



**HAL**  
open science

# Photosensibilisation médicamenteuse : étude de cas notifiés au Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens et conseils à l'officine

Charlotte Grossemy

► **To cite this version:**

Charlotte Grossemy. Photosensibilisation médicamenteuse : étude de cas notifiés au Centre régional de pharmacovigilance d'Amiens et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02054379

**HAL Id: dumas-02054379**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02054379>**

Submitted on 1 Mar 2019

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

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

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

---

*Soutenue publiquement le **23 octobre 2018***

*Par **Mlle GROSSEMY Charlotte**, née le 18.09.1993 à ARRAS (62)*

---

**Photosensibilisation médicamenteuse :  
Étude de cas notifiés au Centre Régional  
de Pharmacovigilance d'Amiens  
et conseils à l'officine**

**JURY :**

Président : Monsieur **KAMEL Saïd**

Membres : Madame **GRAS-CHAMPEL Valérie** et Monsieur **BRIGAUDEAU Loïc**

Thèse n° : **3186**

## REMERCIEMENTS

À Monsieur KAMEL Saïd,

Professeur des Universités - Université de Picardie Jules Verne et directeur de l'INSERM UMR-S 1088 d'Amiens section Biologie, Médecine et Santé.

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce Jury.

Je vous adresse ici ma gratitude et mes sincères remerciements pour votre disponibilité.

À Madame GRAS-CHAMPEL Valérie,

Directrice adjointe du CRPV d'Amiens et Maître de Thèse.

Pour votre aide si précieuse et votre disponibilité sans faille au cours de ces deux années de rédaction.

Veillez recevoir toute ma reconnaissance pour m'avoir épaulée dans ce travail.

À Monsieur BRIGAUDEAU Loïc,

Pharmacien d'officine et Maître de stage de ma 6<sup>ème</sup> année.

Merci pour tous vos enseignements et votre soutien lors de ma 6<sup>ème</sup> année.

Merci de votre bienveillance et de votre présence aujourd'hui.

À l'ensemble des Professeurs et Intervenants de l'UFR de Pharmacie d'Amiens pour les enseignements apportés au cours de ces six années d'études.

À l'ensemble des Officines dans lesquelles j'ai travaillé, pour leur accueil mais aussi pour l'expérience que j'ai pu acquérir grâce à elles.

À mes Parents,

Pour votre soutien, votre présence et votre amour au cours de toutes ces années.

À toute ma Famille,

Merci pour vos encouragements et votre confiance en moi.

À mes Amis de Toujours,

On ne se le dit peut-être pas assez mais merci d'être toujours là les uns pour les autres.  
Les amis c'est comme une deuxième famille ...

À Sarah,

Ma correctrice de thèse et surtout amie, un énorme merci.

À mes Camarades et maintenant Confrères,

Pour ces six années passées à vos côtés et toutes les prochaines à venir. Ce fût un réel plaisir et un honneur pour moi même si cela n'a pas toujours été facile.

Et toutes les personnes que j'oublie sans doute et qui compte pour moi, Merci !

# Serment de Galien

*Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté et de mes Condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon Art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la Santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les Règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.*

## SOMMAIRE

<b>ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>10</b>
<b><u>CHAPITRE 1 : INTERACTIONS ENTRE LE SOLEIL ET LA PEAU.....</u></b>	<b>11</b>
<b>1) Soleil et rayonnements.....</b>	<b>11</b>
a. Le Soleil : une étoile indispensable	
b. Les rayons ultraviolets	
c. Les rayons infrarouges	
d. Les rayons d'origine artificiels	
e. Influences du Soleil sur l'organisme	
i. Effets bénéfiques	
ii. Effets néfastes	
<b>2) Le tissu cutané : présentation.....</b>	<b>15</b>
a. Une structure organisée	
i. L'épiderme	
ii. Le derme	
iii. L'hypoderme	
b. Rôles	
i. Une barrière physique	
ii. Une protection chimique	
c. Les phototypes ou la photoprotection naturelle	
d. Limites du tissu cutané	
<b>3) Photosensibilité.....</b>	<b>21</b>
a. Généralités et potentiel phototoxique	
b. La phototoxicité	
c. La photoallergie	
d. Facteurs de risques et facteurs déclenchants	
e. Diagnostiquer la photosensibilité	
<b>4) Le climat : facteur clé de l'incidence de la photosensibilité.....</b>	<b>29</b>
<b>5) Autres réactions cutanées induites par le rayonnement solaire.....</b>	<b>32</b>
a. La lucite estivale bénigne	
b. Le cancer cutané	
c. L'herpès labial	

<b><u>CHAPITRE 2 : ÉTUDE DE CAS DE PHOTSENSIBILITÉ DÉCLARÉS AU CRPV</u></b>	
<b><u>D'AMIENS</u></b> .....	35
<b>1) La déclaration de PV : les étapes</b> .....	35
<b>2) Matériels et méthodes de l'étude</b> .....	35
<b>3) Présentation des résultats obtenus</b> .....	36
a. Selon la saison	
b. Selon le sexe	
c. Selon l'âge	
d. Selon les antécédents médicaux	
e. Selon le délai d'apparition	
f. Selon la forme galénique	
g. Selon la classification ATC des molécules	
h. Selon la gravité	
i. Selon l'évolution	
<b>4) Discussion</b> .....	46
a. Interprétation des résultats obtenus	
b. Comparaison avec la littérature : exemples singuliers	
i. Zagam®, la photosensibilité non désirée	
ii. Méladinine®, la photosensibilité désirée	
iii. Okimus®, une photosensibilité peu connue du public	
c. Profil type des personnes à risques	
<b><u>CHAPITRE 3 : PRISE EN CHARGE ET RÔLE DU PHARMACIEN</u></b> .....	53
<b>1) Prévention de la photosensibilité et protection appropriée</b> .....	53
a. Une photoprotection pour chacun	
b. Les différents photoprotecteurs	
<b>2) Traitements et alternatives thérapeutiques</b> .....	54
a. Conduite à tenir	
b. Traitements par éviction	
c. Les antiphotosensibilisants	
d. Les compléments alimentaires	
<b>3) Rôle du pharmacien d'officine et conseils associés</b> .....	56
<b>CONCLUSION</b> .....	57
<b>SOURCES</b> .....	58
<b>ANNEXES</b> .....	63

## **ABRÉVIATIONS**

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AINS** : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ATB** : Antibiotique

**ATC** : Anatomique, Thérapeutique et Chimique (classe)

**BNPV** : Banque Nationale de Pharmacovigilance

**CESPHARM** : Comité d'Éducation Sanitaire et sociale de la Pharmacie française

**CREDES** : Centre de Recherche, d'Études et de Documentation en Économie de Santé

**DMLA** : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

**EI** : Effet Indésirable

**GAG** : Glycosaminoglycane

**HE** : Huile Essentielle

**HTA** : Hypertension artérielle

**IR** : Infrarouge

**IRDES** : Institut de Recherche et de Documentation en Économie de Santé

**ISRS** : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

**MedDRA** : Medical Dictionary for Regulatory Activities

**PA** : Principe actif

**PV** : Pharmacovigilance

**LT** : Lymphocyte T

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**UV** : Ultraviolet

**UV A** : UV de type A

**UV B** : UV de type B

**UV C** : UV de type C

**VHB** : Virus de l'hépatite B

**VHC** : Virus de l'hépatite C

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VO** : Voie orale

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Spectre de la lumière visible

FIGURE 2 : Pénétration cutanée des UV selon leur type

FIGURE 3 : Coupe structurelle du tissu cutané

FIGURE 4 : Organisation et composition de l'épiderme

FIGURE 5 : Coupe microscopique du maillage de la peau selon l'âge

FIGURE 6 : Mécanisme d'action de la phototoxicité

FIGURE 7 : Réaction de phototoxicité médicamenteuse (zones photo-exposées)

FIGURE 8 : Phototoxicité aux tétracyclines per os

FIGURE 9 : Mécanisme d'action de la photoallergie

FIGURE 10 : Réactions de photoallergie suite à une prise de sulfamides per os

FIGURE 11 : Photoallergie aux phénothiazines

FIGURE 12 : Structure générale des psoralènes

FIGURE 13 : Taux de consommateurs français de psychotropes selon l'âge et le sexe

FIGURE 14 : Tableau diagnostique comparatif de la phototoxicité VS photoallergie

FIGURE 15 : Taux comparatifs d'ensoleillement annuel (en heures) sur les villes d'Amiens et de Nice

FIGURE 16 : Cartographie du taux d'ensoleillement annuel de la France en heures

FIGURE 17 : Taux d'ensoleillement mondial annuel

FIGURE 18 : Evolution des températures de l'hémisphère Nord des 1300 dernières années à partir de 12 reconstitutions fondées sur des données climatiques indirectes (forage de glace, cernes de croissances des arbres, ...) et d'enregistrement instrumentaux

FIGURE 19 : Lucite estivale bénigne

FIGURE 20 : Atteinte cutanée selon le type de cancer cutané

FIGURE 21 : Répartition des cas selon leur apparition durant l'année

FIGURE 22 : Répartition des cas selon le sexe des personnes touchées

FIGURE 23 : Répartition des cas selon l'âge du patient

FIGURE 24 : Antécédents connus des personnes touchées par la photosensibilité

FIGURE 25 : Délai entre la prise médicamenteuse et l'apparition de l'effet indésirable

FIGURE 26 : Répartition des molécules suspectées en fonction de leur forme galénique

FIGURE 27 : Classes ATC des principes actifs suspectés

FIGURE 28 : Gravité de l'effet indésirable déclaré

FIGURE 29 : Détail des cas graves

FIGURE 30 : Gravité de l'effet indésirable selon la saison

FIGURE 31 : Répartition des cas selon la gravité et la voie d'administration de la spécialité imputée

FIGURE 32 : Relations entre la structure et la toxicité des fluoroquinolones

FIGURE 33 : Logo indiquant que le produit marqué a une action contre les UV A

## INTRODUCTION

Le Soleil fait partie intégrante de notre existence. Il est à l'origine de la vie sur Terre. L'exposition raisonnée, naturelle ou artificielle aux UV, peut avoir des effets bénéfiques pour l'organisme, comme l'apport de chaleur, la synthèse de la vitamine D, le renforcement osseux, l'amélioration du moral, dont la lutte contre la dépression saisonnière, mais aussi la prévention contre l'ostéoporose et le rachitisme.

En revanche, une surexposition solaire peut engendrer un certain nombre de risques tels que des coups de soleil, des insulations, des problèmes oculaires (photoconjonctivite, cataracte, ophtalmie), des cancers cutanés (mélanomes), des photodermatoses comme la phototoxicité ainsi que le vieillissement prématuré de la peau <sup>(1)</sup>.

Les photodermatoses d'origine médicamenteuses dépendent de la sensibilité de chaque individu mais aussi de la molécule administrée ainsi que de l'intensité du rayonnement et donc indirectement de la saison.

Les rayons du soleil sont composés de corpuscules énergétiques appelés photons et le rayonnement associé est composé d'un spectre de différentes longueurs d'ondes :

- les spectres invisibles c'est-à-dire les ultraviolets (UV A, UV B, UV C) et les infrarouges
- le spectre visible

Au-delà de la prévention habituelle concernant l'exposition solaire que fait le pharmacien en période estivale, celui-ci a un rôle important à jouer dans la prévention primaire des risques potentiels de photosensibilisation de certains médicaments. Le pharmacien après avoir détecté ces médicaments à risque sur l'ordonnance du patient devra l'informer sur les mesures de protection à adopter en conséquence. En effet, puisque chaque cas est particulier, un conseil individualisé est indispensable.

Cet exposé débutera par une présentation générale de l'interaction qui existe entre le soleil et le tissu cutané humain et surtout du phénomène de photosensibilité qui en découle. Puis, dans une seconde partie, nous traiterons des cas de photosensibilité médicamenteuse déclarés au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens Picardie (Somme, Oise, Aisne) depuis la création de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), c'est-à-dire depuis 1995. Et enfin nous parlerons du rôle de détection et de prévention du pharmacien auprès de sa patientèle afin de réduire l'incidence de ce type d'effet indésirable. Ce qui aura également comme impact d'éviter certaines complications comme des hospitalisations : en découlera alors des économies de dépenses de santé.

## CHAPITRE 1 : INTERACTIONS ENTRE LE SOLEIL ET LA PEAU

### 1) Soleil et rayonnements

#### a. Le Soleil : une étoile indispensable

Etoile centrale de notre système planétaire, le Soleil apporte lumière et chaleur sur notre planète ce qui rend possible la photosynthèse et la présence d'eau liquide sur la Terre, c'est-à-dire de la vie. Composé en majorité d'atomes d'hydrogène et d'hélium, la température moyenne du Soleil atteint environ 6000 K. Celui-ci étant situé à environ 149 597 870 kilomètres de la Terre, il faut compter environ 8 minutes pour que ces rayons lumineux atteignent le sol terrestre. <sup>(2) et (3)</sup>

Parmi tous les rayons émis par le Soleil, seuls ceux étant supérieurs à 290 nanomètres (nm) parviennent à atteindre la Terre : ce sont les UV A et B, les infrarouges ou IR et la lumière visible (voir figure 1).

Par ailleurs, le rayonnement varie selon plusieurs facteurs : l'altitude, la latitude, la saison, l'heure de la journée, l'hygrométrie, la pollution, l'épaisseur de la couche d'ozone, ... Ainsi tous ces facteurs influent sur la dangerosité de chacun de ces rayons. Par exemple, plus on se rapproche de l'Équateur et plus la quantité d'énergie reçue est importante car les rayons du soleil ont une distance plus courte à parcourir : ainsi ils perdent moins d'énergie et l'intensité du soleil est plus élevée. <sup>(4)</sup>

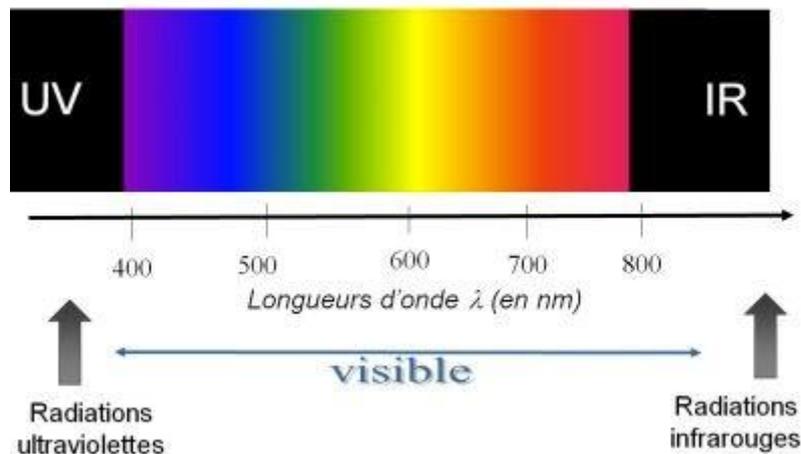


Figure 1 : *Spectre de la lumière visible* <sup>(5)</sup>

#### b. Les rayons ultraviolets

Les ultraviolets ou UV sont des rayons invisibles à l'œil nu et ils sont répartis en 3 classes (A, B et C) selon leur longueur d'onde :

- Les UV A sont compris entre 320 et 400 nm
- Les UV B sont compris entre 280 et 320 nm
- Les UV C sont compris entre 100 et 280 nm

Même s'ils ne représentent que 5% du rayonnement solaire total, ce sont les plus dangereux pour l'organisme. En revanche, les UV C n'atteignant pas le sol car absorbés par la couche d'ozone, nous ne les détaillerons pas ici.

Les UV A représentent plus de 95% des UV arrivant sur la Terre dont 25% arrivent directement jusqu'au derme. Les UV A pénètrent directement les couches profondes de la peau puisqu'ils ne sont stoppés ni par la couche d'ozone ni par les vitres des habitations. Ils sont responsables de l'effet « bronzage immédiat » (voir figure 2 ci-après).

Les UV B représentent quant à eux moins de 5% des UV atteignant la Terre. Ils sont quasiment stoppés par l'épiderme et seuls 10% atteignent les couches profondes de la peau. Ils sont à l'origine de la synthèse de la vitamine D mais engendrent cependant les coups de soleil (voir figure 2 ci-après).

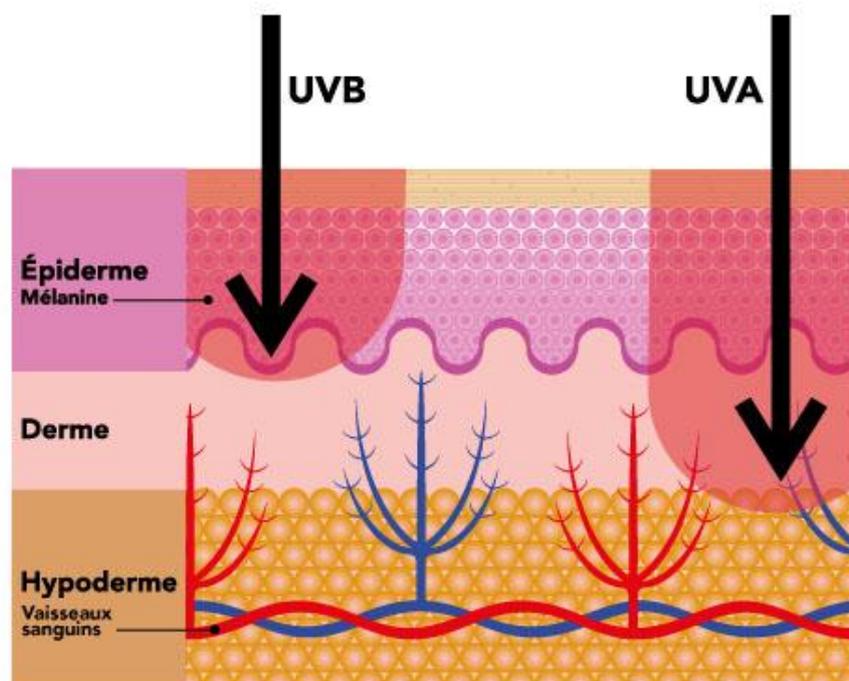


Figure 2 : *Pénétration cutanée des UV selon leur type* <sup>(6)</sup>

De par leur pénétration dans le tissu cutané, les UV A et B sont susceptibles d'induire des dommages au niveau de l'ADN des cellules cutanées avec un risque de mutation génétique et de cancérisation. Ils sont également responsables du vieillissement cutané prématuré en absence de photoprotection appropriée, c'est ce qu'on appelle l'héliodermie.

De plus, il semblerait qu'au-delà d'un certain seuil, les ultraviolets en général diminuent les capacités de l'organisme à lutter contre les risques d'infection. Ainsi, une baisse de l'immunité induirait une plus grande fragilité cutanée et ouvrirait la porte à d'autres affections cutanées comme la photosensibilisation par exemple. D'après plusieurs études, les UV auraient un impact négatif sur la répartition des cellules du système immunitaire et impacteraient donc leur efficacité.

Les défenses amoindries de l'organisme laisseraient alors la porte ouverte à des pathologies telles que les cancers cutanés et même l'herpès labial qui est pourtant une affection virale. <sup>(7)</sup>

Cela s'explique en partie par la sensibilité des cellules de Langerhans vis-à-vis des UV. Si elles sont affaiblies, elles perdent leur fonction de cellules présentatrices d'antigènes. Leur altération va favoriser la prolifération des lymphocytes NKT ou « *natural killer T* » qui possèdent des propriétés immunosuppressives.

Lorsque les UV B atteignent les cellules, ils induisent la formation de dimères dans les chaînes d'ADN ce qui conduit à des défauts métaboliques, une mort cellulaire par apoptose ou une multiplication cellulaire incontrôlée aboutissant au développement de tumeur à type de carcinome ou mélanome par exemple.

Quant aux UV A, ils agissent indirectement puisqu'ils induisent l'activation de radicaux libres dans les cellules profondes de la peau. Ces radicaux libres toxiques vont à leur tour attaquer l'ADN, ce qui entraînera un dysfonctionnement de la cellule ou même son apoptose. <sup>(8)</sup>

### **c. Les rayons infrarouges**

Les rayons infrarouges (> 800 nm) appartenant également au spectre du non visible, produisent quant à eux l'effet calorifique, c'est-à-dire la sensation de chaleur. Cela a pour conséquence d'engendrer une vasodilatation locale.

Par le biais de ce phénomène, les infrarouges sont susceptibles d'augmenter la sensibilité de la peau aux UV puisqu'ils atteignent les couches les plus profondes de la peau. C'est une nocivité par potentialisation des effets des UV. <sup>(9)</sup> Plus un rayon a une longueur d'onde élevée et plus il pénètre le tissu cutané en profondeur et l'endommage.

C'est donc la synergie entre ces 3 rayonnements différents qui fragilise au quotidien notre peau. Celle-ci devient plus sensible aux divers phénomènes de photosensibilisation.

La photosensibilisation se définit donc comme l'ensemble des phénomènes pathologiques liés à l'interaction d'une substance photosensibilisante, comme certains médicaments, contenue dans la peau et d'une longueur d'onde efficace (> 400nm).

Les phénomènes de photosensibilisation sont majoritairement provoqués par la lumière visible (400-800 nm), du fait de sa capacité à traverser librement les structures pigmentaires mais aussi à sa réflexion par un grand nombre de surfaces naturelles ou artificielles (l'eau, la neige, le sable, les vitres et miroirs, ...).

### **d. Les rayons d'origine artificiels**

Le soleil n'étant pas l'unique responsable des réactions cutanées, il convient d'être vigilant quant aux sources dites artificielles. En effet, les rayonnements issus de sources artificielles peuvent également induire ce type de réactions.

Prenons l'exemple des cabines à UV, des fers à souder et soudage à l'arc et de l'exposition médicale, qui sont autant de sources artificielles diverses et variées potentiellement imputables. <sup>(10)</sup>

L'avantage de cette source artificielle, c'est qu'elle peut être évincée contrairement au Soleil. Cela constitue alors un angle d'attaque non négligeable d'un point de vue préventif. Ainsi en changeant

certaines comportements (éducation des patients en réduisant leur durée d'exposition), il sera possible de réduire l'incidence de ces effets indésirables et donc de diminuer les complications mais aussi les dépenses de santé associées. <sup>(11)</sup>

## **e. Influences du Soleil sur l'organisme <sup>(12)</sup>**

### **i. Effets bénéfiques**

Le soleil permet en premier lieu de régler notre horloge biologique interne et d'indiquer à l'organisme les moments de jour et de nuit. Si notre horloge manque de lumière, elle se dérègle et entraîne des troubles du sommeil et de l'humeur.

Les UV possèdent une action microbicide et antibactérienne. Cela s'explique par le simple fait qu'ils empêchent l'inflammation des plaies. La phagocytose est stimulée par l'exposition au soleil tout comme le nombre de globules qui tend à augmenter.

La fixation du calcium et du phosphore se trouve améliorée par l'exposition raisonnée : on s'en sert alors dans la lutte contre le rachitisme et l'ostéoporose. Quinze minutes par jour suffisent pour faire le plein en vitamine D. Le Soleil améliore aussi notre appétit par augmentation de notre métabolisme de base.

Les UV B sont aussi responsables du bronzage en favorisant la production de mélanine. Cependant, à fortes doses, ils induisent des coups de soleil mais le seuil critique est difficile à établir puisque chacun réagit différemment.

### **ii. Effets néfastes**

Malgré ces nombreux côtés positifs, un autre facteur entre en compte : la dose et l'intensité du rayonnement. Une fois le point critique atteint, on passe dans la zone où les effets seront néfastes avec une possible baisse immunitaire comme nous l'avons détaillé plus haut (voir pages 12 et 13).

Comme Paracelse l'a dit : « Tout est poison, rien n'est poison ; c'est la dose qui fait le poison ». Il est toutefois difficile de quantifier une dose de rayonnement néfaste puisque cela dépend en partie de la « résistance » individuelle de chacun mais aussi de la quantité de l'exposition.

Par exemple, la prolifération cellulaire est excitée à température modérée : à l'inverse, on aura une baisse de cette prolifération si l'exposition dure trop longtemps et/ou lorsqu'il fait trop chaud. Les échanges entre nos cellules seront eux aussi impactés et le fonctionnement de base de l'organisme ralentit.

Les yeux ne sont pas épargnés non plus par l'exposition solaire. 20% des personnes atteintes de cataractes sont certainement liées à une surexposition aux UV. En effet, ces derniers accélèrent le délitement des protéines constituant le cristallin ce qui aboutit à une cécité plus ou moins totale. À noter que l'atteinte oculaire ne dépend en aucun cas du phototype de l'individu. Chacun est exposé au même risque oculaire. Le port de lunettes adaptées est le seul moyen de l'éviter.

Enfin, l'action sclérosante du soleil induit à long terme un vieillissement prématuré de la peau avec une peau plus ridée et plus fragile. Cela s'explique par un épaississement de l'épiderme et par la perte d'élasticité du tissu conjonctif profond.

## 2) Le tissu cutané : présentation

### a. Une structure organisée

La peau constitue le revêtement principal du corps de l'homme et représente environ 3,5 kilogrammes pour une superficie d'environ 2 m<sup>2</sup>. Son épaisseur est variable selon les zones du corps et elle est composée de 3 couches superposées qui elles-mêmes sont sous-divisées, de la plus superficielle à la plus profonde : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (voir figure 3 ci-après).

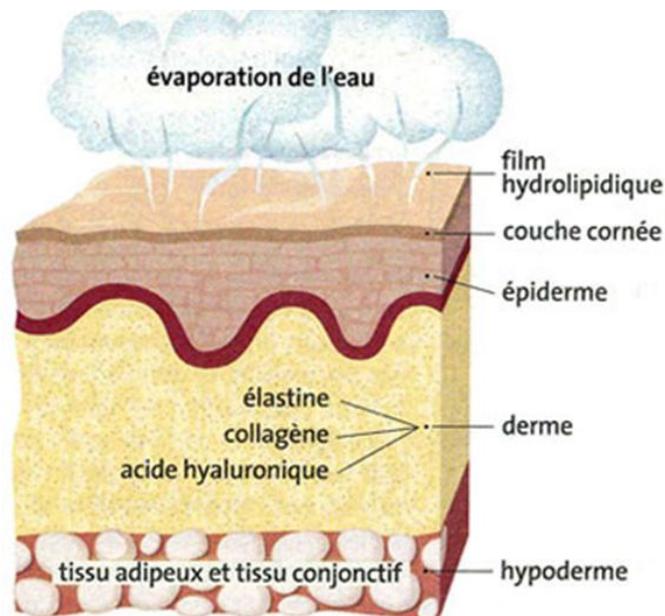


Figure 3 : *Coupe structurelle du tissu cutané* <sup>(13)</sup>

#### i. L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle du tissu cutané. Plutôt mince et non vascularisée, son épaisseur est variable selon les zones : épaisse au niveau des talons et très fine au niveau des paupières. Cela est lié aux contraintes mécaniques appliquées sur le corps.

L'épiderme est majoritairement composé de kératinocytes (90%), répartis en 4 couches correspondant chacune à un stade d'évolution différent du kératinocyte de l'intérieur vers l'extérieur : c'est le phénomène de kératinisation (voir figure 4 ci-après).

- La couche la plus profonde est la couche basale qui est à la jonction entre le derme et l'épiderme. Dans celle-ci, les cellules se multiplient alors que dans la seconde, les kératinocytes sont superposés en plusieurs rangées et vont progressivement s'aplatir au fur et à mesure qu'elles remontent vers la surface. C'est le *stratum spinosum*.
- La troisième couche est le *stratum granulosum*, là où les strates se tassent davantage, ce qui aboutit à la perte progressive du noyau et des organites de chaque cellule.
- Enfin, la dernière couche qui est la plus exposée, est appelée *stratum corneum*. Son épaisseur varie selon les régions du corps à cause des facteurs physiologiques comme les zones de frottements ou d'appuis. La peau va se desquamer et éliminer les microbes mais aussi certains corps étrangers.

Il s'agit d'un phénomène de tapis roulant assurant le renouvellement cutané.

Les autres cellules composant l'épiderme sont les mélanocytes. Minoritaires, ils contiennent les grains de mélanine qui une fois assemblés entre eux forment les mélanosomes. Ce sont eux qui sont à l'origine de la carnation de la peau.

Les cellules de Langerhans, sont également présentes en faible quantité dans cette couche du tissu cutané.

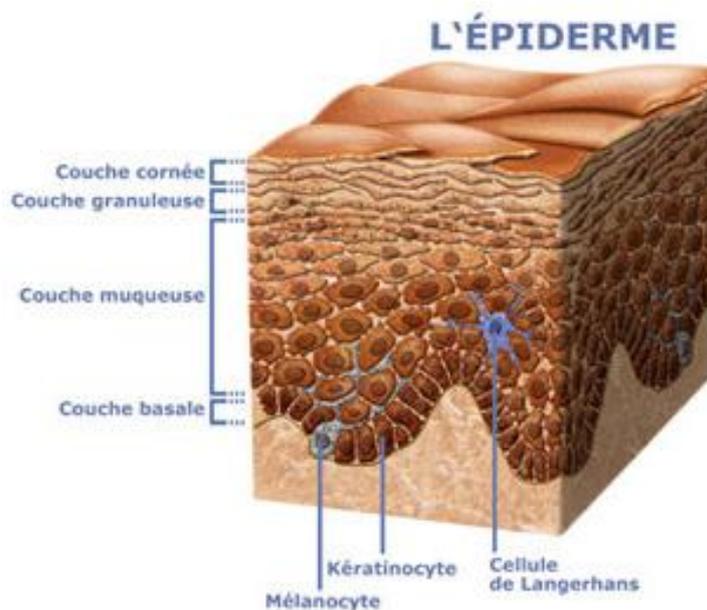


Figure 4 : **Organisation et composition de l'épiderme** <sup>(14)</sup>

## ii. Le derme

Le derme est la couche la plus essentielle de la peau. En effet, celui-ci lui confère ses principales propriétés : la résistance et l'élasticité qui s'explique par le biais de son architecture.

Le derme est séparé de l'épiderme par une membrane basale appelée jonction dermo-épidermique. Le derme est plus épais que l'épiderme mais moins dense. Il contient une association de cellules

mobiles comme les lymphocytes et les macrophages ainsi que de cellules fixes, les fibroblastes. Ces derniers baignent dans une substance fondamentale qu'ils synthétisent eux-mêmes.

Au sein des fibroblastes, on retrouve 2 types de fibres. D'une part, les fibres de collagènes et d'autre part, les fibres d'élastine, plus fines et moins nombreuses. La production de ces fibres évolue avec l'âge et se ralentit avec le vieillissement. C'est pourquoi la peau perd de sa fermeté avec l'âge. De plus, cette strate est vascularisée par de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques contrairement à l'épiderme.

### **iii. L'hypoderme**

Enfin, l'hypoderme est la couche la plus profonde. Il s'agit d'un tissu conjonctif hydrophile assez lâche et de composition similaire au derme mais plus riche en adipocytes.

L'hypoderme est un réservoir en énergie et en eau : il contient environ 20% de l'eau totale du corps grâce à la présence du gel des protéoglycanes. Ces derniers, résultent de l'association entre une protéine et un glycosaminoglycane également appelé GAG. Leur diversité structurale et leur ubiquité en font des molécules possédant de multiples fonctions au sein de l'organisme. Dans l'hypoderme, ils permettent d'assurer son principal rôle qu'est l'hydratation cutanée. <sup>(15)</sup>

Cette dernière strate est aussi le lieu d'implantation des annexes cutanées comme les follicules pileux, les glandes sébacées, les glandes sudoripares apocrines et eccrines et l'appareil unguéal. Chacune de ces annexes a un rôle et une fonction bien définie même si au cours de l'évolution, certaines seront sans doute vouées à disparaître.

## **b. Rôles**

### **i. Une barrière physique**

En plus d'être le système le plus étendu du corps humain, la peau a de multiples fonctions.

Tout d'abord, c'est une enveloppe qui protège l'ensemble des organes et structures internes. L'organisme est protégé contre les variations de températures (chaud et froid) grâce aux terminaisons nerveuses et sensibles mais aussi contre les agents extérieurs, infectieux, polluants, toxiques ou encore contre les contraintes mécaniques liées aux activités humaines. <sup>(16)</sup>

La peau doit sa résistance et son élasticité aux fibres de collagène et d'élastine présentes dans le derme. De plus, la substance fondamentale synthétisée par ces fibroblastes peut retenir jusqu'à 1000 fois son poids en eau ce qui assure l'hydratation cutanée. Avec l'âge, le maillage de la peau est moins homogène et rend donc la peau plus sensible (voir figure 5 ci-après).

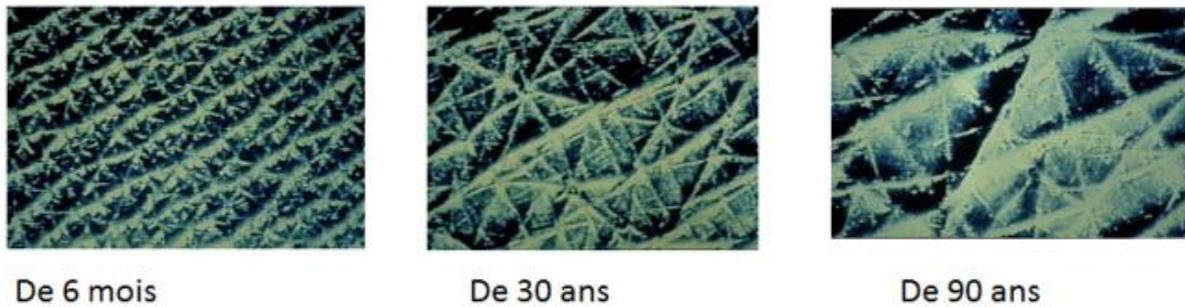


Figure 5 : *Coupe microscopique du maillage de la peau selon l'âge* <sup>(17)</sup>

## ii. Une protection chimique

La peau est également un bouclier chimique via l'adaptation de son pH cutané. Ce dernier est acide en surface (5 dans l'épiderme) et neutre dans le derme. L'acidité de la peau est un mécanisme de défense car de nombreuses pathologies cutanées sont liées à une altération de ce pH. En effet, les microbes ne peuvent se multiplier dans un environnement acide. <sup>(18)</sup>

Le pH varie selon l'âge et le sexe : la peau tend à s'alcaliniser avec l'âge donc devient plus sensible. Idem chez la femme qui a naturellement un pH plus élevé que celui de l'homme. Ces différences physiologiques auront alors un impact sur l'incidence d'apparition de certaines pathologies cutanées voire d'effets indésirables comme la photoallergie par exemple qui touche plus souvent les femmes.

Le simple fait de se laver, va entraîner une hausse du pH. La peau va alors devoir rétablir celui-ci grâce aux sécrétions sudorales et à leur pouvoir tampon. En moins de 2 heures, l'équilibre est en théorie rétabli. Mais chez la personne âgée et le nourrisson, ce pouvoir est plus faible du fait d'une plus petite quantité de sécrétions sudorales. Ces catégories populationnelles seront alors plus fragiles et il faudra veiller aux compositions des produits utilisés quotidiennement. Le pharmacien pourra alors conseiller ses patients sur le type de produits appropriés à chacun.

Le lavage de la peau va éliminer le film hydrolipidique qui est une émulsion huile dans eau. Ce film évolue avec l'âge : à la naissance, il est recouvert d'une cire qu'on appelle *vernix caseosa*. Les glandes sébacées sont en dormance c'est pour cela que les nouveaux nés ont souvent des problèmes de sécheresses cutanées.

A la puberté, les glandes sébacées se réveillent et les problèmes d'acné apparaissent. Puis vers 50 ans, soit la période de la ménopause pour les femmes, on observe un ralentissement du fonctionnement de ces glandes et donc une modification du film hydrolipidique ce qui entraîne une moins bonne résistance aux agressions extérieures : la peau se relâche.

Selon les individus, la peau peut être sèche, alipidique, grasse, mixte, sensible, ... Cela dépend en grande partie de sa composition : chacune diffère d'un individu à l'autre. En effet, une peau sèche ou xérose sera caractérisée par une proportion d'eau dans la couche cornée inférieure à 10%. Elle sera plus sujette aux gerçures, crevasses, desquamations, craquellements, ...

Pour chaque type de peau, l'hygiène quotidienne ainsi que son entretien devront être adaptés. Une peau sèche a un pH avoisinant 4 alors qu'une peau grasse est proche de 6,5-7. Ainsi, une peau trop décapée par certains produits d'hygiène va amener le pH cutané à augmenter puisque sans film

hydrolipidique pour se protéger, la peau va produire davantage de sébum et donc alcaliniser son environnement : c'est un véritable cercle vicieux.

C'est par ces différences individuelles de structures que certaines personnes peuvent être plus ou moins touchées par des maladies cutanées tout comme par la photosensibilisation.

### c. Les phototypes ou la photoprotection naturelle

L'ethnie d'une personne joue aussi un grand rôle vis-à-vis de sa photoprotection. Plus le phototype d'une personne est élevé, plus la quantité de soleil devra être importante pour causer des dommages cutanés.

Par exemple, une peau de type noire (phototype 6), est mieux adaptée aux climats chauds et humides. Même si son épaisseur est semblable à celle d'une personne à peau claire (phototype 2), ses mélanocytes sont deux fois plus gros. Les grains de mélanine produits par les mélanocytes ont le pouvoir de stopper une partie des rayons solaires : les photons sont absorbés. De ce fait, le pouvoir photoprotecteur naturel sera 10 à 30 fois plus élevé. <sup>(19)</sup> Néanmoins, les personnes ayant un phototype élevé ne sont pas dispensées de protection solaire artificielle notamment au niveau oculaire.

Concernant les phototypes, ils se répartissent en 6 catégories selon la classification de Fitzpatrick :<sup>(20)</sup>

Phototypes	Origines	Descriptions	Réactions cutanées face au rayonnement
1	<i>Celtiques</i>	Peau très claire avec taches de rousseurs  Cheveux roux ou blonds  Yeux bleus/verts	Bronze très peu  Coup de soleil rapide
2	<i>Europe du Nord</i>	Peau claire avec peu de taches de rousseurs  Cheveux blonds à châtain  Yeux bleus, verts, marrons	Bronze légèrement (hâle clair)  Coup de soleil fréquent
3 (intermédiaire)	<i>Europe du Sud (France)</i>	Peau claire ou légèrement mate  Cheveux blonds ou châtain  Yeux verts/bruns	Bronze graduellement  Coup de soleil possible
4	<i>Asiatiques</i>	Peau mate  Cheveux et yeux bruns à noirs	Bronze rapidement  Coup de soleil rare

<b>5</b>	<i>Afrique du Nord et Moyen Orient</i>	Type méditerranéen  Peau mate Cheveux bruns Yeux marrons	Bronze très rapidement  Coup de soleil très rare
<b>6</b>	<i>Afrique Centrale et du Sud</i>	Peau et cheveux noirs  Yeux marrons/noirs	Bronze très rapidement  Coup de soleil exceptionnel

Nous pourrions même ajouter une septième catégorie pour les personnes ne produisant pas ou peu de mélanine : les personnes dites albinos.

La photoprotection naturelle de la peau varie selon la pigmentation, la présence d'acide urocanique (substance présente naturellement dans la sueur) et aussi selon l'épaississement de la couche cornée. La pigmentation naturelle de chacun étant le principal bouclier contre les UV, une personne à peau claire aura donc plus de risque de développer un cancer ou toute autre affection cutanée qu'une personne à peau foncée. En effet, même si la mélanine se comporte comme un filtre UV, tout dépend du type de mélanine, qui diffère d'une personne à l'autre. La mélanine est retrouvée dans l'épiderme mais aussi dans le cheveux et les poils.

L'eumélanine est produite par les personnes à peaux brunes et noires alors que la phéomélanine l'est par les peaux rousses à blondes. La phéomélanine absorbant moins les UV que l'eumélanine car plus claire, elle est donc plus sensible et davantage exposée aux interférences et aux pathologies cutanées<sup>(21)</sup>. La différence de couleurs entre ces deux mélanines provient de leur structure chimique. Plus elles possèdent de doubles liaisons conjuguées et plus elles sont colorées.

On note que les vitamines C et E, ainsi que les caroténoïdes naturellement présents dans certains fruits et légumes permettent de se prémunir, à une échelle moindre, vis-à-vis de certains effets néfastes des UV de type A. On parle d'effet antioxydant.

Cependant, cette protection naturelle et individuelle n'est pas entièrement efficace contre les méfaits du soleil. Il est nécessaire de la coupler à une protection artificielle. Concernant cette dernière, nous en reparlerons dans la troisième partie puisqu'il s'agit d'un des moyens de lutte que le pharmacien pourra proposer à sa patientèle.

#### **d. Limites du tissu cutané**

Malgré ses capacités extraordinaires de réaction face à l'environnement, la peau présente des limites. En effet, son exposition permanente à l'environnement extérieur en fait une cible de premier rang.

On pense en premier lieu au phénomène de cicatrisation incomplète avec notamment des cicatrices dites chéloïdes. Mais aussi à l'aspect de la peau suite à une brûlure. Ces exemples sont le signe que la peau n'est pas renouvelable et régénérable indéfiniment.

On dit souvent que l'aspect de la peau ainsi que celui des phanères reflète l'état de santé général d'une personne. En effet, la peau est un émonctoire au même titre que les reins, le système digestif et les poumons. C'est un organe spécialisé qui élimine les déchets de notre organisme. Cependant, la peau intervient en tout dernier recours : lorsque notre corps est saturé en déchets de toute sorte et que les organes épurateurs principaux sont eux aussi saturés, la peau intervient à son tour.

On peut alors voir apparaître certains signes cutanés comme des problèmes d'eczéma, d'acné, de dermatites, ... Les intestins considérés comme le deuxième cerveau sont alors enflammés et il en découle un affaiblissement du système immunitaire de l'organisme tout entier. Il devient plus sensible à d'autres phénomènes comme les allergies ou même la photosensibilité. Il est donc fort probable que des personnes plutôt sédentaires avec une alimentation peu saine et prenant de nombreux médicaments, soient prédisposées aux réactions cutanées et même de photosensibilité. <sup>(22)</sup>

Malheureusement, nous ne disposons pas des informations concernant le mode de vie de chacun des cas dans les déclarations de PV : il sera donc difficile d'établir un réel lien ici dans notre étude.

### **3) Photosensibilité**

#### **a. Généralités et potentiel phototoxique**

La photosensibilité, quelle que soit son origine, est une photodermatose, c'est-à-dire une maladie de la peau déclenchée ou aggravée par une exposition au soleil.

D'une manière plus générale, les réactions de photosensibilité sont dues à la présence au niveau cutanée de chromophores dits « anormaux ». Ils peuvent être soit endogènes via une accumulation de particules photoactives (cas de la photoallergie), soit exogènes via certains cosmétiques, végétaux, médicaments, ... (cas de la phototoxicité).

Les chromophores vont décupler la réaction photochimique et se traduire par une photosensibilité. Cette dernière peut être confondue avec un coup de soleil du fait de son caractère inflammatoire, ce qui est d'ailleurs souvent le cas.

La photosensibilisation correspond donc à la rencontre entre une substance photosensibilisante et une certaine longueur d'onde. Cette substance sera alors activée sous l'effet d'un rayonnement.

Une substance sera photosensible si et seulement si elle réunit les 3 conditions suivantes :

- Elle doit absorber la lumière naturelle c'est-à-dire que sa longueur d'onde doit se situer entre 290 et 700 nm.
- Elle doit produire une espèce réactive allant des UV à la lumière visible.
- Elle doit pouvoir être distribuée dans les tissus photo-exposés comme la peau et les yeux.

La mesure du potentiel phototoxique de chaque molécule médicamenteuse permet ainsi de prévenir les risques liés à cet effet. <sup>(23)</sup>

Concernant la photosensibilité médicamenteuse, qui est le sujet de ce travail, elle correspond à une réaction cutanée exagérée suite à un rayonnement UV naturel ou non lors de la prise concomitante d'un médicament. Ce dernier doit posséder des propriétés dites photosensibilisantes qui peuvent être

voulues ou non par le fabricant (cas des molécules utilisées en PUVAthérapie pour traiter le psoriasis par exemple). En effet, de nombreuses classes thérapeutiques sont imputées comme les AINS par voie locale ou systémique mais également certains ATB.

Il existe 2 types de réactions de photosensibilisations : la phototoxicité et la photoallergie. Dans les deux cas, l'exposition aux UV est le facteur commun.

## b. La phototoxicité

La phototoxicité est un mécanisme photochimique entièrement liée aux propriétés chimiques du médicament et ne relève pas de la pharmacologie même de la molécule même si elle peut avoir un impact. La phototoxicité peut cependant toucher n'importe quel individu sans prédisposition particulière.

La présence au niveau cutané d'une substance ayant la capacité d'absorber sélectivement des photons, couplé à un rayonnement UV naturel ou non va aboutir à un transfert d'énergie sur les molécules d'oxygène et créer ainsi des radicaux libres. Ces derniers engendreront la réaction de toxicité. De ce fait, elle sera visible uniquement sur les zones photo-exposées.

Concernant le mécanisme d'action en tant que tel, voici une schématisation personnelle : <sup>(24)</sup>

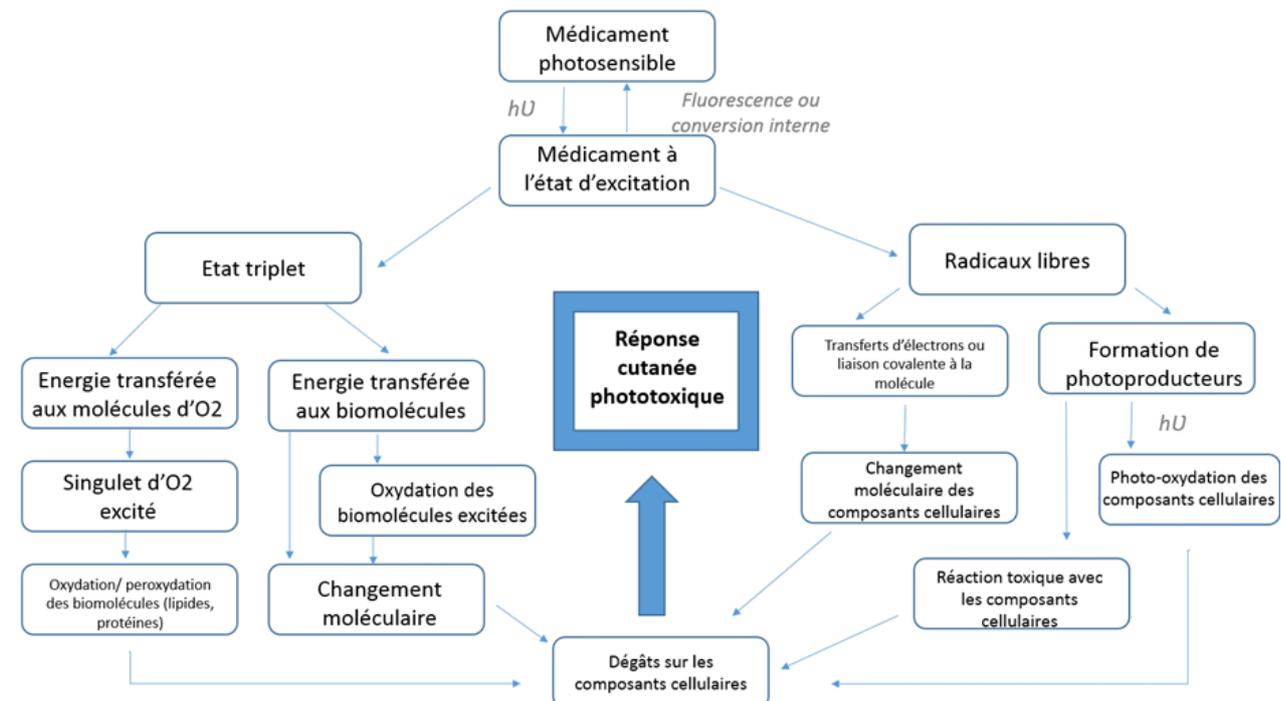


Figure 6 : **Mécanisme d'action de la phototoxicité**

Ce type de réaction apparaît rapidement après l'exposition mais dépend de la dose « administrée » : plus la dose est forte, plus la réaction sera importante et la réaction disparaîtra progressivement à l'arrêt du médicament. On parle alors de dose-dépendance. Or selon les individus et les molécules imputées, la dose de rayonnement pour engendrer une telle réaction sera différente : il n'y a pas de valeur seuil standardisée.

Cependant, si le médicament pris est sous forme topique, la réaction aura lieu seulement au niveau des zones d'application alors que s'il est pris sous forme générale, per os par exemple, cela concernera toutes les zones photo-exposées.

La phototoxicité se traduit par une réaction inflammatoire immédiate ou retardée et l'intensité de la réaction sera identique pour chaque épisode. Généralement elle se manifestera de la même manière qu'un coup de soleil. (voir figures 7 et 8 ci-après)

Dans un premier temps, on note l'apparition d'un érythème au niveau des zones photo-exposées avec une peau rouge, chaude et œdématiée puis la survenue de phlyctènes. Quelques variantes peuvent avoir lieu selon la molécule responsable.



Figure 7 : *Réaction de phototoxicité médicamenteuse (zones photo-exposées)* <sup>(25)</sup>



Figure 8 : **Phototoxicité aux tétracyclines per os** <sup>(26)</sup>

### c. La photoallergie

Contrairement à la phototoxicité, la photoallergie est due à une prédisposition personnelle puisque le système immunitaire est impliqué. La réaction n'est pas localisée uniquement au niveau des zones photo-exposées. L'apparition est progressive et une sensibilisation préalable est nécessaire. L'accumulation de certaines prédispositions laissent penser qu'il y aurait un terrain favorisant ce type d'allergie.

L'intensité de la réaction est indépendante de la concentration de la molécule responsable et de la dose de rayonnement reçue. Une phase de sensibilisation est nécessaire pour le déclenchement de la réaction.

Dans un premier temps, les rayons UV vont modifier la molécule photosensibilisante et/ou ses métabolites en photo-antigène. Ainsi, le système immunitaire est mis en alerte et averti de la présence de ce photo-antigène. Lors du premier contact, aucun symptôme n'apparaît : c'est la naissance de l'allergène.

C'est ainsi que lors de la réintroduction de la molécule photosensibilisante, couplée à la présence de photons d'une longueur d'onde appropriée que la réaction d'hypersensibilité est enclenchée (voir figure 9 ci-après). Les symptômes cutanés deviennent alors visibles et se traduisent par une éruption de type eczéma (érythème avec vésicules et prurit) ou d'urticaire qui apparaissent plusieurs jours après la prise de la substance responsable. (voir figure 10 ci-après)

Les principaux acteurs sont alors les cellules de Langerhans, les lymphocytes et les ganglions. <sup>(27)</sup>

Malheureusement, la photoallergie s'aggrave à chaque réexposition avec un seuil de déclenchement qui diminue à chaque fois, contrairement à la phototoxicité.

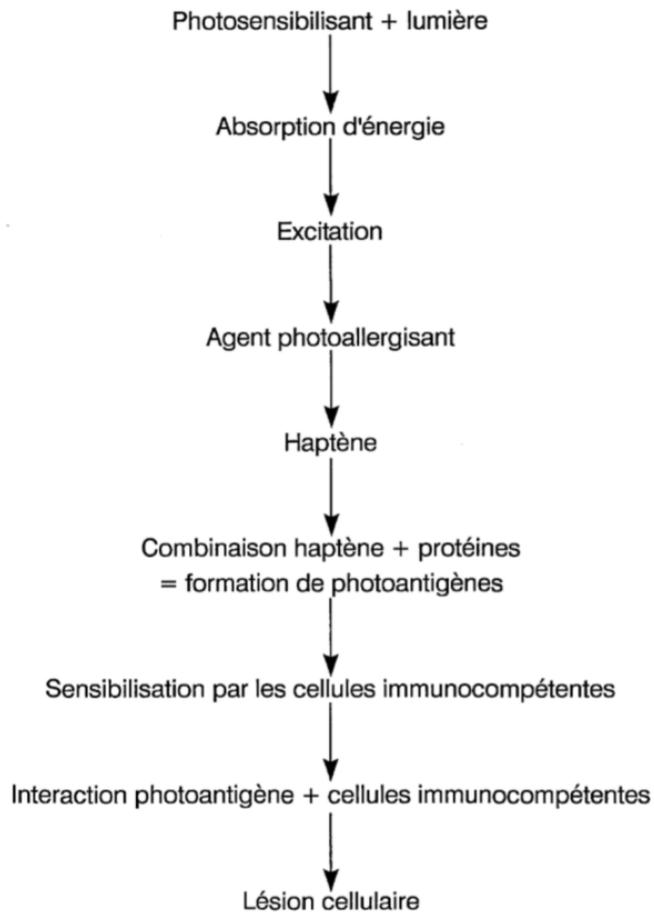


Figure 9 : **Mécanisme d'action de la photoallergie** <sup>(28)</sup>

Les lésions étant plus polymorphes que pour la phototoxicité, le diagnostic est parfois délicat. Il est même possible d'observer des « lichens » qui se traduisent par des papules violacées et localisées uniquement au niveau des zones photo-exposées. Ce type de lésions n'est décrit qu'avec certaines molécules comme l'hydrochlorothiazide par exemple.



Photoallergy - oral sulfonamide

Figure 10 : **Réactions de photoallergie suite à une prise de sulfamides per os** <sup>(29)</sup>



Figure 11 : **Photoallergie aux phénothiazines** <sup>(30)</sup>

#### d. Facteurs de risques et facteurs déclenchants

L'origine de certaines photodermatoses n'est pas toujours connue mais plusieurs facteurs de risques existent. Premièrement, une sensibilité individuelle mais aussi des pathologies cutanées préexistantes comme notamment des troubles de la kératinisation et de la pigmentation.

Parfois, les photodermatoses sont induites par un agent exogène : l'application et/ou l'ingestion d'une substance photosensibilisante (médicaments, cosmétiques, produits d'entretien, parfums, huiles essentielles, ...).

Les psoralènes contenus dans de nombreux agrumes et plantes comme la bergamote possèdent des propriétés photosensibilisantes. En effet, les psoralènes appartiennent à la famille des furanocoumarines, connue pour ce type de propriété. Sous l'action des UV, les psoralènes se fixent à l'ADN et en inhibe sa synthèse. Ce sont des substances végétales toxiques dont la formule chimique est  $C_{11}H_6O_3$  (voir figure 12 ci-après). <sup>(31)</sup> Les psoralènes peuvent également être utiliser à des fins thérapeutiques comme nous le détaillerons ci-après.

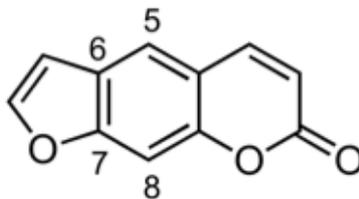


Figure 12 : **Structure générale des psoralènes** <sup>(31)</sup>

L'usage quotidien de produits contenant des psoralènes devra donc imposer une vigilance supplémentaire de la part de l'utilisateur. La lecture des compositions des produits utilisés quotidiennement peut donc s'avérer utile même si elle est généralement comprise par une faible proportion de la population.

Concernant les facteurs déclenchants, nous savons qu'il faut une exposition lumineuse associée à la prise d'une substance photosensibilisante. Cependant, il faut être vigilant quant à la rémanence de certaines substances et notamment veiller aux demi-vies de certaines molécules médicamenteuses. Par exemple, la Cordarone® (amiodarone) qui est un anti-arythmique de classe III de la classification de Vaughan-Williams, possède une demi-vie de 20 à 100 jours avec une rémanence pendant 10 à 30 jours<sup>(32)</sup>. Ainsi, après l'arrêt du traitement, la vigilance est encore de mise pendant plusieurs semaines.

Certaines classes médicamenteuses sont connues cependant pour un effet photosensibilisant non recherché, il s'agit alors d'un EI : certains ATB comme les cyclines (doxycycline, ...), les fluoroquinolones, les sulfamides antibactériens (sulfaméthoxazole contenu dans le Bactrim®, ...), mais aussi d'autres comme l'amiodarone, les diurétiques thiazidiques (altizide, hydrochlorothiazide, indapamide, ...), le méthotrexate, la carbamazépine, les AINS (kétoprofène, ...), ...<sup>(33)</sup>

Au sein d'une même classe médicamenteuse, certaines molécules auront un effet photosensibilisant plus fort que d'autres.

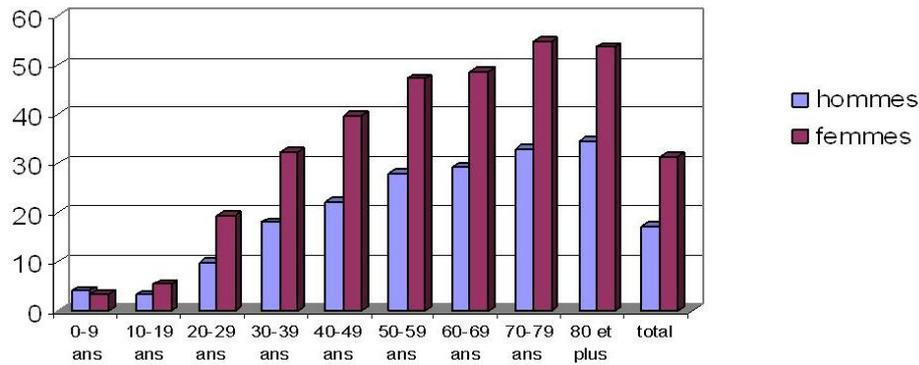
A l'inverse, il existe quelques molécules dont l'effet photosensibilisant est recherché à des fins thérapeutiques. Par exemple nous recensons, les psoralènes qui sont utilisés en PUVAthérapie en association avec les UV A dans le traitement du psoriasis en plaques. Il y a aussi la vertéporfine qui une fois associée au laser permet de traiter la DMLA.

Attention, même si la photosensibilisation est recherchée, il ne faut pas négliger les précautions d'emploi comme le port de lunettes noires après chaque séance de PUVAthérapie. Par exemple, le porfimère, utilisé en association avec un laser dans le traitement de certaines endobrachyœsophages, nécessite au minimum 1 mois de protection après la prise.<sup>(34)</sup>

Pour ce qui est des facteurs de risques, la présence de lésions cutanées ou même de pathologies cutanées est susceptible de multiplier le risque de photosensibilité. De plus, des personnes ayant une immunité diminuée (VIH, cancer, ...) seront plus à risque de développer ce type de réaction, de même que la présence d'un antécédent de phototoxicité ou de photoallergie.

Enfin, le changement du type de prescription qui découle directement du changement du mode de vie de la population, aura un impact direct ou non sur l'incidence de photosensibilité médicamenteuse.

Suite à une hausse de prescription de psychotropes au sein la population française, les EI cutanés liés à cette classe ne vont cesser de croître. C'est pourquoi, il est important de tenir une bibliographie internationale puisque ce type de réaction est généralement sous-notifiée. Même si la photosensibilité est une conséquence rare liée à la prise de psychotropes, celle-ci ne doit pas être négligée car plus d'un français sur deux âgés de plus de 70 ans consomment au moins un psychotrope (voir figure 13 ci-après).<sup>(35)</sup>



### Taux de consommateurs de psychotropes en 2000 (%).

Source : Revue médicale de l'Assurance Maladie

Figure 13 : **Taux de consommateurs français de psychotropes selon l'âge et le sexe.** <sup>(36)</sup>

En tête de l'incidence liée aux psychotropes, nous retrouvons les antidépresseurs tricycliques et les ISRS avec une apparition survenant 5 à 21 jours après la première prise <sup>(37)</sup>.

Nous observons une consommation hétérogène d'antidépresseurs au sein du territoire français (voir annexe n°1). Par exemple, la région PACA est l'une des plus consommatrice alors que la Picardie est l'une de celles où la consommation est la plus faible. Cependant, la santé psychique des français étant de moins en moins bonne, il faudra à l'avenir surveiller davantage ces classes médicamenteuses autrefois rarement imputées dans la photosensibilisation médicamenteuse (voir résultats de l'étude page 43 où cette classe médicamenteuse est en 4<sup>ème</sup> position des classes ATC les plus imputées avec 9% des cas en Picardie).

#### e. Diagnostiquer la photosensibilité

Le diagnostic repose principalement sur les différences cliniques entre la photoallergie et la phototoxicité et sera posé par un médecin voire un dermatologue.

Les aspects cliniques des photodermatoses étant assez variés, il est préférable de s'appuyer sur la localisation des lésions (photo-exposées ou non) ainsi que du délai d'apparition des symptômes (voir figure 14 ci-après).

Il faudra prendre en compte le mode d'administration de la molécule suspecte (par voie orale ou locale). Pour un topique, les lésions seront présentes uniquement aux endroits où il aura été appliqué et exposés au soleil. À l'inverse pour une molécule par VO, les lésions seront réparties sur toutes les zones photo-exposées puisque la substance sera répartie uniformément dans l'organisme de par son effet systémique. <sup>(38)</sup>

L'interrogatoire du patient est indispensable au diagnostic. Souvent, le rôle déclencheur du soleil est sous-estimé par les patients qui par temps nuageux se croient à l'abri. La chronologie et le délai d'apparition seront tout aussi important dans la pose du diagnostic.

	PHOTOTOXICITÉ	PHOTOALLERGIE
<b>Population touchée</b>	Tout le monde	Prédisposition individuelle
<b>Mécanisme d'action</b>	Lié à la capacité du médicament ou de son métabolite à absorber la lumière	Intervention du système immunitaire
<b>Dose-dépendance ?</b>	Oui	Non
<b>Localisation</b>	Zones photo-exposées	Toutes les zones (exposées ou non)
<b>Délai d'apparition</b>	Rapide	Lente
<b>Types des lésions</b>	« Coup de soleil » avec possibilité de phlyctènes	Urticaire, eczéma, prurit, ...
<b>Aspect clinique</b>	Monomorphe	Polymorphe
<b>Si nouvelle exposition ?</b>	Pas de récurrence si le médicament est arrêté	Récurrence à chaque exposition même minime
<b>Apparition</b>	Dès le 1 <sup>er</sup> contact	Sensibilisation au préalable

Figure 14 : *Tableau diagnostic comparatif de la phototoxicité VS photoallergie*

#### 4) Le climat : facteur clé de l'incidence de la photosensibilité

Le soleil étant un élément essentiel au déclenchement de la photosensibilité, il est évident que le climat et plus précisément la région a une importance non négligeable.

En effet, la Picardie a un niveau d'ensoleillement d'environ 1686 heures par an contre 2034 heures au niveau national. On pourrait donc penser que le CRPV d'Amiens aura moins de cas de photosensibilité. De plus, on observe un gradient Nord/Sud au niveau national pour le taux d'ensoleillement annuel, et plus particulièrement au niveau de la Côte d'Azur qui est sous le soleil plus de 2750 heures par an (voir figures 15 et 16 ci-après).

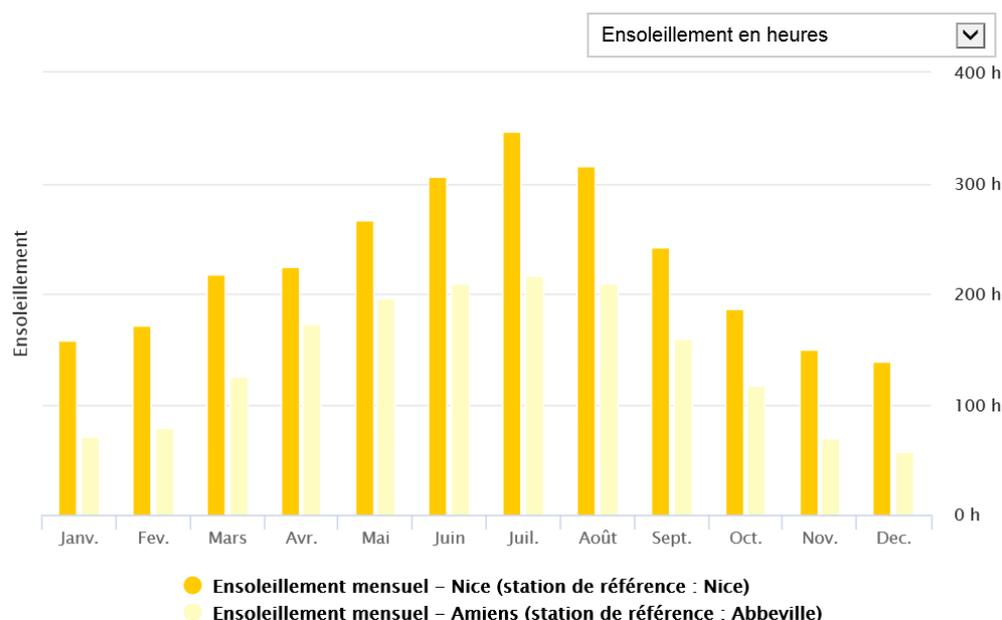


Figure 15 : *Taux comparatifs d'ensoleillement annuel (en heures) sur les villes d'Amiens et de Nice*

(39)

## CARTE D'ENSOLEILLEMENT

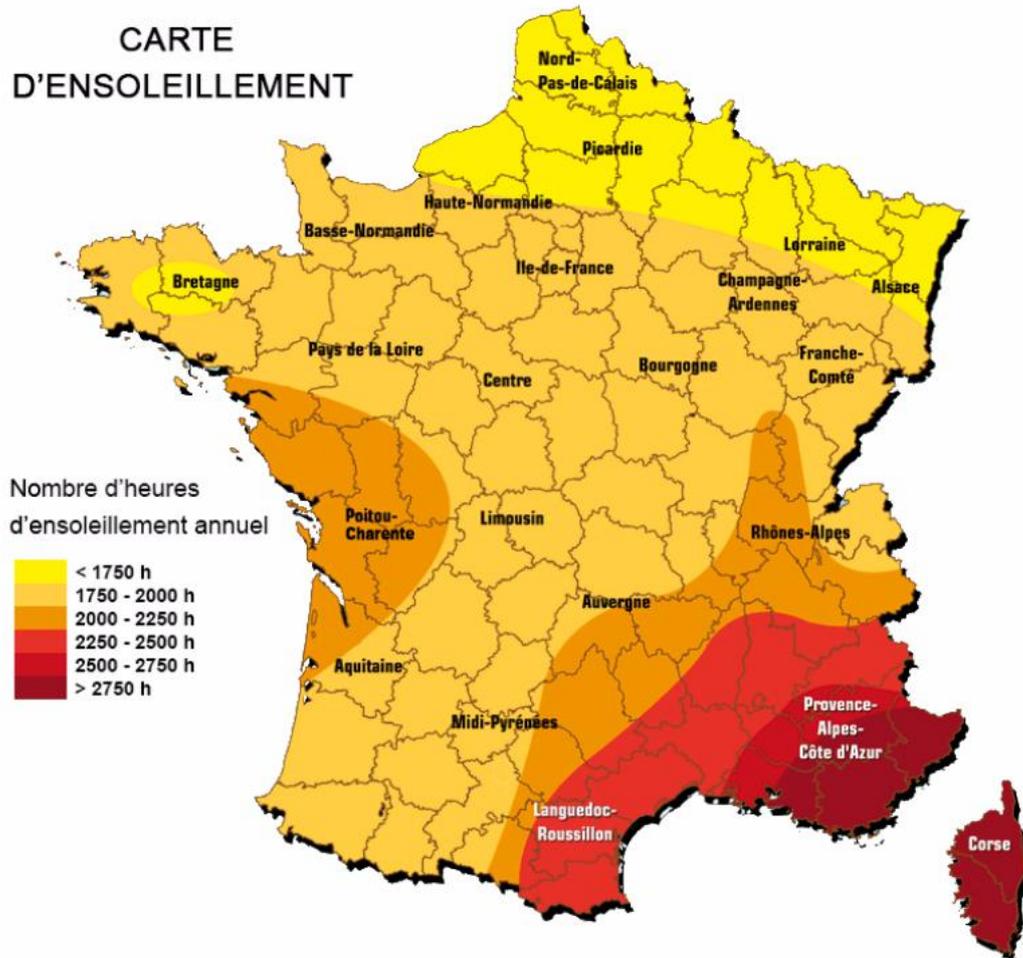


Figure 16 : *Cartographie du taux d'ensoleillement annuel de la France en heures* <sup>(40)</sup>

En une vingtaine d'années, la Picardie a déclaré 86 cas de réactions de photosensibilité.

Comparativement à d'autres régions comme par exemple la région Provence-Alpes Côte d'Azur ou PACA, le nombre de déclarations pour de la photosensibilité est significativement supérieur. En effet sur la même période, il y a eu 21 291 notifications toutes causes confondues au CRPV de Nice dont 141 pour de la photosensibilité soit 0,66%. Alors que pour le CRPV d'Amiens et sur la même période, nous avons relevé un total de 17 410 notifications dont 86 pour de la photosensibilité soit 0,49%.

On relève donc plus de cas de photosensibilité médicamenteuse dans la région PACA qui est nettement plus ensoleillée que la région Picardie. Le taux d'ensoleillement a donc un impact sur l'incidence de la photosensibilité médicamenteuse.

Au niveau européen et mondial, on remarque également de fortes inégalités. Les pays les plus touchés par les rayons du Soleil sont les pays proches de l'Équateur ainsi que l'Australie (voir figure 17 ci-après). C'est donc dans ces pays où l'on devrait recenser le plus de déclarations de PV pour des cas de photosensibilité.

Or, n'oublions pas le second facteur nécessaire à ce type de réaction : la prise médicamenteuse. Et les pays d'Afrique sont généralement mal desservis à ce niveau. L'accès aux soins y étant difficiles, on retrouve peu de cas : notons également que les Africains ayant un phototype élevé, ils seront moins sensible aux rayons UV.

Par ailleurs l'Australie est le pays où l'on recense le plus de cancers cutanés : en cause un taux d'ensoleillement haut et plutôt homogène sur toute l'année (voir annexe n°2). A cela s'ajoute un accès aux soins plus que correct, c'est donc dans ce pays que l'on devrait recenser le plus de cas de photosensibilité médicamenteuse.

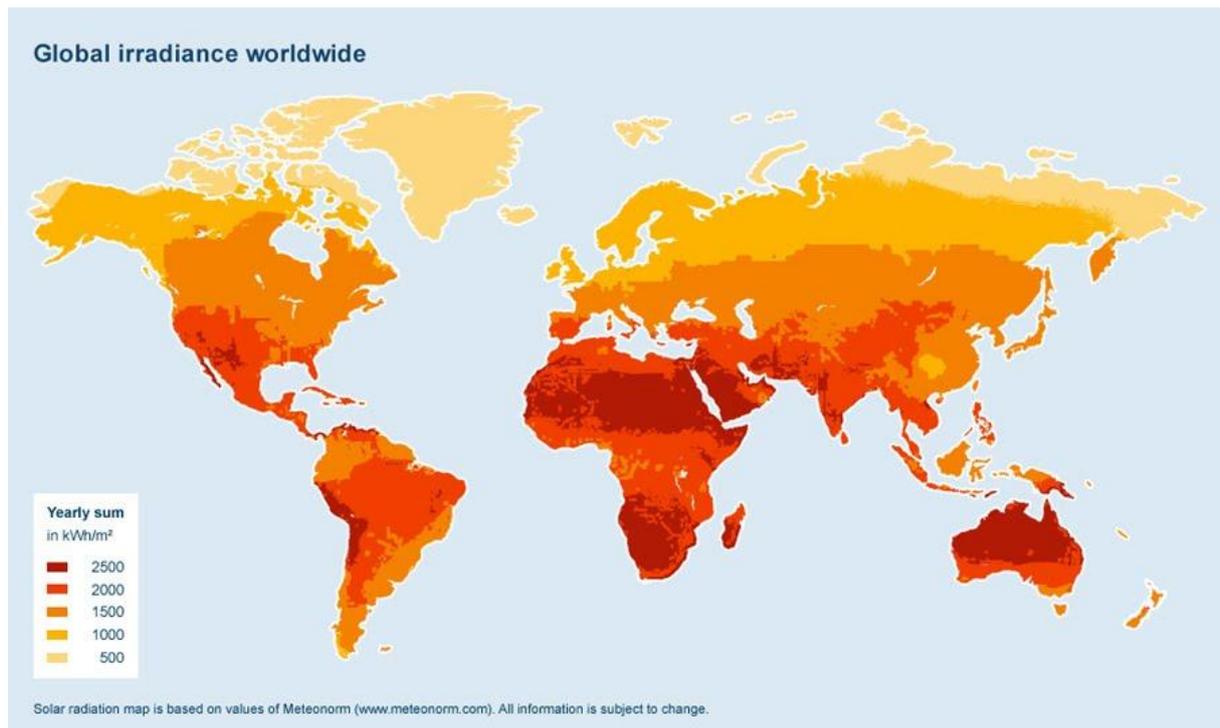


Figure 17 : **Taux d'ensoleillement mondial annuel** <sup>(41)</sup>

De plus, la tendance au réchauffement climatique ne cessant de grandir, voire même d'accélérer, celle-ci ne va pas diminuer l'incidence de cet EI. En effet, en une centaine d'année, la température globale de la France a augmenté de +1°C et cette tendance s'applique au niveau mondial (voir figure 18 ci-après).

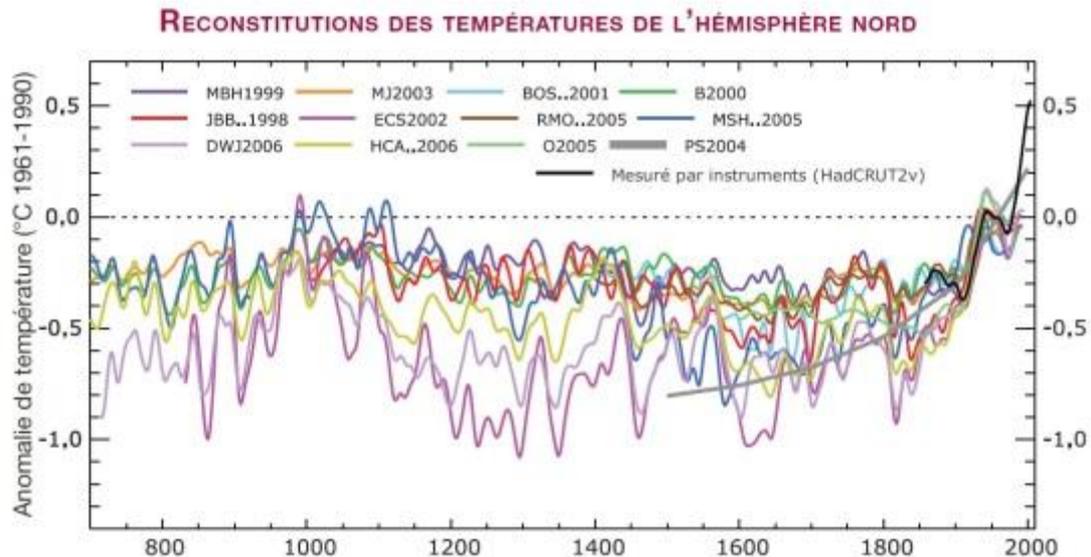


Figure 18 : **Evolution des températures de l'hémisphère Nord des 1300 dernières années à partir de 12 reconstitutions fondées sur des données climatiques indirectes (forage de glace, cernes de croissances des arbres, ...) et d'enregistrement instrumentaux**

D'après le 4<sup>ème</sup> rapport du GIEC (2007) <sup>(42)</sup>

Depuis 1850, c'est-à-dire depuis le début des relevés des mesures instrumentales des températures, la température de notre planète n'a cessé d'augmenter malgré des variabilités interannuelles. En effet, la décennie 2002-2011 est la plus chaude depuis 1850 et cette tendance n'est malheureusement pas prête de changer.

Il faut donc s'attendre à une hausse de cas des cancers cutanés et de réactions de photosensibilité, c'est pourquoi la prévention est aujourd'hui primordiale.

## 5) Autres réactions cutanées induites par le rayonnement solaire

### a. La lucite estivale bénigne

De par la hausse de l'ensoleillement au niveau mondial, on aura également une hausse de l'incidence des pathologies et autres réactions induites ou aggravées par le rayonnement solaire. Prenons l'exemple de la lucite estivale bénigne.

Il s'agit d'une allergie au soleil touchant préférentiellement les femmes jeunes. Sous l'action des UV A, on observe l'apparition d'une éruption de petits boutons associée à un prurit. Les zones touchées sont le plus souvent le décolleté, le haut du dos, les bras et les jambes, soit les zones les plus souvent découvertes (voir figure n°19 ci-après). Dans ce cas, une protection solaire voire l'éviction solaire est indispensable puisqu'une aggravation a lieu à chaque nouvelle exposition. <sup>(43)</sup>



Figure 19 : *Lucite estivale bénigne* <sup>(44)</sup>

### b. Le cancer cutané

Toujours en lien avec une exposition solaire, le cancer cutané. Il en existe 2 types : le mélanome et le carcinome. Ce dernier est le plus fréquent mais est le moins grave. En effet, le carcinome prend son origine dans les kératinocytes de la peau (voir figure 20 ci-après). En revanche, le mélanome se développe à partir des mélanocytes. Sa gravité est supérieure au carcinome car il atteint les couches profondes du tissu cutané et est ainsi libre de métastaser vers d'autres organes. <sup>(45)</sup>

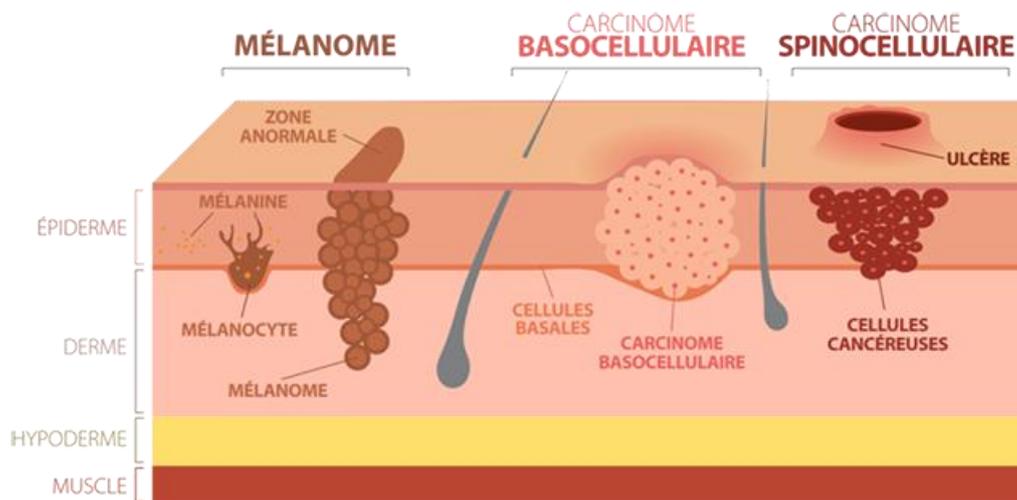


Figure 20 : *Atteinte cutanée selon le type de cancer cutané* <sup>(46)</sup>

L'incidence du cancer cutané est liée principalement au phototype de l'individu. En effet, les populations ayant un phototype faible sont plus à risques, c'est le cas des Australiens qui occupent le premier rang du taux de cancers cutanés mondial. A cela s'ajoute évidemment le facteur soleil et la présence d'antécédents familiaux de cancers cutanés. La présence de multiples grains de beauté et de taches

de rousseurs sont également des facteurs favorisants. Une consultation annuelle chez un dermatologue peut s'avérer être un bon moyen de détecter rapidement de potentiels risques cutanés.

Ces dernières années, l'incidence du cancer cutané n'a cessé de croître. D'après la Skin Cancer Foundation Statistics, un cancer diagnostiqué sur trois est un cancer de la peau et près de 20% des Américains présenteront un cancer cutané d'ici plusieurs années. <sup>(47)</sup>

Il en va donc de la responsabilité de chacun quant à la prévention et à l'exposition solaire.

### **c. L'herpès labial**

L'herpès labial également appelé bouton de fièvre dont la cause est liée à la présence du virus HSV1 ou *Herpes simplex virus de type 1*. Son existence dans l'organisme est due à une primo-infection asymptomatique. Une fois entré dans l'organisme, le virus reste en dormance dans un ganglion nerveux jusqu'à sa réactivation.

On estime que 80% des français hébergent ce virus à l'état de latence. Sa réactivation a lieu lors d'une période de fatigue, de stress et même lors d'une exposition au vent et au soleil. Une fois un ou plusieurs facteurs déclenchants activés, le virus se multiplie et apparaît alors le bouton de fièvre, généralement à la périphérie des lèvres.

Il se traduit par une ou plusieurs vésicules en bouquet associées à une sensation de brûlure. Les vésicules contiennent un liquide clair très virulent. La contagiosité est alors à son maximum et l'hygiène est primordiale. Au bout de quelques jours, les lésions se transforment en croûtes et disparaissent en une dizaine de jours. Cependant, le virus est toujours présent car retourne l'état de latence. <sup>(48) et (49)</sup>

## **CHAPITRE 2 : ÉTUDE DE CAS DE PHOTOSENSIBILITÉ DÉCLARÉS AU CRPV D'AMIENS**

### **1) La déclaration de PV : les étapes**

Le système de pharmacovigilance existe en France depuis 1973. Il repose principalement sur la déclaration spontanée. Celle-ci est obligatoire pour certains professionnels de santé (médecins, pharmaciens, ...) mais reste possible pour tous les autres. Depuis 2011, les patients et associations de patients peuvent également déclarer eux-mêmes des EI pour lesquels ils ont été victimes.

La déclaration doit être réalisée auprès du CRPV de référence selon une répartition géographique (ici ce sera celui d'Amiens en Picardie). La notification est possible sous plusieurs formes : via site internet, par email, par courrier, par fax, ... (voir annexe n°3)

Une fois la déclaration réalisée, le cas sera analysé par l'équipe du CRPV par l'application de la méthode d'imputabilité française. Plusieurs critères seront alors étudiés (sémiologie, chronologie, bibliographie). Une fois traité, le cas est rendu anonyme (pour le patient et le déclarant) puis sera saisie dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV). Cette dernière est gérée par l'ANSM et est très importante en terme de nombre de cas : depuis fin 2016, 17 410 cas ont été enregistrés sur le site d'Amiens. Cette base est un élément primordial car elle permet dans sa finalité de détecter un éventuel « signal ». Une enquête sera alors menée sur celui-ci et il sera alors possible de décider si tel ou tel médicament devra voir son RCP modifié ou être suspendu temporairement, voire retiré du marché, telle sera la finalité de ce système de déclaration spontanée.

C'est par exemple le cas de l'affaire du Mediator® (benfluorex) dans les années 2010 ou plus récemment du Lévothyrox® (lévothyroxine sodique).

La pharmacovigilance permet également d'augmenter la sécurité de certains principes actifs. Citons par exemple, le récent listage de la codéine et d'autres dérivés comme le dextrométorphane, la noscapine et de l'éthylmorphine. En effet, suite à des usages détournés de ces substances par les adolescents dans les « *purple drank* » et de deux décès en 2017 par détresse respiratoire : la prescription médicale est alors devenue obligatoire. <sup>(50)</sup>

En tout et pour tout, il existe 8 secteurs de vigilance ayant pour but principal le renforcement de la sécurité : citons par exemple l'hémovigilance, la matériovigilance, la cosmétovigilance, la réactovigilance, ... <sup>(51)</sup>

C'est donc sur les déclarations d'effets indésirables du CRPV d'Amiens que nous nous sommes appuyés pour réaliser cette étude concernant la photosensibilisation médicamenteuse.

### **2) Matériels et méthodes de l'étude**

Pour réaliser cette étude, nous avons pris l'ensemble des 86 cas de photosensibilité enregistrés dans la BNPV du CRPV d'Amiens, c'est-à-dire de 1995 à 2016 inclus. Pour cela nous avons utilisé dans la base de données, le mot clé MedDRA « High Level Term (HLT)-photosensibilités et photodermatoses ».

Aucun critère d'inclusion ni d'exclusion n'a été appliqué à l'ensemble des cas obtenus.

Une fois les cas rassemblés, nous avons édité les fiches résumées de chaque cas. Grâce à leur lecture, nous avons pu réaliser un tableur récapitulatif comprenant la date de déclaration, le sexe et l'âge du patient, le type d'EI déclaré (phototoxicité ou photoallergie), les antécédents du patient, les médicaments suspectés ainsi que ceux pris de manière concomitante mais aussi les zones du corps touchées et le délai d'apparition de l'effet indésirable.

Sur les 86 cas recensés, un total de 120 spécialités a été suspecté, ce qui représente 81 principes actifs différents. En effet, lorsqu'une spécialité est une association de plusieurs principes actifs comme l'Exforge<sup>®</sup> (amlodipine + valsartan) nous avons compté deux principes actifs pour une spécialité. De même lorsqu'il y avait des doublons dans les principes actifs comme avec le kétoprofène qui était imputé à 3 reprises sur nos 86 cas, nous n'avons compté qu'une seule fois ce principe actif.

Ainsi, nous avons pu réaliser nos graphiques et en tirer les résultats qui vont suivre. Il s'agit de statistiques descriptives et lorsque cela était possible, nous avons calculé les moyennes correspondantes.

### **3) Présentation des résultats obtenus**

Depuis la création de la BNPV, c'est-à-dire en 1995, et jusque fin 2016, 86 cas de photosensibilité médicamenteuse ont été recensés en Picardie par le CRPV d'Amiens.

Nous avons donc procédé à une répartition des cas selon certains critères afin d'en dégager des informations pouvant améliorer la prise en charge de la photosensibilisation médicamenteuse ainsi que sa prévention.

#### **a) Selon la saison**

La figure 21 montre la répartition des notifications par mois. Le mois de mai est celui où il y a eu le plus de cas déclarés (19 cas sur 86 soit un peu plus de 22%).

Ensuite, par ordre décroissant vient le mois d'avril avec 16 cas, puis juillet (13 cas), juin (12 cas), mars (7 cas), août et octobre (4 cas chacun), février (3 cas) et 2 cas par mois pour les mois de janvier, septembre, novembre et décembre. À savoir que ces moyennes sont réparties sur une vingtaine d'années (de 1995 à 2016).

Sur le graphique présenté ci-après, la période estivale se détache nettement des autres.

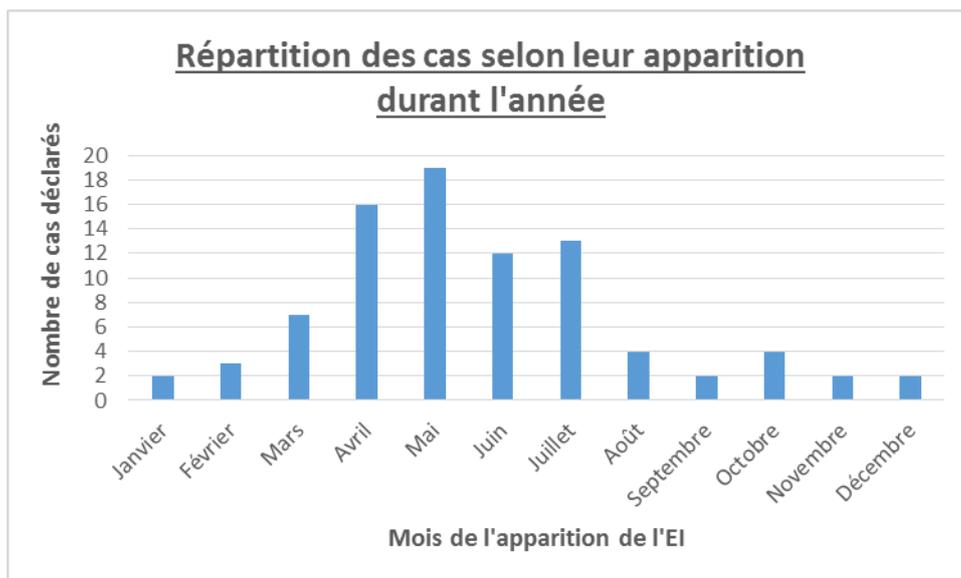


Figure 21 : *Répartition des cas selon leur apparition durant l'année*

**b) Selon le sexe**

Environ 60% des personnes touchées étaient des femmes contre 38% d'hommes par le phénomène de photosensibilisation (photoallergie et phototoxicité confondus).

A noter que pour un cas seulement, le sexe du patient n'était pas connu.

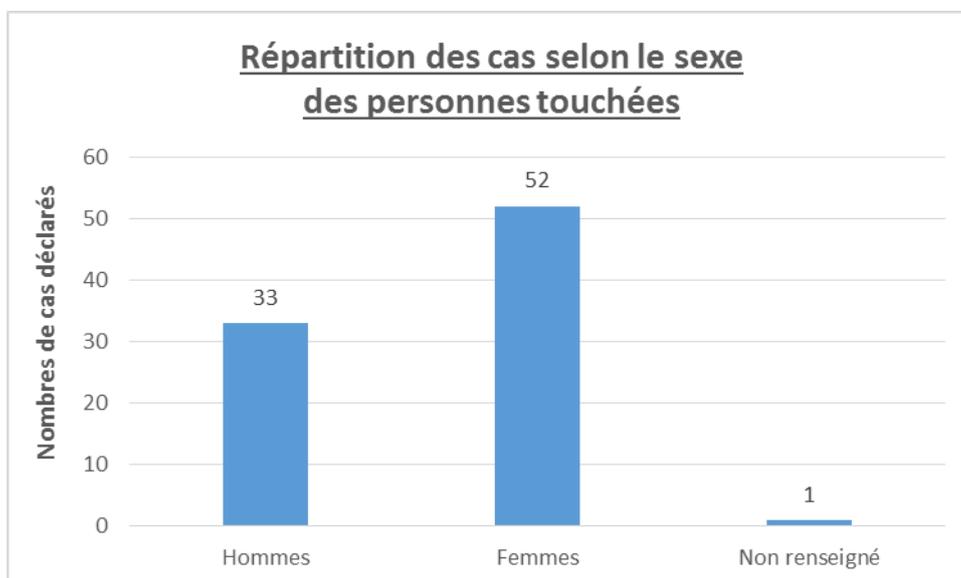


Figure 22 : *Répartition des cas selon le sexe des personnes touchées*

### c) Selon l'âge

La figure 23 répartie les patients par tranches d'âges.

En Picardie, la tranche la plus touchée est celle des 50-69 ans (41 %). Puis viennent les 30-49 ans (29 %), les 70-89 ans (14 %), les plus de 0-29 ans (12 %) et enfin 4% environ pour les plus de 90 ans.

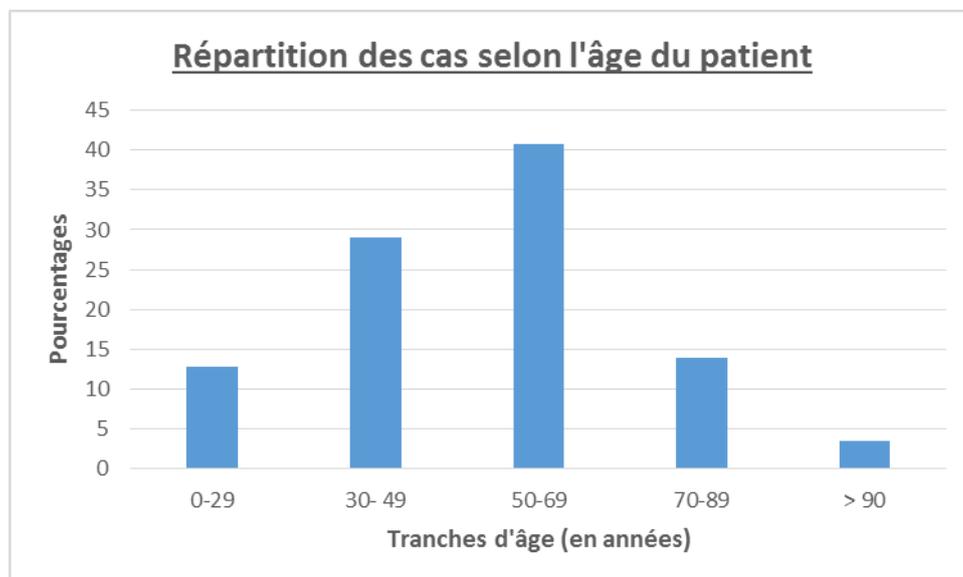


Figure 23 : *Répartition des cas selon l'âge du patient*

### d) Selon les antécédents médicaux

Nous avons également observé les antécédents des patients. Tout d'abord, notons qu'avant 1997 aucune déclaration de la BNPV ne mentionnait d'antécédents médicaux.

Sur les 86 cas au total de notre étude, 46 cas seulement ont des antécédents connus : parmi eux, il y a 14 cas où le patient n'avait qu'un seul antécédent et 32 cas où il y avait au moins 2 antécédents.

Par exemple, l'hypertension artérielle est associée à un autre antécédent dans 12 cas sur les 32 et est le seul antécédent dans 2 cas.

Concernant les antécédents dermatologiques (tous problèmes confondus), dans 9 cas, ils sont associés à un autre antécédent et dans 1 cas, c'est le seul antécédent de connu.

Il faut également souligner que sur les 40 cas où aucun antécédent n'est renseigné, il y a aussi des personnes n'ayant aucun souci médical antérieur.

De plus, si on ne prend en compte que les cas ayant des antécédents de connus soit 46 cas : les cancers et tumeurs arrivent en tête et représentent 30%. Ensuite, vient l'HTA (25%) et les problèmes cutanés comme le psoriasis, le lupus, l'eczéma, ... qui représentent 17% des cas. L'hypercholestérolémie est retrouvée dans 12% des cas et le diabète dans 9%. Il faut aussi mettre en avant que dans 7% des cas, la personne est atteinte d'une infection virale comme le VIH, VHC, VHB, ... La figure 24 rassemble l'ensemble de ces éléments.

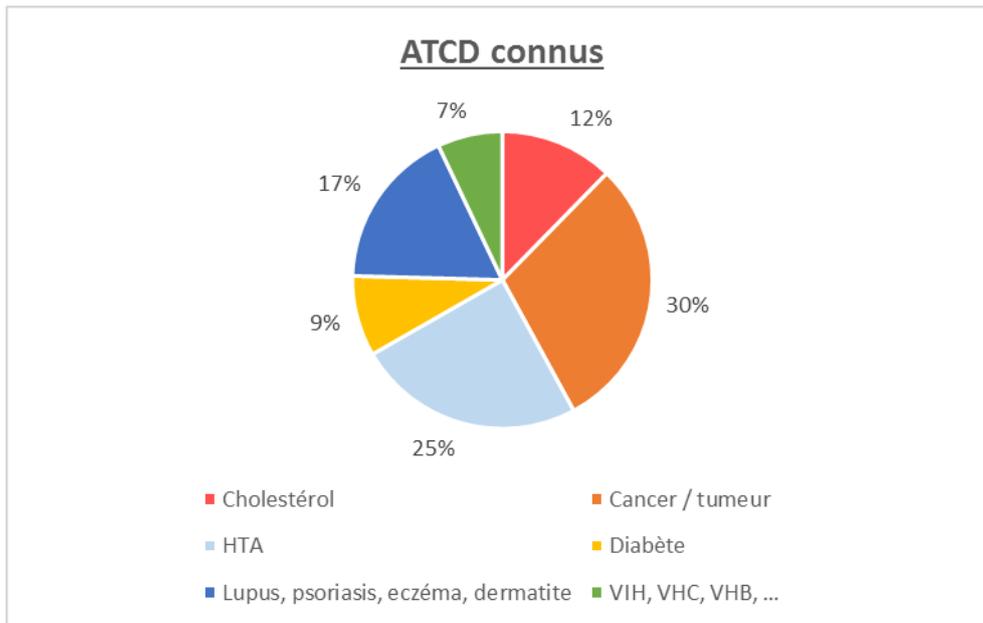


Figure 24 : **Antécédents connus des personnes touchées par la photosensibilité**

#### e) Selon le délai d'apparition

Dans la majorité des cas, la réaction survient durant le premier mois de prise. Entre le premier et le septième jour après la première prise médicamenteuse, on recense 27 cas parmi les 86 soit environ 31% c'est-à-dire 1 cas sur 3.

Ensuite dans 26% des cas, l'effet indésirable survient entre 8 jours et 1 mois et dans 11% entre 1 mois et 1 an. A noter que pour 25% des cas, nous ne disposons pas de cette information. Ainsi, si on ne prenait pas en compte ces 25%, la tranche de délai « 1 jour – 7 jours » représenterait non plus 31% mais 42%. La figure 25 reprend ces données.

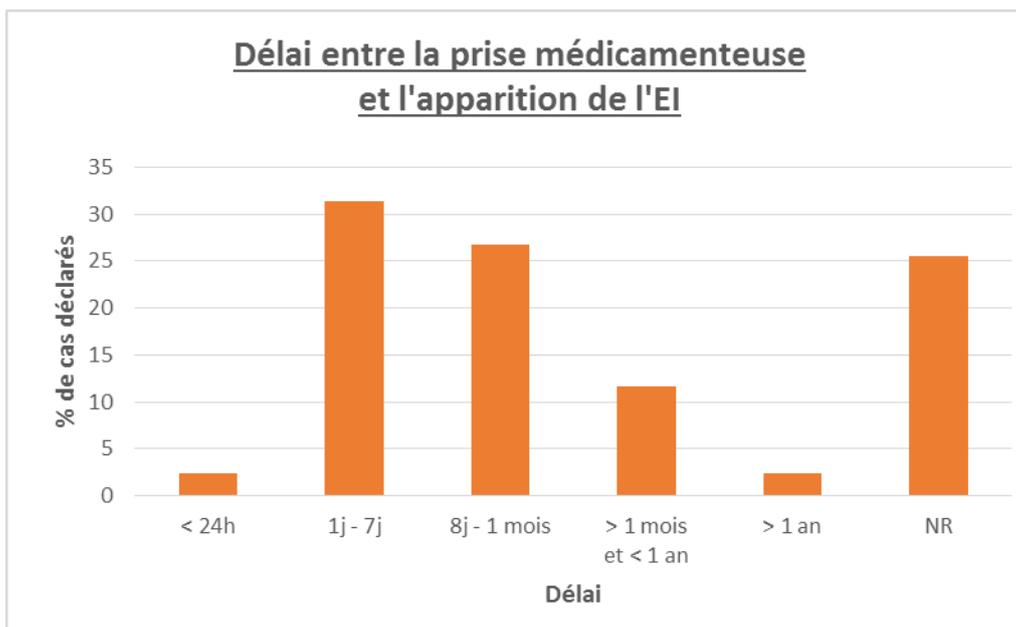


Figure 25 : **Délai entre la prise médicamenteuse et l'apparition de l'effet indésirable**  
(cas NR pris en compte)

Parmi les 27 cas où l'effet indésirable est apparu entre le premier et le septième jour, nous nous sommes penchés sur les 21 cas où une seule molécule a été imputée afin de limiter les effets additionnels. Parmi ces principes actifs nous retrouvons majoritairement des AINS et des antibiotiques comme les fluoroquinolones :

- Oflocet® (ofloxacine) : 2 cas
- Feldène® (piroxicam) : 1 cas
- Logiflox® (logifloxacine) : 1 cas
- Méladinine® (méthoxalène) : 2 cas
- Ketum gel® (kétoprofène) : 1 cas
- Zagam® (sparfloxacin) : 11 cas
- Mynocine® (minocycline) : 1 cas
- Hydrocortancyl® (prednisolone) : 1 cas
- Profenid gel® (kétoprofène) : 1 cas

Ensuite, nous avons remarqué que sur les 86 cas recensés en Picardie, 55 cas se traduisaient par une phototoxicité soit 64% contre 5 cas de photoallergie (5%). Pour les 26 cas restants, le type de réaction n'était pas précisé ou ambigu à la lecture du résumé ou même absent, notamment pour les cas les plus anciens.

#### f) Selon la forme galénique

Sur un total de 120 spécialités suspectées parmi les 86 cas, la majorité étaient prises par voie orale (voir figure 26 ci-après).

En effet, la voie orale représente 86% des molécules suspectées de photosensibilité contre 8% par voie topique et 3% par voie injectable. Dans les voies « autres », nous recensons par exemple la voie nasale.

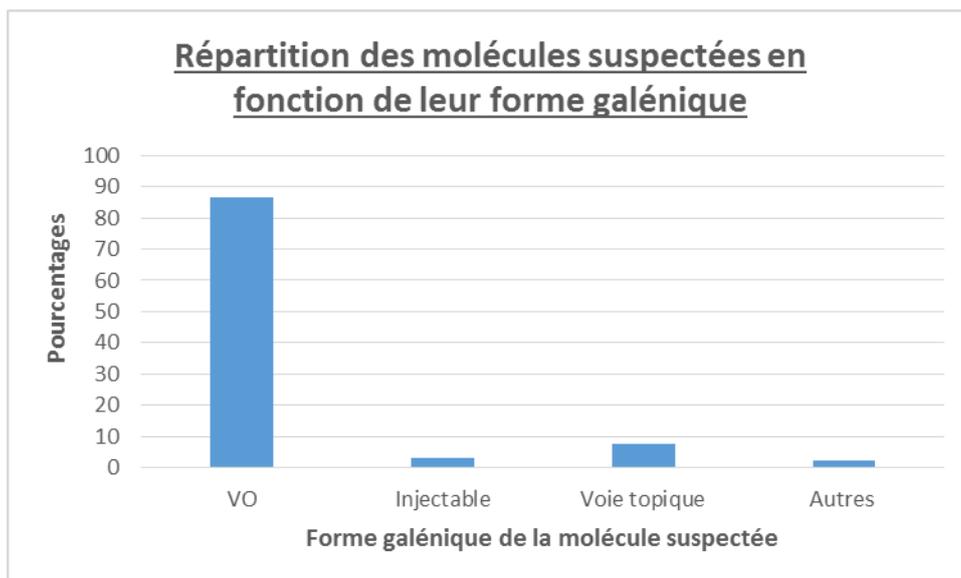


Figure 26 : *Répartition des molécules suspectées en fonction de leur forme galénique*

#### g) Selon la classification ATC des molécules

Nous nous sommes également penchés sur la classe ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) des molécules suspectées qui est la classification de référence.

Les médicaments sont répartis selon le système ou l'organe sur lequel ils ont une action ou selon certaines caractéristiques. Cette classification se décompose en plusieurs niveaux de classement : ici nous n'utiliserons que la première lettre de ce système de classification qui correspond au groupe Anatomique.

86 cas déclarés correspondent à un total de 120 spécialités, soit 81 principes actifs différents.

Voici ci-après, la liste des 81 principes actifs imputés (*par ordre décroissant*) :

- |  |  |
|--|--|
| ➤ <b>Sparfloxacin</b> e (17 cas ; RCP +)     | ➤ <b>Loméfloxacine</b> (1 cas ; RCP +)             |
| ➤ <b>Kétoprofène</b> (8 cas ; RCP +)         | ➤ <b>Lévothyroxine sodique</b> (1 cas ; RCP -)     |
| ➤ <b>Amiodarone</b> (6 cas ; RCP +)          | ➤ <b>Zopiclone</b> (1 cas ; RCP -)                 |
| ➤ <b>Hydrochlorothiazide</b> (5 cas ; RCP +) | ➤ <b>Ethinylestradiol</b> (1 cas ; RCP -)          |
| ➤ <b>Tramadol</b> (3 cas ; RCP -)            | ➤ <b>Vemurafénib</b> (1 cas ; RCP +)               |
| ➤ <b>Ofloxacine</b> (3 cas ; RCP +)          | ➤ <b>Minocycline</b> (1 cas ; RCP +)               |
| ➤ <b>Péfloxacine</b> (3 cas ; RCP +)         | ➤ <b>Oligomère procyanidolique</b> (1 cas ; RCP +) |
| ➤ <b>Cyamémazine</b> (3 cas ; RCP +)         | ➤ <b>Sulfasalazine</b> (1 cas ; RCP +)             |
| ➤ <b>Fénofibrate</b> (3 cas ; RCP +)         | ➤ <b>Glimépiride</b> (1 cas ; RCP +)               |
| ➤ <b>Amlodipine</b> (2 cas ; RCP +)          | ➤ <b>Alprazolam</b> (1 cas ; RCP +)                |
| ➤ <b>Fluvoxamine</b> (1 cas ; RCP +)         | ➤ <b>Chlormadinone</b> (1 cas ; RCP -)             |
| ➤ <b>Pirfénidone</b> (1 cas ; RCP +)         | ➤ <b>Naftidrofuryl</b> (1 cas ; RCP -)             |
| ➤ <b>Cobimetinib</b> (1 cas ; RCP +)         | ➤ <b>Fexofénadine</b> (1 cas ; RCP -)              |
| ➤ <b>Acide pipémidique</b> (1 cas ; RCP +)   |  |
| ➤ <b>Valsartan</b> (1 cas ; RCP -)           |  |

- N-acétylcystéine (1 cas ; RCP -)
- Chlorhexidine (1 cas ; RCP -)
- Prednisolone (1 cas ; RCP -)
- Tuaminoheptane (1 cas ; RCP -)
- Alcool benzylique (1 cas ; RCP -)
- Sofosbuvir (1 cas ; RCP -)
- Géfitinib (1 cas ; RCP -)
- Abacavir (1 cas ; RCP -)
- Lamivudine (1 cas ; RCP -)
- Zidovudine (1 cas ; RCP -)
- Clindamycine (1 cas ; RCP -)
- Bisoprolol (1 cas ; RCP -)
- Diclofénac (1 cas ; RCP +)
- Vitamine E (1 cas ; RCP -)
- Cétirizine (1 cas ; RCP -)
- Paroxétine (1 cas ; RCP +)
- Rabéprazole (1 cas ; RCP -)
- Ciprofibrate (1 cas ; RCP +)
- Tétrazépam (1 cas ; RCP -)
- Metformine (1 cas ; RCP -)
- Spironolactone (1 cas ; RCP -)
- Périndopril (1 cas ; RCP +)
- Quinine (1 cas ; RCP +)
- Atorvastatine (1 cas ; RCP -)
- Losartan (1 cas ; RCP +)
- Déméclocycline (1 cas ; RCP +)
- Oxybutynine (1 cas ; RCP -)
- Toxine botulique type A (1 cas ; RCP -)
- Rilménidine (1 cas ; RCP -)
- Terbinafine (1 cas ; RCP +)
- Bromocriptine (1 cas ; RCP -)
- Tamoxifène (1 cas ; RCP -)
- Cyprotérone (1 cas ; RCP -)
- Méfloquine (1 cas ; RCP -)
- Cotrimoxazole (1 cas ; RCP +)
- Diosmine (1 cas ; RCP -)
- Allopurinol (1 cas ; RCP -)
- Dolasétron (1 cas ; RCP -)
- Furosémide (1 cas ; RCP +)
- Azithromycine (1 cas ; RCP +)
- Clorazépatate (1 cas ; RCP -)
- Cloxacilline (1 cas ; RCP -)
- Indapamide (1 cas ; RCP +)
- Altizide (1 cas ; RCP -)
- Siméprévir (1 cas ; RCP +)

**RCP +** : photosensibilité citée dans le RCP

**RCP -** : photosensibilité non citée dans le RCP <sup>(52)</sup>

Pour rappel, lorsqu'une spécialité suspectée était une association comme par exemple l'Exforge®, nous avons compté 2 PA. Et lorsqu'il y avait des doublons comme par exemple l'amiodarone que l'on retrouvait à 6 reprises, nous n'avons compté qu'un seul PA.

Parmi les classes ATC les plus retrouvées (voir figure 27), nous avons en tête la catégorie J avec 35 principes actifs puis la catégorie C (32 principes actifs) et la catégorie M (17 principes actifs).

Parmi les 35 molécules de la classe J, on retrouve le sparfloxacine (Zagam®) 17 fois soit la moitié des cas. Et pour la classe C, l'amiodarone (Cordarone®) est retrouvée 6 fois sur 32 soit 1 fois sur 5.

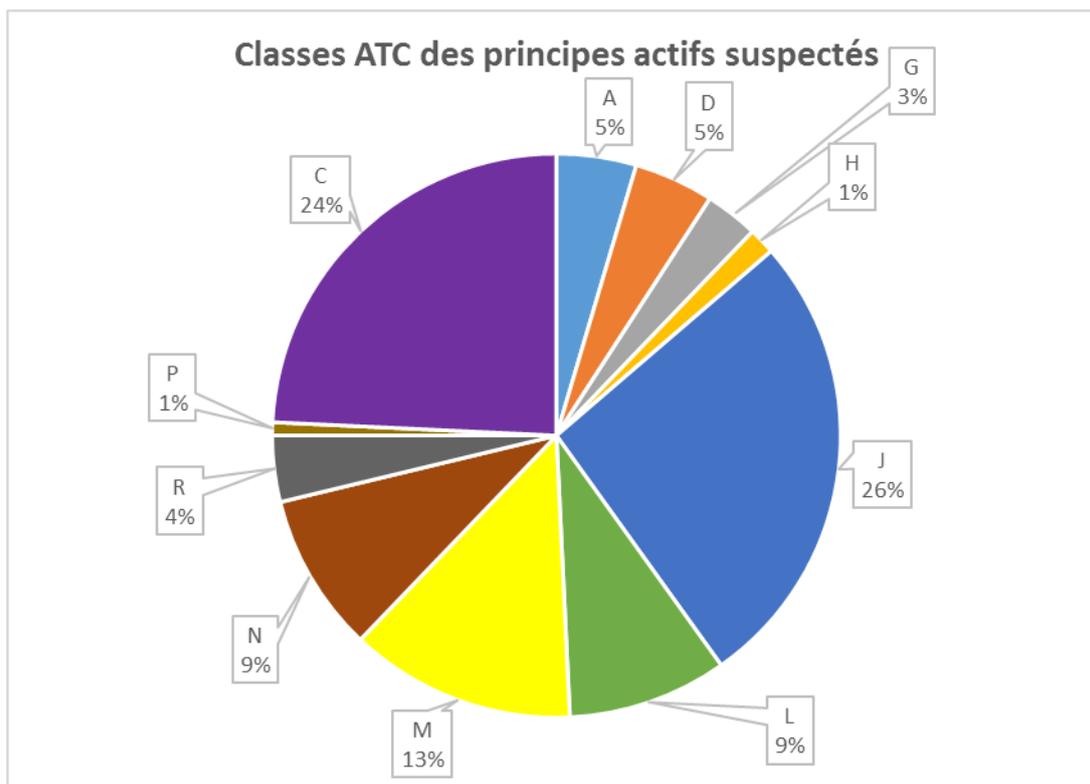


Figure 27 : **Classes ATC des principes actifs suspectés**

Légende :

Classification ATC	Signification	Exemples de molécules suspectées
<b>A</b>	Système digestif et métabolisme	Glimépiride, rabéprazole, ...
<b>B</b>	Sang et organes hématopoïétiques	-----
<b>C</b>	Système cardiovasculaire	Amiodarone, spironolactone, ...
<b>D</b>	Dermatologie	Terbinafine, méthoxalène, ...
<b>G</b>	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	Chlormadinone, oxybutinine, ...
<b>H</b>	Hormones systémiques (hors hormones sexuelles et insulines)	Lévothyroxine sodique
<b>J</b>	Anti-infectieux à usage systémique	Sparfloxacin, ofloxacine, ...
<b>L</b>	Anti-néoplasiques et agents immunomodulateurs	Méthotrexate, géfitinib, ...
<b>M</b>	Système musculo-squelettique	Kétoprofène, ibuprofène, ...
<b>N</b>	Système nerveux	Tramadol, paroxétine, ...
<b>P</b>	Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	Méfloquine
<b>R</b>	Système respiratoire	Fexofénadine, ...
<b>S</b>	Organes sensoriels	-----
<b>V</b>	Divers	-----

## h) Selon la gravité

Enfin, nous avons réparti les cas selon la gravité de l'EI. Parmi les cas dits « graves », nous comptons les hospitalisations, les cas graves hors hospitalisations, les mises en jeu du pronostic vital et les décès (voir figure 28 ci-après).

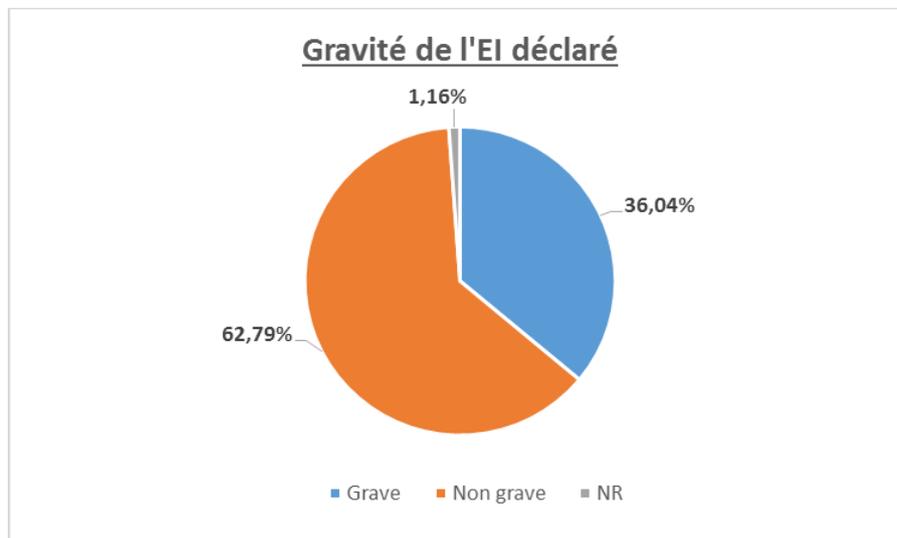


Figure 28 : **Gravité de l'effet indésirable déclaré**

Près des 2/3 des cas étaient sans gravité. A noter que dans les 36% de cas dits graves, on compte 74% d'hospitalisations, 17% de cas graves (hors hospitalisation), 6% de mise en jeu du pronostic vital et 3% de décès (voir figure 29).

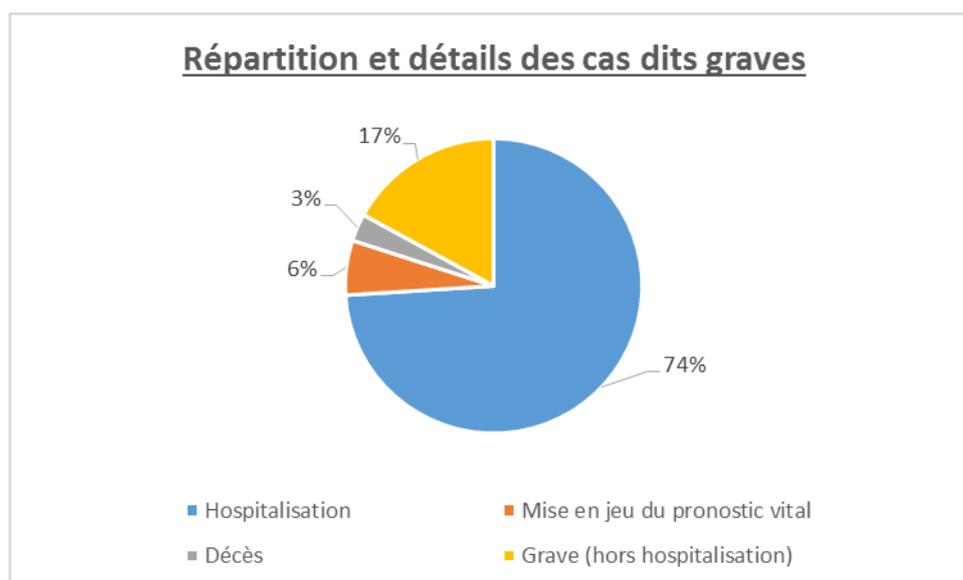


Figure 29 : **Détail des cas graves**

Même si la courbe des cas non graves est inférieure à celle des cas codés « graves », la figure 30 (ci-après) montre que les cas « graves » semblent plus fréquents lors de la saison estivale.

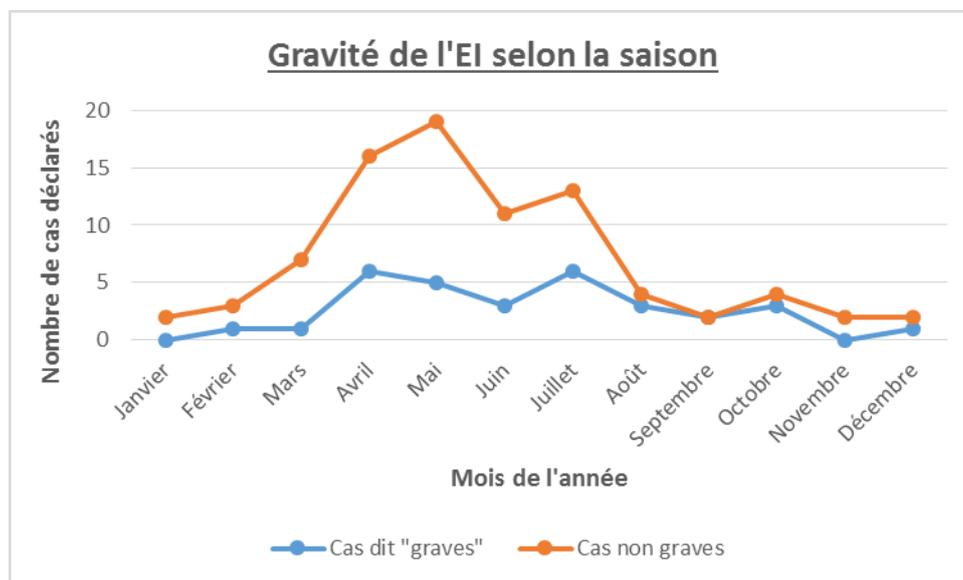


Figure 30 : **Gravité de l'effet indésirable selon la saison**

Nous avons également observé la gravité de l'EI selon la forme galénique des spécialités imputées (voir figure 31 ci-après).

	VO	Injectable	Topique	Autres formes	Total
<b>Non grave :</b>					
<i>Non grave</i>	64	1	5	2	<b>72</b>
<b>Grave :</b>					
<i>Décès</i>	0	1	0	0	<b>1</b>
<i>Hospitalisation</i>	32	2	4	1	<b>39</b>
<i>Mise en jeu du pronostic / grave</i>	7	0	0	0	<b>7</b>
<b>Non renseigné</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>104</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>120</b>

Figure 31 : **Répartition des cas selon la gravité et la voie d'administration de la spécialité imputée**

Ici sur les 120 spécialités, 104 ont une forme galénique per os, ce qui représente un peu plus de 86% des cas avec une majorité de cas « non graves ».

Pour ce qui est des formes topiques, 50% des cas sont sans gravité et 50% des cas sont graves. Enfin pour ¼ des spécialités injectables, l'EI est considéré comme « grave » (décès ou hospitalisation).

## i) Selon l'évolution

D'après le tableau récapitulatif ci-après, nous observons que 58 cas sur 86 ont une issue favorable. Parmi les 58 cas qui ont évolué vers un rétablissement, on sait que 10 sont dus à l'arrêt de la molécule imputée. D'autres sont liés à l'éviction de l'exposition au soleil et d'autres à l'application d'une photoprotection artificielle afin de pouvoir continuer la prise du médicament suspecté sans risque de nouvelle réaction.

Les cas rétablis et les cas en cours de rétablissement représentent environ 75% de l'ensemble des cas.

Cependant pour un cas, l'issue a été fatale.

EVOLUTION	NOMBRES DE CAS
Rétabli / Résolu	58
Rétabli / Résolu avec séquelles	2
En cours de rétablissement	6
Non rétabli / Non résolu	11
Décès	1
Non renseigné	8
<b>TOTAL</b>	<b>86</b>

## 4) Discussion

### a. Interprétation des résultats obtenus

La majorité des notifications ayant été réalisées par des professionnels de santé, nous pouvons affirmer de la fiabilité des informations renseignées.

Ainsi c'est lors de la saison estivale que le nombre de cas déclarés est le plus important. En effet, la combinaison exposition au soleil et prise médicamenteuse est essentielle au déclenchement de l'EI <sup>(53)</sup>. On note cependant que c'est en avril et mai, où l'incidence est la plus forte (voir figure 21). Ceci pourrait s'expliquer parce que les personnes n'ont pas conscience de la nocivité du soleil dès le début du printemps et ils se protègent davantage en plein été (juillet et août) d'où une incidence moins élevée à ce moment-là. De plus, au printemps, il est possible que les professionnels de santé pensent moins à prévenir les patients des possibles risques de photosensibilisation. Ils sont davantage vigilants en pleine saison. Ainsi, la saison est un élément primordial dans l'incidence mais aussi la gravité de la réaction.

On note également que le mois d'août est aussi celui des vacances scolaires, période durant laquelle les professionnels de santé et les patients notifient clairement moins car ils sont en congés hors de leur région.

Comme vu précédemment sur la figure 22, les femmes sont nettement plus touchées dans notre série par la photosensibilisation médicamenteuse. Cela s'explique d'abord par la structure de leur tissu

cutané : en effet, la peau des femmes est plus fine et plus sensible que celle des hommes. De plus, les femmes ont tendance à plus s'exposer davantage au soleil d'où l'augmentation de cet effet indésirable dans cette classe.

De plus, les femmes ayant un pH cutané plus élevé que celui des hommes, elles sont plus à risque de développer des pathologies cutanées puisqu'elles découlent directement d'une altération de celui-ci. <sup>(54)</sup>

La tranche des 50-69 ans est la plus touchées dans notre série. Ceci pourrait s'expliquer parce que cette tranche d'âge allie à la fois prise médicamenteuse régulière et une bonne mobilité, c'est-à-dire activité physique et déplacements quotidiens à l'extérieur. Les plus jeunes, même s'ils s'exposent sûrement davantage, prennent généralement moins de médicaments donc sont a priori moins sujets à la photosensibilisation.

En revanche, la tranche des plus de 70 ans, malgré une prise médicamenteuse quotidienne plus importante, effectue moins de déplacements extérieurs et sont ainsi moins concernés par le problème de photosensibilité médicamenteuse même si ce sont eux qui, d'après le CREDES, consomment le plus de médicaments. <sup>(55)</sup>

D'après la figure 24, nous avons observé que les antécédents qui reviennent le plus fréquemment sont les cancers et tumeurs, l'hypertension artérielle et les pathologies cutanées comme l'eczéma, le psoriasis, ... Par ailleurs, plus un patient a d'antécédents et plus il est à risque de développer de nouvelles pathologies. En effet, si l'immunité est fragilisée alors l'organisme sera moins réactif et plus sensible au développement d'effets indésirables. Par exemple, les personnes ayant au moins deux antécédents sont deux fois plus à risques de développer un effet indésirable comme la photosensibilisation. <sup>(56)</sup>

Une baisse immunitaire toutes causes confondues intervient à la fois dans la photoallergie mais aussi dans les réactions de phototoxicité. On sait que les rayons UV sont toxiques pour les lymphocytes qui ont un rôle essentiel dans l'immunité. Ainsi lorsque celle-ci est affaiblie, l'individu est potentiellement sensible à tout type de réactions comme la phototoxicité. C'est pour cela qu'une personne ayant comme antécédents, un cancer ou autre est plus à risque. <sup>(57)</sup>

On remarque toutefois que la présence d'une hypercholestérolémie dans les antécédents revient plusieurs fois (12% des cas). A priori le lien ne paraît pas évident et pourtant on sait que l'hypercholestérolémie conduit à l'accumulation de cholestérol dans l'organisme : les macrophages et les autres cellules de l'immunité ne sont pas épargnés. Cette accumulation favorise alors des réponses inflammatoires qui sont des manifestations de notre immunité dite innée. <sup>(58)</sup> Cependant, une inflammation constante aboutit à long terme à affaiblir le système immunitaire puisque sans cesse stimulé, il ne parvient plus à faire la différence entre l'inflammation constante et le réel danger.

Par ailleurs, on peut supposer que les personnes ayant du cholestérol, sont traitées pour cela et prennent quotidiennement un hypocholestérolémiant qui dans la majorité des cas est une statine. <sup>(59)</sup>

D'après plusieurs études réalisées ces dernières années, les statines auraient à long terme une action immunosuppressive. Ainsi, les personnes prenant quotidiennement une statine, seraient plus à risque de développer d'autres pathologies comme le zona et pourquoi pas la photosensibilité. <sup>(60) et (61)</sup>

Cependant, on remarque que parmi toutes les statines, seule la simvastatine possède la photosensibilité comme effet indésirable dans son RCP <sup>(62)</sup>. Cependant, des études ont montrées que

d'autres statines peuvent déclencher des photodermatoses. Précédemment, nous avons vu que l'atorvastatine était imputée dans l'un de nos 86 cas alors que la photosensibilité n'est pas mentionnée dans son RCP <sup>(63)</sup>.

Une autre étude concernant la fluvastatine, a montré que sous l'action des UV, ses métabolites acquièrent des propriétés photosensibilisantes <sup>(64)</sup>. Une autre a également démontré la même chose avec la rosuvastatine. <sup>(65)</sup> La photosensibilité pourrait être alors un effet de classe des statines.

Concernant le type de réaction, l'annexe 5 nous montre que la majorité des cas notifiés sont des cas de phototoxicité. Nous pouvons nous demander si cette tendance est due au fait qu'il y a plus de réactions phototoxiques que photoallergiques ou bien au fait de la difficulté à diagnostiquer la photoallergie. L'incidence de la phototoxicité n'est pas connue mais elle serait probablement supérieure à celle de la photoallergie. <sup>(66)</sup>

La figure 25, nous montre que 42% des réactions se sont déclenchées entre le premier et le septième jour après la prise médicamenteuse. Nous pouvons par ailleurs dire que si l'effet indésirable n'est pas apparu durant le premier mois, il est peu probable qu'il apparaisse par la suite. En cause, la diffusion rapide du médicament dans l'organisme (il faut 5 demi-vies pour arriver au plateau de concentration plasmatique). La grande majorité des molécules de la série ont des demi-vies plutôt courtes. L'une des exceptions à cette règle est par exemple la Cordarone® (demi-vie de 20 à 100 jours <sup>(67)</sup>) mais sa toxicité au soleil est a priori mieux connue par les professionnels de santé. Il s'agit d'une des molécules qui possède l'une des plus longues demi-vies. Parmi nos cas, nous en relevons un où le délai d'apparition est de 6 mois. En effet, les patients sont vigilants lors de la première semaine de traitement mais à la longue, ils négligeront la protection. (voir annexe n°4)

La demi-vie des molécules et la diffusion dans les tissus ont un impact important sur ce délai d'apparition. En effet, les fluoroquinolones se diffusent très bien dans l'organisme et les AINS possèdent des demi-vies allant d'une dizaine d'heures pour le kétoprofène à 50 heures pour le piroxicam. <sup>(68)</sup>

Tout cela conforte les délais assez courts (moins de 7 jours) d'apparition des effets indésirables de ces molécules imputées.

On a aussi remarqué que les cas les plus nombreux étaient ceux où la molécule imputée était administrée par VO : cela pourrait s'expliquer par le fait que par voie orale, les gens sont moins méfiants et ont tendance à banaliser le médicament. Ils ne s'imaginent pas qu'il peut engendrer des répercussions extérieures notamment cutanées : pour eux la voie orale n'agit qu'à l'intérieur de leur organisme. <sup>(69)</sup>

Or, un médicament par VO a une action systémique et se diffuse dans l'ensemble de l'organisme contrairement à un traitement local où il n'y a pas ou peu de passage systémique et donc seule la protection de la zone traitée suffit.

Concernant les effets de classes, ils sont liés à la structure chimique de base certes mais cela n'est pas toujours vrai. Par exemple, parmi les anti-arythmiques seule la Cordarone® est photosensibilisante.

Parmi nos principes actifs imputés, nous retrouvons en tête les classes ATC : J, C et M soit les anti-infectieux à usage systémique, les médicaments du système cardiovasculaire et ceux du système musculo-squelettique. Ces résultats sont en accord avec ce qui est cité dans la littérature comme par exemple dans la liste de la Société française de dermatologie où nous y retrouvons ces 3 classes. <sup>(70)</sup>

En effet, lorsque nous parlons de photosensibilité médicamenteuse, nous pensons principalement aux antibiotiques, aux AINS et à la Cordarone® <sup>(71)</sup>. De plus, c'est un EI bien connu et attendu pour ces trois classes. <sup>(72)</sup>

Notons toutefois que les 8 cas causés par le kétoprofène ont tous eu lieu avant 2010, ce qui montre une prise de conscience du corps médical. Étant de moins en moins prescrit, il devrait y avoir de moins en moins de notifications l'imputant.

Pour ce qui est de la gravité, on remarque nettement qu'elle est plus élevée en saison estivale (voir figure 31). En haute saison, le rayonnement est plus intense et la réaction sur la peau sera plus importante et aura une gravité supérieure. <sup>(73)</sup>

Enfin, 1/3 des cas sont dit graves et ont engendré des dépenses de santé élevées comme par exemple des hospitalisations, des soins spécifiques, ... Il s'agit là d'un coût économique qui aurait pu être sans doute réduit par la bonne éducation des patients. Notons par exemple, le coût journalier d'une hospitalisation d'un patient qui peut atteindre plusieurs centaines d'euros selon les établissements et les soins prodigués. Parmi nos 86 cas, 23 ont nécessités une hospitalisation (voir figure 29) . Toutefois nous ne connaissons pas la durée d'hospitalisation de chacun de ces cas et il est difficile de donner une estimation de ces coûts totaux. Par ailleurs, selon le type de soins effectués lors de ces hospitalisations, le coût varie.

L'évolution générale de la réaction est plutôt positive avec 75% de cas sans séquelles. Cela montre que la plupart du temps la réaction de photosensibilité est bénigne. Cependant, un décès a été notifié suite à une réaction de photosensibilité causée par de l'Oflocet® en voie injectable. S'agissant d'une des plus anciennes notifications, nous possédons peu de renseignements sur ce cas.

Enfin, le principal biais de notre étude est la sous-déclaration des effets indésirables. Pour ce qui est de la photosensibilité médicamenteuse, certains patients peuvent confondre cette réaction à caractère inflammatoire avec un banal coup de soleil. Alors que d'autres ne connaissent pas encore le système de déclaration de pharmacovigilance auquel ils peuvent avoir recours.

## **b. Comparaison avec la littérature : exemples singuliers**

Les EI cutanés suite à une prise médicamenteuse sont les plus fréquents : ils représentent 20% des notifications spontanées. <sup>(74)</sup>

Parmi les spécialités imputées, nous avons choisi de détailler trois d'entre elles : Le Zagam®, la Méladinine® et l'Okimus®.

Le choix du premier se justifie par le fait qu'il a été retiré du marché. Le lien avec la phototoxicité était donc à approfondir. Pour la Méladinine®, il était intéressant de la détailler puisque là la phototoxicité était un effet attendu. Et enfin l'Okimus®, car la phototoxicité qu'il peut induire est peu voire pas connu des professionnels de santé.

### i. Zagam<sup>®</sup>, la photosensibilité non désirée

Le Zagam<sup>®</sup> (sparfloxacin) était un antibiotique de la famille des fluoroquinolones. <sup>(75)</sup> Il était indiqué principalement dans le traitement des pneumopathies aiguës communautaires documentées radiologiquement et après échec des traitements classiques. Présentant de nombreux EI sévères, il a été à de nombreuses reprises réévalué par la Commission de la Transparence depuis l'obtention de son AMM dans les années 80.

Parmi ses principaux EI, on retrouvait en premier lieu la phototoxicité avec parfois une récurrence des symptômes plusieurs semaines après l'arrêt. Celle-ci ayant été détectée durant la première année de commercialisation du Zagam<sup>®</sup>, de nombreuses questions se soulevèrent quant au rapport bénéfice/risque. Puis sont apparus des problèmes de tendinopathies, de torsades de pointes et d'arythmies et même d'œdèmes de Quincke, ...

C'est la structure chimique commune aux fluoroquinolones (voir figure 32 ci-après) qui est responsable de la phototoxicité : on parle d'EI de classe. On note par ailleurs qu'une partie seulement de la structure est responsable de la phototoxicité. <sup>(76)</sup>

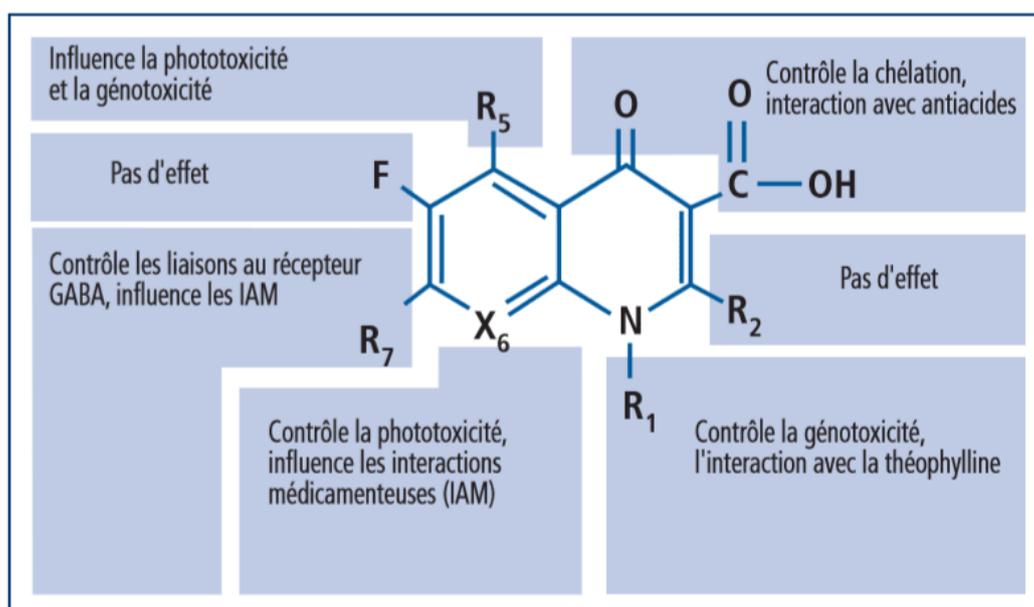


Figure 32 : *Relations entre la structure et la toxicité des fluoroquinolones* <sup>(77)</sup>

Malgré un intérêt thérapeutique non négligeable sur le pneumocoque, le Zagam<sup>®</sup> a été retiré du marché en 2001 suite à un ultime rapport bénéfice/risque défavorable. <sup>(78)</sup>

On note toutefois que sur les 31 cas graves déclarés à Amiens, seuls 2 sont imputés au Zagam<sup>®</sup> (voir en annexe n° 6). Or la famille des fluoroquinolones, dont fait partie le Zagam<sup>®</sup>, appartient au trio de tête des molécules imputées par classe ATC parmi nos 86 cas (voir figure 27). Son effet de photosensibilité n'était donc pas la principale cause de son retrait du marché.

## ii. Méladinine®, la photosensibilité désirée

Parmi les médicaments imputés, nous retrouvons également la Méladinine (2 cas sur 86) qui contrairement aux autres est un principe actif dont la photosensibilisation est recherchée à des fins thérapeutiques : l'EI est attendu. En effet, la Méladinine® est utilisée en PUVAthérapie pour traiter principalement le psoriasis dont la surface corporelle atteinte dépasse 40% du corps. <sup>(79)</sup>

La Méladinine® est connue pour des EI tels que des nausées et gastralgies avec la forme orale mais surtout pour des réactions de phototoxicité et même de photoallergie, notamment si la dose d'UV A est trop élevée. En effet, le spectre d'action de la Méladinine se trouve entre 320 et 380 nm. Par ailleurs, le port de lunettes noires est fortement recommandé jusqu'à 24-48 heures après la séance. <sup>(80)</sup>

Selon littérature, les réactions érythémateuses apparaissent durant les premières 48 heures suivant la prise. Cependant, le risque maximal de photosensibilité est entre 2 et 4 heures (temps de demi-vie du médicament) après la prise et 90% du produit est éliminé dans les urines en 12 heures environ : cependant, il existe une variabilité individuelle non négligeable. <sup>(81)</sup>

Nous avons alors comparé la gravité de la réaction avec les cas issus de la littérature. Dans nos deux cas, les patients ont été hospitalisés. Il s'agissait de deux hommes de moins de 40 ans. Malheureusement, ces 2 déclarations remontent aux années 1990 et nous ne disposons pas des antécédents médicaux de ces deux patients (voir annexes n°7 et n°8).

En comparaison avec nos 2 cas relevés, ces délais sont nettement allongés puisque pour les deux notifications, le délai d'apparition est de 4 jours. Nous pouvons penser qu'à la suite de plusieurs séances de PUVAthérapie, l'élimination du produit ralentissant, le délai de mise en garde et de surveillance doit être allongé. <sup>(82)</sup> En effet, si l'on tient compte de la demi-vie de la Méladinine® qui oscille entre 2 et 4 heures et que l'on considère qu'il faut 5 demi-vies pour éliminer entièrement le médicament de l'organisme, cela nous amène à une durée de 10 à 20 heures pour éliminer entièrement la molécule de l'organisme. À cela s'ajoute la fréquence à laquelle les administrations sont prises. Pour la Méladinine®, les comprimés sont généralement pris 2 heures avant chaque séance de PUVAthérapie sachant qu'en traitement d'attaque, le patient peut faire jusqu'à 3 séances par semaine soit environ une tous les deux jours. <sup>(83)</sup> Ainsi, il est fort plausible que le délai d'apparition de la réaction cutanée s'allonge au fur et à mesure de l'avancée du traitement.

## iii. Okimus®, une photosensibilité peu connue du public

Peu connue du public certes mais bien retrouvée dans la littérature. En effet, même si parmi nos 86 cas de pharmacovigilance, l'Okimus® n'est suspecté qu'une seule fois, la réaction de photosensibilité est pourtant bien indiquée dans son RCP. <sup>(84) et (85)</sup>

L'Okimus® étant une association de quinine et d'aubépine, il est entre autre indiqué en cas de crampes musculaires. Souvent banalisé, ce genre de traitement n'a pourtant rien de bénin. En effet, dans le cas présenté en annexe 9, la patiente a été hospitalisée une quinzaine de jours. Dans ce cas, l'Okimus (qui n'avait pas été contre-indiqué à la sortie de la première hospitalisation) a été repris en automédication par la patiente, entraînant une récurrence de l'atteinte et un délai plus long de régression à l'arrêt du médicament (plusieurs semaines).

La quinine, contenue dans l'Okimus<sup>®</sup>, est un alcaloïde naturel extrait d'un arbuste : le quinquina. Davantage connue pour ses propriétés antipaludiques et antipyrétiques, la quinine a subi des restrictions d'indications. L'Okimus<sup>®</sup> (quinine + aubépine), liste 1, est de moins en moins prescrit au fil des années essentiellement pour des raisons de toxicité cardiaque. <sup>(86)</sup>

### **c. Profil type des personnes à risques**

D'après les résultats tirés de notre étude, la personne susceptible d'être le plus à risque de développer une photosensibilité médicamenteuse en Picardie est :

- Une femme
- Âgée de 50 à 69 ans
- Durant la période d'avril à juillet pour la Picardie
- Prenant quotidiennement au moins un médicament par VO
- Ayant au moins 2 antécédents (dont cancer, tumeur, HTA, troubles cutanés, cholestérol, ...)

## **CHAPITRE 3 : PRISE EN CHARGE ET RÔLE DU PHARMACIEN**

Étant l'un des dernier maillon de la chaîne de santé, le pharmacien est un atout clé contre la lutte des EI et notamment de la photosensibilisation induite par les médicaments. C'est pourquoi il a le devoir d'informer ses patients sur ce risque de phototoxicité et sur sa prévention.

### **1) Prévention de la photosensibilité et protection appropriée**

Dernier rempart contre le mésusage des produits de santé, le pharmacien a avant tout un rôle de prévention. En effet, en diminuant l'incidence des EI, cela permet de réduire les coûts de santé supplémentaires comme par exemple l'hospitalisation des patients (voir paragraphe page 49).

À chaque dispensation de médicaments, connus pour être photosensibilisant, le pharmacien devra en informer le patient et y associer des conseils afin d'éviter l'apparition de cet EI, qui est potentiellement sévère. La présence d'un logo sur les boîtes de médicaments à risque n'étant pas obligatoire, les laboratoires ne l'apposent pas systématiquement. Pourtant, un logo spécifique serait très utile pour les patients, comme cela existe déjà pour les médicaments à ne pas prendre pendant la grossesse. <sup>(87)</sup>

L'une des possibilité pour le pharmacien d'officine est de proposer une photoprotection artificielle appropriée. En effet, les nombreuses gammes de parapharmacie offrent au pharmacien un large choix adapté à chaque profil de patients.

#### **a. Une photoprotection pour chacun**

Le choix du produit photoprotecteur se fera selon le profil du patient. En premier lieu, on choisira l'indice de protection qui est également connu sous l'acronyme SPF pour Sun Protection Factor. Ce dernier indique la protection du produit vis-à-vis des UV B et garantit principalement une protection contre le coup de soleil. Plus cet indice est élevé et plus la protection sera forte (échelle allant de 6 à 50+). Par exemple, chez des enfants ou les personnes à faible phototype, on privilégiera un indice 50+. Pareillement, si le patient doit se rendre en zones tropicales, on préférera une forte protection. Toutefois, en conditions réelles, le SPF peut diminuer de moitié par rapport aux conditions expérimentales.

Si on souhaite également une photoprotection contre les UV A, il faut s'assurer de la présence du logo spécifique sur le conditionnement (voir figure 33 ci-après).



*Figure 33 : Logo indiquant que le produit marqué a une action contre les UV A*

Une fois le taux de protection choisit, le pharmacien orientera le patient vers la forme galénique la mieux adaptée selon la zone du corps que l'on souhaite protéger : les huiles pour le corps, les crèmes et gels pour le visage, ...

#### **b. Les différents photoprotecteurs**

Il existe 3 catégories d'agents photoprotecteurs avec des modes d'actions différents : les filtres, les écrans et les pièges à radicaux libres. Les filtres absorbent les rayonnements UV dans une large gamme tandis que les produits écrans réfléchissent et dispersent les rayons du soleil. Enfin, les pièges à radicaux libres atténuent les réactions chimiques dues aux radiations du soleil. Cependant, ils sont toujours associés à l'une des deux catégories précédentes car seuls ils ne suffisent pas à une photoprotection efficace.

A noter, qu'il ne faut pas appliquer de protection solaire sur une zone préalablement traitée par du kétoprofène en gel car il existe un risque d'allergie croisée. <sup>(88)</sup>

Chaque catégorie présente donc ses avantages et ses inconvénients : par exemple, les produits écrans peuvent induire un effet blanc sur la peau, ce qui peut être problématique pour l'aspect esthétique chez les personnes à phototype élevé.

Ces produits ne doivent pas être confondus avec les produits autobronzants qui eux n'ont pas d'effet photoprotecteur. Ils colorent artificiellement la peau de manière à donner uniquement un aspect bonne mine.

## **2) Traitements et alternatives**

### **a. Conduite à tenir**

Si un patient se présente à l'officine avec une réaction à type de photosensibilité cutanée, la première chose à faire sera d'évaluer l'étendue de la réaction cutanée car si celle-ci est trop importante (> 50% de la surface corporelle), le pharmacien devra diriger le patient le plus rapidement possible vers un médecin voire même le convaincre de se rendre aux urgences. En effet, dans les cas les plus graves, une hospitalisation peut s'avérer nécessaire.

Il sera utile de vérifier l'historique médicamenteux du patient afin d'identifier un ou plusieurs médicaments étant susceptibles de provoquer une photosensibilité mais aussi de le questionner sur ses antécédents. Si l'origine médicamenteuse est privilégiée, le pharmacien pourra effectuer la déclaration au CRPV ou aider le patient si il souhaite faire cette déclaration lui-même.

### **b. Traitement par éviction**

La première chose à faire lorsqu'un médicament est suspecté est de l'arrêter en le signalant le plus rapidement possible à son médecin. En effet, arrêter un médicament sans avis médical peut s'avérer plus dangereux que l'EI en lui-même, comme par exemple pour la Cordarone® qui est un antiarythmique. Un rendez-vous au cabinet médical sera alors nécessaire pour une alternative.

Si la prise du médicament responsable est chronique, il faudra remplacer par une autre molécule voire par une molécule d'une autre famille médicamenteuse, tout en s'assurant qu'elle n'est pas photosensibilisante. Cependant, le changement de classe thérapeutique relève du rôle du médecin et non du pharmacien qui ne possède pas ce pouvoir de substitution.

Parallèlement, l'exposition solaire sera à éviter puisque la peau est déjà fragilisée par l'épisode de photosensibilité.

En cas de photoallergie, un recours aux antihistaminiques sera recommandé car ils permettront de réduire le prurit associé. La prescription d'un corticoïde est également possible à condition d'avoir évincé la molécule responsable de la réaction cutanée initiale. <sup>(89)</sup>

De plus, si l'étendue des lésions est importante, le risque de déshydratation et d'infection est augmenté. Une bonne hydratation tout au long de la journée fera partie des conseils du pharmacien. À l'inverse certains topiques visant à calmer les coups de soleil sont à éviter puisqu'ils peuvent contenir des composants allergisants. <sup>(90)</sup>

### **c. Les antiphotosensibilisants**

Par ailleurs, il existe des molécules dites antiphotosensibilisantes comme par exemple la bêta-carotène qui est indiquée en prévention des photodermatoses comme la lucite estivale et le lupus érythémateux.

L'acide para-aminobenzoïque peut aussi être utilisé en prévention des photodermatoses idiopathiques tout comme certains antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine). <sup>(91)</sup>

### **d. Les compléments alimentaires**

Les compléments alimentaires destinés à préparer la peau pour une exposition solaire, peuvent être utilisés afin de prévenir les allergies au soleil. Ils sont généralement à base de caroténoïdes, d'acides aminés et d'oligo-éléments mais n'évitent en aucun cas les coups de soleil. <sup>(92)</sup> Ils préparent la peau avant l'exposition en protégeant les cellules du stress oxydatif. Ils devront être utilisés avec prudence et avec le conseil du pharmacien. Ces produits se prennent généralement 15 jours avant l'exposition au soleil, pendant toute la durée de l'exposition et 15 jours après. Il est déconseillé de les utiliser en cas d'allergie à l'un des composants. <sup>(93)</sup>

## **3) Rôle du pharmacien d'officine et conseils associés**

À l'approche de la saison estivale, le pharmacien devra redoubler de vigilance vis-à-vis de cette catégorie de médicaments qu'ils soient ou non prescrits sur ordonnance. De même, lorsqu'une personne demandera de manière spontanée un produit contre les coups de soleil par exemple, le pharmacien devra lui poser des questions afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une réaction de photosensibilité.

Il faudra aussi être vigilant lors des départs en vacances dans des pays ensoleillés ou lors des séjours au ski puisque la neige a un fort pouvoir de réverbération.

Le pharmacien informera ses patients des heures d'exposition à éviter c'est-à-dire entre 12 heures et 16 heures car c'est le moment de la journée où le soleil a le plus fort rayonnement. Ensuite, il faudra insister sur le renouvellement régulier de la photoprotection et surtout après les baignades et/ou suite à une forte transpiration. L'application du produit devra se faire de manière homogène sur l'ensemble du corps, sans oublier la nuque et le visage. Enfin, il faudra y associer des lunettes de soleil adaptées ainsi que des chapeaux et des vêtements foncés notamment chez les enfants. <sup>(94)</sup>

En effet, les couleurs sombres absorbent trois fois plus d'énergie donc par conséquent plus de chaleur que des vêtements clairs. Plus il y a d'énergie lumineuse absorbée et plus il y aura de chaleur transformée. On pourrait donc penser qu'un tissu foncé ne sera pas approprié lors d'une exposition solaire. Cependant un tissu sombre va perdre en énergie via des rayonnements infrarouges et donc le gain d'énergie final absorbée sera moins élevé que celui d'un vêtement clair qui lui ne perd pas d'énergie par rayonnement infrarouge.

De plus, un vêtement sec absorbera moins qu'un vêtement mouillée donc une vigilance lors de la baignade sera à expliquer. <sup>(95)</sup>

Le pharmacien devra également prévenir le patient des risques possibles lorsque le ciel sera couvert car même si par temps gris il y a moins de réflexion, la réverbération des rayons reste possible. Ce type de conseil sera plutôt destiné aux personnes prenant un traitement de manière chronique.

A noter, que les produits après-soleil, utilisés après le coup de soleil, auront pour but de calmer l'inflammation liée à celui-ci. Ils devront être appliqués le plus rapidement possible après l'exposition solaire. Ils ont un rôle apaisant, anesthésiant, rafraîchissant et cicatrisant mais ne sont pas adaptés au traitement de la photosensibilité.

Enfin, le pharmacien devra mettre en garde ses patients concernant d'autres produits à risque de photosensibilisation comme certains cosmétiques mais également les huiles essentielles. En effet, une forte tendance se détache concernant le naturel et notamment les huiles essentielles. Ces dernières peuvent contenir des psoralènes, à l'origine de la réaction de photosensibilisation lorsqu'elles sont utilisées par voie cutanée (huiles essentielles de citron, de bergamote, ...). D'autre part, certaines plantes, comme la berce du Caucase peuvent déclencher ce type de réaction tout comme le persil, le céleri, le chrysanthème, le citron, l'artichaut, ...

Les cosmétiques et eaux de toilettes utilisées en période estivale pourront induire des réactions phototoxiques car ils contiennent des parfums potentiellement allergisants.

Pour l'ensemble de ces informations, l'équipe officinale pourra remettre au patient une brochure conseil. En effet, le pharmacien dispose de bons nombres d'outils éducatifs et préventifs comme par exemple le site du CESPARM (voir annexe n°10).

Des outils connectés tels que des applications pour smartphones peuvent également être utilisés. Prenons l'exemple de « My UV Patch » lancée en 2016 par les laboratoires La Roche-Posay qui sensibilise aux risques liés à l'exposition au soleil.

Il sera également important de signaler ce type d'antécédent dans les fiches-patients.

## CONCLUSION

Connu pour ses nombreux bénéfices, le Soleil est en réalité bien plus néfaste qu'on le pense <sup>(96)</sup>. Le danger qu'il représente n'a jamais été aussi présent ces dernières années et la tendance ne risque pas de s'inverser avec le réchauffement climatique.

S'ajoutant à cela un accès aux soins et une médication de plus en plus présents, tous les éléments sont donc réunis pour déclencher des réactions de photosensibilité : phototoxicité et photoallergie confondues.

Effet indésirable encore nettement sous-estimé sur le plan de l'incidence et de la notification, la photosensibilité médicamenteuse demeure cependant évitable. Cela est en partie dû à la non connaissance des patients du système de déclaration des effets indésirables médicamenteux. Par ailleurs, les défauts de diagnostic voire même l'absence de diagnostic tendent à la sous-notification.

L'incidence et la prévalence de la photosensibilité médicamenteuse tendent sûrement à la hausse de par le mode de vie des hommes mais aussi de par le réchauffement climatique. <sup>(97)</sup>

Généralement bénin, cet effet indésirable peut aller jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital du patient voire même son décès (voir paragraphe page 49). Le rôle préventif du pharmacien est alors indispensable notamment pour ce qui est des a priori : l'appréhension de déclencher un effet indésirable cutané suite à une prise médicamenteuse per os reste compliquée pour la majorité des patients. Le pharmacien d'officine est donc tout désigné pour tenir ce rôle de prévention primaire.

Grâce à cette étude, nous avons vu que de nombreuses molécules peuvent être à l'origine de réaction de photosensibilité (voir pages 42 et 43). La plupart d'entre elles sont connues pour ce type d'effet indésirable qui est généralement mentionné dans leur RCP comme les AINS ou certaines classes d'antibiotiques. Toutefois, certaines molécules comme l'atorvastatine, suspectée dans un de nos cas, ne le cite pas dans son RCP contrairement à la simvastatine. D'autres études ont ainsi montré la responsabilité des statines dans les réactions de photosensibilité <sup>(98) et (99)</sup>.

Cette étude a également permis de dégager le profil type de la personne susceptible de présenter une réaction de phototoxicité et/ou de photoallergie.

- En Picardie, il s'agit d'une femme âgée de 50 ans (voir figures 22 et 23) ou plus s'exposant de manière régulière aux rayons UV.
- Prenant quotidiennement au moins un médicament potentiellement photosensibilisant par voie orale.
- Présentant au moins 2 antécédents médicaux tel que de l'hypertension artérielle, un cancer, des troubles cutanés, du cholestérol, ... (voir figure 24)

Ces caractéristiques restant toutefois théoriques, le pharmacien devra se servir de tous les moyens de lutte dont il dispose afin de mettre en garde au mieux l'ensemble de ses patients. La prévention passe avant tout par l'information des patients mais aussi des professionnels de santé eux-mêmes.

Dans la photosensibilité médicamenteuse, le pharmacien se positionne à plusieurs niveaux. Tout d'abord, dans le rôle de prévention auprès de sa patientèle mais aussi dans celui de conseils et d'écoute. Il se doit également de diriger les patients présentant les caractéristiques de la photosensibilité vers un médecin afin d'établir un diagnostic. Ainsi, une prise en charge précoce amènera vers une évolution meilleure et plus rapide.

## SOURCES

- (1) Prescrire, Tome 29 n°305 ; Mars 2009 ; 188-192
- (2) <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/univers-soleil-3727/>
- (3) ENCRENAZ T., BARUCCI M. et BIBRING J.-P., Le Système Solaire, Nouvelle Edition, CNRD Editions, 2003
- (4) [https://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosclim/contenu/alternative/alter2\\_textes.html](https://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosclim/contenu/alternative/alter2_textes.html)
- (5) <http://influence-du-soleil-sur-lhomme.e-monsite.com/pages/i-presentation-du-rayonnement-solaire/1-la-lumiere-blanche/la-lumiere-visible.html>
- (6) <http://sante.gouv.qc.ca/conseils-et-prevention/bronzage/>
- (7) <http://www.who.int/uv/faq/uvhealtfac/fr/index4.html>
- (8) MOODYCLIFFE AM., NGHIEM D., CLYDESDALE G., ULLRICH SE., Immune suppression and skin cancer development : regulation by NKT cells. Nat Immunol., 2000
- (9) <https://www.physiotherm.com/fr/sante-infrarouge/linfrarouge/>
- (10) [http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Photoallergie\\_et\\_phototoxicit%C3%A9](http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Photoallergie_et_phototoxicit%C3%A9)
- (11) Institut National de Recherche et de Sécurité - Photosensibilisation, cancers cutanés et exposition professionnelle aux ultraviolets, Document pour la médecine du travail n°97, 1er trimestre 2004
- (12) <http://www.who.int/uv/faq/uvhealtfac/fr/index1.html>
- (13) [http://www.sofibio.com/fr/Preserver\\_la\\_peau.awp](http://www.sofibio.com/fr/Preserver_la_peau.awp)
- (14) <http://anatomieludique.n.a.f.unblog.fr/files/2008/05/piderme.jpg>
- (15) [www.ipubli.inserm.fr](http://www.ipubli.inserm.fr)
- (16) <https://medecine.savoir.fr/les-differentes-fonctions-de-la-peau/>
- (17) <http://lapeau.e-monsite.com/pages/i-la-peau.html>
- (18) PECQUET C. et PONS-GUIRAUD A., Progrès en dermato-allergie Paris 2007, Tome XIII, John Libbey Eurotext, Montrouge, 2007
- (19) Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire), Annales de Dermatologie et de Vénérologie, Mai 2007
- (20) <https://www.elveapharma.com/votresante/laphotoprotection/phototypes/?v=11aedd0e4327#fitzpatrick>
- (21) <http://www.societechimiquedefrance.fr/Melanine.html>
- (22) LEFEBVRE P. et MERET A., Le miracle du jeûne, First Editions, 2017
- (23) Évaluation du potentiel phototoxique des produits pharmaceutiques, ICH thème S10, Ministre, travaux publics et services gouvernementaux, Canada, 2016

- (24) JEANMOUGIN M., Photodermatose et photoprotection, Edition Roche, 1982
- (25) [https://www.medicinenet.com/image-collection/phototoxic\\_drug\\_reaction\\_picture/picture.htm](https://www.medicinenet.com/image-collection/phototoxic_drug_reaction_picture/picture.htm)
- (26) [http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Photoallergie\\_et\\_phototoxicit%C3%A9](http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Photoallergie_et_phototoxicit%C3%A9)
- (27) FALLIEX CORTE L., La photosensibilisation : à propos des plantes, Sciences pharmaceutiques, 1989
- (28) JOHANET C. et BALLOT E., Hypersensibilité : immédiate, retardée et par complexe immun. Le moniteur tome III Immunologie, Edition du moniteur des pharmacies, 3ème édition, 2007
- (29) [https://slideplayer.com/slide/10392080/Photosensitising\\_medications](https://slideplayer.com/slide/10392080/Photosensitising_medications)
- (30) [http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Photoallergie\\_et\\_phototoxicit%C3%A9](http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Photoallergie_et_phototoxicit%C3%A9)
- (31) <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Psoral%C3%A8ne>
- (32) VITAL DURAND D., LE JEUNE C., Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36<sup>e</sup> édition, Maloine, 2017 ; 594
- (33) VITAL DURAND D., LE JEUNE C., Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36<sup>e</sup> édition, Maloine, 2017 ; 1844
- (34) Revue Prescrire, Tome 29 n°305 ; Mars 2009 ; 188-192
- (35) LECADET J., BARIS B., VALLIER N., FENDER P., ALLEMAND H., Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. I. Données nationales, 2000
- (36) <https://ebipo38.wordpress.com/2014/04/03/consommation-en-2013-des-medicaments-antidepresseurs-dans-les-regions-francaises-dossier-ims-health/>
- (37) CALVET P., CLEMENT JP., ROUZAUD-LABORDE C., CALVET B., Traitement par psychotropes, doit-on se méfier des réactions cutanées ?
- (38) <http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewisloz-85TdAhWD3CwKHYSOAGgQFjACegQIBxAC&url=http%3A%2F%2Fwww.chups.jussieu.fr%2Fpolys%2Fdu%2Fdiumedvoyages%2FDescamps.pdf&usg=AOvVaw25EkcsuWpFwgM8EkkGLVdy>
- (39) <http://www.meteofrance.com/climat/comparateur?autoCompletion=06088001> (consulté en mars 2018)
- (40) <http://www.territoires-charente.com/cartes> (consulté en mars 2018)
- (41) <https://sites.google.com/site/tpelespanneauxsolaires/introduction> (consulté en mars 2018)
- (42) <http://www.meteofrance.fr/climat-passe-et-futur/le-rechauffement-observe-a-l-echelle-du-globe-et-en-france> (consulté en mars 2018)
- (43) Le Quotidien du Pharmacien, Lucite estivale bénigne, la plus fréquente des photodermatoses, 2018
- (44) <http://www.dermatonet.com/lucite-estivale-benigne.htm>
- (45) <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/fr/index2.html>

- (46) <https://www.objectifsante.mu/sante/les-grandes-maladies/cancer/cancer-de-la-peau-causes-symptomes-et-depistage>
- (47) <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/fr/index2.html>
- (48) <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/herpes-labial/reconnaitre-herpes-labial>
- (49) MOREDDU F., Le conseil associé – Tome 2 : à une demande spontanée, 4<sup>e</sup> édition, Le Moniteur des Pharmacies, 2015
- (50) [https://www.vidal.fr/actualites/21716/codeine\\_dextrometorphane\\_ethylmorphine\\_et\\_noscapine\\_prescription\\_medicale\\_obligatoire\\_liste\\_des\\_produits\\_concernes/](https://www.vidal.fr/actualites/21716/codeine_dextrometorphane_ethylmorphine_et_noscapine_prescription_medicale_obligatoire_liste_des_produits_concernes/)
- (51) [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/(offset)/0)
- (52) <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (53) JEANMOUGIN M., Photodermatose et photoprotection, Edition Roche, 1982
- (54) PECQUET C. et PONS-GUIRAUD A., Progrès en dermato-allergie Paris 2007, Tome XIII, John Libbey Eurotext, Montrouge, 2007
- (55) Site du CREDES
- (56) MOREDDU F., Le conseil associé – Tome 1 : à une ordonnance, 4<sup>e</sup> édition, Le Moniteur des Pharmacies, 2015
- (57) MOODYCLIFFE AM., NGHIEM D., CLYDESDALE G., ULLRICH SE., Immune suppression and skin cancer development : regulation by NKT cells. Nat Immunol., 2000
- (58) GRAND A., YVAN-CAHRVET L., Le Cholestérol, l'inflammation et l'immunité innée, Nature Immunology 15, 2015
- (59) Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge, HAS, 2017
- (60) KIM M.-C., YUN S.-C., LEE S.-O., CHOI S.-H. et al, Statins increase the risk of herpes zoster : a propensity score-matched analysis, June 2018
- (61) CHEN H.-H., LIN C., YEH C.-J., KAO C.-H., Statins can increase the risk of herpes zoster infection in Asia, April 2015
- (62) <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (63) <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (64) VIOLA G., GROBELNY P., LINARDI M.-A. et al., The phototoxicity of fluvastatin, an HMG-CoaA reductase inhibitor, is mediated by the formation of a benzocarbazole-like photoproduct, Toxicol science, 2010
- (65) NARDI G., LHIAUBET-VALLET V., LEANDRO-GARCIA P. et al., Potential phototoxicity of rosuvastatin mediated by its dihydrophenanthrene-like photoproduct, Chrm Res Toxicol, 2011
- (66) DELEO V., KANERVA L., ELSNER P. et al, Occupational phototoxicity and photoallergy, Handbook of Occupational Dermatology, Heidelberg, Springer-Verlag, 2000

- (67) VITAL DURAND D., LE JEUNE C., Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36e édition, Maloine, 2017 ; 594-595
- (68) VITAL DURAND D., LE JEUNE C., Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36e édition, Maloine, 2017 ; 46-59
- (69) <https://pharmacomedicale.org>
- (70) BARBAUD A., TRECHOT P. et BEANI J.-C., Photosensibilisations : Liste originale des photosensibilisants,, Société française de dermatologie, 2011
- (71) <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (72) Vidal 2017, Le Dictionnaire, Vidal France, 93e édition, 2017
- (73) [https://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosclim/contenu/alternative/alter2\\_textes.html](https://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosclim/contenu/alternative/alter2_textes.html)
- (74) CALVET P., CLEMENT JP., ROUZAUD-LABORDE C., CALVET B., Traitement par psychotropes, doit-on se méfier des réactions cutanées ?
- (75) Avis de la Commission de la Transparence, 24 janvier 2001, Zagam 200mg, comprimé pelliculé (B/6), Laboratoire AVENTIS
- (76) POALRD E., La pharmacovigilance des antibiotiques, La lettre du pharmacologue – Volume 19 – n°2, 2005
- (77) ROUVEIX B., Antibiotic safety assessment. Int J Antimicrob Agent, 2003
- (78) Avis de la Commission de la Transparence, 24 janvier 2001, Zagam 200mg, comprimé pelliculé (B/6), Laboratoire AVENTIS
- (79) <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (80) <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (81) VITAL DURAND D., LE JEUNE C., Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36e édition, Maloine, 2017 ; 664-665
- (82) Vidal 2017, Le Dictionnaire, Vidal France, 93<sup>e</sup> édition, 2017 ; 1704
- (83) VITAL DURAND D., LE JEUNE C., Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36e édition, Maloine, 2017 ; 664-665
- (84) VITAL DURAND D., LE JEUNE C., Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36e édition, Maloine, 2017 ; 1694
- (85) <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- (86) [https://www.vidal.fr/actualites/3011/quinine\\_dans\\_le\\_traitement\\_des\\_crampes\\_restriction\\_de\\_l\\_indication/](https://www.vidal.fr/actualites/3011/quinine_dans_le_traitement_des_crampes_restriction_de_l_indication/)
- (87) <https://lecrat.fr/>
- (88) Le Moniteur des Pharmacies, n° 3225, mai 2018
- (89) Photosensibilisation médicamenteuse en bref, Prescrire, 2017
- (90) <http://agence-prd.ansm.sante.fr/>

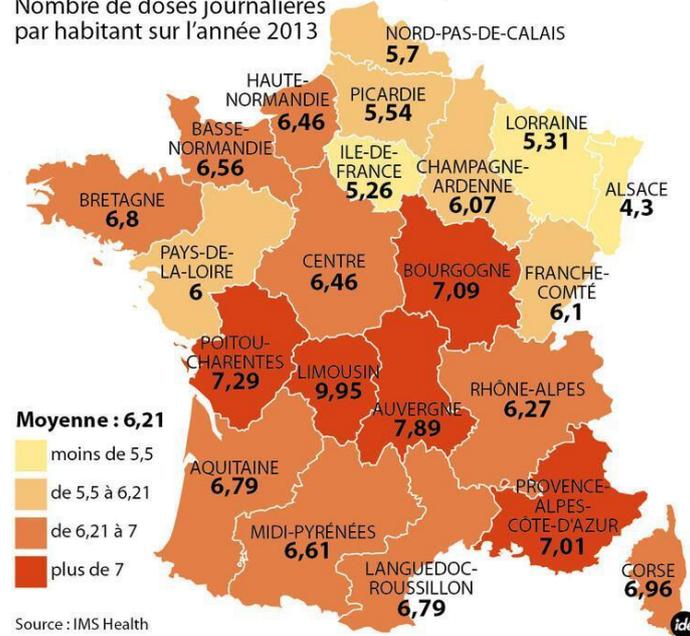
- (91) VITAL DURAND D., LE JEUNE C., Dorosz, Guide pratique des médicaments, 36e édition, Maloine, 2017 ; 666-667
- (92) MOREDDU F., Le conseil associé – Tome 2 : à une demande spontanée, 4e édition, Le Moniteur des Pharmacies, 2015
- (93) [www.synactifs.com](http://www.synactifs.com)
- (94) [http://www.who.int/uv/sun\\_protection/fr/](http://www.who.int/uv/sun_protection/fr/)
- (95) Le Quotidien du Médecin, n°292, Juin 2007
- (96) <http://www.who.int/uv/faq/uvhealthfac/fr/index1.html>
- (97) <http://www.meteofrance.fr/climat-passe-et-futur/le-rechauffement-observe-a-l-echelle-du-globe-et-en-france> (consulté en mars 2018)
- (98) VIOLA G., GROBELNY P., LINARDI M.-A. et al., The phototoxicity of fluvastatin, an HMG-CoaA reductase inhibitor, is mediated by the formation of a benzocarbazole-like photoproduct, Toxicol science, 2010
- (99) NARDI G., LHIAUBET-VALLET V., LEANDRO-GARCIA P. et al., Potential phototoxicity of rosuvastatin mediated by its dihydrophenanthrene-like photoproduct, Chrm Res Toxicol, 2011
- (100) <https://ebipo38.wordpress.com/2014/04/03/consommation-en-2013-des-medicaments-antidepresseurs-dans-les-regions-francaises-dossier-ims-health/>
- (101) <http://www.meteofrance.com/climat/comparateur?autoCompletion=06088001>
- (102) [www.cespharm.fr](http://www.cespharm.fr)

## ANNEXES

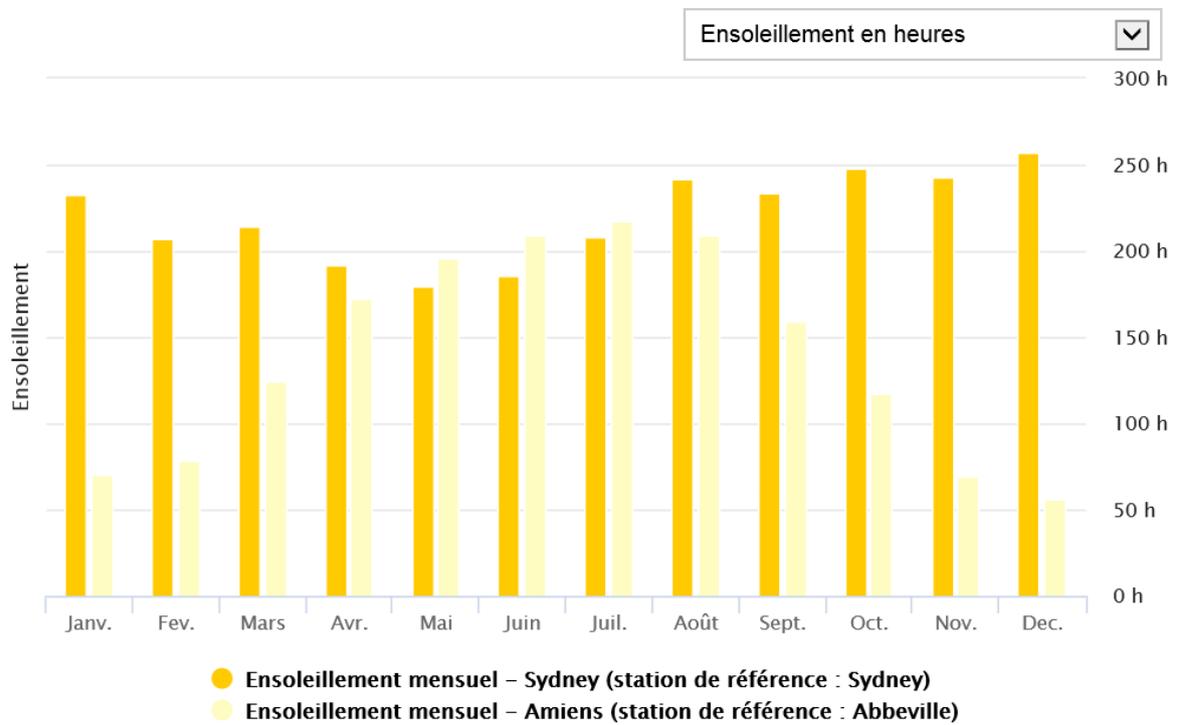
### 1 : Consommation en 2013 des antidépresseurs dans les régions françaises (dossier IMS Health) <sup>(100)</sup>

#### La consommation d'antidépresseurs

Nombre de doses journalières  
par habitant sur l'année 2013



## 2 : Comparaison du taux d'ensoleillement entre la Picardie et l'Australie sur une année <sup>(101)</sup>



(Source Météo France ; mars 2018)

**3 : Fiche de notification d'EI de l'ANSM à remplir par les professionnels de santé :**



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

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

N° 10011\*07

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 36 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.

DECLARATION À ADRESSER AU  
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ  
GÉOGRAPHIQUEMENT  
Saisir les deux chiffres du département (ex: 01)

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

**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

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

#### 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.

**4 : Fiche dense du cas où le délai d'apparition est de 6 mois avec la Cordarone® :**

**SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**

Fiche N° : AM0200232 (0) N° Local : Centre de : AMIENS  
Dossier : Complet Type : Effet indésirable  
Date de notification : 06/06/02 Date dernière information : 30/11/04

**PATIENT**

Age : 66 ans Sexe : M Taille : 188 cm Poids : 80 kg  
Antécédent(s) : Diphtérie, non précisée(Diphtérie), Fibrillation auriculaire(Fibrillation auriculaire), Battements prématurés(Extrasystoles), Syndrome de Raynaud(Syndrome de Raynaud)  
Cause(s) de décès :

**EFFET(S) INDESIRABLE(S)**

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
28/05/02	10034972	Réaction de photosensibilité	Rétabli/résolu

**MEDICAMENT(S)**

CORDARONE 200 mg, comprimé sécable														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	200 mg	Jour(s)	15/11/00	28/05/02	18 mois	6 mois	Inc.	3	C1	S1	B3	I1	Suspect
Indication(s) Fibrillation auriculaire														

**EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

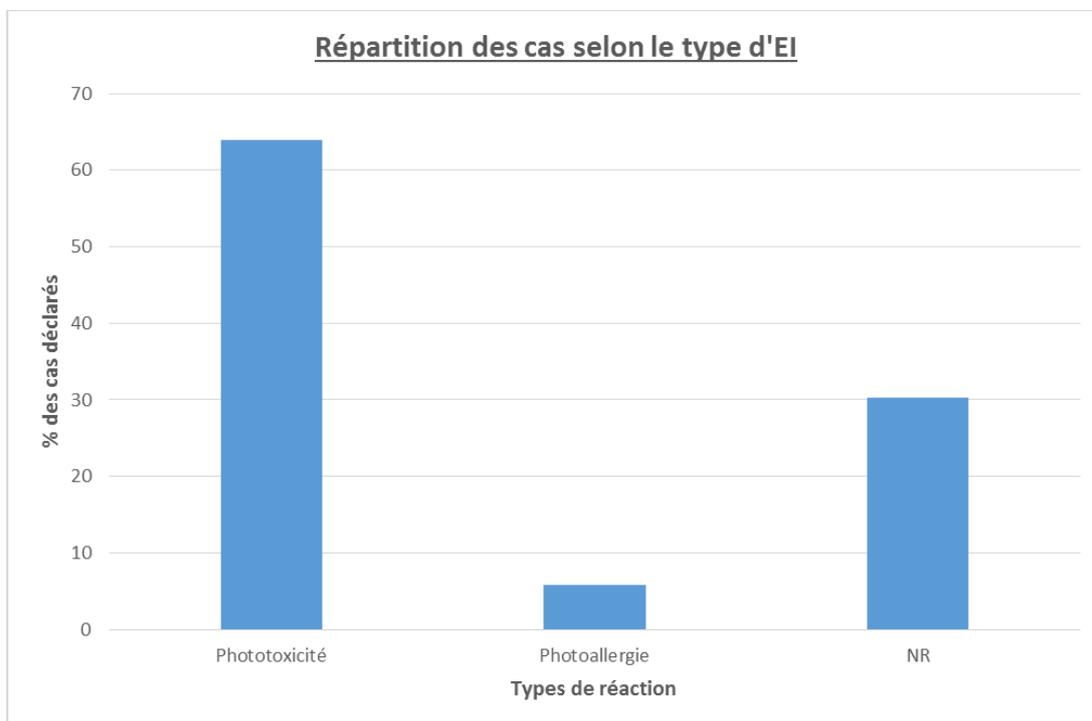
Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

**COMMENTAIRES**

Description du cas:  
Autres antécédents : Douve du foie (F. hepatico). AIT. Infarctus du myocarde en 1997. Hépatite. Insuffisance cardiaque.  
Pas de notion de photosensibilité à l'occasion des hospitalisations suivantes.  
Mise à jour = Etat 2 (au lieu de 1). Rubrique 'Effets Indésirables', date de survenue : 28/05/2002 (au lieu de 28/05/2001) ; Evolution A (au lieu de F). Dans ce Commentaire, texte actuel (au lieu de : Evolution : Amélioration de l'état général depuis cette date).  
Commentaires du notificateur :  
Antécédent du patient :  
Résultats d'examens complémentaires non structurés :



**5 : Répartition des cas selon le type de réaction : phototoxicité ou photoallergie :**



**6 : Feuilles denses des 2 cas graves dus au Zagam® :**

**SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**

Fiche N° : AM9500138 (0)

N° Local :

Centre de : AMIENS

Dossier : Complet

Type : Effet indésirable

Date de notification : 23/05/95

Date dernière information : 24/05/95

**PATIENT**

Age : 38 ans

Sexe : F

Taille :

Poids :

Antécédent(s) :

Cause(s) de décès :

**EFFET(S) INDESIRABLE(S)**

Gravité : G(Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation))

Date de survenue	Code	Libellé (medDRA LLI)	Evolution
07/05/95	10034972	Réaction de photosensibilité	Non rétabli/non résolu

**MEDICAMENT(S)**

**ZAGAM 200 mg, comprimé pelliculé**

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	1 DF	1 Jour(s)	04/05/95	06/05/95	3 j	4 j	arrêt - 1	3	C2	S2	B3	I2	Suspect

Indication(s)

**EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

**COMMENTAIRES**

Description du cas:

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Résultats d'examens complémentaires non structurés :

## SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : AM9500116(0)

N° Local :

Centre de : AMIENS

Dossier : Complet

Type : Effet indésirable

Date de notification : 10/05/95

Date dernière information : 01/06/95

### PATIENT

Age : 35 ans

Sexe : F

Taille :

Poids :

Antécédent(s) :

Cause(s) de décès :

### EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : G (Mise en jeu du pronostic vital)

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
07/05/95	10034972	Réaction de photosensibilité	Non rétabli/non résolu
07/05/95	10007647	Collapsus cardiovasculaire	Non rétabli/non résolu

### MEDICAMENT(S)

ZAGAM 200 mg, comprimé pelliculé

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	1 DF	1 Jour(s)	05/05/95	07/05/95	3 j	3 j	arrêt - 1	3	C2	S2	B3	I2	Suspect

Indication(s)

### EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

### COMMENTAIRES

Description du cas:

Brûlures 2é degrés intermédiaires sur le thorax et le sternum

1é degrés sur la figure

Exsudation majeure au niveau des brûlures.

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Résultats d'examens complémentaires non structurés :

**7 : Feuille dense du cas n°1 où la Méladinine® est imputée :**

**SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**

Fiche N° : AM9600081(0)

N° Local :

Centre de : AMIENS

Dossier : Complet

Type : Effet indésirable

Date de notification : 04/04/96

Date dernière information : 13/04/96

**PATIENT**

Age : 19 ans

Sexe : M

Taille :

Poids :

Antécédent(s) :

Cause(s) de décès :

**EFFET(S) INDESIRABLE(S)**

Gravité : G(Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation))

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
------------------	------	----------------------	-----------

**MEDICAMENT(S)**

**MELADININE 10 mg, comprimé**

Lot	Vole	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	4 DF	Jour (s)	27/02/96	29/02/96	3 j	4 j	Inc.	3	C2	S2		I2	Suspect

Indication(s)

**EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

**COMMENTAIRES**

Description du cas:

Brûlures du second degré compliquées d'une insuffisance rénale aiguë survenues chez un adolescent, suite à des expositions aux UVA avec automédication de méladinine (3 à 4 cp/j) pendant 3 jours consécutifs.

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Résultats d'examens complémentaires non structurés :

**8 : Feuille dense du cas n°2 où la Meladinine® est imputée :**

**SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**

Fiche N° : AM9600082(0)

N° Local :

Centre de : AMIENS

Dossier : Complet

Type : Effet indésirable

Date de notification : 04/04/96

Date dernière information : 13/04/96

**PATIENT**

Age : 39 ans

Sexe : M

Taille :

Poids :

Antécédent(s) :

Cause(s) de décès :

**EFFET(S) INDESIRABLE(S)**

Gravité : G(Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation))

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
25/02/96	10034974	Réaction de photosensibilité toxique	Rétabli/résolu
25/02/96	10005216	Bulles	Rétabli/résolu
25/02/96	10020573	Hyperalgésie	Rétabli/résolu
25/02/96	10015150	Erythème	Rétabli/résolu

**MEDICAMENT(S)**

**MELADININE 10 mg, comprimé**

Lot	Vole	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	4 DF	Jour (s)	22/02/96	23/02/96	2 j	4 j	Inc.	3	C2	S2		I2	Suspect

Indication(s)

**EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

**COMMENTAIRES**

Description du cas:

Brûlures du second degré avec hyperalgies (traitées par morphine) survenues après deux séances d'UVthérapie et prise de Meladinine.

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Résultats d'examens complémentaires non structurés :

9 : Fiche dense du cas où Okimus® est imputé :

**SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE**

Fiche N° : AM20110752 (0)

N° Local :

Centre de : AMIENS

Dossier : En cours

Type : Effet indésirable

Date de notification : 17/10/11

Date dernière information : 28/10/11

**PATIENT**

Age : 92 ans

Sexe : F

Taille :

Poids :

Antécédent(s) : Hypertension artérielle(Hypertension), Allergie alimentaire(Allergie alimentaire), Hernie d'un disque intervertébral SAI(Protrusion du disque intervertébral), Cataracte bilatérale SAI(Cataracte), Allergie à la pénicilline(Hypersensibilité médicamenteuse)

Cause(s) de décès :

**EFFET(S) INDESIRABLE(S)**

Gravité : G(Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation))

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
29/07/11	10015585	Exanthème	En cours de rétablissement/résolution
29/07/11	10037086	Prurit	En cours de rétablissement/résolution
29/07/11	10034966	Photosensibilité	En cours de rétablissement/résolution
30/07/11	10016029	Oedème de la face	En cours de rétablissement/résolution

**MEDICAMENT(S)**

**OKIMUS**

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL			/07/11	/07/11	quelques jours		arrêt - 1	1	C3	S2	B3	I3	Suspect
Indication(s)														

**DICHLORHYDRATE DE BETAHISTINE**

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
		8 mg	1 1 Jour(s)											Concomitant
Indication(s)														

**ALDACTONE 75 mg, comprimé pelliculé sécable**

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
		75 mg	1 2 Jour(s)											Concomitant
Indication(s)														

**EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
Créatinine	31/07/11	58	µmol/l		
Créatinine	05/08/11	102	µmol/l		

**COMMENTAIRES**

**Description du cas:**

Patiente de 93 ans

Date avant le 27/07/2011 notion de prise d'Okimus® pour des crampes musculaires.

Le 29/07/2011 apparition de phlyctène érythème +brulures au niveau du visage

Le 30/07/2011 oedème du visage

Le 31/07/2011 consultation d'urgence prescription : Polaramine® (1-1-1) 3 j + Biafine® 3 ap/j

Pas d'amélioration

Le 03/08/2011 consultation du médecin traitant et prescription du Solupred 40® .

Pas d'amélioration

Le 05/08/2011 consultation du Dermatologue :

o Exanthème du visage, oedématisé et chaud.

o Croutes méléricériques frontales.

o Squames du cuir chevelu.

o Exanthème photo distribué avec atteinte des avant-bras et une limite nette au niveau des deux bras, ainsi qu'au niveau du cou, ces lésions sont prurigineuse.

o Macules érythémateuses avec intervalle de peau saine au niveau du dos.

Hospitalisation le jour même pour bilan étiologique et soins locaux :

o Tridesonit® +Fusidine® : sur le visage + émoullients type Dexeryl®, lucas , Betneval® sur le corps, Aérius®

o Traitement habituel : Betahistine 8 mg® 1cp/j, Aldactone 75® 1cp tous les 2 jrs .

Biopsie cutanée :

o Dos : aspect histologique compatible avec une toxidermie.

o Cervical postérieur : aspect histologique compatible avec des lésions d'eczéma.

Bilan biologique normal et auto-immunité (anticorps anti-nucléaires négatifs) normal.

Bonne évolution, patiente sortie le 16/08/2011 avec les traitements suivants :

o Traitement habituel : Betahistine 8 mg® 1cp/j, Aldactone 75® 1cp tous les 2 jrs.

o Aérius® 5 mg 1cp le matin.

o Betneval® crème 1 application par jour sur le bras et le dos. pendant 10 jrs puis 1 fois tous les 2 jrs pendant 10 jrs puis 1jr/3.

o Tridesonit® crème 1 application sur le visage avec décroissance progressive.

o Dexeryl® crème.

Le 20/08/2011 patiente prend de l'Okimus® pour des douleurs musculaires, réapparition le lendemain des mêmes signes cutanés avec surtout oedème du visage.

La patiente poursuit son traitement prescrit lors de la sortie et ne reprend pas d'Okimus®, régression progressive des signes cutanés au 03/10/2011.

**Commentaires du notificateur :**

**Antécédent du patient :**

**Résultats d'examens complémentaires non structurés :**

Biopsie cutanée face dorsale du tronc (09/08/2011) : Aspect histologique compatible avec une toxidermie.

Auto-immunité (08/08/2011) :

- anticorps anti-nucléaires (serum) : négatif.

## 10 : Exemple de brochure conseil que le pharmacien peut remettre aux patients (site CESPARM) :

(102)

# PRÉVENTION DES RISQUES SOLAIRES LES CONSEILS DU PHARMACIEN

Professionnel de santé de proximité,  
vos conseils de prévention sont essentiels.

### Exposition solaire: quels risques ?

- **Immédiats**: coups de soleil, insulations, allergies, atteintes rétinienne.
- **À plus long terme**: vieillissement prématuré de la peau (rides, tâches brunes), cataracte et surtout cancers cutanés (carcinomes et mélanomes), dont l'incidence a fortement augmenté depuis 20 ans.

### Préparer sa peau au soleil: pas de recette miracle...

- **Les compléments alimentaires** peuvent prévenir certaines allergies (lucites) mais ne protègent pas des risques de coups de soleil et de cancers cutanés.
- **Les autobronzants** confèrent un teint hâlé mais n'apportent aucune protection.
- **Les UV artificiels** sont fortement déconseillés: ils ne font que se cumuler aux UV reçus du soleil et renforcent l'effet cancérogène.

### Se protéger efficacement



#### ÉVITER LE SOLEIL DE 12H À 16H ET RECHERCHER L'OMBRE

C'est au milieu de la journée que les rayons ultraviolets (UV) sont les plus intenses, donc les plus dangereux. Toute exposition est alors risquée. Pour toute activité de plein air, les endroits ombragés doivent être privilégiés. Le parasol est utile mais ne protège pas intégralement (réverbération des UV sur le sable).



#### SE COUVRIR

La protection la plus efficace est vestimentaire:

- des vêtements limitant les parties découvertes du corps (tee-shirt, pantalon léger...)
- des lunettes avec filtre anti-UV (norme CE cat. 3 ou 4) et montures enveloppantes
- un chapeau à bords assez larges pour protéger yeux, visage, oreilles et cou.



#### RENOUVELER SOUVENT L'APPLICATION DE CRÈME SOLAIRE

La crème solaire complète les autres précautions pour protéger les zones découvertes du corps. Cependant, « l'écran total » n'existe pas: aucun produit solaire ne filtre totalement les UV.



#### PEAUX JEUNES = PEAUX FRAGILES

Jusqu'à la puberté, la peau et les yeux sont très vulnérables. Les conseils précédents sont donc impératifs pour les enfants et adolescents. Les bébés ne doivent jamais être exposés au soleil.

### CONDITIONS D'EFFICACITÉ DES PRODUITS SOLAIRES

#### Le bon choix

- Un produit protecteur à la fois contre les UVB et les UVA
- Un indice de protection UVB élevé (FPS > 30)
- Un produit adapté au phototype et aux conditions d'exposition

#### Le bon usage

- Appliquer en quantité suffisante et étaler de façon homogène
- Renouveler l'application toutes les deux heures et après chaque baignade
- Attention: la crème solaire ne permet en aucun cas de s'exposer plus longtemps

## Connaitre sa peau pour adapter la protection

Le phototype caractérise la sensibilité personnelle au soleil : plus il est faible, plus on doit se protéger.

PHOTOTYPE	CARACTÉRISTIQUES	RÉACTION AU SOLEIL	CONSEILS DE PROTECTION
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau très blanche</li> <li>Cheveux roux ou blonds</li> <li>Yeux bleus/verts</li> <li>Souvent des tâches de rousseur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil systématiques</li> <li>Ne bronze jamais, rougit toujours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Exposition fortement déconseillée</b></li> <li>Rester à l'ombre le plus possible, ne pas chercher à bronzer, ne jamais s'exposer entre 12 h et 16h</li> <li><b>Au soleil, protection maximale indispensable:</b> vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS très haute protection (50+)</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau claire</li> <li>Cheveux blonds/roux à châains</li> <li>Yeux clairs à bruns</li> <li>Parfois apparition de tâches de rousseur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil fréquents</li> <li>Bronze à peine ou très lentement</li> </ul>	
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau intermédiaire</li> <li>Cheveux châains à bruns</li> <li>Yeux bruns</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil occasionnels</li> <li>Bronze graduellement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Exposition prudente et progressive</b></li> <li>Éviter le soleil entre 12 h et 16 h</li> <li><b>Au soleil, haute protection recommandée:</b> vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS haute protection (30 - 50) ou protection moyenne (15 à 25)</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau mate</li> <li>Cheveux bruns/noirs</li> <li>Yeux bruns/noirs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil occasionnels lors d'expositions intenses</li> <li>Bronze bien</li> </ul>	
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau brun foncé</li> <li>Cheveux noirs</li> <li>Yeux noirs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil rares</li> <li>Bronze beaucoup</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Exposition progressive</b></li> <li>Éviter le soleil entre 12 h et 16 h</li> <li><b>Au soleil, protection recommandée:</b> chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS protection moyenne (15 à 25)</li> </ul>
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peau noire</li> <li>Cheveux noirs</li> <li>Yeux noirs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coups de soleil très exceptionnels</li> </ul>	

PH: 200-09683-T

## D'autres facteurs augmentent la vulnérabilité au soleil

- La présence de grains de beauté nombreux (> à 50), congénitaux ou atypiques.
- Les antécédents familiaux de cancers de la peau.

**Pour les personnes repérées comme « à risque » ou présentant une lésion cutanée douteuse:** une consultation chez le médecin traitant ou le dermatologue doit être conseillée.

## Attention aux médicaments photo-sensibilisants

Il est important de les connaître pour avertir les patients concernés du danger de s'exposer au soleil pendant le traitement : risques d'allergies et de brûlures graves.



## **RÉSUMÉ**

Souvent jugée bénigne, la photosensibilité médicamenteuse est une réaction cutanée liée à la prise d'une substance dite photosensibilisante et d'une exposition aux rayons UV. Regroupant à la fois les réactions de photoallergie et de phototoxicité, la photosensibilité se manifeste la plupart du temps comme un coup de soleil. C'est en partie pour cette raison que le diagnostic est souvent défaillant. Cependant, certaines réactions peuvent aller jusqu'à engager le pronostic vital du patient voire même son décès.

Ainsi, ce travail vise à détecter les facteurs communs et les personnes les plus à risques de photosensibilité médicamenteuse sur le territoire picard. Plusieurs d'entre eux ont été analysés : la saison de l'année, le sexe et l'âge des personnes atteintes, la forme galénique et la classe ATC du médicament imputé, la gravité de l'effet indésirable, le délai d'apparition, ... Autant de paramètres qui ont pu nous aider à déceler le patient-type.

Pour finir, nous avons insisté sur le rôle préventif des professionnels de santé et notamment du pharmacien d'officine. Celui-ci étant l'un des derniers maillons de la chaîne de santé, il est donc le plus à même de sensibiliser le public aux effets indésirables en général mais surtout sur la photosensibilité médicamenteuse.

## **MOTS CLÉS**

Photosensibilité, phototoxicité, photoallergie, potentiel phototoxique, photoprotectons naturelle et artificielle

---

## **SUMMARY**

Often considered mild, the medicinal photosensitivity is a cutaneous reaction caused to the taking of a photosensibilisante substance and an exposition in UV radiation. Including at the same time the reactions of photoallergy and phototoxicity, the photosensitivity shows itself most of the time as on sunburn. It is partly for this reason that the diagnosis is often failing.

However, some reactions can go as far as can be life-threatening of the patient even his death.

So, this work aims at detecting the common factors and the people at greater risks of medicinal photosensitivity on Picardy. Several of them were analyzed : the season, the sex and the age of the affected people, the pharmaceutical form and the class ATC of the imputed medicine, the gravity of the adverse reaction, the deadline of appearance, ... Every single one of these parameters which were able to help us to reveal the patient-type.

Finally, we insisted on the preventive role of the healthcare professionals in particular the pharmacist. Being this one of the last links of the chain of health, that is the most to make sensitive the public in the unwanted effects generally but especially on the medicinal photosensitivity.

## **KEY WORDS**

Photosensitivity, phototoxicity, photoallergy, phototoxic potential, natural and artificial photoprotectons