

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

soutenue publiquement le 9 mai 2016

par Sarah DKHISSI

**La photosensibilisation médicamenteuse : prise en
charge et conseils à l'officine**

JURY :

Président : Mr Jean-Marc Chillon, Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Membres : Mr Pierre Vanlemmens, Maître de conférence universitaire

Mr Henri Bibaud, Docteur en pharmacie

Remerciements

Au professeur Jean-Marc Chillon pour avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse, pour m'avoir aidée dans la rédaction de mon mémoire et pour votre disponibilité.

A Mr Pierre Vanlemmens pour avoir accepté de faire partie du jury.

A Mr Henri Bibaud pour votre présence dans le jury, pour votre soutien durant la rédaction de cette thèse et pour la confiance que vous m'accordez au quotidien.

A Mme Lamare pour votre soutien et le partage de vos connaissances durant toutes mes années d'études et en particulier lors de mon stage de 6^e année.

A toute l'équipe officinale de la pharmacie du Beffroi à Amiens pour votre gentillesse et avec qui j'apprécie de travailler.

A Mme Pointin et à l'équipe officinale de la pharmacie Pointin à Corbie pour avoir participé à ma formation, pour l'expérience que vous m'avez apportée et pour votre gentillesse.

A mes parents, pour m'avoir toujours soutenue et encouragée durant ces années.

A ma sœur, pour la tendre complicité qui nous unit et pour tous les bons moments passés toutes les deux et ceux à venir.

A Laurianne pour ton amitié et pour tous les moments passés ensemble durant ces 6 années.

Aux familles Grevet et Dkhissi, oncles et tantes, cousins et cousines, pour la confiance et les encouragements qu'ils m'ont témoignés tout au long de mes études.

Introduction

Partie 1 : La peau et le rayonnement solaire

1 La peau	8
1.1 L'épiderme	8
1.1.1 Les kératinocytes.....	9
1.1.2 Les mélanocytes.....	10
1.1.3 Les cellules de Langerhans.....	11
1.1.4 Les cellules de Merkel.....	12
1.2 La jonction dermo-épidermique.....	12
1.3 Le derme	12
1.4 L'hypoderme	12
1.5 Les annexes cutanées	13
1.5.1 Le follicule pilo-sébacé.....	13
1.5.2 Les glandes sudoripares	13
2 Le rayonnement solaire	14
2.1 Le spectre solaire	14
2.2 Les rayonnements UV	16
2.2.1 Composition.....	16
2.2.1.1 Les UVA	16
2.2.1.2 Les UVB	16
2.2.1.3 Les UVC.....	16
2.2.2 Variabilité de la quantité d'UV atteignant la peau.....	17
2.2.2.1 Les saisons	17
2.2.2.2 Les horaires.....	17
2.2.2.3 L'altitude.....	18
2.2.2.4 La latitude	18
2.2.2.5 La nébulosité.....	18
2.2.2.6 La réverbération.....	18
2.2.2.7 La couche d'ozone.....	19
2.3 L'index universel de rayonnement solaire (IUV)	19
3 La peau face au soleil	20
3.1 Le capital solaire.....	20
3.2 La photo-protection naturelle	20
3.2.1 La couche cornée	20
3.2.2 La pilosité.....	21
3.2.3 La mélanine.....	21
3.2.4 Le système de réparation de l'ADN	21
3.2.5 Les anti-radicaux	22
3.3 Les effets du soleil sur la peau.....	22
3.3.1 Les effets bénéfiques.....	22
3.3.1.1 La synthèse de vitamine D	23
3.3.1.2 La photothérapie.....	23
3.3.1.3 L'effet antidépresseur	24
3.3.1.4 La pigmentation et l'épaississement cutané	24
3.3.2 Les effets néfastes	25
3.3.2.1 L'érythème actinique.....	25
3.3.2.2 L'héliodermie.....	26
3.3.2.3 La photo-immunosuppression.....	27
3.3.2.4 Les cancers cutanés	28

Partie 2: La photosensibilisation

1 Aspect général	33
1.1 Définition.....	33
1.2 Réactions photo-chimiques.....	33
1.2.1 La réaction photo-chimique primaire.....	33
1.2.2 La réaction photo-chimique secondaire.....	34
1.2.2.1 La réaction photo-chimique directe.....	35
1.2.2.2 Les réactions de photosensibilisation.....	35
2 Réactions de photosensibilisation	36
2.1 Photo-toxicité.....	36
2.1.1 Définition.....	36
2.1.2 Physiopathologie.....	36
2.1.3 Manifestations cliniques.....	37
2.2 Photo-allergie.....	38
2.2.1 Définition.....	38
2.2.2 Physiopathologie.....	38
2.2.3 Manifestations cliniques.....	39
2.3 Diagnostic et diagnostic différentiel.....	39
2.3.1 Interrogatoire du patient.....	40
2.3.2 Examen clinique.....	40
2.3.3 Examens complémentaires.....	40
2.3.4 Diagnostic différentiel.....	41
3 Les médicaments photosensibilisants	42
3.1 Les photosensibilisants systémiques.....	42
3.1.1 Les fluoroquinolones.....	42
3.1.2 Les cyclines.....	43
3.1.3 L'amoxicilline.....	44
3.1.4 Les sulfamides.....	44
3.1.5 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	44
3.1.6 Les phénothiazines.....	45
3.1.7 Les psychotropes.....	45
3.1.7.1 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.....	45
3.1.7.2 Les antidépresseurs tricycliques.....	46
3.1.7.3 Les benzodiazépines.....	46
3.1.8 L'amiodarone.....	46
3.1.9 Les antifongiques.....	47
3.1.9.1 Le voriconazole.....	47
3.1.9.2 La griséofulvine.....	47
3.1.9.3 La terbinafine.....	47
3.1.10 Les antipaludéens.....	48
3.1.11 Les psoralènes.....	48
3.1.12 Les anti-cancéreux.....	48
3.1.13 Les fibrates.....	49
3.2 Les photosensibilisants topiques.....	49
3.2.1 Les anti-inflammatoires.....	50
3.2.2 Les phénothiazines.....	51
3.2.3 Les anti-acnéiques.....	51
3.2.4 Les antiseptiques et colorants.....	51
3.2.5 Les filtres solaires.....	52

3.2.6	Les Parfums.....	52
Partie 3: La prise en charge et les conseils à l'officine		
1	La déclaration de pharmacovigilance.....	55
1.1	Définition.....	55
1.2	Faire une déclaration.....	55
1.3	Interprétation.....	55
2	Prise en charge d'une photosensibilisation.....	56
2.1	Prise en charge des photo-allergies.....	56
2.2	Prise en charge des photo-toxicités.....	56
3	La photo-protection.....	57
3.1	La photo-protection interne.....	57
3.1.1	La photo-protection médicamenteuse.....	57
3.1.1.1	Caroténoïdes.....	57
3.1.1.2	Antipaludéens de synthèse.....	58
3.1.1.3	Acide para-aminobenzoïque.....	58
3.1.1.4	Immunosuppresseurs.....	58
3.1.2	La photo-protection anti-radicalaire.....	59
3.2	La photo-protection externe.....	59
3.2.1	La photo-protection vestimentaire.....	59
3.2.2	Les produits de protection solaire.....	61
3.2.2.1	Les filtres chimiques.....	61
3.2.2.2	Les écrans minéraux.....	62
3.2.2.3	Le Facteur de Protection Solaire.....	64
4	Les conseils à l'officine.....	64
4.1	Les règles de prévention concernant l'exposition solaire.....	65
4.2	Prévenir les photosensibilisations.....	66
4.3	Conseils en cas de coups de soleil.....	67

Introduction

Le soleil est indispensable à la vie sur Terre. Avec le développement des voyages et la mode du bronzage, des millions d'individus s'exposent au rayonnement UV chaque jour. Ce rayonnement induit sur notre organisme des effets bénéfiques comme la synthèse de la vitamine D ou l'effet antidépresseur. Néanmoins, l'exposition solaire n'est pas sans risque pour notre organisme. En effet, les effets néfastes sur notre peau sont nombreux et parfois graves. Il est nécessaire de connaître la structure de la peau pour les comprendre. L'implication du rayonnement ultraviolet dans la survenue des cancers cutanés n'est plus à prouver.

Des interactions sont possibles entre le soleil et les médicaments. Ainsi, la prise de certains médicaments associée à une exposition au rayonnement solaire peut provoquer des réactions cutanées portant le nom de photosensibilisations médicamenteuses. Différents mécanismes sont impliqués. Ces réactions nécessitent une prise en charge adaptée.

Le pharmacien d'officine est en première ligne pour dispenser les conseils de prévention concernant l'exposition solaire. Des mesures de photo-protection doivent être prises pour limiter les effets néfastes mais aussi pour éviter d'éventuelles réactions de photosensibilisation. Des produits de protection solaire adaptés au patient doivent être proposés.

Après avoir exposé les données essentielles concernant la physiologie de la peau et le rayonnement solaire, l'objectif sera de comprendre le mécanisme de photosensibilisation et de montrer que cette réaction pourrait être évitée dans de nombreux cas grâce à une prescription adaptée et aux conseils du pharmacien d'officine.

Partie 1 :

La peau et le rayonnement solaire

1 La peau

La peau constitue l'enveloppe extérieure du corps. Elle est donc en contact direct avec les rayons émis par le soleil. C'est l'organe humain le plus lourd (environ 3,5 kg) et le plus important en surface (1,80m² pour un adulte de 75 kg). Son rôle principal est de protéger contre les agressions extérieures (micro-organismes, substances chimiques, ultraviolets). Elle est également impliquée dans d'autres fonctions : métabolique, sensorielle, thermorégulation et échanges. (1)

Constituée de 2000 milliards de cellules, la peau est divisée en quatre couches qui lui confèrent souplesse et résistance (Figure 1) :

- l'épiderme, couche la plus superficielle ;
- la jonction dermo-épidermique ;
- le derme, couche intermédiaire ;
- l'hypoderme, couche la plus profonde de la peau.

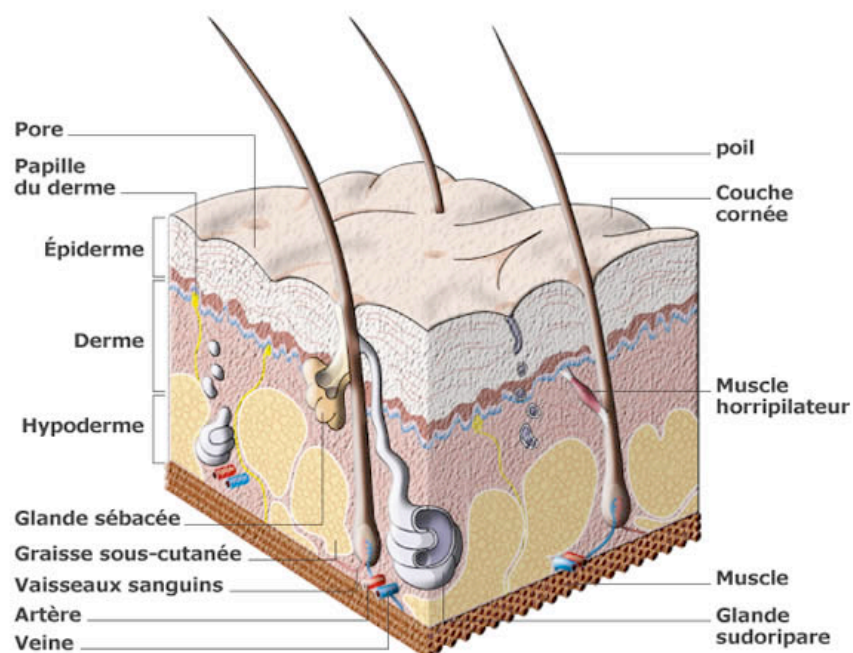


Figure 1 : Structure de la peau (1)

1.1 L'épiderme

Il est en contact avec l'extérieur. C'est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé non vascularisé, seulement alimenté par diffusion depuis le derme. Il est en

renouvellement constant. Il est constitué de 4 types de cellules : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. (1)

1.1.1 Les kératinocytes

Ils constituent les cellules principales de l'épiderme (environ 90%). Ils se répartissent dans quatre couches de la profondeur vers la surface dans lesquelles ils se différencient progressivement. C'est la kératinisation.

- Dans la couche basale, les kératinocytes sont des cellules cylindriques, au cytoplasme et au noyau allongé, en contact direct avec la jonction dermo-épidermique. Ils ont un rôle d'ancrage, d'échange et de renouvellement cellulaire (intense activité mitotique).
- Au niveau de la couche épineuse, les kératinocytes deviennent polygonaux. Leur noyau s'arrondit. Des prolongements cytoplasmiques en épine, appelés desmosomes, assurent la cohésion de ces cellules, créant ainsi une grande résistance mécanique. Des tonofilaments, précurseurs de la kératine fibreuse sont présents dans le cytoplasme.
- La couche granuleuse est constituée de kératinocytes aplatis présentant dans leur cytoplasme des granulations basophiles : kératohyalines et kératinosomes (granulations plus petites).
- Au niveau de la couche cornée, les kératinocytes sont des cellules très plates, sans noyau ni organelle. Ils sont maintenant appelés cornéocytes, cellules à part entière reliées entre elles par un ciment intercellulaire lipidique déversé par les granulations de la couche granuleuse. Cette couche empêche la perte hydrique, la pénétration du rayonnement ultraviolet (UV) et assure une protection mécanique. L'épaisseur de cette couche varie selon les régions du corps, elle est maximale au niveau des mains et des pieds, infime au niveau des paupières.

Ce processus de kératinisation dure normalement trois semaines mais dans certaines pathologies ce temps est raccourci. C'est le cas par exemple du psoriasis. (2, 3)

1.1.2 Les mélanocytes

Ils représentent 10% de la population cellulaire de l'épiderme. Ces grandes cellules dendritiques, situées dans la couche basale, se répartissent sur le visage, le tronc, les muqueuses, l'iris et les follicules pileux. (1)

Ils s'intercalent entre les kératinocytes de la couche basale avec lesquelles ils constituent des unités de mélanisation épidermiques. Une unité regroupe un mélanocyte qui synthétise la mélanine dans des mélanosomes (organites spécialisés riches en mélanine) et 40 kératinocytes qui reçoivent la mélanine du mélanocyte (Figure 2).

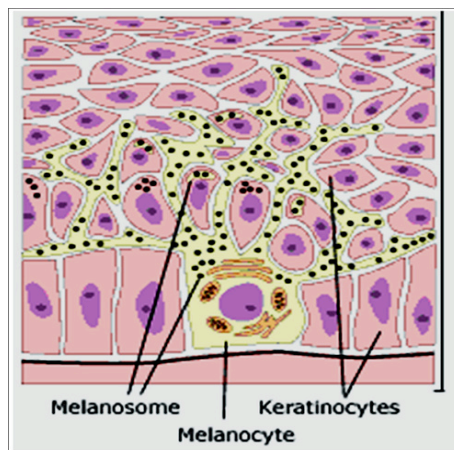


Figure 2 : Unité épidermique de mélanisation (4)

Les mélanines sont des polymères de radicaux phénols. Il existe deux familles de mélanines :

- les eumélanines qui sont des pigments bruns-noirs ayant un rôle photoprotecteur en neutralisant les radicaux libres formés sous l'action des UV ;
- les phéomélanines qui sont des pigments jaunes-rouges carcinogènes sous l'action des radiations lumineuses. (2)

La synthèse de mélanine se fait dans les mélanosomes des mélanocytes à partir d'un acide aminé, la tyrosine et d'une enzyme, la tyrosinase. La tyrosine est hydroxylée par la tyrosinase en DOPA puis en dopa quinone. L'incorporation de composés riches en soufre à la dopaquinone conduit à la synthèse des phéomélanines. En l'absence de composés riches en soufre la dopaquinone subit une série de réactions d'oxydation, cyclisation et polymérisation conduisant à la synthèse des eumélanines. Les mélanines

sont responsables de la pigmentation constitutive et de la pigmentation facultative (bronzage). (2)

La proportion eumélanines/phéomélanines est propre à chaque individu et détermine le phototype cutané. Il existe 6 phototypes cutanés qui dépendent de la pigmentation constitutive et de la notion de coup de soleil acquis sous l'effet des rayonnements UV (Tableau 1). Le phototype ne dépend pas de la densité en mélanocytes. (3)

Tableau 1 : Phototypes cutanés (5)

Phototype	Couleur de la peau, des cheveux et des yeux	Réaction au soleil
I	Peau très claire avec taches de rousseur Cheveux blonds ou roux Yeux clairs	Ne bronze pas Coups de soleil systématiques
II	Peau très claire Taches de rousseur au soleil Cheveux châtain ou blonds Yeux clairs	Bronze difficilement Coups de soleil fréquents
III	Peau claire Cheveux châtain ou blonds	Bronze progressivement Coups de soleil occasionnels
IV	Peau mate Cheveux châtain ou bruns Yeux foncés	Bronze bien Coups de soleil peu fréquents
V	Peau foncée Cheveux foncés Yeux foncés	Bronze facilement Coups de soleil rares
VI	Peau noire Cheveux foncés Yeux foncés	Jamais de coups de soleil

1.1.3 Les cellules de Langerhans

Elles constituent 4% de la population cellulaire épidermique. Elles sont produites au niveau des organes hématopoïétiques puis migrent au niveau de la couche épineuse de l'épiderme. Ces cellules dendritiques vont présenter des antigènes aux lymphocytes ganglionnaires assurant ainsi la protection de l'organisme vis à vis d'antigènes ayant franchi la barrière cornée. Leur densité diminue chez les sujets âgés et au niveau des zones exposées au soleil. L'exposition aux rayons UV intenses a un effet immunosuppresseur car il y a inhibition de l'action de ces cellules. (3, 6)

1.1.4 Les cellules de Merkel

Ce sont des cellules neuroendocrines situées entre les kératinocytes basaux. Étant au contact des terminaisons nerveuses elles jouent le rôle de mécanorécepteur et permettent ainsi la sensation tactile fine. (2)

1.2 La jonction dermo-épidermique

C'est une membrane basale qui permet l'adhésion de l'épiderme sur le derme. Sa structure est complexe. Elle apparaît comme une ligne ondulée où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites « crêtes épidermiques » et les saillies du derme dans l'épiderme dites « papilles dermiques ». Sa fonction est de soutenir les tissus et d'assurer les échanges entre le derme et l'épiderme. (3)

1.3 Le derme

C'est la couche essentielle de la peau. C'est un tissu conjonctif dense richement vascularisé et innervé, plus épais que l'épiderme. Son épaisseur varie en fonction de la région du corps (maximale dans le dos, minimale sur les paupières). Sa vascularisation lui permet d'apporter à l'épiderme les nutriments et l'énergie dont il a besoin. De plus, il joue un rôle important de thermorégulation.

Il y est retrouvé principalement une matrice extracellulaire ainsi que des fibroblastes responsables de la production de fibres protéiques tels que l'élastine et le collagène assurant sa résistance, son extensibilité et son élasticité. Des macrophages, des mastocytes, des cellules de Langerhans et des dendrocytes sont également présents. La matrice est constituée principalement de protéoglycanes, de glycoprotéines de structure, de fibres de collagène et d'élastine. (1, 3, 7)

1.4 L'hypoderme

L'hypoderme ou tissu sous cutané est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé et innervé. Il sépare le derme des organes, muscles et os sous jacents. Il est absent au niveau des paupières ou des oreilles alors qu'il est épais au niveau des cuisses ou des fesses. Il s'invagine dans le derme auquel il est rattaché par des fibres de collagène et d'élastine. Il est riche en adipocytes et en fibroblastes. Grâce aux triglycérides contenus

dans les adipocytes il constitue une réserve d'énergie pour le corps. Il participe passivement à la thermorégulation puisque la graisse est un isolant thermique. Il protège également l'organisme des chocs physiques. (7)

1.5 Les annexes cutanées

Différentes structures appelées annexes cutanées sont implantées dans le derme : follicules pilo-sébacés, glandes sudoripares éccrines et apocrines.

1.5.1 Le follicule pilo-sébacé

Il comprend :

- le follicule pileux qui présente à sa base le bulbe, la racine du poil ;
- la tige du poil constituée de fibres de kératine ;
- le muscle arecteur rattaché au follicule pileux ;
- et les glandes sébacées.

Il constitue une invagination de l'épiderme dans le derme.

Les glandes sébacées sont des glandes exocrines alvéolaires de type holocrine c'est à dire qu'elles se désintègrent et déversent leur produit de sécrétion, le sébum. Le sébum produit, déversé dans le follicule pileux va s'écouler à la surface de la peau et le long de la tige pileuse.

Le follicule pilo-sébacé est présent sur toute la surface de la peau à l'exception de la paume des mains, de la plante des pieds, des lèvres et des paupières qui en sont dépourvus. Les poils ont un rôle de réflexion des UV. (1, 2, 7)

1.5.2 Les glandes sudoripares

Elles sont de deux types : les glandes sudoripares éccrines et les glandes sudoripares apocrines.

Les glandes sudoripares éccrines prédominent au niveau du thorax, du front et au niveau palmoplantaire. Ces glandes en tube unique sont situées dans le derme profond ou l'hypoderme. Le canal excréteur s'ouvre par un pore sudoral et déverse directement à la surface de la peau la sueur qui est composée d'eau à 99% et d'autres substances

(urée, sels minéraux, acides organiques). La sueur joue un rôle important dans la thermorégulation.

Les glandes sudoripares apocrines se retrouvent au niveau des creux axillaires, de la région anogénitale, des conduits auditifs externes, des paupières et des seins. Elles sont plus profondes et plus volumineuses. La sueur produite n'est pas déversée directement à la surface de la peau mais dans le follicule pileux, en aval de la glande sébacée. La sueur produite par les glandes sudoripares apocrines est plus épaisse, plus riche en lipides et devient odorante par oxydation des lipides à la surface de la peau. (1, 2, 7)

2 Le rayonnement solaire

Le soleil, situé à 149 millions de kilomètres est l'étoile la plus proche de notre planète. Le rayonnement solaire est constitué de plusieurs types de rayons électromagnétiques formés de particules élémentaires, de masse et de charge nulle, appelées photons. Certains de ces rayons sont filtrés ou arrêtés par l'atmosphère ou les nuages alors que d'autres ne le sont pas. (8)

2.1 Le spectre solaire

Le rayonnement solaire comprend :

- les rayons cosmiques de longueur d'onde inférieure à 10^{-14} m ;
- les rayons gamma de 10^{-14} m à 10^{-12} m ;
- les rayons X de 10^{-12} m à 10^{-8} m ;
- l'ultraviolet (UV) de 10^{-8} m à $4 \cdot 10^{-7}$ m ;
- le visible de $4 \cdot 10^{-7}$ m à $8 \cdot 10^{-7}$ m ;
- l'infrarouge (IR) de $8 \cdot 10^{-7}$ m à 10^{-3} m ;
- les ondes radio de longueur d'onde supérieure à 10^{-3} m (Figure 3). (9)

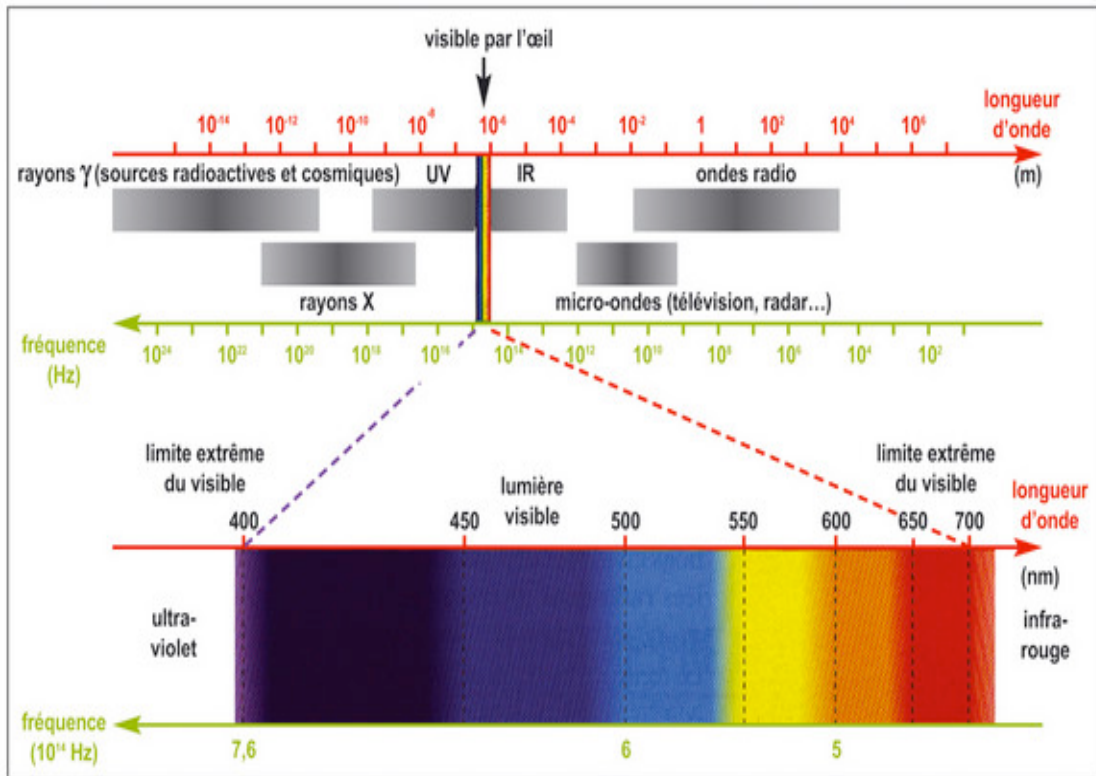


Figure 3 : Spectre solaire (10)

Les photons possèdent une énergie qui est déterminée par la relation de Planck :

$E=hc/\lambda$ avec :

E : énergie du photon

h : constante de Planck= $6,626 \cdot 10^{-34}$ J.s

c : vitesse de la lumière dans le vide= $3 \cdot 10^8$ m.s⁻¹

λ : longueur d'onde du rayonnement en m

L'énergie des photons est donc inversement proportionnelle à leur longueur d'onde. Les radiations dont les longueurs d'onde sont les plus courtes (rayons cosmiques, rayon gamma et rayons X) sont les plus agressives car elles peuvent « ioniser » les atomes de la matière qu'elles traversent. Ces radiations sont appelées radiations ionisantes.

Ces radiations de longueurs d'onde les plus courtes n'atteignent pas la surface de la Terre tout comme les radiations de très grandes longueurs d'onde. Au niveau du sol, le rayonnement solaire se répartit en 50% d'IR, 40% de rayons visibles et 10% d'UV. (8,11)

- Les IR, invisibles, ont pour rôle principal de chauffer la matière qu'ils atteignent.

- La lumière visible est celle perçue par l'œil humain. Elle se compose de multiples couleurs allant du violet au rouge. Elle est inoffensive. (8)
- Les UV sont biologiquement très actifs et donc potentiellement nocifs pour la peau. Le spectre UV réunit les photons dont la longueur d'onde est comprise entre 200 et 400 nm. Ils sont divisés en trois catégories :
 - les UVA de 320 à 400 nm ;
 - les UVB de 280 à 320 nm ;
 - les UVC de 190 à 280 nm.

Plus le rayonnement UV a une longueur d'onde longue, moins il est nocif mais plus il a un pouvoir de pénétration cutanée important. (11)

2.2 Les rayonnements UV

2.2.1 Composition

2.2.1.1 Les UVA

Ils représentent 98% du rayonnement UV. Ils traversent l'épiderme de telle sorte que 40% d'entre eux atteignent le derme. Ils traversent aussi le verre. Ils sont responsables de la pigmentation immédiate de la peau. Ils favorisent le vieillissement de la peau, aussi appelé héliodermie et le développement des cancers cutanés. Ils ne provoquent pas de brûlures.

2.2.1.2 Les UVB

Seuls 2% des UVB atteignent la Terre. Ils sont arrêtés par le verre et la couche cornée. Ainsi, seulement 10% d'entre eux atteignent le derme. Ils ont une activité biologique importante. Ils sont responsables des coups de soleil, de l'épaississement de la peau, du bronzage et ont aussi un rôle dans le développement des cancers de la peau en provoquant des dommages directs sur l'ADN des cellules de la peau.

2.2.1.3 Les UVC

Ils sont les plus nocifs. Ils sont absorbés par la couche d'ozone et ils n'atteignent donc pas le sol terrestre. Cependant, la dégradation progressive de la couche d'ozone altère sa capacité à filtrer le rayonnement UV. (8, 11)

Ce sont donc les UVA qui pénètrent le plus profondément dans la peau. Ils pourront alors interagir avec des molécules situées dans le derme et être responsables de la photosensibilisation (Figure 4).

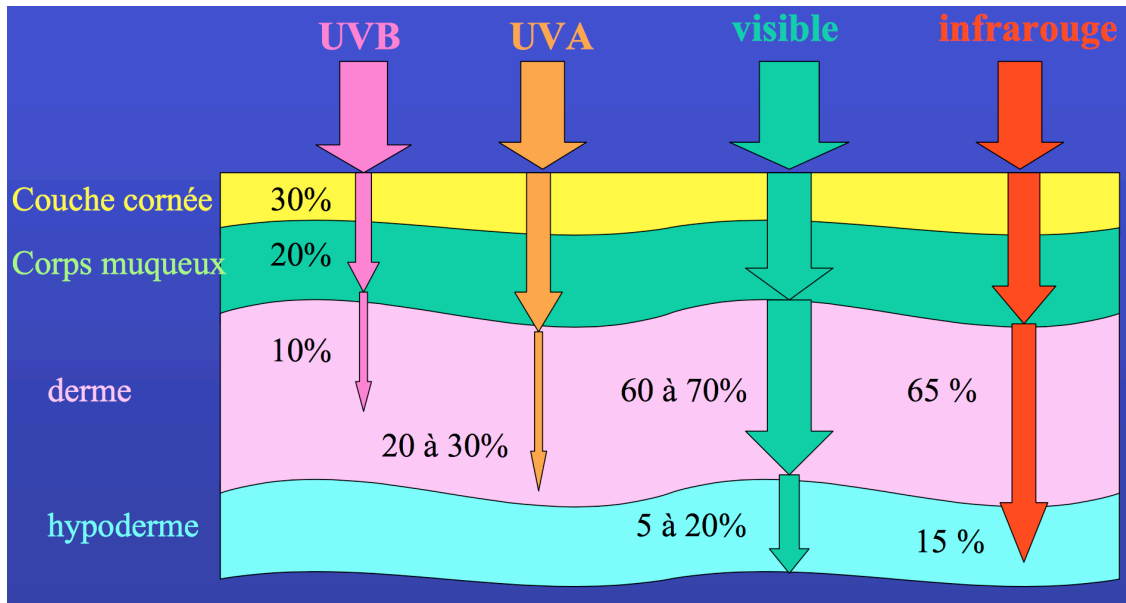


Figure 4 : Pénétration de la lumière dans la peau normale (13)

2.2.2 Variabilité de la quantité d'UV atteignant la peau

La quantité d'UV reçue par la peau varie en fonction de divers facteurs environnementaux.

2.2.2.1 Les saisons

L'inclinaison de l'axe de rotation de la Terre et donc la distance du soleil à la Terre varie en fonction des saisons. En hiver, le rayonnement solaire atteint l'hémisphère nord de manière oblique et en parcourant une distance plus importante dans l'atmosphère. L'énergie solaire reçue est donc moins importante que durant l'été.

2.2.2.2 Les horaires

Entre 12h et 16h, le soleil atteint son point le plus élevé dans le ciel. L'épaisseur moins importante de l'atmosphère et de l'ozone entraîne une moindre filtration des UV traversés que lorsque le soleil est plus bas dans l'horizon.

2.2.2.3 L'altitude

En altitude, la distance parcourue par les UV pour atteindre la surface terrestre est moins importante. La quantité d'UV est donc plus importante. Ainsi, le rayonnement s'intensifie tous les 300m d'altitude.

2.2.2.4 La latitude

Lorsque le rayonnement est vertical, l'absorption atmosphérique diminue et l'intensité du rayonnement UV est plus importante. Ceci explique l'ensoleillement maximal dans les régions tropicales et minimal dans les zones polaires.

2.2.2.5 La nébulosité

La couverture nuageuse atténue d'avantage les IR que les UV ce qui diminue la sensation de chaleur ressentie et peut entrainer une surexposition solaire. La quantité d'UV filtrés par les nuages varie en fonction de leur nature. Un gros nuage sombre de basse altitude peut filtrer jusqu'à 80% des rayons UV alors qu'un léger voile nuageux de haute altitude peut laisser passer jusqu'à 90% d'UV.

2.2.2.6 La réverbération

L'intensité du rayonnement réfléchi varie en fonction de la nature du sol. Ainsi, la neige peut réfléchir jusqu'à 90% du rayonnement (Tableau 2). C'est à cause de la réflexion qu'un parasol à la plage n'est pas une protection suffisante. (11, 12)

Tableau 2 : Réflexion des UV selon la nature du sol (12)

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

2.2.2.7 La couche d'ozone

C'est le filtre solaire de la stratosphère. Son épaisseur varie selon la latitude et les saisons. L'ozone qui la compose est un gaz dont la molécule est constituée de 3 atomes d'oxygène. Il est formé par l'action des UV sur le dioxygène produit par les végétaux qui se rompt en deux atomes d'oxygène qui vont chacun s'associer à une molécule d'O₂ (Figure 5). (11, 12)

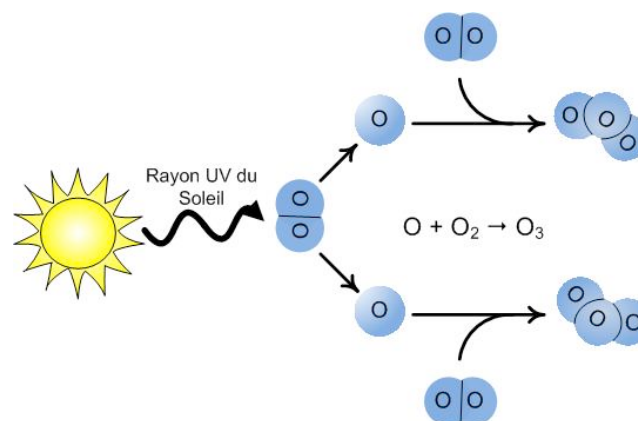







Figure 5 : Formation de l'ozone (15)

2.3 L'index universel de rayonnement solaire (IUV)

Pour informer les populations des risques cutanés de l'exposition solaire, une échelle universelle, l'indice de rayonnement solaire, a été créée. Il exprime la puissance érythémale du rayonnement UV du soleil mesurée en watts par mètre carré et multipliée par 40. Plus il est élevé, plus le risque de lésions cutanées et oculaires est important. La valeur exprimée est la valeur maximale atteinte par temps clair pour une journée donnée au cours des heures qui précèdent ou suivent le midi solaire (14h en France). C'est un outil de sensibilisation du public relayé durant l'été à la télévision, à la radio et dans les journaux. Il s'accompagne d'un message de protection solaire (Tableau 3). (14, 16)

Tableau 3 : Index UV (17)

Représentation	Intensité du rayonnement	Protection
	faible	Protection non nécessaire
	moyenne	Protection nécessaire : chapeau, t-shirt, lunettes de soleil, crème solaire
	élevée	Protection nécessaire : chapeau, t-shirt, lunettes de soleil, crème solaire
	très élevée	Protection supplémentaire nécessaire : éviter, si possible, tout séjour en plein air
	extrême	Protection supplémentaire nécessaire : éviter, si possible, tout séjour en plein air

3 La peau face au soleil

3.1 Le capital solaire

Dès la naissance, chaque individu présente une capacité personnelle d'adaptation au soleil. Ce capital solaire varie en fonction du phototype et de l'exposition solaire. Plus le phototype est clair, plus le capital est réduit. Lorsque la capacité d'adaptation sera épuisée, après de multiples expositions solaires, les premiers dommages cutanés apparaîtront entraînant un photo-vieillessement puis des cancers. (18, 19)

3.2 La photo-protection naturelle

Des systèmes naturels de défense sont présents au niveau de la peau pour faire face aux agressions du soleil.

3.2.1 La couche cornée

Grâce à sa composition, la couche cornée présente un rôle photo-protecteur. En effet, un érythème actinique (plus couramment appelé coup de soleil) est rarement observé au niveau des zones hyperkératosiques. Cette action photo-protectrice s'explique par trois mécanismes : la réflexion (principalement des photons du visible et de l'IR) ainsi que la diffusion et l'absorption par la kératine (en majorité des UVB) (Figure 6). (20)

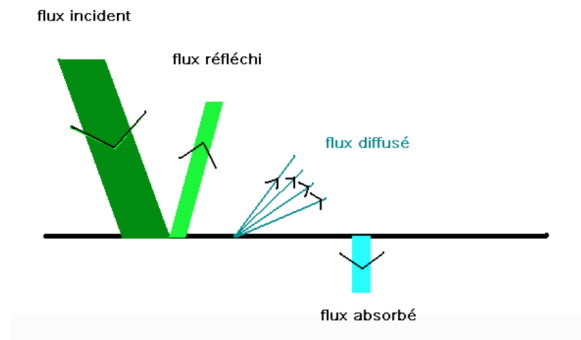


Figure 6 : Flux optiques sur une surface opaque (20)

3.2.2 La pilosité

Les cheveux et les poils constituent la première barrière que les UV doivent traverser avant d'atteindre l'épiderme. Ils agissent par absorption, réflexion et diffusion du rayonnement (Figure 6). C'est pourquoi, la calvitie précoce expose à un risque plus important de kératose et de carcinome. (1)

3.2.3 La mélanine

Elle protège par trois mécanismes :

- elle entraîne une diffusion du rayonnement ;
- elle absorbe 90% des UV qui franchissent la couche cornée ;
- elle capte les radicaux libres formés dans les cellules par les UV.

Selon le type de mélanine le pouvoir photo-protecteur est différent. Pour les eumélanines il est 1000 fois supérieur à celui des phaeomélanines. (21)

3.2.4 Le système de réparation de l'ADN

Seuls les rayonnements absorbés seront à l'origine de lésions cutanées, induites par des réactions photo-chimiques. Ainsi, les UVA peuvent entraîner des réactions photo-oxydatives induisant la formation d'Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO). Ce sont des espèces chimiques très agressives pour les bases puriques de l'ADN, les lipides et les protéines riches en soufre. Il s'agit par exemple du peroxyde d'hydrogène, de l'anion superoxyde, de l'oxygène singulet et du radical hydroxyle.

Les UVB agissent directement sur l'ADN et forment des photo-produits pouvant engendrer des mutations.

Cependant, des systèmes de réparation existent et permettent de maintenir l'intégrité des cellules. Parmi eux trois sont principalement impliqués dans la réparation des lésions induites par les UV :

- la réparation par excision de nucléotides (NER) implique des hélicases, des exonucléases et des endonucléases, enzymes qui vont éliminer un fragment simple brin de 24 à 32 nucléotides ;
- la réparation des mésappariements (MMR) fait intervenir quatre protéines formant un tétramère qui va digérer le brin d'ADN contenant l'erreur ;
- la réparation par excision de base (BER) permet de réparer l'ADN en éliminant la base grâce à des ADN glycosylases.

Ces systèmes sont altérés dans certaines dermatoses génétiques avec photosensibilité. (21, 22)

3.2.5 Les anti-radicaux

La peau présente plusieurs systèmes indispensables de défense anti-radicalaire. Ces systèmes comprennent :

- des enzymes anti-oxydantes : superoxyde dismutase, catalase et peroxydase ;
- des piègeurs d'ERO : vitamines E et C, bêta-carotène, acides aminés soufrés, glutathion, acide urique.

En cas d'exposition prolongée et excessive aux UV et donc d'une production accrue d'ERO, ces systèmes sont saturés ce qui se traduit par une altération des structures cutanées. (21)

3.3 Les effets du soleil sur la peau

L'exposition de la peau au soleil a des effets bénéfiques mais les nombreux effets néfastes ne sont pas à négliger.

3.3.1 Les effets bénéfiques

Le soleil est nécessaire pour la synthèse de la vitamine D. Il est aussi utilisé comme thérapie en dermatologie et en psychiatrie.

3.3.1.1 La synthèse de vitamine D

L'irradiation de la peau par le rayonnement UVB permet la synthèse de la vitamine D, vitamine nécessaire à l'absorption du calcium et à l'homéostasie osseuse. En effet, sous l'action des UV, le 7-déhydrocholesterol, présent dans les kératinocytes, est oxydé en pré-vitamine D3 puis en cholécalficérol (vitamine D3). Celle-ci va ensuite être hydroxylée par le foie en (25)-hydroxycholécalficérol puis par le rein en (1,25)-dihydroxycholécalficérol, forme active de la vitamine D. On estime qu'une exposition solaire de 5 à 30 minutes du visage, des bras et des jambes, deux à trois fois par semaine permet une synthèse suffisante de vitamine D. (23, 24)

3.3.1.2 La photothérapie

Pour traiter certaines dermatoses, les UV peuvent être utilisés, c'est la photothérapie. Cette thérapie a des effets antiprolifératif et immunomodulateur. Il existe deux types de photothérapie: l'UVB-thérapie et la PUVA-thérapie. La PUVA-thérapie consiste en l'association des UVA et d'un médicament photosensibilisant (mécanisme détaillé après) le méthoxypsoralène (Méladinine®), pris 2 heures environ avant chaque séance. Elle est efficace pour traiter le psoriasis sévère, le parapsoriasis en plaque ou encore le mycosis fongoïde. L'UVB-thérapie ne nécessite pas la prise de médicament. Elle est le plus souvent prescrite dans le psoriasis peu épais, le parapsoriasis en gouttes, le vitiligo, la dermatite atopique et la lucite idiopathique. Elle est privilégiée chez les femmes enceintes, les enfants et les adolescents. Dans les 2 cas, le traitement est personnalisé, et il faut compter 3 séances par semaine. Pour obtenir les premiers résultats, 15 à 25 séances seront nécessaires pour la PUVA-thérapie et 20 à 40 pour l'UVB-thérapie.

Le psoriasis, maladie inflammatoire non contagieuse s'explique par une prolifération trop rapide des kératinocytes. Une étude réalisée de 2001 à 2008 au CHU de Nancy (27) a prouvé les effets bénéfiques de ces techniques sur le psoriasis mais a aussi mis en avant des différences entre les 2. En effet, la PUVA-thérapie est plus contraignante que l'UVB-thérapie du fait surtout de la prise d'un médicament pouvant entraîner nausées et vomissements. Il faut aussi signaler les effets secondaires de ces thérapies que sont l'érythème et la brûlure au premier degré. Pour les deux, le risque de cataracte précoce et de cancer n'est pas à négliger non plus. C'est pourquoi, une estimation du rapport

bénéfices/risques est nécessaire avant de prescrire une photothérapie. Une protection oculaire et une protection des organes génitaux sont indispensables.

Certains traitements peuvent être associés pour diminuer les effets secondaires et augmenter l'efficacité tels que le décapage des lésions ou la prise d'acitrétine avec la PUVA-thérapie. Notons que la balnéo PUVA-thérapie est aussi un moyen d'éviter certains effets secondaires. (23, 25, 26, 27)

3.3.1.3 L'effet antidépresseur

La lumière est importante pour la sécrétion de certaines hormones. Les rayons lumineux qui pénètrent la rétine, deviennent des signaux électriques qui vont stimuler en particulier une glande du cerveau, l'épiphyse. Des neurotransmetteurs vont aussi être sécrétés. C'est le cas de la sérotonine qui intervient dans la régulation de l'humeur et la production de mélatonine. Normalement, chez un individu sain la mélatonine n'est pas sécrétée le jour. Sa sécrétion augmente 2 à 3h avant l'heure habituelle du coucher puis un pic est atteint entre 2h et 4h du matin puis la sécrétion diminue jusqu'au réveil. Une forte luminosité diminue le risque de dépression. En effet, la dépression saisonnière est liée à un déficit en lumière et se manifeste le plus souvent en automne ou en hiver quand la luminosité diminue fortement. Elle se caractérise par une perte d'énergie et un moral plus fragile. Dans la dépression saisonnière la sécrétion de mélatonine est plus tardive et la sensibilité rétinienne à la lumière est réduite. Pour pallier ceci, la luminothérapie peut être envisagée. Elle consiste à s'exposer tous les matins à une lumière artificielle blanche à large spectre (sans IR et sans UV) de 10000 lux située à environ 30 cm pendant 30 minutes. Les premiers résultats apparaissent après 7 à 10 jours. Une rémission est observée chez 53 à 79% des patients traités. Elle présente peu d'effets secondaires. (28)

3.3.1.4 La pigmentation et l'épaississement cutané

Les UVB entraînent la synthèse de la mélanine, ils sont responsables de la pigmentation cutanée qui apparaît 24 à 72h après l'exposition et qui va persister plusieurs semaines. Ils favorisent aussi la différenciation des kératinocytes. Ainsi, ces cellules se multiplient dans la couche basale de l'épiderme en 48 heures environ, entraînant un épaississement de la couche cornée et une protection de la peau contre des expositions futures au soleil.

L'épaisseur de la peau peut doubler. Le retour à la normale se fait par desquamation des cellules de la couche cornée. (23)

3.3.2 Les effets néfastes

Les effets néfastes dus à l'exposition solaire sont nombreux.

3.3.2.1 L'érythème actinique

Le coup de soleil ou érythème actinique est une inflammation aiguë de la peau. Il est la conséquence d'une surexposition au soleil et surtout aux UVB qui interviennent 1000 fois plus dans le coup de soleil que les UVA. Son intensité est maximale 24 heures après l'exposition. Il est possible de classer les coups de soleil selon leurs effets visibles sur la peau :

- Le premier degré correspond à un érythème superficiel, rosé qui va durer de 1 à 2 jours et qui n'entraînera qu'une desquamation fine et rapide ;
- Le second degré superficiel s'applique à une brûlure superficielle, rouge vif, avec l'apparition d'ampoules, dues à une collection de liquide clair, appelées phlyctènes prédisant une desquamation fine et rapide. Ce type d'érythème peut durer de 2 à 3 jours ;
- Le second degré profond décrit une brûlure profonde violine avec œdèmes puis phlyctènes et desquamation en lambeau. Il peut durer 4 jours ;
- Le troisième degré s'utilise pour décrire une brûlure cyanique, mauve ou bleutée avec phlyctènes importantes qui s'accompagne souvent de fièvre et de malaises.

L'érythème est provoqué par les UVB qui vont détériorer les vaisseaux dermiques et les kératinocytes. Un processus inflammatoire est déclenché pour éliminer les cellules lésées. Il y a sécrétion de médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines qui vont entraîner une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité des vaisseaux induisant alors rougeur, chaleur et œdème (Figure 7). (29, 30)

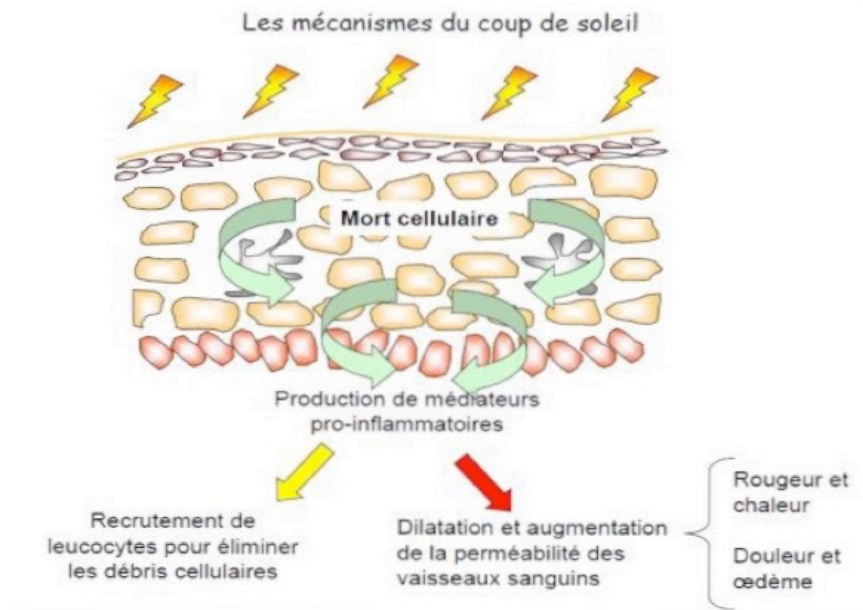


Figure 7 : Les mécanismes du coup de soleil (30)

La Dose Erythémale Minimale (DEM) est un outil dosimétrique clinique qui définit la plus petite dose de rayonnement UV induisant un érythème. Elle s'exprime en mJ.cm^{-2} et varie suivant le phototype de l'individu. Plus celui-ci est élevé plus la DEM est grande. Les DEM cumulées définiront les risques carcinogènes à long terme. (29)

3.3.2.2 L'héliodermie

Les UV sont des facteurs exogènes qui peuvent induire le vieillissement prématuré de la peau, aussi appelé héliodermie. En effet, les UVB qui atteignent l'épiderme, vont léser l'ADN et entraîner une modification des cellules de la peau (comme les kératinocytes). Quant aux UVA, non seulement ils affectent l'épiderme mais aussi le derme et ils vont créer des dommages au niveau des cellules épidermiques, du collagène, de l'élastine et des vaisseaux sanguins. En particulier, des mécanismes moléculaires du vieillissement sont modifiés : modification du génome et de son expression, stress oxydant, altérations des systèmes de réparation cellulaires. Tout ceci entraîne une dérégulation de l'homéostasie intracellulaire et extracellulaire qui à son tour engendre le photo-vieillessement cutané. Ainsi l'exposition aux UV entraîne une augmentation de l'activité de certaines enzymes, les métallo-protéinases, qui vont favoriser l'apparition de rides en altérant la production de collagène.

Ce vieillissement peut affecter aussi bien les hommes que les femmes et peut apparaître dès l'adolescence même s'il augmente avec l'âge. Les phototypes clairs sont les plus

sensibles même si les phototypes foncés ne sont pas épargnés. En fait, le phototype va jouer sur la forme du photo-vieillissement plus que sur son intensité. Les zones principalement affectées sont le visage et le dos des mains (Figure 8). (23,31)

Ce photo-vieillissement se déclare par l'apparition de rides et de télangiectasies sur le nez, les joues et le cou correspondant à la dilatation de petits vaisseaux cutanés. Il se manifeste aussi par l'accumulation de tissu élastique dystrophique et la synthèse d'une matrice extracellulaire anormale aussi appelée élastose surtout au niveau du cou. De plus, une pigmentation irrégulière avec des taches plus ou moins pigmentées aussi appelées lentigos actiniques apparaît. Elles sont la conséquence d'une maturation anormale des kératinocytes, de leur desquamation retardée au niveau de la couche cornée et d'une désorganisation des mélanocytes. Enfin, une kératose actinique peut apparaître se caractérisant par une peau rugueuse avec parfois des lésions crouteuses. Elle peut évoluer en lésion cancéreuse. (23,31)

Il demeure néanmoins complexe de détecter un photo-vieillissement car souvent il se manifeste en même temps que le vieillissement chronologique. Aujourd'hui, certains appareils sont capables de dépister les premiers symptômes du vieillissement de la peau en mesurant son élasticité et la variation d'épaisseur des rides et de la peau. (23, 31)



Figure 8 : Conséquences du photo-vieillissement (12)

3.3.2.3 La photo-immunosuppression

L'exposition solaire diminue le nombre de cellules de Langerhans et modifie leur capacité de présentation antigénique aux lymphocytes T entraînant alors une baisse de

l'immunité cutanée appelée photo-immunosuppression. De plus, les UV stimulent au niveau de l'épiderme la production de substances immuno-dépressives comme les cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes. Enfin, un photo-récepteur de la couche cornée, l'acide trans-urocanique est photo-isomérisé en acide cis-urocanique pouvant être impliqué dans l'activité des lymphocytes T-régulateurs. (32)

3.3.2.4 Les cancers cutanés

Les rayonnements UV sont impliqués dans la majorité des cancers cutanés. En effet, ils provoquent des dommages de l'ADN et une peroxydation lipidique. Ils sont responsables de mutations de la protéine P53, habituellement impliquée dans la régulation et la normalisation du cycle cellulaire. Il s'en suit l'apparition de cellules hyperprolifératives et d'une hyperplasie épidermique. (33) Les deux principaux cancers de la peau sont le carcinome épithélial et le mélanome.

- Le carcinome épithélial apparaît principalement après 50 ans et c'est le plus fréquent des cancers cutanés (touche 1 personne sur 5). Il est la conséquence de l'accumulation trop importante d'UV au cours de la vie (épuisement du capital solaire) et apparaît sur des zones photo-exposées. Il faut en distinguer 2 types :
 - Le basocellulaire touchant les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme, est surtout dû aux UVB, il représente 70% des cancers épithéliaux et est la conséquence d'une exposition occasionnelle. Il est localisé au niveau de la tête et du tronc et n'engendre pas le développement de métastases. Typiquement, il se manifeste par un ulcus rodens, une papule rosée ferme qui va s'étaler en plaque et s'ulcérer (Figure 9). Le traitement contre ce type de cancer est la chirurgie ou la radiothérapie. En seconde intention la cryo-chirurgie peut être utilisée ; (34)



Figure 9 : Ulcus rodens nasal (34)

- Le spinocellulaire ou épidermoïde atteint les kératinocytes de la couche épineuse de l'épiderme et entraîne un risque d'invasion des ganglions. Il est également la conséquence d'une exposition aux UVB mais cette fois beaucoup plus régulière et représente 30% des cancers épithéliaux. Une kératose actinique peut évoluer vers ce type de cancer. Il touche surtout les personnes âgées. Il apparaît le plus souvent au niveau de la tête, du cou et du tronc sous la forme de plaques avec une base infiltrée pouvant devenir bourgeonnantes (Figure 10). La chirurgie est principalement utilisée. La radiothérapie peut intervenir uniquement en seconde intention ou en complément de la chirurgie. La chimiothérapie présente un intérêt pour réduire la masse tumorale avant intervention ou dans des cas inopérables ou métastatiques. La mortalité reste faible car le dépistage est aujourd'hui précoce. (35)



Figure 10 : Carcinome épidermoïde de la joue (35)

- Le mélanome cutané se développe aux dépens des mélanocytes. Il est favorisé par des expositions solaires fréquentes durant l'enfance et par un nombre important de naevus ou taches pigmentées. Il peut survenir à tout âge mais touche principalement les

adultes entre 20 et 40 ans. Il reste la première cause de décès par cancers cutanés en France, même s'il est moins fréquent (4000 à 6000 nouveaux cas par an). Le diagnostic doit être précoce car il présente une évolution métastatique rapide. Il se localise au niveau des zones du corps exposées de façon intermittente comme les membres et le tronc. Il peut se manifester par l'apparition, sur peau saine, de grain de beauté asymétrique dont les contours et la surface sont irréguliers et ayant une pigmentation particulière (tâche brune, violine, rosée) (Figure 11). Souvent, un grain de beauté préexistant et changeant d'aspect peut constituer les prémices d'un mélanome. Il peut y avoir des prédispositions génétiques pour ce type de cancer. En effet, une mutation du gène p16 est retrouvée dans les familles à mélanome familial et celle-ci semble se transmettre de manière autosomique dominante. (36)



Figure 11 : Mélanome (37)

En résumé, le soleil possède des effets biologiques positifs et néfastes essentiellement liés aux rayonnements UV (Figure 12). Par ailleurs, les rayonnements UV peuvent également interagir avec des molécules présentes dans l'épiderme ou le derme et provoquer des réactions de photosensibilisation qui sont abordées dans la partie suivante.

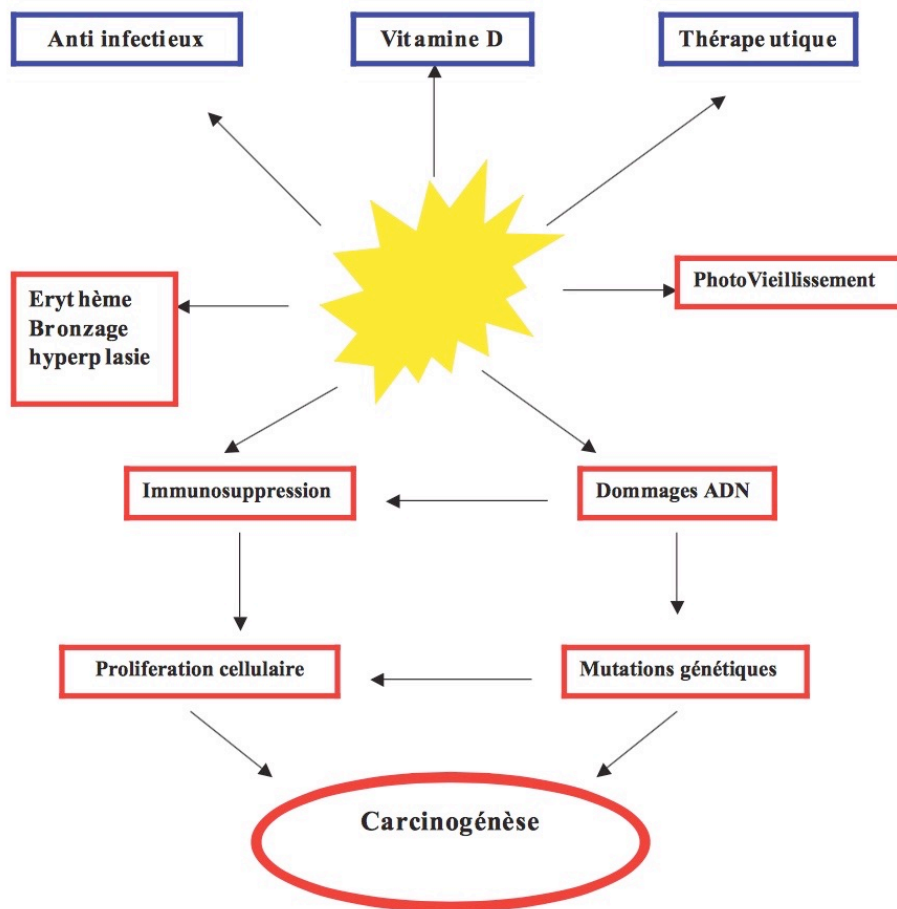


Figure 12 : Effets biologiques du soleil (23)

Partie 2 :

La photosensibilisation

1 Aspect général

1.1 Définition

La photosensibilisation cutanée se caractérise par l'activation par les UV d'une substance photosensibilisante présente dans la peau. Elle peut être d'origine endogène par accumulation de métabolites photo-actifs due à un déficit enzymatique génétique. Nous ne traiterons pas ici de ce type de photosensibilisation.

Plus fréquemment, son origine est exogène. L'agent responsable est soit appliqué sur la peau, on parle de photodermatose de contact, soit apporté par voie interne, c'est une photodermatose systémique. Trois conditions sont nécessaires à la réaction de photosensibilisation : la présence du photosensibilisant dans les cellules cutanées puis la pénétration dans la peau de lumière de longueur d'onde efficace qui va rencontrer la molécule photosensibilisante et lui permettre d'absorber les photons lumineux. Les UVA sont majoritairement impliqués car ils sont facilement absorbés par les molécules possédant une partie cyclique. (38, 39, 40)

1.2 Réactions photo-chimiques

Le rayonnement absorbé par la matière va apporter l'énergie nécessaire au déclenchement des réactions photo-chimiques qui seront à l'origine des effets biologiques. On appelle chromophore, une molécule capable d'absorber un photon. Selon son spectre d'absorption (longueurs d'onde absorbées), le rayonnement entraînera des effets photo-biologiques ou non. Ce spectre dépend de la structure de la molécule, notamment la présence de simples ou doubles liaisons ou l'existence de cycles halogénés aromatiques. (41, 42)

1.2.1 La réaction photo-chimique primaire

L'absorption par le chromophore de l'énergie du photon va augmenter son propre niveau d'énergie et le rendre réactif. Ceci entraîne le passage des électrons de la molécule à un niveau d'énergie supérieur. Le chromophore passe d'un état énergétique stable, fondamental, de spin (moment cinétique intrinsèque ou sens de rotation) opposé (S_0) à un état excité singulet (S_1) d'énergie plus élevée instable (Figure 13). C'est la réaction primaire. Dans cet état singulet, les deux électrons sont toujours de spin

opposé. En revanche, si l'électron vient à tourner en sens opposé, il y a alors un déséquilibre magnétique, c'est l'état excité triplet (T_1). Etant plus durable, cet état est responsable d'une grande partie des réactions photo-chimiques mais son niveau énergétique est faible. Il aboutit fréquemment à une désactivation de l'état excité par transfert d'énergie, plus rarement à une dissociation moléculaire avec formation de deux radicaux libres responsables d'interactions avec les constituants cutanés. (41, 42, 43, 44)

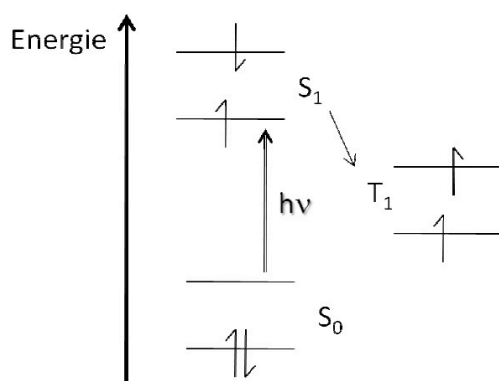


Figure 13 : Diagramme énergétique : transitions électroniques et états excités (45)

1.2.2 La réaction photo-chimique secondaire

Le retour à l'état initial va se faire par la réaction secondaire au cours de laquelle différents processus de désactivation peuvent se produire. Le transfert d'énergie peut se faire par :

- émission thermique ;
- émission de rayonnement de fluorescence à partir de l'état singulet ou de phosphorescence à partir de l'état triplet ;
- dissociation en radicaux libres par conversion interne de l'énergie électronique en énergie vibrationnelle ;
- formation de cation par éjection d'un électron ;
- transfert d'énergie par conversion inter-système (passage de l'état S_1 à T_1). (43)

Deux types de réactions photo-chimiques secondaires existent : la réaction photo-chimique directe et la réaction de photosensibilisation.

1.2.2.1 La réaction photo-chimique directe

Lorsqu'il y a passage par l'état singulet (qui a une durée de vie courte), l'absorption photonique entraîne une modification de la structure du chromophore par réarrangement moléculaire, cyclisation, isomérisation ou dégradation avec formation de photo-produits stables.

L'état triplet est le plus souvent impliqué dans des réactions d'addition qui entraînent la formation de liaisons stables entre le chromophore et les molécules environnantes. (41, 43, 44)

1.2.2.2 Les réactions de photosensibilisation

Le chromophore est impliqué de façon indirecte : il transmet l'énergie aux molécules environnantes. Cette réaction photosensibilisée peut se faire selon deux mécanismes, les réactions photo-dynamiques oxygène-dépendantes et les réactions photo-dynamiques non oxygène-dépendantes :

- Les réactions photo-dynamiques oxygène-dépendantes

Elles font intervenir l'oxygène et entraînent la formation d'ERO très agressives pour les structures cellulaires. Ce sont des réactions de photo-oxydation. Parmi les ERO, il est possible de citer l'ion hydroxyle, le radical hydroxyle, l'anion superoxyde, l'oxygène singulet et le peroxyde d'hydrogène. Deux types de réactions existent :

- La réaction photo-dynamique de type 1 qui est une photo-oxydation par les radicaux. Elle se caractérise par une réaction entre le photosensibilisant et un substrat entraînant la formation de radicaux libres qui vont activer l'oxygène moléculaire et ainsi former des ions superoxydes ou des peroxydes ;
- La réaction photo-dynamique de type 2 qui est une photo-oxydation par l'oxygène singulet. Il s'agit d'une réaction entre le photosensibilisant à l'état triplet et l'oxygène à l'état fondamental triplet qui entraîne la formation d'oxygène singulet par transfert d'énergie. Ce dernier va participer à l'oxydation des protéines et/ou des lipides ou entraîner des dommages de l'ADN. (41, 43)

- Les réactions non oxygène-dépendantes (ou de type 3)

Elles ne font pas intervenir l'oxygène. Il s'agit d'une réaction du chromophore à l'état excité avec des doubles liaisons d'une substance entraînant la formation de produits d'addition stables. (43)

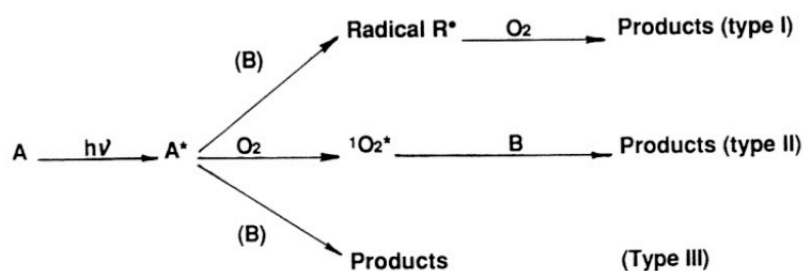


Figure 14 : Les réactions de photosensibilisation (43)

A : chromophore ; A* : chromophore à l'état excité ; $h\nu$: énergie du photon ; B : substrat ; ${}^1O_2^*$: dioxygène singulet

Deux grands types de réactions de photosensibilisation existent : la photo-toxicité et la photo-allergie. Une même molécule peut induire les deux types de réactions.

2 Réactions de photosensibilisation

2.1 Photo-toxicité

2.1.1 Définition

C'est une réaction photo-chimique qui ne fait pas intervenir le système immunitaire et qui apparaît dès la première exposition. Elle peut se produire chez n'importe quel sujet soumis à des substances photosensibilisantes. Son intensité dépend de la dose de photosensibilisant et de la dose d'UVA. Elle entraîne la formation de photo-produits toxiques pour les cellules environnantes. Cette réaction courante est recherchée dans le cadre de la PUVA-thérapie. (38,39, 40, 46, 49)

2.1.2 Physiopathologie

C'est une réaction inflammatoire aigue. La plupart des réactions photo-toxiques sont des réactions photo-dynamiques oxygène-dépendantes. Après activation du

chromophore par les UV, il y a génération massive d'ERO et en particulier de l'anion superoxyde. Dans certains cas, la réaction sera indépendante de l'oxygène, comme par exemple pour les psoralènes où il est observé une cyclo addition avec la thymine de l'ADN.

Les photosensibilisants cutanés sont le plus souvent à l'origine de dommages au niveau des kératinocytes. Les photosensibilisants systémiques endommagent surtout les composants du derme. Enfin, la solubilité lipidique de la molécule est importante. Ainsi les substances lipophiles entraînent plus particulièrement des dommages au niveau du cytoplasme et du noyau alors que les substances hydrophiles sont plus impliquées dans la destruction des membranes cellulaires. Enfin les facteurs environnementaux et individuels vont influencer l'intensité de la réaction. (38, 39, 40, 46, 49)

2.1.3 Manifestations cliniques

Elle se caractérise par un coup de soleil plus ou moins intense qui apparaît dans l'heure suivant une exposition solaire modérée qui habituellement n'en déclenche pas. Cette réaction est localisée uniquement au niveau des zones photo-exposées (Figure 15). Elle disparaît progressivement à l'arrêt du médicament ou de l'exposition.



Figure 15 : Réaction photo-toxique (48)

Parfois, des décollements bulleux du deuxième degré superficiel sont observés. On parle de pseudo-porphyrisme des mains et des jambes car les signes cliniques et histologiques sont proches de la porphyrie cutanée. La disparition des lésions est lente. Une photo-onycholyse peut aussi apparaître. Il s'agit d'une bulle située sous l'ongle pouvant entraîner son décollement (Figure 16). Une hyperpigmentation, une dyschromie et des télangiectasies sont aussi observées. (38, 39, 40)



Figure 16 : Photo-onycholyse (50)

2.2 Photo-allergie

2.2.1 Définition

C'est une réaction photo-immunologique et plus précisément une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Elle nécessite une sensibilisation préalable. Le temps de latence est variable. Elle est plus rare et survient chez des sujets prédisposés exposés à de faibles doses de médicaments et à un faible ensoleillement. Les UVA et les UVB sont impliqués dans cette réaction. (38, 40, 46, 48, 49)

2.2.2 Physiopathologie

L'énergie photonique permet la formation d'un photo-antigène qui induit une réaction immune. Deux mécanismes sont possibles pour convertir le photosensibilisant en composé immunologique actif. Soit le photo-produit stable formé après l'absorption lumineuse joue le rôle d'haptène, se conjugue avec des molécules vectrices et constitue ainsi un antigène complet. Soit il n'y a pas formation de photo-produit intermédiaire stable et le photosensibilisant excité instable va revenir à son état fondamental et se conjuguer à une protéine vectrice pour former un antigène complet.

D'après la classification de Gell-Coombs, il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV. La réaction se fait en deux phases. La phase de sensibilisation qui correspond au premier contact avec l'allergène est asymptomatique. Les cellules de Langerhans vont prendre en charge l'antigène formé et le présenter aux lymphocytes T. La phase de déclenchement aura lieu lors de la réintroduction de l'allergène sous l'effet des UV. Les premiers signes cliniques apparaîtront environ 48 heures après le début de l'exposition solaire. Le kétoprofène est le photo-allergène le plus souvent retrouvé. Des réactions croisées avec d'autres molécules peuvent survenir. (46, 48, 49)

2.2.3 Manifestations cliniques

La photo-allergie se manifeste par un eczéma ou un urticaire au niveau des parties découvertes un à deux jours après une exposition solaire minime. Les lésions sont rouges, prurigineuses, parfois vésiculeuses et suintantes et évoluent vers la desquamation (Figure 17). Elles peuvent ensuite s'étendre aux zones couvertes, notamment s'il n'y a pas éviction du photo-allergène et si les expositions solaires sont répétées. Exceptionnellement, elles peuvent persister malgré cette éviction, on parle alors de photo-allergie persistante. Si la réaction dure plus d'un an après l'arrêt du médicament, il s'agit d'une forme grave et invalidante appelée dermatite actinique chronique ou photo-allergie rémanente. Parfois, des lésions violacées papulo-squameuses caractéristiques d'un pseudo-lichen plan apparaissent au niveau des zones photo-exposées. Il n'y a pas de lésions buccales comme pour le lichen plan. Dans certains cas, des sujets ayant une sensibilisation de contact présentent une photo-aggravation de leurs lésions par une réaction photo-allergique. On parle d'eczéma photo-aggravé. (38, 40, 48)



Figure 17 : Eczéma photo-allergique (48)

2.3 Diagnostic et diagnostic différentiel

Pour établir un diagnostic, un interrogatoire du patient et un examen clinique sont nécessaires. Le plus souvent, il repose sur une notion d'imputabilité c'est à dire que l'on présume l'implication d'une substance dans la réaction. Dans certains cas, des examens complémentaires doivent être réalisés.

2.3.1 Interrogatoire du patient

Dans un premier temps, la notion d'exposition solaire avant l'apparition des lésions doit être évoquée par le patient. Puis le délai d'apparition par rapport à l'exposition est recherché. Enfin, le patient est questionné concernant ses antécédents personnels, familiaux, la prise récente de médicaments, l'utilisation de topiques et l'exposition à des toxiques. (40, 47)

2.3.2 Examen clinique

Il faut rechercher les caractéristiques sémiologiques de l'éruption. Dans le cas d'une réaction de photo-toxicité, seules les zones photo-exposées sont atteintes. Si la substance photosensibilisante est appliquée localement, les lésions sont strictement localisées aux zones « imprégnées ». En revanche, si le photosensibilisant est administré par voie systémique l'ensemble des parties découvertes sont concernées. Dans le mécanisme photo-allergique, l'éruption peut s'étendre aux parties couvertes. (40, 47)

2.3.3 Examens complémentaires

Un bilan biologique complet est nécessaire. Dans certains cas, une exploration photo-biologique peut être réalisée, dans un centre de photo-biologie avec un simulateur solaire. Elle permet de préciser le diagnostic. Elle peut être faite tout de suite lorsque le médicament est encore utilisé ou à distance de l'épisode clinique.

Deux types de tests sont effectués :

- Avec la lumière seule : dans un premier temps, la DEM est déterminée en exposant une partie du corps non halée à des doses croissantes d'UV (polychromatique et UVA). Si les DEM sont inférieures aux valeurs normales, il y a photo-toxicité ou photo-allergie. Ces valeurs reviennent à la normale en deux semaines sauf en cas de photo-allergie persistante. Dans un second temps, des phototests itératifs sont réalisés pour reproduire sur une zone saine des lésions spontanées. Pour cela, la zone est irradiée par des UVA et UVB à des doses multiples de la DEM déterminée à 3 reprises. Si 4 jours plus tard, les mêmes lésions sont apparues le test est positif.

- Avec la lumière et l'allergène suspecté : on effectue des photoépidermotests ou photopatch tests qui consistent à mettre le patient au contact des photo-allergènes les plus fréquents sur une durée de 24h puis d'irradier la zone de rayons UVA et UVB. Les photo-allergènes standard de la Société Européenne de Photodermatologie, les topiques appliqués et les médicaments pris par le patient sont testés. Trois patch-tests sont utilisés: un témoin non-irradié, un exposé aux UVA (5mJ/cm²), un au spectre total a 0,75 DEM. Deux jours après, si le témoin est négatif et les tests irradiés positifs, il y a photo-allergie ou photo-toxicité. Si le témoin et les tests irradiés sont positifs de façon comparable, il y a allergie de contact sans photo-aggravation. Si le témoin est positif et les tests irradiés nettement plus positifs il y a allergie de contact avec photo-aggravation. Six jours après, si les lésions deviennent crouteuses ou desquament il faut s'orienter alors vers une photo-allergie. Si les lésions évoluent vers la pigmentation ou la disparition le diagnostic de photo-toxicité sera retenu. (40, 47)

Au vu de l'aspect des lésions, il est important d'établir un diagnostic différentiel avec différentes atteintes cutanées.

2.3.4 Diagnostic différentiel

Il est important de ne pas confondre eczéma photo-allergique et eczéma de contact aéroporté au niveau du visage. Ce dernier est induit par le contact avec des substances présentes dans l'air. Dans la photosensibilisation, les lésions sont marquées au niveau du front, du nez et des pommettes. Les paupières supérieures, les régions sous-mentonnières et rétroauriculaires ne sont pas touchées contrairement à l'eczéma de contact. (47)

De plus, des photodermatoses d'origine endogène peuvent présenter un tableau clinique similaire aux photosensibilisations :

- La lucite idiopathique :
 - dont le lucite estivale bénigne qui atteint souvent la femme jeune deux à trois jours après le début d'une exposition solaire importante. Elle se caractérise par des lésions papuleuses érythémateuses et prurigineuses surtout au niveau du décolleté, elle ne touche pas le visage et elle s'atténue avec le bronzage ;

- dont la lucite polymorphe qui peut toucher le visage et qui persiste à chaque exposition même si la peau est bronzée et même pendant l'hiver.
- Les porphyries qui sont un déficit partiel de l'activité d'une enzyme entraînant une production en excès de porphyrines dans le foie. Elles se caractérisent par des bulles au niveau des mains, du visage et du cuir chevelu. La coloration rouge foncée des urines permet de la diagnostiquer. (47,48)

Enfin, la confusion peut aussi se faire avec des dermatoses photo-aggravées comme l'eczéma atopique et le lupus érythémateux.

3 Les médicaments photosensibilisants

De nombreux médicaments administrés par voie systémique et topique sont responsables de réactions de photosensibilisation lors d'une exposition solaire. Nous traiterons ici uniquement les classes médicamenteuses les plus photosensibilisantes.

3.1 Les photosensibilisants systémiques

3.1.1 Les fluoroquinolones

Leur pouvoir photosensibilisant est connu depuis de nombreuses années. C'est une réaction photo-toxique. Elles sont responsables de réactions bulleuses, de type pseudo-porphyrine au niveau des zones photo-exposées avec parfois une photo-onycholyse. Le visage et le décolleté sont rarement atteints. Les UVA sont majoritairement impliqués. Les lésions disparaissent 3 à 6 semaines après l'arrêt de l'exposition solaire ou du traitement. Les différentes fluoroquinolones ne présentent pas le même risque photo-toxique. Il dépend de leur structure, de leur demi-vie et de leur biodisponibilité. On peut ainsi les classer de la plus photosensibilisante à la moins à risque : loméfloxacin, péfloxacin, ciprofloxacine, énoxacin, norfloxacine, ofloxacine (Figure 18). (51, 53)

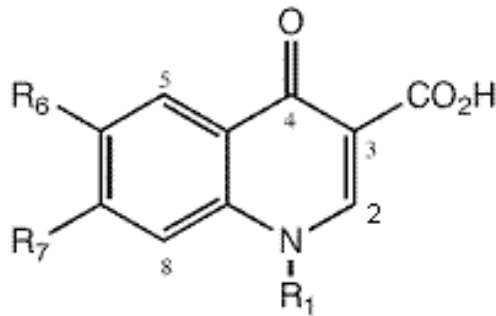


Figure 18 : Structure générale des fluoroquinolones (51)

Dans la structure, si la molécule présente un atome de fluor en position 8, comme c'est le cas pour la loméfloxacin (Logiflox®), elle sera beaucoup plus photo-toxique car elle va se photo-décomposer plus facilement, sa photo-stabilité sera moins bonne, sa biodisponibilité meilleure et sa demi vie plus longue (Figure 19). En effet, le fluor en position 8 est moins stable que celui en position 6, la liaison est plus fragile, la déhalogénéisation du fluor en position 8 est facilitée (100 fois plus). (51)

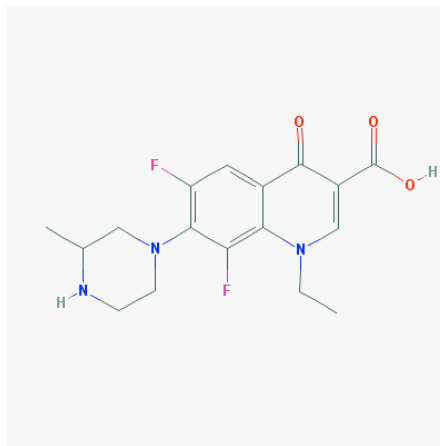


Figure19 : Structure de la loméfloxacin (52)

Plus rarement, la réaction peut aussi être d'origine photo-allergique, notamment pour l'énoxacin et la loméfloxacin. (51)

3.1.2 Les cyclines

La réaction se fait surtout par un mécanisme photo-toxique oxygène-dépendant. Les UVA sont essentiellement impliqués. Pour la doxycycline, l'action photo-toxique serait due en partie à la formation d'un photo-produit, la lumidoxycycline. Les manifestations cliniques sont principalement des rashes maculeux, plus rarement un lupus, un lichen

plan ou une photo-onycholyse. La doxycycline est la plus photosensibilisante. La minocycline est la moins photosensibilisante. L'intensité de la réaction dépend aussi de la concentration sérique et tissulaire de la molécule. Parfois, la photosensibilité persiste plusieurs mois après l'arrêt du traitement, c'est la photo-rémanence. (48, 54, 55)

3.1.3 L'amoxicilline

Plus récemment, des cas de photosensibilisation par photo-toxicité ont été rapportés avec l'amoxicilline. Elle se manifeste par un érythème et un œdème au niveau des zones photo-exposées apparaissant moins de 24h après l'exposition solaire. L'évolution est favorable à l'arrêt du médicament. (56)

3.1.4 Les sulfamides

Le mécanisme de la réaction est photo-allergique. Les UVB et les UVA sont responsables. Un eczéma apparaît au niveau des zones exposées. Ces lésions disparaissent quelques jours après l'arrêt du traitement. Toutes les classes de sulfamides sont concernées: sulfamides antibactériens, sulfamides hypoglycémiants, sulfamides diurétiques. Pour les sulfamides hypoglycémiants, des réactions de type lupus ont été observées. Les diurétiques thiazidiques entraînent plus particulièrement des éruptions purpuriques ou lichénoïdes. Pour le furosémide, sulfamide diurétique, le pouvoir photosensibilisant s'explique par une déshalogénéation (perte de chlore) associée à une photo-hydrolyse. Il entraîne le plus souvent des éruptions bulleuses et des pseudo-porphyrries. (57)

3.1.5 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ce sont surtout des réactions photo-toxiques. Les UVA sont impliqués. L'aspect des éruptions est varié. Il est possible de classer les molécules selon leur pouvoir photosensibilisant. Il y a les substances :

- très photosensibilisantes : acide tiaprofénique, diclofénac, indométacine, kétoprofène ;
- moyennement photosensibilisantes : alminoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, naproxène ;

- faiblement photosensibilisantes : acide méfénamique, acide niflumique, piroxicam, sulindac, ténoxiam.

Le naproxène (Apranax®) est photosensibilisant par une réaction de photo-décarboxylation. Il est responsable de pseudo-porphyrries. Plus récemment, des érythèmes polymorphes et des lésions lichénoïdes ont été décrites. (58)

Le kétoprofène est aussi impliqué dans des cas de photosensibilisation de type photo-allergique et notamment des photo-allergies persistantes parfois graves. Des cas de photosensibilisation par photo-allergie ont aussi été rapportés avec le piroxicam. (59)

3.1.6 Les phénothiazines

Elles sont considérées comme très photosensibilisantes. C'est un groupe chimique important qui rassemble des hypnotiques, des neuroleptiques, des antihistaminiques et des antiémétiques. Elles déclenchent des réactions photo-toxiques se caractérisant par un coup de soleil intense qui laisse souvent place à une pigmentation résiduelle. Des réactions photo-allergiques sont également possibles provoquant des atteintes cutanées bulleuses et suintantes pouvant évoluer vers les zones couvertes. Ces réactions peuvent être rémanentes. Les UVB et UVA sont tous deux en cause. Les phénothiazines peuvent aussi provoquer une mélanodermie, pigmentation gris-bleutée des zones découvertes pouvant virer au violet après plusieurs années de traitement à fortes doses. Il peut aussi y avoir une atteinte ophtalmique et hépatique. Les substances incriminées sont essentiellement l'alimémazine (Théralène®), la chlorpromazine (Largactil®), la prométhazine (Phénergan®). Plus récemment, des cas de photo-allergie ont été rapportés avec la cyamémazine (Tercian®). (60, 61)

3.1.7 Les psychotropes

Cette catégorie de médicaments est fréquemment prescrite en France chaque année. Ils sont impliqués dans de nombreuses réactions de photosensibilisation.

3.1.7.1 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

C'est une réaction photo-toxique due aux UVA se manifestant par des lésions érythémato-papuleuses au niveau des zones exposées qui apparaît après plusieurs

semaines d'utilisation du médicament. Cette réaction est réversible à l'arrêt du traitement. Ces manifestations sont principalement décrites avec la fluoxétine (Prozac®) et la paroxétine (Deroxat®). Le citalopram (Seropram®) semble responsable d'un cas de photo-pigmentation au niveau des zones photo-exposées. (62, 63)

3.1.7.2 Les antidépresseurs tricycliques

Des réactions de photosensibilisation sont rapportées avec l'utilisation en particulier de l'amitriptyline (Laroxyl®) et de la clomipramine (Anafranil®) et plus rarement avec l'imipramine (Tofranil®). Ce sont des réactions photo-toxiques se traduisant par l'apparition de plaques érythémateuses disparaissant quelques semaines après l'interruption du traitement. Des pigmentations de couleur bleu-gris au niveau des zones exposées sont rapportées avec les dérivés imipraminiques. (64)

3.1.7.3 Les benzodiazépines

Quelques unes comme le clorazépatate (Tranxène®), le clobazam (Urbanyl®), le diazépam (Valium®) sont connues pour induire une photosensibilisation. L'alprazolam (Xanax®) peut entraîner des réactions photo-allergiques avec les UVA après une longue durée de traitement. (65)

3.1.8 L'amiodarone

Sa photo-toxicité est très fréquente. Elle survient chez presque 50% des patients au cours de leur traitement. Un érythème avec sensation de brûlures apparaît rapidement après une exposition solaire. L'amélioration est lente, elle peut être observée plusieurs mois après l'arrêt du traitement compte tenu de la longue demi-vie d'élimination de la molécule. Une hyperpigmentation (brun doré à gris ardoise) peut également apparaître. Cette réaction semble être dépendante de la dose quotidienne et de la dose cumulée. Ainsi, une diminution de la dose quotidienne peut permettre de limiter la réaction. De plus, la photosensibilisation apparaît souvent après plusieurs mois de traitement. (66)

3.1.9 Les antifongiques

3.1.9.1 Le voriconazole

Le voriconazole (Vfend®), antifongique azolé à large spectre, est impliqué dans de nombreuses réactions de photosensibilisation mais aussi dans l'apparition de cancers cutanés lorsque le patient est traité au long cours. Les UVA semblent majoritairement responsables de ces réactions photo-toxiques. Les manifestations cliniques peuvent être un érythème ou une pseudo-porphyrine apparaissant plusieurs semaines après le début du traitement (Figure 20). La disparition est rapide à l'arrêt du médicament. (67, 68)



Figure 20 : Pseudo-porphyrine (69)

3.1.9.2 La griséofulvine

Des cas de photosensibilisation sont rapportés avec la griséofulvine (Griséfuline®). Il semble s'agir d'un mécanisme photo-toxique. (69)

3.1.9.3 La terbinafine

Avec la terbinafine (Lamisil®), des cas de lupus érythémateux cutané subaigu ont été notifiés (Figure 21). Il se caractérise par des lésions roses ou rouges plus ou moins épaisses évoluant vers un aspect squameux avec une pellicule blanche superficielle, surtout au niveau des zones photo-exposées de la partie supérieure du corps. Il ne touche pas la face interne des membres supérieurs, les flancs et les aisselles. (69)



Figure 21 : Lupus érythémateux cutané subaigu (69)

3.1.10 Les antipaludéens

La quinine (Hexaquine®, Okimus®, Quinine Vit C®) utilisée pour les crampes est bien connue comme étant photosensibilisante. Les sels de quinine, surtout le chlorhydrate (Surquina®, Quinine Lafran®) et le sulfate, sont responsables de réactions de photosensibilisation comme un eczéma vésiculobulleux et des réactions lichénoïdes. Une disparition des lésions est observée 15 jours après l'arrêt du médicament. La méfloquine (Lariam®), proche de la quinine, est également concernée. (70)

3.1.11 Les psoralènes

Ils sont utilisés dans le cadre de la PUVA-thérapie pour leur effet photosensibilisant. Sous l'effet des UV, les psoralènes s'intercalent dans l'ADN et notamment il y a une cyclo-addition avec la thymine de l'ADN. Il y a aussi formation d'anions superoxydes altérant l'ADN. C'est une réaction photo-toxique qui survient 36 à 72h après l'exposition aux UVA. En cas de surdosage, une hyperpigmentation, des boursouffures ou des nausées peuvent apparaître. (25, 26)

3.1.12 Les anti-cancéreux

Une photosensibilisation des parties découvertes est observée chez de nombreux patients sous méthotrexate (Imeth®, Novatrex® aussi utilisé en rhumatologie), 5-fluorouracile, adriamycine (Adriblastine®), vinblastine (Velbé®) et actinomycine D (Cosmegen®). C'est une réaction photo-toxique. Il peut aussi y avoir réactivation des lésions cutanéomuqueuses induites par une radiothérapie antérieure ou une expositions solaire antérieure. C'est pourquoi un patient ne devra pas s'exposer au

soleil quatre jours avant l'injection ou la prise de méthotrexate ou de 5-fluoro-uracile. (71)

Certains anticancéreux sont responsables d'une hyperpigmentation due à une altération des mélanocytes, une distribution et une quantité différente de la mélanine dans l'épiderme. Celle-ci peut être accentuée par la photosensibilisation pour le 5-fluoro-uracile, le méthotrexate, la vinblastine et le cyclophosphamide (Endoxan®) ce qui contre-indique l'exposition solaire. (72)

Le vémurafenib (Zelboraf®), inhibiteur du BRAF, induit une photosensibilisation impliquant les UVA. Le mécanisme est photo-toxique. L'amélioration se fait rapidement après l'arrêt du traitement. (73)

3.1.13 Les fibrates

Les fibrates induisent parfois des réactions photo-allergiques et plus particulièrement le fénofibrate (Lipanthyl®). Les manifestations cliniques, qui apparaissent plusieurs semaines après le début du traitement, sont des éruptions eczématiformes vésiculeuses ou bulleuses au niveau des zones découvertes. Il y a amélioration à l'arrêt du traitement. Les UVA et UVB sont impliqués. Une photosensibilisation rémanente est possible.

Il existe une photo-allergie croisée entre le fénofibrate et le kétoprofène due à leur groupe benzoylcétone commun. On parle de réaction croisée lorsque deux substances utilisées séparément entraînent une réaction allergique chez le même individu. (69)

De nombreux médicaments pris par voie systémique sont photosensibilisants avec un potentiel plus ou moins important. Il est donc crucial pour le pharmacien de donner au patient les conseils de protection nécessaires.

3.2 Les photosensibilisants topiques

Par voie locale, les photosensibilisants sont retrouvés aussi bien dans les spécialités médicamenteuses que dans les cosmétiques.

3.2.1 Les anti-inflammatoires

Ils sont responsables d'une réaction photo-allergique de type eczéma de contact, aigu, vésiculeux, suintant voir bulleux qui peut s'étendre à distance de la zone d'application.

Il est possible de classer les substances de la plus photosensibilisante à la moins photosensibilisante : kétoprofène, piroxicam, dérivés salicylés, diclofénac, ibuprofène. Il n'y a pas d'allergie croisée entre les différentes molécules d'AINS. Le kétoprofène étant le principal responsable, nous traiterons ici uniquement de celui-ci. (74)

Le kétoprofène (Ketum®) entraîne le plus souvent un eczéma vésiculo-bulleux aigu, étendu, prolongé des zones photo-exposées (Figure 22). Une extension secondaire aux zones traitées est possible à type de réaction urticarienne ou en cocarde à type d'érythème polymorphe-like. Elle peut se généraliser à l'ensemble du tégument entraînant souvent des hospitalisations. La réaction est possible aussi par contact indirect ou par contact avec des objets souillés par le topique. Des photosensibilisations récidivantes peuvent survenir les années suivantes sans nouvelle application du kétoprofène. (74)



Figure 22 : Photosensibilisation induite par le kétoprofène (48)

Son spectre d'absorption se situe dans l'UVA. Sous l'effet des UV, le kétoprofène subit une décarboxylation qui conduit à la formation d'un dérivé diphénylcétone. Ce dernier va se lier avec des molécules biologiques pour former un haptène à l'origine de la réaction. (74, 75)

Enfin, plusieurs réactions croisées existent avec le kétoprofène. Par exemple, l'acide tiaprofénique, le fénofibrate et la benzophénone-3 qui ont en commun avec le kétoprofène le noyau benzophénone. Cette réaction résulte de la formation en présence d'UVA d'un radical acétyl-benzophénone. D'autres réactions croisées existent avec des molécules n'ayant pas de parenté chimique avec le kétoprofène, c'est le cas de l'octocrylène (filtre solaire), de la fragrance mix Myroxylon pereirae (Baume du Pérou), de l'alcool cinnamique, du tétrachlorosalicylanide et du Fenticlor® (agent antibactérien et antifongique). (74, 75)

Il existe aussi une réaction croisée entre l'acide thiosalicylique présent dans le thiomersal, utilisé comme conservateur et antiseptique et le piroxicam. (74)

3.2.2 Les phénothiazines

Elles sont peu utilisées en topique à cause de leurs propriétés photosensibilisantes. Deux substances sont concernées : la prométhazine (Phénergan® crème) et l'isopenthidil (Apaisyl® crème) qui est lui apparenté aux phénothiazines. Les réactions sont photo-toxiques ou photo-allergiques. Les UVA sont impliqués. Après une réaction de photosensibilisation avec ces topiques, l'utilisation de phénothiazines systémiques est contre indiquée. (76)

3.2.3 Les anti-acnéiques

Des réactions photo-toxiques sont observées avec le peroxyde de benzoyle (Cutacnyl®), les rétinoïdes topiques (isotrétinoïne Roaccutane® gel, adapalène Differine®) et les antibiotiques locaux (érythromycine Eryfluid®). Leur prescription n'est pas contre-indiquée mais doit être prudente en période estivale. De plus, il faut conseiller une application le soir, une photo-protection externe et une absence d'exposition solaire entre 11h et 16h. (76)

3.2.4 Les antiseptiques et colorants

L'héxamidine (Hexomedine®) et la chlorhexidine (Biseptine®, Diaseptyl®) sont responsables de photosensibilisation. L'éosine est photo-toxique. Rarement le triclocarban (Solubacter®), la sulfadiazine argentique (Flammazine®) et la chlortétracycline (Auréomycine®) entraîne des photosensibilisations. (76)

3.2.5 Les filtres solaires

Ce sont des réactions photo-allergiques. Les benzophénones (et notamment l'oxybenzone), le méthoxycinnamate, le butylméthoxydibenzoylméthane et le méthylbenzylidène-camphre sont incriminées dans de nombreuses réactions de photo-allergie. C'est pourquoi leur incorporation est maintenant limitée dans les produits de protection solaire. La majorité des cas de photosensibilisation avec l'octocrylène survient chez des patients aux antécédents de photo-allergie au kétoprofène. L'utilisation d'écrans minéraux permet de minimiser ces réactions. (77)

3.2.6 Les Parfums

Ils peuvent provoquer des réactions photo-toxiques qui conduisent à une hyperpigmentation figurée (trace de doigts, de lingette, coulées) aussi appelée dermite en breloque. Les lésions persistent plusieurs mois ou années et se réactivent lors de nouvelles expositions solaires. Il s'agit surtout de ceux qui contiennent de la mousse de chêne, des essences d'agrumes et en particulier de bergamote, santal cèdre, vanille et certaines huiles essentielles. (76, 78)

Tableau 4 : Les substances photosensibilisantes (48)

Substances			Mécanisme*
Antiseptiques	Salicylanilides Halogénés	tétrachlorosalicylanilide, tribromosalicylanilide, bithionol, fenticlor, hexachlorophène	PA
Antibiotiques	Cyclines	tétracyclines, doxycycline minocycline ?, lymécycline ?	PT
	Sulfamides	sulfadiazine, sulfaguandine	PT + PA
	Quinolones	acide nalidixique, fluméquine, acide pipémidique	PT
	Fluoroquinolones	péfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine	PT
AINS	Arylcarboxyliques	piroxicam kétoprofène, acide tiaprofénique naproxène autres arylcarboxyliques	PA ¹ PA ² PT PA
	Pyrazolés	phénylbutazone topique	PA
Fibrates		fénofibrate, autres fibrates	PA ²
Phénothiazines		chlorpromazine, prométhazine, isothipendyl, chlorproéthazine, thiridazine, diphenhydramine, méquitazine, métopimazine	PT + PA
Tricycliques		amitryptiline, nortryptiline	PT
Sulfamides		hypoglycémiant, thiazidiques	PA
Antihypertenseurs		inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs calciques	PA
Antimycosiques		griséofulvine	PT
Antiparkinsoniens		carbamazépine, amantadine	PT
Divers		psoralènes amiodarone	PT PT
		goudrons antimitotiques (actinomycine D, bléomycine, dacarbazine, fluorouracile, méthotrexate, vinblastine) colorants (éosine, fluorescéine) quinidine	PT PA
		certains antidépresseurs peroxyde de benzoyle	
Cosmétiques	Parfums	furocoumarines huiles de lavande, vanille, santal	PT PA
	Filtres solaires	benzophénone-3, benzophénone-4, benzophénone-10, butylméthoxyzoilméthane, PABA, amyl-p-diméthyl aminobenzoate, éthyl benzylidène camphre, acide phényl benzimidazole sulfonique	
Végétaux		furocoumarines	PT
Divers		chrome, cobalt, nickel	PA

* PA : photoallergique ; PT : phototoxique. 1. Allergie croisée avec le thiomersal (acide thiosalicylique). 2. Photoallergie croisée fibrates-kétoprofène-acide tiaprofénique.

Les médicaments systémiques et topiques sont responsables de nombreuses réactions de photosensibilisation. Le rôle de prévention du pharmacien lors de la délivrance est donc important. De plus, les réactions graves doivent être notifiées par le biais d'une déclaration de pharmacovigilance par les professionnels de santé.

Partie 3:

La prise en charge et les conseils à l'officine

1 La déclaration de pharmacovigilance

1.1 Définition

La pharmacovigilance correspond à la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Les médecins, chirurgiens dentistes, sages femmes et pharmaciens ont l'obligation de signaler les effets indésirables susceptibles d'être dus à un médicament au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'après l'article L5121-25 du Code de Santé Publique. C'est notamment le cas des photosensibilisations médicamenteuses. (79)

1.2 Faire une déclaration

La déclaration peut être faite sur le formulaire CERFA n °10011 (Annexe 1) ou sur papier libre puis envoyé en ligne ou par courrier au CRPV concerné. Elle doit comporter les informations concernant le notificateur, le patient (sexe, âge, poids, taille, antécédents, département de résidence, profession), les médicaments pris (date de début et de fin de traitement, posologie, indication), le nom du produit suspecté et son numéro de lot et la nature de l'effet indésirable (date d'apparition, description, évolution). Le notificateur pourra être recontacté ultérieurement si nécessaire. (79)

1.3 Interprétation

La pharmacovigilance permet donc de déterminer l'imputabilité d'une réaction cutanée à un médicament. C'est une démarche probabiliste pour apprécier le lien de causalité possible pour chaque médicament. Il y a l'imputabilité intrinsèque (Annexe 4) allant de I0 (exclue) à I4 (très vraisemblable) qui repose sur les critères chronologiques (Annexe 2) et les critères sémiologiques (Annexe 3). L'imputabilité extrinsèque allant de B1 à B4 s'appuie sur les connaissances bibliographiques de l'effet indésirable. Si l'imputabilité du médicament est retenue, le cas sera enregistré dans la base nationale de pharmacovigilance. De plus, l'effet indésirable sera signalé à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, qui peut si elle en juge la nécessité, faire modifier la notice ou adopter de nouvelles mesures (restriction d'utilisation par exemple). (80)

Il est donc très important de faire ces déclarations pour ainsi connaître la prévalence des effets indésirables et éviter les prescriptions inappropriées.

2 Prise en charge d'une photosensibilisation

Deux éléments interviennent dans une photosensibilisation : la rayonnement solaire et la substance médicamenteuse. Il faut donc supprimer l'un ou/et l'autre pour permettre une amélioration puis une guérison des lésions. La suppression de la substance photosensibilisante est plus facile mais n'est pas toujours possible. Enfin, les traitements médicamenteux vont permettre de soulager plus rapidement le patient.

2.1 Prise en charge des photo-allergies

Elle repose surtout sur l'arrêt du médicament et l'éviction solaire. Les corticoïdes vont permettre la régression rapide des symptômes cutanés. Le plus souvent les dermocorticoïdes topiques sont utilisés sauf dans le cas d'un prurit intense où la corticothérapie par voie orale peut être envisagée. Les antihistaminiques vont diminuer le prurit lors d'une réaction photo-allergique. (75)

En cas de poly-photosensibilisation rémanente un écran solaire minéral doit être utilisé. Si cela est insuffisant, la PUVA-thérapie sera envisagée pour augmenter la tolérance solaire ou un traitement par voie orale sera débuté (antipaludéens ou béta-carotène). Enfin, dans les cas les plus sévères, des immunosuppresseurs peuvent être proposés comme l'azathioprine (Imurel®), la ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®) ou l'acide para-aminobenzoïque (Paraminan® 500, Pabasun®). Ces traitements par voie orale doivent être associés à une éviction solaire stricte. L'application d'autres topiques risquant d'ajouter une sensibilisation doit être évitée. (75)

En cas de pseudo lichen plan, le traitement repose sur les corticoïdes le plus souvent locaux (crèmes, lotions).

2.2 Prise en charge des photo-toxicités

L'éviction solaire est nécessaire. Il faut préconiser une diminution de la posologie du médicament et privilégier sa prise le soir afin que la concentration cutanée soit moins importante dans la journée.

Pour les réactions de photo-toxicité, la manifestation clinique la plus courante est le coup de soleil plus ou moins intense. Selon la sévérité, une prise en charge spécifique est nécessaire pour éviter des complications telles que la déshydratation ou l'infection. En cas de brûlure grave (2^e degrés profond et 3^e degrés) le patient doit être directement redirigé vers l'hôpital pour corriger les pertes hydro-électrolytiques et pour permettre le renouvellement fréquent des pansements. (81)

En cas de brûlure superficielle, il faut dans un premier temps la refroidir selon la règle des trois 15 : avec une eau à 15 degrés, à 15 cm de la lésion, pendant 15 minutes. De plus, il est nécessaire de bien réhydrater le patient. Ensuite, l'application d'un topique sous forme d'émulsion, spray ou hydrogel permet de soulager la douleur et favorise la réparation cutanée. Si des phlyctènes apparaissent, la brûlure doit être nettoyée avec du sérum physiologique ou un antiseptique incolore avant d'appliquer un tulle gras ou un pansement hydrocolloïde vaseliné. La prise d'antalgiques est conseillée (en particulier le paracétamol) mais aussi d'antihistaminiques en cas de prurit. (81)

En cas d'apparition d'une photo-onycholyse, la zone décollée de l'ongle doit être retirée et le risque d'infection doit être prévenu.

Dans tous les cas, des mesures de photo-protection efficaces doivent être prises.

3 La photo-protection

3.1 La photo-protection interne

Elle a pour but de renforcer les mécanismes de la photo-protection naturelle. Il en existe deux types : la photo-protection médicamenteuse et la photo-protection anti-radicalaire.

3.1.1 La photo-protection médicamenteuse

3.1.1.1 Caroténoïdes

Le bêta-carotène appartient à la famille des caroténoïdes qui sont des pigments naturels d'origine animale ou végétale. Il est absorbé par la muqueuse intestinale puis transformé en vitamine A qui est ensuite en partie stocké au niveau des tissus gras cutanés. Cette substance présente des propriétés anti-oxydantes. Jusqu'en 2003, le bêta-

carotène associé à la canthaxanthine était commercialisé sous le nom de Phénoro®. Aujourd'hui il reste disponible en préparation magistrale sous forme de gélules dosées à 30 mg (3 à 6 fois par jour) à débiter 15 jours avant l'exposition mais aussi dans les compléments alimentaires permettant de préparer la peau à l'exposition solaire. Bien qu'il ait montré de bons résultats pour la prévention de la lucite estivale bénigne, son efficacité reste limitée dans les photosensibilisations. Il est surtout utilisé dans les cas de photosensibilisation rémanente. Les caroténoïdes doivent être utilisés avec prudence chez les fumeurs en raison d'une augmentation du risque de cancer du poumon. (75, 82)

3.1.1.2 Antipaludéens de synthèse

Le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil®: 200 à 400mg/j) et le sulfate de chloroquine (Nivaquine®: 200 à 300mg/j) sont fréquemment utilisés en pathologie solaire pour leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. Ils sont efficaces dans 60% des cas de lucite estivale bénigne. En prévention, il faut les commencer 7 jours avant l'exposition solaire et les poursuivre durant 15 jours. Leur efficacité a aussi été démontrée dans la photosensibilisation rémanente. Un bilan ophtalmologique régulier est nécessaire en cas de traitement de longue durée en raison d'un risque de dépôts cornéens réversibles ou de rétinopathie irréversible. (75, 83)

3.1.1.3 Acide para-aminobenzoïque

C'est un anti-dyschromique intervenant dans la formation de la mélanine. Il est utilisé dans les réactions de photosensibilisation photo-allergiques sévères. En prévention des autres photodermatoses idiopathiques, il doit être débuté 15 jours avant l'exposition et poursuivi pendant toute la durée de celle-ci à la posologie d'1cp/10kg/j. (83)

3.1.1.4 Immunosuppresseurs

Ils sont utilisés dans les réactions photo-allergiques sévères et en particulier dans la dermatite actinique chronique. Les mieux évalués sont l'azathioprine (1 à 3 mg/kg/j) et la ciclosporine. Plus récemment, le tacrolimus (Protopic®) en application bi-quotidienne pendant plusieurs semaines et le mycophénolate mofétil (Cellcept®) à la posologie d'1 g deux fois par jour ont montré une efficacité. (38)

3.1.2 La photo-protection anti-radicalaire

De nombreuses recherches sont en cours pour déterminer le potentiel photo-protecteur de molécules anti-oxydantes apportées par voie orale. Les vitamines A, E, C, le sélénium et le bêta-carotène semblent présenter un effet non négligeable. Il est préférable de les utiliser en association pour favoriser une synergie d'action et pour éviter l'activité pro-oxydante de certains à forte dose comme la vitamine C. De plus, les flavonoïdes (thé noir et vert) semblent prévenir l'apparition des tumeurs photo-induites et jouer un rôle dans la prévention du vieillissement cutané. Les acides gras polyinsaturés ont aussi un rôle bénéfique. Tous ces éléments peuvent être apportés par l'alimentation mais des compléments alimentaires existent aussi. Le bénéfice reste faible malgré tout. (84)

La photo-protection interne s'avère surtout intéressante dans de nombreuses pathologies cutanées liées au soleil mais elle reste décevante dans la photo-protection du sujet sain. Il est plus judicieux de l'utiliser en association avec une photo-protection externe.

3.2 La photo-protection externe

La photo-protection externe regroupe les différents moyens s'opposant aux dommages cutanés induits par les radiations solaires. Elle rassemble celle apportée par les vêtements et celle apportée par les produits topiques de protection solaire.

3.2.1 La photo-protection vestimentaire

Les vêtements constituent une des barrières externes face aux UV. Ils possèdent un indice UPF (ultraviolet protection factor) qui leur confère un pouvoir plus ou moins important de protection face aux UVA et UVB (Tableau 5). Cet indice dépend du type de fibre, du tissage, de la couleur, de l'humidité, de l'étirement du textile et de son usure. Les mailles très serrées sont à privilégier, les tissus étirés sont à éviter car leur capacité protectrice originale est diminuée par 2. De plus, les vêtements humides font décroître également ce pouvoir jusqu'à 3 fois. Quant à la couleur, elle est très importante : le noir est 7 fois plus efficace contre les UV que le blanc, cependant il absorbe les IR et augmente alors la sensation de chaleur. Il faut donc privilégier les couleurs (rouge, bleu,

vert) mais éviter le blanc. Les textiles qui offrent le plus de protection sont la serge (type de tissage) de coton, la soie, le polyester et l'élasthanne. (20)

Pour déterminer l'indice UPF d'un vêtement, 2 méthodes sont utilisées : la méthode *in vitro* et la méthode *in vivo*. La première s'effectue par spectrophotométrie de transmission sur un tissu d'une couleur donnée. La seconde se met en place avec un simulateur solaire standardisé qui émet des radiations d'UVB de plus en plus importantes sur une peau du dos protégée et non protégée. L'UPF s'obtient par le rapport DEM de la peau protégée/DEM de la peau non protégée. (20)

Enfin des vêtements anti-UV réfléchissant et surtout destinés aux enfants apparaissent depuis quelques temps. Pour qu'un vêtement soit qualifié de protecteur au soleil, il doit, pour le haut du corps, couvrir le cou, les épaules et les 3/4 des bras. Pour le bas du corps, il doit protéger de la ceinture aux genoux. Il doit présenter un UPF supérieur à 40 et un pictogramme présentant : EN 13758-2 et 40+. (20)

Tableau 5 : Indice de protection UPF (20)

Indices de protection solaire			
Echelle de protection	Indice de protection	% des UV pénétrants	% protection UV
Protection modérée	UPF 10 à 19	10 à 5.1%	90 à 95%
Haute protection	UPF 20 à 29	5 à 3.4%	95 à 96.5%
Très haute protection	UPF 30 à 49	3.3 à 2%	96.5 à 97.5%
PROTECTION MAXIMALE	UPF 50+	moins de 2%	+98%

Pour avoir un bon équipement vestimentaire contre le soleil, il faut porter également un chapeau à bord large qui protège le cou, la nuque, le visage, les oreilles. Ainsi il renforce la protection naturelle des cheveux. Des lunettes de soleil anti-UV, un foulard et des gants (mais qui sont plus contraignants en été) sont fortement recommandés. De plus,

un parasol est indispensable, même s'il ne protège pas des rayons réfléchis par le sable.
(20)

3.2.2 Les produits de protection solaire

Un produit de protection solaire est constitué de molécules s'opposant à la pénétration de la lumière. Ces molécules sont des filtres chimiques et des écrans minéraux. Des actifs complémentaires antioxydants comme les vitamines E et C et certains extraits végétaux sont souvent incorporés.

3.2.2.1 Les filtres chimiques

Ce sont des composés chimiques organiques qui absorbent la lumière UV. Il s'agit de molécules riches en doubles liaisons et possédant un cycle benzénique dans leur structure. Il en existe un grand nombre, car chaque filtre protège dans une gamme donnée de longueurs d'ondes. Certains, à spectre étroit n'absorbent que les UVB et d'autres à spectre large absorbent à la fois les UVA et les UVB. Il faut donc en associer plusieurs dans une même crème pour assurer une protection contre tous les UV. D'un pays à l'autre, la liste des produits autorisés varie. La France est soumise à la réglementation européenne qui fixe la liste des molécules autorisées ainsi que leur concentration maximale d'utilisation. (20, 85, 86, 87)

Leur mécanisme d'action est photo-chimique. La délocalisation des électrons du composé aromatique et des doubles liaisons exige une énergie semblable à celle des rayons UV. L'énergie de la radiation solaire est alors absorbée par le filtre (qui passe dans un état excité) et n'atteint pas les structures cellulaires de la peau. Pour revenir dans un état stable, le filtre dissipe son énergie en émettant des radiations moins dangereuses pour la peau. Une fois revenu dans son état d'origine le filtre peut à nouveau recevoir des rayonnements. Le cycle se répète et est appelé « cycle de protection ». Ces filtres chimiques agissent donc comme des chromophores. L'absorbance est proportionnelle à la concentration en filtre du produit appliqué qui ne doit cependant pas dépasser 5 à 10%. En effet ces composés chimiques pénètrent dans la peau et ils ont un risque de toxicité et peuvent provoquer des allergies. Ce sont des agents potentiellement photosensibilisants car la désactivation des molécules excitées peut également se faire par passage à l'état de triplet qui réagit avec les molécules

environnantes. Ceci peut entraîner (par réactions chimiques photo-induites) des sensibilisations ou allergies. Certains filtres sont aujourd'hui suspectés d'être des perturbateurs endocriniens comme l'oxybenzone dont la concentration doit être limitée à 6% dans les produits solaires d'après les recommandations de l'ANSM. (20, 85, 86, 87)

Ces filtres chimiques se dégradent au cours du temps, il faut donc renouveler régulièrement leur application. Ils sont déconseillés aux enfants et aux personnes à peaux très sensibles à cause de leur caractère très photosensibilisant. Pour éviter les réactions allergiques ou les irritations, il existe des filtres hypoallergéniques. Ces filtres solaires sont alors encapsulés dans des sphères microscopiques qui empêchent leur pénétration dans la peau. Les crèmes solaires contenant des filtres chimiques ont une texture fluide, agréable car elles ne collent pas et ne laissent pas de traces blanches sur la peau.

3.2.2.2 Les écrans minéraux

Ces écrans minéraux agissent en réfléchissant les rayons lumineux qui arrivent sur la peau. Ce sont des poudres inertes opaques qui assurent une protection physique par leur pouvoir de réflexion et de diffraction du spectre solaire. Ils agissent ainsi indifféremment sur les rayons UVA, UVB et IR (de 290 à 750 nm). Pendant longtemps l'inconvénient de ces filtres minéraux a été les traces blanches formées sur la peau par la réflexion de la lumière blanche. Aujourd'hui les progrès technologiques ont permis de réduire la granulométrie de ces substances minérales qui ainsi ne réfléchissent que peu la lumière visible. Ils restent donc quasi-invisibles, même incorporés en grande quantité. Le dioxyde de titane (TiO_2) est le plus utilisé dans les crèmes solaires. L'oxyde de zinc (ZnO) est aussi utilisé mais il n'est pas reconnu comme photo-protecteur autorisé. Ils sont inertes donc photo-stables. L'efficacité du produit n'est donc pas altérée au cours du temps. Ces qualités en font des ingrédients de choix pour les compositions destinées aux enfants ou aux personnes à peaux sensibles ou intolérantes. Ils ne provoquent pas de réaction allergique. Le plus souvent utilisés sous forme de nanoparticules, ces filtres minéraux pourraient, du fait de leur petite taille, traverser la peau. L'ANSM a donc émis des recommandations afin d'éviter leur utilisation sur une peau lésée ou en pulvérisation à proximité du visage. On peut les retrouver seuls dans

des formulations ou associés à des filtres chimiques pour améliorer la protection (Tableau 6). (20, 85, 86, 87)

Tableau 6 : Propriétés des filtres solaires (85, 86)

	Ecrans minéraux	Filtres chimiques
Origine	Particules minérales	Molécules chimiques
Mode d'action	Réflexion	Absorption
Solubilité	Insolubles	Lipo ou Hydrosolubles
Photo-stabilité	Oui	Variable
Conservation	Ne se dégradent pas	Dégradation + /- rapide
Risque de pénétration cutanée	Oui	Oui surtout si peau lésée
Tolérance	Excellente	Réactions cutanées, irritations, allergies
Qualité cosmétique	+/- opaques et blancs sur la peau	Transparents

Le photo-protecteur idéal n'existe malheureusement pas mais nous pourrions résumer ses propriétés en 5 points (ICARE) :

I : innocuité, absence de toxicité, non photosensibilisant

C : cosmétologiquement acceptable : facile à étaler

A : actif, stable à la lumière et à la chaleur

R : résistant à l'eau et à la chaleur

E : efficace contre l'érythème et les effets chroniques du soleil.

3.2.2.3 Le Facteur de Protection Solaire

L'efficacité d'un produit solaire est déterminée par son Indice de Protection (IP) qui peut être également noté FPS (Facteur de Protection Solaire) ou SPF (Sun Protection Factor). C'est une mesure internationale qui a donc la même signification dans tous les pays et transcrit le pouvoir protecteur du produit contre les coups de soleil. L'indice de protection d'un produit solaire est calculé par différentes méthodes et plus l'indice est élevé, meilleure est la protection. Il correspond au rapport existant entre le temps au bout duquel on observe un coup de soleil suite à une exposition, avec ou sans produit protecteur. Par exemple, si un sujet sans protection présente un coup de soleil après 10 minutes d'exposition, un autre individu protégé par un produit solaire à IP 20 n'obtiendra le même coup de soleil qu'après 200 minutes d'exposition dans les mêmes conditions. Les IP ont été redéfinis par l'Union Européenne en 2006 en quatre classes (Tableau 7). L'IP peut être complété par un coefficient de protection contre les UVA qui correspond au ratio UVA/UVB. Pour une protection optimale un facteur de protection UVA d'au moins 1/3 est recommandé. Afin de choisir le produit solaire le plus adapté il faut donc prendre en compte son phototype et le type d'exposition auquel on sera soumis (Annexe 6). (20, 85, 86, 87)

Tableau 7 : Les facteurs de protection solaires (87)

Catégorie	Facteur de protection solaire (FPS)	Facteur de protection solaire mesuré	Facteur de protection UVA recommandé
Faible protection	6	6 à 9,9	Au minimum
	10	10 à 14,9	1/3 du facteur de protection solaire indiqué sur l'étiquette
Protection moyenne	15	15 à 19,9	
	20	20 à 24,9	
	25	25 à 29,9	
Haute protection	30	30 à 49,9	
	50	50 à 59,9	
Très haute protection	50+	Supérieur à 60	

À noter : Indice de protection (IP) = facteur de protection solaire (FPS) = Sun Protection Factor (SPF)

4 **Les conseils à l'officine**

Les effets délétères du soleil sur la peau sont maintenant bien connus. Ainsi il est donc nécessaire de sensibiliser le public à une exposition raisonnée et une protection

adaptée. Les conseils dispensés par les équipes officinales sont indispensables à chaque délivrance d'un médicament potentiellement photosensibilisant ou d'un produit de protection solaire.

4.1 Les règles de prévention concernant l'exposition solaire

Tout d'abord, il faut éviter de s'exposer entre 11 heures et 16 heures, période où les UV sont les plus intenses. Il est conseillé de se renseigner sur l'index UV avant toute exposition. Il faut préférer les zones d'ombre, utiliser un parasol dès que possible et se méfier de la réverbération en montagne, sur le sable ou sur l'eau. L'exposition doit être progressive et ne doit pas dépasser 10 à 15 minutes les premiers jours.

De plus, il faut rappeler au patient que la protection vestimentaire est le moyen le plus efficace contre les UV. A celle-ci, il faut ajouter le port de lunettes de soleil et de chapeau. Chez les enfants, l'exposition doit être évitée avant l'âge de 3 ans pour préserver le capital solaire. Il faut aussi préférer le port de vêtements spécifiques anti-UV plus efficaces que les vêtements classiques. Une hydratation régulière est importante chez les enfants et les personnes âgées, plus sensibles aux fortes chaleurs. (81, 85, 87)

Les compléments alimentaires à base de caroténoïdes ou de flavonoïdes peuvent être conseillés pour réduire les effets sur le photo-vieillessement, la photo-carcinogénèse et pour prévenir les photo-dermatoses chez les sujets présentant des antécédents.

Les produits de protection doivent être appliqués 15 à 30 minutes avant l'exposition solaire puis toutes les deux à trois heures de manière uniforme et en quantité suffisante. Il faut également renouveler cette application à la suite d'une baignade ou en cas de transpiration. La quantité recommandée pour une efficacité optimale est de 2mg/cm² soit 6 cuillères à café en moyenne pour le corps d'un adulte. Le produit doit être choisi en fonction du phototype, de l'âge et des conditions d'ensoleillement. Ainsi, les écrans minéraux doivent être privilégiés chez les enfants et chez la femme enceinte. La forme galénique (crème, émulsion, huile, stick, gel) du produit doit être adaptée à l'utilisation. Les formules destinées aux enfants sont conçues pour être plus résistantes à l'eau et à la transpiration. Il est recommandé de débiter avec un indice de protection élevé lors des

premières expositions puis de diminuer celui-ci les semaines suivantes (Tableau 8). (81, 85, 87)

Tableau 8 : Critères de choix d'un produit de protection solaire (87)

Type d'exposition	Modérée : vie passée au grand air...	Importante : plages, activités extérieures longues...	Extrême : tropiques, glaciers...
Peau			
Sujet extrêmement sensible au soleil : – à peau blanc-laiteux – avec taches de rousseur – à cheveux roux – prenant toujours des coups de soleil lors d'expositions solaires – antécédents de cancers cutanés...	Haute protection	Très haute protection	Très haute protection
Sujet sensible au soleil : – à peau claire – avec quelques taches de rousseur – aux cheveux blond-vénitien ou auburn – prenant souvent des coups de soleil lors d'expositions solaires, mais pouvant avoir un hâle...	Moyenne protection	Haute protection	Très haute protection
Sujet à peau intermédiaire : – à peau claire bronzant assez facilement – ne prenant des coups de soleil que lors d'expositions très intenses...	Faible protection	Moyenne protection	Haute protection
Sujet à peau assez résistante : – à peau mate bronzant facilement – ne prenant jamais de coups de soleil...	Faible protection	Faible protection	Moyenne protection

Enfin, il faut éviter l'application de parfum avant une exposition solaire. Il est important de souligner que l'exposition aux UV artificiels dans les cabines de bronzage est à proscrire.

4.2 Prévenir les photosensibilisations

Tout d'abord, les substances présentant un potentiel photosensibilisant doivent être utilisées avec prudence durant les périodes à fort ensoleillement. Si cela est possible, l'arrêt du médicament est préférable en période estivale ou lors de départ en vacances. Si l'arrêt de la substance n'est pas envisageable, le patient doit respecter toutes les mesures de prévention vues précédemment et éviter l'exposition solaire. Un produit de protection solaire de SPF élevé doit être privilégié (50+). Dans le cas d'un médicament potentiellement phototoxique, il est nécessaire d'utiliser la posologie minimale efficace et de recommander sa prise le soir. (39)

La prescription de substances photosensibilisantes et en particulier celles utilisées au long cours doit être évitée chez les personnes, qui par leur profession sont régulièrement exposées au soleil comme les agriculteurs ou les ouvriers du bâtiment.

De plus, pour éviter ces photosensibilisations, le pharmacien doit sensibiliser les patients à chaque délivrance, en donnant les conseils nécessaires et en fournissant au patient une liste de l'ensemble des médicaments concernés. Il doit aussi lui indiquer que les médicaments présentant un fort risque photosensibilisant sont reconnaissables par un pictogramme sur leur emballage. C'est le cas du gel de kétoprofène qui ne doit pas être utilisé durant la période estivale. En effet, il ne faut pas exposer les zones traitées pendant toute la durée du traitement et deux semaines après son arrêt. D'ailleurs, à chacune de ses délivrances un document de recommandations rédigé par l'ANSM doit être remis au patient (Annexe 7). (39, 88)



Figure 23 : Pictogramme indiquant le risque de photosensibilisation (88)

Enfin, il peut être nécessaire d'insister avec les patients sur la notion de réaction croisée. En particulier, avec ceux ayant déjà présenté une photosensibilisation au kétoprofène qui doivent être alertés sur le fait de ne pas utiliser certaines substances comme le fénofibrate, l'acide tiaprofénique, l'octocrylène et la benzophénone-3. (39)

4.3 Conseils en cas de coups de soleil

Après l'exposition, il faut conseiller au patient de prendre une douche ou un bain frais. Puis, il est nécessaire d'apaiser et de réparer la peau en appliquant des cosmétiques hydratants, émollients ou apaisants.

- Des émulsions peuvent être utilisées pour soulager la douleur et apporter une sensation de fraîcheur. Elles favorisent la régénération cellulaire. Il existe différentes

spécialités souvent composées de trolamine (Biafine®), d'allantoïne (Urgo Brûlure®), de vitamine E, d'extrait de Calendula ou d'Aloe vera.

- Des sprays à base de bisabolol (Apaisyl coups de soleil®), de glycérine, de dexpanthénol (Bepanthen spray mousse®) permettent de refroidir rapidement la peau et de l'hydrater sans massage.
- Des hydrogels (Osmo Soft®) qui ont un pouvoir réhydratant important grâce à leur capacité de rétention d'eau sont aussi conseillés.

Tous ces topiques doivent être appliqués en couche épaisse. Cette application doit être renouvelée plusieurs fois par jour. En cas de présence de phlyctènes, après désinfection, l'application de tulles gras ou de pansements hydrocolloïdes vaselinés doit être préférée. (81)

En complément, des remèdes homéopathiques peuvent être conseillés.

- S'il s'agit d'une brûlure du premier degré il est possible de délivrer au patient :
 - Apis mellifica 9 CH à la posologie de 5 granules toutes les 2 heures, si la peau est douloureuse, rosée, oedématiée et lorsqu'une amélioration est observée avec l'application d'eau froide ;
 - Belladonna 5 CH à la posologie de 5 granules toutes les 2 heures, si la peau est brûlante, rouge et dégage de la chaleur.
- En cas de brûlure du second degré avec des phlyctènes, il faut conseiller :
 - Cantharis 5 CH à raison de 5 granules trois fois par jour, si la peau présente des vésicules importantes douloureuses, remplies de liquide séreux ;
 - Pyrogénium 9 CH à raison de 5 granules deux fois par jour, s'il y a un risque d'infection.

Il existe aussi des topiques homéopathiques utilisés pour apaiser la brûlure comme Homéoplasmine®, Cicaderma® et la Crème au Calendula®.

En cas de brûlure, certaines huiles essentielles, comme celle de lavande officinale, peuvent aussi être recommandées. Des spécialités contenant un mélange d'huiles existent comme par exemple Puresentiel Coups de soleil® et Solvarome®.

Tous ces produits peuvent être conseillés uniquement en cas de brûlure superficielle touchant moins de 10% de la surface corporelle et moins de 5% chez la personne âgée et chez l'enfant. En revanche, si le patient présente une altération de l'état général avec de la fièvre ou des céphalées, ou si la brûlure est plus intense il est nécessaire de l'orienter immédiatement vers un médecin. (81)

Conclusion

Chez l'Homme, les problèmes associés à la surexposition aux UV sont en constante augmentation. Ainsi, 14300 nouveaux cas de mélanomes cutanés ont été diagnostiqués en France en 2015 selon l'Institut National du Cancer. Pour 70% d'entre eux ils sont liés à des expositions excessives au soleil. De plus, les photosensibilisations médicamenteuses sont encore trop nombreuses. Celles dues à un médicament pris par voie systémique représentent encore 8 à 15% des réactions cutanées médicamenteuses. Par voie topique, le médicament le plus souvent concerné reste le gel de kétoprofène. D'autres médicaments moins connus pour entraîner des photosensibilisations peuvent échapper au diagnostic. Il est important de souligner que les photopatch-test sont encore rarement réalisés dans le cas d'une réaction survenant après une exposition solaire. De plus, les réactions croisées restent peu connues de certains professionnels de santé. Cependant, cette connaissance permettrait d'éviter des récives.

Les campagnes de prévention relatives à l'exposition solaire ont un impact non négligeable sur le comportement des patients. Malheureusement elles ne sont pas suffisantes. Les notions d'IUV et de FPS restent mal comprises et même confondues par certaines personnes. Ainsi, d'après une étude américaine publiée en juin 2015 (89), seulement 43% des participants comprennent la définition du FPS. Les efforts de sensibilisation doivent être poursuivis pour améliorer le message éducatif de protection solaire et donc la bonne compréhension du grand public. Enfin, peu de campagnes existent concernant la prévention de la photosensibilisation.

Les professionnels de santé et notamment les pharmaciens d'officine ont un rôle important à jouer. Ils doivent prévenir le patient d'un risque de photosensibilisation à chaque délivrance d'un médicament potentiellement photosensibilisant. Ils doivent le mettre en garde face à l'exposition solaire et lui rappeler les moyens de protection externes existants. Ils ont aussi le devoir d'établir une déclaration de pharmacovigilance devant toute réaction cutanée suspecte.

Bibliographie

1. Dubois J. La peau, de la santé à la beauté. Editions Privat, 2007, 1^e édition.
2. Collège des enseignants en dermatologie de France. Histologie de la peau et de ses annexes, 2011.
3. Crickx B. Comprendre la peau. Ann Dermatol Venereol, 2005 ; 132 : 88S3.
4. Unité épidermique de mélanisation. Peau et annexes cutanées. Dematice.org (site consulté en février 2015).
5. Phototypes cutanés. Biologie de la peau <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot166> (site consulté en février 2015).
6. Bieber T. Les cellules de Langerhans : utiles ou néfastes ? Rev Fr Allergol Immunol, 1996 ; 36 : 445-452.
7. Société Française de Dermatologie. La peau, un organe multifonction, 2014.
8. Roelandts R. Le soleil et la peau de l'enfant. Rayonnement solaire. Ann Dermatol Venereol, 2007 ; 134 :7-8.
9. Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives. Voyage au centre du soleil, 2012
<http://portail.cea.fr/comprendre/Pages/matiere-univers/soleil.aspx?Type=Chapitre&numero=2> (site consulté en avril 2015).
10. Spectre solaire, [www.CEA.fr](http://www.cea.fr) <http://www.cea.fr/jeunes/themes/les-energies-renouvelables/le-soleil/complements-sur-le-soleil/ondes-electromagnetiques> (site consulté en avril 2015).
11. Organisation Mondiale de la Santé. Rayonnement ultraviolet et le programme Intersun. Effets du rayonnement UV sur la santé, 2015.
12. Le Moniteur Formation n°127 Se protéger du soleil ; 28 mai 2011.
13. Mseddi M, Turki H, Zahaf A. Pénétration de la lumière dans la peau normale. Peau et soleil, 2015.
http://www.dematice.org/ressources/DCEM3/dermatologie/D3_derm_011/Complement/peau%20et%20soleil.pdf (site consulté en juin 2015).
14. Meunier L. Index UV et photo-protection. Ann Dermatol Venereol, 2013 ; 140 : 3-4.
15. La couche d'ozone. Environnement et changement climatique au Canada., 2010.
<https://www.ec.gc.ca/ozone/default.asp?lang=Fr&n=DB5CBDE6-1> (site consulté en juin 2015).

16. Sin C. et al. Compréhension et utilisation de l'indice universel de rayonnement solaire (« indice ultraviolet ») par les dermatologues français métropolitains. *Ann Dermatol Venereol*, 2013 ; 140 : 15-20.
17. Index UV, Office Fédéral de la Santé Publique Suisse, 2015. <http://www.uv-index.ch/fr/uvindex.html> (site consulté en juin 2015).
18. Beylot C. Vieillesse cutané : aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Ann Dermatol Venereol*, 2009 ; 136 ; Suppl.6: S263-S269.
19. Puzenat E. Pourquoi et comment protéger les enfants du soleil. *Archives de pédiatrie*, 2010 ; 17 : 914-915.
20. Lacour J-P, Béani J-C. Le soleil et la peau de l'enfant. Photo-protection naturelle, photo-protection externe. *Ann Dermatol Venereol*, 2007 ; 134 : 18-24.
21. Passeron T, Ballotti R, Ortonne JP. Mélanogénèse. *EMC Dermatologie-Cosmétologie*, 2005 ; 2 : 204-216.
22. Pourquier P, Robert J. Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN. *Bulletin du cancer*, 2011 ; 98 : 229-237.
23. Bédane C, Roelandts R. Le soleil et la peau de l'enfant. Rayonnement ultraviolet : effets biologiques. *Ann Dermatol Venereol*, 2007 ; 134 : 9-11.
24. Leccia M-T. Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses. *Ann Dermatol Venereol*, 2013 ; 140 : 176-182.
25. Béani J-C, Jeanmougin M. Photothérapies du psoriasis. *Ann Dermatol Venereol*, 2011 ; 138 : 826-828.
26. Auffret N. PUVA-thérapie et UVB-thérapie : quelles différences ? *La revue du praticien*, 2004 ; 640 : 143-145.
27. Redon E, Bursztejn A, Loos C, Barbaud A, Schmutz JL. Etude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance de la photothérapie UVBTL01 et de la PUVA-thérapie dans le psoriasis palmoplantaire. *Ann Dermatol Venereol*, 2010 ; 137 : 597-603.
28. Chneiweiss L. Le trouble affectif saisonnier. *Médecine du sommeil*, 2014 ; 11 : 74-83.
29. Leroy D, Beer F. Le soleil et la peau de l'enfant. Erythème actinique. *Ann Dermatol Venereol*, 2007 ; 134 : 4S36-4S37.
30. Bérard F. Peau et soleil. Edition Larousse, 2005, 1^e édition.
31. Stoebner P-E, Meunier L. Derme et vieillissement. Photo-vieillesse du visage. *Ann Dermatol Venereol*, 2008 ; 135 : 21-26.

32. Meunier L, Raison-Peyron N, Meynadier J. Immunosuppression photo-induite et cancers cutanés. *Revue de Médecine interne*, 1998 ; 19 : 247-254.
33. Tubiana M. Généralités sur la cancérogénèse. *C.R Biologies*, 2008 ; 331 : 114-125.
34. Nseir A, Esteve E. Cancers cutanés. Carcinomes basocellulaires. *La Presse Médicale*, 2008 ; 37 : 1466-1473.
35. Perrinaud A. Cancers cutanés. Carcinomes épidermoïdes (ou spinocellulaires). *La Presse Médicale*, 2008 ; 37 : 1485-1489.
36. Bataille V. Regards sur la recherche. Génétique et épidémiologie du mélanome. *Ann Dermatol Venereol*, 2006 ; 133 : 56-62.
37. Les mélanomes. *La peau malade*. Société française de dermatologie. *Dermato-info.fr* (site consulté en juillet 2015).
38. Béani J-C. Les photosensibilisations graves. *Ann Dermatol Venereol*, 2009 ; 136 : 76-83.
39. Pillon F, Berthélémy S. Iatrogénie médicamenteuse cutanée liée à la photosensibilisation. *Actualités pharmaceutiques*, 2011 ; 504 : 41-43.
40. Thomas P, Bonnevalle A. Photoallergies médicamenteuses : comment les explorer ? *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 2008 ; 48 : 487-489.
41. Dubakiené R, Kupriené M. Scientific problems of photosensitivity. *Medicina*, 2006 ; 42 : 619-624.
42. Moore Douglas E. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Safety*, 2002 ; 25 : 345-372.
43. Forlot P. Photosensitization chemically induced: mechanisms and clinical aspects. *Skin pharmacology and toxicology recent advances*, 1990 : 211-228.
44. Zaheer M-R et al. Molecular mechanisms of drug photodegradation and photosensitization. *Curr Pharm Des*, 2015 ; 22.
45. Romieu A. Photochimie. Principes généraux et applications en synthèse organique. *Institut de recherche en chimie organique fine*.
46. Glatz M, Hofbauer GF. Phototoxic and photoallergic cutaneous drug reactions. *Chem Immunol Allergy*, 2012 ; 97 : 167-79.
47. Avenel-Audran M. Photopatch-tests. *Ann Dermatol Venereol*, 2009 ; 136 : 626-629.

48. Manciet J-R. Accidents de photosensibilisation médicamenteuse. Risques en pratique ORL. La lettre d'Oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale, 2005 ; 298 : 24-28.
49. Test clinique final de sécurité photo-toxique d'un produit cosmétique : recommandations aux promoteurs de recherche et aux prestataires de service. Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques, des biocides. AFSSAPS, 2009.
50. Badri T et al. Photo-onycholyse induite par la griséofulvine. La Presse Médicale, 2012 ; 41 : 879-881.
51. Mirensky Y-M, Parish L-C. Photosensitivity and the quinolones. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 1995 ; 4: 1-4.
52. Structure de la de la loméfloxacin
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/lomefloxacin#section=Top> (site consulté en janvier 2016).
53. Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments Maloine. Dorosz, 2014 ; 33^e édition.
54. Rok J et al. Effect of tetracycline and UV radiation on melanization and antioxidant status of melanocytes. Journal of photochemistry and photobiology, 2015 ; 148 : 168-173.
55. Shea C-R et al. Phototoxicity of lumidoxycycline. J Invest Dermatol, 1993 ; 101 : 329-333.
56. Kastalli S et al. Phototoxicité induite par l'amoxicilline. Ann Dermatol Venereol, 2009 ; 136 : 540-545.
57. Vassileva SG, Mateev G, Parish L-C. Antimicrobial photosensitive reactions. Arch Intern Med, 1998 ; 158 : 1993-2000.
58. Gutiérrez-gonzalez E et al. Photosensitivity induced by naproxen. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2011 ; 27 : 338-340.
59. Trujillo MJ, De barrio M, Rodriguez A et al. Piroxicam induced photodermatitis. Cross reactivity among oxicams. A case report. Allergol Immunopathol, 2001 ; 29 : 133-136.
60. Giomi B et al. Allergic and photoallergic conditions from unusual chlorpromazine exposure : report of three cases. Int J Dermatol, 2011 ; 50 : 1276-1278.
61. Fernandes IC et al. Photoallergic reaction to cyamemazine. Dermatology Online Journal, 2013 ; 19 : 15.

62. Doffoel-Hantz V et al. Photosensitivity associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Exp Dermatol*, 2009 ; 34 : 763-765.
63. Cheng YC, Huang MC. Photosensitivity reaction associated with selective serotonin re-uptake inhibitors : possible-cross sensitivity? *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014 ; 68 : 244.
64. Viola G et al. In vitro studies of the phototoxic potential of the antidepressant drugs amitriptyline and imipramine. *Farmaco*, 2000 ; 55 : 211-218.
65. Watanabe Y et al. Photosensitivity due to alprazolam with positive oral photochallenge test 17 days administration. *J Am Acad Dermatol*, 1999 ; 40 : 832-833.
66. Zoom sur les photodermatoses d'origine médicamenteuse. *Bulletin de pharmacologie médicale*. CHU de Montpellier, 2010, 16 : 3-4.
67. Haylett AK et al. Voriconazole-induced photosensitivity: photobiological assessment of a case series of 12 patients. *Br J Dermatol* , 2013 ; 168 : 179-185.
68. Riahi RR, Cohen PR. Voriconazole-associated phototoxicity. *Dermatol Online J*, 2011 ; 17 : 15.
69. Y Zhang A. Drug-induced photosensitivity
<http://emedicine.medscape.com/article/1049648-overview> (site consulté en février 2016).
70. Piech C et al. Photosensibilisation sous Hexaquine®, Berocca®, Ginkor fort®. *Ann Dermatol Venereol* , 2012 ; 139 : 120-121.
71. Heron JF. *Cancérologie générale* , 2003 ; 9 : 20
www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Chapitre_09.pdf
(site consulté en février 2016).
72. Foa C, Largillier R. Complications des chimiothérapies
www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/Pierre-Yves.Bondiau/e-cancerologie/DU/cours/03_tox_chimio/complications%20chimio_5.pdf
(site consulté en février 2016).
73. Woods JA et al. The phototoxicity of vemurafenib : an investigation of clinical monochromator phototesting and in vitro phototoxicity testing. *Journal of Photochemistry and photobiology*, 2015 ; 151 : 233-238.
74. Avenel-Audran M. Allergies et photo-allergies de contact aux AINS topiques. *Revue française d'allergologie*, 2014 ; 54 :218-222.
75. Veyrac G et al. Photosensibilité exogène liée à la prise d'AINS sous forme topique. *La lettre du pharmacologue*, 2002 ; 16 : 161-166.

76. Peyron JL, Milpied B, Léauté-Labrèze C. Photosensibilisations exogènes chez l'enfant. *Ann Dermatol Venereol*, 2007 ; 134 : 50-52.
77. De Groot A, Roberts DW. Contact and photocontact allergy to octocrylene : a review. *Contact dermatitis*, 2014 ; 70 : 193-204.
78. Coquart N et al. Allergie de contact et photo-induite aux huiles essentielles. *Ann Dermatol Venereol*, 2012 ; 139 : 121.
79. Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi. Agence Nationale de Sécurité du Médicament.
[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Comment-declarer-un-effet-indesirable/Declarer-un-effet-indesirable-mode-d-emploi/(offset)/0)
(site consulté en mars 2016).
80. Devenir de votre déclaration. Centre Régional de Pharmacovigilance Nord Pas de Calais.
<http://pharmacovigilance-npdc.fr/devenir-de-votre-declaration-de-pharmacovigilance/>
(site consulté en mars 2016).
81. Berthelemy S. Conseil à un patient se plaignant d'un coup de soleil. *Actualités Pharmaceutiques*, 2013 ; 527 : 46-49.
82. Amblard P. Photoprotection. *J Pediatr Puériculture*, 2000 ; 13 : 390-395.
83. Vidal 2013, 89^e édition.
84. Afaq F, Katiyar FK. Polyphenols: skin photoprotection and inhibition of photocarcinogenesis. *Mini Rev Med Chem* ; 2011 ; 11 : 1200-1215.
85. Clere N. Le soleil, un ami dont il faut se protéger. *Actualités pharmaceutiques*, 2012 ; 517 : 37-38.
86. Belin N. Les photoprotecteurs externes. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2012 ; 2934 : 64.
87. Beylot G. Les protections solaires. *Actualités pharmaceutiques*, 2010 ; 497 : 55-58.
88. Gels de kétoprofène et risque de réaction de la peau en cas d'exposition au soleil : les précautions importantes que vous devez connaître avant de les utiliser. Document patient. ANSM, 2015.
89. Betty Y K et al. Assessment of consumer knowledge of new sunscreen labels. *JAMA Dermatol*, 2015 ; 151 : 1028-1030.

Annexes

Annexe 1 : Formulaire de déclaration de pharmacovigilance

Annexe 2 : Critères définissant l'imputabilité chronologique d'un médicament

Annexe 3 : Critères définissant l'imputabilité sémiologique d'un médicament

Annexe 4 : Association des critères chronologiques et sémiologiques en score d'imputabilité

Annexe 5 : Définition du score d'imputabilité extrinsèque

Annexe 6 : Bon usage des produits de protection solaire

Annexe 7 : Gels de kétoprofène et risque de réaction de la peau en cas d'exposition au soleil

Annexe 1 : Formulaire de déclaration de pharmacovigilance



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV, DONT VOUS DÉPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT
Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

Patient traité Nom (3 premières lettres) [][][] Prénom (première lettre) [] Sexe F M Poids [] Taille []	Date de Naissance Jour mois année Ou Age []	Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : par le nouveau-né directement via l'allaitement par la mère durant la grossesse lors du [] trimestre(s) <i>si disponible, indiquer la date des dernières règles</i> par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
--	--	---	--

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>Préciser si ATU ou RTU le cas échéant</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** _____ préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

Effet Département de survenue [][] Date de survenue Jour mois année Durée de l'effet [][] Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i>	Gravité Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation Incapacité ou invalidité permanente Mise en jeu du pronostic vital Décès Anomalie ou malformation congénitale Autre situation médicale grave Non grave	Evolution Guérison sans séquelle avec séquelles en cours Sujet non encore rétabli Décès dû à l'effet auquel l'effet a pu contribuer sans rapport avec l'effet Inconnue
---	--	--

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'effet indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.

Annexe 2 : Critères définissant l'imputabilité chronologique d'un médicament

Tableau 1 : Critères définissant l'imputabilité chronologique d'un médicament

Critères chronologiques	
Délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse	Très suggestif (<i>choc anaphylactique</i>)
	Incompatible (<i>délai insuffisant, effet avant la prise de médicament</i>)
	Compatible (<i>tous les autres cas</i>)
Evolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament (<i>dechallenge</i>)	Suggestive (<i>régression à l'arrêt</i>)
	Non concluante (<i>régression retardée, favorisée par un traitement, recul insuffisant, évolution inconnue, médicament poursuivi, lésions irréversibles ou décès</i>)
	Non suggestive (<i>absence de régression d'un événement réversible, régression malgré la poursuite du médicament</i>)
Nouvelle administration du médicament (<i>rechallenge</i>)	Positive (<i>récidive de l'événement à la réintroduction</i>)
	Non faite
	Négative (<i>absence de récurrence de l'événement à la réintroduction</i>)

Tableau 2 : Définition du score d'imputabilité chronologique en fonction des 3 critères

	Délai de survenue	Très suggestif			Compatible			Incompatible
		R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution	Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
	Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C0	C0

R+ : rechallenge positif, R0 : rechallenge non fait, R- : rechallenge négatif ; C3 : chronologie vraisemblable, C2 : chronologie plausible, C1 : chronologie douteuse, C0 : chronologie incompatible

Annexe 3 : Critères définissant l'imputabilité sémiologique d'un médicament

Tableau 3 : Critères définissant l'imputabilité sémiologique d'un médicament

Critères sémiologiques	
Explication pharmacodynamique (mécanisme d'action)	Evocateur du rôle du médicament ou facteur favorisant
Facteurs favorisants	Autre situation
Diagnostics différentiels possibles	Non Oui
Examens complémentaires de laboratoire prouvant la cause médicamenteuse	Positif Non fait Négatif

Tableau 4 : Définition du score d'imputabilité sémiologique en fonction des 4 critères

	Test spécifique	Explication pharmacodynamique ou facteur favorisant			Autres situations		
		L+	L0	L-	L+	L0	L-
Diagnostics différentiels	Non	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Oui	S3	S2	S1	S3	S1	S1

L+ : test de laboratoire positif, L0 : test de laboratoire non fait, L- : test de laboratoire négatif ; S3 : sémiologie vraisemblable, S2 : sémiologie plausible, S1 : sémiologie douteuse

Annexe 4 : Association des critères chronologiques et sémiologiques en score d'imputabilité

Tableau 5 : Association des critères chronologiques C et sémiologiques S en score d'imputabilité I

		Sémiologie		
		S1	S2	S3
Chronologie	C0	I0	I0	I0
	C1	I1	I1	I3
	C2	I1	I2	I3
	C3	I3	I3	I4

I4 : imputabilité très vraisemblable, I3 : imputabilité vraisemblable, I2 : imputabilité plausible, I1 : imputabilité douteuse, I0 : imputabilité incompatible

Annexe 5 : Définition du score d'imputabilité extrinsèque

Tableau 6 : Définition du score d'imputabilité extrinsèque

Critères bibliographiques	
B3 : effet notoire / décrit	Référencé dans les ouvrages de référence : dictionnaire des médicaments, Vidal, Martindale, Meyler's Side Effects of Drugs.
B2 : effet non notoire dans les documents usuels	Publié à une ou deux reprises avec une sémiologie différente ou un médicament voisin
B1 : effet non décrit	Non décrit dans la littérature
B0 : effet non décrit	Non décrit après recherche exhaustive dans la littérature

Annexe 6 : Bon usage des produits de protection solaire

Bon usage des produits de protection solaire - Messages clés

→ Qu'est-ce qu'un produit de protection solaire ?

C'est un produit cosmétique destiné à être appliqué sur la peau pour la protéger du rayonnement ultraviolet (UV) en absorbant et/ou réfléchissant ce rayonnement. Ce produit peut se présenter sous diverses formes, par exemple : crème, huile, gel, lait,

Un produit de protection solaire doit :



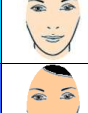

- fournir un SPF (Sun Protection Factor, facteur de protection UVB) minimum de 6 ;
- assurer une protection UVA minimale équivalente à 1/3 du SPF indiqué sur l'étiquetage ;
- couvrir les UVA les plus longs, ce qui correspond à une longueur d'onde critique minimale de 370 nm.

→ Quelle catégorie de produit de protection solaire choisir ?




Une bonne protection contre les effets délétères du rayonnement ultraviolet nécessite de respecter au préalable de règles générales de sécurité à l'égard des expositions solaires (protection vestimentaire, protection des yeux, évitement des expositions lors des heures de la journée où le rayonnement est le plus intense, ...).

Pour bien choisir son produit de protection solaire, il faut prendre en considération plusieurs critères :

1. La sensibilité de la peau au soleil (phototype) : plus la peau est claire, plus il est nécessaire de se protéger du soleil
















Sujet extrêmement sensible au soleil		<ul style="list-style-type: none"> - Sujet à peau « blanc-laiteux » avec de nombreuses taches de rousseur, des cheveux roux. - Sujet prenant toujours des coups de soleil lors de l'exposition solaire et ne bronzant que très difficilement. - Sujet ayant des antécédents de cancers cutanés ou de pathologies s'accompagnant d'une photosensibilité.
Sujet sensible au soleil		<ul style="list-style-type: none"> - Sujet à peau claire, avec souvent quelques taches de rousseur et/ou cheveux blond vénitien ou auburn. - Sujet prenant souvent des coups de soleil lors de l'exposition solaire, mais pouvant obtenir un hâle.
Sujet à peau intermédiaire		Peau claire bronzant assez facilement, ne prenant des coups de soleil que lors des expositions intenses.
Sujet à peau assez résistante		Peau mate bronzant facilement sans prendre de coups de soleil.

2. Les conditions d'exposition : plus l'ensoleillement est intense, plus il est recommandé de se protéger du soleil, car les risques à court et à long termes dépendent de la durée de l'exposition et de la puissance du soleil (plus ou moins importante selon la situation géographique et la saison)

Exposition modérée		Vie au grand air
Exposition importante		Plages, activités extérieures longues
Exposition extrême		Glaciers, tropiques

3. Les éventuels antécédents de réactions allergiques ou photo-allergiques. Aussi, il est nécessaire de lire la composition qualitative du produit afin de déceler la présence éventuelle de la substance à l'origine de ces réactions.

Votre produit de protection solaire peut être choisi à partir du tableau suivant :

			
Sujet extrêmement sensible au soleil	Haute Protection (SPF 30-50) 	Très Haute Protection (SPF 50+) 	Très Haute Protection (SPF 50+) 
Sujet sensible au soleil	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) 	Haute Protection (SPF 30-50) 	Très Haute Protection (SPF 50+) 
Sujet à peau intermédiaire	Faible Protection (SPF 6-10) 	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) 	Haute Protection (SPF 30-50) 
Sujet à peau assez résistante	Faible Protection (SPF 6-10) 	Faible Protection (SPF 6-10) 	Moyenne Protection (SPF 15-20-25) 

(SPF : Sun Protection Factor ou facteur de protection solaire [FPS])

→ Quelle forme de produit de protection solaire choisir ?

Le choix entre crème, spray, lotion... se fait en fonction de la surface à protéger et du confort d'application.

En pratique,

- les crèmes sont utilisées pour le visage ;
- les sticks pour les lèvres, le nez et le contour des yeux ;
- les laits, les sprays et les gels pour le corps.

Attention aux mentions telles que « écran total » ou bien « ce produit assure une protection à 100% », qui ne devraient pas figurer sur l'emballage des produits de protection solaire car aucun produit de protection solaire ne permet actuellement de garantir une protection intégrale contre l'ensemble des UV.

→ Bien utiliser son produit de protection solaire pour une meilleure efficacité

- Lisez attentivement le mode et les précautions d'emploi avant la 1^{ère} utilisation d'un produit.
- Appliquez votre produit avant l'exposition, de manière uniforme sur toutes les surfaces du corps découvertes.
- Renouvelez les applications et particulièrement en cas d'exposition prolongée et/ou après s'être baigné, essuyé ou après avoir transpiré.
- Appliquez votre produit en quantité suffisante car une quantité appliquée insuffisante diminue nettement le niveau de protection vis-à-vis de l'exposition solaire.
- Respectez la date de « péremption » ou la période après ouverture si elles sont indiquées sur l'emballage.
- Veillez à ne pas utiliser un produit qui a changé d'aspect et/ou d'odeur.
- Refermez bien votre produit après utilisation.

→ Quelques bons réflexes à adopter car un produit de protection solaire n'assure pas une protection à 100%

De manière générale :

- Ne prolongez pas le temps d'exposition au motif d'avoir utilisé un produit de protection solaire.
- Ne réduisez pas la quantité et la fréquence d'application de votre produit de protection solaire sous prétexte d'avoir utilisé un indice de protection solaire très élevé.
- N'oubliez pas certaines surfaces corporelles lors de l'application de votre produit de protection solaire (oreilles, tempes, nuque, dos des mains et des pieds, ...).
- Pensez à utiliser un produit de protection solaire même en cas de faible couverture nuageuse car celle-ci ne fait pas nécessairement obstacle aux rayonnements UV.

Attention :

- le bronzage ne remplace pas les produits de protection solaire.
- Ne confondez pas « produits de protection solaire » et différents types de produits dits « solaires ». Les produits auto-bronzants ou les accélérateurs de bronzage (Monoi, graisse à traire...) n'assurent en aucun cas une protection contre les UVA et UVB et ne doivent pas être utilisés en tant que tels.

Pour les enfants :

- N'exposez jamais un jeune enfant de moins de 24 mois directement au soleil.
- Assurez impérativement une bonne protection par le port de vêtements et d'accessoires protecteurs adaptés (ex : T-shirt au tissage serré, lunettes avec protection latérale protégeant des UVA et UVB, chapeau à bords suffisamment larges protégeant le visage, la nuque et les oreilles).

→ En cas d'effets indésirables ...

En cas de survenue d'un effet indésirable, il est recommandé :

- d'arrêter l'utilisation du produit de protection solaire en cause ;
- de conserver le produit avec son emballage pour une éventuelle investigation (ex : exploration allergologique menée par le médecin dermatologue-allergologue ou des analyses du produit réalisées par l'Afssaps, ... ;
- de consulter un professionnel de santé.

Tout effet indésirable lié à l'utilisation d'un produit cosmétique doit être déclaré à l'Afssaps.

En savoir plus

- Recommandations de bon usage des produits de protection solaire de l'Afssaps, version intégrale <http://www.afssaps.fr/Produits-de-sante/Produits-cosmetiques>
- Recommandations de l'Inpes : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1207.pdf>
- Dossier « Exposition aux rayonnements UV » de l'INCa consultable sur leur site internet : <http://www.e-cancer.fr/prevention/environnement-et-cancers/exposition-aux-rayonnements-uv>

Annexe 7 : Gels de kétoprofène et risque de réaction de la peau en cas d'exposition au soleil

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 :



Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même voilé, ni aux U.V.A

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.

Précautions pour l'application du gel :



- Procédez à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque application du gel, afin d'éviter tout contact involontaire avec des zones susceptibles d'être exposées au soleil.
- N'utilisez jamais ce produit sur les muqueuses, autour des yeux, ni sur une peau irritée (type eczéma), ou en cas de plaie, de brûlure, de lésions infectées ou suintantes.
- Vous ne devez pas traiter de grandes surfaces, ni recouvrir avec un pansement occlusif.
- N'appliquez pas d'autres produits à usage dermatologique ou produits cosmétiques sur la surface traitée. Il existe un risque d'allergie croisée avec les produits contenant de l'octocrylène, une substance chimique souvent retrouvée dans des produits d'hygiène et de cosmétique, et notamment des écrans solaires ou des parfums.

En cas d'apparition d'une réaction cutanée (rougeur, irritation, démangeaisons) :

- arrêtez le traitement immédiatement,
- avertissez votre médecin,
- protégez cette zone du soleil même après disparition de la réaction cutanée pour éviter sa réapparition.

Nous vous rappelons que le gel de kétoprofène **ne doit pas être utilisé à partir du début du 6ème mois de grossesse et pendant l'allaitement.**

Consultez la notice présente dans la boîte de votre médicament pour plus d'informations. Si vous avez d'autres questions, ou si vous avez un doute, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Gels de kétoprofène commercialisés en France et concernés par cette information

KETUM 2,5 %, gel	KETOPROFENE RATIO 2,5 %, gel
KETOPROFENE BGR 2,5 %, gel	KETOPROFENE SANDOZ 2,5 %, gel
KETOPROFENE BIOGARAN 2,5 %, gel	KETOPROFENE TEVA 2,5 %, gel
KETOPROFENE EG 2,5 %, gel	KETOPROFENE TEVA SANTE 2,5 %, gel

Document validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

DKHISSI Sarah

La photosensibilisation médicamenteuse : prise en charge et conseils à l'officine

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année universitaire 2015-2016

Mots clefs : soleil, peau, coup de soleil, médicaments, photosensibilisation, photo-allergie, photo-toxicité, photo-protection, prévention, officine

Keywords : sun, skin, sunburn, drugs, photosensitivity, photoallergy, phototoxicity, photoprotection, prevention, pharmacy

RESUME

Le soleil, souvent source de bien être, connu pour ses effets bénéfiques, peut aussi provoquer des dommages cutanés allant du simple coup de soleil au développement d'un mélanome. Sous l'effet des rayonnements UV et en présence de certaines substances au niveau cutané des réactions peuvent survenir, ce sont des photosensibilisations. Ces réactions peuvent se produire selon deux mécanismes différents, photo-toxiques ou photo-allergiques, en fonction de la nature de la molécule photosensibilisante. Il s'agit le plus souvent de médicaments administrés par voie systémique ou topique. Le rôle de prévention du pharmacien est capital pour informer le patient sur les risques liés à certains traitements et sur les moyens de photo-protection adaptés.

SUMMARY

Despite of being a source of well-being and having strong benefits for humans being, sunshine is also known for its bad effects on skin, from sunburn to melanoma. The UV rays combined with some substances put on the skin can lead to reactions. They are called photosensitivities. These reactions can happen under two different mechanisms depending on the nature of the photosensitizing molecule: phototoxic mechanism or photoallergic mechanism. Most of the time, drugs with systemic and topic absorptions are responsible for these responses. The preventing role of the pharmacist is important to make patients aware of the hazards due to some treatments and to give them proper photoprotection's products.

JURY : Président : Jean-Marc Chillon, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Membres : Pierre Vanlemmens, Maître de conférence universitaire
Henri Bibaud, Docteur en pharmacie