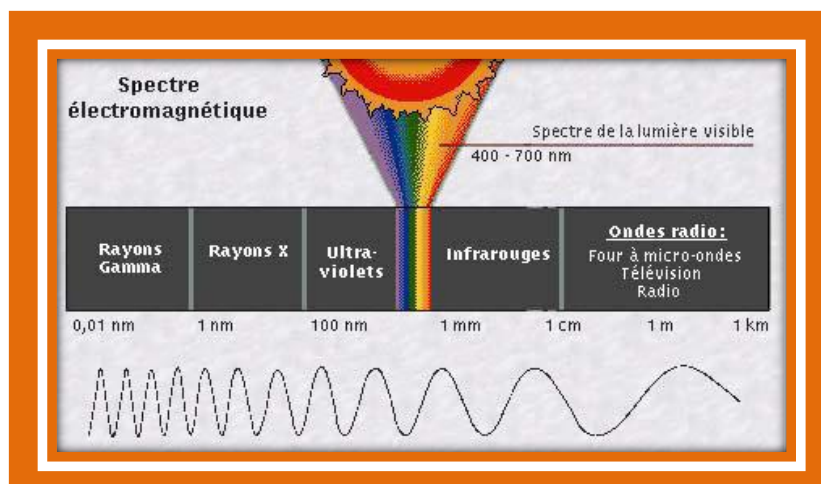
[78]

L'ensemble des rayonnements électromagnétiques est très vaste puisqu'il va des rayons cosmiques qui nous parviennent de l'espace intersidéral jusqu'aux ondes hertziennes (grandes ondes, ondes moyennes, courtes et ultra-courtes utilisées en radio et télévision) en passant par l'énergie solaire et la lumière visible (figure7).

Ces émissions sont caractérisées par leur longueur d'onde exprimée en nanomètres (1nm=10⁻⁹ m). Il est à noter que plus la longueur d'onde est grande, plus l'énergie est faible.

- **Rayons cosmiques, Rayons Gamma, Rayons X** 10E-10 à 10E-9 mètres
- **UV C** : 200 à 290nm
- **UV B** : 290 à 320 nm
- **UV A** : 320 à 400 nm
- **VISIBLE** : 400 à 780 nm. Comme leur nom l'indique, ce sont les seuls rayons perçus par l'œil. Ils pénètrent au travers de l'épiderme et du derme et sont ensuite absorbés par l'hémoglobine, la bilirubine, et le bêta-carotène.
- **Infra Rouge** : 780 à 3000 nm. Ce sont des rayons de grandes longueurs d'onde et de faible énergie qui pénètrent profondément dans le derme. Ils provoquent une élévation de la chaleur locale qui déclenche à son tour une vasodilatation réflexe destinée à abaisser la température. Ils sont également susceptibles d'augmenter la sensibilité de la peau aux UV. À 1000 nm, 65% des radiations atteignent le derme et 17% l'hypoderme. À 1400nm, la pénétration cutanée redevient moins profonde, 28% atteignent le derme et 8% l'hypoderme.
- **Ondes hertziennes** : de 1 à 10 000m

Figure 7 : Définition des gammes de longueurs d'onde : [119]



Les rayons à longueurs d'onde courtes : rayons dangereux mais arrêtés par l'atmosphère de la terre et notamment la couche d'ozone. (Seules les radiations de longueurs d'onde supérieures à 290nm passent dans l'atmosphère terrestre).

Les rayons à longueur d'ondes longues : atteignent la surface de la terre. En traversant l'atmosphère, les gaz et les molécules absorbent certaines bandes de l'ultra-violet et de l'infrarouge. Ainsi à la surface de la Terre, le rayonnement solaire comprend : 5% d'UV, 40% de lumière visible et 55% d'IR, porteurs essentiels de l'énergie thermique (figure8).

Figure 8 : rayonnement solaire reçu à la surface de la terre : [120]



3. L'atmosphère

[110]

Composition de l'atmosphère (Figure9) :

❖ **Troposphère : de 0 km à environ 15km**

La couche la plus dense. C'est dans cette couche que se manifeste le climat (formation des nuages, vents..). La température chute de 17°C à -52°C.

❖ **Stratosphère : jusqu'à environ 50 km**

Couche moins dense. La température augmente jusqu'à -3°C à cause de l'absorption d'ultraviolet.

La couche d'ozone dont le rôle est d'absorber les rayons UV émis par le soleil se trouve comprise dans cette couche. L'ozone est une molécule formée de 3 atomes d'oxygène. On trouve encore quelques nuages dans la basse stratosphère.

❖ **Mésosphère : jusqu'à 80km**

La température décroît jusqu'à -80°C .

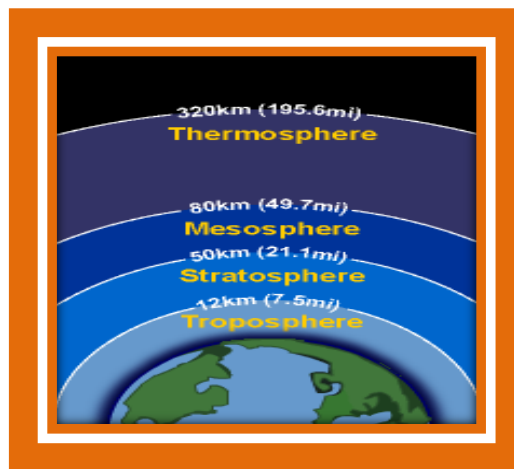
❖ **Thermosphère : jusqu'à environ 600km**

La température augmente à nouveau sous l'effet de l'énergie solaire. C'est la haute atmosphère.

❖ **Exosphère : jusqu'à l'espace**

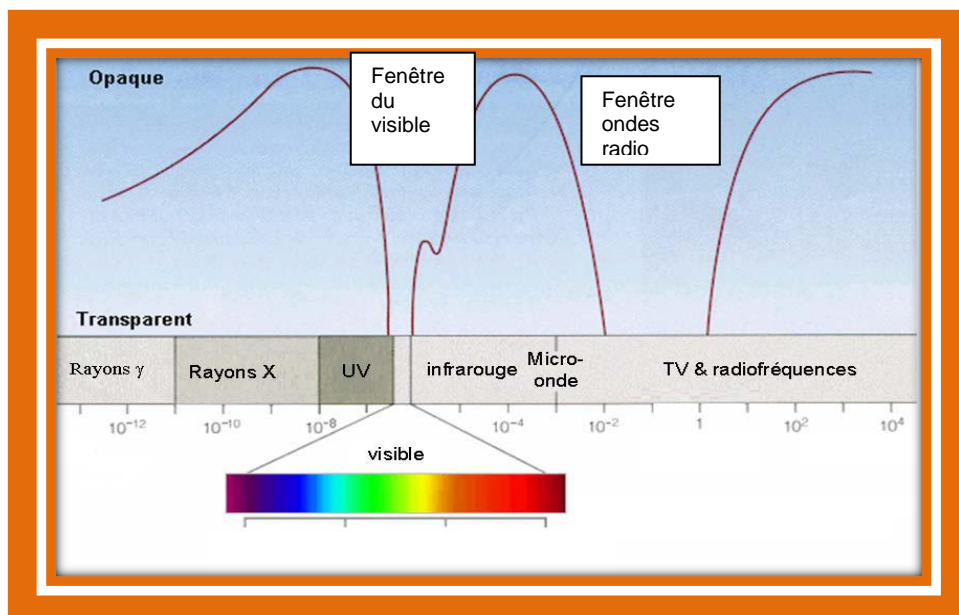
Les composants principaux sont l'hydrogène et l'hélium en petite concentration.

Figure 9 : composition de l'atmosphère : [110]



L'atmosphère bloque donc une grande partie du rayonnement solaire. Mais, heureusement, le visible passe !! (Figure 10)

Figure 10 : Spectre de transmission de l'atmosphère : [119]



4. Le rayonnement UV

[81]

Il existe trois types de rayons ultraviolets solaires :

Le tableau suivant résume les caractéristiques générales de chaque type de rayons.

Tableau I : caractéristiques générales de chaque type de rayons.

Type de rayon ultraviolet	Caractéristiques générales
Rayons UVA (UV de grandes longueurs d'onde)	<ul style="list-style-type: none">- non filtrés dans l'atmosphère- moins puissants que les UVB mais pénètrent plus profondément dans la peau- traversent le verre- entraînent un certain bronzage, selon le type de peau- autrefois considérés comme inoffensifs, on les juge aujourd'hui néfastes à long terme- l'intensité des rayons est relativement constante tout au long de la journée- prédominant dans les salons de bronzage
Rayons UVB (responsable des coups de soleil)	<ul style="list-style-type: none">- une partie est filtrée dans l'atmosphère par la couche d'ozone- ne traversent pas le verre- causent les coups de soleil et le bronzage, l'apparition des rides, le vieillissement accéléré de la peau et le cancer de la peau sont aussi causés par des expositions répétées aux UVB échelonnées sur toute une vie- intensité maximale à midi
Rayons UVC (UV de courtes longueurs d'onde)	<ul style="list-style-type: none">- les plus forts et les plus dangereux- filtrés dans l'atmosphère par la couche d'ozone, avant qu'ils n'atteignent la terre- les lampes germicides en sont les principales sources artificielles- brûlent la peau et causent le cancer de la peau

De nombreux facteurs influent sur la quantité et la qualité du rayonnement perçu au sol : [88] [112]

- L'altitude:

Si l'énergie des UVA est peu modifiée, en revanche celle des UVB augmente avec l'altitude car ils sont filtrés par l'atmosphère. Elle augmente de 4% tous les 300mètres, donc plus on monte et plus il y a d'UVB.

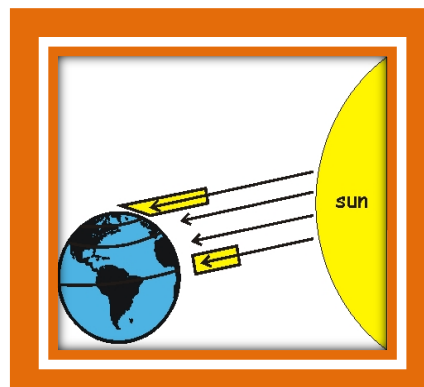
Figure 11: altitude et rayonnement [119]



- La latitude:

Plus on se rapproche de l'équateur, plus il y a d'UVB. Ainsi, sous les tropiques, l'intensité du rayonnement UVB est maximale du fait d'un rayonnement vertical, d'une couche d'ozone légèrement plus mince, d'une densité d'air moins importante.

Figure 12: latitude et rayonnement [119]



- La couverture nuageuse:

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.

- 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.

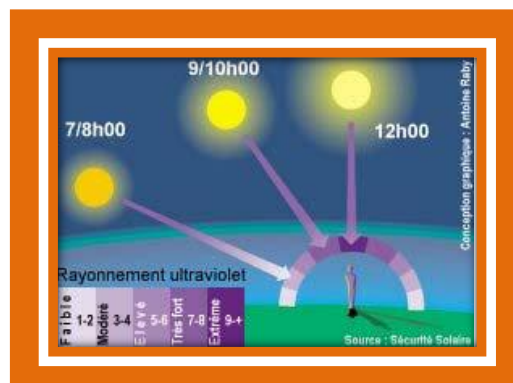
- La réflexion au sol:

La réverbération des radiations UV est différente en fonction des surfaces, par exemple la neige peut réfléchir jusqu'à 80 % de radiation UV, le sable environ 15 % et l'eau de mer environ 25 %.

- L'heure:

Maximum d'UV entre 11 heures et 13 heures.

Figure 13: rayonnement selon l'heure de la journée [119]



Sources artificielles : [114]

D'autres sources que le soleil peuvent émettre des UV :

- soudage à l'arc essentiellement (production surtout d'UVC et d'infrarouges)
- lampes germicides utilisées pour la stérilisation dans le secteur médical, pharmaceutique, et l'agroalimentaire, qui émettent des UV courts (UVC, UVB)
- lampes actiniques (UVA, UVB) utilisées pour le séchage d'encre en imprimerie, de vernis, en photocopie

- tubes à lumière noire pour le contrôle de qualité (papier, forges...)
- Appareils de photothérapie
- lampes à mesure si exposition à faible distance.

Actuellement, une source de plus en plus fréquemment utilisée dans un cadre non professionnel est le lit ou la lampe à bronzer.

C. Effet du soleil sur la peau

[61] [64]

I. Propriétés optiques de la peau

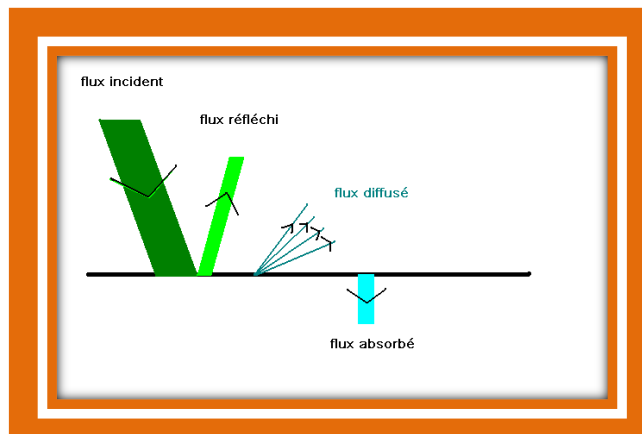
[56] [75] [83]

La lumière interagit avec la peau comme avec n'importe quelle matière. La pénétration de la lumière dans la peau est dépendante des propriétés optiques de celle-ci et de la longueur d'onde du rayon. La peau ayant une structure hétérogène, elle va modifier le trajet et l'intensité du rayonnement selon 3 processus fondamentaux :

- la réflexion : au niveau de la couche cornée, surtout pour le visible et l'infrarouge. La peau blanche réfléchit plus que la peau noire.
- La diffusion : au niveau de la couche cornée et de la mélanine surtout pour les UVB.
- l'absorption : à tous les niveaux de la peau (Figure 14)

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

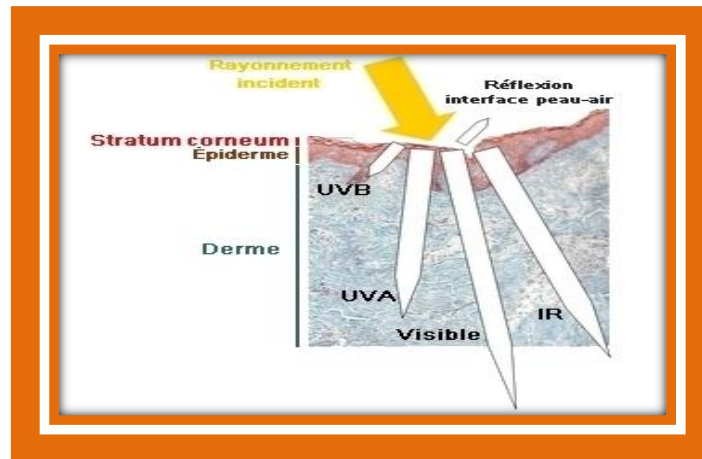
Figure 14 - Les différents flux optiques sur une surface opaque : [75]



La majorité des UVB est absorbée par la couche cornée, cependant 10% d'entre eux atteignent le derme. La majorité du rayonnement UVA et du visible traverse l'épiderme. Le visible et l'IR traversent l'épiderme et le derme pour atteindre l'hypoderme (Figure 15).

Les UVA qui pénètrent plus profondément dans la peau que les UVB sont responsables de photosensibilisation car cette pénétration rend possible leur interaction avec des molécules situées loin dans le derme. (Vu plus en détail dans la partie IV)

Figure 15 – Pénétration du rayonnement solaire dans la peau [75]



II. Les effets du soleil sur la peau

[82] [112]

Notre civilisation a imposé la mode des peaux bronzées et chaque année, à la période des vacances, des millions d'individus s'exposent aux rayons du soleil. Mais ils ne sont pas toujours conscients des risques que cette pratique peut présenter pour leur santé. Le soleil est nécessaire à la vie, mais il n'est pas source de jeunesse et de beauté. Bien au contraire. Les seuls effets bénéfiques de la lumière solaire chez l'homme sont la production de vitamine D dans la peau et la synchronisation des rythmes biologiques. Le bronzage est une réaction de défense de la peau qui oppose ainsi un filtre à la pénétration du rayonnement solaire. Mais ce filtre n'a qu'une capacité limitée et l'abus de l'exposition au soleil peut entraîner des réactions immédiates (« le coup de soleil » véritable brûlure) et à plus long terme des lésions irréparables : des tâches disgracieuses (photodermatoses), le vieillissement prématuré de la peau, des cancers de la peau, parmi lesquels les mélanomes sont d'une gravité particulière.

1. Les effets bénéfiques des UV sur la peau

[30] [79] [120]

Le rayonnement solaire est indispensable à la vie pour plusieurs raisons :

- il a une action antirachitique :

Les UV aident à la synthèse de la vitamine D. La vitamine D est essentielle pour la fixation du calcium sur les os. Chez l'homme, elle provient de deux principales sources: une source exogène représentée par l'alimentation et une source endogène constituée par la production cutanée.

- il améliore des maladies comme certaines dermatoses :

Puvathérapie (psoralène + UVA) ou photochimiothérapie. Les psoralènes sont des composés de la famille des furocoumarines, présents dans certaines plantes. Ils sont utilisés depuis l'Antiquité pour soigner des maladies de peau dues au soleil en bloquant la réplication de l'ADN ce qui entraîne l'arrêt de la division cellulaire. Par exemple pour le psoriasis qui résiste aux thérapeutiques usuelles, la puvathérapie est en général bien acceptée par les patients car son efficacité est très bonne (nette amélioration à environ 6 semaines de traitement avec 4 séances par semaine) [119]

- il a une action antidépressive :

La luminothérapie est utilisée pour lutter contre un trop fort taux de mélatonine (hormone sécrétée par la glande pinéale et impliquée dans la gestion du rythme circadien). Cette hormone induit une asthénie et une dépression à trop forte concentration. Sa production est inhibée par la lumière visible. [119]

2. Les effets nocifs des UV sur la peau

[114]

La peau normale contient des molécules capables d'absorber les rayonnements UV, appelées chromophores. L'interaction entre ces chromophores « normaux » et les radiations UV entraîne des effets biologiques :

- précoces (érythème, pigmentation immédiate)
- retardés (érythème actinique, pigmentation retardée ou bronzage, immunosuppressions)

- à long terme (vieillissement cutané photoinduit, cancers cutanés développés aux dépens des cellules épithéliales, carcinomes basocellulaires et carcinomes spinocellulaires, ou aux dépens des mélanocytes, mélanomes malins)

i. Effets à court terme

[66] [120]

L'érythème ou coup de soleil .

L'érythème solaire, ou « coup de soleil » est une inflammation aiguë de la peau suite à une exposition solaire excessive (figure16). Les rayons UV (UVB en particulier) altèrent les cellules cutanées superficielles et les petits vaisseaux sous-jacents. Cela se traduit par l'apparition d'une rougeur parfois parsemée de bulles.

Rappel sur l'inflammation :

L'inflammation est un phénomène fréquent et complexe, elle obéit à un mécanisme constitué de différentes phases successives :

✓ Phase vasculaire :

Les réactions vasculaires sont les premières à apparaître, induites par les médiateurs vaso-actifs d'origine tissulaire ou plasmatique tels que l'histamine, les kinines, les prostaglandines et leucotriènes... Ils provoquent une vasodilatation et entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire avec fuite de plasma et formation des quatre signes majeurs de l'inflammation : œdème, douleur, rougeur, chaleur.

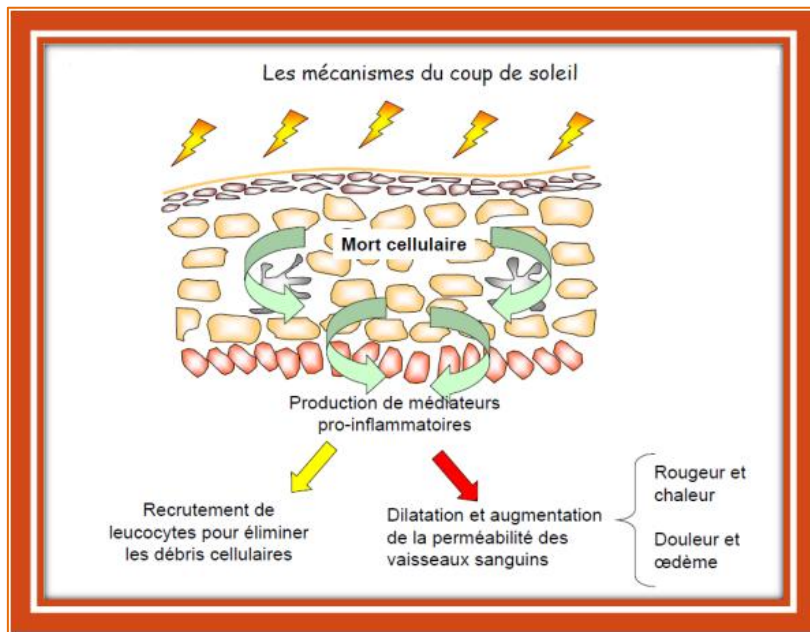
✓ Phase cellulaire :

Elle est constituée par la diapédèse (Les déformations de la membrane plasmique) de cellules poly et mononuclées. Ces cellules sont attirées sur le lieu de l'inflammation par chimiotactisme. Ces cellules vont s'accumuler au siège de la lésion et éliminer activement les toxines, les cellules mortes et les bactéries.

✓ Phase de nettoyage :

Elle est due à l'activité phagocytaires et lytique des polynucléaire et des macrophages.

Figure 16 : les mécanismes du coup de soleil : [118]



Le bronzage :

Le rayonnement ultraviolet émis par le soleil affecte, jusqu'à un certain point, la peau de tout le monde, mais la réaction de la peau varie énormément d'une personne à l'autre. La mesure dans laquelle une personne est sensible au soleil dépend de la pigmentation de sa peau et de sa capacité à bronzer.

Le bronzage induit par le rayonnement ultraviolet se produit de deux façons différentes : instantanément ou à retardement. Le bronzage instantané est causé par l'action des UVA sur la peau. La peau prend une teinte colorée au cours de l'exposition, mais elle retrouve graduellement sa teinte naturelle dans les quelques heures ou jours qui suivent. Durant cette réaction, il n'y a pas de formation de nouvelle mélanine ni d'augmentation de transfert de mélanosomes dans les kératinocytes. Cela pourrait expliquer l'absence de capacité protectrice de ce type de bronzage [66]. Le degré du bronzage immédiat dépend du type de peau de l'individu, de l'importance et de la dose de l'exposition.

Pigmentation de la peau et capacité à bronzer : [81]

Au printemps ou après quelque temps passé sans s'exposer au soleil, certaines personnes brûlent facilement, dès la première heure d'exposition. En revanche, ceux et celles ayant une carnation foncée ne brûlent jamais. Ces différentes réactions nous amènent à définir six types de peau différents (voir le tableau suivant).

Tableau2 : les différents types de peau

Type de peau	Cheveux	Carnation	Taches de rousseur	Réaction au soleil	Capacité à bronzer
I	Roux ou blonds	Très clair	+++	Brûle systématiquement	Ne bronze jamais
II	Blonds	Claire	++	Brûle souvent	Bronze légèrement
III	Blonds ou châains	De claire à moyenne	+ à 0	Brûle parfois	Bronze graduellement
IV	Bruns	Olivâtre	0	Brûle rarement	Bronze facilement
V	Bruns à noirs	Foncée	0	Brûle rarement	Bronze intensément
VI	Noirs	Très foncée	0	Ne brûle jamais	Bronze intensément

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 dits mélanodéficients. À l'opposé, les types III et IV sont mélanocompétents.

ii. Effets à moyen terme

[66]

Le Bronzage à induction retardée :

Le bronzage à induction retardée apparaît entre 48 et 72 heures après exposition aux UV. La pigmentation atteint son maximum de 7 à 10 jours suivant l'exposition et persiste pendant plusieurs semaines. Ce type de bronzage est causé par l'action des rayons UVB qui stimulent la production de nouvelle mélanine par les mélanocytes. Les UVA ont également été associés au bronzage retardé, mais dans les conditions réelles d'exposition, les doses d'UVA ne sont jamais assez élevées pour entraîner la formation de nouvelle mélanine.

Cette réaction est beaucoup plus prononcée avec les UVB qu'avec les UVA à doses égales. La pigmentation obtenue par la production de mélanine offre un degré de protection contre l'érythème cutané et les coups de soleil qui varie selon le type de peau du sujet. Pour la plupart des gens, le bronzage représente une réaction normale de défense de la peau lorsqu'elle est exposée aux rayons ultraviolets.

Cependant, l'obtention d'une pigmentation implique également des dommages pour la peau, entre autres pour l'ADN des cellules de l'épiderme qui, à long terme, peuvent entraîner des effets plus importants sur la santé.

iii. Effets à long terme

L'œil : [83]

L'observation directe du soleil peut provoquer de graves lésions notamment de la rétine.

Les principales pathologies ophtalmiques induites par les UV se situent surtout au niveau de la cornée :

- ❖ conjonctivite et kératite (inflammation)

Cicatrisent en 24 à 48 h (si aiguës) grâce au renouvellement cellulaire mais peuvent entraîner des dommages persistants si elles se répètent.

- ❖ Cataracte (cristallin) : perte de transparence (UVA)

Accumulation de protéines oxydées riches en tryptophane

Peu de renouvellement cellulaire donc mauvaise cicatrisation.

La cataracte est accentuée par le diabète et la déshydratation.

Les UV contribueraient également à accélérer la formation de la cataracte. Quelques 20 millions de personnes sont aveugles du fait de la cataracte dans le monde et l'OMS estime que pour 20 % d'entre eux, elle pourrait être due à une exposition aux UV.

- ❖ Dégénérescence maculaire liée à l'âge (plutôt effet de la lumière bleue vers 430 nm)

Perte progressive de la vision (rétine pas régénérée)

Après 50 ans, 1.3 millions de personnes en France en sont victimes.

Selon l'Institut de Veille Sanitaire, sur trente millions d'observateurs en France de l'éclipse de soleil du 11 août 1999, 143 patients ont présenté une atteinte rétinienne. Dans 71% des cas,

il s'est produit une baisse d'acuité visuelle (55% de femmes; 45% de personnes âgées de 15 à 29 ans). Pour 16 d'entre eux, l'acuité visuelle reste inférieure à 1/20ème avec, dans 7 cas, une atteinte bilatérale selon le Syndicat National des Ophtalmologistes de France.

Le photovieillissement :

[44] [118] [121]

Le vieillissement cutané est un phénomène multifactoriel entraînant de nombreux changements fonctionnels et esthétiques. Le vieillissement est dépendant de l'origine ethnique. On ne vieillit pas de la même façon lorsqu'on est caucasien que lorsqu'on est asiatique. Le vieillissement des sujets asiatiques va se faire beaucoup plus dans le sens d'une modification des reliefs du visage, avec un relâchement, et l'apparition de troubles pigmentaires, alors que chez les Caucasiens, ce sont les rides qui vont probablement apparaître les premières.

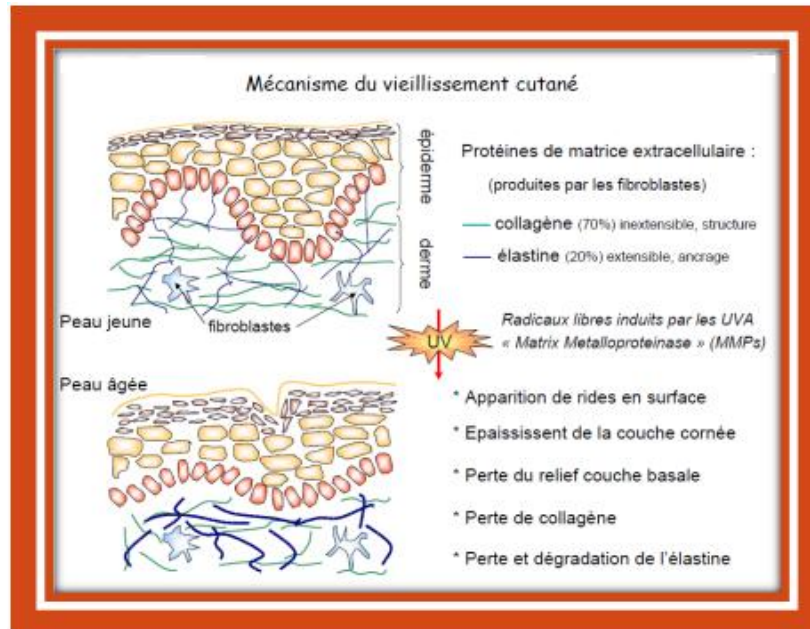
On distingue le vieillissement intrinsèque (modifications inévitables, liées à l'âge, chronologique, génétique et hormonale, sur une peau non exposée au soleil) et le vieillissement extrinsèque (lié aux facteurs environnementaux : rayonnement solaire (UV), tabac... sur zones photo-exposées). Le vieillissement extrinsèque participe à l'amplification du vieillissement intrinsèque. Nous nous intéresserons uniquement au vieillissement extrinsèque photo induit.

Le vieillissement photo-induit ou actinique ou encore héliodermie regroupe un ensemble de manifestations cliniques caractéristiques siégeant sur la peau chroniquement insolée. Histologiquement, les altérations prédominent dans le derme et sont surtout représentées par l'élastose, amas constitué de fibres élastiques dystrophiques. Sur le plan biochimique, l'activité métabolique des fibroblastes est perturbée, associée à des synthèses qualitativement et quantitativement anormales des composants de la matrice extracellulaire, élastine, collagène et glycosaminoglycanes. (figure17) Sur le plan pathogénique, si le rôle délétère du rayonnement ultraviolet et surtout UVA dans la genèse du vieillissement photo-induit est maintenant bien démontré, les mécanismes moléculaires mis en jeu restent imparfaitement connus. Le stress oxydatif généré par l'irradiation ultraviolette joue probablement un rôle clé dans la constitution des dégâts dermiques, dans la modification du programme génétique des fibroblastes et dans l'activation des métalloprotéases matricielles, enzymes participant à la dégradation de la matrice extracellulaire.

Après exposition aux UV, il y a une augmentation de l'expression de ces métalloprotéinases dans l'épiderme et le derme. Ces enzymes qui altèrent la production de collagène dans le derme contribuent à la photosénescence (apparition de rides). L'induction de ces enzymes est maintenue par des expositions à répétition. Il semblerait que les effets observés dans le derme soient attribuables aux UVA, qui pénètrent jusque-là, contrairement aux UVB.[118]

Les molécules antioxydantes représentent une voie d'avenir très intéressante en termes de prévention de l'héliodermie, mais leur efficacité, tout comme celle des topiques photoprotecteurs, reste à démontrer et la seule prévention efficace à ce jour reste l'éviction solaire.

Figure 17 : mécanisme du vieillissement cutané [119]



Manifestations cliniques :

Elles siègent essentiellement sur les zones exposées au soleil (visage, dos des mains, avant bras...). Elles dépendent de l'âge du sujet, de l'importance de l'ensoleillement reçu et du phototype. Ainsi, chez les personnes de phototype clair (II ou III), la peau apparaît érythémateuse et est parsemée d'éphélides (tâches hypo ou hyper pigmentées), et chez les patients de phototype plus foncé (IV), la peau est jaunâtre, épaissie et prend une apparence cuirassée. D'autres aspects cliniques classiques sont rencontrés et sont particulièrement démonstratifs de l'importance de l'atteinte dermique, tels que la nuque rhomboïdale (figure 19), l'élastoïdose à kystes et comédons (figure 18)... l'ensemble de ces lésions reflète les altérations dermoépidermiques liées à l'exposition solaire chronique mais varient considérablement d'un sujet à un autre. Ceci est déterminé par un terrain génétique plus ou moins prédisposant à la survenue d'une héliodermie.

Figure 18 : l'élastoidose à kystes et comédons [121]

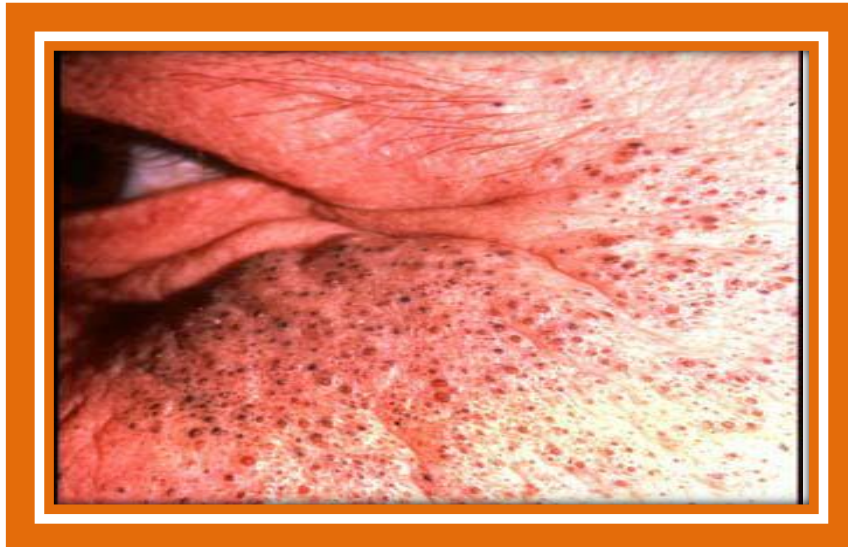


Figure 19 : illustration de la nuque rhomboïdale : [121]



Aspect anatomopathologiques :

✓ altérations du derme :

Les dommages les plus importants sont : la dégénérescence des fibres de collagènes et l'accumulation de dépôts excessifs de matériel élastique anormal, de protéoglycannes et de glycosaminoglycannes. L'altération histologique caractéristique de l'héliodermie est représentée par l'élastose solaire (figure20) (=accumulation de tissu élastique dystrophique et synthèse de la matrice extracellulaire anormale par les fibroblastes.)

Figure 20 : l'élastose solaire [121]



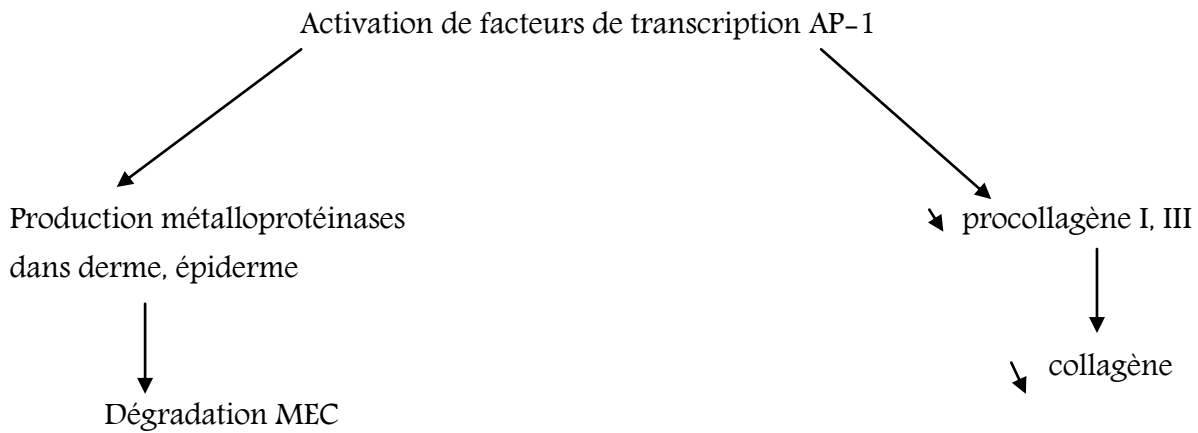
✓ altérations de l'épiderme :

À un stade précoce, l'épiderme s'épaissit et la mélanogénèse augmente. Les mélanocytes sont deux fois plus nombreux en zones photoexposées et irrégulièrement répartis le long de la membrane basale. À un stade plus évolué, l'épiderme s'amincit et les aspects cellulaires atypiques se majorent et le nombre de mélanocytes diminue ainsi que leur fonction de pigmentation. Les cellules de langerhans aussi diminuent de moitié en peau photoexposée ce qui pourrait en partie expliquer la prédominance des cancers cutanés en zones photoexposées et la diminution de la surveillance immunitaire de la peau. De plus, dans l'héliodermie, la présence du matériel élastotique abondant compromet par ailleurs l'oxygénation et le transfert normal des micronutriments, entretenant et aggravant de ce fait les dégâts actiniques.

Rôles des UV : [118] [121]

La famille des metalloproteinases (MMPs) comprend au moins 14 protéines capables de dégrader les fibres de collagène, les fibres élastiques et certains protéoglycannes. Ces MMPs sont sécrétées par différentes cellules, dont les kératinocytes, les fibroblastes et les polynucléaires et participent à la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC). Les protéines de certaines MMPs sont augmentées in vitro et in vivo dans l'épiderme et le derme sous irradiation UVA et UVB et ceci de façon dose dépendante et pendant plusieurs jours. S'ajoutent à la dégradation liée aux MMPs des anomalies des fibres collagènes et élastiques dues également à la perturbation de la synthèse des fibroblastes. Le mécanisme moléculaire prédominant dans la dégradation du collagène implique l'activation du facteur de

transcription AP1, facteur qui contrôle l'expression des gènes codant pour certaines MMPs, mais également les gènes responsables de la synthèse de procollagène I et III.



Il a aussi été démontré que les ERO produites sous UV peuvent dégrader directement les composants de la MEC. En effet, une donnée récente est le fait que les composants de la MEC pourraient constituer de véritables chromophores, par exemple la pyridinoline présente dans les fibres de collagènes entraîne une production accrue de peroxyde d'hydrogène induisant une inhibition de la prolifération des fibroblastes [6]

L'immunosuppression :

[113]

Lorsque le système immunitaire d'une personne n'est plus en mesure de protéger l'organisme contre des agents étrangers, on parle d'immunosuppression. De nombreuses études expérimentales montrent que les UV, en particulier les UVB, ont un effet suppresseur sur le système immunitaire. Les mécanismes de l'immunosuppression induite par les UV ont été étudiés grâce aux applications d'haptènes (hypersensibilité de contact: HSC) ou aux injections sous-cutanées d'antigènes (hypersensibilité retardée: HSR) chez des animaux exposés à des doses variables d'UVB. Les mécanismes impliqués dans la photo-immunosuppression sont complexes et font intervenir:

- une action sur les cellules de Langerhans. Les UV peuvent agir directement sur ces cellules et réduisent leur capacité de présentation des antigènes aux lymphocytes T.
- la production et la libération de certaines cytokines par les cellules épidermiques (kératinocytes) : IL- 10, TNF alpha
- l'isomérisation de l'acide urocanique se trouvant dans la couche cornée en dérivé *cis*. Ce dernier déclenche à son tour une cascade de réaction résultant en une suppression immune.

- l'infiltration de l'épiderme par des cellules monocytaires (CD 36+, DR+), cellules présentatrices d'antigènes qui pourraient être responsables de l'état de tolérance observé après irradiations UVB.

Conséquence de l'immunosuppression due aux UV : [119]

-Diminution de l'efficacité de certaines vaccinations.

-Baisse des défenses immunitaires contre les maladies infectieuses (lèpre, virus de type herpés)

- baisse du rejet des tumeurs chez l'animal.

-Augmentation des risques de cancer de la peau

Il est clair que l'inefficacité du système immunitaire joue un rôle dans la promotion des cancers cutanés photo-induits. Des cellules contenant des dommages à l'ADN (donc des cellules potentiellement cancéreuses) pourraient échapper à la vigilance du système immunitaire, se diviser de façon anarchique et conduire au développement d'un cancer de la peau.

Les Cancers cutanés : [117]

Le nombre de cancers cutanés étant en forte augmentation ces 20 dernières années, la mise en place de campagnes s'est avérée nécessaire pour modifier les comportements des consommateurs par rapport à l'exposition solaire. En France, le Ministère français de la famille et des personnes handicapées et l'Institut National de prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) ont réalisé durant la période estivale 2003 une campagne de prévention et d'informations sur la base de 700 messages en accompagnement de la rubrique météorologique.

On recense 90 000 nouveaux cas par an en France (deux fois plus que le cancer du sein) et compte qu'un tiers des cancers concerne la peau.

La cause majeure des cancers de la peau est l'exposition à la lumière solaire (2 à 3 millions de cancers de la peau dans le monde).

✓ Les carcinomes basocellulaires:

Ce type de cancer est souvent lié à des expositions intermittentes intenses surtout dans l'enfance. Ils touchent les zones les plus exposées : nez, mains, visage et apparaissent le plus souvent près la cinquantaine (figure22). Ce type de cancer est le plus fréquent. 70% des cancers de la peau.

Le carcinome basocellulaire est issu des cellules de la couche basale de l'épiderme (figure21) et les UVB sont souvent incriminés dans leur survenu.[120]

Caractérisés par un développement local, ils ne donnent jamais de métastases.
Le traitement efficace passe par la chirurgie (exérèse) ou la radiothérapie.

Figure 21 : cellule du carcinome basocellulaire [119]



Figure 22 : Illustration du carcinome basocellulaire [119]



✓ Carcinomes spinocellulaires:

Les carcinomes spinocellulaires sont moins fréquents que les basocellulaires (30 % des cancers de la peau) et surviennent le plus souvent sur des lésions précancéreuses, telles que les kératoses actiniques.

Contrairement au précédent, ce type de carcinome est issu des cellules épithéliales de l'épiderme (figure23) et ici aussi ce sont souvent les UVB qui sont montrés du doigt. [120]

Leur gravité est plus importante en conséquence de l'évolution locorégionale rapide et envahissante, la fréquence de l'extension ganglionnaire, avec cependant un risque métastatique faible.

Le traitement le plus efficace reste la chirurgie.

Figure 23. cellule du carcinome spinocellulaire [119]



✓ Le mélanome :

En France, et dans la plupart des pays d'Europe, on estime l'incidence à 5 à 10 nouveaux cas/100 000 habitant/an.

Le mélanome est peu fréquent mais gravissime (plus de 25 % de mortalité à 5 ans).

Cette tumeur maligne, constituée de mélanocytes atypiques, est de très mauvais pronostic de par ces fréquentes métastases.

Le rôle respectif des UVA et UVB est peu clair mais il est admis que des expositions aigües dans l'enfance constituent un facteur de risque important.

Dans la plupart des cas, le mélanome apparaît en peau saine sous forme d'une tache pigmentée, ressemblant à un grain de beauté mais s'en différenciant par l'irrégularité des contours, la polychromie (zones brunes, violines, rosées ou bleutées) et l'irrégularité de la surface. Plus rarement (25% des cas environ) le mélanome est une dégénérescence d'un grain de beauté dont les contours, la couleur et l'aspect se modifient. (Figure24)

Figure 24 : Illustration du mélanome [119]



III. Les chromophores

[2] [56] [66] [85]

Un chromophore est une molécule qui absorbe les photons. La peau normale comporte un certain nombre de chromophores qui, en absorbant des photons, peuvent engendrer des changements chimiques au niveau de leur propre structure ou bien interagir avec d'autres molécules dans leur environnement immédiat. Ainsi, un chromophore peut être une cible directe (ex : l'ADN) ou une molécule photosensibilisante.

Les principaux chromophores responsables de ces réponses biologiques sont : les acides aminés (protéines), l'ADN, l'acide urocanique et la mélanine. (Figure29)

1. L'ADN

[55] [67]

L'ADN, constitué d'une double hélice dont chaque chaîne contient des bases puriques et pyrimidiques, absorbe à 240-380 nm avec un pic à 260nm. Il constitue la cible cutanée la plus importante du rayonnement car les dommages le concernant vont retentir sur la division cellulaire et l'ensemble des synthèses cellulaires.

Le rôle mutagène des UV est désormais classiquement établi. Plusieurs altérations en sont responsables : ruptures de brins par formation de sites radicalaires au sein de la molécule d'ADN, oxydation des bases par les ERO, mais l'essentiel de la mutagénicité photoinduite résulte de la formation de dimères de pyrimidines (liaison entre 2 bases pyrimidiques thymines ou cytosines situées l'une au-dessus de l'autre sur un même brin d'ADN)(figure26). L'ensemble de ces réactions peut aboutir à des dégâts considérables :

erreur de réplication, transcriptions, mutations et cancers cutanés si les mutations concernent des oncogènes ou mort cellulaire si le stress oxydatif dépasse les possibilités de lutte antioxydative (concerne essentiellement les UVA). (Figure25).

Figure 25: conséquences des dommages de l'ADN [119]

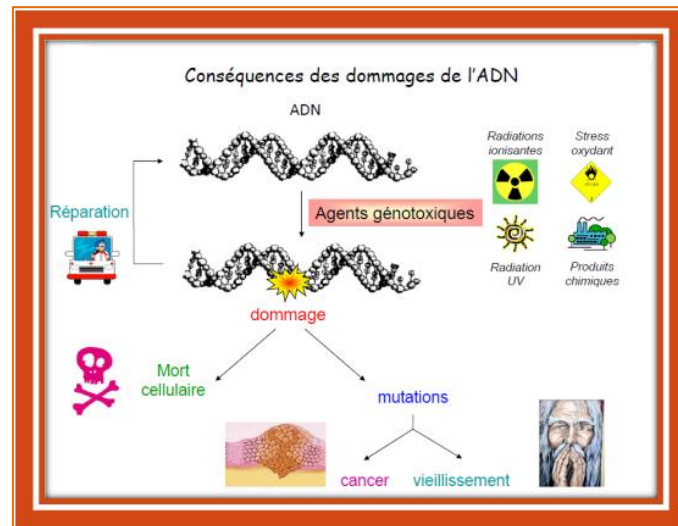
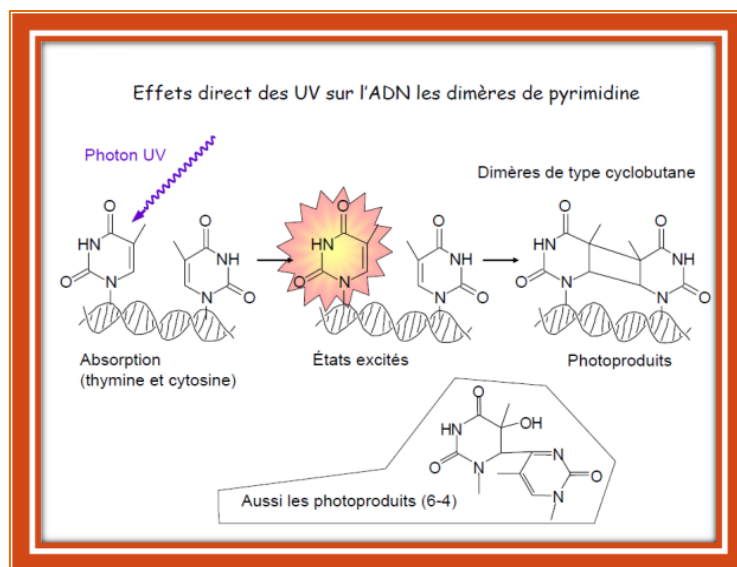


Figure 26: Les dimères de pyrimidine [119]



La réparation de l'ADN :

Le système de réparation de l'ADN comprend plusieurs mécanismes qui diffèrent les uns des autres en fonction du type de lésion :

- Réparation par Excision de Nucléotides :

C'est un des processus les plus importants de réparation.

Ce mécanisme concerne surtout les gros dommages de l'ADN comme les dimères de pyrimidines.

Il est présent dans tous les types cellulaires (eucaryotes et procaryotes).

La réparation par excision de nucléotides comprend 5 étapes (figure27):

-Repérage de la lésion

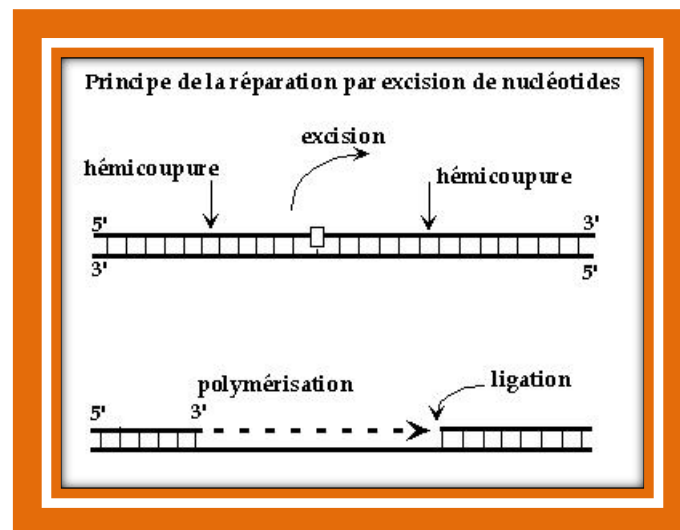
-Coupure du brin d'ADN lésé de part et d'autre de la lésion à quelque distance de celle-ci

-Excision du fragment erroné

-Synthèse d'ADN correct en utilisant le brin complémentaire comme matrice

-Ligation

Figure 27 : réparation par excision de nucléotides [111]



- Réparation par Excision de Bases :

Système de réparation pour les plus petits dommages : en effet devant une base endommagée, la réparation peut être faite par une simple excision de base suivie du remplacement de la base par un nucléotide normal.

L'excision est faite par une DNA glycosylase, la réparation par une des DNA polymérases de réparation : la DNA polymérase β , et la brèche est refermée par la DNA ligase.

Le syndrome Xeroderma Pigmentosum : [119]

Maladie génétique décrite pour la première fois en 1870. Cette affection héréditaire, autosomique récessive est caractérisée par une sensibilité pathologique aux UV, liée à un déficit du système de réparation par excision de nucléotides. En effet, lorsque la peau d'un patient XP est exposée au soleil, les UV provoquent des lésions de l'ADN qui ne seront pas

réparées et vont se manifester par la survenue précoce de carcinomes baso ou spinocellulaires qui rapidement se multiplient et font le pronostic redoutable de l'affection. À ces manifestations cutanées s'associent une atteinte oculaire (photophobie) et, dans certaines formes, des troubles neurologiques.

On décrit aussi une forme dite « xérodermoïde » ou xeroderma pigmentosum variant, se révélant chez le sujet plus âgé par une photophobie, une photosensibilité cutanée et une apparition plus tardive des néoplasies cutanées.

Figure 28 : Le syndrome Xeroderma Pigmentosum : [119]



2. L'acide urocanique

[85]

Localisé dans la couche cornée, l'acide urocanique est produit dans la sueur à partir de l'histidine. C'est un produit de dégradation de la fillagrine qui s'accumule dans les kératinocytes.

Première cible des UV, il absorbe les UVB et subit une photo-isomérisation « trans » vers « cis », forme à haute énergie, qui modifie ses fonctions biologiques. En effet, la forme cis-urocanique est un photorécepteur initiant la photoimmunosuppression et la libération d'histamine par les mastocytes.

3. Les protéines

[67]

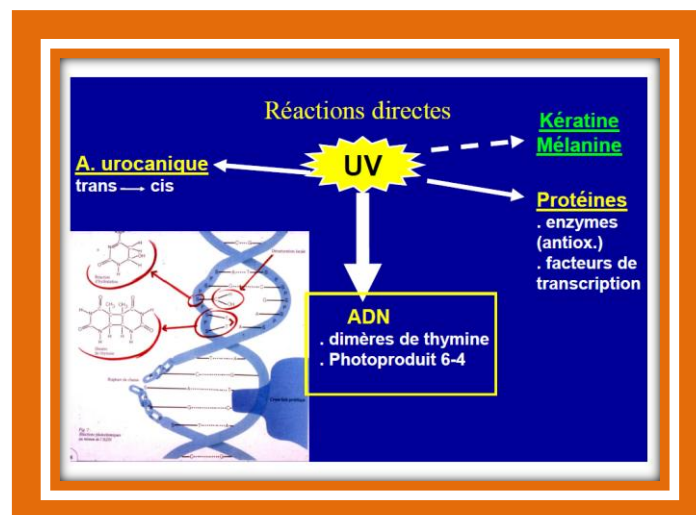
Composants majeurs des cellules de notre organisme, elles sont l'expression du programme génétique des cellules et remplissent de multiples fonctions métaboliques. Les protéines concernées par les dégâts des UV sont celles qui contiennent une grande quantité d'acides aminés aromatiques ainsi que du soufre. Il en résulte des dégâts variés : dénaturation, coupures, modification de leur structure tertiaire.... On comprend donc la gravité des troubles qui peut résulter de leur destruction : blocages du métabolisme cellulaire, mort de la cellule quiescente ou en division. L'épiderme, qui est constitué d'un grand nombre de cellules en division, est donc particulièrement vulnérable à l'agression radicalaire.

4. Les mélanines et kératines

[3]

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.

Figure 29 : résumé des différents chromophores [120]



La peau comporte également des photosensibilisateurs endogènes tels que les riboflavines, les flavines, les bilirubines, la phaeomélanine et les porphyrines, à l'origine de réaction de photosensibilisation avec production d'ERO, de radicaux libres et de peroxydes.

5. Chromophores « anormaux »

La présence de chromophores « anormaux » dans la peau, qu'ils soient d'origine endogène (par accumulation de métabolites photoactifs du fait d'un déficit enzymatique génétique) ou d'origine exogène (cosmétiques, végétaux, médicaments topiques et systémiques), ou bien qu'ils soient non encore clairement identifiés, amplifie le potentiel de réactions photochimiques dans la peau et caractérise la photosensibilisation.

De tels chromophores sont qualifiés du terme de photosensibilisants.

IV. Le stress oxydant

[85]

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.

Comme nous l'avons vu précédemment, certaines molécules de la matière, appelées chromophores, sont capables d'absorber les photons du rayonnement UV. La peau normale contient des chromophores, particulièrement l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide urocanique, des protéines, les mélanines, et les kératines. L'absorption des photons par les chromophores conduit à des états atomiques excités instables. La désactivation des états excités se fait selon différents mécanismes, notamment avec formation des différentes espèces réactives de l'oxygène ERO :

Peroxyde d'hydrogène : H_2O_2

Anion superoxyde : $O_2^{\cdot-}$

Oxygène singulet : 1O_2

Radical hydroxyle : OH^\bullet

Cette production d'ERO dans la peau sous l'effet de l'exposition lumineuse modifie la balance d'oxydoréduction de la cellule et créer un stress oxydant qui bouleverse le métabolisme cellulaire. Les ERO sont en effet des espèces moléculaires très réactives.

Cibles cellulaires des ERO :

Les radicaux libres et les ERO vont interagir avec des structures biologiques et les léser. Les plus dangereuses sont le radical hydroxyde et l'oxygène singulet. Les ERO ont 3 cibles biologiques :

✓ les membranes cellulaires :

Nucléaires, mitochondriales, ou lysosomiales, dont les acides gras polyinsaturés sont le constituant fondamental. Ceux-ci favorisent l'apparition de radicaux libres par la présence de leur double liaison qui peut se rompre sous l'action d'ERO (lipidoperoxydation).

✓ les protéines et enzymes :

Oxydation des acides aminés tels que le tryptophane, histidine, cystéine et la méthionine modifiant ainsi leurs structures et leurs activités fonctionnelles.

✓ les acides nucléiques :

Les ERO induisent des cassures de chaîne, des pontages ou l'oxydation des bases. Les conséquences de cette agression du matériel génétique se qualifient en termes de mutation, d'altération de la transmission du matériel génétique, de perturbation de la synthèse des protéines...

Les cellules sont toutefois équipées d'une défense anti oxydante complexe pour s'opposer à tout stress oxydatif. Cette défense endogène est constituée: [119]

- d'enzymes (superoxyde dismutase, catalase, la glutathion peroxydase GPX)
- de molécules non enzymatiques (les composés thiol et particulièrement le glutathion piègeur d'ERO et cofacteur de GPX)
- Certaines vitamines : vit E qui interrompt la propagation radicalaire dans les membranes en agissant comme donneur d'hydrogènes, vit C qui assure la régénération de la vit E, les caroténoïdes qui inhibent les réactions radicalaires et désactivent l'oxygène singulet.
- Des oligoéléments : le sélénium indispensable à la synthèse et à l'activité de GPX, le zinc qui régule le potentiel redox cellulaire.

Cependant, la capacité de ces systèmes n'est pas illimitée et est dépassée par une surproduction d'ERO telle que celle déclenchée par une exposition excessive aux UV.

V. La protection contre les rayonnements solaires

[65]

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 probablement pas prévu autant d'expositions au soleil et l'existence des photosensibilisants. Elle est variable selon les individus.

1. Photoprotection par des moyens naturels

[56]

- La pilosité : en effet, poils et cheveux arrêtent les rayons du soleil, cela est particulièrement important sur le cuir chevelu qui reçoit de manière perpendiculaire les rayons du soleil.
- Le film hydrolipidique de surface qui joue un petit rôle protecteur par les graisses du sébum et l'acide urocanique de la sueur.
- La couche cornée qui réfléchit, diffuse ou absorbe une très forte proportion des rayons incidents. La réflexion qui s'effectue à la surface porte surtout sur le spectre visible et l'infra rouge pour lequel elle atteint 60%. La diffusion résulte d'une diffraction par la kératine des kératinocytes aplatis alors que l'absorption est obtenue par les acides aminés polaires de la kératine (glutamate, aspartate et sérine) qui arrêtent les radiations inférieures à 300nm.
- Le corps muqueux et la basale épidermique, qui atténuent aussi le rayonnement par réfraction grâce aux 8 à 10 couches cellulaires qui les forment et par absorption due à la mélanine, aux acides aminés aromatiques et d'autres chromophores.
- Le derme, qui réfracte les radiations dans les fibres de collagène et les absorbe par l'hémoglobine et la bilirubine.

2. Photoprotection par des moyens physico-chimiques : les PPS

[16] [118] [119]

Les produits de protection solaire, PPS, sont classés en plusieurs catégories :

- ✓ **Filtres naturels** : Peu efficaces, certaines huiles végétales absorbent une partie des UV, il s'agit des huiles de coco, d'arachide, de sésame ou de tournesol.
- ✓ **Filtres chimiques** : ils absorbent de façon sélective une partie du rayonnement solaire, ils empêchent donc la pénétration des UV dans l'épiderme vivant. Ils peuvent être à spectre étroit (n'absorbent que les UVB donc idéal pour éviter un coup de soleil) ou à spectre large (absorbent les UVA et UVB). De par son mode d'action, le filtre est potentiellement photosensibilisant. Pour limiter ce risque, le filtre ne doit libérer que lentement l'énergie absorbée, de façon non radioactive (par échange thermique) ou rester stable à l'état excité. La concentration maximale dans le produit final étant

limitée, il est souvent nécessaire d'associer plusieurs filtres pour couvrir une bande spectrale suffisamment large.

Tableau3 : principales familles de filtres chimiques

	Classes	Exemple	Pic maxi	Concentration	Remarques
Les plus employés en Europe	Esters cinnamiques	Parsol MCX	310 nm	10%	Bonne tolérance donc utilisés chez les enfants et bébés
	Benzylidene camphre	Eusolex 6300	300 nm	6%	
	benzimidazoles	Eusolex 232	308 nm	8%	
Filtres à large spectre	benzophénones	Uvinul M40	288 et 325 nm	10%	Stables mais mal toléré
	Dibenzoylméthane	Eusolex 8020 Parsol 1789	350 nm 360nm	5% 4%	instables Excellent filtre UVA
Les moins utilisés	PABA et dérivés	Padimate0	310 nm	8%	
Les nouveaux filtres	drométrisoltrisiloxane	Mexoryl XL			Photostable et liposoluble
	dibenzotriazole	Tinosorb M			photostable
	anisotriazine	Tinosorb S			Photostable et liposoluble

✓ **Les écrans physiques** : poudres inertes, opaques, qui réfléchissent et diffusent les UV, le visible, et une partie des infrarouges. Ils assurent donc une protection sur un large spectre et entrent dans la composition des produits solaires les plus efficaces. Il s'agit de :

- l'oxyde de zinc
- du kaolin
- du talc
- du dioxyde de titane.

Leur texture les rend visibles, salissants, occlusifs. Leur aspect cosmétique est donc peu satisfaisant. Ils n'entraînent pas de réaction d'hypersensibilité.

Ces pigments sont formés de grains dont la taille est supérieure à 1 micron. Une technologie moderne permet maintenant de réaliser des poudres à partir de ces mêmes substances écrans dont la taille des particules est 50 fois plus faible. Il s'agit de formes micronisées qui permettent d'augmenter l'acceptabilité cosmétique du produit en réduisant son aspect blanchâtre.

Le tableau suivant résume les différences entre les filtres chimiques et les écrans physiques :

Tableau4 : différences entre les filtres chimiques et les écrans physiques

	Filtres chimiques	Filtres minéraux
Atomes	C, H, O ₂	Oxyde zinc, oxyde titanium
Structure	Molécules individuelles	Clusters= amas de molécules d'environ 200 nm
Action	Absorption et transformation des UV	Réfléchissement des UV
Apparence	Transparente	Blanchâtre

Classification des PPS : [117]

Les experts réunis par l'ANSM dans le cadre du groupe de travail sur la protection solaire ont proposé une nouvelle classification des PPS. Ainsi, les filtres (chimiques et physiques)

sont caractérisés par leurs facteurs de protection contre les UVA et les UVB. Un produit ne peut revendiquer le statut de PPS uniquement s'il réunit les trois critères suivants :

- un FPS d'au moins égal à 6
- le rapport FPS/FP UVA<3
- une longueur d'onde critique minimale de 370nm

Après avis de la commission européenne, les PPS sont classés selon leur FPS en quatre catégories décrites dans le tableau 5.

Tableau5 : classification des PPS

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 indiqué sur l'emballage du PPS commercialisé.

Le PPS idéal :

Le critère d'efficacité primaire pour un PPS repose sur son FPS mais il doit aussi avoir un spectre large dans l'UVA, l'UVB et l'infrarouge. Il doit aussi être rémanent (c'est-à-dire efficace dans le temps) et photostable. Il doit également être bien toléré et avoir une cosmétologie agréable.

3. Les caractéristiques des PPS

Réglementation des filtres : [117]

L'annexe VII de la XXVIème directive 2002/34 portant adaptation au progrès de la directive 76/768/CE modifiée établit une liste de 27 filtres que peuvent contenir les produits de protection solaire et fixe les concentrations maximales autorisées et les conditions d'emploi pour chacun d'entre eux.

Les fabricants indiquent un facteur de protection solaire (FPS) sur l'étiquette de leurs produits. Plus ce facteur est élevé, plus la protection solaire est grande. Le FPS est une mesure de la capacité d'un écran solaire à prévenir l'érythème provoqué par les UV. Le FPS est le

rapport entre la dose érythémateuse minimale (DEM) pour une peau non protégée et la DEM pour la même peau protégée avec le PPS..

La DEM est dépendante principalement du type de peau et permet de définir l'inflammation déclenchée par le rayonnement solaire. Elle correspond à la plus petite dose qui induit un érythème appréciable et qui se développe en 24 h maximum après l'exposition. On définit une DEM pour chaque longueur d'onde. Il est à noter que la DME n'existe pas pour les UVA car ils ne provoquent pas d'érythème.

Détermination du FPS : [66] [120]

Exposition de volontaires à des doses croissantes de lumière solaire simulée (5% UVB + UVA). Chez les volontaires humains, on procède de la façon suivante. On applique la crème solaire ou non sur une partie du corps qui n'a jamais été exposée au soleil, par exemple les fesses ou la partie inférieure du dos, et ensuite on irradie aux UV. Comme convenu par la loi, on ne dépasse jamais deux DEM étant donné les risques que peuvent encourir les volontaires. Ensuite, on prend des biopsies de la peau irradiée et on procède aux analyses moléculaires et structurales. Ainsi, on a pu déterminer que la crème solaire diminue les dimères de pyrimidines dans la peau humaine et empêche les mutations dans le gène p53. Ces observations suggèrent que la crème solaire pourrait éventuellement prévenir le cancer cutané. Par ailleurs, des études épidémiologiques étalées sur une longue période montrent aussi que l'utilisation régulière d'une crème solaire prévient la kératose actinique, une lésion précancéreuse. Cependant, en ce qui concerne le mélanome, il y a très peu de données disponibles.

* Un écran solaire doté d'un FPS 15 peut absorber plus de 92 % des rayons UVB

* Un écran solaire doté d'un FPS 30 peut absorber jusqu'à 96,7 % des rayons UVB

* Un écran solaire doté d'un FPS 40 peut absorber jusqu'à 97,5 % des rayons UVB [81]

Limites de cette méthode :

Elle quantifie une protection à court terme qui est surtout représentative de l'effet des UVB. Il n'y a pas de méthodologie de mesure des indices de protection UVA validée et harmonisée au niveau international.

Les personnes dont la peau est sensible au soleil doivent utiliser un écran solaire ayant un FPS élevé. L'efficacité d'un écran solaire dépend aussi de sa résistance à la chaleur, à l'humidité et à la transpiration. La plupart des écrans solaires ne résistent pas à l'eau, il faut donc en appliquer de nouveau après avoir transpiré ou s'être mouillé.

Les écrans solaires doivent être appliqués 20 minutes avant d'aller à l'extérieur et l'application doit être répétée toutes les deux heures ou plus souvent si la personne transpire.

Il importe de faire l'essai de différents types d'écrans solaires afin de trouver celui qui convient tout particulièrement à notre type de peau et d'activités.

Les connaissances scientifiques actuelles permettent de dire que les produits de protection solaires sont efficaces dans la protection contre l'érythème. Cette protection est nécessaire, mais insuffisante. Il n'y a pas de parallélisme entre les effets aigus notamment l'érythème et les effets chroniques car les mécanismes biologiques sont différents. La disparition des coups de soleil grâce à l'utilisation de produits de protection solaire n'assure donc pas une réduction équivalente du vieillissement de la peau et du risque de cancer. (Voir annexe 1)

Cas de l'enfant : [4] [7] [9] [20] [68]

Les activités de l'enfance occasionnent plus d'expositions solaires en milieu de journée par rapport à l'adulte, et on peut estimer qu'un enfant reçoit en moyenne une dose annuelle d'UVB trois fois plus importante que l'adulte. Cela signifie en pratique que la moitié de l'exposition solaire totale d'une vie a lieu avant l'âge de 18 ans, et cela implique d'amorcer la photoprotection suffisamment tôt.

De plus, il n'est pas recommandé d'appliquer un PPS chez un enfant de moins de 6 mois car sa peau n'est pas assez mature et l'expose au risque de passage systémique.

4. Les bonnes pratiques d'usage des PPS

[9] [14] [35] [36] [37] [38] [39] [81] [87] [88]

La photoprotection correspond à l'ensemble des moyens naturels et/ou artificiels capables de s'opposer aux effets délétères du soleil. La photoprotection externe fait appel aux vêtements et aux produits de protection solaire.

Application d'un produit de protection solaire

Avant d'effectuer tout travail à l'extérieur, il faudrait appliquer sur la peau un écran de protection solaire et, au cours de l'exposition, répéter l'application (habituellement, toutes les deux heures), tel que recommandé par le fabricant. Les écrans solaires ne sont pas conçus pour prolonger la durée d'exposition au soleil, mais plutôt pour en réduire les effets chez les personnes qui ne peuvent éviter de s'exposer au soleil. Le niveau de protection assuré dépend considérablement de la façon dont cet écran solaire est appliqué.

La prévention. [89] [112]

L'application d'un écran solaire est certainement une précaution importante, mais elle n'est pas suffisante. Il est recommandé de suivre les mesures suivantes pour réduire le risque de dommage cutané causé par le soleil :

Réduire l'exposition au soleil entre 10h et 16h (en planifiant de faire des sports de plein air en fin journée ou, pour les coureurs, en courant tôt le matin).

Rester à l'ombre (en choisissant des cafés-terrasses dotés de parasols ou d'une véranda).

Portez des vêtements qui recouvrent les bras et les jambes.

Portez un chapeau à larges bords et des lunettes de soleil enveloppantes offrant une protection contre les rayons UVA et UVB.

S'enduire d'un écran solaire dont le FPS est de 15 au minimum et qui offre une protection contre les rayons UVA et UVB (le FPS doit être plus élevé pour les personnes qui passent de longues périodes dehors ou qui ont la peau fragile).

Il importe de bien connaître sa peau. On recommande un auto-examen mensuel des nævi ou toutes autres taches pigmentées afin de déceler tout changement cutané. Il faut consulter un dermatologue si une excroissance ou une tache pigmentée apparaît soudainement ou se modifie, ou encore si une lésion ne guérit pas. Le dépistage et le traitement précoces sont les meilleures mesures de défense contre le cancer de la peau.

Qu'est-ce que l'indice UV?

[112]

L'indice UV est la norme internationale de mesure des UV, mise au point par l'OMS, le Programme des Nations Unies pour l'Environnement et l'Organisation météorologique mondiale, qui est conçue pour indiquer les effets potentiels nocifs pour la santé et pour encourager les gens à se protéger.

Plus l'indice UV est élevé, plus grand est le risque de lésions cutanées et oculaires et plus le temps qu'elles mettent à se manifester est court. Il faut se protéger du soleil dès que l'indice UV atteint ou dépasse 3.

L'intensité du rayonnement ultraviolet, ou indice UV, a été évaluée sur une échelle de 0 (en l'absence de soleil) à plus de 11 (intensité extrême). Dans les tropiques, l'indice UV peut atteindre une valeur de 15 en milieu de journée.

Les effets sur la santé humaine associés à l'indice UV et les précautions à prendre à cet égard sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau6 : indice UV et protection

Indice UV	Qualificatif	Mesures de protection contre le soleil
0 – 2	Bas	<ul style="list-style-type: none"> • Protection solaire minimale requise pour les activités normales. • Portez des lunettes de soleil, les journées ensoleillées. Si vous demeurez à l'extérieur plus d'une heure, couvrez-vous et utilisez un écran solaire. • La réflexion sur la neige peut presque doubler l'intensité des rayons UV. Portez des lunettes de soleil et appliquez un écran solaire.
3 – 5	Modéré	<ul style="list-style-type: none"> • Prenez des précautions, couvrez-vous, portez un chapeau et des lunettes de soleil, et appliquez un écran solaire, surtout si vous demeurez à l'extérieur pendant 30 minutes ou plus. • Cherchez l'ombre en mi-journée, soit au plus fort du soleil.
6 – 7	Élevé	<ul style="list-style-type: none"> • Protection nécessaire contre les rayons UV • Réduisez l'exposition au soleil entre 11 h et 16 h, et prenez toutes les précautions : recherchez l'ombre, portez un chapeau et des lunettes de soleil, et appliquez un écran solaire.
8 – 10	Très élevé	<ul style="list-style-type: none"> • Précautions supplémentaires nécessaires : la peau non protégée sera endommagée et peut brûler rapidement. • Évitez le soleil entre 11 h et 16 h, et prenez toutes les précautions : recherchez l'ombre, couvrez-vous, portez un chapeau et des lunettes de soleil, et appliquez un écran solaire.
11 et plus	Extrême	<ul style="list-style-type: none"> • l'indice UV peut atteindre 14 ou plus dans les tropiques ou le sud des États-Unis. • Prenez toutes les précautions. La peau non protégée sera endommagée et peut brûler en quelques minutes. Évitez le soleil entre 11 h et 16 h, couvrez-vous, portez un chapeau et des lunettes de soleil, et appliquez un écran solaire. • Le sable blanc et les autres surfaces brillantes réfléchissent les UV et augmentent l'exposition aux UV.

D. La photosensibilisation

I. Classification des photodermatoses

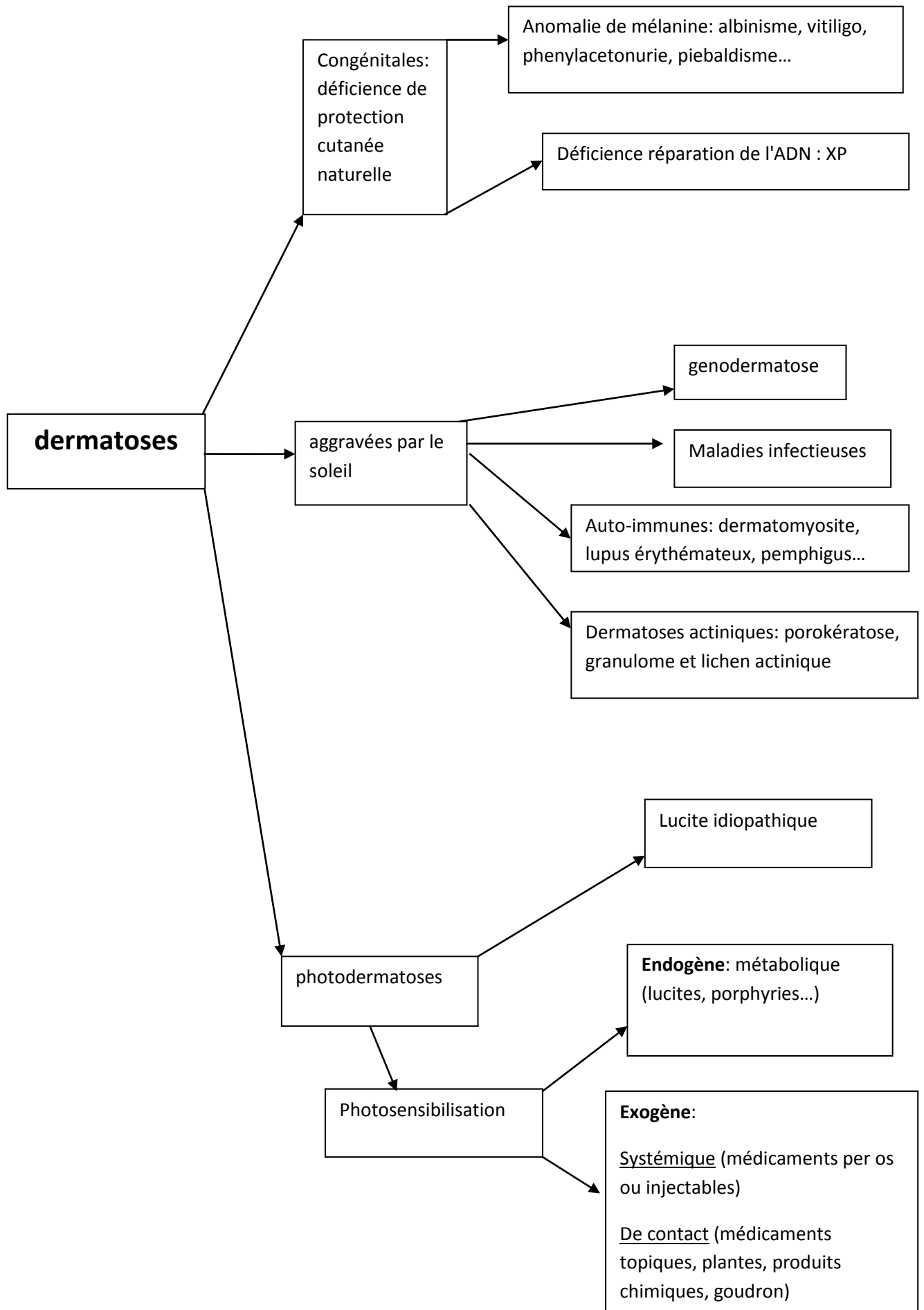
[1] [8] [63] [69] [85]

Le terme de photodermatoses s'applique à tous les états au cours desquels la peau réagit de manière anormale à la lumière. En d'autres termes, il regroupe les phénomènes différents de ceux qui peuvent apparaître sur la peau de tout individu après des expositions, trop intenses ou trop répétitives, dépassant ses moyens de photoprotection naturelle et induisant de ce fait des dégâts cellulaires.

Ces états relèvent soit d'une déficience d'un des moyens de photoprotection naturelle rendant le sujet anormalement sensible, soit de la présence dans la peau de l'individu de chromophores anormaux, identifiés ou non, multipliant les réactions photochimiques avec des conséquences biologiques qui n'apparaissent pas dans une peau normale dépourvue de ces chromophores.

Ces chromophores sont soit d'origine endogène et, en dehors d'anomalies métaboliques où ils sont clairement identifiés, non ou mal connus, soit d'origine exogène et alors identifiables (plantes, médicaments, produits chimiques...).

Lorsque les molécules photosensibilisantes ne sont pas identifiables dans l'état actuel des connaissances, on parle de lucite idiopathique.



II. Définition

[56] [83] [114]

La photosensibilisation se définit comme l'ensemble des phénomènes pathologiques liés à l'interaction d'une substance photosensibilisante contenue dans la peau et d'une longueur d'onde efficace. Pour qu'une réaction de photosensibilisation se produise, 3 étapes sont nécessaires : le photosensibilisant doit atteindre les cellules viables de la peau, la lumière de longueur d'onde adaptée doit pénétrer dans la peau suffisamment profondément pour rencontrer la molécule photosensibilisante et les photons lumineux doivent être absorbés par cette substance. Les radiations UV qui activent la plupart des agents photosensibilisants sont situées dans l'UVA.

Cette substance est parvenue dans le tégument par application externe ou par absorption interne d'agents photosensibilisants (médicaments, crèmes cosmétiques...). Il s'agit ici d'une photosensibilisation dite exogène et qui peut être séparée en deux catégories qui ont chacune leur mécanisme:

- la phototoxicité qui est une réaction photochimique.
- la photoallergie qui est une réaction photo-immunologique.

III. Photoallergie

1. Définition

[10] [90] [120]

Il s'agit d'une réaction de type immunitaire. Manifestation d'hypersensibilité de type retardé due à l'interaction de la lumière solaire ou artificielle avec un agent photosensibilisant, entraînant la formation d'un allergène (photoallergène). Cette substance est non immunogène par elle-même mais elle se transforme en allergène sous l'effet des rayons solaires. L'éruption ne survient que chez le sujet préalablement sensibilisé. La gravité d'une photoallergie est indépendante de la dose de produit administrée.

2. Physiopathologie

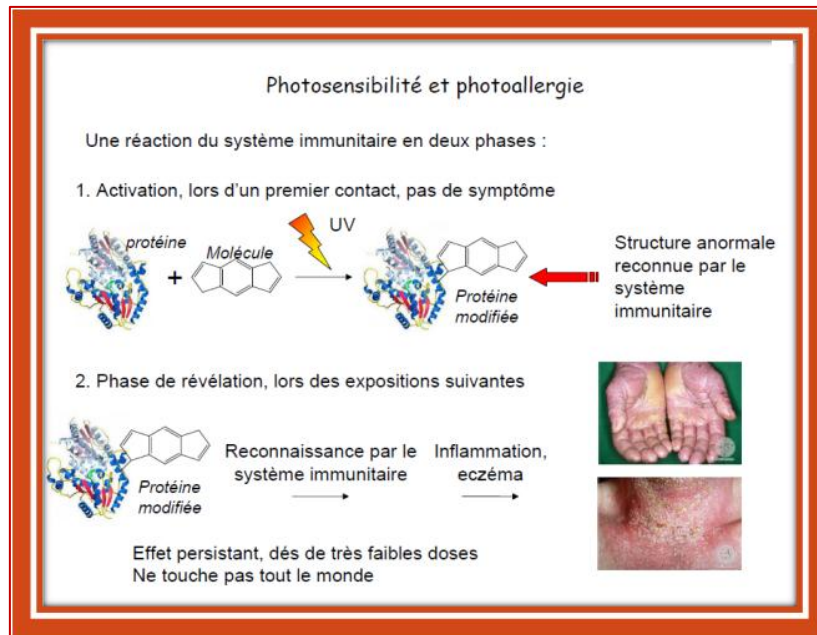
C'est une réaction qui fait intervenir le système immunitaire cellulaire du patient. Plusieurs étapes sont nécessaires (figure 30) :

La phase de sensibilisation : qui a lieu au cours du premier contact et qui est asymptomatique. Lors de cette phase, l'allergène est pris en charge par les cellules de

langerhans de l'épiderme qui ont alors subi des modifications cellulaires et membranaires pour pouvoir présenter l'haptène aux lymphocytes.

La phase de déclenchement : qui aura lieu lorsque le même produit sera réintroduit sous l'action des UV, avec manifestations cliniques au bout d'environ 48 heures (délai de mise en route du système immunitaire).

Figure 30 : mécanisme de la photoallergie [119]



3. Aspects cliniques

[71]

Sur le plan clinique et histologique, la photoallergie se manifeste le plus souvent par la survenue sur les zones exposées d'une éruption à type d'eczéma (figure 31) et plus rarement à type de lichen plan (papules violines strictement localisées sur les parties découvertes), ou d'urticaire qui peut s'étendre secondairement aux zones protégées si l'éviction du photoallergène n'a pas été réalisée.

Figure 31 : aspect clinique de la photoallergie [71]



La photoallergie est inflammatoire et pose un véritable problème qui est celui du risque du passage à la chronicité (rare). Même quand le traitement est arrêté, certaines personnes développent ensuite des photosensibilités rémanentes extrêmement sévères.

Quelques exemples de pigmentations dues à des médicaments :

L'Amiodarone s'accumule en donnant cette pigmentation ardoisée (figure32) qui est un mélange de photosensibilité et d'accumulation directe du produit dans la peau. Il existe des toxicités par des médicaments qui sont destinés à être toxiques : les anticancéreux. Un exemple de toxicité grave est celui du Méthotrexate avec atteintes des muqueuses et atteintes cutanées, avec des érosions qui donnent suite à des croûtes (figure32).

Figure 32 : exemple de pigmentation médicamenteuse [71]



4. Principaux photoallergènes

[114]

De nombreux photoallergènes ont été rapportés comme responsables de photoallergie, certains parmi eux ont actuellement un intérêt historique du fait de leur retrait du marché. Le tableau suivant regroupe, de manière non exhaustive, quelques exemples de composés à l'origine de photoallergie.

Tableau 7 : médicaments et substances chimiques à l'origine de réactions photoallergiques

Antimicrobiens topiques	clioquinol, salicylanilides halogénés, sulfonamides, antifongiques, fentichlo
Parfums	musk ambrette, 6-méthylcoumarine
Filtres solaires	PABA et dérivés, benzophénones, dibenzoylméthane, cinnamates, dérivés camphrés
AINS	benzydamine hydrochloride, piroxicam, diclofénac, acide tiaprofénique, kétoprofène topique
plantes de la famille des composées (astéracées)	arnica, artichaut, chrysanthème, dahlia, endive, laitue, tournesol, pissenlit, mauvaises herbes
Autres végétaux	frullania, primine (primevère)
Drogues psychiatriques	antidépresseurs tricycliques, carbamazépine, flupenthixol, phénothiazine
Antituberculeux	isoniazide, pyrazinamide
Divers	amantadine, benzocaïne, captopril, chloroquine, hydrocortisone, isotrétinoïne, nifédipine, pilocarpine, terbinafine, simvastatine....

Remarques :

- Ecrans solaires :

Ils représentent le groupe de photoallergènes le plus fréquemment incriminés actuellement du fait de l'augmentation de leur utilisation par la population générale mais aussi par les travailleurs d'extérieur et de la commercialisation de nouvelles molécules.

- Produits antibactériens :

Ils étaient les principaux responsables (essentiellement les salicylanilides dans les savons) de photoallergie entraînant une épidémie de plus de 10 000 cas. Les substances les plus photosensibilisantes (tétrachlorosalicylanilide et tribromosalicylanilide) ont été retirées du marché des produits cosmétiques.

Certains antiseptiques sont encore utilisés : trichlorocarban (peu photosensibilisant), triclosan (peu photosensibilisant), bithionol (moyennement photosensibilisant dans des produits et détergents vétérinaires), chlorhexidine (rarement incriminée bien qu'elle soit très utilisée en France), hexamidine (peu incriminé).

- Les parfums :

Le musk ambrette était le photoallergène le plus souvent incriminé à la fin des années 1970, début 1980. C'était un fixateur de parfum synthétique utilisé en parfumerie dans des produits cosmétiques et dans des détergents. Le deuxième photoallergène est la 6méthylcoumarine, parfum synthétique, ayant entraîné des cas parfois sévères de photosensibilisation. Ces deux photoallergènes ont été retirés du marché des cosmétiques et des parfums. L'huile de bois de Santal a été également incriminée mais plus rarement.

- Pesticides et insecticides :

Des cas anecdotiques ont été publiés avec le folpet et le captan, le mancozeb, le maneb et le fenitrothion.

- Autres :

Les métaux (cobalt, chrome, nickel) sont exceptionnellement rapportés comme photosensibilisants comparés aux très nombreux cas d'eczéma de contact allergique. Ils touchent préférentiellement les maçons.

IV. Phototoxicité

1. Définition

[91]

Il s'agit d'une réaction d'origine chimique survenant chez n'importe quel sujet sans prédilection, quand la peau contient une substance photoréactive. Elle se traduit, dans les minutes à heures suivant la première exposition au soleil ou au laser par une forme de coup de soleil très important et cette réaction sera toujours la même pour chaque épisode pour un produit phototoxique donné. C'est donc une réaction naturelle aggravée qui entraîne généralement des troubles pigmentaires donc la récupération peut être longue (plusieurs semaines à mois).

La quantité de radiations reçues par la peau saine dépend de la pigmentation de la peau, de la finesse du stratum corneum, des poils... c'est-à-dire toutes les défenses de la peau par rapport à la lumière. La réponse est dose dépendante.

La phototoxicité est le mécanisme le plus fréquent et touche aussi bien les adultes que les enfants.

2. Physiopathologie

Il s'agit ici d'une réaction inflammatoire aigüe. En effet, les UV activent la phospholipase A2, et induisent la sécrétion des médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine libérée par la dégranulation des mastocytes, et des cytokines proinflammatoires (IL 6, IL 5, TNF alpha...) libérées par la stimulation des kératinocytes par les UV.

3. Aspects cliniques

[71]

Aspect de l'érythème « classique » en général facile à reconnaître par sa limitation aux zones photo-exposées par exemple le décolleté (figure33).

En général, la réaction de phototoxicité se traduit par une exagération de l'érythème actinique.

Figure 33 : illustration de la phototoxicité [71]



Il existe aussi des formes très trompeuses, notamment une qui s'appelle la pseudoporphyrie parce qu'on voit apparaître des bulles. Ce sont des brûlures qui vont jusqu'à donner des bulles. En particulier, elles ressemblent à la porphyrie quand elles siègent sur le dos des mains.

4. Principaux photoallergènes

[114]

Le tableau suivant regroupe, de manière non exhaustive, quelques exemples de composés à l'origine de phototoxicité.

Tableau8 : médicaments et substances chimiques à l'origine de réactions phototoxiques

Psoralènes	
Furocoumarines	<p>familles des ombellifères : céleri, panais, persil, fenouil, angélique, aneth, anis, carotte, coriandre.</p> <p>familles des rutacées : bergamote, citron ; familles des moracées : figue.</p> <p>bouton d'or (renonculacées), géranium (géraniacées), millepertuis (hypéricacées), liseron des champs (Convolvulacées)</p>
Antibiotiques et antifongiques	tétracyclines, fluoroquinolones, acide nalidixique, griséofulvine, kétoconazole, sulfonamides
AINS	Dérivés de l'acide arylpropionique (ibuprofène...), acide salicylique, phénylbutazone, acide méclofénamique...
Diurétiques	hydrochlorothiazide, furosémide, bendrofluméthiazide
Rétinoïdes	isotrétinoïne, étrétinate, peroxyde de benzoyle, trétinoïne
Antimitotiques	5 fluoro uracile, dacarbazine, méthotrexate, vinblastine
Colorants	éosine, fluorescéine, bleu de méthylène, rose bengale
Goudrons et dérivés	phénanthrène, anthracène, benzo(a)pyrène, acridine
Divers	amiodarone, diltiazem, quinine, phénotiazines, quinidine, tetrazépam, rilménidine....

Remarques :

Les phototoxiques sont principalement les plantes (phytophotodermatoses) et moins fréquemment les goudrons.

- Plantes :

Les furocoumarines sont les photosensibilisants les plus habituels des plantes. Ils contiennent des psoralènes également utilisés dans la photothérapie de dermatoses (psoriasis...). Le céleri est la plante la plus souvent rapportée comme responsable de photosensibilisation d'origine professionnelle.

Les principales professions exposées sont les maraîchers, jardiniers, épiciers, ramasseurs, fleuristes, fermiers, barman travaillant en plein air ou près de fenêtre.

- Goudrons et dérivés :

Les professions particulièrement exposées sont les couvreurs, mais aussi les ouvriers de l'asphaltage, du goudronnage des voies ferrées, du créosotage des bois...

- Autres :

Les colorants ont été également incriminés notamment le Disperse blue 35. L'acide amyloxydiméthylthylaminobenzoïque est un agent phototoxique rapporté dans la fabrication de photoinitiateurs d'encre photopolymérisables dans l'imprimerie.

Le tableau 9 résume les différences entre la photoallergie et la phototoxicité.

Tableau9 : différences entre phototoxicité et photoallergie :

Critères	Phototoxicité	photoallergie
Fréquence	Elevée	faible
Sensibilisation préalable	Non	oui
Quantité de photosensibilisant	Grande	Petite
Apparition après exposition	Minutes à heures	24 h ou plus
Aspect clinique	Brulures, sensation de cuisson	Eczéma, prurit
Mécanisme	Non immunologique, pas de période d'incubation, peut apparaître au 1 ^{er} contact avec le photosensibilisant	Immunologique : hypersensibilité retardée à médiation cellulaire, comprend une phase d'induction sans lésions cliniques
Distribution	Zones photoexposées uniquement	Zones photoexposées, peut diffuser aux zones couvertes
Troubles pigmentaires	Fréquents	Inhabituels
Evolution à l'arrêt du photosensibilisant	Guérison rapide en 8 à 10 jours	Guérison lente en plusieurs semaines

V. Réactions photochimiques

[85]

La réaction photochimique primaire est représentée par l'absorption des photons par certaines molécules de la matière, appelées chromophores (A), conduisant ces derniers à un état dit excité. La désactivation des états excités, constituant la réaction photochimique secondaire, se fait par des voies variées :

- émission thermique
- émission de rayonnement de fluorescence ou phosphorescence
- conversion interne de l'énergie électronique en énergie vibrationnelle pouvant conduire à la dissociation en radicaux libres, c'est-à-dire en atomes comportant un électron non apparié, dit électron célibataire, sur leur orbitale externe
- éjection d'un électron avec formation du cation A⁺
- surtout transfert d'énergie conduisant à des réactions, dites sensibilisées, avec l'oxygène moléculaire avec formation d'oxygène singulet ou avec un composé B, appelé substrat, qui à son tour passe à l'état excité.

On identifie ainsi trois principaux types de réactions photosensibilisées : les photo-oxydations par les radicaux, les photo-oxydations par l'oxygène singulet et les réactions n'impliquant pas l'oxygène. (Figure 34)

Les deux premières, nécessitant des interventions à des niveaux variés de l'oxygène, sont qualifiées respectivement de types I et II et sont regroupées sous le terme de réactions photodynamiques.

La troisième est dite de type III non oxygénodépendante. Entre autres interactions, A excité peut réagir avec certaines doubles liaisons de B pour former des produits d'addition stables, l'exemple le plus connu est la liaison d'un psoralène activé par les UVA avec une base d'un brin d'acide désoxyribonucléique (ADN) (monoaddition) et, si l'irradiation se poursuit et la conformation du psoralène le permet, avec une base de chacun des deux brins de l'ADN (biaddition réalisant une liaison stable entre les deux brins de l'ADN).

Les réactions photodynamiques aboutissent à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) représentées par l'anion superoxyde, l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, l'ion hydroxyle et le radical hydroxyle.

Les ERO se génèrent les unes à la suite des autres par réactions en chaîne, par intervention de métaux de transition, essentiellement le fer.

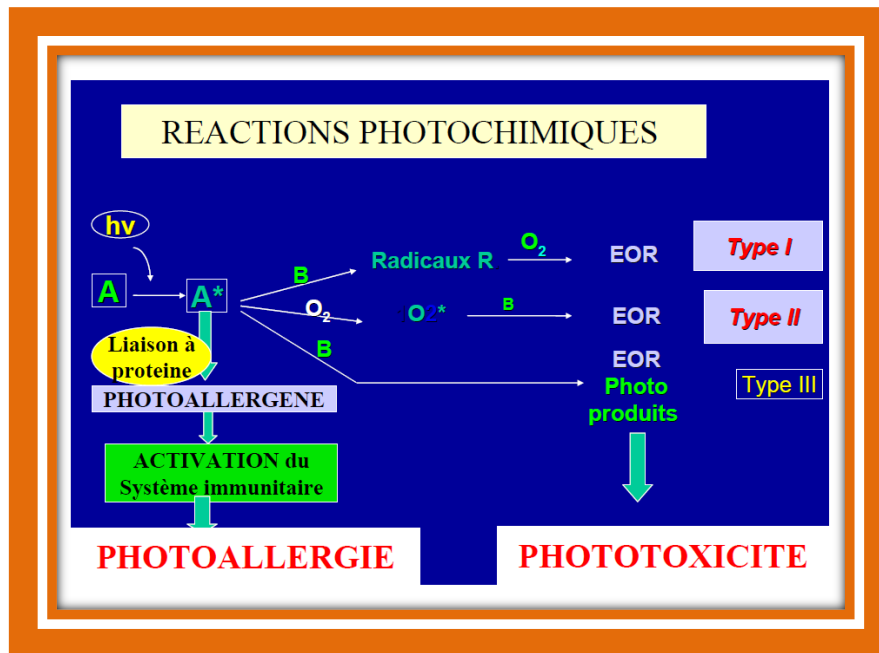
Ces ERO (communément appelées par abus de langage « radicaux libres ») sont particulièrement agressives pour certains composants cellulaires de par leur haute capacité oxydative.

Au total, on distingue :

- les réactions photochimiques directes où, après l'absorption photonique, le chromophore est modifié dans sa structure, avec formation de photoproduits stables, ou fait des liaisons stables avec d'autres molécules.

- les réactions de photosensibilisation où le chromophore, alors appelé photosensibilisant, ne sert que de transmetteur d'énergie ou de charge vers les molécules voisines et sera restitué en bout de chaîne, prêt pour un nouveau cycle réactif.

Figure 34 : réactions photochimiques [120]



VI. Reconnaître une photosensibilisation

1. Le diagnostic

[12][13] [92]

Le diagnostic est surtout basé sur des éléments cliniques et sur un interrogatoire qui permet de l'orienter.

Tout d'abord, il est important de regarder la topographie initiale et l'aspect des lésions. En effet, pour une substance photosensibilisante absorbée par voie topique, les lésions seront localisées là où elle a été appliquée. En revanche, si la substance en question a été absorbée par voie systémique, les lésions seront réparties sur l'ensemble des zones exposées au soleil (la topographie va dépendre de la tenue vestimentaire du sujet).

Ensuite, il est important de s'intéresser aux circonstances de déclenchement. L'interrogatoire est donc un élément clé lors de cette étape où les activités et les occupations des quelques heures précédentes doivent être précisées. Les lésions cutanées apparaissent dans des circonstances bien particulières, souvent notées par le patient lui-même.

En effet, le rôle déclenchant des expositions solaires est souvent évident. 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. Le rôle déclenchant du soleil est parfois sous-estimé par le patient, notamment par temps brumeux ou lorsque le patient se croit protégé par une vitre.

Il est aussi très important de s'intéresser au délai entre l'introduction (ou la ré introduction) de la substance et la réaction, à l'évolution au cours du temps et à l'arrêt de la substance en question.

Si toutes ces étapes ont pu être menées à terme, le praticien sera probablement capable d'identifier la substance responsable. S'il s'agit d'une photosensibilisation de contact, l'identification sera plus facile car les médicaments topiques, les cosmétiques et les plantes utilisés par le patient seront répertoriés. Si cet interrogatoire n'a pas permis d'identifier la substance on doit avoir recours aux photopatch-tests.

En revanche, s'il s'agit d'une photosensibilisation systémique, l'identification de la substance sera plus difficile car il faudra répertorier la liste de tous les médicaments pris par le patient ainsi que leurs posologies et leurs dates d'introduction puis de vérifier si certains d'entre eux sont potentiellement photosensibilisants. Si la substance n'est pas identifiée, on pourra aussi avoir recours aux photopatch-tests.

phototest :

Reproduction expérimentale des lésions soit avec la lumière seule (lorsque l'origine est endogène) soit après ingestion d'un médicament systémique. Ce test est effectué sur une zone de 20 à 25 cm². La lecture s'effectue immédiatement après l'irradiation et de manière retardée : 24 à 72 heures. Le phototest est positif lorsqu'il y a reproduction des lésions spontanées.

Photopatch test : [22]

Reproduction expérimentale d'une réaction de photosensibilisation exogène. Tests très utilisés pour l'exploration photodermatologique et allergologique. Ils consistent à poser dans le dos les substances à tester, sous des cupules en aluminium le plus souvent, totalement opaques à la lumière. Ces cupules sont disposées 24 h sur la peau du patient pour avoir une concentration adéquate. La peau ne doit pas avoir été exposée au soleil le mois précédent. Ce test est réalisé en 3 exemplaires : l'un sert de témoin et ne sera pas exposé, l'un est exposé aux UVA (dose de 5 Mj/cm²) et le dernier est exposé soit aux UVB (dose de 0,75 DEM) soit au spectre total pour éviter qu'un érythème solaire ne gêne la lecture du test. Ces différentes expositions se font en général 24 h après la pose des cupules. Ensuite, la première lecture se fait après 48 ou 72 heures et la seconde peut se faire jusqu'à

7 jours pour certains allergènes. La distinction entre une réaction de photoallergie et de phototoxicité n'est pas toujours évidente. Théoriquement, la réaction photoallergique donne un eczéma qui persiste et peut parfois s'étendre alors que la réaction phototoxique donne un érythème de type « coup de soleil » qui s'atténue avec le temps.

En 1991, la Société Française de Photodermatologie s'est proposée de standardiser la batterie des photopatch-tests. Elle a donc établi une liste qui comprend des allergènes qui font partie des allergènes commercialisés, et cette liste est régulièrement mise à jour. Parmi eux, on retrouve : [80]

- ☒ des filtres solaires UVB
- ☒ des filtres solaires UVA
- ☒ des antiseptiques : triclosan, tétrachlorosalicylanilide, tribromosalicylanilide, hexachlorophène, bithionol, fentichlor, formaldéhyde.
- ☒ des cosmétiques : fragrance mix, musc ambrette, 6-méthylcoumarine, baume du Pérou
- ☒ des végétaux : wood tar mix 12% (pin, hêtre, genévrier, bouleau) ; wood mix 20% (épicéa, bois d'inde et de Malaisie, pin, bouleau, lactone mix, frullania dilatata
- ☒ des médicaments : prométhazine, chlorpromazine
- ☒ des métaux : sulfate de nickel, bichromate de potassium, chlorure de cobalt.

2. Diagnostic différentiel

[55] [60] [69]

Il existe des situations dans lesquelles le diagnostic de photoallergie ou de phototoxicité peut être évoqué à tort. L'eczéma de contact est le diagnostic le plus difficile à différencier de la photosensibilisation.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement dans le cas d'une éruption partielle, limitée à une partie des zones découvertes, soit parce que le contact avec le photosensibilisant est localisé soit parce que l'exposition lumineuse n'a concerné qu'une partie des téguments.

Il faut donc penser aux autres diagnostics possibles qui donnent quelques fois des difficultés dans le diagnostic d'une photodermatose exogène. Le tableau suivant résume les principaux diagnostics différentiels :

Tableau 10 : principaux diagnostics différentiels

	Lucite estivale bénigne LEB	Lucite polymorphe LP	Urticaire solaire	Eczéma photoaggravé
fréquence	Fréquente	Rare	Exceptionnelle	rare
Sexe	Féminin	Les deux	Féminin	Masculin
Age	20-35 ans	Variable	20-40 ans	50 ans
Saison	Eté	Printemps à automne	Printemps à automne	variable
Conditions d'expositions	Intense prolongée	Faible	faible	faible
Délai d'apparition	12h	12 à 24 h	Quelques minutes	
topographie	Décolleté, jamais le visage	Visage et zones découvertes	Zones couvertes en hiver et découvertes en été	Zones découvertes et couvertes
Prurit	++	+	++	+++++
évolution	Régression, récidive	Persistance	Amélioration rapide, récidive	Persistance, récidive
DEM	Normale	Normale	Normale	abaissée
Phototests	+/-	+	+	+
photopatch tests	-	-	-	+/-

3. Prévention technique

La prévention collective comprend :

- ✓ la quantification de l'exposition aux UV artificiels permettant de déterminer le risque.
- ✓ la limitation de l'exposition par des mesures d'organisation du travail.
- ✓ l'utilisation d'écrans.
- ✓ le retrait du marché des substances photosensibilisantes comme cela a été déjà effectué pour certains salicylanilides halogénés à fort pouvoir photosensibilisant.
- ✓ la limitation de l'empoussiérage (comme pour l'Olaquinox dans l'alimentation pour porcs) qui favorise le contact cutané aéroporté.
- ✓ l'adjonction de filtres sur les vitres de voiture.
- ✓ l'information du personnel sur les dangers du soleil, des UV, une meilleure connaissance des substances photosensibilisantes au travail, mais aussi du risque d'éruption lors de la prise de substances photosensibilisantes à usage médical en cas d'exposition aux UV, et des facteurs constitutionnels de risque de cancers cutanés (peau claire, cheveux blonds ou roux aux yeux clairs, multiples naevus et éphélides, difficulté à bronzer avec coups de soleil fréquents) en cas d'exposition intense aux UV.

4. Cas de la femme enceinte

[93]

La grossesse est responsable d'une augmentation des taux d'estrogène et de progestérone, entraînant un accroissement de la synthèse de mélanine par les mélanocytes.

Les femmes enceintes doivent se méfier du soleil en raison du risque d'apparition du "masque de grossesse" ou chloasma chez 70% des femmes enceintes. Ce dernier est plus fréquent chez les femmes à la peau mate. Il apparaît vers le quatrième mois de grossesse et ne s'atténue que six à huit mois après l'accouchement. Les jeunes femmes qui sont enceintes ou qui prennent la pilule contraceptive devraient aussi se protéger contre le soleil, car une exposition sans protection peut parfois entraîner une pigmentation plus foncée sur les joues et le front. Elles devraient absolument s'enduire d'un écran solaire dont le FPS est de 30 et qui offre une protection contre les rayons UVA et UVB.

VII. Photosensibilisation iatrogène

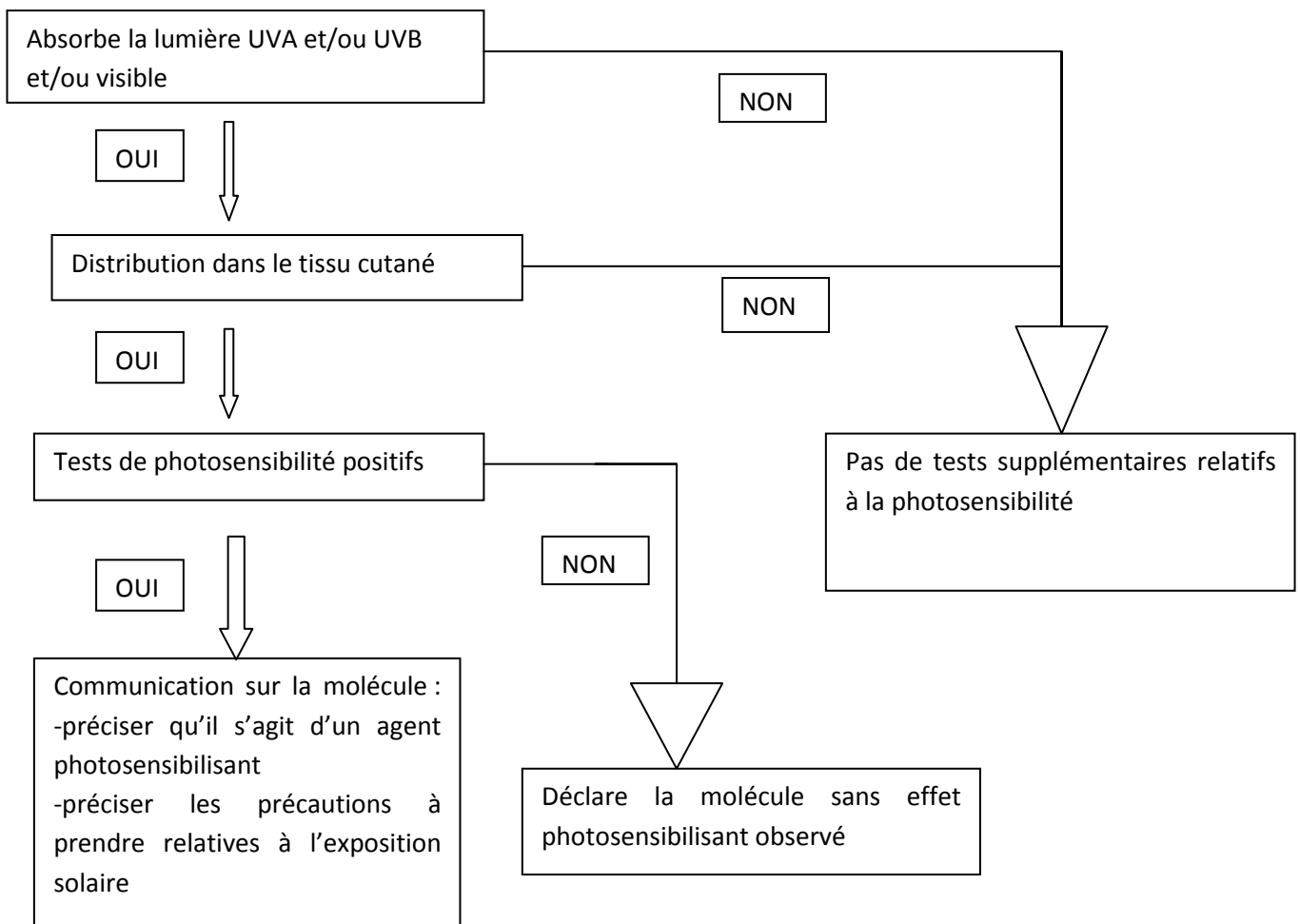
[11] [70] [94] [114]

De nombreux médicaments sont photosensibilisants avec un mécanisme plus souvent phototoxique.

Bien souvent, la réaction de photosensibilisation est difficile à détecter en période ensoleillée car on peut la confondre avec un coup de soleil classique sauf que pour la photosensibilisation, l'intensité de la réaction est disproportionnée par rapport à l'exposition.

La photosensibilisation systémique est bien moins connue que celle 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 des tests concernant les molécules qui présentent des analogies de structure avec une famille déjà connue comme étant photosensibilisante. Ces tests évaluent le comportement de la molécule vis-à-vis des UV, et observent la persistance tissulaire de la molécule en question.

Arbre décisionnel en présence d'une molécule photosensibilisante : [75]



Comment faire pour éviter les photosensibilisations iatrogènes ? [2] [15]

La prévention reste encore la meilleure façon de lutter contre les photosensibilisations médicamenteuses.

Cela passe soit par l'arrêt du ou des médicaments en causes, et pour cela il existe une liste répertoriant les différents médicaments connus pour les potentiels photosensibilisants (tableau 11 et 12).

De plus, les médicaments photosensibilisants possèdent un symbole distinctif sur leur boîte afin de les identifier facilement et ainsi prendre les mesures préventives adaptées :



Mais si le traitement en cause est indispensable au malade, il faudra alors préconiser l'évitement de tout contact direct avec le soleil.

Dans le cas de sensibilisation photoallergique, il peut s'avérer utile de recourir à des traitements contre l'allergie du genre antihistaminique ou corticoïde.

Attention aux sources d'exposition artificielles (cabines de bronzage), elles provoquent les mêmes réactions.

Le traitement : [72]

-**préventif** : en 1er lieu, il sera indispensable de prévenir le malade des risques de photosensibilisation et lui imposer l'abstention de toute exposition solaire pendant la durée du traitement.

Une photoprotection externe sera aussi indispensable. Cela passera par une protection vestimentaire anti-UV, une mise à l'ombre systématique et l'utilisation de crème solaire à forts indices de protection même si ce moyen a ses limites. En effet, un grand nombre de réactions de photosensibilisation ont un spectre d'action dans l'UVA où les filtres et les écrans protègent essentiellement contre les UVB et sont de plus courte rémanence.

De même, la photoprotection interne ne prévient pas les réactions de photoallergie et assez mal les réactions de phototoxicité.

-**curatif** : tout d'abord, est indispensable l'éviction de la substance responsable, c'est-à-dire de tous les médicaments ou cosmétiques incluant celle-ci au nombre de leurs composants, et de tous les corps chimiques appartenant à la même famille.

L'exposition solaire sera évidemment proscrite le temps nécessaire à l'élimination de la substance par excrétion ou desquamation cutanée.

Le traitement symptomatique visera essentiellement à calmer le prurit et à éviter toute surinfection des lésions suintantes. Localement, on réalisera des pulvérisations d'eaux

minérales, on appliquera des cérats frais, des crèmes grasses et des pommades à base de dermocorticoïdes sur les lésions sèches et non surinfectées. Sur le plan général, on utilise dans les cas suraigus les corticoïdes généraux pour une courte durée et l'on prendra soin d'éviter les antihistaminiques potentiellement photosensibilisants

Le tableau11 résume les principaux médicaments photosensibilisants administrés par voie orale et le tableau12 les principaux médicaments photosensibilisants administrés par voie cutanée [93] [95].

Tableau 11 : Principaux médicaments photosensibilisants administrés par voie orale

Domaine thérapeutique	Classe pharmaceutique	Exemples	Type de photoréaction
Anti-infectieux Antibiotiques	Cyclines	Doxycycline, Minocycline, Lymécycline, Tétracycline	Phototoxicité et photoallergie, bulles
	quinolones	Acide nalidixique, Fluméquine, Acide oxolinique, Acide pipémidique, Péfloxacin, Ciprofloxacine, Ofloxacine, Sparfloxacine	
	sulfamides	Sulfaméthoxazole	
	antifongiques	Griséofulvine	
Anti-inflammatoires	Oxicams	Piroxicam	Phototoxicité et photoallergie
	Arylcarboxyliques	Acide tiaprofénique, Naproxène, Diclofénac, Ibuprofène, Kétoprofène.	
	fenamates	Acide niflumique	
Antimitotiques		Actinomycine D, Bléomycine, Dacarbazine, Fluorouracile, Méthotrexate, Vinblastine	Phototoxicité
Neurologie, Psychiatrie	Antidépresseurs tricycliques	Imipramine, Amitryptiline, Désipramine, Clomipramine.	Phototoxicité et photoallergie
	neuroleptiques	Thioridazine, Clozapine, Chlorpromazine.	
	Thymorégulateurs	Carbamazépine	
	Anxiolytiques	Chlordiazépoxyde, Alprazolam	
Psoralènes		8-MOP, 5-MOP, TMP	Phototoxicité
Cardiologie	Anti-arythmiques	Amiodarone, Quinidine.	phototoxicité
	Antihypertenseurs	Captopril, Enalapril	photoallergie
	Diurétiques	Hydrochlorothiazide, Furosémide.	photoallergie
	Hypolipémiants	Fénofibrate, Clofibrate	phototoxicité
Divers	Antihistaminiques	Prométhazine	Phototoxicité et photoallergie
	Anti-asthéniques	Hématoporphyrine	photoallergie

Tableau 12 : Principaux médicaments photosensibilisants administrés par voie cutanée

Domaine thérapeutique	Classe pharmaceutique	Exemples	Type de photoréaction
Anti-acnéiques		Trétinoïne, Isotrétinoïne Peroxyde de benzoyle.	phototoxicité
Antiseptiques	Colorants	Éosine, Fluoresceine	phototoxicité
	Antibactériens	Chlorhexidine	photoallergie
	Salicylanilides	Hexachlorophène, Triclocarban.	photoallergie
	Sulfamides	Sulfanilamide	Phototoxicité et photoallergie
Antimitotiques		Fluorouracile	phototoxicité
Psoralènes		8-MOP, 5-MOP, TMP	Phototoxicité
Divers	Anesthésiques	Benzocaïne	photoallergie
	Anti-histaminiques	Prométhazine	Phototoxicité et photoallergie
	Anti-inflammatoires	Benzydamine, Kétoprofène.	Photoallergie

E. Les anti-inflammatoires et le kétoprofène

[96]

Les anti-inflammatoires constituent la classe thérapeutique la plus prescrite au monde. Ils sont généralement divisés en deux grandes classes :

- Les anti-inflammatoires stéroïdiens aussi appelés corticoïdes présentant des actions anti inflammatoires et d'autres effets (immunosuppression, mise au repos de l'axe surrénalien...).
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), composés présentant un mécanisme d'action et des propriétés communes qui justifient leur prescription dans de nombreuses situations.

Nous étudierons uniquement la partie qui concerne les AINS.

I. Les AINS

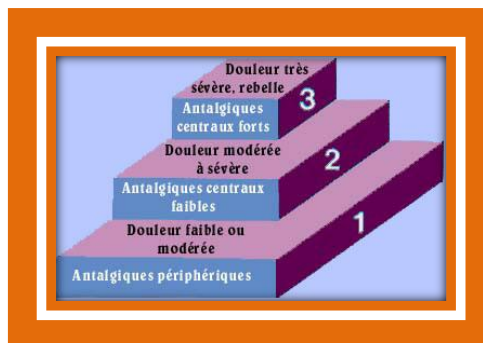
1. Généralités

[97]

Les AINS sont des médicaments aux propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Ils réduisent la douleur, la fièvre et l'inflammation. Le terme « non stéroïdien » est utilisé pour les distinguer des glucocorticoïdes.

Les AINS sont classés dans les analgésiques périphériques non morphiniques de palier 1 (figure35)

Figure 35 : Pyramide de douleur de l'OMS



2. Mécanisme d'action des AINS

[99]

Le principal effet des AINS réside dans l'inhibition des enzymes cyclo-oxygénases (COX) dont il existe deux types : COX- 1 et COX- 2.

- La COX- 1, physiologiquement présente dans la plupart des tissus, induit la production de prostaglandines (PG) physiologiques. L'inhibition de la COX- 1 par les AINS est à l'origine de leurs effets secondaires (anti- agrégation, toxicité gastrique et rénale...)
- La concentration physiologique de COX-2 est très faible dans la plupart des tissus et est la plupart du temps indécélable. Lors d'une inflammation, le taux de COX-2 peut être multiplié par 80. C'est une enzyme inductible, elle conduit à la formation de prostaglandines pro-inflammatoires qui participent au développement de l'inflammation. Les AINS anti- COX- 2 sélectifs ont ainsi la même efficacité que les AINS classiques mais avec moins d'effets secondaires.

Leur bénéfice thérapeutique est cependant limité par la survenue d'effets indésirables potentiellement graves, principalement digestifs mais aussi rénaux, pulmonaires, cutanés...etc, qui les place au premier rang de la pathologie iatrogène médicamenteuse.

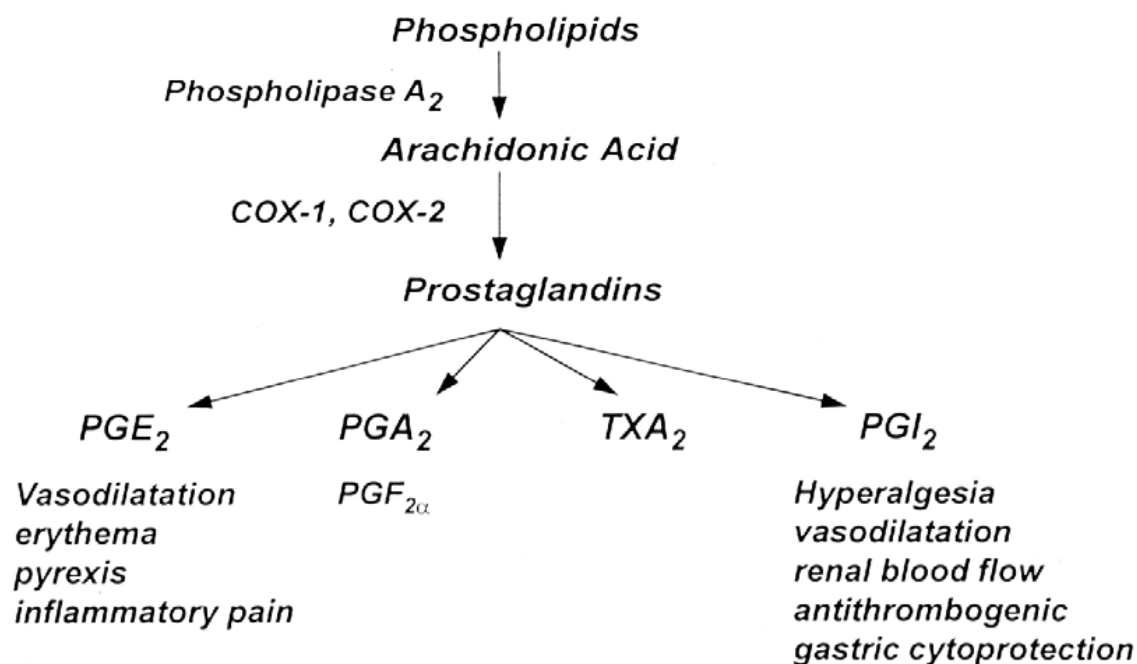
Leurs complications pourraient pourtant être en partie évitées pour peu qu'on respecte les indications, contre-indications et quelques recommandations concernant les modalités de prescription.

L'introduction des inhibiteurs spécifiques de la COX-2 a tout d'abord suscité un grand espoir d'avoir des AINS efficaces sans les effets secondaires graves.

Cet espoir s'est transformé en grande désillusion après la démonstration d'une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires (deux fois plus d'infarctus du myocarde par rapport au placebo en administration prolongée plus de dix-huit mois). [98]

À l'échelle cellulaire, des stimuli variés (mécaniques, chimiques...) activent les phospholipases A2 contenues dans les membranes cellulaires entraînant la transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique. Ce dernier est métabolisé en prostaglandines et thromboxane A2 grâce à une enzyme, la cyclo-oxygénase ou COX. (Figure 38)

Figure 38 : les médiateurs de l'inflammation [98]



3. Classification des AINS

[100]

i. Classification chimique

La plus ancienne classification des AINS est celle qui les range en familles chimiques. Les AINS sont ainsi scindés en plusieurs groupes, selon leur noyau de base. Cette classification a pour avantage d'éviter la prescription ultérieure d'une molécule de la même famille en cas d'allergie vraie à l'une d'entre elles. Elle ne prend toutefois pas en compte l'hétérogénéité du rapport bénéfice/risque au sein d'un même groupe. [97]

- Dérivés de l'acide acétylsalicylique
- Dérivés arylacétiques : diclofenac, sulindac
- Dérivés arylpropioniques : ibuprofène, kétoprofène, flurbiprofène, naproxène,...
- Dérivés indoliques : indométacine,...
- Oxicams: piroxicam, tenoxicam...
- Fénamates : acide niflumique,...
- Coxibs : celecoxib, rofecoxib, valdecoxib

ii. Classification sélective

Les AINS peuvent aussi être classés selon le degré de sélectivité (et donc d'inhibition) de l'AINS pour l'une ou l'autre COX.

Quatre catégories se distinguent :

- Le groupe 1 correspond aux inhibiteurs sélectifs de la COX-1. C'est le cas de l'aspirine à faibles doses (100 à 300 mg), à visée antiagrégante plaquettaire.
- Le groupe 2 est celui des inhibiteurs non spécifiques de la COX, inhibition des COX-1 et des COX-2, représenté par les AINS classiques.
- Le groupe 3 renferme les inhibiteurs préférentiels de la COX-2, faible inhibition de COX-1 en comparaison de la COX-2, représentés par le méloxicam et le nimésulide. Cette propriété antiCOX-2 est cependant perdue lorsque ces produits sont utilisés à fortes doses.
- Le groupe 4 comporte les inhibiteurs spécifiques de la COX-2, pas d'inhibition de la COX-1 à dose thérapeutique. Leurs représentants sont le célécoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib

iii. Classification suivant leur élimination

Une troisième classification tient compte de la demi-vie d'élimination d'un AINS, laquelle conditionne en partie son rythme d'administration.

À cet égard, on sépare les AINS en 2 groupes :

- Les AINS à demi-vie courte : inférieure à 6 heures (ibuprofène, flurbiprofène, kétoprofène, diclofénac et acide niflumique), imposant a priori 2 à 3 administrations journalières.
- Les AINS à demi-vie longue : supérieure à 12 heures (oxicams, phénylbutazone), ne nécessitant en principe qu'une seule prise quotidienne.

Le tableau suivant regroupe les principales familles d'AINS

Tableau 13 : les principales familles d'AINS

FAMILLE CHIMIQUE	MOLECULES	EXEMPLES DE SPÉCIALITÉS
Salicylés	Ac. Acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine	Aspégic(Upsa) Aspegic (Sanofi)
Pyrazolés et dérivés	Phénylbutazone □Noramidopyrine	Butazolidine (Novartis) Novalgine (Aventis)
Indoliques	Indométacine Suldinac	Indocid (Mercks) Arthrocid (Mercks)
Arylcarboxyliques	Diclofénac Kétoprofène Naproxène Ac. Tiaprofénique	Voltarène (Novartis) Profénid (aventis) Ketum (ménarini) Apranax (roche) surgam (aventis)
Fénamates	Ac. Niflumique	Nifluril (Upsa)
Oxicams	Meloxicam Piroxicam Tenoxicam	Mobic (Boeringer) Feldène(Pfizer) Tilcotil (Roche)
coxibs	Rofécoxib Célocoxib	Vioxx (Pharmacia) □celebrex (Mosanto)

4. Propriétés

[99]

Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques:

Quelque soit leur voie d'administration, tous les AINS ont une action antipyrétique, antalgique, anti- inflammatoire et anti- agrégante. Leur vitesse d'absorption dépend de leur posologie, de leur forme galénique (pour l'aspirine, les formes hydrosolubles et tamponnées sont plus rapidement absorbées) et elle est plus rapide à jeun. Administrés par voie générale, les AINS atteignent des concentrations intra- articulaires suffisantes pour qu'il ne soit pas nécessaire de les administrer localement. La voie percutanée a une bonne diffusion dans les tissus mous et les petites articulations, une fraction minime du produit passe dans la circulation générale.

Demi-vie d'élimination : [97]

- Courte (1 - 6 h) : diclofenac, flurbiprofène, ibuprofène, ketoprofène
- Intermédiaire (12 - 24 h) : naproxène, diflunisal
- Longue (jours) : piroxicam, tenoxicam

Les AINS présentent des propriétés analgésiques anti-inflammatoires et antipyrétiques.

Bien que ces effets soient médiés par inhibition de la cyclo-oxygénase, les AINS sont inégaux face à ces trois propriétés.

Indications des AINS :

- ✓ Traitement de courte durée

En comprimés ou par voie parentérale, les AINS sont utilisés dans :

- Les poussées douloureuses d'arthrose, surtout quand il y a un œdème articulaire
- Les arthrites micro- cristallines (goutte et chondro- calcinose)
- Les affections rhumatismales abarticulaires (tendinites, bursites, lombalgies, radiculalgies).

Les AINS par voie locale (gel, pommade) sont indiqués dans les tendinites et le traitement symptomatique des arthroses digitales. Ils pénètrent peu dans les articulations profondes.

- ✓ Traitement au long cours

Les AINS sont utilisés comme traitement symptomatique :

- Des arthroses douloureuses et invalidantes en particulier de la hanche et des genoux.
- Des rhumatismes inflammatoires chroniques tels la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthropathies.

Effets secondaires :

Digestif : Nausées, douleurs abdominales, diarrhée, ulcération gastrique, hémorragie digestive.

Rénale : IRF, syndrome néphrotique, rétention hydrosodée, hypoNa, hypoK, élévation de la TA

Respiratoire: bronchospasme

Neurologie: vertiges, céphalées, surdité

Cutanée : allergie prurigineuse, érythème

Hématologie : anémie, agranulocytose, thrombopénie

Hépatique : hausse des transaminases, hépatite réactionnelle

Grossesse : allongement du temps de travail

Contre indications :

- ✓ Ulcère gastro- duodéal (UGD) évolutif ou ancien

L'antécédent d'UGD augmente de 9,5 fois le risque de développer un nouvel épisode d'ulcère chez les patients sous AINS. Il importe de chercher les facteurs de risque suivants avant la prescription d'AINS:

-Antécédent d'ulcère

-Alimentation irrégulière

-Antécédent d'utilisation d'anti- H2

-Utilisation concomitante de gluco corticoïdes

-Prise d'alcool et utilisation régulière d'AINS et/ou d'aspirine.

La prescription concomitante de deux AINS est à proscrire.

- ✓ Antécédents de réaction d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité se traduisent par des rashes cutanés, des urticaires, bronchospasmes et exceptionnellement par un œdème de Quincke ou un choc anaphylactique.

- ✓ Insuffisance rénale sévère

En soi, les AINS figurent parmi les facteurs de risque d'insuffisance rénale par 3 mécanismes:

- Insuffisance rénale fonctionnelle: elle s'observe surtout en cas d'atteinte rénale préexistante (sujets âgés, diabétiques) et dans toutes les situations d'hypovolémie (cirrhoses, traitement diurétique...).
- Néphropathie interstitielle aigüe et/ou syndrome néphrotique
- Nécrose papillaire : rare et de mécanisme inconnu.

- ✓ Insuffisance hépatique avancée

Le défaut de métabolisme hépatique augmente la toxicité des AINS.

- ✓ Grossesse et allaitement

- ✓ Pathologies hémorragiques

Les AINS ont un effet anti-agrégant plaquettaire

Les AINS provoquent généralement des réactions phototoxiques par voie systémique et des réactions photoallergiques par voie topique.

II. Le kétoprofène

1. Définition

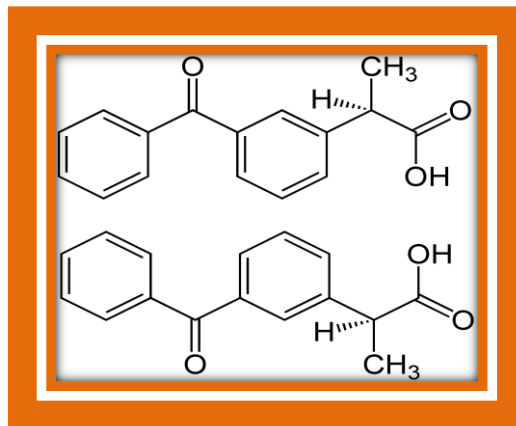
[74] [101] [102]

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la sous-classe de l'acide propionique des dérivés de l'acide carboxylique. L'ibuprofène, la naproxène et le fénoprofène sont d'autres AINS dérivés de l'acide propionique.

Le kétoprofène est le mélange racémique de l'acide (RS)-2-(3-benzoylphényl) propionique (figure36).

Le kétoprofène existe sous forme orale (gélules à 50 mg et 200 mg, comprimés à 100 mg, comprimés à libération prolongée à 200 mg), suppositoires à 100 mg, injectable (profenid en IM par ex), ou topique (patch, gel ...)

Figure 36 : R-kétoprofène (en haut) et S-kétoprofène (en bas) [102]



2. Le gel

[74] [103]

Indications :

- Traitement symptomatique des tendinites superficielles.
- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.
- Traitement symptomatique des arthroses des petites articulations.
- Traitement symptomatique de la lombalgie aiguë.
- Traitement des veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense.

Posologie :

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans) en l'absence de données chez l'enfant.

Voie locale.

Mode d'administration :

Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé, sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Se laver soigneusement et de façon prolongée les mains après utilisation.

-Entorses, contusions, veinites post-sclérothérapie en cas de réaction inflammatoire intense.

2 applications par jour de 2 g de gel (soit 5 cm de gel environ) par jour.

-Tendinites superficielles : 2 applications de 4 g de gel (soit 10 cm de gel environ) par jour.

-Arthrose des petites articulations : 3 applications de 4 g (soit 10 cm de gel environ) par jour.

-Lombalgie aiguë : 3 applications de 5 g (soit 12 cm de gel environ) les 3 premiers jours, puis 2 applications de 5 g de gel par jour les 4 jours suivants.

Extraits du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) :

➤ Contre-indications :

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- À partir du 6^{ème} mois de la grossesse
- antécédent d'asthme au kétoprofène ou aux substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine
- antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène ou à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, à un produit solaire ou au parfum
- antécédent d'allergie à l'un des excipients
- peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie

Pendant le traitement et les deux semaines suivant l'arrêt, l'exposition au soleil ou aux UVA est contre indiquée.

➤ Mises en garde et précautions particulières d'emploi :

En l'absence d'études spécifiques d'innocuité menées chez l'enfant, ce médicament est réservé à l'adulte (plus de 15 ans). Il est recommandé de protéger les zones traitées par le port d'un vêtement durant toute l'application du produit et les deux semaines qui suivent l'arrêt du traitement afin d'éviter tout risque de photosensibilisation.

Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel.

L'apparition d'une réaction cutanée après application du gel impose l'arrêt immédiat du traitement.

Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.

Il est déconseillé d'appliquer le kétoprofène gel sous pansement occlusif.

➤ Effets indésirables :

• Effets indésirables liés à la voie d'administration :

-réactions cutanées locales à type de rougeur, prurit et sensations de brûlure.

-exceptionnellement, réactions à type d'eczéma bulleux ou phlycténulaire pouvant être graves et pouvant s'étendre ou se généraliser secondairement.

• Réactions d'hypersensibilité :

- dermatologiques, photosensibilisation.

- respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.

- générales : réactions de type anaphylactique.
- Autres effets systémiques des AINS : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).
- En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) : Menarini France

Date de l'AMM : 22/01/1991

Date de commercialisation : 19/03/1993

3. Que s'est-il passé ?

[45] [105]

Initialement, des réactions de photoallergie par voie topique ont été observées avec les oxicams, 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.

i. Retrait du gel

[41] [108] [116]

L'ANSM a décidé, en décembre 2009, de suspendre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de tous les médicaments contenant des gels de kétoprofène, destinés à être appliqués sur la peau. Cette suspension a pris effet le 12 janvier 2010.

Pourquoi l'ANSM a-t-elle pris la décision de suspendre l'AMM de Ketum® gel ?

La survenue des cas de photoallergie a fait l'objet d'une surveillance dès la commercialisation de la spécialité Ketum® gel. Deux enquêtes nationales de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables cutanés de Ketum®, avec élargissement aux spécialités Profenid® et Topfena®, ont été réalisées entre 1993 et 2000. Elles ont conduit à des modifications du résumé des caractéristiques du produit, à l'ajout d'un pictogramme sur le conditionnement ainsi qu'à l'envoi d'une lettre aux professionnels

de santé (médecins généralistes, dermatologues, rhumatologues et pharmaciens) également diffusée aux kinésithérapeutes pour les informer du risque de réactions cutanées graves lors de l'exposition au soleil. C'est parce qu'aucune amélioration n'était observée malgré la prise de ces nombreuses mesures que l'ANSM a procédé à une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Les conclusions de cette réévaluation sont les suivantes :

- Le risque de survenue de réaction de photosensibilité, identifié depuis la première enquête, persiste.
- Les observations rapportées mettent en évidence le non-respect des recommandations effectuées depuis la commercialisation à la suite des deux enquêtes de pharmacovigilance. Selon les données de sécurité disponibles au moment de cette réévaluation, 371 cas d'effets indésirables dont 62% étaient graves (en raison d'une hospitalisation ou d'un arrêt de travail) ont été rapportés de janvier 2001 à février 2009 chez des patients traités par kétoprofène gel. Parmi les effets indésirables graves, 44% étaient des réactions de photoallergie. Aucun décès n'a été signalé. [104]
- Enfin, des alternatives thérapeutiques, pour lesquelles un tel signal n'a pas été observé, sont disponibles.
- Par ailleurs, un nouvel élément est apparu lors de cette réévaluation. Les données disponibles montrent l'existence d'une allergie associée à l'octocrylène.

La Commission d'AMM, au cours de sa séance de décembre 2009, a émis un avis défavorable au maintien sur le marché des spécialités à base de kétoprofène gel. À la suite de cet avis, l'ANSM a décidé de suspendre l'AMM de ces médicaments.

Celle-ci a pris effet le 12 janvier 2010.

En conséquence, l'ANSM demande :

-aux prescripteurs, de ne plus instaurer/renouveler de traitement par gel de kétoprofène.

-aux patients d'arrêter tout traitement en cours. Aucun danger n'est associé à l'arrêt brutal de l'application de gel de kétoprofène.

Ceci s'accompagne d'un retrait des lots.

Voici la liste des spécialités concernées par la mesure de suspension des gels contenant du kétoprofène : [104]

- KETUM 2,5 %, gel Lab. MENARINI
- PROFENID 2,5 %, gel en tube Lab. SANOFI AVENTIS France
- KETOPROFENE ZYDUS 2,5%, gel
- TOPREC 2,5 %, gel Lab. SANOFI AVENTIS France
- KETOPROFENE ARROW 2,5%, gel
- KETOPROFENE BIOGARAN 2,5%, gel
- KETOPROFENE EG 2,5%, gel
- KETOPROFENE MEDIFFUSION 2,5%, gel
- KETOPROFENE MENARINI 2,5%, gel
- KETOPROFENE MYLAN PHARMA 2,5%, gel
- KETOPROFENE QUALIHEALTH 2,5%, gel
- KETOPROFENE RATIOPHARM 2,5%, gel
- KETOPROFENE RPG 2,5%, gel
- KETOPROFENE SANDOZ 2,5%, gel
- KETOPROFENE TEVA 2,5%, gel
- KETOPROFENE WINTHROP 2,5%, gel
- KETOPROFENE BGR 2,5%, gel
- KETOPROFENE MYLAN 2,5%, gel
- KETOPROFENE TEVA SANTE 2,5%, gel
- KETOPROFENE QUALIMED 2,5%, gel
- KÉTOPROFENE RATIO 2,5%, gel
- KÉTOPROFENE AGI PHARMA 2,5%, gel

L'ANSM a informé de cette mesure conservatoire nationale l'EMA, ses homologues européens, ainsi que la commission européenne et les laboratoires concernés. Cette information conduit au déclenchement d'une procédure de réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque des gels contenant du kétoprofène.

ii. Photoallergies dues au kétoprofène

[17] [18] [26] [27] [46] [120]

Des cas de photoallergie souvent graves (figure37), ont été rapportés chez des patients traités par des gels contenant du kétoprofène, dès leur commercialisation en 1993. Ces réactions se présentent le plus souvent sous la forme d'eczéma et de bulles pouvant

s'étendre au-delà de la zone d'application. Leur gravité peut conduire à des hospitalisations et à des arrêts de travail.

Figure 37 : photoallergie au kétum [120]



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

Cette implication du radical diphenylcétone dans les photoallergies explique les réactions croisées avec des molécules de structures semblables telles que l'acide tiaprofénique, le fenofibrate, les filtres solaires à base d'oxybenzone. [75]

Les réactions les plus retrouvées sont les dermatites de contact. De nombreuses études sur la dermatite de contact (encore appelé eczéma de contact) due au kétoprofène et de son effet lorsqu'il est couplé aux UVA ont été réalisées.

En effet, une étude du département de dermatologie au Japon a choisi d'étudier l'effet de l'action du kétoprofène et des UVA sur les cellules de Langerhans de souris (in vivo, le spectre d'action du kétoprofène est le plus souvent retrouvé dans l'UVA. [75]). Ils ont traité les lobes de l'oreille de ces souris avec 10% à 20% de kétoprofène et 32 Joules/cm² d'UVA et ils ont ensuite énuméré les cellules de langerhans de l'épiderme. De ce fait, ils ont démontré que ces cellules de langerhans étaient morphologiquement différentes, en effet, elles devenaient plus larges après l'irradiation du kétoprofène. De plus, leur nombre diminuait significativement 2 à 3 jours après ce phototraitement et revenait à la normale vers le 5eme jour. Ils ont aussi démontré qu'une photosensibilisation au kétoprofène + UVA activait les cellules de langerhans en stimulant les kératinocytes à produire des cytokines. [40]

Les dermites de contact aux AINS sont volontiers intenses et polymorphes, associant des lésions d'eczéma très œdémateux, des plaques urticariennes ou à type d'érythème polymorphe (en cocarde). Les lésions débordent fréquemment le seul site d'application. Elles peuvent se généraliser, persister 2 à 4 semaines, même après arrêt du traitement.

Des récurrences estivales moins intenses sur les mêmes sites sont possibles l'année suivante, voire 2 ans après. La cause de ces récurrences n'est pas univoque : une équipe suédoise a retrouvé du kétoprofène dans des objets personnels (bandages et chaussons surtout), expliquant la recontamination cutanée. [84]

La lumière solaire est aggravante : il y a nécessité d'utiliser en prévention une protection vestimentaire et un fort écran 50+ UVA+UVB, sans oxybenzone. Les topiques de photoprotection solaire contenant comme filtre de l'octocrylène doivent être évités car certains patients réagissent aussi à cette molécule. [84]

Traitement immédiat : les dermocorticoïdes de forte classe (I ou II) restent insuffisants pour soulager le patient qui nécessite souvent une corticothérapie générale.

iii. REACTIONS CROISEES, exemple de l'octocrylène

[19] [21] [23] [24] [25] [28] [29] [27] [42] [43] [116]

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 allergène A avec induction d'une reconnaissance immunitaire spécifique, et que ce même patient va réagir avec un allergène B auquel il n'a jamais été exposé auparavant.

La mise en évidence d'allergies croisées entre allergènes est de plus en plus fréquente. Les progrès de l'immunologie fondamentale, de la biologie moléculaire et des tests photobiologiques permettent d'en comprendre les bases mais malgré ces évolutions, les photoallergies croisées restent encore peu explorées car les données sur ce sujet sont plus rares. Cependant, il existe des correspondances avérées qu'il ne faut pas ignorer.

Certaines données montrent l'existence d'une allergie associée à l'octocrylène. En effet, l'application consécutive d'un produit contenant de l'octocrylène, chez des patients ayant développé une réaction de photoallergie au kétoprofène par le passé, a conduit dans plusieurs cas à l'apparition d'un nouvel épisode de photoallergie (en l'absence d'application concomitante d'un gel de kétoprofène).

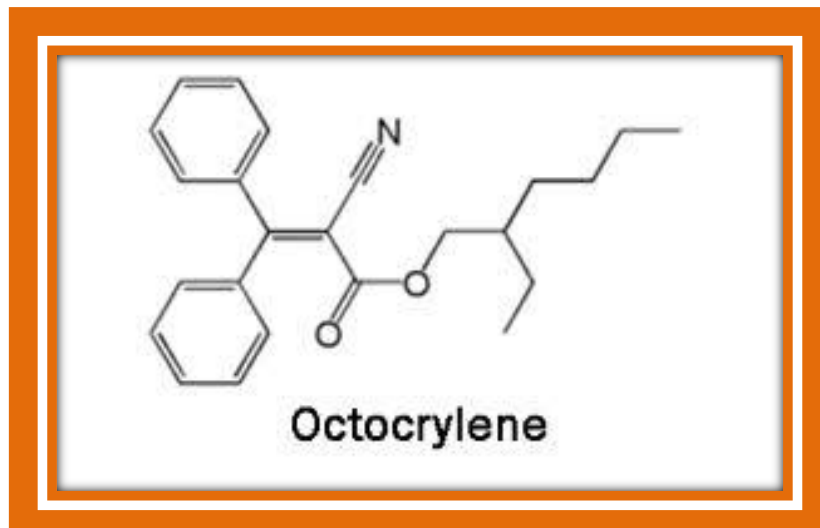
L'octocrylène est un ester qui appartient à la famille des cinnamates (figure38). Il est retrouvé depuis environ 10 ans dans la composition de certains écrans solaires et est de plus en plus utilisé car il couvre un large spectre UVB et aussi quelques UVA.

Le 1^{er} cas de dermatite de contact photoallergique induite par l'octocrylène a été rapporté en 2003, et 6 cas ont été répertoriés entre 2003 et 2006.

Une étude de 2010 a voulu étudier plus en profondeur le phénomène de réactions croisées entre l'octocrylène et le kétoprofène. Cette étude a conclu que l'octocrylène semble être un fort allergène causant des dermatites de contact allergique notamment pour les enfants. De plus, dans cette étude, il est observé une forte incidence de dermatite de contact photoinduite chez les patients adultes ayant déjà fait une réaction allergique au kétoprofène. Il est donc important que ce type de patients évite les produits de protection solaire contenant de l'octocrylène.

D'autres molécules telles que les benzophénones et les fenofibrates ont été testées, car ils entraînaient aussi des réactions croisées avec le kétoprofène. Il semble que leurs structures chimiques seraient proches de celle du kétoprofène ce qui pourrait expliquer le mécanisme de réactions croisées observé lors des photopatch-tests, contrairement à l'octocrylène qui n'a pas vraiment de similitude chimique avec le kétoprofène [55].

Figure 38 : formule chimique de l'octocrylène



L'ordonnance en référé-suspension rendue par le juge des référés le 26 janvier 2010 a suspendu l'exécution de la décision du directeur général de l'ANSM pour les motifs suivants:

- ✓ L'efficacité des propriétés antalgiques de ce gel n'est pas remise en cause.
- ✓ L'effet indésirable sur lequel repose la mesure litigieuse ne concerne qu'une trentaine de cas sur plusieurs millions de gels de kétoprofène vendus chaque année.
- ✓ Cet effet, connu depuis l'origine, semble pour une large part imputable au non-respect des précautions d'emploi. (annexe 6)
- ✓ Le rapport bénéfice/risque du gel de kétoprofène reste inchangé.

Puis, le juge a estimé que la décision de suspension d'AMM créait une atteinte grave et immédiate à la situation du laboratoire Menarini, dans la mesure où le médicament Ketum représente son deuxième chiffre d'affaires.

L'arrêt de commercialisation risquerait de compromettre la possibilité pour cette société de retrouver en 2010 un résultat positif.

De l'ensemble de ces éléments, le juge des référés a déduit qu'une suspension immédiate de la décision de l'ANSM relative à la spécialité Ketum® gel s'imposait, la décision de l'ANSM n'apparaissant pas à son sens justifiée par une urgence de santé publique et présentant un caractère disproportionné.

Cependant, le maintien de cette commercialisation s'accompagne d'une harmonisation européenne des RCP de ces spécialités, en particulier pour les rubriques Contre indications, Mises en garde spéciales, précautions d'emploi et Effets indésirables.

De plus, cette décision est associée à l'envoi 2 fois par an d'une information aux professionnels de santé concernant les mesures visant à réduire le risque de photosensibilité lors de l'utilisation de gels de kétoprofène.

Ajout de recommandations :

Concernant le risque de photosensibilité, les ajouts aux contre-indications en vigueur en France depuis 2001 sont :

- Antécédents de réactions de photosensibilité
- réactions d'hypersensibilité connues telles que des symptômes d'asthme et de rhinite allergique au kétoprofène et au fénofibrate

Les prescripteurs et les pharmaciens doivent rappeler aux patients l'importance de suivre les mesures préventives contre le risque de photosensibilité au cours d'un traitement par un topique de kétoprofène : (annexe 5)

- Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel.
- Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même voilé, ou aux UVA pendant toute la durée du traitement et deux semaines après son arrêt.
- Protéger les zones traitées du soleil par le port d'un vêtement.
- Ne pas appliquer les gels de kétoprofène sous pansement occlusif.

III. L'enquête

[73]

1. Présentation de l'enquête

Lors d'une discussion avec mon directeur de thèse M. Walid RACHIDI, il nous a semblé intéressant de réaliser une enquête en Tunisie, pays où je mettrai en pratique les enseignements reçus durant mes années d'études. D'autant plus qu'il s'agit d'un pays très ensoleillé plus de la moitié de l'année.

i. Objectifs

J'ai donc choisi de faire une enquête sociologique sous forme de questionnaire. Cette enquête a plusieurs buts : d'une part, elle permettra de savoir si la population tunisienne est informée des effets néfastes qu'une exposition solaire prolongée et répétée peut entraîner ainsi que des risques du kétoprofène gel, spécialité très largement utilisée par le plus grand nombre. D'autre part, elle permettra d'avoir le regard des officinaux sur la population générale, et mettra en évidence leurs connaissances sur l'exposition solaire, le kétoprofène et la qualité du conseil pharmaceutique lors de la délivrance de cette molécule.

2. Méthode et déroulement de l'enquête

Il s'agit ici d'une enquête qualitative constituée de deux questionnaires : le 1^{er} questionnaire est destiné à la clientèle et le second aux pharmaciens d'officine (voir annexe).

Chaque questionnaire a donné lieu à un entretien privé dans l'officine. Cette enquête a été réalisée entre le mois d'août et le mois d'octobre 2012.

Les questionnaires sont composés de questions fermées dans un souci de faciliter l'entretien avec l'interlocuteur et de simplicité d'analyse.

Le questionnaire destiné aux officinaux est soumis aux pharmaciens de la ville de Tunis. Sur 30 officines sélectionnées, 23 ont accepté de participer à l'étude, soit 76,6%, dont 15 ont répondu sur le moment et le reste m'a demandé de repasser le lendemain pour récupérer les questionnaires remplis faute de temps. Les officines qui n'ont pas accepté de participer à cette étude ont prétexté soit un manque de temps soit une absence du titulaire.

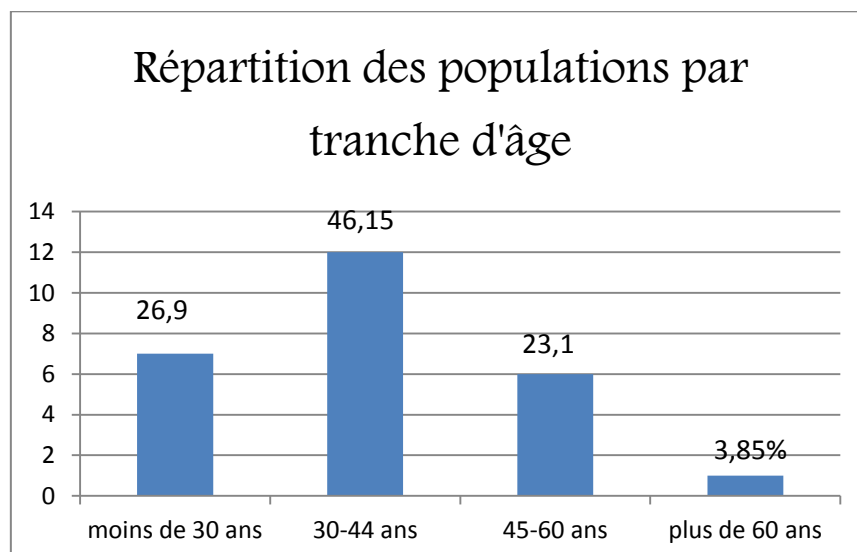
Le questionnaire destiné aux patients a été réalisé au comptoir de la pharmacie de ma mère qui se trouve dans un quartier populaire de Tunis. Sur 35 personnes sollicitées, 26 ont pris le temps de se soumettre à mes questions, soit 82,8%. Les autres n'avaient pas le temps d'y répondre. Les questions ont été posées à certaines personnes qui ne parlaient pas français donc une traduction en langue arabe a été nécessaire. Le seul critère de sélection des patients est leur âge, au moins 18 ans.

3. Résultats de l'enquête

En ce qui concerne le questionnaire patient :

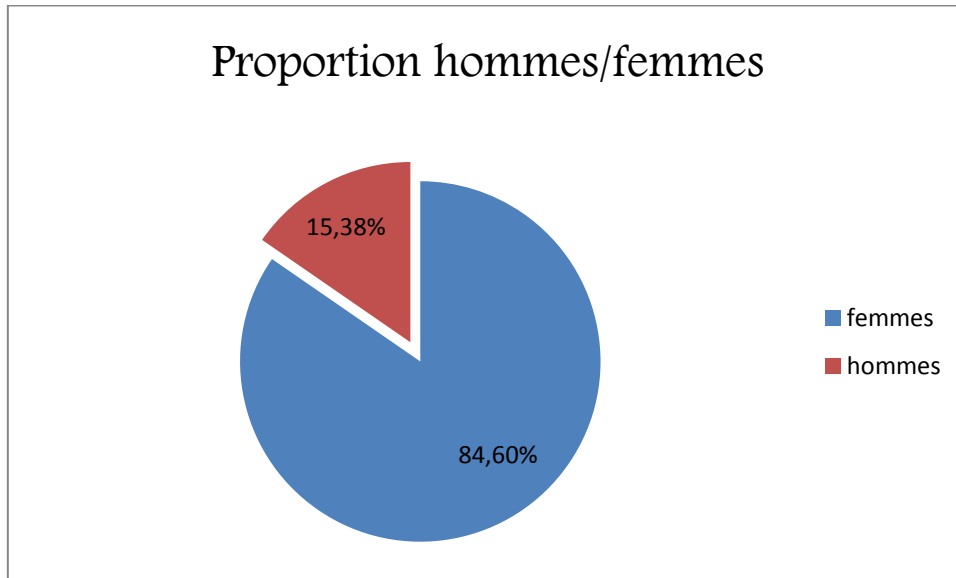
➤ L'âge.

L'âge moyen de notre échantillon est de 37,42 ans



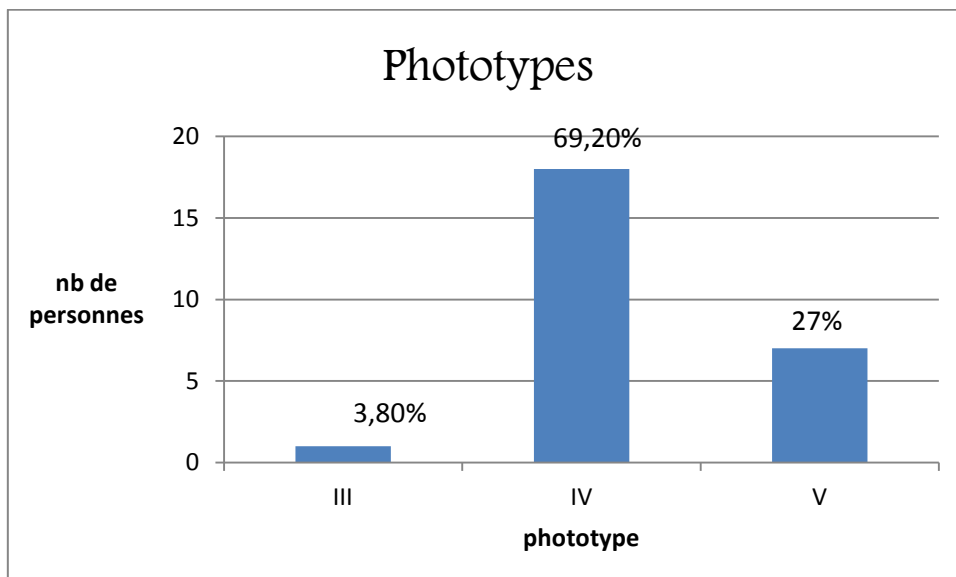
➤ Le sexe :

La population est composée de 22 femmes et 4 hommes



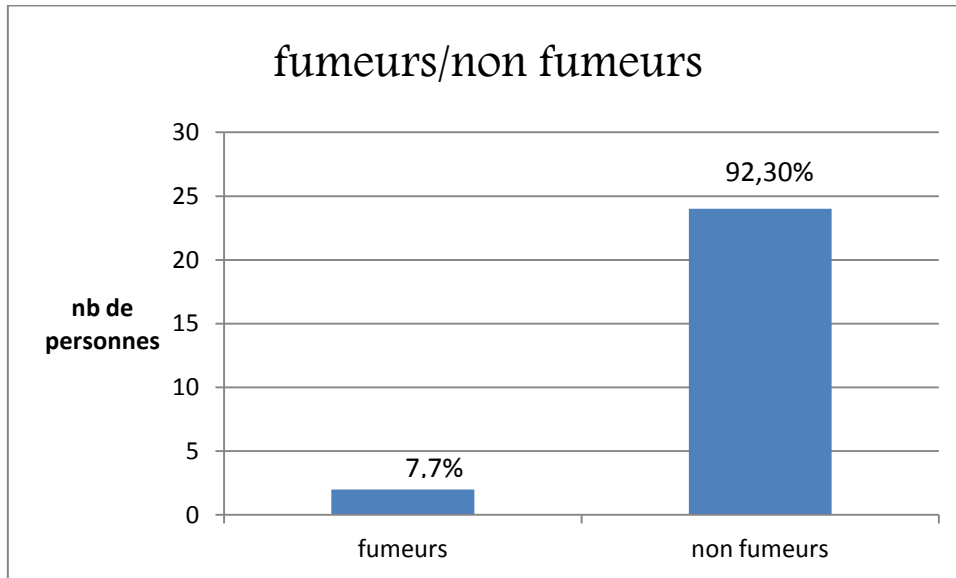
➤ Le phototype :

Le phototype le plus largement rencontré est le phototype IV. Cette notion de phototype est très importante car c'est elle qui définit la capacité de la peau à bronzer.



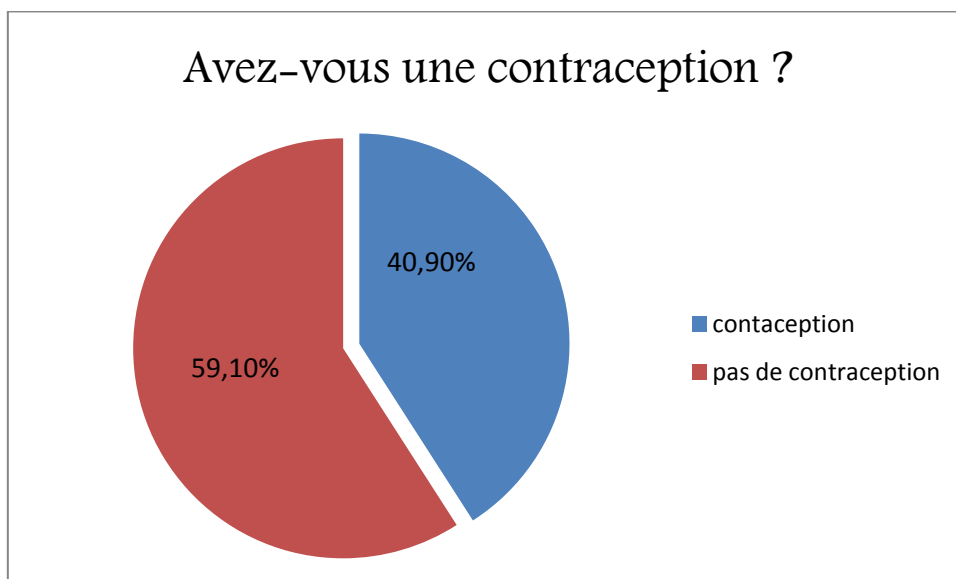
➤ Proportion de fumeurs et non-fumeurs

Sur notre échantillon, 24 personnes sont non-fumeurs et 2 fument régulièrement



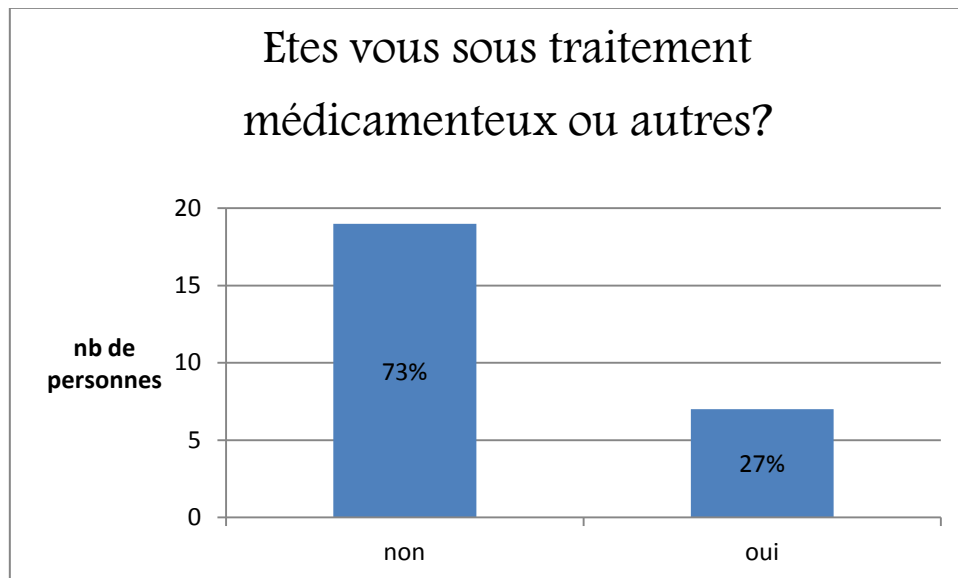
➤ Femmes sous contraception ou non :

À cette question, 13 femmes ont déclaré être sous contraception et 9 ne pas l'être. Nous avons posé cette question aux femmes car les œstrogènes étant photosensibilisants, ils peuvent être impliqués dans des réactions croisées



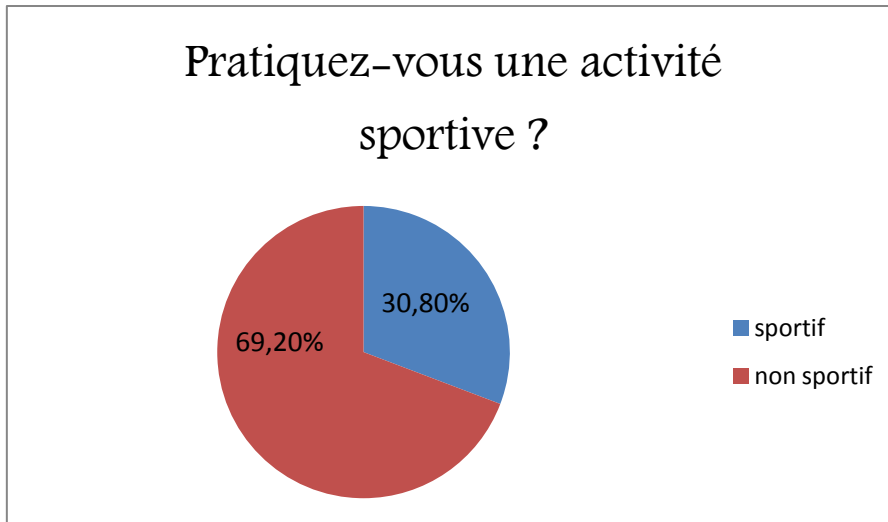
➤ Traitement en cours :

Dans notre échantillon, 19 personnes ne suivent aucun traitement et 7 sont sous traitement. Parmi la population qui suit un traitement, on trouve trois diabétiques de type I, une personne sous levothyrox, une personne sous levophta, une autre qui prend des compléments alimentaires et enfin une dernière qui prend de l'homéopathie régulièrement. Les autres sont des patients de passage, venu pour un conseil.



➤ Population et sport :

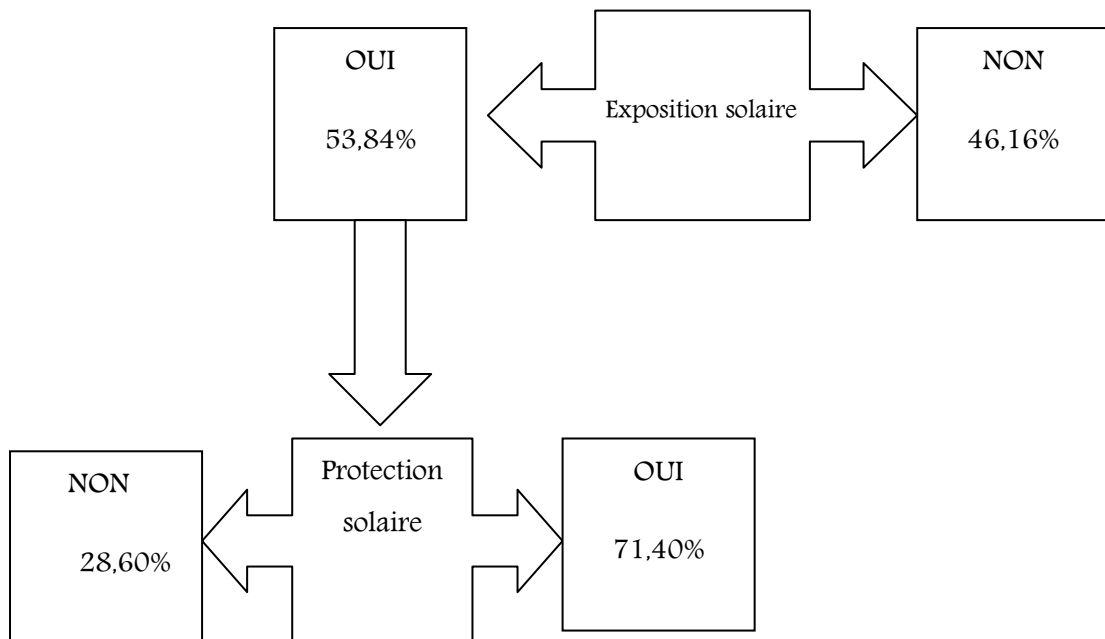
Sur notre échantillon, 18 personnes ne pratiquent pas de sport, et 8 sont sportives. La plupart des réponders sportifs ont indiqué qu'ils pratiquaient du sport à l'extérieure (course à pied, marche rapide) en été et du sport en salle l'hiver.



➤ Population et exposition solaire :

Sur l'échantillon, 14 personnes ont déclaré s'exposer régulièrement au soleil et 12 ont déclaré ne pas s'exposer.

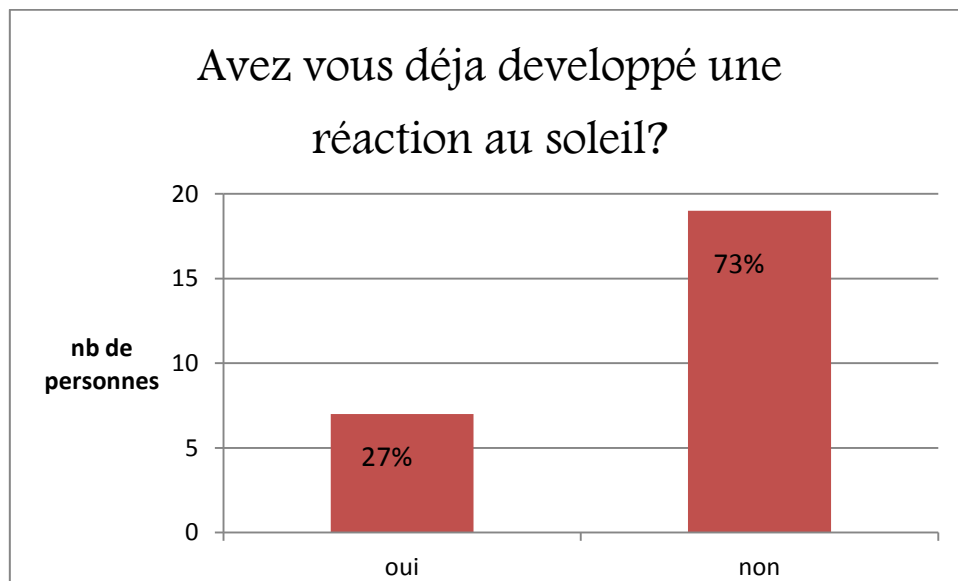
En ce qui concerne celles qui s'exposent, 10 ont déclaré se protéger du soleil et 4 ne pas se protéger. Celles qui se protègent utilisent un indice de protection d'au moins 50 voir 50+.



➤ population et réaction au soleil :

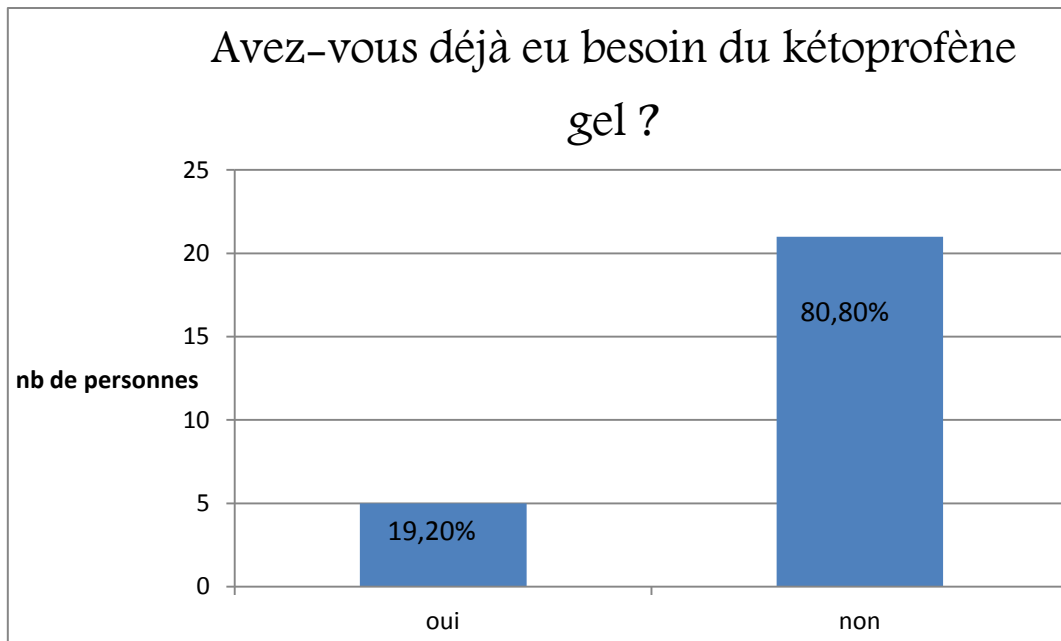
Lors de cette question, 7 personnes ont affirmé avoir déjà développé une réaction due à l'exposition solaire et 19 ne jamais avoir eu ce type de réaction. Parmi les réactions citées, on a retrouvé uniquement les coups de soleil et les brûlures cutanées.

57% de ces personnes n'ont pas réagi lors de l'apparition de ces réactions cutanées, 28,60% ont déclaré avoir appliqué de la Biafine sur leurs lésions, et 14,30% ont consulté un dermatologue.



➤ Population et kétoprofène :

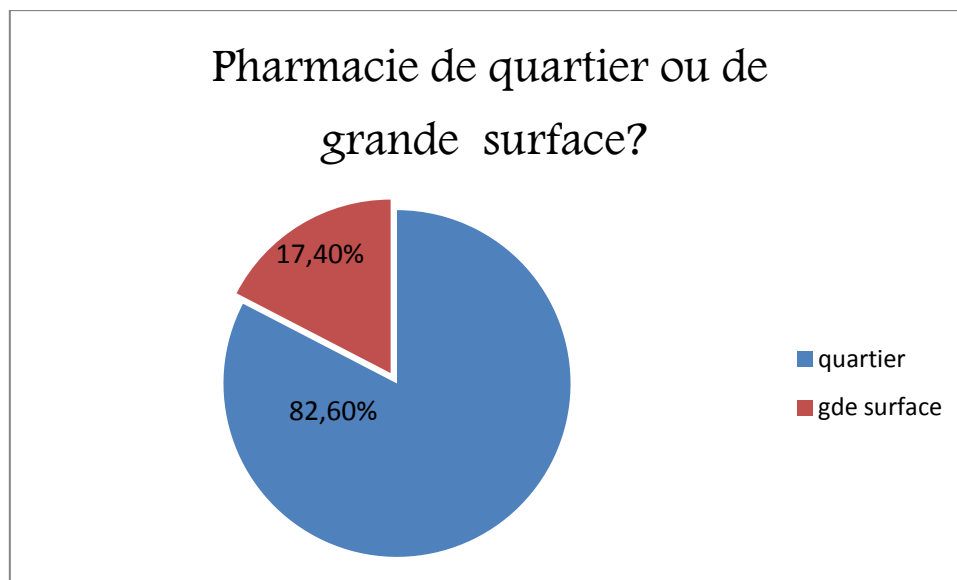
Sur notre échantillon, 5 personnes ont déclaré avoir déjà utilisé du kétoprofène en gel et 21 personnes n'en ont jamais eu besoin. 100% de la population ayant déjà utilisé cette molécule a répondu à la question « pour quelles raisons avez-vous eu besoin du kétoprofène ? » pour des douleurs rhumatismales. De plus, 4 personnes sur les cinq ayant répondu oui ont précisé avoir bénéficié d'un conseil à l'officine lors de la délivrance et une personne n'a pas reçu de conseil particulier.



Intéressons-nous maintenant au questionnaire destiné aux officinaux :

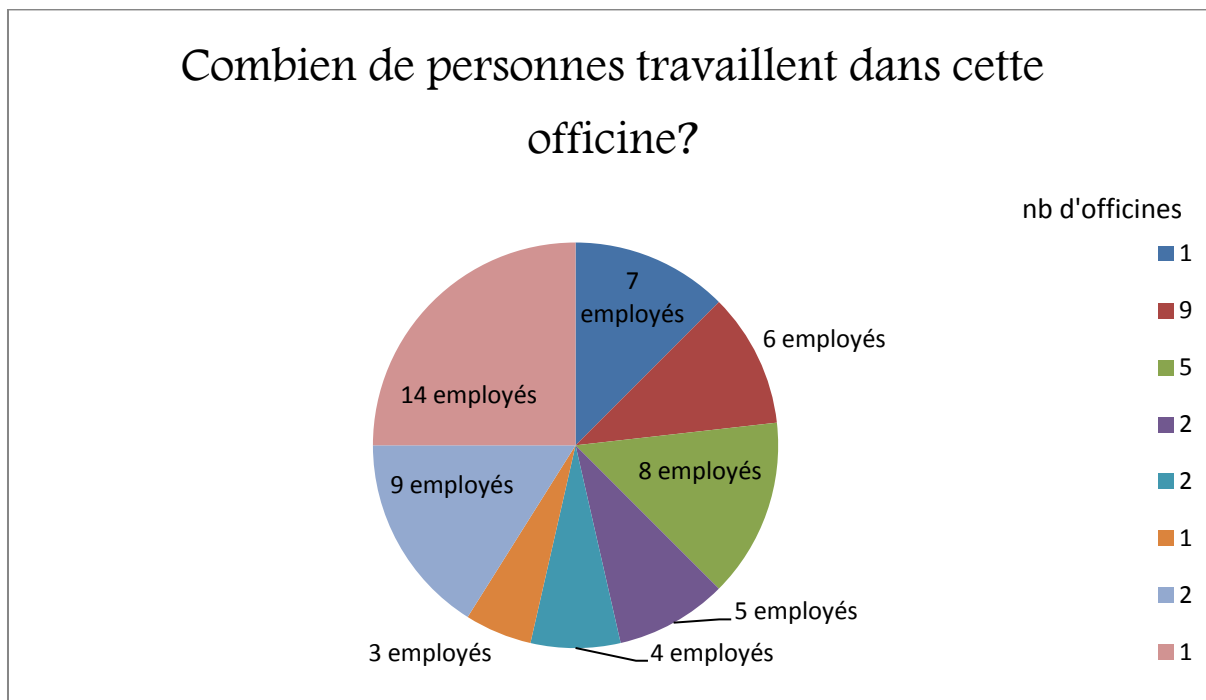
➤ Type d'officine :

Nous avons interrogé 19 officines de quartier et 4 officines de grande surface.



➤ Nombre d'employés :

En moyenne, les officines ont 7 employés



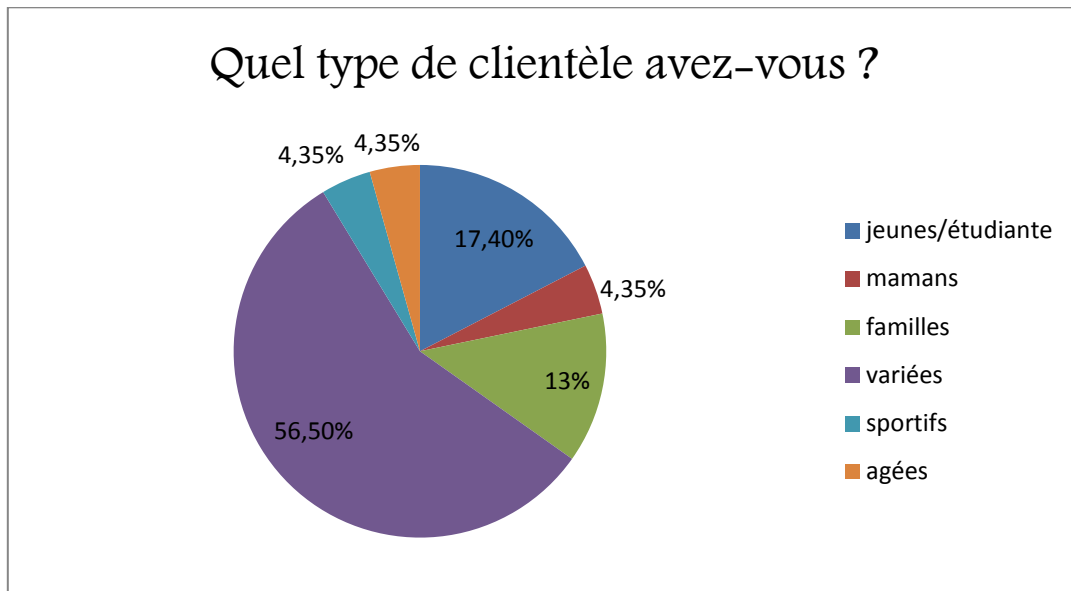
➤ Spécialiste en parapharmacie :

Dans notre échantillon, 8 officines ont répondu avoir un membre du personnel spécialisé dans la parapharmacie dont une a déclaré cet employé à mi-temps, et 15 officines n'ont pas de personnel spécialisé dans la parapharmacie. 3 officines de grande surface sur les 4 interrogées ont un employé spécialisé en parapharmacie.



➤ Type de client :

On peut remarquer que la plupart des officines interrogées ont répondu avoir une clientèle très variée.



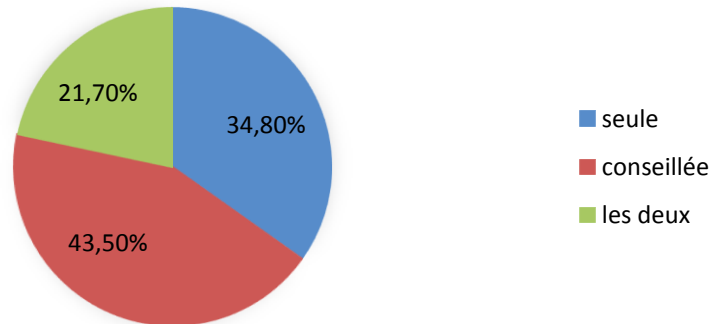
➤ Produits de protection solaire :

À la question “votre clientèle a-t-elle l’habitude d’acheter des produits de protection solaire ?”, 100% des officinaux ont répondu oui. Pour un pays ensoleillé comme la Tunisie, ce n’est effectivement pas très étonnant.

➤ Choix de l’indice de protection :

À la question “votre clientèle connaît-elle l’indice de protection adapté ou fait elle appel à vos services ?”, 8 officinaux ont répondu que leur clientèle a l’habitude de choisir seule son indice de protection, 10 ont répondu que les clients demandaient conseil et 5 ont répondu que les deux réponses se valaient.

Votre clientèle connaît-elle l'indice de protection adapté ou fait elle appel à vos services ?

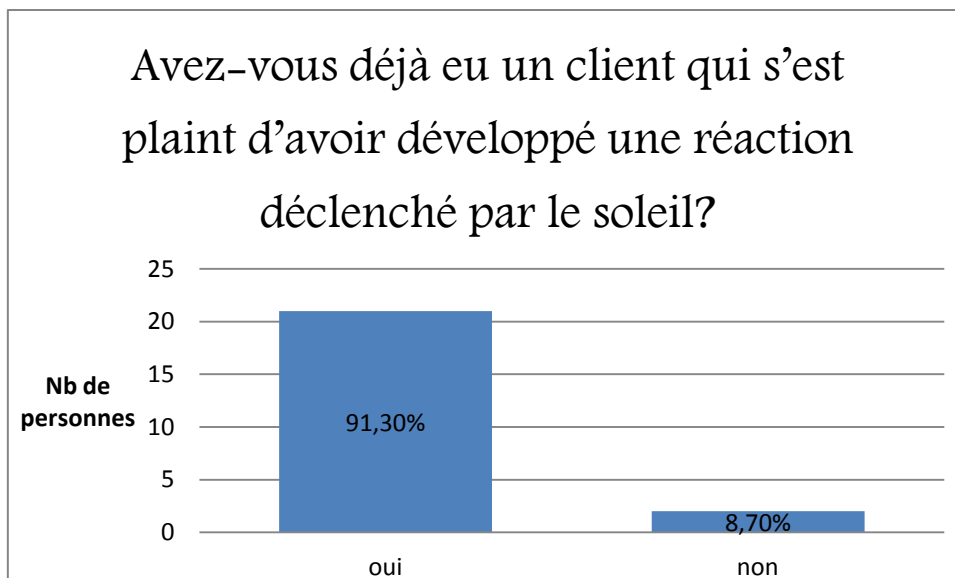


➤ Réaction déclenchée par le soleil .

À la question "avez-vous déjà eu un client qui s'est plaint d'avoir développé une réaction déclenchée par le soleil?", 21 officines ont répondu oui, et 2 ont répondu non.

Parmi les réactions recensées, on retrouve 11 pharmaciens qui ont décrit des coups de soleil et brûlures cutanées, 3 qui ont cité des taches brunes surtout au niveau des mains et du visage, 5 ont parlé de plaques ou de rougeurs au niveau des zones découvertes, 1 qui a décrit des boutons sur les zones découvertes et 1 qui parle de photosensibilité rémanente (a cité son dermatologue).

Plusieurs officinaux ont remarqué qu'une bonne partie de leur clientèle ne savait pas appliquer correctement leur PPS. En effet, lors de l'application, elle masse le produit jusqu'à pénétration complète ce qui entraîne une exposition non protégée et par conséquent les réactions néfastes dues au soleil.

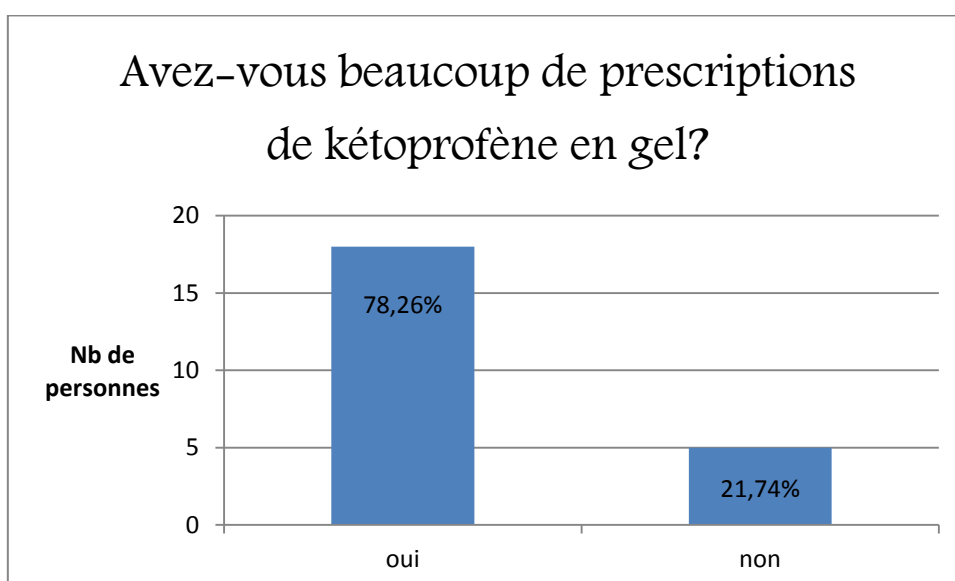


➤ Ordonnance de kétoprofène :

18 officines ont déclaré avoir beaucoup d'ordonnances de kétoprofène et 5 ont répondu non à cette question.

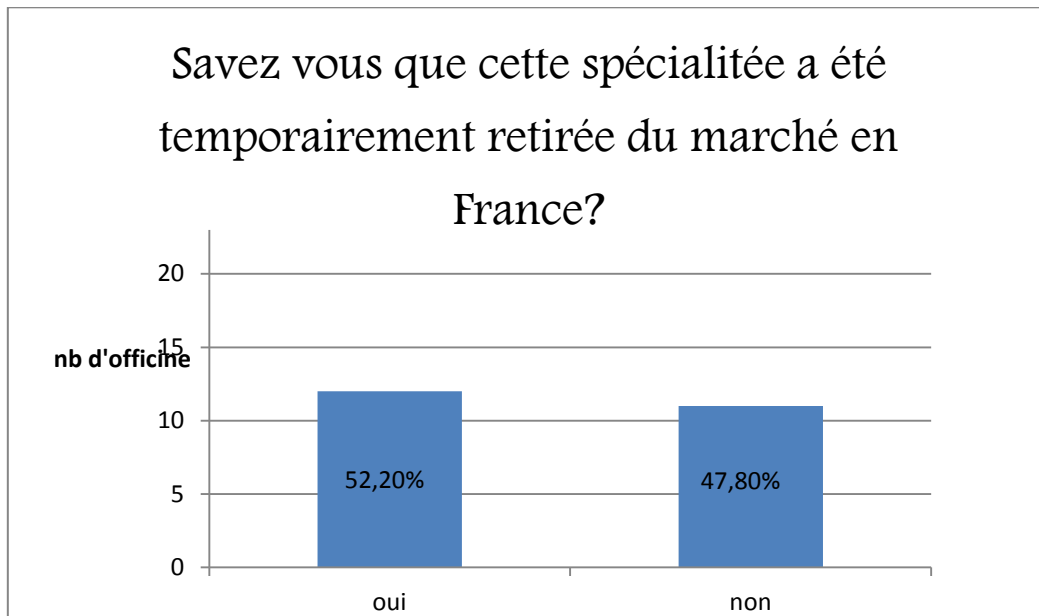
Parmi les prescripteurs de kétoprofène, 10 ont rapporté avoir des prescriptions de rhumatologue le plus souvent, 11 rapportent des prescriptions de généraliste et 2 des médecins du sport.

À la question « quels conseils donnez-vous lors de la délivrance ? » 82,60% soit 19 officinaux ont déclaré délivrer cette molécule avec le conseil de ne pas s'exposer au soleil lors de l'application et 17,4%, soit 4 officinaux ont déclaré ne pas délivrer de conseil avec cette molécule.

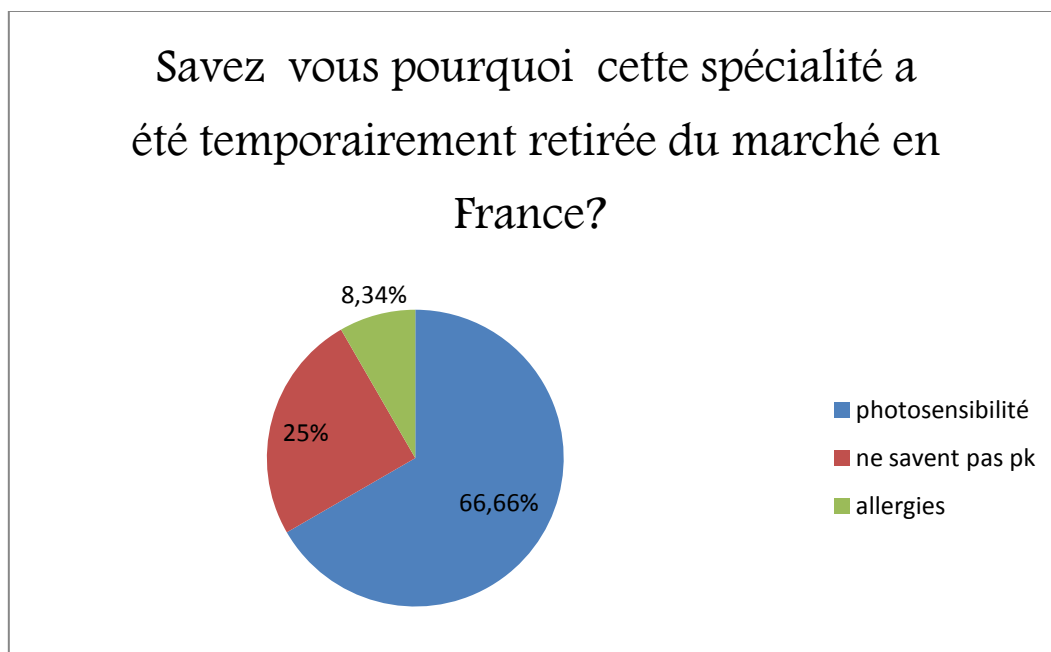


➤ Situation en France :

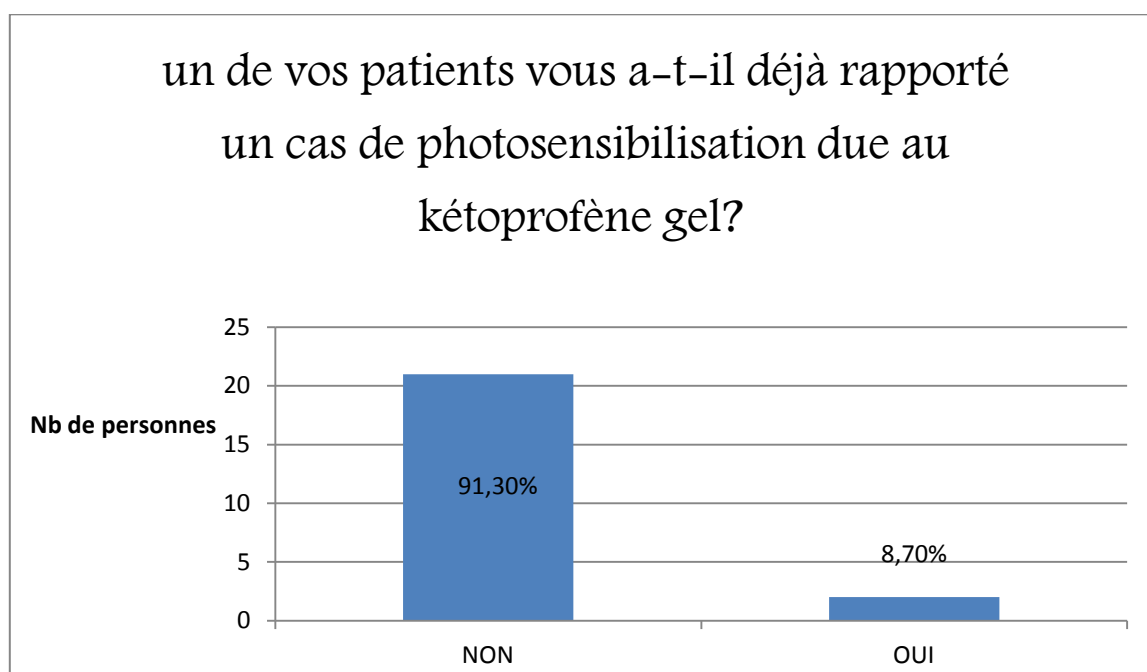
À la question «savez vous que cette spécialité a été temporairement retirée du marché en France?» 12 officines ont répondu oui et 11 ont répondu non.



Parmi les officines qui ont répondu oui, 8 ont répondu a la question «savez vous pourquoi cette spécialité a été temporairement retirée du marché en France?» la photosensibilité, 3 ne savent pas pourquoi et 1 l'allergie.



À la question “un de vos patients vous a-t-il déjà rapporté un cas de photosensibilisation due au kétoprofène gel?”, 21 ont déclaré que non et 2 ont déclaré que oui. Ceux-ci ont rapporté des plaques rouges au niveau des zones d’application.



4. Discussion

L'échantillon étudié dans cette enquête représente tout d'abord des adultes pris "au hasard" au comptoir de l'officine. Ce premier questionnaire porte, dans un premier temps, sur leurs habitudes comportementales face au rayonnement solaire dans un pays aussi ensoleillé que la Tunisie, puis, dans un second temps, de leur éducation face à une molécule photosensibilisante telle que le kétoprofène.

Cette première étude a montré que la population tunisienne sait se protéger du soleil, en particulier les femmes d'un âge mature qui connaissent les risques liés à une exposition solaire prolongée et régulière, notamment en ce qui concerne le vieillissement. En effet, l'indice de protection adapté dans le pays est d'au moins de 50 et effectivement tous les répondants utilisent cet indice, voir même 50+.

Ensuite, nous avons effectué une deuxième enquête qui visait les officinaux. Lors de ce questionnaire, nous voulions tout d'abord vérifier si les données du premier questionnaire

allaient dans le même sens que le second, à savoir si la population générale tunisienne sait se protéger du soleil ou non. Les réponses récoltées confirment celle du premier questionnaire : En effet, la population utilise des produits de protection solaire et connaît l'indice de protection adapté. Cependant, on peut remarquer qu'une très grande majorité des officinaux a rapporté que leurs patients se sont très souvent plaints d'avoir développé des réactions cutanées dues à une exposition prolongée au soleil. On peut donc considérer que la population estime qu'une fois protégée, elle peut s'exposer d'une manière plus prolongée au soleil ce qui aurait pu entraîner ces constatations. C'est ce qu'a montré le rapport publié par l'ANSM en 2006 sur les produits de protection solaire. [117]

Cette étude épidémiologique n'a pas permis de démontrer que les produits d'indice de protection élevé (SPF) avaient pour conséquence d'augmenter l'exposition solaire. Quelle que soit la valeur du SPF, il s'avère que les consommateurs s'exposent de façon identique. Cependant, les résultats des études comportementales tendent à montrer, de façon stable, que les consommateurs croient qu'un indice élevé permet de rester plus longtemps exposé.[15]

Intéressons-nous plus attentivement au kétoprofène :

Le kétoprofène en gel, en particulier la spécialité ketum® est très largement délivrée en Tunisie selon les officinaux que se soit sous ordonnance ou en conseil mais la population générale ne semble pas connaître cette molécule. Biais de la première enquête : il aurait peut être fallu citer "ketum" dans le questionnaire et non kétoprofène.

Cette enquête a montré que les rhumatologues entre autres la prescrivent le plus souvent lors de douleurs rhumatismales, car elle est en effet très efficace. Le plus souvent ces ordonnances sont délivrées avec le conseil de ne pas s'exposer au soleil lors de son application.

Il aurait été intéressant de pousser cette enquête jusqu'au médecin pour savoir à quelle fréquence ils prescrivent cette spécialité.

Une bonne moitié des officinaux savent que le kétoprofène a été retiré du marché pendant quelque temps en France mais seulement une partie d'entre eux à pu dire pour quelles raisons cette molécule a été visée. Cependant, pratiquement tous les officinaux interrogés ont déclaré n'avoir jamais eu écho d'une réaction de photosensibilisation due au kétoprofène par l'un de leurs patients. Ceci ne veut pas dire que cela ne ce serait jamais produit mais probablement que les patients concernés n'ont pas eu le réflexe d'en parler à leur pharmacien car la Tunisie n'ayant pas de pharmacovigilance, le fait de rapporter un effet indésirable aux pharmaciens n'a pas vraiment d'intérêt.

5. Conclusion de l'enquête

Lors de l'enquête visant la population générale, celle-ci a été très enthousiaste de répondre à mes questions et y a mis beaucoup de bonne volonté. La plupart des gens m'ont posé de nombreuses questions en rapport au questionnaire et j'ai eu beaucoup de plaisir à y répondre le plus précisément possible. Je me suis donc sentie investie d'un rôle d'information de la population qui défilait devant moi, particulièrement en ce qui concerne le kétoprofène. En effet, les gens sont assez bien informés sur la protection solaire et sur les risques qu'une exposition prolongée peut entraîner. En revanche, la plupart d'entre eux ne connaissaient même pas le terme de "photosensibilisation" et le rapport entre médicament et soleil. Cette enquête m'a donc permis de développer plus profondément ce sujet avec les personnes qui ont bien voulu prendre le temps de répondre à mes questions. J'en ai aussi profité pour préciser que la photosensibilisation ne concernait pas uniquement le kétoprofène mais beaucoup d'autres molécules, plantes et cométiques.

L'enquête concernant les officinaux était très différente. Certains d'entre eux étaient très enthousiastes de me recevoir et d'autres se sont contentés de me rendre le questionnaire rempli quelques jours après mon premier passage. Certains titulaires ne m'ont même pas croisée. Mais pour ceux qui ont eu la gentillesse de prendre le temps de répondre à mes questions, eux aussi ont été très curieux et m'ont posé plusieurs questions sur mon sujet et sur l'officine en France en général.

Lors de mes entretiens, j'ai appris aussi qu'il y avait des campagnes de sensibilisation durant toute la période estivale au niveau des péages des autoroutes avec distribution de brochures et affichage de slogans, pour inciter la population à se protéger activement pendant cette période très ensoleillée.

THESE SOUTENUE PAR : BEJAR Jihéne

TITRE : PEAU, SOLEIL ET PHOTOSENSIBILISATION MEDICAMENTEUSE EXOGENE : EXEMPLE DU KETOPROFENE.

Conclusion

Le soleil tient toujours une place privilégiée dans notre société. Cependant, de nos jours, il est bien connu qu'une surexposition au rayonnement ultraviolet comporte un certain nombre de risques pour la santé humaine et particulièrement pour la peau. En effet, la lumière solaire cause des dommages à la peau tels que l'érythème, le photovieillissement ou les cancers cutanés. Toutes ces manifestations à court et long termes doivent mettre en garde la population contre le soleil. C'est dans ce cadre qu'entrent les photosensibilisations iatrogènes. Les photosensibilisations médicamenteuses voient leur fréquence augmenter mais restent tout de même sous-estimées.

Le kétoprofène n'est qu'un exemple parmi une multitude d'autres molécules et les réactions photoallergiques croisées restent un domaine encore peu exploré car difficiles à vérifier d'un point de vue expérimental. Certaines ont cependant été repérées, comme les réactions avec l'octocrylène par exemple, ce qui permet de les éviter.

Aujourd'hui on pourrait affirmer que l'incidence des accidents de photosensibilisation devrait pouvoir être en grande partie contrôlée par :

- une meilleure hygiène solaire ce qui implique un effort dans l'éducation sanitaire de la population auquel le pharmacien est un acteur essentiel dans la prévention et la prise en charge de ces effets. Pour cela, il doit régulièrement mettre à jour ses connaissances sur les molécules ayant un pouvoir photosensibilisant avéré. 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. Dans cette optique, l'OMS, la commission européenne et l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) encouragent, par le biais de campagnes et de recommandations, les médias et l'industrie du tourisme à publier des indices prévisionnels et des messages de protection contre le soleil et les industriels à commercialiser des produits solaires offrant une protection contre les UVA et les UVB (annexe 4)
- une réglementation rigoureuse imposant la recherche de l'action photosensibilisante avant la mise sur le marché de toute nouvelle substance médicamenteuse ou cosmétique. Il appartient aux autorités compétentes, telles que l'Afsses (agence française de sécurité sanitaire environnementale) ou l'ANSM de fournir des listes exhaustives de médicaments et substances photosensibilisantes car ces listes sont variables en fonction d'une part du retrait de certaines substances et d'autre part de l'arrivée sur le marché de nouvelles substances. Une analyse annuelle des notices colligées par le « dictionnaire Vidal » pourrait, toutefois sans garantie, permettre d'élaborer une liste, tout en sachant qu'aucune liste n'est exhaustive, aussi bien pour les nouveaux médicaments que pour les anciens, qu'il convient de la mettre à jour en permanence.

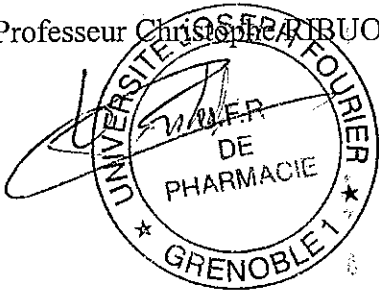
La photosensibilisation exogène est un problème de santé publique international. L'union européenne a mis en œuvre beaucoup de moyens pour informer la population et l'éduquer à la prévention et la prise en charge de réactions cutanées, mais ce n'est pas le cas dans de nombreux autres pays hors UE. La Tunisie en est un bon exemple : en effet la population tunisienne, qui pourtant vit dans un pays très ensoleillé plus de la moitié de l'année, est informée des risques cutanés liés au soleil tels que l'érythème, le vieillissement photoinduit ou encore le risque de cancer, mais n'a aucune notion de photosensibilisation qu'elle soit iatrogène ou bien due à des produits cosmétiques ou encore aux plantes. Il y a donc tout à faire et il serait intéressant que le pharmacien d'officine joue pleinement son rôle de formateur et d'informateur de sa clientèle au comptoir, et c'est grâce à tous les enseignements tirés de toutes ces années d'études que je compte tenter de jouer ce rôle.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 21/11/2012

LE DOYEN

Professeur Christophe TRIBUOT



LE PRESIDENT DE LA THESE

A handwritten signature in black ink, appearing to be "L. A. B.", written over a horizontal line.

Bibliographie

Articles de périodiques :

- [1] BEANI J.C., Les photodermatoses. EMC Dermatologie 2001 ; (98-785-A-10)
- [2] JEAN MOUGIN M, Peau et soleil. EMC Cosmétologie et dermatologie esthétique 2000 ; (50-060-A-10)
- [3] BRENNER M., HEARING V.J, The protective role of melanin against UV damage in Human skin. Photochem Photobiol 2008; 84: 5396549
- [4] LACOUR J.P, Le soleil, les UV, la photoprotection naturelle de l'enfant. Nouv Dermatol 2001; 20 : 299-302
- [5] LIN J.Y, FISCHER D.E Melanocyte biology and skin pigmentation. Nature 2007, **445**: 843-850
- [6] WONDRAK GT, ROBERTS MJ, CERVENTES-LAUREAN D, JACOBSON MK, JACOBSON EL. Proteins of the extracellular matrix are sensitizers of photo-oxidative stress in human skin cells. J Invest Dermatol 2003;121:578-86)
- [7] HURWITZ S. the sun and sunscreen protection: recommendations for children, J.DERMATOL.SURG. ONCOL 1988, 14, 657-660).
- [8] MEUNIER L. Actualités sur les photodermatoses. Therapie 2002 ; **57** : 257
- [9] PEYRON J.L., B. MILPIED B., LEAUTE-LABREZE C. Photosensibilisations exogènes chez l'enfant. Ann Dermatol Venereol 2007 ; **134** : 50-52
- [10] BEANI J.C. Les photoallergies graves. Revue française d'allergologie 2008 ; **48** : 325-330
- [11] AUBIN F. Les photosensibilisations médicamenteuses : aspects pharmacologiques des photosensibilisations médicamenteuses. Nouv Dermatol 2000; **19**: 140-143

- [12] MURPHY GM. Investigation of photosensitive disorders. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2004 Dec; 20(6):305-11. Review. PubMed PMID: 15533238.
- [13] PEYRON J.L. Diagnostic d'une photodermatose. *Société française de photodermatologie* 2008 : 73-80
- [14] MEUNIER L., Photoprotection interne et externe *EMC Dermatologie* 2008 (88-944-A-10)
- [15] LACOURS J., BEANI J. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire). *Ann Dermato Venereol* 2007 ; **134** : 18-24
- [16] THOMAS P., BONNEVAL A. Evaluation des filtres et écrans solaires. *EMC, Cosmétologie Dermatologie esthétique* 2001 ; (50-200-A-10)
- [17] 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
- [18] 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
- [19] DUTAU G., RANCE F., Historique et description des principales allergies croisées *Revue française d'allergologie* 2009 ; 49 : 180-188
- [20] ELSAYED F., AMMOURY A., DHAYBI R., NAKHLE F. Photoprotection des adolescents : enquête et contre-enquête. *Ann Dermatol Venereol* 2005, **132** : 2911-
- [21] DARVAY A, WHITE IR, RYCROFT RJ, JONES AB, HAWK JL, McFADDEN JP. Photoallergic contact dermatitis is uncommon. *Br J Dermatol*. 2001 Oct;145(4):597-601
- [22] SCALF LA, DAVIS MD, ROHLINGER AL, CONNOLLY SM. Photopatch testing of 182 patients: a 6-year experience at the Mayo Clinic. *Dermatitis*. 2009 Jan-Feb;20(1):44-52.
- [23] CARROTTE-LEFEBVRE I, BONNEVALLE A, SEGARD M, DELPORTE E, THOMAS P. Contact allergy to octocrylene. *Contact Dermatitis*. 2003 Jan;48(1):46-7. PubMed PMID: 12641582.

- [24] MADAN V, BECK MH. Contact allergy to octocrylene in sunscreen with recurrence from passive transfer of a cosmetic. *Contact Dermatitis*. 2005 Oct;53(4):241-2. PubMed PMID: 16191030
- [25] DELPLACE D, BLONDEEL A. Octocrylene: really non-allergenic? *Contact Dermatitis*. 2006 May;54(5):295. PubMed PMID: 16689816.
- [26] DEVLEESCHOUWER V, ROELANDTS R, GARMYN M, GOOSSENS A. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: results of (photo) patch testing and follow-up of 42 patients. *Contact Dermatitis*. 2008 Mar;58(3):159-66. PubMed PMID: 18279154.
- [27] FOTI C, BONAMONTE D, CONSERVA A, STINGENI L, LISI P, LIONETTI N, RIGANO L, ANGELINI G. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: evaluation of cross-reactivities by a combination of photopatch testing and computerized conformational analysis. *Curr Pharm Des*. 2008;14(27):2833-9. PubMed PMID: 18991702.
- [28] LE COZ CJ, BOTTLAENDER A, SCRIVENER JN, SANTINELLI F, CRIBIER BJ, HEID E, GROSSHANS EM. Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid: cross-reactivity study in 12 consecutive patients. *Contact Dermatitis*. 1998 May;38(5):245-52. PubMed PMID: 9667440
- [29] AVENEL-AUDRAN M, DUTARTRE H, GOOSSENS A, JEANMOUGIN M, COMTE C, BERNIER C, BENKALFATE L, MICHEL M, FERRIER-LEBOUEDEC MC, VIGAN M, BOURRAIN JL, OUTTAS O, PEYRON JL, MARTIN L. Octocrylene, an emerging photoallergen. *Arch Dermatol*. 2010 Jul;146(7):753-7. PubMed PMID: 20644036
- [30] BANDEIRA F, GRIZ, L, DREYER P, EUFRAZINO C, BANDEIRA C, FREESE E. Vitamin D Deficiency: A Global Perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006 ; 50/4 : 640-646.
- [31] WEBB AR, PILBEAM C, HANAFIN N, HOLICK MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am. J. Clin. Nutr* 1990 ; 51 : 1075-81.

- [32] HOLICK MF. The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites. *J Nutr* 1990 ; 120 (Suppl) : 1464-9.
- [33] DONALDSON DJ, MAHAN JT. Keratinocyte migration and the extracellular matrix. *J Invest Dermatol*. 1988;90(5):623-8.
- [34] Od ODLAND G, ROSS R. Human wound repair. I. Epidermal regeneration. *J Cell Biol*. 1968;39(1):135-51
- [35] STOEBCNER-DELBARRE A, THEZENAS S, KUNTZ C, NGUYEN C, GIODANELLA JP, SANCHO-GARNIER H, GUILLOT B; Groupe EPI-CES. [Sun exposure and sun protection behavior and attitudes among the French population]. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Aug-Sep;132(8-9 Pt 1):652-7. French. PubMed PMID: 16230914
- [36] DUPUY A, DUNANT A, GROB JJ; Réseau d'Epidémiologie en Dermatologie. Randomized controlled trial testing the impact of high-protection sunscreens on sun-exposure behavior. *Arch Dermatol*. 2005 Aug;141(8):950-6. PubMed PMID: 16103322
- [37] BEISSERT S, SCHWARZ T. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 4, 1999, 61-4.
- [38] BERNEBURG M, KRUTMANN J. Photoimmunology, DNA repair and photocarcinogenesis. *J Photochem. Photobiol B*, 54, 2000, 87-93.
- [39] BESTAK R, BARNETSON RSC, NEARN MR, HALLIDAY GM. Sunscreen protection of contact hypersensitivity responses from chronic solar-stimulated ultraviolet irradiation correlates with the absorption spectrum of the sunscreen. *J Invest Dermatol*, 105, 1995, 345-51.
- [40] ATARASHI K, KABASHIMA K, AKIYAMA K, TOKURA Y. Stimulation of Langerhans cells with ketoprofen plus UVA in murine photocontact dermatitis to ketoprofen. *J Dermatol Sci*. 2007 Aug;47(2):151-9. Epub 2007 May 23. PubMed PMID: 17512174.
- [41] VEERLE DEVLEESCHOUWER, RIK ROELANDTS, MARJAN GARMYN AND AN GOOSSEN. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: results of (photo) patch testing and follow-up of 42 patients. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 159-166.

[42] DELPLACE D, BLONDEEL A. Octocrylene: really non allergenic ? Contact Dermatitis. 2006 ; **54** : 295.

[43] CARROTTE-LEFEBVRE I, BONNEVALLE A, SEGARD M, DELAPORTE E, THOMAS. Contact allergy to octocrylene Contact dermatitis 2003: 48; 46-7

[44] EMC cosmétologie et dermatologie esthétique. Vieillissement cutané photo-induit, 2006, 10p.

[45] BERGNER T, PRZYBILLA B. Photosensitization caused by ibuprofen. J Am Acad Dermatol. 1992 Jan;26(1):114-6. PubMed PMID: 1531054

[46] BOSCA F, CARGANICO G, CASTELL JV, GOMEZ-LECHON MJ, HERNANDEZ D, MAULEON D, MARTINEZ LA, MIRANDA MA. Evaluation of ketoprofen (R,S and R/S) phototoxicity by a battery of in vitro assays. J Photochem Photobiol B. 1995 Dec;31(3):133-8. PubMed PMID: 8583281.

Ouvrages.

[47] MELISSOPOULOS Alexandre, LEVACHER Christine. La peau, structure et physiologie. Éditions Lavoisier, 1998

[48] LESLIE P. GARTNER, JAMES L. HIATT. Atlas en couleur d'histologie. Pradel 2ème édition, 2004

[49] DON W. FAWCETT et RONALD P. JENSH. Histologie l'essentiel. Éditions Maloine dans la collection "sciences fondamentales", 2002.

[50] PEYREFITTE Gérard. Biologie de la peau. Simep 3ème édition des cahiers d'esthétique-cosmétique, 1997.

[51] Tortora G, GRABOWSKI S. *Principes d'anatomie et de physiologie* Bruxelles: De Boeck Université, 1994.

[52] GARRONE R. Le fibroblaste et la biosynthèse du collagène. In: Eurotext JL, ed. Biologie de la peau, 2ème cours francophone annuel. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale ed. Paris: Thivolet, J et Schmitt, D.; 1985:81-4.

- [53] GAUBERT-DAHAN Marie-Line. L'effet du vieillissement sur la microcirculation cutanée. Thèse de doctorat en physiologie. Lyon : université Claude Bernard, 2008, 105p.
- [54] FRIEDRICH Barbara. Hygiène du nourrisson les produits cosmétiques d'hygiène et leur évolution depuis les cinquante dernières années. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy : université Henri Poincaré, 2008, 172p.
- [55] AMADORI Sandrine. Peau et soleil, la photosensibilisation exogène et les médicaments photosensibilisants. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : université Joseph Fourier, 1996, 149p.
- [56] Société française de dermatologie. Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 2^{ème} édition. Arnette, 2008, 449p.
- [57] EMILION Ernest, EMILION Richard. Estimation du seuil de vitamine D qui peut induire une stimulation de la sécrétion de la parathormone chez des femmes africaines vivant en région parisienne. Université d'Orléans, 2010, 14p.
- [58] La presse médicale. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux : recommandations de bon usage, 2009, vol 38, num 1, p 43-54.
- [59] SOBBOTA J., WELSCH U. Précis d'histologie : cytologie, histologie, anatomie macroscopique, Tec&Doc Lavoisier, 2004
- [60] PECQUET C., PONS6GUIRAUD A. Progrès en dermato-allergie Paris 2007, Tome XIII, John Libbey Eurotext, Montrouge, 2007
- [61] MEYNADIER J., MEUNIER C. Peau et soleil. Privat, Toulouse, 1999
- [62] MELISSOPOULOS A. La peau, structure et physiologie. Édition Médicale internationale, Cachan, 1998
- [63] WALLACH D. Guide pratique de dermatologie, Médicales Spécialisées, Paris, 1998
- [64] AVRIL M.F et Coll. Soleil et peaux : bénéfice risques et prévention. Masson, Paris, 2002
- [65] SCHMUTZ J.L et coll. Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. Société française de dermatologie. Arnette, Rueil-malmaison, 2003

- [66] BISSONAUTH Vikram. Évaluation de l'efficacité d'un écran solaire FPS 30 à protéger la peau humaine reconstruite contre les dommages structuraux et moléculaires induits par les rayons ultraviolets. Mémoire de biologie cellulaire et moléculaire. Québec : université Laval, 2001, 100p.
- [67] GRAND Laurence. Additifs alimentaires et phototoxicité. Thèse de doctorat en médecine. Grenoble : université Joseph Fourier, 1997
- [68] LARUCHE Guy, CESARINI Jean Pierre. Photodermatoses et photoprotection de l'enfant. Marseille : Solal, 1993, 92p.
- [69] HABIF T. Maladies cutanées : diagnostic et traitement, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 2008
- [70] PASQUIER C. Photosensibilisation par voie systémique. Place du pharmacien et rôle dans la photoprotection. Thèse de pharmacie, Faculté de Nantes, 2004
- [71] Journées Pharmaceutiques Internationales de Paris (60, 2009, Paris). La peau, un miroir à 2 faces. Numéro de novembre, 134p.
- [72] VIAL Marie Hélène. Peau et soleil, photosensibilisation exogène. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : université Joseph Fourier, 1983.
- [73] BERTHIER Nicole. Les techniques d'enquête en sciences sociales méthodes et exercices corrigés 4^{ème} édition
- [74] Dorosz P. guide pratique des médicaments. Ed 2011.
- [75] REPELLIN Albane, ROURE Sophie. La photosensibilisation iatrogène et les réactions croisées : le pharmacien d'officine au cœur de la prise en charge. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : université Joseph Fourier, 2009, 151p.
- [76] RICARD Anne-Sophie. Les molécules d'adhésion CCN3 et DDR1 au cours du vitiligo. Thèse de doctorat en science, technologie et santé. Bordeaux : université Bordeaux Segalen, 2011, 151p.

Sites internet

[77] Le soleil (aout 2011)

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Soleil>

[78] Le Rayonnement solaire (aout 2011)

http://audience.cerma.archi.fr/cerma/pageweb/theorie/solaire/rayont_solaire.html

[79] Synthèse de la vitamine D (septembre 2011)

<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/images/Calcemia.gif>

[80] Phototoxicité, photoallergie: diagnostic et prise en charge (septembre 2011)

http://allergo.lyon.inserm.fr/MEDICAMENTS/7-6_photoallergies.pdf

[81] Cancer de la peau et soleil (septembre 2011)

http://www.cchst.ca/oshanswers/diseases/skin_cancer.html#_1_2

[82] Commission de la sécurité des consommateurs : exposition au soleil (octobre 2011)

<http://www.securiteconso.org/rubrique44.html>

[83] Les dangers du soleil (septembre 2011)

<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/santepratique/dangers-soleil.asp>

[84] DERMITE DE CONTACT aux AINS

<http://dermatologie.free.fr/cas40rep.htm>

[85] Les photodermatoses (octobre 2011)

<http://www.medix.free.fr/cours/photodermatoses.php>

[86] <http://www.regifax.fr/journaux/pdf/1/D180403.pdf>

[87] Indice UV et ozone (octobre 2011)

<http://www.ec.gc.ca/uv/default.asp?lang=Fr&n=880ACC87-1>

[88] Global solar UV index (octobre 2011)

<http://www.who.int/uv/publications/en/GlobalUVI.pdf>

[89] Association canadienne de dermatologie : le soleil (octobre 2011)

http://www.dermatology.ca/french/sun/facts_f.html

[90] La photoallergie (octobre 2011)

<http://www.dermaptene.com/les-lexiques/2-dermatologie/404-photoallergie>

[91] Qu'est-ce que la photosensibilisation ? Photoallergie et phototoxicité (octobre 2011)

<http://www.medecin-laseriste.com/index.php/info-des-patients/35-info-patients/64-quest-ce-que-la-photosensibilisation-photo-allergie-et-photo-toxicite>

[92] La photosensibilisation (novembre 2011)

http://www.therapeutique-dermatologique.org/article_main.php?article_id=265

[93] La photosensibilisation (novembre 2011)

<http://www.pharmacie-madeleine.com/vacances/photosensibilisation.html>

[94] La photosensibilisation médicamenteuse (novembre 2011)

<http://www.pharmaciengiphar.com/Photosensibilisation.html>

[95] La photoallergie (novembre 2011)

<http://drdangvu.free.fr/dermatologie/photoallergie.htm>

[96] DEVAUX Damien. Utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens en chimiothérapie anti-cancéreuse : actualités. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Créteil : école nationale vétérinaire d'Alfort, 2008, 93p. (septembre 2012)

<http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=970>

[97] Le Traitement des Douleurs Aiguës (septembre 2012)

<http://www2.ulg.ac.be/anesrea/pdf/analgther.pdf>

[98] Les anti inflammatoires non stéroïdiens

<http://knol.google.com/k/les-anti-inflammatoires-non-st%C3%A9ro%C3%AFdiens-l-essentiel#>

[99] Le bon usage des anti-inflammatoires (novembre 2011)

http://www.trimobe.org/Files/pour_le_bon_usage_des_anti.pdf

[100] Pharmacologie des antalgiques (novembre 2011)

<http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsu/cours/cours-pharmacologie-les-antalgiques.html>

[101] Le kétoprofène (novembre 2011)

http://www.ccac.ca/fr/_education/pnfiua/animaux-vivariums/am-analgesie/ketoprofene

[102] Le kétoprofène (novembre 2011)

<http://fr.wikipedia.org/wiki/K%C3%A9toprof%C3%A8ne>

[103] Le kétoprofène gel (novembre 2011)

<http://sante-az.aufeminin.com/w/sante/m3616724/medicaments/ketoprofene-eg.html>

[104] Suspension d'autorisation de mise sur le marché des gels contenant du kétoprofène (décembre 2011)

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Suspension-d-autorisation-de-mise-sur-le-marche-des-gels-contenant-du-ketoprofene-communique>

[105] Surveillance du kétoprofène (décembre 2011)

[http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/Medicaments-sous-surveillance-renforcee/KETUM-et-generiques/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/Medicaments-sous-surveillance-renforcee/KETUM-et-generiques/(language)/fre-FR)

[106] Recommercialisation du kétoprofène gel (décembre 2011)

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Gel-Ketum-R-contenant-du-ketoprofene-suspension-de-la-decision-de-l-Afssaps-portant-sur-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-Point-d-information>

[107] Recommercialisation du kétoprofène gel (décembre 2011)

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?oldAction=rechJuriAdmin&idTexte=CETA-TEXT000021852463&fastReqId=1731145594&fastPos=1>

[108] Suspension de l'AMM du kétoprofène gel (décembre 2011)

http://www.pharma68.fr/modules.php?name=News&new_topic=14

[109] Collège des enseignants en dermatologie de France. La pigmentation cutanée (octobre 2012)

http://cedef.org/document/pdf.2012/cours_semiologie/cedef_pigmentation_cutanee.pdf

[110] L'atmosphère (novembre 2011)
<http://terre.haplosciences.com/atmosphere.html>

[111] Réparation des dommages de l'ADN (octobre 2012)
<http://129.175.104.65/genetique/REPnucleotide.html>

Textes officiels

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

[113] Institut national de veille sanitaire. Ultraviolets : états des connaissances sur l'exposition et les risques sanitaires, Mai 2005, 144p.

[114] Institut National de recherché et de sécurité – photosensibilisation, cancers cutanés et exposition professionnelle aux ultraviolets, Document pour la médecine du travail n°97, 1^{er} trimestre 2004.

[115] Lettre de l'ANSM : Gels de kétoprofène : mesures visant à réduire le risque de photosensibilité

[116] Lettre aux professionnels de santé : suspension de l'AMM des gels de kétoprofène

[117] Rapport de synthèse élaboré par le groupe de réflexion de l'ANSM sur les produits de protection solaire, janvier 2006

Cours de la faculté de pharmacie

[118] Cours de 6eme année de M. Walid RACHIDI : vieillissement de la peau

[119] Cours UV TDOUKI LPRO 2011

[120] Cours de 5eme année officine de JC BEANI, faculté de Grenoble : UV et peau : de la photochimie aux effets biologiques et à leur prévention

Autres

[121] FONTAINE Juliette. Vieillissement cutané. Cours de dermatologie, paris : université Jussieu

Annexes

Annexe 1 : État actuel des connaissances scientifiques sur l'efficacité des filtres solaires [112]

Efficacité des photoprotecteurs	Etat des connaissances	Limites
Effets des U.V. à court terme		
Prévention contre l'érythème	Réelle et documentée	Pour les dermatologues, l'érythème n'est pas une mesure pertinente pour garantir une protection contre les effets cellulaires des U.V.
Effets des U.V. à long terme		
Prévention contre vieillissement cutané	Etudes chez l'homme portant sur la prévention de l'élastose cutanée : en cours.	Aucune preuve chez l'homme de l'effet des photoprotecteurs externes dans la prévention du vieillissement cutané ; un intérêt pour certains protecteurs dans des études <i>in vitro</i>
Prévention contre la photo-immuno suppression (PIS)	Etudes en cours	Phénomène biologique complexe de mécanisme certainement pas univoque où le protocole d'étude semble avoir une place déterminante sur les résultats attendus. Les données actuelles sont cependant rassurantes : les écrans ayant des IP élevés dans les U.V.B. et surtout dans les U.V.A. protègent efficacement contre la diminution des réactions d'immunité cellulaire observée <i>in vivo</i> après exposition aux U.V..
Prévention des cancers cutanés	<ul style="list-style-type: none"> - Deux études cliniques australiennes montrent une diminution des kératoses précancéreuses après application de photoprotecteurs. - Les arguments en faveur du rôle protecteur des produits de protection solaire vis-à-vis de l'apparition des cancers cutanés proviennent pour la majorité d'études réalisées sur des modèles <i>in vitro</i>. - Quelques études chez l'animal ont toutefois permis de montrer certains effets bénéfiques des filtres solaires sur l'induction de tumeurs photoinduites mais ces études restent peu nombreuses, réalisées dans des conditions difficilement comparables et pour l'instant peu prédictibles des effets chez l'homme. - Des études anciennes ont montré chez la souris que l'application de photoprotecteurs externes (PE) à type de filtres ou écrans permettait de retarder la survenue de cancers cutanés non-mélaniques après irradiations répétitives avec des sources U.V. émettrices essentiellement d'U.V.B.. 	Aucune preuve chez l'homme, excepté lors d'une seule étude dans la prévention des cancers spinocellulaires et des kératoses actiniques (études épidémiologiques pour produits à large spectre)

Annexe 2 :

Questionnaire clients

- ☐ âge :
- ☐ sexe : F / M
- ☐ poids :
- ☐ couleurs des yeux/ Cheveux/peau
- ☐ Etes-vous marié (e) ? : OUI / NON
- ☐ avez-vous des enfants ? OUI / NON si oui, combien ?
- ☐ Quel est (ou était) votre métier ?
- ☐ Habitez-vous dans la capitale ? OUI / NON si non, dans quelle ville habitez-vous ?
- ☐ Fumez-vous ? OUI / NON Si oui, depuis combien de temps et combien de cigarettes/jour
- ☐ avez-vous une contraception ? OUI / NON
- ☐ Etes-vous enceinte ?
- ☐ Etes vous sous traitement médicamenteux ou autres (plantes, compléments alimentaires ...)
- ☐ Pratiquez-vous une activité sportive ? OUI / NON Si oui, quel sport et quelle fréquence
- ☐ Avez-vous l'habitude de vous exposer au soleil ? OUI / NON
- ☐ si oui, utilisez-vous une protection solaire ? Laquelle (indice) ?
- ☐ Avez-vous déjà eu une réaction de type allergique ou autre qui est apparue lors d'une exposition solaire ? Si oui, quel type de réaction et quels symptômes avez-vous développés ?
- ☐ Quelle a été votre réaction face à l'apparition de ces symptômes ? (Médicaments ? Plantes?...)
- ☐ selon vous, à quoi était due cette réaction ?
- ☐ Combien de fois avez-vous exprimé ce type de réaction ?
- ☐ Avez-vous déjà eu besoin du kétoprofene gel ??
- ☐ Si oui, combien de fois et pour quelle raison ??
- ☐ Votre pharmacien vous a-t-il donné des conseils lors de la délivrance de ce produit ? si oui, lesquels ?

Annexe 3

Questionnaire pharmaciens

- ☒ Pharmacie de quartier ou de grande surface?
- ☒ Combien de personnes travaillent dans cette officine?
- ☒ Combien d'habitants y'a-t-il dans le quartier?
- ☒ Y a-t-il des médecins dans les alentours?
- ☒ Y a-t-il d'autres officines autour?
- ☒ Avez-vous un employé spécialisé dans la parapharmacie?
- ☒ Quel type de clientèle avez-vous?
- ☒ Votre clientèle a-t-elle l'habitude d'acheter des produits de protection solaire?
- ☒ Si oui, connaît-elle l'indice de protection adapté ou fait-elle appel à vos services?
- ☒ Avez-vous déjà eu un client qui s'est plaint d'avoir développé une réaction déclenchée par le soleil?
- ☒ Si oui, quel type de réaction?
- ☒ Avez-vous beaucoup de prescriptions de kétoprofène en gel ?
- ☒ Quel spécialiste le prescrit le plus?
- ☒ Quels conseils donnez-vous lors de la délivrance ?
- ☒ Savez-vous que cette spécialité a été temporairement retirée du marché en France?
- ☒ Si oui, savez-vous pourquoi ?
- ☒ Un de vos patients vous a-t-il déjà rapporté un cas de photosensibilisation due au kétoprofène gel?
- ☒ Si oui, qu'a-t-il présenté comme symptômes?

Annexe 4 : guide de choix édité en 2007 par l'ANSM

Choisir un produit de protection solaire

CONSEILS AUX CONSOMMATEURS

→ Votre 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.
-  **Sujet 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.

→ Votre type d'exposition

-  **Exposition extrême**
Glaciers, tropiques...
-  **Exposition importante**
Plages, activités extérieures longues...
-  **Exposition modérée**
Vie passée au grand air

→ Votre choix selon votre peau et vos 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

Ce document reprend l'information adressée par les laboratoires commercialisant un gel de kétoprofène aux pharmaciens d'officine afin d'informer les patients lors de chaque délivrance, à la demande de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

GELS DE KETOPROFENE et risque de réactions de la peau en cas d'exposition au soleil:

Les précautions importantes que vous devez connaître avant de les utiliser

Ce gel de kétoprofène vous a été prescrit personnellement, vous ne devez pas le donner à une autre personne. Votre pharmacien vous a remis ce document pour attirer votre attention sur les précautions à prendre pour éviter la survenue de certains effets indésirables cutanés.

Ce médicament qui est appliqué sur la peau peut réagir avec les rayons du soleil et entraîner des réactions cutanées potentiellement graves, appelées photosensibilisation.

C'est pourquoi le pictogramme suivant est présent sur la boîte et la notice de votre médicament:



Vous devez donc respecter ces précautions importantes :

Pendant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant l'arrêt, vous devez protéger la ou les zones traitée(s) du soleil (même s'il est voilé) :

- **Portez toujours un vêtement pour couvrir la ou les zones traitée(s)**
- **Ne vous exposez pas aux rayonnements UV en solarium ou cabines de bronzage.**

Respectez la prescription de votre médecin, notamment la dose, la fréquence et la durée du traitement.

Source : Afssaps Juin 2011

0001/03

105208

KETUM^{Gel}

ibuprofene
2,5g

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.
Elle contient des informations importantes sur votre traitement.
Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, car cela pourrait lui être nocif.
Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

Composition

Kétoprofène 2,5 g
Excipients q.s.p 100 g
(cetyl méthoxycinnamate, acide phényl benzimidazole sulfonique, broméramol, hydroxypropylcellulose, huile essentielle de lavandin, éther monoéthylrique du diéthylène glycol, édétate disodique, éthanol, butylhydroxytoluène (E321), eau purifiée)

Forme et présentation

Gel : tube de 60 g

Classe pharmacothérapeutique

Anti-inflammatoire non stéroïdien en topique
(M : Muscle et Squelette)

Exploitant : MENARINI France
1/7, rue du Jura, SILIC 528
94633 Rungis Cedex

Fabricant : A.MENARINI MANUFACTURING
LOGISTICS AND SERVICES S.R.L.
Via Rosolino Pilo, 4
50100 FIRENZE - ITALIE

DANS QUELS CAS UTILISER CE MEDICAMENT ?

Ce médicament contient un anti-inflammatoire non stéroïdien : le kétoprofène. Il est indiqué, chez l'adulte (plus de 15 ans), en traitement de courte durée :

- des poussées d'arthrose des petites articulations,
- des tendinites,
- des traumatismes de type entorse bénigne (foulure), contusion,
- des lombalgies,
- des réactions inflammatoires des veines consécutives à une sclérose de varices.

ATTENTION !

DANS QUELS CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT ?

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- à partir du 6^{ème} mois de la grossesse,
- antécédent d'asthme à ce médicament ou à un médicament apparenté, notamment autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine,

- antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène ou à l'acide tiaprofénique, au fenofibrate (médicament destiné à baisser le taux de cholestérol), à un produit solaire ou au parfum,
- antécédent d'allergie à l'un des excipients,
- sur peau lésée, quelle que soit la lésion : lésions suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie.

Pendant le traitement et les deux semaines suivant l'arrêt, ne pas s'exposer au soleil (même voilé), ni aux rayons ultraviolets.



Mises en garde spéciales

Ce médicament est réservé à l'adulte (plus de 15 ans), en l'absence de données chez l'enfant.

L'exposition au soleil (même voilé) ou aux rayons ultraviolets des zones en contact avec le gel peut provoquer des réactions cutanées plus ou moins sévères dites de photosensibilisation. Aussi, il est nécessaire :

1. de protéger les zones traitées par le port d'un vêtement durant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant son arrêt.
2. de procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel afin d'éviter tout contact involontaire avec des zones susceptibles d'être exposées au soleil.

En cas d'apparition d'une réaction anormale de la peau pendant le traitement : **arrêter immédiatement le traitement et avertir votre médecin.**

Respecter les conseils d'utilisation :

- ne jamais appliquer une dose supérieure à celle qui est recommandée (cf. rubrique Posologie),
- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps,
- respecter la fréquence et la durée de traitement préconisées par votre médecin.

Précautions d'emploi

- Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.
- Eviter toute application sous pansement occlusif.

Interactions médicamenteuses et autres interactions

AVERTISSEMENT
AVIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS, IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.



Serment des Apothicaïres

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 mœurs 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.

