



HAL
open science

Les bienfaits et les méfaits du soleil sur la santé et les risques de photosensibilisation médicamenteuse

Leïla Arslan

► **To cite this version:**

Leïla Arslan. Les bienfaits et les méfaits du soleil sur la santé et les risques de photosensibilisation médicamenteuse. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03043147

HAL Id: dumas-03043147

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03043147>

Submitted on 7 Dec 2020

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n°131

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par ARSLAN Leïla

Née le 26 septembre 1994 à PESSAC

Le 23 Novembre 2020

**Les bienfaits et les méfaits du soleil sur
la santé et les risques de
photosensibilisation médicamenteuse**

Sous la direction de : Arnaud COURTOIS

Membres du jury :

M. QUIGNARD Jean-François

Président

M. COURTOIS Arnaud

Directeur de thèse

M. JEBBARI Mostafa

Examineur

Remerciements

Au jury de thèse

A Monsieur Jean-François QUIGNARD,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury et d'avoir pris le temps de juger mon travail.

A Monsieur Arnaud COURTOIS,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner durant ce travail. Mille mercis de votre implication, de votre réactivité, de vos nombreux conseils et des suggestions que vous m'avez apportés ainsi que de votre bienveillance à mon égard.

A Monsieur Mostafa JEBBARI,

Je vous remercie de m'avoir transmis vos connaissances durant le stage de 6^{ème} année, merci de vous être impliqué dans la préparation de mes examens et d'avoir toujours été ouvert lorsque j'avais des questions sur ce métier. Désormais je me sens prête à quitter le monde des études pour rentrer dans le monde professionnel. Merci d'être à présent dans mon jury et d'avoir évalué mon travail.

A ma famille et mes amis

A mes parents et à mon frère,

Merci infiniment d'être qui vous êtes. Merci de votre soutien indéfectible, de toutes les fois où vous m'avez remonté le moral malgré la distance. Merci d'avoir fait la personne que je suis.

Mika, on se rattrapera pour ta soutenance !!

Je ne vous dirais jamais assez à quel point je vous aime.

A Florian, ma moitié,

Merci d'être entré dans ma vie et d'être un soutien sans faille chaque jour. Je n'y serais pas arrivée sans toi. Maintenant à nous, pour une nouvelle aventure à tes côtés avec plein d'amour.

A mes amis de longue date, Katia et Charly,

Merci de ces derniers mois à vivre ensemble, merci d'avoir été là dans les bons comme dans les mauvais moments. Je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

Je remercie surtout Katia, ma Choukette, de cette belle amitié qui commence à durer et qui j'espère durera encore de très longues années, et de son implication dans ce travail. Tu as été ma seule relectrice exceptionnelle.

A ma belle-famille,

Je vous remercie de m'avoir accueilli aussi chaleureusement au sein de votre famille. C'est toujours un immense plaisir de venir vous voir et de se réunir tous ensemble.

A mes amis de fac,

Merci d'avoir été là et d'avoir rendu ces années beaucoup plus belles. Merci pour tous les bons moments passés ensemble, votre bonne humeur et les soirées mémorables.

Merci aussi à tous ceux que je n'ai pas pu citer qui ont contribué à ma réussite d'une manière ou d'une autre

Tables des matières

PARTIE 1 : GENERALITES SUR LA PEAU ET LE SOLEIL	10
I. HISTOLOGIE DE LA PEAU (1–6)	11
A. <i>L'épiderme</i>	11
1. Les kératinocytes (1,2,5)	12
2. Les mélanocytes (3–5,9–11)	15
3. Les cellules de Langerhans (1–3)	18
4. Les cellules de Merkel	19
B. <i>Le derme</i>	20
C. <i>L'hypoderme</i>	21
II. LE RAYONNEMENT SOLAIRE (6,12,13)	23
A. <i>Les rayons ultraviolets (12,14–16)</i>	24
1. Les UVA	24
2. Les UVB	24
3. Les UVC (16,17)	25
B. <i>Facteurs environnementaux influençant le rayonnement UV (6,18)</i>	25
C. <i>La dose érythémateuse minimale ou DEM (13)</i>	28
D. <i>Indice UV (20,21)</i>	29
PARTIE 2 : LES EFFETS BENEFIQUES DU SOLEIL SUR LA SANTE	31
I. VITAMINE D (22–31)	32
A. <i>Origines et métabolisme</i>	33
1. Origine de la vitamine D	33
2. Biosynthèse de la forme active (22,23)	36
3. Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D (28,29)	38
4. Rôles de la 1,25(OH) ₂ D (42–44)	39
B. <i>Intérêts physiologiques</i>	40
1. Effets osseux (23,45,46)	40
2. Effets extra-squelettiques (23)	43
C. <i>Toxicité de la vitamine D(23,54,58)</i>	47
D. <i>A l'officine (31,59–61)</i>	49
II. EFFETS DU SOLEIL SUR LE PSYCHISME (62–74)	51
A. <i>La lumière et le moral</i>	51
B. <i>Le sommeil (69)</i>	56
III. AUTRES EFFETS POSITIFS DES RAYONS UV : LA PHOTOTHERAPIE (86–90)	58
PARTIE 3: LES EFFETS DELETERES DU SOLEIL SUR LA SANTE	61
I. EFFET DES RAYONS SOLAIRES SUR LES YEUX (91–101)	62
A. <i>Atteintes superficielles de l'œil : Conjonctivite et Photokératite (94–96,100)</i>	63
B. <i>Atteintes internes de l'œil</i>	64
1. Cataracte (92,101)	64
2. Lésions rétinienne (96,97)	65
C. <i>Lunettes de soleil (91,96,102–104)</i>	66
II. SUR LA PEAU	68
A. <i>Brûlures (105–108)</i>	68
B. <i>Héliodermie ou vieillissement solaire (109,110)</i>	72
C. <i>Cancers cutanés (112–119)</i>	74
1. Campagnes de prévention soleil	74
2. Carcinomes	77
3. Mélanomes	78
D. <i>UV artificiels – Cabines de bronzage (120–124)</i>	80
E. <i>Photosensibilisation</i>	82

PARTIE 4 : INTERACTIONS SOLEIL / MEDICAMENTS ET PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE A L'OFFICINE..... 83

III.	LA PHOTSENSIBILISATION MEDICAMENTEUSE (126–134)	84
A.	<i>Les photodermatoses et la photosensibilisation</i>	84
B.	<i>Phototoxicité (130,131)</i>	87
1.	Définition.....	87
2.	Mécanisme d'action.....	89
C.	<i>Photoallergie (130,131,137,138)</i>	90
1.	Définition.....	90
2.	Mécanisme d'action (137–139).....	92
D.	<i>Les médicaments photosensibilisants (130,132,134,140)</i>	94
1.	Photosensibilisant de contact	94
2.	Photosensibilisants systémiques.....	95
3.	Autres substances photosensibilisantes à titre informatif	100
E.	<i>Traitement des accidents de photosensibilisation exogène d'origine médicamenteuse</i>	101
IV.	PRODUITS DE PROTECTIONS SOLAIRES (12,143–148)	103
A.	<i>Le Facteur de Protection Solaire</i>	105
B.	<i>Les différentes textures</i>	106
C.	<i>Les filtres</i>	107
D.	<i>Conservation et Effets indésirables</i>	108

Abréviations

1,25(OH)₂D : Calcitriol

25(OH)D : Calcidiol

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments (devenue ANSES)

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BNM : Besoins Nutritionnels Moyen

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigènes

DEM : Dose érythémateuse minimale

DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la répression des fraudes

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à

EFSA : European Food Safety Authority

ERO : Espèce réactive de l'oxygène

FPS / SPF : Facteur de protection solaire

GM-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages

INCa : Institut National du Cancer

InVS : Institut de Veille Sanitaire

JDE : Jonction dermo-épidermique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPS : Produit de protection solaire

PTH : Parathormone

RNP : Référence Nutritionnelle pour la Population

TAS : Trouble Affectif Saisonnier

UV : Ultraviolets

UVA – UVB : Ultraviolet A – Ultraviolet B

VDBP : Vitamin D Binding Protein

VDR : Vitamin D Receptor

VNR : Valeurs nutritionnelles de référence

Table des figures

Figure 1: Histologie de la peau (7).....	12
Figure 2: Récapitulatif des différentes phases de différenciation du kératinocyte (8)	15
Figure 3: Stades de différenciation de la mélanine (3).....	17
Figure 4: Représentation schématique des principales caractéristiques des mélanocytes et de leurs relations avec les kératinocytes adjacents.(5)	17
Figure 5: Annexes de la peau (5)	21
Figure 6: Spectre électromagnétique (12).....	23
Figure 7: Le rayonnement UV dépend de plusieurs facteurs environnementaux(18)	27
Figure 8: Phototypes et DEM associés	28
Figure 9: Indice UV.....	30
Figure 10 : Le calcidiol	32
Figure 11: Le calcitriol	32
Figure 12: Schéma de synthèse de la vitamine D (K. Briot & al (23)) complété dans le cadre de cette thèse.....	37
Figure 13: Structure de la rétine (83).....	53
Figure 14: Les noyaux suprachiasmatiques à la base de l'hypothalamus (84)	54
Figure 15: Mise en place du rythme circadien (84).....	55
Figure 16: Variations circadiennes des taux plasmatiques de mélatonine et de cortisol en fonction de l'alternance jour/nuit en conditions physiologiques normales (85)	57
Figure 17: Variations circadiennes des taux plasmatiques de mélatonine et de cortisol chez les travailleurs de nuit (85)	57
Figure 18: Anatomie de l'œil (97)	62
Figure 19: Différence œil normal et cataracte (93)	64
Figure 20 : Indices UV de protection des lunettes de soleil (103).....	67
Figure 21: Coup de soleil du premier degré (108)	68
Figure 22: Coup de soleil du second degré superficiel (108)	69
Figure 23: Surfaces du corps d'un adulte afin de calculer la gravité d'un coup de soleil (105)	71
Figure 24: Surface du corps des enfants afin d'évaluer la gravité d'un coup de soleil (105)	71
Figure 25: Classification de GLOGAU (111).....	73
Figure 26: Gestes de prévention préconisés par l'Institut National du Cancer (98)76	
Figure 27 : Règle ABCDE afin de reconnaître un mélanome (118).....	79
Figure 28 : Différence de la composition des rayonnements entre le soleil et les cabines de bronzage (125)	81
Figure 29: Classification des photodermatoses retrouvées suite à l'exposition solaire (schéma réalisé grâce à l'article de Beani, 2008)	84
Figure 30 : Phototoxicité à la flammazine(135).....	88
Figure 31 : Phototoxicité suite à la prise de tétracyclines per os(135).....	88
Figure 32: Photoallergie à un écran solaire (135).....	91
Figure 33: Photoallergie suite à la prise de phénothiazines (135)	91
Figure 34: Physiopathologie de la photoallergie.....	93
Figure 35: Logo assurant la protection contre les UVA (149)	104

Table des tableaux

Tableau 1: Traduction du texte de la figure 9.....	30
Tableau 2: Teneur en vitamine D d'aliments courants (22,30,33).....	34
Tableau 3: ANC pour la vitamine D (30,34,35).....	35
Tableau 4: Correspondance entre catégories et FPS associés.....	105
Tableau 5: Choix de la protection en fonction du phototype et de l'exposition (150).....	106

Introduction

Le soleil, cet astre brillant symbole de vie, de pureté et de puissance qui nous apporte lumière et chaleur chaque jour porte plusieurs définitions selon le domaine dans lequel nous regardons.

Dans la mythologie et l'histoire, le soleil est associé à un dieu et porte plusieurs noms selon les croyances. Il a exercé une fascination chez les hommes qui l'ont placé au centre de nombreux cultes. Nous retrouvons le dieu Sol présent chez les romains et dans la mythologie nordique ; le dieu Râ dans l'Égypte antique, Hélios chez les grecs, et nous pouvons même citer notre cher Louis XIV, le roi soleil, qui choisit cet emblème pour son symbole de l'ordre et de la régularité, ainsi que pour montrer que son règne est de droit divin.

Du côté de la physique, c'est une boule d'énergie transmettant par le rayonnement solaire un apport d'énergie lumineuse et thermique, indispensable à la présence d'eau à l'état liquide et à la photosynthèse des végétaux et rendant ainsi possible la vie sur Terre

Au niveau de l'astronomie, c'est une étoile naine jaune d'une masse d'environ $1,9891 \times 10^{30}$ kg, composée d'hydrogène et d'hélium qui correspond au centre de notre système solaire.

De nombreuses casquettes pour un seul élément, qui va fasciner et être étudié dans de nombreux domaines.

Mais qu'en est-il du soleil dans le domaine de la santé ?

L'absorption des rayons du soleil par la peau est à l'origine de multiples effets biologiques se produisant à court ou à long terme.

Certains positifs, et dans c'est cas-là nous voyons le soleil comme un agent essentiel à notre bonne santé. En effet, il est à la fois fournisseur de vitamine D, mais il est également un acteur important de notre sommeil grâce au cycle nyctéméral, ainsi qu'un booster de vitalité et de bonne humeur.

Malgré que le soleil soit bon pour notre santé physique et mentale, il peut avoir des effets néfastes à trop forte dose, et nous verrons les complications induites par une exposition solaire excessive.

Notons également en tant que pharmacien d'officine que lors de la période estivale, en plus des conseils prodigués pour l'exposition solaire, nous ne devons pas oublier les avertissements concernant de nombreux médicaments qui, suite au contact avec le soleil, peuvent amener à des problèmes de photosensibilisation. C'est ce point que nous traiterons dans la dernière partie de ce travail.

PARTIE 1 :

Généralités sur la peau et le soleil

I. Histologie de la peau (1–6)

La peau est un organe de contact sensoriel et d'interface, permettant les échanges thermiques et hydriques, essentiels au maintien de l'homéostasie hydroélectrolytique et thermique. La définition de l'homéostasie étant la suivante : Tendance de l'organisme à maintenir ou à ramener les différentes constantes physiologiques (température, débit sanguin, tension artérielle, etc.) à des degrés qui ne s'écartent pas de la normale.

Sa principale fonction est d'éviter la perte d'eau et d'électrolytes ainsi que de maintenir le corps à une température de 37°C.

Notre peau est également un organe essentiel à la protection du corps. C'est une barrière constituée de quatre régions superposées qui sont, de la surface vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique (JDE), le derme et l'hypoderme. Elle permet ainsi de nous protéger contre les agressions chimiques, thermiques et d'agents pathogènes.

De plus, c'est aussi l'un des organes les plus volumineux de l'organisme : sa surface chez l'adulte est comprise entre 1,5 et 2 mètres carrés et son poids total se situe entre 2 et 3 kilogrammes. Son épaisseur est très variable : il varie de 0,5 millimètre au niveau des paupières à 5 millimètres en haut du dos.

A. L'épiderme

L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium de revêtement, pavimenteux, stratifié, kératinisé, dans lequel nous retrouvons quatre types cellulaires : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, néanmoins il renferme de nombreuses terminaisons nerveuses libres.

Il a pour fonction de réaliser une triple barrière : une **barrière imperméable** grâce à la couche cornée, composée de kératinocytes qui sont les cellules les plus nombreuses dans l'épiderme; une **barrière contre le soleil**, construite par les mélanocytes synthétisant la mélanine; et une **barrière immunologique**, réalisée par le réseau des cellules de Langerhans, juste sous la couche cornée.

Il comporte quatre couches qui sont du haut vers le bas :

- La couche cornée (Stratum corneum) est composée de cellules mortes qui vont desquamer.
- La couche granuleuse, dans laquelle les kératinocytes commencent à mourir par apoptose.

- Le corps muqueux de Malpighi (couche spineuse) est la couche la plus épaisse, dans laquelle nous trouvons des kératinocytes se différenciant ainsi que des cellules de Langerhans.
- La couche germinative (Stratum basale), où nous retrouvons les kératinocytes en train de proliférer, des mélanocytes et des cellules de Merkel.

Le temps de renouvellement de l'épiderme est de six semaines environ. Cette vitesse et la qualité de ce renouvellement sont modifiées en permanence par les agressions physiques, l'inflammation, la cicatrisation, ainsi que le vieillissement.

Nous retrouvons dans la figure 1 suivante les différentes couches de la peau.

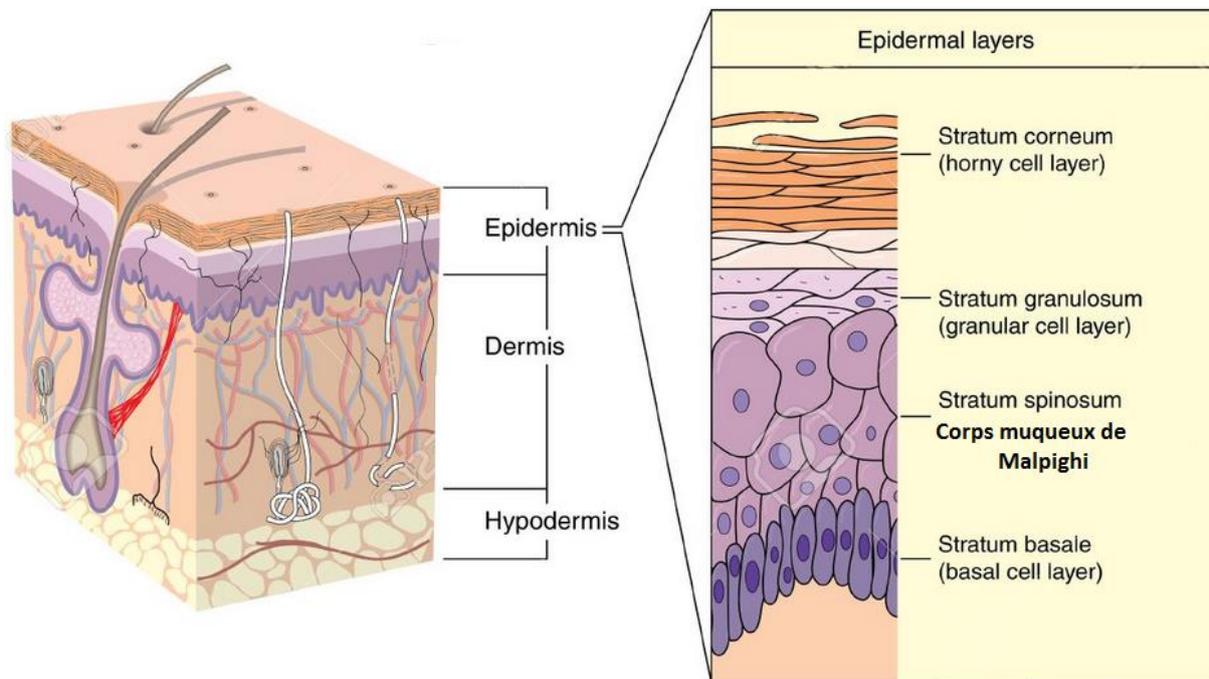


Figure 1: Histologie de la peau (7)

1. Les kératinocytes (1,2,5)

D'origine ectoblastique, les kératinocytes représentent 80% des cellules de l'épiderme et se répartissent dans les quatre couches : basale (CB), spineuse (CS), granuleuse (CG) et cornée (CC).

Ils vont subir une évolution et une différenciation durant leur migration dans les différentes couches de l'épiderme que nous allons voir en suivant et retrouver dans la figure 2.

Ils assurent trois grandes fonctions liées à des structures histologiquement individualisables :

- La **cohésion de l'épiderme**, grâce à leur cytosquelette et à leurs systèmes de jonction ;

- La fonction de **barrière protectrice entre les milieux intérieur et extérieur**, qu'ils contractent lors de leur migration de la couche basale à la couche cornée durant laquelle ils se différencient et acquièrent des caractéristiques morphologiques témoignant de leur kératinisation ;
- -La **protection contre les radiations lumineuses**, grâce aux mélanosomes de stade IV qu'ils ont phagocytés. Nous reverrons dans la partie suivante ce qu'est un mélanosome de stade IV.

La cohésion de l'épiderme est assurée grâce aux tonofilaments qui sont des filaments composés de molécules de kératines présents dans le cytoplasme

La kératine est une protéine réalisant des structures résistantes, de véritables cordages intracellulaires, reliant la membrane cellulaire à la membrane nucléaire.

Nous connaissons actuellement une vingtaine de kératines différentes chez l'homme. Certaines sont dites dures et sont retrouvées dans les ongles et les cheveux ce qui leur confère leurs caractéristiques.

Tous les épithéliums du corps contiennent des filaments intermédiaires composés de kératine, mais l'épiderme a la particularité de contenir des kératines différentes spécifiques de certaines couches. Par exemple les kératines 5 et 14 sont retrouvées dans la couche basale tandis que les autres couches contiennent les kératines 1 et 10.

Les filaments de kératine sont attachés à des jonctions qui assurent la solidité mécanique du tissu, appelés également desmosomes et hémidesmosomes. Les desmosomes retiennent fermement les cellules entre elles afin de former un tissu résistant, renforcé par des filaments intermédiaires des kératinocytes et de cellules adjacentes. Ce contact par l'intermédiaire des desmosomes permet la cohésion intercellulaire ainsi que la transmission de signaux intracellulaires, les kératinocytes communiquent entre eux avec des gap-jonctions qui laissent passer les ions et les petites molécules.

Tandis que les hémidesmosomes permettent aux kératinocytes de la couche basale d'adhérer à la jonction dermo-épidermique.

- **Couche basale** (également appelée couche germinative)

C'est dans cette couche que se produisent les mitoses permettant d'assurer le renouvellement cellulaire de l'épiderme. Il y a environ deux semaines qui s'écoulent entre deux divisions cellulaires.

Les kératinocytes au contact de la jonction dermo-épidermique (JDE) forment une seule assise de cellules cylindriques à noyau allongé, dont le grand axe est perpendiculaire à la JDE.

Les autres kératinocytes sont de formes cubiques ou prismatiques et ils contiennent de nombreux grains de mélanines phagocytés. Cela permet à l'épiderme d'assurer son rôle de protection vis-à-vis des rayons UV. De plus cela permet de comprendre le rôle qu'ont les kératinocytes dans la régulation de la pigmentation de la peau.

- **Couche spinieuse ou corps muqueux de Malpighi**

Dans cette couche les cellules commencent à s'aplatir, elles sont polyédriques, mais le noyau et les organites cytoplasmiques sont intacts. Les filaments intermédiaires de kératine se groupent en faisceaux denses et les desmosomes restent normaux. Elles forment 3 à 4 assises de cellules en peau fine et 5 à 6 en peau épaisse.

- **Couche granuleuse**

Dans la couche granuleuse, la cellule est très aplatie, le noyau commence à dégénérer.

Au sein des tonofilaments apparaissent de nombreux grains de kératohyaline dont la molécule les constituant est la profilagrine.

Les kératinosomes (ou corps d'Odland) sont de petits organites ovalaires, entourés d'une membrane et présentant un aspect lamellaire ou strié périodique. Ils synthétisent dans les cellules une substance déversée par exocytose dans les espaces intercellulaires de la couche cornée, cela correspond à un ciment intercellulaire composé de phospholipides et de glycolipides, qui se transforment en céramides, cholestérol et acides gras libres.

- **Couche cornée**

Le noyau des kératinocytes et les organites cytoplasmiques finissent par disparaître par apoptose.

Les kératinocytes prennent le nom de cornéocytes et laissent apparaître à la place une enveloppe cornée caractéristique. Ce phénomène de différenciation progressive au cours duquel le kératinocyte se transforme progressivement en cornéocyte dure en moyenne vingt-huit jours.

Les desmosomes se transforment en cornéodesmosomes.

La profilagrine se transforme en filagrine et devient la matrice du cytoplasme des cornéocytes. Comme son nom l'indique, la filagrine est capable d'agréger des filaments: elle est responsable du passage de l'organisation en trousseaux des filaments intermédiaires de kératines dans les tonofilaments, à une organisation en réseau dans la couche cornée. Donc le cytoplasme est rempli de trousseaux fibrillaires formés à partir des filaments de kératine et des grains de kératohyaline.

En surface de la couche cornée, la desquamation se produit. Les cornéocytes se détachent de l'épiderme après la lyse du ciment intercellulaire et des cornéodesmosomes sous l'action d'une enzyme sécrétée par les kératinosomes, la stéroïde-sulfatase.

Couches de l'épiderme	Forme de la cellule	Membrane plasmique	Noyau	Organites cytoplasmiques	Constituants cytoplasmiques particuliers
STRATUM CORNEUM	Complètement aplatie	Densifiée, sans digitations. Desmosomes profondément modifiés	Disparu	Disparus	Fibres de kératine
STRATUM GRANULOSUM	Très aplatie	Digitations et desmosomes	En dégénérescence	Commencent à disparaître	Tono-fibrilles
STRATUM SPINOSUM	Polyédrique aplatie		Arrondi ou ovalaire	Habituels	Grains de mélanine phagocytés
STRATUM GERMINATIVUM	Cubique ou cylindrique à grand axe perpendiculaire à la lame basale				

Figure 2: Récapitulatif des différentes phases de différenciation du kératinocyte (8)

2. Les mélanocytes (3-5,9-11)

Ayant pour origine les crêtes neurales, les mélanocytes constituent par leur nombre la 2e population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules arrondies, claires, à noyau rond et dense, situées exclusivement entre les kératinocytes de la couche basale (CB).

Leur fonction est la synthèse des mélanines, eumélanine et phéomélanine, qui donnent à la peau sa couleur pigmentée, ainsi que sa protection face aux rayons ultraviolets.

Qu'est-ce donc que les mélanosomes de stade IV vu dans le paragraphe 1) ?

Les mélanosomes sont des organites intracellulaires ayant des caractères communs avec les lysosomes et les granules des plaquettes sanguines. Ils résultent de la fusion entre des vésicules, contenant de la tyrosinase, de la dopachrome tautomérase (ou TRP2) et de l'Acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique oxydase (DHICA oxydase), dérivées de l'appareil de Golgi et des vésicules contenant les composants structurels des mélanosomes produites par le réticulum endoplasmique granulaire.

Les mélanosomes sont spécifiques des mélanocytes, à l'intérieur desquels ils fabriquent les mélanines.

La structure des mélanosomes diffère selon le type de mélanine qu'ils produisent, nous retrouvons les eumélanosomes associés à la synthèse d'eumélanine et les phaémélanosomes associés à la synthèse de phaémélanine.

L'eumélanine, de couleur brun – noire, est le type le plus répandu de mélanine tégumentaire. Elle a un pouvoir de protection contre les dommages causés à l'épiderme par les rayons ultraviolets du soleil.

Elle est constituée d'un mélange de macromolécules de 5,6-dihydroxyindole (DHI) et d'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA). Ces deux monomères sont formés à partir de la tyrosine grâce à une enzyme, la tyrosinase.

La réaction de sa synthèse est la suivante :

Tyrosine → DOPA → dopaquinone → leucodopachrome → dopachrome → acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique ou 5,6-dihydroxyindole.

La phaémélanine est de couleur plus claire, jaune orangée, et est considérée comme responsable de la coloration rousse des cheveux et de la peau. En temps normal elle est présente en très faible quantité dans tous les types de cheveux et de peau, et en quantité un peu plus importante chez les personnes rousses.

Son pouvoir d'absorption des UV est bien inférieur à celui de l'eumélanine, elle protège moins bien, voir est inefficace. De plus, chez les personnes de phototype 1 (roux) nous pouvons même dire qu'elle est toxique car elle forme des radicaux libres sous l'action des UVA.

Il existe quatre stades de différenciation pour ces deux types de mélanosomes (voir figure 3). Ils sont déterminés en fonction de leur structure et de la quantité, la qualité et l'arrangement de la mélanine qu'ils produisent.

- Les stades I et II (prémélanosomes) correspondent à des organites non mélanisés.
- Dans les mélanosomes de type III, la mélanine est synthétisée et elle est déposée de façon uniforme.
- Le stade IV correspond au dépôt de mélanines qui ont complètement dissimulé la structure interne du mélanosome.

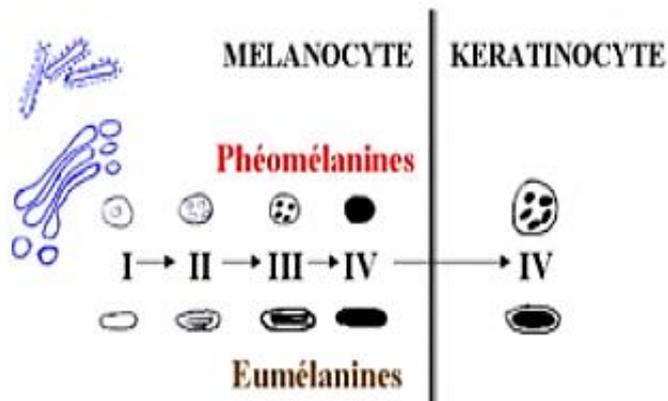


Figure 3: Stades de différenciation de la mélanine (3)

Le degré de maturation des mélanosomes peut être reconnu en observant leur ultrastructure au microscope électronique.

Lorsqu'ils sont matures, les mélanosomes de stade IV ne restent pas dans les mélanocytes. Ils sont évacués en direction des kératinocytes le long de bras ressemblant un peu aux dendrites des neurones (les mélanocytes sont d'origine neurale), dans lesquelles ils se déplacent portés par la kinésine le long d'un système de microtubules (voir figure 4).

Ce transport peut être déclenché ou intensifié par certains facteurs : intensité des radiations ultraviolettes (bronzage chez l'homme), facteurs hormonaux ou neuraux.

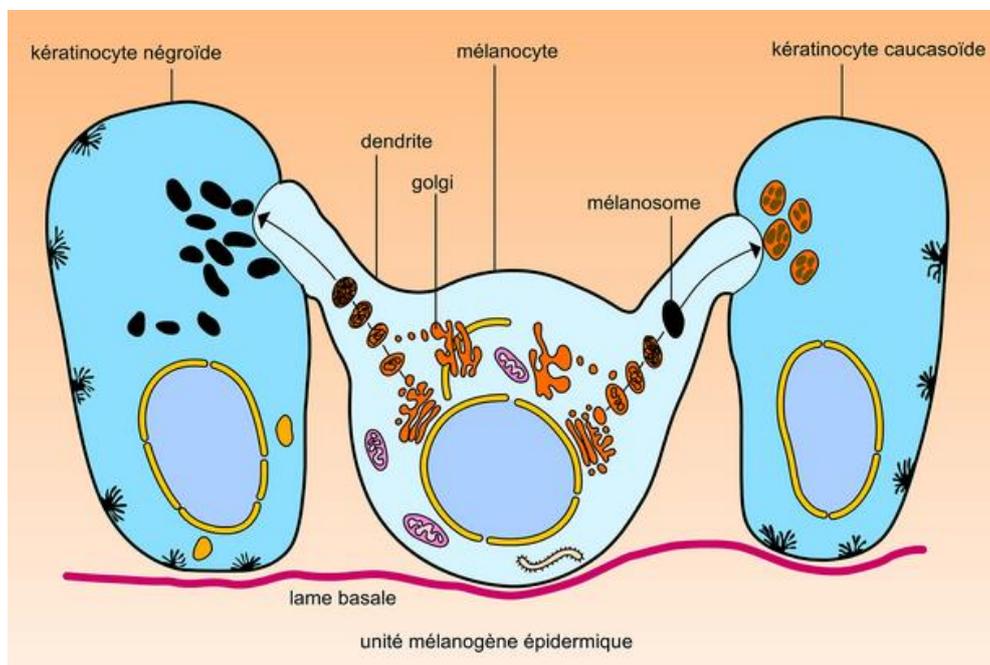


Figure 4: Représentation schématique des principales caractéristiques des mélanocytes et de leurs relations avec les kératinocytes adjacents.(5)

Nous avons parlé un peu plus haut du phototype. Le phototype cutané ne dépend pas de la densité en mélanocytes, celle-ci est identique chez tous les individus pour une zone cutanée donnée, mais elle dépend de la quantité et du type de mélanine produite.

La classification des phototypes, également appelée classification de Fitzpatrick, comprend sept types :

Phototype 0. Il est très rare. Il s'agit des personnes albinos, qui, par un déficit d'origine génétique, n'ont pas la possibilité de synthétiser de mélanine. Ces personnes ont des cheveux d'une couleur très caractéristique, blanc-jaune pâle, leurs yeux ne sont pas colorés, leur peau est d'un blanc très clair. Pour eux, la moindre exposition solaire entraîne un coup de soleil et ils ne bronzent jamais.

Phototype 1. Ce sont les personnes rousses, donc leurs cheveux sont roux et leur peau très claire, laiteuse. Une exposition solaire, même très courte, entraîne un coup de soleil et elles ne bronzent pratiquement pas.

Phototype 2. Les cheveux sont blonds et la peau est claire, avec des taches de rousseurs apparaissant au soleil. Ces personnes ont presque toujours des coups de soleil, mais elles bronzent légèrement et obtiennent un hâle clair en fin de vacances.

Phototype 3. Ce phototype est intermédiaire. Il est fréquent en France. Ces personnes sont blondes ou châtaines et leur peau est claire ou mate. Elles ont parfois des coups de soleil en début d'exposition mais possèdent ensuite un bronzage progressif doré. Les phototypes 3 blonds ou avec des yeux clairs ont, en cas d'exposition solaire, un vieillissement cutané plus rapide que les bruns avec des yeux foncés.

Phototype 4. Ce sont des personnes brunes à peau mate, avec des cheveux châtaines, qui attrapent peu de coups de soleil. Elles bronzent rapidement et leur bronzage est foncé.

Phototype 5. Ce phototype est appelé le type méditerranéen. Ce sont des personnes brunes à peau mate qui ont exceptionnellement des coups de soleil et qui bronzent très rapidement avec un bronzage foncé.

Phototype 6. Ce sont les personnes à peau noire.

3. Les cellules de Langerhans (1-3)

Les cellules de Langerhans font partie du groupe des cellules dendritiques et représentent 3 % à 8 % des cellules épidermiques.

Elles dérivent des cellules souches hématopoïétiques situées dans la moelle osseuse et sont présentes dans tous les épithéliums pavimenteux stratifiés. Leur prolifération et leur différenciation dépend d'un facteur de croissance : le GM-CSF.

En microscopie optique, après fixation et coloration standard, elles apparaissent comme des cellules claires, à noyau encoché, situées le plus souvent au niveau de la couche spinieuse. Après congélation et immunohistochimie, elles prennent un aspect dendritique avec un corps cellulaire entouré de prolongements s'insinuant entre les kératinocytes. Elles n'établissent pas de lien via les desmosomes avec les kératinocytes avoisinants.

Les cellules de Langerhans de l'épiderme possèdent des marqueurs spécifiques que n'ont pas les autres cellules dendritiques : le *skin homing antigen CLA* (lymphocyte-associated antigen), la E-cadhérine et la langerine (associée aux granules de Birbeck). Elles expriment également beaucoup d'autres marqueurs, notamment les molécules de classe II (et I) du CMH, le CD1a et la protéine S100.

De plus, nous pouvons différencier les cellules de Langerhans des mélanocytes grâce à la microscopie électronique qui met en évidence deux éléments distinctifs :

- L'absence de prémélanosomes et de mélanosomes, présents dans les mélanocytes ;
- La présence de petits organites discoïdes (en forme de raquette) qui se nomment les granules de Birbeck qui leur sont spécifiques.

Le rôle principal des cellules de Langerhans est d'initier et de propager les réponses immunes dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau. Ce sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA), elles sont capables d'ingérer des particules étrangères, y compris des micro-organismes, de s'activer et de les réexprimer en surface avec les molécules HLA de classe II (aussi appelé complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)). Ensuite elles quittent l'épiderme afin de rejoindre les ganglions lymphatiques satellites où elles présentent les déterminants antigéniques aux lymphocytes T.

4. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel constituent la population cellulaire minoritaire de l'épiderme. Elles dérivent des cellules souches de l'épiderme embryonnaire et sont relativement abondantes au niveau des lèvres, des paumes et du dos des pieds. Elles sont retrouvées au niveau de la couche germinative, dispersées entre les kératinocytes et au contact d'une terminaison nerveuse libre.

Elles établissent des desmosomes avec les kératinocytes avoisinants, et présentent à leur surface des « cornes » qui s'enfoncent dans leur cytoplasme.

Au microscope électronique, elles sont caractérisées par la présence dans leur cytoplasme de très nombreuses vésicules à cœur dense entouré d'un halo clair, ainsi que par un noyau dense et contourné.

Les cellules de Merkel sont des mécanorécepteurs qui ont aussi des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses de l'épiderme et sur les annexes cutanées.

Ce sont également des cellules neuro-endocrines qui expriment des marqueurs neuronaux (chromogranine, synaptophysine, nombreux neuropeptides) et des marqueurs épithéliaux (nombreuses kératines, notamment la K20, qui serait spécifique des cellules de Merkel).

B. Le derme

Le derme est la couche intermédiaire de la peau. Il mesure en moyenne 1 à 2 mm et est plus épais au niveau de la paume des mains et de la voûte plantaire (pouvant atteindre jusqu'à 3 ou 4 mm d'épaisseur).

C'est un tissu conjonctif fibreux responsable de la résistance et de la souplesse de la peau, il est composé principalement de collagène et de fibres élastiques synthétisées et sécrétées par des cellules spécialisées, les fibroblastes.

Il existe de nombreux types de collagènes dans la peau :

- Le collagène de type I prédomine dans le derme moyen ;
- Le type III est présent dans la peau fœtale et dans le derme superficiel (réticulaire) ;
- Le type IV est le principal composant de la jonction dermo-épidermique ;
- Le type VII est particulièrement intéressant car il joue un rôle majeur dans la cohésion dermo-épidermique. Si ce collagène est défectueux, cela provoque une maladie génétique qui se nomme l'épidermolyse bulleuse dystrophique et qui provoque de vastes décollements bulleux au moindre frottement de la peau.

Les fibres élastiques, composées d'élastine, ont la capacité de retrouver leur taille initiale après une élongation.

Les fibroblastes produisent un précurseur, la tropoélastine, qui est un polypeptide très hydrophobe. Puis des liaisons interchaînes vont permettre de produire progressivement l'élastine qui forme le cœur des fibres élastiques.

Lors de l'extension cutanée, il va y avoir une phase élastique avec mise en tension des fibres élastiques et orientation des fibres de collagène pour résister à la traction, puis une phase plastique où les fibres de collagène vont commencer à s'étirer.

Lorsque la traction exercée par les fibres de collagène sur les fibroblastes se prolonge, elle induit la synthèse de nouvelles fibres de collagène.

Les fibres élastiques et de collagène coulissent dans un gel très riche en eau qui assure une certaine plasticité. Ce gel est composé en majorité de protéoglycanes qui piègent jusqu'à mille fois leur poids en eau. Ils adsorbent des pro-enzymes et des précurseurs de facteurs de croissance qui ne seront activés qu'en cas de plaie et contribueront aux premières étapes de la cicatrisation.

De plus, nous retrouvons dans le derme les différentes annexes de la peau (figure 5) telles que :

- Les glandes sudoripares
- Les vaisseaux
- Les follicules pilo-sébacées (FPS)
- Les terminaisons nerveuses.

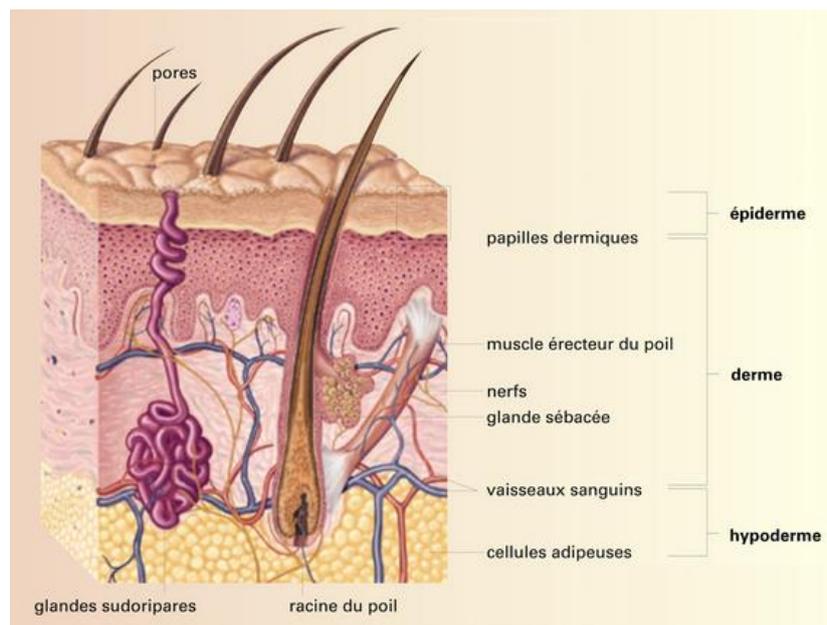


Figure 5: Annexes de la peau (5)

C. L'hypoderme

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui, selon les conditions de nutrition et les régions de la peau, contient plus ou moins de tissu adipeux. Il forme un coussin de protection qui sépare la peau des membranes fibreuses entourant les organes plus profonds, les muscles et les os.

L'hypoderme a différentes fonctions :

- Une réserve d'**énergie** : il assure le stockage et la libération de l'énergie (lipides)
- Une fonction **esthétique** : chaque morphologie est différente et peut changer au cours d'une vie
- Une **protection** contre les chocs et un maintien de la température du corps

L'hypoderme est traversé par des fibres nerveuses et est constitué par une cellule dérivée des fibroblastes, l'adipocyte. Les adipocytes sont les cellules qui contiennent les lipides et forment le tissu graisseux. Celui-ci est divisé en lobules adipeux séparés par des cloisons conjonctives qui permettent le passage des nerfs et des vaisseaux.

Le tissu adipeux correspond à une part importante de la masse corporelle (de 15 à 30% du poids) et il varie selon le sexe, l'âge, le mode de vie et le déterminisme génétique.

Celui-ci est plus volumineux chez la femme que chez l'homme.

Outre sa fonction de protection, le tissu adipeux est une véritable réserve permettant, en cas de jeûne, d'assurer l'équilibre énergétique et la thermogénèse. À l'inverse, en période d'abondance alimentaire, c'est un tissu de stockage.

II. Le rayonnement solaire (6,12,13)

Le soleil est une étoile indispensable à la vie sur Terre se trouvant à environ 150 millions de kilomètres. Les réactions de fusion nucléaire qui ont lieu en son cœur libèrent une énergie colossale qui nous parvient 8 minutes plus tard sous la forme du rayonnement solaire.

Le rayonnement solaire est composé de rayons cosmiques, eux-mêmes composés de particules hautement énergétiques, et de cinq types de rayonnement différents qui représentent le spectre électromagnétique (figure 6) :

- **Les infrarouges** : qui nous procurent la sensation de chaleur. C'est cette partie du rayonnement solaire, avec le gaz carbonique de l'atmosphère, qui est responsable de l'effet de serre, c'est à dire d'une sorte « d'emprisonnement partiel » de la chaleur qui permet d'avoir une température moyenne de 17 °C environ sur Terre.
- **La lumière visible** : c'est la petite portion de spectre électromagnétique perçu par l'œil qui nous permet de voir et qui donne une couleur aux objets. Elle possède une longueur d'onde de 375 à 725 nanomètres.
- **Les ultraviolets**
- **Les rayons X**
- **Les rayons gamma**

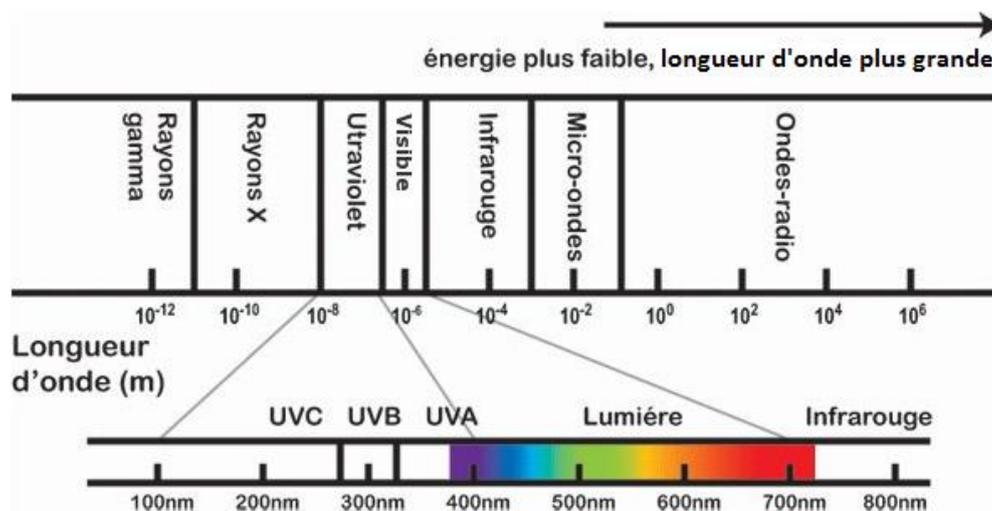


Figure 6: Spectre électromagnétique (12)

Concernant les effets du soleil sur notre santé, ce sont les ultraviolets qui nous intéressent

A. Les rayons ultraviolets (12,14–16)

Il en existe trois différents qui apparaissent de gauche à droite en ordre croissant dans le spectre électromagnétique :

- Les UVC ont une longueur d'onde de 100 à 275 nanomètres.
- Les UVB ont une longueur d'onde de 275 à 325 nanomètres.
- Les UVA ont une longueur d'onde de 325 à 375 nanomètres.

La majorité du rayonnement solaire est composée de lumière visible (62,7%) et d'infrarouges (31,9%). Les UVB et les UVA représentent respectivement 0,3 % et 5,1 % du rayonnement solaire parvenant à la surface de la Terre, nous ne sommes pas exposés aux UVC, nous allons voir pourquoi.

Le rayonnement ultraviolet peut briser les liaisons chimiques de diverses substances, dont l'ADN.

1. Les UVA

De par leur longueur d'onde relativement importante, les UVA pénètrent les couches de la peau en profondeur et peuvent atteindre le derme.

Suite à une trop forte exposition, ils altèrent les structures du collagène et de l'élastine, ce qui provoque un vieillissement prématuré de la peau, l'apparition de rides et parfois de certains cancers cutanés.

De plus les UVA ne sont pas facilement absorbés par la couche d'ozone, ce qui fait qu'il y a environ 95 % de ces rayons qui réussissent à la franchir et à nous atteindre.

2. Les UVB

Les UVB sont partiellement bloqués par la couche d'ozone, seulement 5 % se rendent à la surface de la terre.

Ils pénètrent seulement les couches superficielles de la peau et stimulent la production de mélanine, responsable du bronzage.

En cas d'exposition trop importante, les UVB sont responsables de brûlures cutanées, couramment appelées « coups de soleils ». Une part importante dans l'apparition des cancers de la peau leur est également attribuée, notamment lors d'une exposition excessive au rayonnement UVB, surtout pendant l'enfance.

3. Les UVC (16,17)

Les UVC ont une longueur d'onde courte, ce sont des rayons très nocifs pour la peau et dangereux pour toutes formes de vie même à faible dose.

Heureusement pour nous, ils sont intégralement absorbés par la couche d'ozone et n'atteignent pas la surface de la terre. Toutefois, une diminution de la couche d'ozone à cause de la pollution pourrait mettre en péril la qualité du filtre et donc la lumière solaire aurait tendance à s'enrichir en UVB et UVC.

Grâce à leurs propriétés bactéricides et germicides, ils constituent ainsi une alternative sans produits chimiques à d'autres méthodes de désinfection, comme par exemple celles utilisant le chlore.

Ils sont créés artificiellement par une lampe UVC, afin de désinfecter les installations de traitement des eaux usées, les laboratoires, les systèmes de climatisation, les piscines et les aquariums, ainsi qu'à divers stades du procédé de fabrication d'aliments et de boissons. Nous pouvons également utiliser les UVC en milieu médical et hospitalier pour stériliser les instruments, les plans de travail et l'air.

Par conséquent, le rayonnement ultraviolet atteignant la surface de la Terre et auquel nous sommes exposés est en grande partie composé de UVA et d'une petite fraction d'UVB.

B. Facteurs environnementaux influençant le rayonnement UV (6,18)

Le rayonnement UV dépend de plusieurs facteurs environnementaux que nous pouvons retrouver dans la figure 7.

Premièrement, la hauteur du soleil va influencer les rayons UV. Les variations de l'intensité du rayonnement solaire ont lieu au cours de la journée et au cours de l'année, son niveau maximal étant atteint lorsque le soleil est à son zénith, c'est-à-dire au milieu de la journée (midi solaire) et surtout pendant les mois d'été.

Ainsi 30% de l'énergie UV sont délivrés entre 13h et 15h en heure légale, donc l'heure du jour est un paramètre important.

Si on regarde selon les saisons, l'axe de rotation de la Terre est différent selon les périodes de l'année. Sous notre climat en France, l'énergie solaire est maximale au début du mois de juillet.

Au mois d'août, l'énergie érythémale des UV est similaire au mois de mai, et au mois de septembre elle est équivalente au mois d'avril.

La localisation géographique – la latitude – est également un paramètre important car l'absorption atmosphérique des rayons est plus faible au niveau des régions tropicales (rayonnement vertical donc le trajet est plus court) que dans les régions polaires (rayons solaires sont plus inclinés, le trajet est plus long au sein de l'atmosphère donc les rayons sont plus absorbés).

Ainsi plus on se rapproche de l'équateur, plus le rayonnement UV est intense et l'efficacité « à brûler » des UV est multiplié par 5 fois lorsqu'on passe de l'Europe du Nord aux tropiques.

L'altitude est importante car à haute altitude, le parcours des radiations à travers la couche d'ozone est réduit. L'intensité de ces derniers augmente de 4% tous les 300m, donc à 3000m d'altitude, elle est 40% plus importante à celle du niveau de la mer.

La couverture nuageuse et la pollution atmosphérique vont également influencer la transmission des ultraviolets au travers de l'atmosphère. Le rayonnement UV atteint son intensité maximale lorsque le ciel est limpide.

L'atténuation des UV varie selon la nébulosité. Un ciel peu couvert va laisser passer deux tiers des UV tandis qu'un ciel avec de gros nuage n'en laissera passer qu'un tiers. Cependant il faut savoir que la quantité des UVB atteignant la surface de la Terre est plus importante à midi sous un ciel modérément couvert qu'en fin d'après-midi par ciel limpide. D'où les recommandations qui sont d'éviter de s'exposer entre midi et deux.

De plus, les nuages, composés de vapeur d'eau, vont atténuer davantage les rayons infrarouges que les rayons UV. Il y aura donc diminution du « signal calorique », la sensation de chaleur sera diminuée et il y aura davantage de risque d'une surexposition au soleil. Il est possible d'attraper un « coup de soleil » lors des journées couvertes.

La couche d'ozone absorbe une partie du rayonnement UV, mais elle varie au cours de l'année et même au cours de la journée.

Dans l'actualité, nous entendons régulièrement parler de la destruction progressive de la couche d'ozone, ceci est un problème car cela va probablement aggraver les effets de l'exposition aux UV sur la santé. Au fur et à mesure que cette couche d'ozone s'amincit, le filtre protecteur que constitue l'atmosphère perd progressivement de son efficacité. Ainsi l'homme et l'environnement sont exposés à une plus forte intensité de rayonnement UV, et surtout d'UVB.

« Les modèles informatiques prédisent qu'une diminution de 10 % de la concentration d'ozone stratosphérique pourrait provoquer chaque année 300 000 cancers cutanés, 4500 mélanomes et entre 1,60 million et 1,75 million de cas de cataracte de plus dans le monde. » (18)

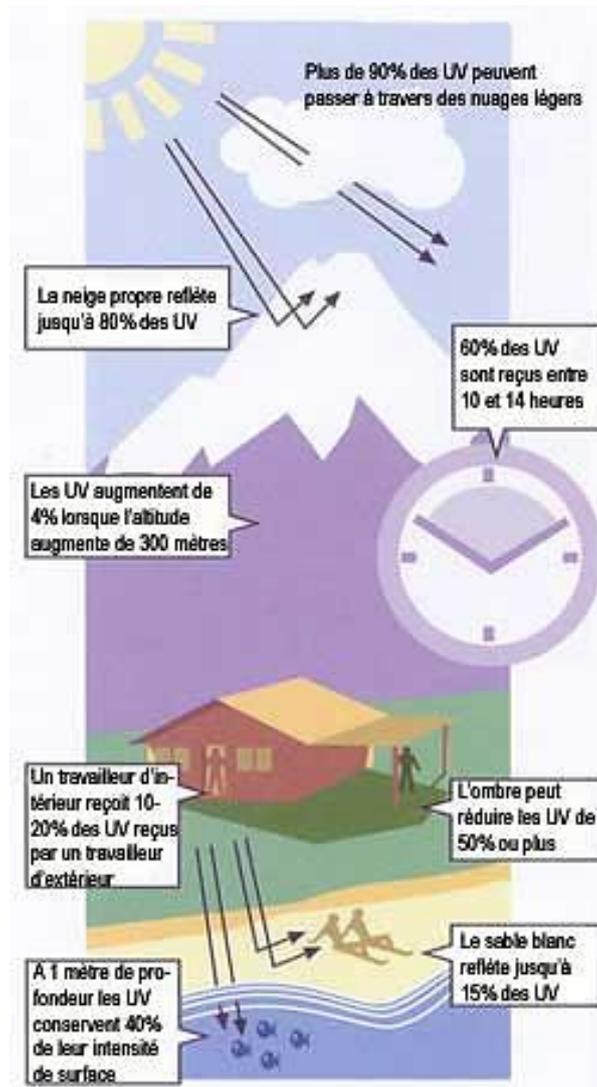


Figure 7: Le rayonnement UV dépend de plusieurs facteurs environnementaux(18)

Pour finir nous ne devons pas oublier la réverbération au sol. Le rayonnement UV est plus ou moins réfléchi ou dispersé en fonction de la surface sur laquelle il arrive; par exemple, la neige peut réfléchir jusqu'à 80 % du rayonnement UV, une plage de sable sec environ 15 % et l'écume des vagues environ 25 %.

C. La dose érythémateuse minimale ou DEM (13)

La DEM est la plus petite quantité de lumière capable de déclencher après 24h, un coup de soleil à bords nets à l'endroit de l'exposition. Elle permet de déterminer chez un individu selon son phototype le risque d'érythème et sa photosensibilité.

Pour mesurer la DEM, on utilise le test de Saidman.(19) C'est une valeur exprimée en mJ/cm^2 ou J/cm^2 .

Ce test consiste à administrer des doses croissantes d'un rayonnement en lumière totale (UV, visible, IR) selon une progression arithmétique ou géométrique. Ainsi cela démontre essentiellement les effets des UVB, sur la peau du dos (DEM-B).

La lecture se fait à la 24^{ème} heure.

Il est aussi possible d'administrer un rayonnement UVA seul. La lecture se fait alors entre 4h et 6h après l'irradiation.

Ce test permet également de déterminer la photoprotection naturelle par la recherche des doses induisant une pigmentation immédiate ou retardée. La lecture se fait juste après ou 2h après l'irradiation pour la photoprotection immédiate, et à la 96^{ème} heure pour la photoprotection retardée.

Ces valeurs de DEM varient d'un individu à un autre, et dépendent fortement du phototype (figure 8).

Phototype	Exemple	Carnation	Réaction solaire	DEM $\text{mJ}.\text{cm}^{-2}$
I	Celtiques, Irlandais, Roux	Blanche	Brûlent toujours Ne bronzent jamais	15-30
II	Individus à peau claire	Blanche	Brûlent facilement Bronzent peu, avec difficulté	25-40
III	Majorité des Caucasoïdes	Blanche	Brûlent parfois Bronzent progressivement	30-40
IV	Asiatiques Hispaniques	Mate	Brûlent peu Bronzent toujours bien	40-60
V	Indiens Moyen- orientaux	Brune	Brûlent rarement Bronzent intensément	60-90
VI	Africains	Brun foncé à noire	Ne brûlent jamais Bronzent intensément	90-150

Figure 8: Phototypes et DEM associés

D. Indice UV (20,21)

Dans le cadre d'un effort international, l'Organisation mondiale de la météorologie et l'Organisation mondiale de la santé (OMS), recommandent l'utilisation d'une échelle universelle afin de communiquer et sensibiliser le public aux risques d'une exposition excessive au Soleil.

Le but de cette initiative est d'encourager les gens à réduire leur exposition solaire afin de diminuer les effets nocifs de cette dernière sur la santé et de réduire sensiblement les dépenses de soins de santé.

Cette échelle universelle s'appelle l'Indice UV.

Que signifie l'indice UV ?

Cet indice chiffré de 1 à 11+ reflète l'intensité du rayonnement ultraviolet et son impact sanitaire sur la peau.

Plus l'indice UV est élevé, plus le risque de lésions cutanées et oculaires est important.

Les valeurs estivales maximales en France métropolitaine ne dépassent pas en général l'Indice UV 9, mais peuvent atteindre des niveaux plus élevés en altitude et sur les plages (à cause de la réverbération du sable et de l'eau).

Sous les tropiques, les valeurs peuvent être plus fortes et dépasser fréquemment 14.

Les prévisions de l'indice UV se trouvent dans les médias tels que les prévisions météorologiques, dans les journaux, à la télévision et à la radio afin que le public puisse faire les bons choix sur le plan de la santé. L'OMS encourage les médias à promouvoir des messages de protection solaire suite aux prévisions de l'indice UV. La figure 9 et le tableau 1 montrent les différents messages que les médias peuvent transmettre.

L'information communiquée est la valeur maximale de l'indice sur la journée, atteinte dans une tranche de 2 à 4 heures autour du midi solaire. Toutefois elle n'est en général donnée que pendant la saison estivale.



Figure 9: Indice UV

Tableau 1: Traduction du texte de la figure 9

0 à 2	3 à 7	8 à 11+
Vous pouvez profiter des activités de plein air en toute sécurité !	Recherchez l'ombre au milieu de la journée ! Passez un t-shirt, appliquez de l'écran solaire et vissez-vous un chapeau sur la tête !	Évitez le plein air aux heures chaudes de la journée ! Recherchez l'ombre dans tous les cas ! Le T-shirt, l'écran solaire et le chapeau sont obligatoires !

Même pour des gens à la peau claire très sensibles, le risque de lésion à court terme et à long terme au-dessous d'un indice UV égal à 2 est limité, et en temps normal aucune mesure de protection n'est nécessaire.

A partir de l'indice UV 3, la protection solaire est nécessaire et elle doit comprendre tous les moyens de protection, à savoir vêtements et lunettes de soleil, ombre et écran solaire.

PARTIE 2 : Les effets bénéfiques du soleil sur la santé

Le soleil possède de nombreux effets positifs sur la santé physique et psychologique. Son principal effet bénéfique sur la santé est la synthèse de vitamine D.

I. Vitamine D (22–31)

Depuis la fin des années 1990, la vitamine D suscite les plus grands espoirs pour prévenir, à un coût minime, les maux les plus meurtriers dans les pays développés dont : les cancers, les maladies cardiovasculaires et le rachitisme. Le nombre de travaux sur la vitamine D a grimpé en flèche ces dernières années. Entre 2000 et 2012, le nombre d'études citées est passé de 1142 à 3877.(32)

La vitamine D est un terme générique employé pour désigner la vitamine D2 (ou ergocalciférol) d'origine végétale et la vitamine D3 (ou cholécalciférol) d'origine animale.

C'est une hormone liposoluble de structure stéroïdique dont la biosynthèse commence au niveau cutané sous l'effet du rayonnement ultraviolet.

On la retrouve au niveau physiologique sous deux formes : la forme de stockage (25-hydroxy-vitamine D ou 25(OH)D ou calcidiol), et la forme biologiquement active (1,25-dihydroxy-vitamine D ou 1,25(OH)₂D ou calcitriol) (figures 10 et 11).

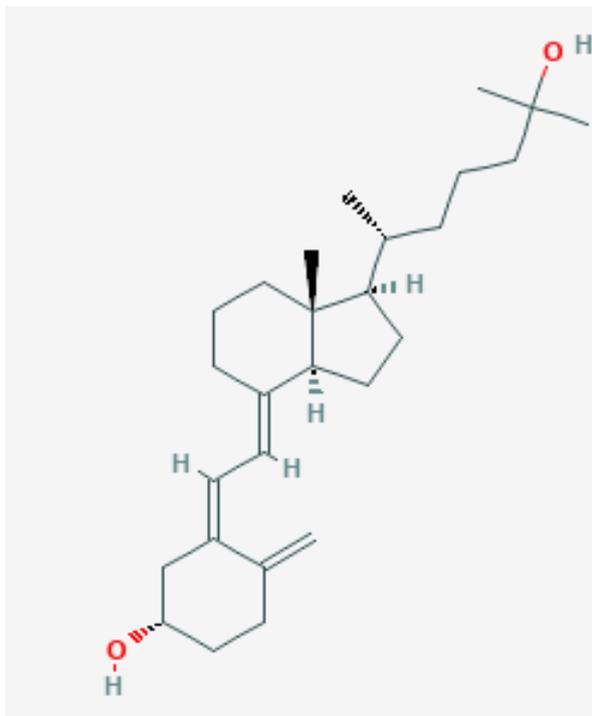


Figure 10 : Le calcidiol

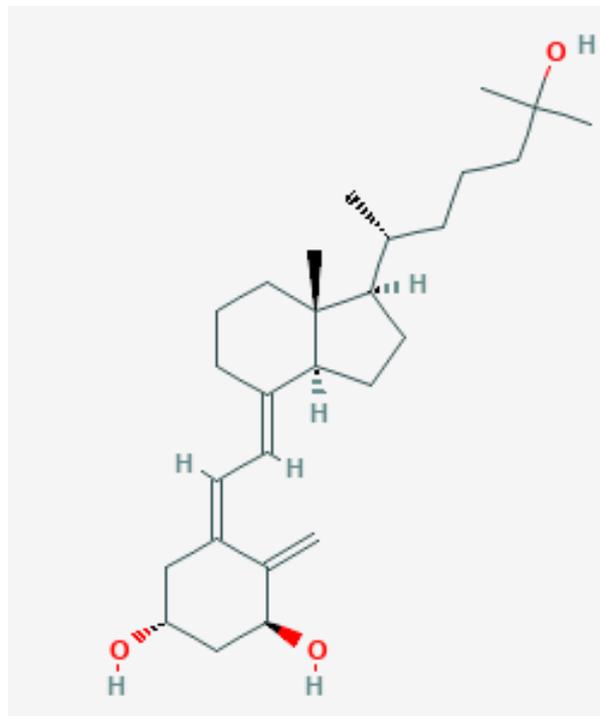


Figure 11: Le calcitriol

A. Origines et métabolisme

1. Origine de la vitamine D

La vitamine D a deux origines : la synthèse cutanée (source endogène) et l'alimentation (source exogène), comme nous le verrons en détails en suivant et dans la figure 12.

- **Source ENDOGENE :**

La synthèse s'effectue à partir d'un dérivé du cholestérol, le 7-déhydrocholestérol ou provitamine D3. Ce dérivé est présent en abondance dans l'épiderme. Lorsque nous nous exposons au soleil, les rayons ultraviolets UVB vont le transformer et l'isomériser en cholécalciférol.

Il faut tenir compte de la surface cutanée exposée, du temps d'exposition, de la période de l'année ainsi que de la pigmentation de la peau, de l'habillement, du poids et de l'âge qui sont tous des facteurs influençant la production endogène de vitamine D.

- **Source EXOGENE :**

L'alimentation permet un apport journalier supplémentaire de vitamine D. Elle apporte de la vitamine D2 ou D3 : la vitamine D2, ou ergocalciférol et d'origine végétale, provient de l'irradiation de l'ergostérol d'ergot de seigle ; et la vitamine D3, sous forme de cholécalciférol et d'origine animale, provient de l'irradiation du 7-déhydrocholestérol obtenu à partir de la lanoline.

Ces deux formes de vitamine D (vitamine D2 et D3) sont absorbées dans l'intestin grêle grâce aux sels biliaires. En effet, il va y avoir une émulsification en gouttelettes grâce aux sels biliaires et la formation de micelles qui permettent leur absorption par la bordure en brosse des entérocytes.

En officine, nous retrouvons essentiellement la vitamine D3 (cholécalciférol) qui est la forme la plus utilisée dans les compléments alimentaires.

- **Les aliments fournisseurs de vitamine D**

Un nombre limité d'aliments contient des quantités significatives pour l'apport nécessaire en vitamine D.

De plus, ces teneurs sont étroitement liées à la présence de matières grasses dans les aliments, la vitamine D étant liposoluble. Les aliments les plus dosés sont l'huile de foie de morue et les poissons gras tels que le saumon, le maquereau ou la sardine (voir tableau 2).

Tableau 2: Teneur en vitamine D d'aliments courants (22,30,33)

ALIMENTS	Teneurs en vitamine D en µg pour 100 g
Huile de foie de morue	250
Hareng fumé au naturel, œufs de cabillaud ou de saumon	25
Saumon sauvage, maquereau frit	13
Sardine crue, hareng mariné	14
Saumon ou thon crus	8
Margarine à 50-63% de MG	7,5
Graisse de canard, dinde, poulet	4,8
Œuf (jaune) cru	2

En outre, nous trouvons actuellement dans le commerce de plus en plus d'aliments enrichis en vitamine portant la mention « **source de vitamine D** » si leur teneur comporte au moins 15% des ANC (apports nutritionnels conseillés), et la mention « **enrichi en vitamine D** » si cette teneur couvre au moins 30% des ANC.

D'après l'enquête INCA2, qui est une enquête sur les consommations et les habitudes alimentaires de la population française menée en 2006-2007 par l'ANSES, les principaux aliments contribuant à l'apport de vitamine D pour les adultes français sont les poissons (38,3 %), les œufs (9,9 %) et les produits laitiers enrichis (yaourts, fromage blanc, fromage, lait) (8,2 %).

○ **Les valeurs nutritionnelles recommandées :**

En octobre 2016, l'EFSA (European Food Safety Authority) a fixé des valeurs nutritionnelles de référence (VNR) pour les apports en vitamine D qui ont ensuite été repris par l'ANSES (Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). (34)

Dans un rapport datant de décembre 2016, l'ANSES a introduit la notion de RNP (Référence Nutritionnelle pour la Population) à la place des ANC (Apports Nutritionnels Conseillés), et a modifié les valeurs à atteindre pour la vitamine D.

Pour la définition, la RNP est une estimation calculée à partir à partir des Besoins Nutritionnels Moyen (BNM) auquel on ajoute deux écart-types. C'est une valeur qui permet ainsi de déterminer l'apport quotidien qui couvre les besoins de 97,5% de la population.

La RNP en vitamine D a été définie, en considérant que la production endogène cutanée via l'exposition solaire était nulle, afin de couvrir le besoin de la quasi-totalité de la population française. Cette hypothèse extrême a été retenue car le niveau de synthèse endogène de la population est très difficile à évaluer. En effet il est très variable en fonction des individus (notamment du fait de la couleur de la peau), du temps passé à l'extérieur et de la latitude du lieu de vie.

Néanmoins, cette RNP est difficilement atteignable grâce aux apports alimentaires seulement (AFSSA, 2009). Nous pouvons considérer que près de 90% des apports en vitamine D sont en rapport avec la synthèse cutanée. (23)

La RNP est de 15 µg/j pour les hommes et les femmes adultes. (30)

Dans le tableau 3, nous retrouvons les différentes catégories de population et les apports nutritionnels en vitamine D recommandés par jour.

Tableau 3: ANC pour la vitamine D (30,34,35)

* 1 µg = 40 UI	µg / jours (UI / j)		µg / jours (UI / j)
Nourrissons	10 (400)	Adultes	15 (600)
Enfants de 1 – 12 ans	15 (600)	Femmes enceintes et allaitantes	15 (600)
Adolescents	15 (600)	Personnes âgées 60 ans et plus	20 (800)

- **Actualités : assurer un apport suffisant en vitamine D pendant le confinement (36)**

Nous allons voir par la suite que la vitamine D aurait un effet positif sur le système immunitaire. Or, dans le contexte actuel de la pandémie de Covid-19, les défenses immunitaires peuvent être particulièrement sollicitées.

Dans un article paru le 17 avril 2020, l'ANSES rappelle l'importance de veiller à un apport suffisant en cette période de confinement notamment pour les personnes âgées, les personnes à peau mate voire foncée et les femmes ménopausées. En effet, une insuffisance prolongée pour ces populations entraîne une immunité affaiblie ainsi qu'une santé osseuse fragile, augmentant alors les risques de fracture. Ces risques sont d'autant plus élevés lorsque la pratique d'activité physique est réduite, comme cela peut être le cas en cette période.

L'ANSES rappelle donc la liste des aliments riches en vitamine D, que nous avons pu voir précédemment et qu'il est possible de retrouver sur le site Ciqual (table de composition nutritionnelle des aliments dépendant de l'ANSES).

Il préconise également de s'exposer au soleil un quart d'heure par jour, bien qu'en cas de confinement en milieu urbain l'exposition au soleil se trouve limitée. A défaut de jardin, de terrasse ou de balcon, il est possible de s'exposer au soleil depuis une fenêtre ouverte, tout en prenant des précautions face à ses effets néfastes (coups de soleil).

Il faut savoir qu'au printemps, une exposition de 15 à 20 minutes des mains, des avant-bras et du visage assure l'apport journalier en vitamine D nécessaire pour couvrir les besoins d'un adulte en bonne santé.

2. Biosynthèse de la forme active (22,23)

La vitamine D (également appelée cholécalciférol) est transportée dans le sang par une protéine porteuse spécifique, la *Vitamin D Binding Protein* (VDBP).

Elle subit ensuite une double hydroxylation : une première au niveau du foie par la 25-hydroxylase et une deuxième au niveau du rein par la 1-alpha-hydroxylase, formant ainsi le calcitriol (1,25(OH)D).

Le calcitriol est également synthétisé localement par le CYP 27B1 présent dans la plupart des tissus extrarénaux, y compris de nombreuses cellules cancéreuses.

Les composés respectivement formés sont la 25-hydroxy-vitamine D (25(OH)D , calcidiol), qui est la forme de réserve et dont la demi-vie dure 30 jours environ, et la 1,25-di-hydroxy-vitamine D (1,25(OH)₂D , calcitriol), qui est la forme active responsable des effets osseux et extra-osseux et dont la demi-vie est de 12h.

L'enzyme hépatique, la 25-hydroxylase, n'est pas rétrocontrôlée par les concentrations sanguines de vitamine D. En revanche, l'hydroxylation par la 1-alpha-hydroxylase est très strictement régulée, notamment par la parathormone (PTH), par l'hypophosphatémie et les carences en calcium qui vont stimuler la synthèse de la forme active de vitamine D.

In fine, le foie métabolise la vitamine D, il régule les concentrations de cette vitamine par l'enzyme CYP 24A1 du cytochrome P450, qui commence l'inactivation du calcitriol par la 24-hydroxylation.

Cette biosynthèse est retrouvée dans le schéma suivant (figure 12).

Qu'est-ce que la parathormone (PTH) ?(26,27)

La PTH est une hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes affectant l'homéostasie minérale. Elle est principalement régulée par le taux de calcium dans le plasma. La vitamine D et le phosphore ont également un effet direct sur la synthèse et la sécrétion de la PTH.

Elle a principalement un effet hypercalcémiant et hypophosphatémiant en augmentant le taux de réabsorption du calcium et en inhibant la réabsorption du phosphore par les reins, ainsi qu'en favorisant l'ostéolyse (libération du calcium squelettique dans le sang) et en stimulant la synthèse de calcitriol dans le rein.

Elle doit se retrouver à des valeurs comprises entre 10 et 65 ng/L, des valeurs supérieures peuvent être le signe d'une défaillance rénale ou de carences en certaines vitamines (notamment la vitamine D).

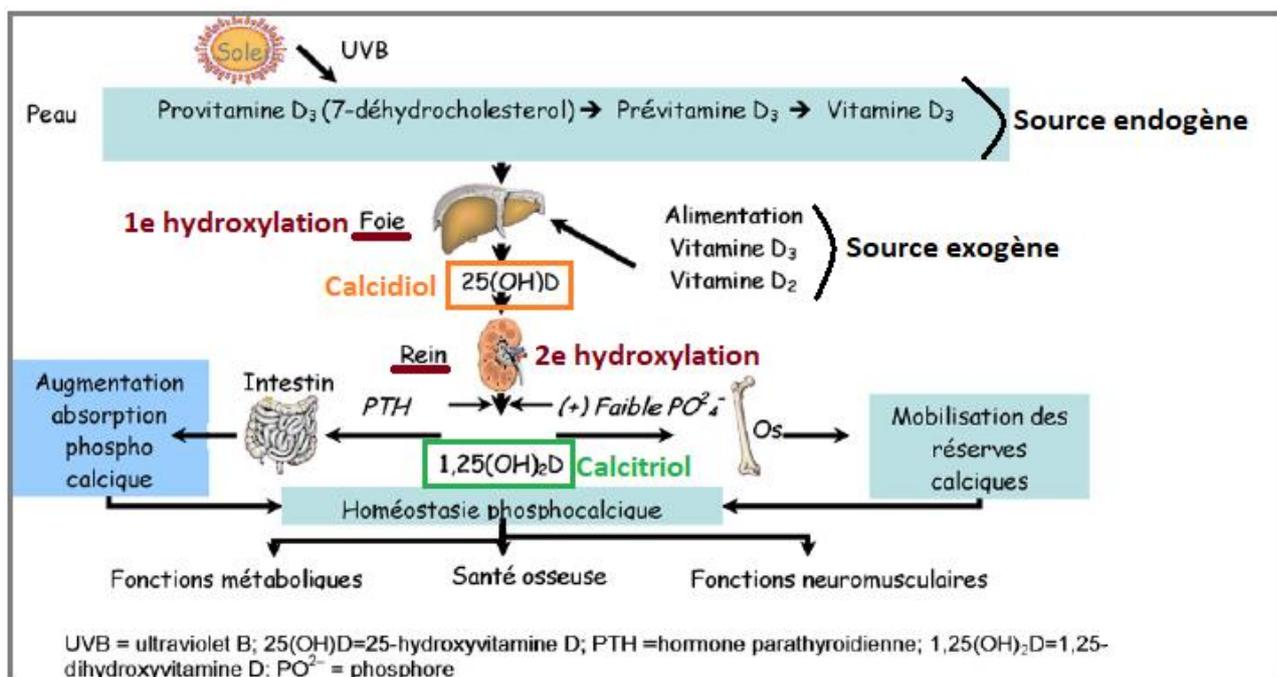


Figure 12: Schéma de synthèse de la vitamine D (K. Briot & al (23)) complété dans le cadre de cette thèse.

Concernant les stocks de vitamine D dans l'organisme, il ne faut pas regarder le taux de la forme active. En effet, en cas de carence en vitamine D, la 1,25(OH)₂D peut avoir une concentration normale, voir élevée car le déficit stimule la PTH et donc la 1-alpha-hydroxylase.

Il est donc préférable de mesurer la concentration sérique de calcidiol (25(OH)D).

Dans la population en générale, nous pouvons considérer qu'une concentration de 25(OH)D de 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) est considérée comme suffisante et que la concentration maximale de 25(OH)D à ne pas dépasser est aujourd'hui fixée à 60 ng/mL

On notera que dans la population générale, environ 40–50 % des Français ont une concentration de 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L) (37).

Ces valeurs suivent un cycle saisonnier avec une diminution significative de la concentration sérique en hiver, les valeurs les plus basses étant retrouvées du mois de janvier à mars, et les valeurs les plus élevées se situant au début de l'automne.

3. Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D (28,29)

Il existe différents facteurs diminuant la synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB, notamment l'âge et le poids ainsi que certaines conditions d'exposition cutanée telles que le port d'habits couvrants, la pigmentation de la peau, l'utilisation d'un excès d'écran solaire quotidien, la latitude ou la pollution de l'air.

En effet, chez une personne âgée la concentration de 7-déhydrocholestérol diminue dans les couches profondes de l'épiderme avec l'âge. Par exemple une personne de 70 ans produira quatre fois moins de vitamine D par synthèse cutanée qu'une personne âgée de 20 ans.

Le poids, à travers l'indice de masse grasse, affecte également la biodisponibilité de la vitamine D. En effet, cette vitamine étant une hormone liposoluble, elle subira un effet de séquestration dans les tissus adipeux.

Concernant les conditions d'exposition cutanée, il est important de savoir que la mélanine, le pigment de la peau produit par les mélanocytes, constitue un écran solaire naturel qui réduit la synthèse de vitamine D sous l'effet des UVB. De ce fait, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez les personnes de peau noire est bien plus importante que chez celles de peau claire.

Ainsi, nous retrouvons dans les articles qu'il est conseillé d'utiliser des doses de vitamine D plus importantes chez les sujets âgés, obèses et ceux ayant une peau foncée.

De plus, comme nous l'avons vu précédemment, l'apport du rayonnement solaire UVB dépend aussi de la saison, de l'horaire d'exposition et des autres facteurs environnementaux qui vont également influencer la synthèse endogène de vitamine D.

Pour finir nous pouvons constater que certains médicaments ont une influence sur cette synthèse via des effets iatrogènes.

Nous retrouvons notamment les antiépileptiques et la rifampicine, il semblerait qu'ils augmentent le catabolisme de la vitamine D par induction enzymatique du CYP450 (38,39) ; ainsi que les glucocorticoïdes car ils possèdent un effet anti-vitamine D qui induit une diminution de l'absorption intestinale du calcium et une augmentation de son élimination urinaire augmentant ainsi le risque d'ostéoporose (40) ; et la cholestyramine, qui est connue pour sa capacité à se lier aux sels biliaires, de cette manière elle perturbe les micelles contenant la vitamine D et donc l'administration de cholestyramine entraîne une diminution de l'absorption de la vitamine D3.(41)

4. Rôles de la 1,25(OH)₂D (42–44)

Le 1,25(OH)₂D (calcitriol) possède un rôle majeur dans la régulation du métabolisme phospho-calcique et dans l'homéostasie calcique en agissant à la fois sur les glandes parathyroïdes, sur les reins et sur l'intestin.

La fonction principale de la vitamine D est d'augmenter la capacité d'absorption intestinale du calcium et du phosphore afin d'assurer une minéralisation optimale des os, des cartilages et des dents ainsi que de maintenir les concentrations plasmatiques du calcium et du phosphore.

Le calcitriol agit en se liant au récepteur de la vitamine D (Vitamin D Receptor, VDR) qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires et se situe dans le cytoplasme des cellules. La vitamine D liée à son récepteur vont tous les deux transloquer dans le noyau et avoir un effet génomique qui va activer ou réprimer l'expression de gènes contrôlés par la vitamine D.

Au niveau osseux, le VDR est situé dans le cytoplasme des ostéoblastes et le couple calcitriol / VDR va transloquer dans le noyau et activer le système RANK/ RANKL, ce qui permet d'augmenter l'ostéoclastogénèse et donc de favoriser la libération du calcium et du phosphore dans la circulation sanguine.

Le récepteur VDR est ubiquitaire et il est également présent dans les cellules musculaires, ce qui peut laisser penser que la vitamine D possède un rôle sur les muscles. Nous le reverrons en suivant.

Dans un premier lieu, il y a un effet génomique avec la liaison de la vitamine D au VDR, ce qui va induire une augmentation de la surface des fibres musculaires de type 2.

Il peut y avoir aussi un effet non génomique où la vitamine D va activer des protéines G et des protéines kinases C après un laps de temps très court, aboutissant à une augmentation du pool calcique plasmatique nécessaire à la contraction musculaire et l'activation de cascades de signalisation intra-cellulaire.

La vitamine D aurait également des effets sur l'immunité. In vitro c'est un puissant immunomodulateur et il est possible qu'elle ait des conséquences in vivo sur le contrôle du système immunitaire.

Ceci pourrait être expliqué par le fait que les cellules de l'immunité telles que les lymphocytes, les macrophages et les cellules dendritiques expriment le VDR.

B. Intérêts physiologiques

1. Effets osseux (23,45,46)

Nous avons vu qu'il y avait une relation étroite entre les concentrations de vitamine D sérique et l'absorption du calcium, ainsi qu'avec la concentration sérique de parathormone (PTH).

La concentration de PTH commence à augmenter lorsque le taux de 25(OH)D (Calcidiol) est inférieur à 30 ng/mL.

Des études montrent également une relation significative entre des concentrations élevées en vitamine D et des densités osseuses élevées, que ce soit chez des sujets de moins ou de plus de 50 ans. Cela suggère que le statut en vitamine D pourrait avoir un effet sur la densité osseuse.

De plus, cette vitamine aurait également un effet antifracturaire.

Nous allons voir deux études qui traitent des effets osseux de la vitamine D.

- La première étude est une mise à jour, la troisième mise à jour plus précisément, d'une revue Cochrane publiée pour la première fois en 1996 ayant pour objectif de déterminer les effets de la vitamine D ou de composés apparentés, associés ou non à du calcium, pour prévenir les fractures chez les femmes ménopausées et les hommes plus âgés. (46)

Méthodes : les recherches ont été effectuées dans le registre spécialisé du groupe Cochrane sur les traumatismes osseux, articulaires et musculaires (jusqu'en décembre 2012), le registre central Cochrane des essais contrôlés (2012, numéro 12), MEDLINE (1966 à novembre semaine 3 2012), EMBASE (1980 à 2012 semaine 50), CINAHL (1982 à décembre 2012), BIOSIS (1985 au 3 janvier 2013), Current Controlled Trials (décembre 2012) et références bibliographiques d'articles.

Cette étude concerne des essais randomisés ou quasi-randomisés comparant la vitamine D ou des composés apparentés, seuls ou associés avec du calcium, à un placebo. Le principal résultat étudié est une fracture de la hanche chez les personnes âgées.

Collecte et analyse des données : Deux auteurs ont évalué indépendamment le risque de biais de sélection et les aspects de la qualité méthodologique des essais et ont extrait les données. Celles-ci ont été regroupées, dans la mesure du possible, en utilisant le modèle à effets fixes ou le modèle à effets aléatoires lorsque l'hétérogénéité entre les études semblait importante.

Principaux résultats : Nous avons inclus 53 essais avec un total de 91 791 participants. Trente et un essais, portant sur des échantillons allant de 70 à 36282 participants, ont examiné la vitamine D (y compris la 25-hydroxy vitamine D) avec ou sans calcium associé dans la prévention des fractures dans les populations hospitalisées en maison de soins infirmiers ou en milieu hospitalier. Douze de ces 31 essais avaient des participants avec un âge moyen ou médian de 80 ans ou plus.

Un autre groupe de 22 essais a examiné le calcitriol ou l'alfacalcidol (1-alpha-hydroxyvitamine D3), principalement avec des participants ayant une ostéoporose. Ces essais ont été menés dans un cadre hospitalier (cliniques et hôpitaux).

Nous retrouvons comme résultats que la vitamine D seule, dans les formats et les doses testés, ne serait probablement pas efficace pour prévenir les fractures de la hanche (11 essais, 27 693 participants; rapport de risque (RR) 1,12, intervalles de confiance (IC) à 95% 0,98 à 1,29) ou toute nouvelle fracture (15 essais, 28 271 participants; RR 1,03, IC 95% 0,96 à 1,11).

Les résultats montrent également que l'association vitamine D et calcium entraînent une réduction du risque de fracture de la hanche (neuf essais, 49853 participants; RR 0,84, intervalle de confiance (IC) à 95% 0,74 à 0,96; valeur P 0,01). Dans les populations à faible risque, qui ont en moyenne huit fractures de la hanche pour 1000 par an, cela équivaut à une fracture de la hanche de moins pour 1000 adultes par an (IC à 95% 0 à 2). Dans les populations à haut risque qui ont environ 54 fractures de la hanche pour 1000 par an, cela équivaut à neuf fractures de la hanche de moins pour 1000 adultes par an (IC 95% 2 à 14).

Donc l'association vitamine D et calcium réduiraient de manière significative l'incidence de nouvelles fractures de tout type (10 essais, 49 976 participants; RR 0,95, IC à 95% 0,90 à 0,99).

En termes de résultats d'effets indésirables: L'hypercalcémie, généralement bénigne (2,6 à 2,8 mmol / L), était plus fréquente chez les personnes recevant de la vitamine D ou un analogue, avec ou sans calcium (21 essais, 17124 participants, RR 2,28, IC à 95% 1,57 à 3,31), en particulier pour le calcitriol (quatre essais, 988 participants, RR 4,41, IC à 95% 2,14 à 9,09), que chez les personnes recevant un placebo ou un témoin.

Il y avait également une légère augmentation du risque de symptômes gastro-intestinaux (15 essais, 47 761 participants, RR 1,04, IC 95% 1,00 à 1,08), en particulier pour le calcium + la vitamine D (quatre essais, 40 524 participants, RR 1,05, IC 95% 1,01 à 1,09).

Cette revue a révélé qu'il n'y avait pas de risque accru de décès dû à la prise de calcium et de vitamine D

Ainsi nous pouvons conclure de cette étude que la vitamine D seule est peu susceptible de prévenir les fractures dans les doses et les formulations testées jusqu'à présent chez les personnes âgées, mais lorsqu'elle est associée au calcium, elle peut prévenir tout risque de fracture.

- La deuxième étude est une méta-analyse en réseau (NMA pour network meta-analyses) cumulative dont le but est d'inclure l'ensemble des traitements disponibles, de comparer les traitements deux à deux et de mettre à jour la synthèse des résultats. Elle a été publiée en février 2020 et compare les prescriptions médicales pour l'ostéoporose post-ménopausique aux USA. (45)

Méthode : Pour cela, les chercheurs ont utilisé divers outils épidémiologiques (Medline, Embase, Cochrane, Scopus) afin de récupérer les résultats de nombreux essais contrôlés randomisés

Ils ont également utilisé le Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) pour analyser les données de prescription de 1996 à 2015.

« Le Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) est un ensemble d'enquêtes à grande échelle sur les familles et les individus, leurs prestataires médicaux et les employeurs à travers les États-Unis. MEPS est la source la plus complète de données sur le coût et l'utilisation des soins de santé et de la couverture d'assurance maladie. » (47)

Résultats : Ils ont analysé les données de 1995, 2000, 2005, 2010 et 2015 en choisissant la fracture de la hanche comme résultat principal des NMA cumulatives.

Ils ont inclus 51 essais, 17 lignes directrices et 5099 patients atteints d'ostéoporose post-ménopausique du MEPS.

Le bisphosphonate, y compris l'alendronate, et la combinaison de vitamine D et de calcium (vDCa) étaient systématiquement recommandables du point de vue de l'efficacité dans les NMA et recommandées dans les lignes directrices. L'alendronate était le médicament le plus prescrit (plus de 30% au cours de la période d'observation); cependant, le vDCa était rarement prescrit. La proportion maximale était de 5,3% de 2011 à 2015.

Conclusions : Dans cette étude nous voyons que les chercheurs nous montrent une efficacité reconnue sur l'ostéoporose, bien que l'association vitamine D et calcium ne soit pas souvent prescrite aux USA.

Ces deux études nous démontrent l'effet antifracturaire de la vitamine D et son effet préventif et curatif sur l'ostéoporose, notamment lorsque celle-ci est associée au calcium.

L'effet antifracturaire peut être constaté dans des études où les doses administrées de vitamine D sont d'au moins 800 UI/j avec une bonne adhésion au traitement et associé avec du calcium (1 000 mg/j) qui permettent d'obtenir une concentration sérique de l'ordre de 30 ng/mL (75 nmol/L). (23)

Il est également recommandé de doser la concentration sérique de calcidiol (25(OH)D) lors de la prise en charge d'un sujet ostéoporotique et de contrôler ce taux environ 1 à 2 mois après le début de la supplémentation afin de vérifier si nous avons atteint le taux recommandé. Une fois cette valeur atteinte, la supplémentation doit être poursuivie sans nécessité de contrôler régulièrement la concentration. Ceci s'explique par le fait que la supplémentation en vitamine D est en général très bien tolérée et ne possède que très peu de toxicité connue, comme nous allons en parler en suivant.

2. Effets extra-squelettiques (23)

- **Effets musculaires** :(23)

Des études montrent que pour les sujets âgés de plus de 60ans, il existe une diminution de la fonction musculaire chez ceux qui ont également une concentration sérique en vitamine D inférieure à 40 ng/mL.

Dans la littérature nous pouvons aussi retrouver d'autres études qui analysent les risques de chutes et les carence en vitamine D associées. Ils retrouvent que chez des hommes et femmes ayant subi une chute, la prévalence de la carence en vitamine D (<20 ng/mL) est de 40%.

Une méta-analyse rassemblant un total de 1237 patients a permis de montrer que la vitamine D diminuerait de 22% les risques de chutes. Des études avec injections de vitamine D ont également été faites, les résultats démontrés sont une amélioration significative à 6 mois sur les tests d'équilibre et du temps de réaction mais sans effet sur la force musculaire.

Tous ces résultats nous donnent la conclusion suivante :

Chez les patients carencés, l'action de la vitamine D passe d'abord par une correction des troubles posturaux et par l'amélioration de l'équilibre plus que par un effet sur la force musculaire elle-même, ce qui lui confère le rôle d'un acteur pour la prévention du risque de chute chez la personne âgée de plus de 60ans.

- **Effet immunomodulateur** :(23,48–50)

La 1,25(OH)₂D agit sur les lymphocytes, notamment en inhibant la prolifération des LT CD4 Th1 (qui sont retrouvés dans les réponses immunitaires), en modifiant la sécrétion de certaines cytokines telles que l'IL-2 et INF-γ qui vont être diminuées (induisant la diminution de l'inflammation), et l'IL-5 et l'IL-10 qui vont être augmentées (voie des Th2).

De plus elle va inhiber la production d'IL-16 qui a un rôle important dans la stimulation des lymphocytes Th17, impliqués dans les réactions auto-immunes.

Cela nous permet de supposer que la vitamine D aurait un effet positif dans les maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde et permettrait de diminuer la fréquence des poussées en ayant une activité anti-inflammatoire.

De plus, la vitamine D active de manière importante la réponse immunitaire, elle favorise la sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B, contribue lors de la différenciation des macrophages et bloque la différenciation des cellules dendritiques.

Elle aurait également un effet anti-infectieux. En effet, elle aurait la capacité de réguler l'expression du gène d'un peptide antimicrobien appelé la cathélicidine.

Pour finir, il semble exister une corrélation négative entre les concentrations d'IgE et de vitamine D ainsi qu'une relation positive entre la vitamine D et la fonction pulmonaire chez les enfants et les adolescents asthmatiques.

Dans cette population, la carence en vitamine D est associée à une utilisation plus élevée de corticostéroïdes inhalés. Une supplémentation de cette vitamine D pourrait potentiellement augmenter la réponse thérapeutique de ces traitements.

Concernant l'actualité et la crise Covid-19, l'Académie Nationale de Médecine a publié le 22 mai 2020 un communiqué pour rappeler les effets immunomodulateurs de la vitamine D et nous mentionner qu'il existerait une corrélation significative entre un faible taux sérique de vitamine D et une mortalité élevée par la Covid-19.(51)

Selon l'Académie Nationale de Médecine, la suppression des cytokines pro-inflammatoires par cette vitamine aurait un effet bénéfique sur le syndrome de détresse respiratoire aiguë de cette infection. Ainsi, la vitamine D ne serait pas un traitement préventif ou curatif, car elle n'agit pas directement sur ce virus, mais elle serait néanmoins un adjuvant essentiel au traitement des complications du Covid-19.

- **Effets sur les cancers** :(52–55)

Des études nous montreraient qu'il existe un lien entre une concentration élevée de calcitriol et une réduction de fréquence de tous cancers confondus (excepté le mélanome) et de mortalité liée au cancer. Dans ces articles, la vitamine D a des effets à une concentration supérieure à 20 ng/mL (50 nmol/L).

Premièrement, une étude de 2005 (54) a recensé 63 articles trouvés sur le site Pubmed, ce sont des études observationnelles sur le statut en vitamine D par rapport au risque de cancer, dont 30 articles sur le cancer du côlon, 13 sur celui du sein, 26 concernant le cancer de la prostate et 7 du cancer de l'ovaire. La conclusion qui a été faite par les auteurs est que la majorité des études ont trouvé une relation protectrice entre un statut suffisant en vitamine D et un risque plus faible de déclarer un cancer.

Ils ont constaté qu'une prévalence élevée de carence en vitamine D, combinée à la découverte de risques accrus de certains types de cancer chez ces personnes déficientes, suggère que la carence en vitamine D pourrait être responsable de plusieurs milliers de décès prématurés par an dû à ces divers cancers.

Cette découverte a suscité au regard de la communauté scientifique un regain d'intérêt pour la vitamine D qui pourrait réduire l'incidence du cancer et de la mortalité à faible coût, avec peu ou pas d'effets indésirables en améliorant par supplémentation le statut en vitamine D.(54)

En 2019, J. Manson (56) publie son étude VITAL (VITamin D and omegaA-3 triaL) qui correspond à un essai randomisé ayant duré 5,3 ans. Au cours de cette étude, deux groupes étudiés, un prenant un placebo et un autre sous prise quotidienne de vitamine D à 2000µg. Au cours de cette étude, il n'a été démontré qu'aucune différence significative entre les deux groupes n'a été observée en ce qui concerne l'incidence du cancer du sein, de la prostate ou colorectal, mais les auteurs soutiennent cependant que la vitamine D peut diminuer le caractère invasif des tumeurs et la propension à métastaser, entraînant une réduction du taux de mortalité par cancer.

Plus récemment, une étude de janvier 2020 de Grant (53) a passé en revue les découvertes épidémiologiques récentes concernant la dose ou l'exposition aux ultraviolets B (UVB), les concentrations sériques de 25(OH)D, la supplémentation en vitamine D pour l'incidence, les taux de survie et de mortalité du cancer du sein, pulmonaire, colorectal et de la prostate.

Les auteurs nous détaillent différents types d'études. Tout d'abord les études prospectives soutiennent fortement le rôle de la vitamine D dans la réduction du risque de cancer colorectal et pulmonaire. Cependant, ils offrent peu de soutien pour le rôle de la vitamine D dans la réduction du risque de cancer du sein. Les raisons de cette différence sont que les concentrations de 25(OH)D varient avec le temps et que le cancer du sein peut se développer rapidement.

Pour répondre à cette incertitude, il y a eu des études cas-témoins de la concentration de 25(OH)D à peu près au moment du diagnostic pour évaluer le rôle de la vitamine D dans la réduction du risque de cancer du sein. Les résultats concordent avec ceux d'une étude observationnelle utilisant des données regroupées provenant de deux essais cliniques, et d'une étude observationnelle dans laquelle la concentration sérique de 25(OH)D a été mesurée tous les 6 mois dans lesquels il n'y a pas de relation entre la vitamine D et la réduction du cancer du sein. Seulement ces résultats furent critiqués au motif que le cancer peut affecter la concentration sérique de 25(OH)D.

Des articles ont étudié cette hypothèse selon laquelle le cancer non diagnostiqué affecte la concentration sérique de 25(OH)D, et elle semble invalide, ce qui soutient l'utilisation d'études cas-témoins pour déterminer la relation entre la concentration de 25(OH)D et l'incidence du cancer.

Cependant, contrairement à l'étude de 2005, une concentration sérique plus élevée de 25(OH)D ainsi qu'une forte exposition au UVB sont associés à un risque accru d'incidence du cancer de la prostate. La raison serait que la vitamine D augmente l'absorption du calcium alimentaire, et nous savons que le calcium est un facteur de risque de cancer de la prostate.

La conclusion de cette étude est que dans l'ensemble, l'exposition raisonnable aux UVB et des concentrations plus élevées de 25(OH)D semblent associées à une diminution d'incidence du cancer et de la mortalité, à quelques exceptions près.

En conclusion de ces trois articles, ces résultats peuvent nous suggérer que la vitamine D semble conférer une plus grande protection contre la mortalité due au cancer que contre le développement initial d'un cancer, mais beaucoup de contradictions sont présentes selon les articles lus. Nous ne pouvons pas affirmer complètement de l'efficacité de la vitamine D dans cette indication.

Mécanismes théoriques des effets de la vitamine D sur les cancers :(54,55)

L'incidence de nombreux types de cancer semble diminuée par le calcitriol puisque celui-ci régule plusieurs voies de signalisation impliquées notamment dans la prolifération, l'apoptose, la différenciation, l'inflammation, l'invasion, l'angiogenèse et les métastases.

En effet, il inhiberait l'angiogenèse tumorale en stimulant l'adhésion mutuelle des cellules et en améliorant la communication intercellulaire par les jonctions lacunaires. Les jonctions lacunaires « sont des jonctions intercellulaires mettant en relation le cytoplasme de deux cellules voisines ». (57)

Toutes ces actions permettent de renforcer le contact physique étroit avec les cellules adjacentes, cela induit une inhibition de contact et permet donc de limiter la croissance du cancer.

Le calcitriol améliore également la libération pulsatile de calcium à partir des réserves intracellulaires, dont le réticulum endoplasmique, ce qui induit une différenciation terminale et une apoptose des cellules.

Des découvertes récentes indiquent que le calcitriol régulerait également l'expression des microARN et pourrait affecter la biologie des cellules souches cancéreuses.

- **Risque cardiovasculaire** :(23,56)

L'étude VITAL de J.Manson (56) nous montre qu'au cours des 5 années de suivi des deux groupes vitamine D et placebo, le nombre d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et décès d'origine cardiovasculaire) est sensiblement le même.

Il a été observé un manque de bénéfice dû à la supplémentation en vitamine D, même à des doses modérées ou élevées, et cela se retrouve dans des essais précédents.

Ainsi, le taux de maladies cardiovasculaires n'étant pas plus faible chez les participants ayant reçu une administration mensuelle de vitamine D à forte dose que chez ceux ayant reçu un placebo, nous pouvons en déduire que la vitamine D n'induit aucun changement significatif des taux d'événements cardiovasculaires majeurs ou de décès, quelle qu'en soit la cause.

En conclusion, et en accord avec les autres résultats, l'étude de J. Manson (États-Unis) - The VITamin D and omegA-3 triaL (VITAL) démontrent qu'une supplémentation quotidienne en vitamine D à forte dose pendant 5 ans chez des adultes initialement en bonne santé aux États-Unis n'a pas réduit l'incidence du cancer ou des événements cardiovasculaires majeurs. Il est donc légitime de se demander si la vitamine D est vraiment utile chez les personnes âgées pour ces deux indications.

C. Toxicité de la vitamine D(23,54,58)

L'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare. Elle a été observée pour des concentrations sérique de 25(OH)D supérieures à 150 ng/mL (374 nmol/L).

Elle peut être observée quelle que soit la nature de la vitamine D utilisée. La toxicité de la vitamine D est principalement liée à l'hypercalcémie qu'elle induit.

Il a été montré dans la littérature qu'une toxicité liée à la synthèse cutanée n'existe pas.

Il faut savoir que l'administration d'assez grosses quantités de vitamine D chez les adultes n'a pas ou peu d'effets secondaires. En effet, des études ont essayé différentes posologies de prise de cholécalférol : 10 000 UI/j de cholécalférol pendant 5 mois ; 100 000 UI tous les 4 mois pendant 5ans ; 4 000 UI/j pendant 3 mois et 50 000 UI/j pendant 2 mois.

Et nous voyons que malgré ces dosages élevés dans ces études, il n'y a eu aucun effets secondaires ou toxicité qui sont apparus. L'utilisation de vitamine D dans la population étant importante depuis peu de temps, nous n'avons pas assez de recul nécessaire, il n'existe pas de données sur la tolérance d'administration de la vitamine D pendant plus de 5 ans.

En revanche, lorsqu'on s'intéresse à la population pédiatrique nous retrouvons des cas d'intoxications. Par exemple, un bilan des surdosages accidentels survenus chez les enfants de la naissance à 6 mois a été fait en Irlande. Quatre enfants ont atteint et six ont dépassé la dose maximale tolérable de 1 000 UI/j. Ils ont été hospitalisés afin de surveiller leur calcémie.

En République Tchèque, un surdosage accidentel par la vitamine D a été étudié chez les enfants allant de la naissance à 3 ans.

Ces surdosages furent induits dans la majorité des cas par une erreur de dosage lors de l'administration. Au cours de cette étude, vingt-deux enfants ont été hospitalisés pendant 2 jours, dont neuf enfants d'âge supérieur à 1 an qui ont ingéré en une fois environ 100 000 UI contenues dans un flacon.

Une hypercalcémie a été observée chez 5 parmi les 27 ayant eu au moins une mesure de la calcémie. Les calcémies pathologiques allaient de 2,7 à 2,95 mmol/L. Aucun symptôme clinique n'a été observé même chez les enfants présentant une hypercalcémie.

La littérature nous montre qu'il existe tout de même une forte toxicité aiguë liée à l'administration prolongée de fortes doses de vitamine D, supérieure à 150 000 UI, marquée par :

- des signes neurologiques : céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance ;
- des signes digestifs : nausées, vomissements ;
- des signes urinaires : polyurie, polydipsie, déshydratation, lithiases calciques rénales, calcifications tissulaires, en particulier rénale et vasculaire ;
- des signes rénaux : insuffisance rénale avec néphrocalcinose pas toujours réversible;
- des signes cardiovasculaires : hypertension artérielle ;
- des signes biologiques : hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie, insuffisance rénale.

Concernant les intoxications chroniques, les signes cliniques comprennent :

- troubles digestifs, céphalées, hypertension intracrânienne ;
- hyperostose corticale des os longs et soudure précoce épiphysaire.

Lors des intoxications chroniques, le diagnostic est généralement clinique, avec la constatation de gonflements sous-cutanés sensibles ou douloureux au niveau des extrémités des membres. Nous retrouvons sur l'imagerie par radiographie un épaississement périosté diaphysaire au niveau de l'ulna, de la fibula, des clavicules et des côtes.

Le traitement passe par l'arrêt de l'administration de vitamine D, la réduction temporaire des apports calciques, l'augmentation de la diurèse et des boissons abondantes.

Il est également possible de traiter l'hypercalcémie par de nombreux moyens: perfusion de sulfate de sodium, de phosphate inorganique ou de furosémide. La corticothérapie peut aussi être utilisée car elle diminue l'absorption intestinale de calcium.

Des hypercalcémies marquées (130 à 160 mg/L) ont été corrigées sous calcitonine. Une réhydratation est utile en cas de syndrome polyurique.

Concernant l'exposition professionnelle à la vitamine D, un cas d'hypercalcémie prolongée a déjà été rapporté.

Même si le foie métabolise cette vitamine, l'insuffisance hépatique n'est pas une contre-indication à la supplémentation en vitamine D.

D. A l'officine (31,59–61)

Les médicaments contenant de la vitamine D présentent différents dosages : de 200 à 1500 UI par jour. La forme galénique permet une adaptation des posologies selon l'individu. Certaines présentations sont des flacons qui délivrent des gouttes, d'autres sont des ampoules qui permettent l'administration en une fois de fortes doses de vitamine D3. Ces ampoules ont une praticité qui permet d'améliorer l'observance : la supplémentation n'est pas journalière, mais annuelle, trimestrielle ou mensuelle.

Les spécialités contenant de la vitamine D sont peu coûteuses et facilement accessibles, mais certaines sont listées, donc délivrées uniquement sur prescription médicale. La plupart sont remboursées par la sécurité sociale lorsqu'elles figurent sur une ordonnance.

Le contenu des gouttes en flacon peut être pris pur dans une petite cuillère ou mélangé dans un aliment liquide ou semi-liquide.

Le contenu de l'ampoule peut être administré pur ou dilué dans un peu d'eau (un léger trouble peut apparaître), un peu de jus d'orange ou le lait d'un biberon, au cours d'un repas.

Cet apport en vitamine est utilisé en prophylaxie afin de palier à un rachitisme vitaminoprive chez les nourrissons et les jeunes enfants en raison d'une exposition insuffisante au soleil et à la faible teneur des aliments en vitamine D.

Il est aussi utilisé afin de prévenir ou de corriger une carence vitaminique chez le grand enfant, l'adolescent, l'adulte et le sujet âgé.

Les posologies retrouvées à l'officine :

- **Chez tous les nourrissons et les jeunes enfants :**

Le lait maternel est pauvre en vitamine D, il est donc recommandé d'administrer à l'enfant allaité une dose journalière de 1000 à 1200 UI durant toute la durée de l'allaitement. Les laits infantiles contiennent en moyenne 400 UI/L de vitamine D, les enfants non allaités ont de ce fait besoin d'une supplémentation médicamenteuse moins importante, un complément de 600 à 800 UI/j suffit. Il sera administré quotidiennement sous forme de gouttes : 2 à 3 pour les enfants non allaités et 4 à 5 gouttes pour les enfants allaités.

- **Chez le grand enfant et l'adolescent**

La société française de pédiatrie recommande une supplémentation uniquement en hiver des enfants de 18 mois à 18 ans. Elle estime que la synthèse cutanée est suffisante des mois de mai à octobre en France pour couvrir les besoins. Prise d'une ampoule tous les trois mois pendant la période hivernale.

- **Chez la femme enceinte**

La concentration sérique en 25(OH)D diminue significativement en fin de grossesse. Or, celle du fœtus est corrélée à celle de la mère. Afin d'obtenir un statut vitaminique satisfaisant chez l'enfant, et éviter tout risque de rachitisme, la société française de pédiatrie a émis une recommandation de supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte. Elle consiste simplement à administrer une ampoule en prise unique de 80 000 ou 100 000 UI de vitamine D vers le 6^e – 7^e mois de grossesse.

- **Chez l'adulte et le sujet âgé**

Une ampoule tous les 3 mois en période de faible ensoleillement.

S'il y a une carence, une à deux ampoules par mois selon l'intensité de la carence jusqu'au retour à la normale de la calcémie et de la phosphorémie, en surveillant la calciurie afin d'éviter un surdosage, puis traitement prophylactique selon le schéma ci-dessus.

Concernant les précautions particulières de conservation, il faut conserver le flacon ou l'ampoule à une température ne dépassant pas 25°C dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière, et ne pas mettre au réfrigérateur.

Les spécialités utilisées dans la supplémentation en vitamine D sont susceptibles de déclencher des effets indésirables très rares comme une hypersensibilité et des affections de la peau et des tissus sous-cutanés telles que prurit, érythèmes et éruptions cutanées.

II. Effets du soleil sur le psychisme (62–74)

A. La lumière et le moral

Pendant la période hivernale, qui s'étend de la fin du mois d'octobre au mois de mars, la luminosité naturelle journalière est nettement diminuée par rapport au reste de l'année.

C'est lors de cette période qu'apparaît un trouble bien connu : la dépression saisonnière, ou **trouble affectif saisonnier (TAS)**.

Le trouble affectif saisonnier est un état dépressif majeur lié au changement de saison et plus précisément au manque de lumière naturelle durant les saisons automne / hiver.

Le diagnostic ne peut être posé qu'après répétition à l'identique des symptômes pendant au moins deux années consécutives au cours de cette période.

Cette dépression est à distinguer du blues hivernal. Ce dernier est un trouble saisonnier passager avec des symptômes légers tels qu'une perte de tonus, des envies de sucré, et des changements d'humeur.

Pour la dépression saisonnière, les symptômes sont plus sévères et peuvent être comparables pour certains à la dépression «conventionnelle». On décrit une tristesse ressentie notamment le matin, des troubles de l'humeur (irritabilité, trouble émotionnel, repli sur soi...), des troubles de la concentration et un stress important, une fatigue chronique et intense avec des troubles du sommeil, une perte d'énergie, des variations de poids avec une boulimie et une attirance pour les produits sucrés, et même parfois des idées noires.

C'est une pathologie qui n'est pas toujours prise au sérieux malgré l'impact physique et psychique sur la vie affective et professionnelle qu'elle génère pour les personnes touchées.

En 1984, le Dr Norman E. Rosenthal, psychiatre et chercheur au National Institute of Mental Health, a été le premier à démontrer le lien entre la lumière et les différents troubles survenant en période hivernale.

Il déclare en 2008 qu'aux États-Unis dans les climats nordiques, 6% de la population américaine est affectée par le TAS sous sa forme la plus marquée, et 14% de la population adulte souffre d'une forme de blues hivernal.

Bien sûr la saisonnalité affecte les gens partout dans le monde. Par exemple, dans les pays au nord de l'Europe, notamment en Norvège, la prévalence du TAS à Oslo a été rapportée à 14%, contre 4,7% à New York.

En France, il y a 1 personne sur 10 qui serait touchée par la dépression saisonnière, avec des inégalités géographiques. Les personnes habitant les régions du nord, qui sortent peu ou qui travaillent à l'abri de la lumière ainsi que les femmes semblent être les plus prédisposées à cette dépression.

Une vaste étude publiée fin 2017 et concernant plus de 150 000 personnes a confirmé le constat que les femmes sont les plus touchées par cette dépression. (64)

Pour la petite histoire, les populations inuites, qui habitent les régions arctiques et sont donc soumises à la nuit polaire pendant plusieurs semaines, ne semblent pas affectées de la même façon que les Européens ou les habitants de l'Amérique du Nord. Deux hypothèses différentes sont avancées, soit leur organisme se serait adapté au manque de lumière au fil des siècles, soit leur consommation régulière de poissons gras (riches en oméga-3) leur assurerait un bon fonctionnement cérébral en dépit du manque de lumière.

Causes du TAS :

Le Dr Norman E. Rosenthal a démontré au cours de ses recherches que la baisse de luminosité induisait des modifications hormonales, notamment une élévation anormale de la production de la mélatonine au cours de la journée.

Nous savons qu'en temps normal cette hormone, aussi appelée hormone du sommeil, est « sécrétée le soir peu après la tombée de la nuit et est à son maximum entre 2 et 4 heures du matin et diminue durant la seconde moitié de la nuit. La mélatonine participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme jour-nuit. » (75)

En hiver, il est donc possible d'avoir un dérèglement de l'horloge biologique.

De plus, la diminution de la luminosité entraîne une baisse de la production de la sérotonine. La sérotonine est un neurotransmetteur synthétisé à partir d'un acide aminé essentiel qui est le tryptophane (apporté exclusivement par l'alimentation).

Elle est « impliquée dans la régulation de nombreuses fonctions telles que le cycle veille-sommeil, l'humeur, la douleur, l'anxiété, les comportements alimentaires et sexuels, et les mécanismes d'inflammation », et elle aurait une influence sur la mémoire et l'apprentissage.(76)

Nous comprenons ainsi que le dérèglement de la production de ces deux hormones est responsable des principaux symptômes de la dépression saisonnière.

A contrario, des études montrent qu'une bonne exposition à la lumière du soleil aurait un effet bénéfique sur notre humeur, nous « rendrait heureux » et permettrait ainsi de positiver nos interactions sociales.(71)

Traitement du TAS : (63,77–81)

Les principaux traitements du trouble affectif saisonnier sont la lumphothérapie, la psychothérapie et les médicaments anxiolytiques et antidépresseurs.

La lumphothérapie est le traitement de première intention pour la dépression saisonnière et les troubles du rythme circadien qui régit notre horloge interne.

Comment cela fonctionne-t-il ?

Il s'agit d'une lampe qui produit une lumière artificielle reproduisant la lumière naturelle du soleil.

Le principe est de s'exposer tous les matins au réveil à cette lampe d'éclairage 10 000 lux pendant 30 minutes afin de synchroniser l'horloge biologique.

« Le lux est une unité de mesure de l'éclairage lumineux (symbole lx). Il caractérise le flux lumineux reçu uniformément par unité de surface (mètre carré).»(82)

Lors de cette exposition, les cellules photoréceptrices de la rétine (cellules ganglionnaires à mélanopsine, les cônes et les bâtonnets) vont capter la lumière et transférer un message nerveux aux deux noyaux suprachiasmatiques par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur : le glutamate. (figure 13 et 14).

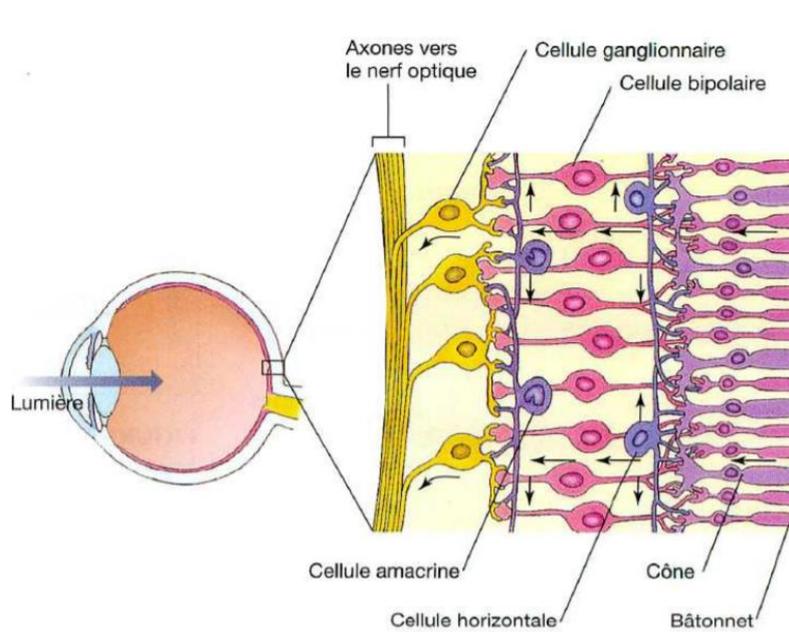


Figure 13: Structure de la rétine (83)

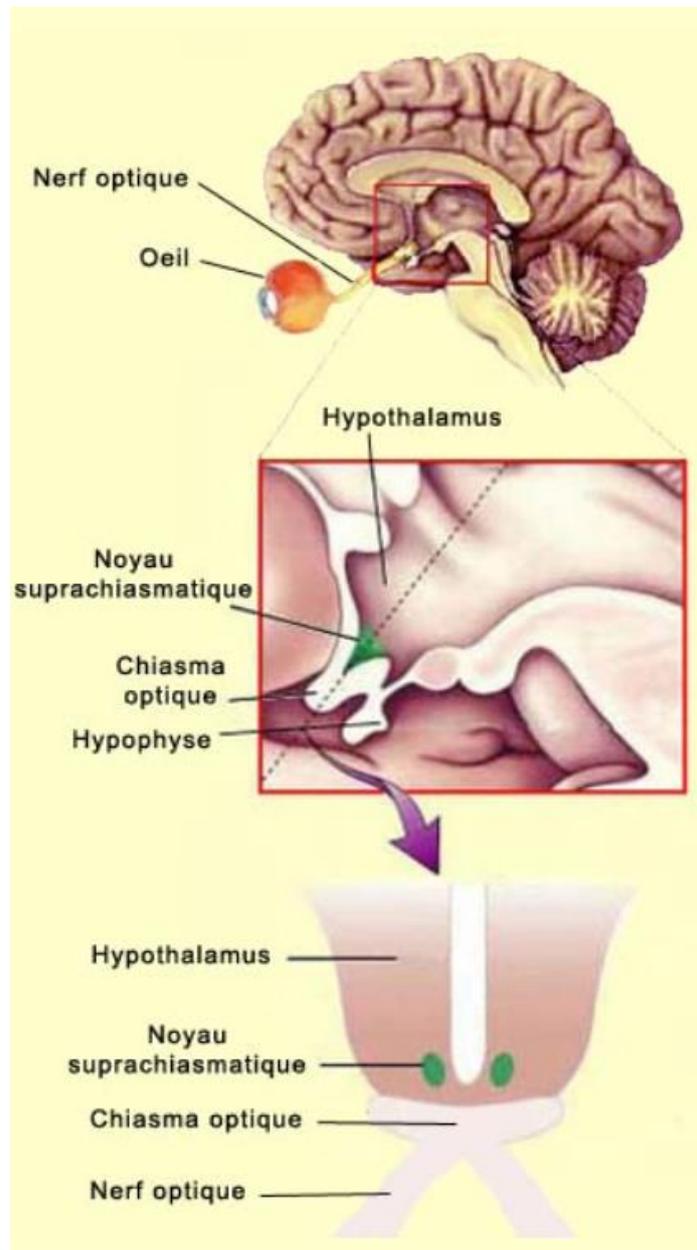


Figure 14: Les noyaux suprachiasmatiques à la base de l'hypothalamus (84)

Ces noyaux suprachiasmatiques reçoivent les prolongements du nerf optique, qui leur indiquent le niveau d'intensité lumineuse, et contiennent chacun environ 10 000 neurones qui vont pouvoir ainsi se resynchroniser quotidiennement avec la lumière. Ainsi l'horloge biologique est à nouveau réglée et la sécrétion de la mélatonine par la glande pinéale au cours de la journée est inhibée. (figure 15)

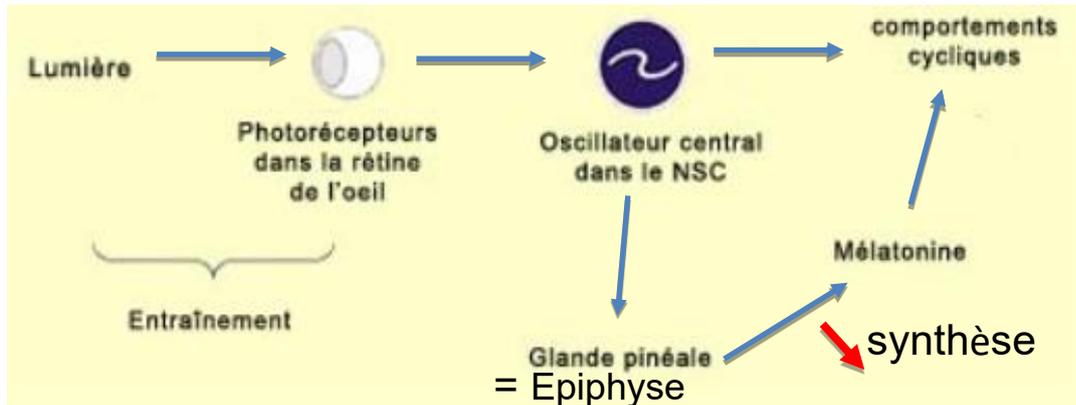


Figure 15: Mise en place du rythme circadien (84)

Cette thérapie est utilisée chez 60 à 80% des personnes souffrant de trouble affectif saisonnier. C'est un traitement simple, efficace chez près de 75% des patients qui ressentent des effets positifs au bout de 2 à 4 jours, et dépourvu en général d'effets secondaires.

Quelques effets indésirables peuvent être ressentis en début de traitement, car le cerveau doit gérer une quantité de lumière plus importante qu'à l'accoutumée, tels que : maux de tête, fatigue et sécheresse oculaire, nausées.

De plus, malgré que la luminothérapie soit une médecine douce et non invasive, elle est contre-indiquée chez les patients ayant une rétinopathie, une DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge) ou un glaucome.

La cure de luminothérapie débute généralement au mois d'octobre et dure en moyenne deux à trois semaines, mais elle peut être poursuivie à la demande jusqu'au mois de mars-avril lorsque les beaux jours reviennent.

Si les symptômes dépressifs ne sont pas résolus ou bien s'ils sont trop prononcés, des antidépresseurs en cure plus ou moins courtes et une psychothérapie pourront être prescrits.

Bien entendu, nous pourrions conseiller en plus du traitement une activité physique régulière ainsi que des sorties extérieures à la lumière du jour, même par temps couvert afin d'apporter un maximum de lumière.

B. Le sommeil (69)

Comme vu dans la sous-partie précédente, un manque de lumière peut causer un dérèglement de notre horloge biologique. Cette horloge impose à notre organisme un cycle de 24 heures, aussi appelé rythme circadien.

La synchronisation de cette horloge se fait quotidiennement grâce à la lumière et un dérèglement du rythme circadien peut avoir des conséquences sur la qualité du sommeil ainsi que sur le métabolisme (notamment la température corporelle et la production d'hormone), les troubles cardiovasculaires ou le système immunitaire, en plus des troubles psychiques vu précédemment.

Pour le sommeil, l'hormone la plus important est la mélatonine. C'est une hormone dont la sécrétion est typiquement circadienne, c'est-à-dire qu'elle augmente le soir lorsque le soleil se couche, contribuant ainsi à nous endormir, elle atteint un pic aux alentours de 2 à 4 heures du matin puis sa concentration diminue jusqu'à devenir quasiment nulle le matin juste après le réveil.

Afin de s'endormir facilement et d'éviter les insomnies, il est recommandé de ne pas s'exposer durant la soirée aux écrans qui sont de puissants désynchronisateurs. Ceci est expliqué par le fait que les cellules ganglionnaires à mélanopsine sont très sensibles à la lumière bleue, et une exposition le soir à cette lumière va retarder la production nocturne de mélatonine par la glande pinéale, et donc retarder l'endormissement.

Au contraire, une exposition à la lumière du soleil tôt le matin va avancer l'horloge biologique et va activer la sécrétion d'une hormone : le cortisol.

Cette hormone va avoir des effets importants sur le métabolisme, notamment sur la régulation de la glycémie et la pression artérielle, et va générer de l'énergie afin d'être actif au cours de la journée. Nous ne rentrerons pas dans les détails.

La cortisolémie est élevée le matin et elle diminue petit à petit jusqu'à atteindre le nadir en première partie de la nuit (point le plus bas).

Dans des conditions physiologiques normales, avec une exposition correcte à la lumière du soleil, les cycles de sécrétion de la mélatonine et du cortisol sont en opposition (voir figure 16) et cela permet un cycle éveil/ sommeil régulier et un sommeil réparateur.

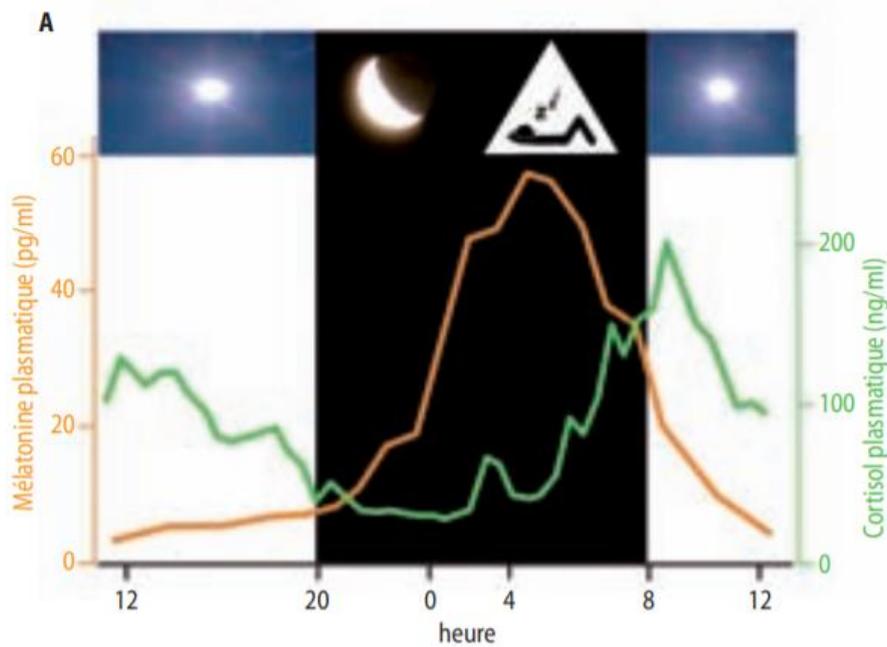


Figure 16: Variations circadiennes des taux plasmatiques de mélatonine et de cortisol en fonction de l'alternance jour/nuit en conditions physiologiques normales (85)

Dans les cas où nous travaillons de nuit, ou bien dans un bureau sans fenêtre, le cycle est perturbé et les cycles hormonaux vont varier. Dans ces cas-là, des troubles du sommeil et de l'humeur peuvent apparaître.

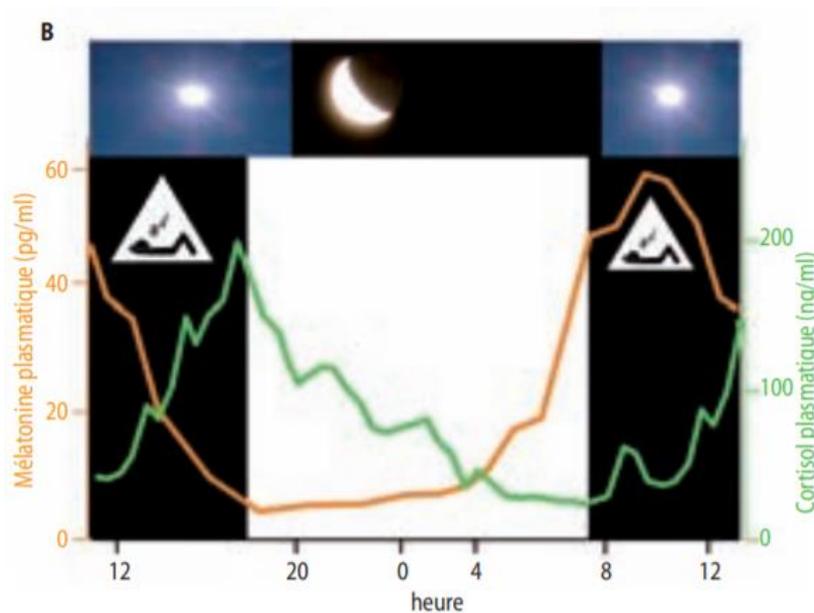


Figure 17: Variations circadiennes des taux plasmatiques de mélatonine et de cortisol chez les travailleurs de nuit (85)

Dans la figure 17, nous pouvons voir que les courbes de production de mélatonine et de cortisol chez les travailleurs de nuit sont complètement opposés par rapport au rythme physiologique. La mélatonine va être sécrétée selon le moment de se coucher, et ce même en pleine journée, et des troubles du sommeil peuvent apparaître.

C'est pourquoi nous pouvons conseiller pour ces personnes d'avoir une lumière au bureau (même principe que la luminothérapie) afin de réguler leur propre rythme, et d'éviter les lumières bleues une à deux heures avant d'aller se coucher afin de stimuler la production de mélatonine et de se protéger un maximum de la lumière du jour lorsqu'ils rentrent du travail.

III. Autres effets positifs des rayons UV : la photothérapie (86–90)

Le principe est de reproduire de façon artificielle le rayonnement solaire grâce à des tubes fluorescents qui produisent soit des UVA soit des UVB.

Il existe deux types de tubes : des tubes fluorescents qui émettent dans l' UVA et des tubes TL01 qui émettent une bande étroite dans l' UVB (entre 311 et 313 nm).

Ces derniers remplacent les tubes à UVB traditionnels qui émettaient à plus large spectre, car ils sont à la fois plus efficaces et mieux tolérés puisqu'ils ne provoquent pas de coups de soleil.

Ce sont des longs tubes (entre 1.20 et 1.50m) qui sont installés dans une cabine où le patient s'exposera nu avec une protection pour les yeux et les appareils génitaux, mais il existe également des modèles plus petits pour traiter des petites zones localisées.

Ce traitement est indiqué dans plusieurs pathologies cutanées telles que : le psoriasis, les lymphomes cutanés épidermotropes au stade précoce, la dermatite atopique notamment dans les formes étendues et rebelles, dans les photodermatoses, le but étant de rendre le patient tolérant aux rayons du soleil, ainsi que dans le vitiligo afin d'avoir une repigmentation plus ou moins importante.

De manière moins fréquente, nous pouvons aussi utiliser cette thérapie dans le traitement des lichens plans, de la pelade et du prurit chez l'insuffisant rénal.

Concernant la prise en charge, « tous les types de photothérapie sont des actes thérapeutiques inscrits à la nomenclature des actes médicaux et sont pris en charge par la Sécurité sociale sous condition d' une demande d' entente préalable. »(86)

Exemple pour le traitement du psoriasis :

Cette pathologie est la première indication de la photothérapie. Ce traitement a été mis en place suite à la découverte des effets bénéfiques qu'ont les rayonnements solaires sur le psoriasis. La photothérapie ne va être indiquée que pour les poussées étendues.

Il existe deux sous-types de photothérapies pour le traiter :

- **Puvathérapie** : c'est une photochimiothérapie, elle consiste en l'irradiation du corps par des rayons ultraviolets A (UVA) après la prise d'un médicament photosensibilisant tel que les psoralènes. C'est une thérapie efficace rapidement, il suffit de 20 séances de puvathérapie pour avoir un effet sur la poussée de psoriasis.

Les psoralènes sont des composés chimiques de la famille des furocoumarines qui est une famille de molécules photosensibilisantes. Ils vont permettre d'augmenter la sensibilité de la peau aux rayons UV et de renforcer leurs actions pour traiter des affections de la peau.

Ils vont s'insérer dans l'ADN, sans former de liaisons covalentes. Les rayons UVA vont activer les psoralènes qui vont former des liaisons covalentes intrabrin et interbrins (adduits). Il en découle une altération de l'ADN qui réduit ainsi la production de cellules épidermiques à l'origine des squames et donc la disparition plus ou moins totale des lésions dans certaines formes de psoriasis.

Avant de débuter cette thérapie, le dermatologue va devoir réaliser un bilan cutané, un examen ophtalmologique et un bilan sanguin peuvent également être prescrits.

Pour éviter le risque de développer une cataracte à long terme, le patient devra porter des lunettes-coques opaques pendant les séances.

Généralement, les séances vont être de 3 par semaine, espacées de 48 heures, et délivrant des doses d'UVA progressivement croissantes.

Le médicament utilisé dans cette thérapie a pour nom commercial MÉLADININE (la substance active est le méthoxsalène).

Les comprimés sont administrés en une seule prise et il est important de respecter un délai de 2 heures entre la prise du/des comprimés et la séance d'irradiation. De plus, durant les 12 heures suivant la prise de ce médicament, il est important de prévenir le patient qu'il doit se protéger des rayons du soleil en ne s'exposant pas, en appliquant un écran total sur toutes les parties découvertes de son corps, ainsi qu'en portant des lunettes de soleil filtrant les UVA et les UVB.

La méladinine est contre-indiquée dans le cas d'affections de la peau aggravées par le soleil (Lupus érythémateux) ; dans le cas d'un bronzage à visée esthétique ; chez les enfants et chez la femme enceinte, ou bien si présence de cataracte ou d'un antécédent de cancer cutané.

La forme solution sera préférée au comprimé si le patient présente une HTA, une insuffisance cardiaque, ou bien une insuffisance hépatique ou rénale, et elle sera réservée aux lésions limitées et faciles à protéger de toute surexposition au soleil.

Effets indésirables de ce médicament :

Dus à la substance active, le méthoxsalène : douleurs digestives et nausées qui peuvent être calmées par la prise concomitante de nourriture, notamment avec du lait.

Dus à la séance d'ultraviolets : brûlures plus ou moins graves si surdosage aux UV, démangeaisons et rougeurs cutanées notamment dans les 48 heures suivant l'exposition, réactions allergiques cutanées (appelés aussi lucites).

- **Rayons TL01** : ce traitement consiste en une irradiation de la peau par des rayons UVB à spectre étroit, sans prise au préalable de médicament photosensibilisant.

Comme pour la puvathérapie, un bilan cutané doit être réalisé avant le traitement, et le port de lunettes-coques opaques et d'un vêtement pour protéger la région génitale lors de la séance doit être également mis en place.

L'avantage de ce traitement est qu'il n'y a pas de précaution particulière à prendre suite à la séance, pas de précaution au niveau de l'exposition au soleil ou une obligation de porter des lunettes de soleil.

L'inconvénient est que ce traitement est moins rapide que le précédent, il faudra au moins 30 séances afin d'avoir un résultat satisfaisant.

Cette partie 2 nous montre que la lumière du soleil a de nombreux effets bénéfiques pour notre santé, aussi bien physique qu'au niveau de l'humeur et du sommeil, et elle peut même aider à traiter des pathologies dermatologiques. Néanmoins, à trop forte dose, ces mêmes rayons peuvent avoir des effets néfastes à plus ou moins long terme sur notre santé, et ce que nous allons retrouver dans les parties suivantes.

PARTIE 3: Les effets délétères du soleil sur la santé

Après avoir vu les effets positifs du soleil sur notre santé, il est logique de parler des effets négatifs des rayons solaires que nous allons voir dans cette partie 3.

I. Effet des rayons solaires sur les yeux (91–101)

L'œil est l'organe qui permet la vision, et ceci grâce à la lumière visible (longueur d'onde allant de 400 à 800 nm) nous permettant de contempler le monde autour de nous. Cette lumière est sans effets sur nos yeux, contrairement aux rayons ultraviolets considérés comme dangereux pour nos yeux.

En effet, l'exposition intense aux UV est susceptible de provoquer des lésions oculaires plus ou moins sérieuses.

Tout d'abord, regardons l'anatomie de l'œil afin de savoir quelles zones sont concernées par les différentes pathologies oculaires associées à l'exposition solaire (voir figure 18). Les éléments soulignés en rouge correspondent à ceux qui vont être impactés par les effets délétères des UV.

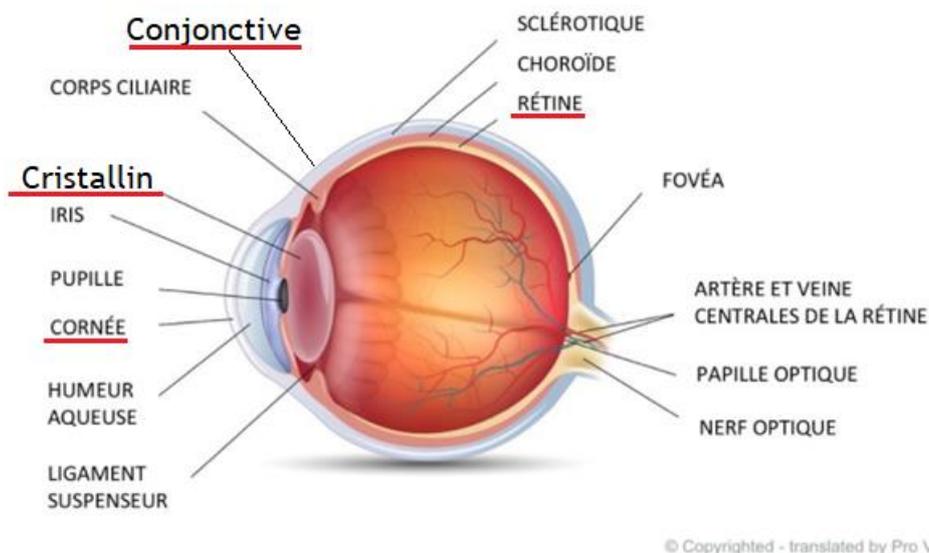


Figure 18: Anatomie de l'œil (97)

Nous nous rappelons avoir vu dans la partie 1 que le rayonnement UV augmente avec l'ensoleillement, mais également avec l'altitude et se réfléchit plus ou moins selon les surfaces qu'il rencontre.

C'est la raison pour laquelle les pathologies oculaires suivantes vont impacter majoritairement les personnes qui sont en altitude avec présence de neige, puisque rappelons que la neige reflète jusqu'à 80% des rayons UV. Il est donc primordial de prévenir les patients qui partent à la montagne pour les sports d'hiver de porter des lunettes de soleil, y compris chez les enfants.

A. Atteintes superficielles de l'œil : Conjonctivite et Photokératite (94–96,100)

La surface de l'œil est constituée par la conjonctive, une fine membrane transparente recouvrant la sclère c'est-à-dire le « blanc de l'œil », et la cornée, partie transparente de la face antérieure du globe oculaire recouvrant l'iris.

La *conjonctivite solaire* est une atteinte de la conjonctive qui, suite à une exposition non protégée aux UV, provoque une rougeur de l'œil qui devient sensible mais peu douloureux, nous pouvons aussi retrouver une sensation de grain de sable qui gêne et irrite.

Au contraire, une atteinte franchement douloureuse est plutôt signe d'une atteinte de la cornée, que nous appelons également *kératite* ou encore *photokératite*.

Cette atteinte est également appelée « cécité des neiges » ou « ophtalmie des neiges » car cela correspond à une surexposition au soleil, ou à un « coup de soleil des yeux ». Cela se produit en l'absence de protection, le plus souvent en milieu enneigé, avec une intensité des UV plus importante en altitude et une réverbération sur la neige. De plus, la sécheresse de l'air et le vent en majorent l'inconfort.

Dans ce cas, les UV vont provoquer des lésions de l'épithélium cornéen et nous retrouvons une baisse de vision temporaire et invalidante, des yeux rouges gonflés et qui démangent, des larmoiements, une difficulté et une douleur lors du clignement des yeux.

Ces symptômes apparaissent environ 4 heures après l'exposition et durent quelques jours, puis disparaissent spontanément avec la cornée qui va cicatriser sans séquelles.

Un médecin peut examiner l'œil et prescrire l'utilisation d'un collyre désinfectant ou d'une pommade cicatrisante à base de vitamine A permettant ainsi de prévenir les risques d'infections ainsi que d'améliorer les symptômes et accélérer la phase de régénération de la cornée. Il est également recommandé de rafraichir la zone avec des compresses imbibées d'eau froide, de ne pas frotter ni gratter afin de ne pas abimer d'avantage la cornée et il est possible de prendre des antidouleurs par voie orale.

Bien que ce soit une pathologie bénigne, nous devons toutefois garder à l'esprit qu'en cas d'expositions régulières et répétées, il y a une chance d'augmenter le risque de cancer, de vieillissement de l'œil ainsi qu'induire une sécheresse oculaire chronique ou bien favoriser une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

B. Atteintes internes de l'œil

1. Cataracte (92,101)

La cataracte est une pathologie du cristallin et est la première cause de cécité dans le monde.

Le cristallin est une lentille à l'intérieur de l'œil qui permet de concentrer les rayons lumineux sur la rétine, qui est une membrane comportant les cellules sensorielles de la vision. Ces cellules sont liées au nerf optique qui va transmettre les informations reçues au cerveau, nous permettant ainsi de voir ce qui nous entoure.

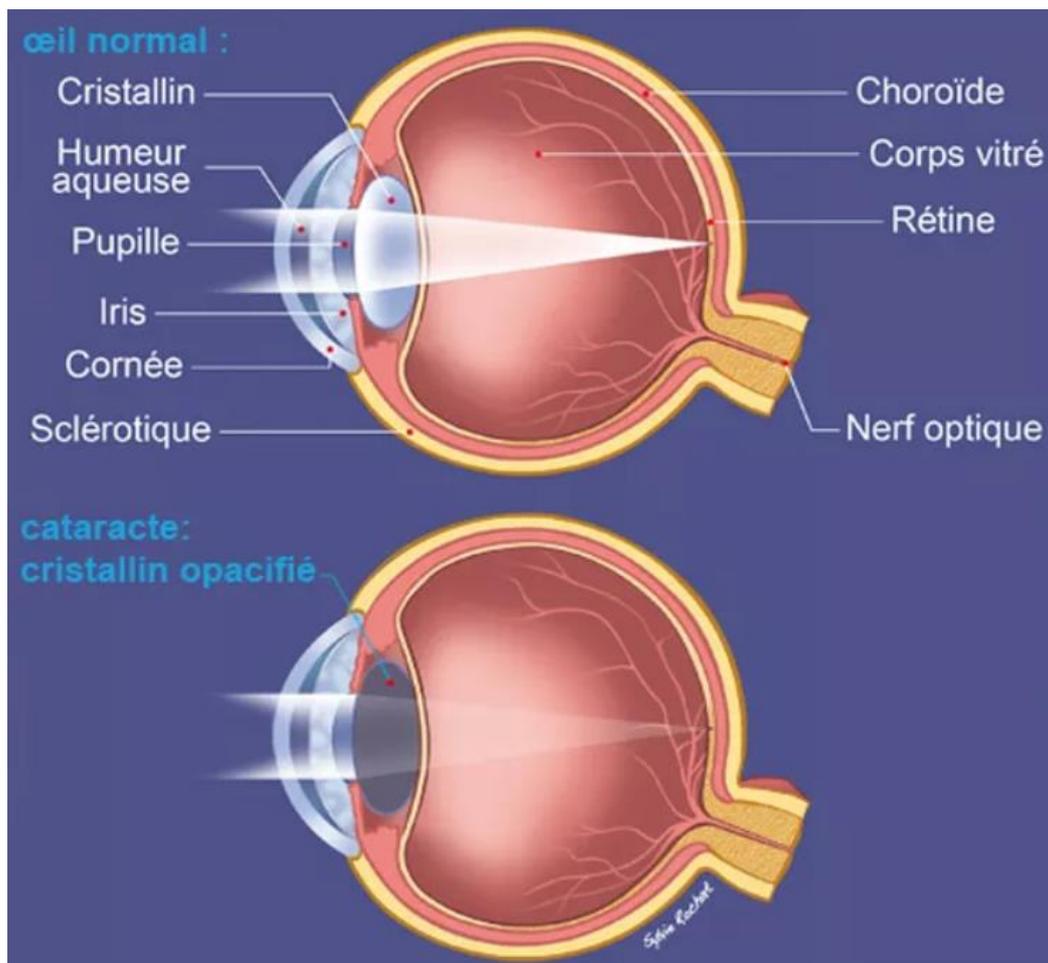


Figure 19: Différence œil normal et cataracte (93)

En cas de cataracte, progressivement le cristallin devient partiellement ou entièrement opaque et il ne peut plus assurer correctement sa fonction (figure 19).

Ainsi, au lieu d'être concentrée de manière précise sur la rétine, la lumière est diffractée et projetée dans plusieurs directions, ce qui a pour conséquence une détérioration de la vision avec une sensation de voile devant les yeux.

La cataracte est une conséquence normale du processus de vieillissement, elle touche l'ensemble des individus à des âges et à des degrés plus ou moins variés.

Cependant il existe des facteurs de risque autre que l'âge qui font que la cataracte va apparaître plus tôt dans la vie, et dans ces cas-là on la considère comme une maladie.

Ces facteurs de risques sont les suivants :

- L'exposition au rayonnement UV lors des activités extérieures sans protection va accélérer l'évolution d'une cataracte,
- La prise de médicaments au long court, notamment la cortisone,
- Des anomalies génétiques,
- Des traumatismes ayant touché directement ou indirectement le cristallin,
- Des maladies telles que l'uvéite (inflammation grave de l'œil) ou le diabète,

Le traitement est chirurgical et relativement simple. Il consiste à remplacer le cristallin opacifié par une lentille transparente (implant).

2. Lésions rétiniennes (96,97)

La cornée et le cristallin, qui sont les lentilles de l'œil, focalisent la lumière sur le centre de la rétine, appelée également la macula. Cette zone est très fragile et peut s'altérer selon les agressions subites, notamment les fortes expositions lumineuses.

C'est la raison pour laquelle nous devons conseiller d'éviter une surexposition solaire, notamment quand il y a la présence d'autres facteurs de risques locaux (aspect anormal du fond d'œil) ou généraux (âge avancé, tabac) comme une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

De plus, nous devons rester attentifs à la population pédiatrique pour laquelle le cristallin est très transparent et va laisser passer toutes les longueurs d'ondes lumineuses, notamment celles de fortes énergies, telles que les lumières bleues et les UV. Cela correspond à une absence de filtre naturel, le port d'une protection solaire adaptée lors de fortes expositions d'ensoleillement (à la plage ou à la montagne) est donc fortement recommandé chez les enfants.

Le risque est d'abimer la macula, et une telle brûlure peut induire une cicatrice maculaire qui altérera définitivement la vision.

Pour finir avec les brûlures rétiniennes par le soleil, il est important de mentionner les éclipses, qui doivent absolument être observées avec des protections adaptées. Il est essentiel de savoir que même des lunettes de classes 4 (cf infra) ne suffisent pas.

C. Lunettes de soleil (91,96,102–104)

Les lunettes de soleil sont la meilleure protection contre le rayonnement solaire, que ce soit pour des yeux fragiles ou non, il est conseillé d'en porter systématiquement pour éviter d'abîmer notre vision dans les lieux où la luminosité est trop forte.

Pour s'assurer de la fiabilité des lunettes que nous utilisons, il est préférable de s'assurer de l'apposition de façon visible, lisible et indélébile du marquage « CE », ainsi que de la présence de l'indice de protection permettant de connaître la capacité de filtration des rayons solaires par les verres.

Selon la norme EN ISO 12312-1:2013/AMD 1:2015, qui est actuellement en cours de révision et sera bientôt remplacée par la norme ISO/CD 12312-1, publiée par le groupe AFNOR et concernant les lunettes de soleil pour usage général, il existe cinq catégories classées selon une échelle allant de 0 à 4, selon le pourcentage croissant de lumière filtrée (figure 20):

- CATEGORIE 0

Ce sont des verres qui ne sont pas teintés, ils laissent passer entre 80 et 100 % de la lumière visible et n'absorbent pas du tout les UV. Ce sont généralement des verres de vue, des verres de lunettes de protection, ou des verres utilisés pour la pratique du sport en salle, généralement de couleur transparente. Ils ont pour seul intérêt de protéger du vent et de la poussière sans altérer la luminosité ambiante en plus d'un effet esthétique, ils n'ont aucun rôle de protection solaire.

- CATEGORIE 1

Ce sont des verres qui sont légèrement teintés. Ils laissent passer entre 43 et 80 % de la lumière. Ce sont généralement des verres dédiés à des conditions lumineuses faibles, qui ne protègent pas les yeux de l'exposition solaire, ou qui peuvent servir dans certaines teintes légères (jaune) pour augmenter les contrastes.

- CATEGORIE 2

Ce sont des verres qui sont teintés. Ils laissent passer entre 18 et 43 % de la lumière visible. Ce sont des verres qui sont adaptés aux conditions de luminosité moyenne et qui absorbent une partie des UVA et les UVB. Ces lunettes de soleil procurent une petite protection et sont utilisables une grande partie de l'année.

- CATEGORIE 3

Ce sont des verres qui sont teintés pour laisser entrer de 8 et 18 % de la lumière visible et pour absorber une grande quantité d'UVA (>96%) et d'UVB (>99.2%).

Ce sont les verres de cette catégorie qui sont les plus populaires, car ils correspondent à une utilisation en plein soleil à la plage, en ville ou en moyenne montagne avec une luminosité forte à très forte. C'est l'indice minimum recommandé pour les personnes présentant des affections rétinienne afin d'éviter le risque de photokératite lors de fort ensoleillement.

- CATEGORIE 4

Ce sont des verres qui sont fortement teintés pour ne laisser pénétrer qu'entre 3 et 8 % de la lumière au travers des lunettes ; c'est à cause de cette forte teinte qu'il est interdit de conduire avec.

Les verres de cette catégorie ne sont recommandés que pour des activités exposées à une très forte luminosité : plage intensive, bateau, haute montagne. De plus, ce sont des verres surtout destinés aux enfants en bas âge : bébé et enfants de moins de 5 ans qui sont fragiles au niveau des yeux.

Si nous devons retenir quelque chose concernant la protection solaire pour les yeux, ce sont ces deux points :

-Les verres de catégorie 3 sont recommandés pour tout le monde l'été.

-La catégorie 4 est à privilégier pour tous les enfants en bas âge et pour toutes les pratiques intensives en condition de forte luminosité (mer, haute montagne...).

Catégorie	Luminosité	Ambiance	Absorption Lumière visible	Absorption UVA	Absorption UVB
0	Intérieur et temps couvert		0% à 20%		
1	Intérieur et extérieur voilé		20% à 57%		
2	Luminosité diurne normale en plaine		57% à 82%	82% et plus	98,2% et plus
3	Luminosité forte, voire très forte		82% à 92%	96% et plus	99,2% et plus
4	Luminosité exceptionnelle Haute montagne et glacier en été	 	92% et plus	98,5% et plus	99,7% et plus

Figure 20 : Indices UV de protection des lunettes de soleil (103)

Bien que la catégorie du verre soit essentielle afin de prévoir la capacité à protéger les yeux des rayons UV, il ne faut pas oublier que la forme des verres et de la monture est également primordiale afin de bloquer la lumière qui pourrait entrer par les côtés ou par le haut.

De plus, des verres très sombres ne sont pas forcément protecteurs contre les UV, malgré le fait qu'ils soient efficaces contre l'éblouissement. Inversement, des verres transparents traités peuvent très bien filtrer les UV solaires à 100 % ; en revanche, ils seront peu actifs contre l'éblouissement.

Pour des utilisations plus spécifiques, telles que les séances de bronzage UV, les lunettes de soleil mêmes foncées sont tout à fait insuffisantes et inadaptées.

Le rayonnement d'un appareil de bronzage UV peut affecter les yeux de façon irréversible, c'est la raison pour laquelle le port de lunettes de protection spéciales est obligatoire durant toute la séance.

De plus, l'observation d'une éclipse nécessite impérativement de se protéger les yeux avec des lunettes de protection spécialement conçues pour cet usage, afin d'éviter toute lésion rétinienne comme nous l'avons vu précédemment (norme NF EN ISO 12312-2-2015).

II. Sur la peau

A. Brûlures (105–108)

Les rayons vont pénétrer plus ou moins profondément dans la peau selon leur nature. Nous avons vu dans la première partie que les UVA pénètrent les couches profondes de la peau et sont responsables du vieillissement prématuré de la peau et de l'augmentation du risque de développer un cancer cutané.

De leur côté, les UVB n'atteignent que les couches superficielles de la peau et stimulent la production de la mélanine responsable du bronzage. Mais en cas d'exposition trop forte, ce sont ces rayons qui sont responsables des brûlures cutanées aussi appelées « coups de soleil ».

Comme les autres types de brûlures, les coups de soleil peuvent avoir différents degrés :

- La brûlure de premier degré qui correspond à une atteinte de l'épiderme avec une rougeur, mais sans cloques. Cette rougeur apparaît entre la 6^{ième} et la 24^{ième} heure, et disparaît en quelques heures à quelques jours sans laisser de pigmentation (figure 21).

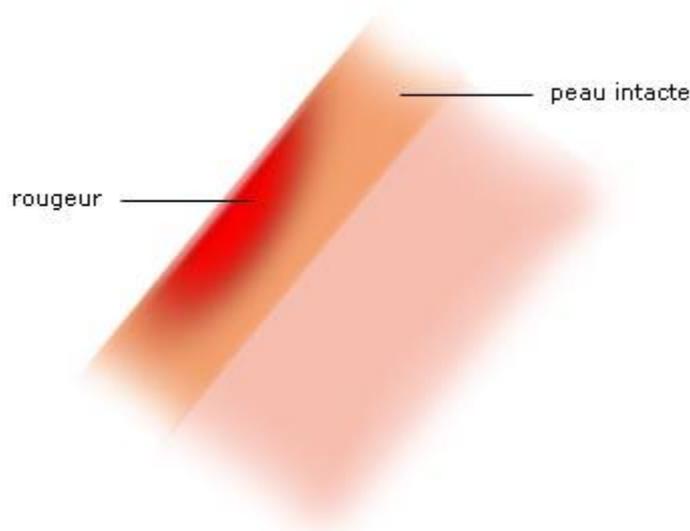


Figure 21: Coup de soleil du premier degré (108)

- La brûlure de second degré superficiel correspond à une atteinte du tiers supérieur du derme, nous retrouvons une rougeur avec des cloques (phlyctènes). La cloque fermée apparaît entre la 2^{ième} et la 12^{ième} heure après l'exposition. Ce type de brûlure disparaît en 3 jours, en laissant une pigmentation transitoire (figure 22).

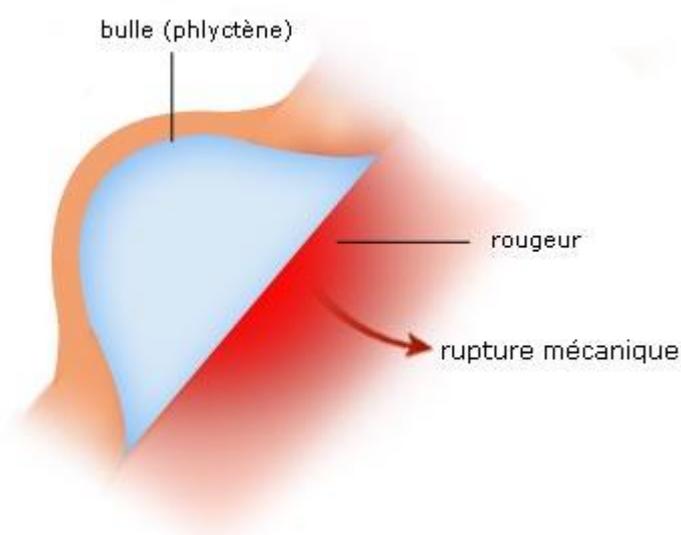


Figure 22: Coup de soleil du second degré superficiel (108)

Contrairement à la brûlure thermique, le coup de soleil touche la peau plus en profondeur et détruit quelques milliers de cellules épidermiques, mais il est généralement moins intense puisque le choc thermique est plus faible.

De ce fait, les bactéries présentes sur la peau ne sont pas détruites par la chaleur et le risque d'infection est plus important, notamment dans le cas des brûlures du second degré si les cloques viennent à se percer (volontairement ou suite à un frottement).

Selon la carnation (couleur de la peau et des cheveux), la peau filtre plus ou moins bien les rayons solaires. La différence de sensibilité correspond aux phototypes que nous avons déjà vus en première partie.

Bien entendu, ce sont les peaux albinos qui sont les plus sensibles au soleil car elles ne peuvent pas produire de pigment protecteur.

Lorsque la quantité d'UV devance celle supportée par le phototype, le système de défense est dépassé, et une dilatation des vaisseaux sanguins avec une sensation de chaleur et l'apparition de la rougeur se produit.

Suite à l'apparition d'un coup de soleil, certaines dispositions sont à prendre telles que :

- Cesser immédiatement l'exposition solaire et ce jusqu'à cicatrisation complète de la peau. Si une exposition est inévitable, il faudra couvrir les zones brûlées avec des vêtements de préférence en coton et appliquer un écran d'indice 50+,
- Se rafraichir la zone atteinte avec de l'eau à 15-25°C durant 15 minutes,
- Se réhydrater en buvant abondamment de l'eau,
- S'il y a eu une exposition au niveau de la tête, surveiller sa température et prendre un antalgique (paracétamol) si des céphalées surviennent,
- Appliquer suite à l'exposition une crème hydratante comme une crème après-soleil qui va apaiser la peau agressée et aider au processus de régénération de la peau, ou bien des produits calmants et apaisant en cas de brûlures douloureuses tel que la Biafine® ou l'Osmosoft® qui sont utilisés dans le traitement des brûlures et des plaies superficielles non infectées et que nous retrouvons à l'officine,
- S'il y a présence de cloques, la zone atteinte devra être désinfectée avec un antiseptique tel que la Chlorhexidine aqueuse et recouverte d'un pansement cicatrisant et gras.

Bien entendu les cloques ne doivent pas être percées et la peau qui pèle ne doit pas être arrachée au risque de faire des marques et de risquer une surinfection.

Dans quels cas devons-nous conseiller au patient de consulter un médecin ?

- Si la brûlure du premier degré couvre plus de 10 % de la surface corporelle, soit l'équivalent de la surface d'un membre supérieur ou de 10 fois la surface de la paume de la main (voir figure 23 pour les adultes et 24 pour les enfants),
- Si la brûlure du deuxième degré superficiel génère des cloques sur une surface de plus de 3 cm x 3 cm ou atteint 10 % de la surface du corps,
- S'il y a une brûlure du deuxième degré profond, qui se caractérise par une faible douleur et le derme de couleur blanche, ce qui signifie que les terminaisons nerveuses et les vaisseaux sanguins ont été détruits,
- En cas de présences des symptômes de déshydratation (forte fièvre, maux de tête, vomissement, malaise, soif,...) ou d'insolation;
- Dans le cas où le coup de soleil concerne des zones fragiles : le visage et le décolleté (risque de séquelles esthétiques comme des cicatrices), les mains (risque de complication infectieuse), les organes génitaux (risques de complications infectieuses pouvant se propager à la vessie),
- S'il y a des signes de surinfection (augmentation de la rougeur, douleur, présence de pus),

Lorsque le coup de soleil nécessite une consultation médicale, le médecin peut être amené à prescrire un traitement (pansement avec ou sans antibactérien, antalgiques, réhydratation...) ou à demander un avis ophtalmologiste s'il y a une atteinte à l'œil comme nous avons vu précédemment.

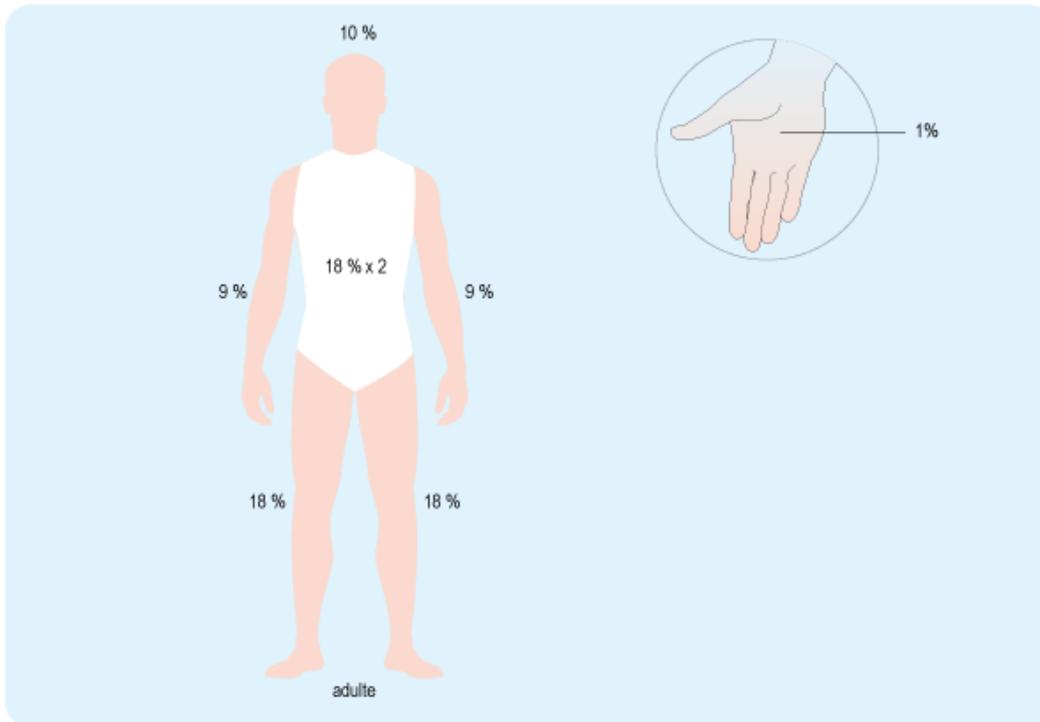


Figure 23: Surfaces du corps d'un adulte afin de calculer la gravité d'un coup de soleil (105)

Chez l'enfant, les surfaces sont calculées différemment car la surface de la tête est proportionnellement plus importante que chez l'adulte.

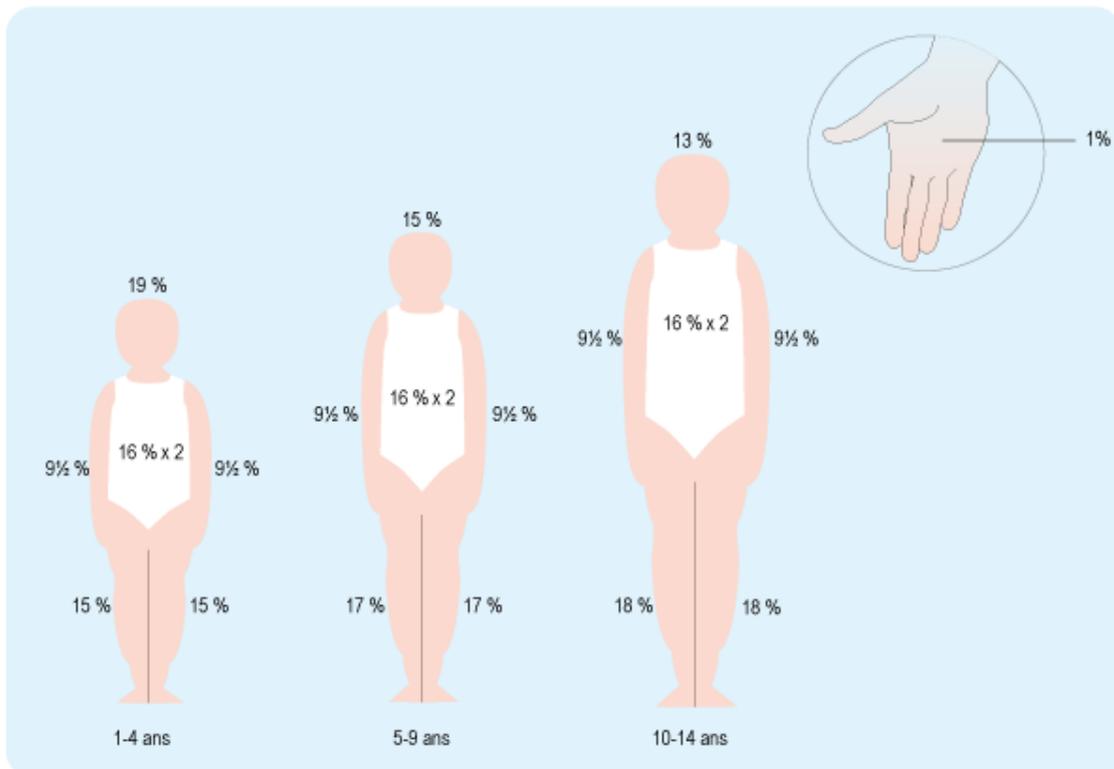


Figure 24: Surface du corps des enfants afin d'évaluer la gravité d'un coup de soleil (105)

B. Héliodermie ou vieillissement solaire (109,110)

Lors de l'exposition aux rayons solaires, notamment aux ultraviolets, une altération de la peau a lieu, c'est ce qu'on appelle le vieillissement solaire ou héliodermie ou encore vieillissement actinique.

L'héliodermie se développe sur les zones chroniquement exposées aux radiations UV et est différente du vieillissement cutané chronologique qui survient avec l'âge.

En effet, ce dernier est un vieillissement intrinsèque qui concerne le relâchement des tissus cutanés apparaissant inévitablement au fur et à mesure des années, et aggravé par la gravité terrestre.

Différents stigmates de cette héliodermie peuvent apparaître sur les zones chroniquement insolées tels que des rides, un épaissement de la peau qui devient également jaunâtre et sèche (qualifiée de peau citréine), une altération du grain de peau et des anomalies de la pigmentation (apparition de cicatrices blanchâtres et pigmentation irrégulière), des anomalies vasculaires, ou encore des anomalies de la kératinisation et la survenue de cancers cutanés.

La classification de Fitzpatrick en 6 phototypes que nous avons vu lors de la première partie permet de se situer quant à la sensibilité au vieillissement solaire, tant sur sa composante esthétique que carcinologique. Les sujets blonds ou roux anglo-saxons (qui correspondent au phototype 1) verront survenir le vieillissement actinique plus précocement que les sujets méditerranéens ou noirs (phototypes 4, 5 et 6).

Une autre classification en 4 stades, la classification de GLOGAU, permet de définir la gravité de l'atteinte (figure 25).

Stade 1 : discrète anisotropie (trouble du grain de peau) ; c'est à ce stade que nous devons faire de la prévention et préconiser une protection solaire.

Stade 2 : petites dyskératoses (trouble de la rugosité), premières rides superficielles, légères anomalies;

Stade 3 : dyskératoses marquées (lésions précancéreuses), rides moyennes, anomalies vasculaires et pigmentaires plus marquées ;

Stade 4 : dyskératoses et cancers cutanés de type carcinomes, rides profondes, teint jaunâtre (peau citréine), anomalies vasculaires et pigmentaires importantes.

The Glogau Photo-damage Classification Scale

Group	Age	Skin Characteristics				
Type 1 'Early Wrinkles'	20s - 30s	Early photo-aging, Mild pigment changes Minimal wrinkles, No 'age spots'		Type I	Type II	Type III
Type 2 'Wrinkle in Motion'	30s - 40s	Early to moderate photo-aging Appearance of smile lines, Early brown 'age spots' Skin pores more prominent, Early changes in skin texture				
Type 3 'Wrinkles at Rest'	50s & older	Advanced photo-aging, Prominent brown-pigmentation, Visible brown 'age spots' Prominent, small blood vessels Wrinkles, even at rest				
Type 4 'Only Wrinkles'	60s or 70s	Severe photo-aging, Yellow-gray skin color Prior skin cancers, Pre-cancerous skin changes (actinic keratosis), Wrinkles everywhere				

Figure 25: Classification de GLOGAU (111)

Ces classifications permettent de surveiller les patients et de d'évaluer les risques de développer un cancer cutané. Ainsi ces outils permettent d'établir un rythme de surveillance et de dépistage afin de traiter les lésions précancéreuses dès leur apparition.

Elles permettent également de conseiller les patients pour la mise en place d'un traitement de réjuvenation adapté à leur type spécifique de vieillissement, mais nous n'aborderons pas ce sujet.

C. Cancers cutanés (112–119)

1. Campagnes de prévention soleil

Chaque année depuis 1996, notamment pendant la période estivale, des campagnes de prévention solaires sont menées par les pouvoirs publics tels que Santé Publique France et l'Institut National du Cancer (INCa). Leur but est de sensibiliser au geste de prévention solaire afin de se protéger contre les cancers de la peau, et de sensibiliser les parents de jeunes enfants aux expositions.

Santé publique France et l'Institut National du Cancer publient le Baromètre Cancer 2015 dédié aux risques liés à l'exposition aux UV naturels et artificiels, et pour la première fois, ils se sont aussi intéressés à l'exposition solaire en milieu professionnel.

Le Baromètre Cancer est une enquête téléphonique menée dans la population générale sur le modèle des Baromètres Santé mis en place en 1992 par le Comité français d'éducation pour la santé.

C'est une enquête réalisée tous les cinq ans dans le but mieux connaître les attitudes et les comportements de la population vis-à-vis des facteurs de risque de cancer, des moyens de prévention et de dépistage, mais également leurs représentations de la maladie et de la qualité des soins.

Les résultats permettent de mettre en place des actions de prévention pour lutter contre le cancer et améliorer la prise en charge des malades. Du fait de sa répétition régulière avec la même méthode et des questionnaires similaires, l'enquête Baromètre Cancer mesure également l'évolution des principaux comportements et attitudes en rapport avec le cancer. (116)

Quelques chiffres afin de montrer l'utilité d'une telle campagne :

- Concernant les attitudes de protections :

Si 9 personnes sur 10 sont convaincues que l'exposition au soleil est une cause probable des cancers cutanés, les gestes de prévention encore trop peu mis en œuvre et restent à améliorer ;

Il y a près de 3 personnes sur 4 déclarent " brûler " lors d'une première exposition ;
Environ 70% des personnes portent des lunettes de soleil, 69% évitent les heures les plus ensoleillées (entre 12h et 16h), et 61% portent un t-shirt afin de se protéger ;
Seulement 4 personnes sur 10 appliquent de la crème solaire toutes les deux heures.

- Concernant les fausses idées reçues :

47 % de la population estiment que si les coups de soleil de l'enfance sont bien soignés, ils sont sans conséquence à l'âge adulte. C'est une opinion qui augmente au fil des ans, ils étaient 40 % à le penser en 2010, 38 % en 2005; or il est important de savoir que les coups de soleil reçus pendant l'enfance augmentent considérablement le risque de cancer de la peau à l'âge adulte et créent des dommages sur les yeux qui peuvent entraîner de graves problèmes de vue.

24 % de la population pensent que faire des UV artificiels avant les vacances permet de préparer sa peau au soleil. Cependant nous allons le voir en suivant, le bronzage artificiel n'a pas le même effet protecteur que le bronzage naturel : il n'y a pas un épaissement de la peau, et ces UV artificiels sont également cancérigènes, ils ne font que s'ajouter aux UV du soleil et donc renforcer l'effet cancérigène.

21 % des personnes interrogées pensent que les coups de soleil préparent la peau en la rendant moins vulnérable au soleil, sauf que le coup de soleil est une brûlure de la peau, un traumatisme qui n'est pas sans conséquence.

De plus, 10 % estiment que mettre de la crème solaire une seule fois suffit à se protéger pour la journée, alors que les recommandations sont que l'application doit être renouvelée toutes les deux heures afin de maintenir une protection efficace.

- Concernant les protections solaires chez les enfants et les différences entre enfants et adultes :

Les enfants sont généralement mieux protégés que les adultes, ainsi, 78 % des parents veillent à systématiquement faire porter un chapeau à leurs enfants mais ils ne sont plus que 13 % à y veiller pour eux même.

L'exposition entre 12h et 16h est évitée systématiquement pour 62 % des enfants et seulement pour 20 % des parents.

Enfin, le renouvellement de la crème solaire est assuré systématiquement toutes les deux heures chez 54 % des enfants et seulement 15 % des parents font de même pour eux.

- Concernant l'exposition solaire dans le cadre professionnel :

L'exposition au soleil ne se limite pas aux lieux de vacances, elle peut se faire aussi dans son jardin, lors des activités de plein air, en milieu scolaire mais également au travail.

54 % des actifs exposés au soleil lors de leur travail peuvent se mettre à l'ombre lors d'une journée ensoleillée et 37 % peuvent éviter d'être au soleil entre 12h et 16h.

Concernant les protections individuelles, le t-shirt est utilisé par 75 % des actifs, suivi du port de lunettes solaires pour 47 % d'entre eux et du port d'un chapeau ou casquette pour 39 %.

Seules 13 % des personnes interrogées déclarent appliquer de la crème solaire toutes les deux heures.

Tout ceci nous montre que les attitudes face à l'exposition solaire sont soit mal appliquées, avec une minorité de personne qui se protège efficacement que ce soit en vacances ou lors des expositions professionnelles, soit mal comprises avec une persistance des fausses idées reçues malgré les campagnes annuelles de prévention. De plus, malgré le fait que les parents soient plus attentifs, il y a encore des manques concernant l'exposition des enfants sachant qu'environ 1 enfant sur 2 reste exposé au milieu de la journée et sans application de crème toutes les deux heures.

Voici l'intérêt des campagnes solaires des pouvoirs publics.

Pour rappel dans la figure 24, les gestes essentiels de prévention vis-à-vis de l'exposition au soleil sont :

- Eviter l'exposition entre 12h et 16 heures et rechercher de l'ombre à ce moment de la journée,
- Protéger systématiquement les enfants à l'aide d'un T-shirt, de lunettes de soleil et d'un chapeau. C'est aussi conseillé pour les adultes de sortir couvert lorsqu'une exposition est inévitable,
- Appliquer généreusement de la crème solaire minimum indice 30 toutes les deux heures.

Ces conseils de prévention sont également nécessaires pour les personnes exposées au soleil dans le cadre de leur profession ainsi que toutes les personnes exerçant une activité en plein air, ou dans le cadre de leurs loisirs.

De manière générale, il est observé que les personnes ayant la peau claire sont plus enclines à se protéger du soleil que les personnes aux peaux plus foncées.



Figure 26: Gestes de prévention préconisés par l'Institut National du Cancer (98)

Néanmoins, malgré toutes ces mesures mises en place, l'incidence des cancers de la peau est en constante augmentation depuis 30 ans et l'exposition aux rayonnements solaires en est la cause principale. Nous allons voir les deux types de cancers cutanés qui existent : les carcinomes, représentant 90% des cancers de la peau, et les mélanomes.

Les carcinomes sont un problème de santé publique du fait de leur fréquence qui ne cesse d'augmenter en raison des expositions solaires croissantes et de l'allongement de vie. Il y a chaque année environ 40 à 50 000 nouveaux cas pour l'ensemble de la population française.

2. Carcinomes

Les carcinomes sont les cancers de la peau les plus fréquents. Le principal facteur de risque est l'exposition au soleil dont les rayons UV vont venir altérer l'ADN des cellules de l'épiderme, mais également les radiations UV provenant des appareils à bronzer (cabines UV).

Ces cancers ne sont pas à proprement parler héréditaires, mais le risque de développer un cancer cutané est bel et bien influencé par certaines caractéristiques héréditaires, tel que le type de peau, c'est la raison pour laquelle les personnes à la peau claire courent davantage le risque de déclarer un cancer cutané que les personnes à la peau plus foncée.

Ils surviennent généralement après l'âge de 50 ans, touchant aussi bien les hommes que les femmes, sur les zones découvertes du corps (visage, cou, épaules, avant-bras, jambes...). Mais des sujets de plus en plus jeunes sont touchés du fait d'une exposition solaire intense. Notamment l'exposition aux rayons ultraviolets pendant l'enfance et l'adolescence, surtout avant l'âge de 15 ans, qui accroît le risque de cancer cutané à l'âge adulte.

Ce cancer possède une évolution plutôt lente et son développement reste local. Mais sans traitement précoce, il a tendance à s'étendre en surface et en profondeur, ce qui peut rendre son exérèse difficile et entraîner des séquelles esthétiques et/ ou fonctionnelles.

Il existe deux types de carcinomes : le carcinome basocellulaire et le carcinome spinocellulaire (aussi appelé carcinome épidermoïde cutané).

Le carcinome basocellulaire fait suite à des expositions aux rayons UV intenses mais intermittentes, tandis que le carcinome spinocellulaire fait suite à des expositions excessive et chronique.

C'est donc un cancer qui touche plus spécifiquement les travailleurs en extérieur, qui subissent une exposition professionnelle chronique aux UV, responsable de la survenue des carcinomes épidermoïdes, et les milieux socio-économiques élevés.

La raison de ce dernier point ? Cela s'explique par l'amélioration du niveau de vie qui consiste en la réduction des heures de travail et à un accès plus aisé à des régions à forte irradiance solaire, ainsi qu'au développement des activités de loisirs de plein air et à l'évolution de la mode vestimentaire, privilégiant de plus en plus l'exposition de la peau de manière intense et intermittente. Ainsi, le bronzage est devenu le reflet des couches sociales les plus aisées qui s'exposent surtout de manière épisodique et intensive lors de loisirs et de vacances, et qui verront plutôt apparaître des carcinomes basocellulaires.

Le carcinome basocellulaire se développe à partir de la couche basale de l'épiderme, il croît très lentement et ne donne quasiment jamais de métastases. Il est considéré comme le cancer cutané le moins dangereux. Tandis que le carcinome spinocellulaire se développe à partir des couches superficielles de l'épiderme. Il possède une croissance bien plus rapide que celle du carcinome basocellulaire.

Et contrairement à ce dernier, en l'absence de traitement, il finit par donner naissance à des métastases via les ganglions lymphatiques situés à proximité de la tumeur. Le carcinome spinocellulaire est par conséquent un cancer plus agressif.

3. Mélanomes

Le mélanome est l'autre forme du cancer de la peau, nettement moins fréquent que le carcinome mais bien plus grave du fait de son haut potentiel métastatique, il correspond à environ 10 % des cancers de la peau.

Le mélanome est retrouvé plus souvent chez les femmes que chez les hommes.

En France, il se situe au 9^{ième} rang des cancers tous sexes confondus et son incidence est de 3 à 15 cas pour 100 000.

C'est une tumeur maligne qui se développe à partir des mélanocytes de la peau ou des muqueuses. Pour rappel, les mélanocytes sont les cellules pigmentaires qui produisent le pigment du bronzage : la mélanine au niveau de l'épiderme.

Il se présente principalement chez les personnes à peau claire, mais le nombre de grains de beauté (naevus) est aussi un facteur important puisque le mélanome apparaît soit spontanément à partir d'un mélanocyte isolé qui devient une cellule cancéreuse, soit il résulte de la transformation d'un grain de beauté.

De plus, le risque de déclarer ce cancer dépend également de l'exposition solaire mais aussi des caractéristiques génétiques qui déterminent la capacité des mélanocytes à se multiplier. Nous devons aussi prendre en compte les antécédents familiaux, 10% des personnes atteintes d'un mélanome ont un parent proche qui fut aussi atteint.

Le mélanome est en général asymétrique, il a des bords irréguliers, encochés, polycycliques, une couleur non homogène, allant du brun clair au noir foncé, un diamètre en général supérieur à 6 mm et il évolue au fil du temps, changeant d'aspect, de taille, de couleur et d'épaisseur. Le moyen mnémotechnique pour se rappeler de ces critères caractéristiques des mélanomes est la règle ABCDE (voir la figure 27).

Il peut se déclarer à n'importe quel endroit du corps, nous le retrouvons notamment au niveau des jambes chez les femmes et plutôt sur le tronc chez les hommes.

Néanmoins il peut atteindre les zones poilues comme le cuir chevelu ou les muqueuses comme la bouche, les cavités nasales, la gorge, ainsi que le vagin et l'anus, ou même la muqueuse des paupières et dans l'œil.

La détection précoce par un médecin est importante afin de traiter le plus rapidement et efficacement possible, puisque ce cancer à une forte capacité de dissémination par voie sanguine pour donner naissance à des métastases, en premier lieu au niveau des ganglions lymphatiques puis dans les organes.



Figure 27 : Règle ABCDE afin de reconnaître un mélanome (118)

Le mélanome est responsable du décès de plus de 55 000 personnes par an dans le monde. Ceci s'explique par sa forte capacité à produire des métastases mais aussi par le fait que son diagnostic est souvent tardif. En effet, près d'un quart des cas de mélanomes en France sont diagnostiqués à un stade avancé (stade III ou métastatique).

Le principal facteur de risque évitable de cette pathologie est l'exposition aux rayonnements UVB (soleil, cabines de bronzage), notamment l'exposition au soleil pendant l'enfance qui est considérée comme un déterminant majeur dans la survenue du mélanome à l'âge adulte.

Le nombre de personnes atteintes augmente d'année en année, notamment avec le mode du bronzage, comme nous avons pu le voir pour le carcinome.

D'où l'intérêt des campagnes de prévention afin de protéger les populations fragiles des risques qu'à le soleil sur la santé.

D. UV artificiels – Cabines de bronzage (120–124)

Lors d'une exposition à un rayonnement ultraviolet important, naturel ou artificiel, le corps met en marche une réaction de défense : le bronzage.

Les UVB provoquent la multiplication des kératinocytes, rendant ainsi la peau plus épaisse et moins perméable aux rayonnements, et stimulent la production de mélanine par les mélanocytes. La mélanine a la propriété de teinter la peau, permettant ainsi d'absorber ces rayons et donc de se protéger, c'est cette teinte que prend notre peau que nous appelons le bronzage.

Nous avons vu tous les effets nocifs que provoque une exposition excessive au soleil, il est important de se rendre compte que cela est valable aussi pour les cabines de bronzage que nous retrouvons un peu partout. La DGCCRF estime qu'il y a environ 15 000 d'appareils UV répertoriés en France.

En effet, les cabines de bronzage sont des sources intenses d'UV qui sont beaucoup plus riches en UVA que la lumière naturelle (voir la figure 28). L'exposition à ces UV provoque des lésions sur l'ADN à des doses inférieures à celles déclenchant le signal d'alerte qu'est le coup de soleil. Le problème c'est que l'utilisateur peut ressentir un sentiment de sécurité dû à l'absence de coup de soleil alors que les altérations cellulaires sont bien présentes. C'est la persistance et l'accumulation des dommages induits à l'ADN qui vont saturer les mécanismes de réparation de la cellule et conduire à des mutations génétiques.

En juillet 2009, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'ensemble du spectre UV (UVA, UVB, UVC) ainsi que les appareils de bronzage dans la catégorie « cancérogène certain pour l'Homme ».

Ce qu'il est important de savoir, c'est que les doses d'UV reçues dans les cabines de bronzage s'accumulent à celles des expositions aux rayons naturels, majorant ainsi le risque de cancer cutané.

Selon les données épidémiologiques trouvées dans la littérature, le fait d'avoir été exposé au moins une fois dans sa vie à un appareil émettant des UV artificiels entraînerait une augmentation de 15 % du risque de développer un mélanome, ce risque augmenterait de 59 % quand l'utilisation d'appareils de bronzage artificiel débute avant l'âge de 35 ans.

En France, en 2015, 1,5 % des cas de mélanomes chez les hommes et 4,6 % chez les femmes peuvent être attribués à l'exposition aux cabines de bronzage.

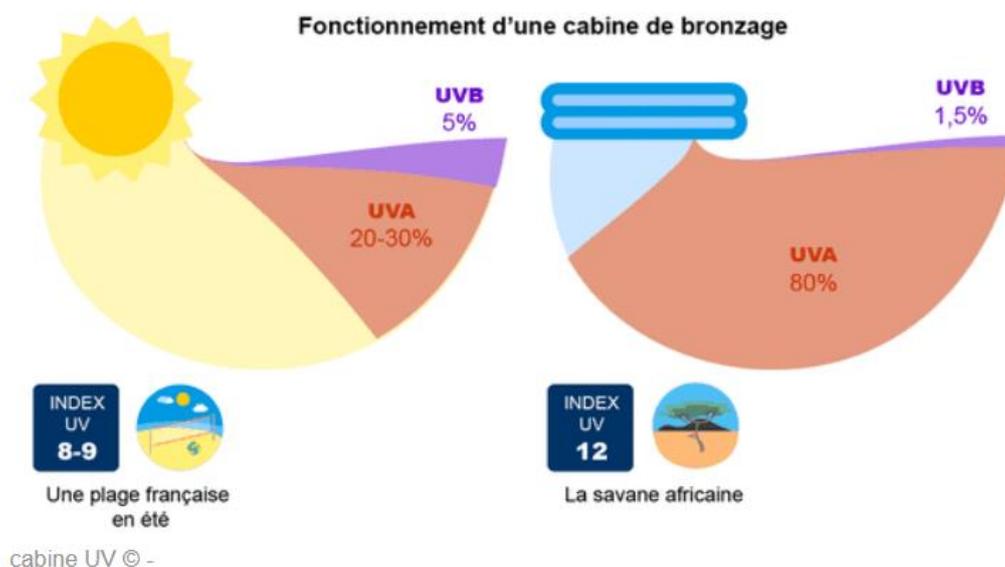


Figure 28 : Différence de la composition des rayonnements entre le soleil et les cabines de bronzage (125)

Cependant, malgré les risques encourus sur la santé et le fait que cette pratique soit interdite au moins de 18 ans pour limiter le risque de développer un cancer, certaines idées reçues continuent de se propager telles que :

- Cela permettrait de combattre la dépression saisonnière.

Ceci est complètement faux, nous avons bien vu lors de la partie 2 que la prise en charge du TAS relève exclusivement de la luminothérapie, c'est-à-dire l'exposition matinale à de la lumière visible. Il n'y a pas d'effets positifs directs des UV sur la dépression.

- Il n'y a aucun danger puisqu'il n'y a pas de sensation de chaleur ni de coup de soleil.

Bien entendu c'est également faux, nous l'avons vu et revu, les cabines de bronzage sont des sources riches en UVA qui cause des altérations qui vont augmenter le risque cancéreux, et il va y avoir aussi une atteinte dans les couches profondes de la peau sur les fibres de collagène (et donc atteinte de l'élasticité) de façon irréversible, ce qui induit un vieillissement cutané prématuré. Nous devons imaginer qu'une séance de 15 minutes dans une cabine de bronzage correspond à une exposition de même durée sur une plage des Caraïbes, sans protection solaire. La seule différence est la pauvreté en UVB responsable des brûlures et l'absence d'infrarouges qui sont fautifs de la sensation de chaleur.

- Avant de partir en vacances il vaut mieux faire quelques séances pour préparer la peau.

Non, toujours pas. La pigmentation acquise après exposition aux cabines UV n'est pas associée à un épaississement de l'épiderme, et suit donc un mécanisme différent de celui du bronzage naturel. Ces séances ne constituent aucunement une protection efficace contre les expositions ultérieures au soleil. Au contraire, cela peut même donner un sentiment de sécurité, incitant les utilisateurs à ne plus respecter les principes de prévention solaire adéquats qui consistent à ne pas s'exposer à certaines heures et à appliquer une crème solaire toutes les deux heures.

- Je suis en carence de vitamine D, un peu de cabine pour bronzer et ça ira mieux.

L'utilisation de cette méthode afin de couvrir les besoins physiologiques en vitamine D ne se justifie pas étant donné que les rayons UVB sont plus faibles que dans le rayonnement naturel, et donc le 7-déhydrocholestérol n'est pas transformé en cholécalciférol de manière optimale, et si nous prenons en compte tous les effets secondaires liés aux UV artificiels.... De plus, nous avons vu que l'apport par voie orale était largement suffisant et avec beaucoup moins de risque, donc préférable.

L'exposition aux UV artificiels n'entraîne aucun bénéfice pour la santé, le bronzage par cette méthode est donc très fortement déconseillé.

E. Photosensibilisation

Cette partie explique les interactions entre les rayons solaires et les médicaments. Elle sera développée bien plus en détails dans la partie 4 qui se consacrera au rôle du pharmacien dans la prévention solaire et les risques de photosensibilisation.

PARTIE 4 :
Interactions soleil /
médicaments et
Produits de
Protection Solaire à
l'officine

I. La photosensibilisation médicamenteuse (126–134)

A. Les photodermatoses et la photosensibilisation

Chaque année lorsque l'été revient, les éruptions cutanées liées aux expositions solaires réapparaissent aussi. Cet état au cours duquel la peau réagit de manière anormale à la lumière : ce sont les photodermatoses. Elles sont de plus en plus fréquentes du fait de la multiplication des expositions solaires durant la période estivale, mais c'est aussi valable pour l'exposition à des sources lumineuses artificielles telles que les cabines de bronzage.

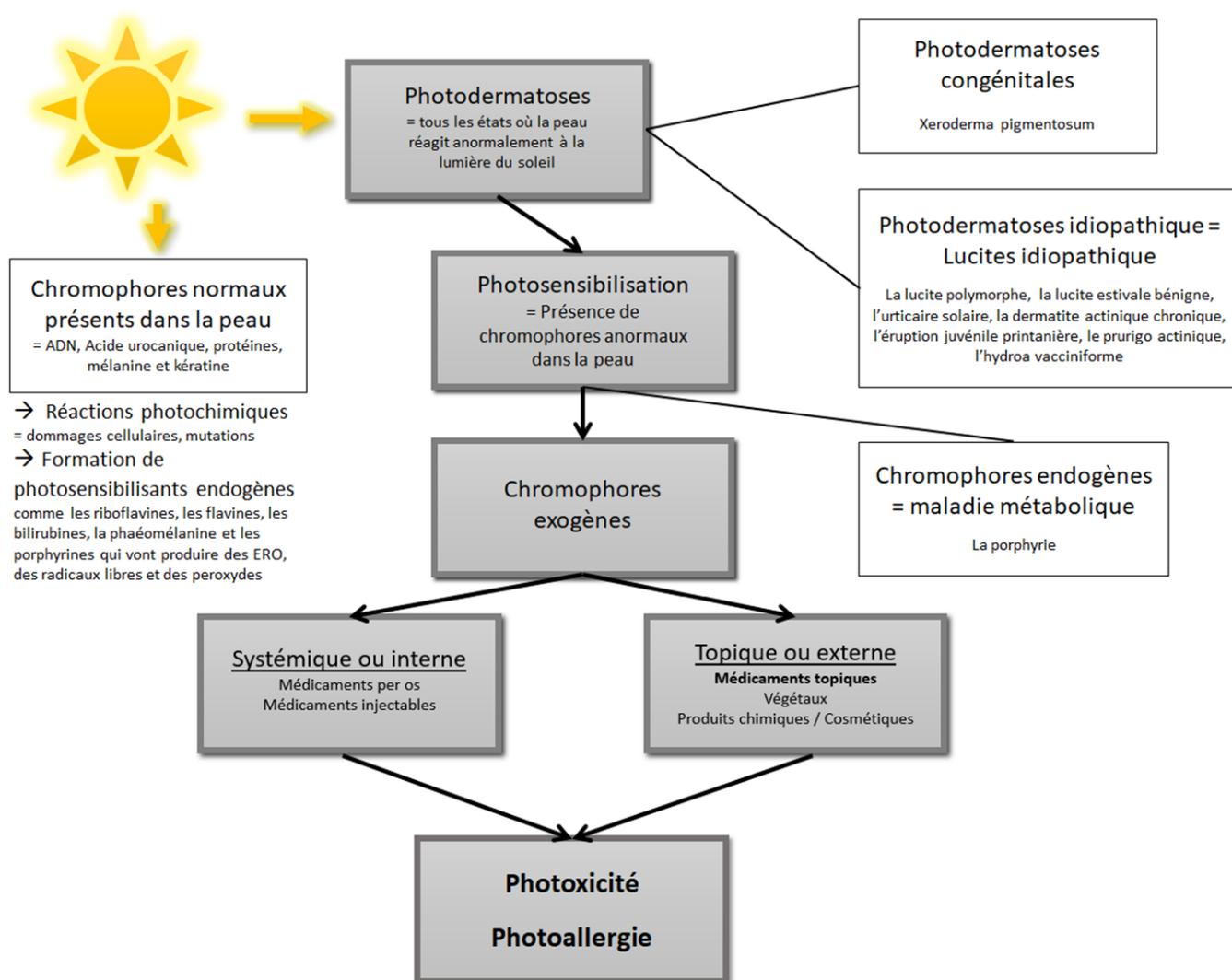


Figure 29: Classification des photodermatoses retrouvées suite à l'exposition solaire (schéma réalisé grâce à l'article de Beani, 2008)

Cette sensibilité anormale à la lumière, entraînant les photodermatoses, peut relever de différentes causes telles que (voir figure 29):

- des anomalies d'origines diverses, notamment métaboliques (porphyrie) ou congénitales (liées à une déficience de la protection cutanée naturelle aux UV).
- de dermatoses s'aggravant sous le rayonnement UV, appelés dermatoses photoaggravées, que nous ne retrouvons pas sur la figure 29 car certains auteurs préfèrent exclure ce groupe étant donné que l'apparition des symptômes est indépendante de l'action propre du soleil, il n'y a pas d'activation de chromophores anormalement présents dans la peau.
- de troubles idiopathiques (chromophores non identifiés), ce groupe se nomme aussi les lucites idiopathiques, dans lequel nous retrouvons la lucite polymorphe, la lucite estivale bénigne, l'urticaire solaire, la dermatite actinique chronique, l'éruption juvénile printanière, le prurigo actinique, l'hydroa vacciniforme. Nous ne détaillerons pas ces pathologies.
- de la présence dans la peau de l'individu de chromophores anormaux identifiés qui vont provoquer des réactions photochimiques avec des conséquences biologiques cutanées. C'est dans ce cas-là que nous parlons de photosensibilisation.

Les chromophores sont des molécules capables d'absorber et d'être activées par la lumière. La définition de la photosensibilisation est donc la suivante :

La photosensibilisation correspond à l'activation d'une substance photosensibilisante suite à son interaction avec une longueur d'onde lumineuse qui va engendrer une réaction cutanée disproportionnée.

Nous distinguons les photosensibilisations d'origine externe (ou de contact) qui surviennent après application ou contact d'une substance sur la peau (médicaments topiques, cosmétiques, produits chimiques, végétaux), des photosensibilisations d'origine interne (ou systémique) qui surviennent après ingestion ou injection de substances ou de médicaments qui exercent leur action photosensibilisante après s'être distribuées au niveau de la peau.

Il faut être prudent, car de nombreux photosensibilisants externes ont pour spectre d'absorption les UVA qui traversent le verre des vitres, ainsi de nombreux accidents de photosensibilisation peuvent être produits à l'intérieur d'une maison près d'une fenêtre ou bien dans la voiture au-travers du pare-brise. Il y a aussi un risque lorsque l'atmosphère est nuageuse car le voile nuageux laisse passer suffisamment d'UV.

Nous voyons sur la figure 29 qu'il existe aussi des chromophores présents ordinairement dans la peau qui vont réagir après avoir absorbé les photons présents dans les rayons lumineux. Ces chromophores sont l'ADN, qui va subir des réactions photochimiques qui vont conduire à des dommages irréparables dans l'ADN et donc à des mutations, l'acide urocanique, qui est présent dans la sueur et qui va subir une photo-isomérisation, il serait ainsi responsable du rôle central dans le phénomène de photo-immunosuppression, les protéines cellulaires, et enfin les mélanines et les kératines qui vont jouer un rôle dans la photoprotection naturelle.

Notre sujet se limitera à traiter les photodermatoses par photosensibilisation exogène, c'est-à-dire les réactions cutanées UV-dépendantes provoquées par un apport extérieur de chromophores. Dans notre cas ce sera suite à une prise de médicaments (qu'ils soient appliqués en topique ou pris par voie systémique) avec le caractère d'effet indésirable.

Nous n'aborderons pas les types de photodermatoses autres que la photosensibilisation, notre sujet correspond aux cadres grisés sur la figure.

Il faut distinguer 2 types de réactions de photosensibilisation : la phototoxicité et la photoallergie. Toutes deux nécessitent l'énergie photonique pour produire le phototoxique ou le photoallergène. Notons qu'une même substance peut induire ces deux réactions.

B. Phototoxicité (130,131)

1. Définition

La phototoxicité est une réaction inflammatoire aiguë ou retardée, ressemblant à un coup de soleil. Elle est entièrement due aux propriétés chimiques du médicament qui vont conduire à un abaissement du seuil de tolérance de la peau au soleil.

Sous l'activation des rayons solaires, le médicament photosensibilisant va déclencher une réaction cutanée douloureuse, type brûlure du 1^{er} ou du 2nd degré avec cloques, qui sera exagérée par rapport à la durée l'exposition. Elle peut se manifester dès la première utilisation du médicament donc nous devons toujours être prudent dès que nous avons affaire à une molécule photosensibilisante.

Cependant l'ampleur de la réaction va dépendre de l'intensité solaire lors de l'exposition, de la quantité (ou de la concentration) de médicament utilisée, et du phototype de la personne. Bien entendu, nous avons vu plusieurs fois durant ce travail qu'une personne avec un phototype clair sera beaucoup plus sensible qu'une personne de phototype foncé. Néanmoins, nous ne devons pas oublier qu'une réaction phototoxique reste possible avec une peau mate.

Cet événement ne concerne que les zones exposées, donc nous la retrouvons au niveau du visage, de la nuque, du torse, des bras...

Si le médicament est utilisé localement (pommade, crème...), la réaction se produira uniquement aux zone d'application du médicament (photosensibilisation de contact), par contre s'il est pris par voie générale, cela concernera toutes les zones exposées (photosensibilisation systémique) (voir figures 30 et 31).

La phototoxicité débute généralement quelques heures après l'exposition et disparaît progressivement à l'arrêt du médicament et / ou de l'exposition. Il faut donc préconiser l'évitement de tout contact direct avec le soleil durant le traitement en se mettant à l'ombre systématiquement.

Il est également possible d'utiliser des mesures de photoprotection en prévention comme les vêtements anti-UV ou les crèmes solaires à fort indice de protection (cf infra) si l'éviction solaire n'est pas possible durant le traitement.



© D Tennstedt U.C.L



© D Tennstedt U.C.L

Figure 30 : Phototoxicité à la flammazine(135)



© D Tennstedt U.C.L

Figure 31 : Phototoxicité suite à la prise de tétracyclines per os(135)

2. Mécanisme d'action

C'est une réaction inflammatoire aigue qui va mettre en jeu des mécanismes proches de ceux du coup de soleil.

Lors d'un coup de soleil, les UV vont activer la phospholipase A2, une enzyme qui va hydrolyser un phospholipide, permettant ainsi de libérer un acide gras, l'acide arachidonique. L'acide arachidonique est le précurseur d'une grande famille appelée les eicosanoïdes dans laquelle nous retrouvons notamment les leucotriènes et les prostaglandines qui sont des médiateurs pro-inflammatoires.

Les UV vont également induire la sécrétion de médiateurs de l'inflammation comme l'histamine, libérée par la dégranulation des mastocytes et des cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL6, IL1...) libérées par la stimulation des kératinocytes.

La différence entre les coups de soleils classiques et la phototoxicité, c'est la présence de l'anion superoxyde O_2^- qui est qualifié comme étant l'espèce réactive de l'oxygène induisant la réponse phototoxique.

Lorsque la molécule photosensibilisante absorbe des UV, elle passe de son état fondamental à un état excité, elle ne peut retourner à son état fondamental que par transfert d'énergie aux molécules avoisinantes. Cela va générer des radicaux libres, également appelés espèces réactives de l'oxygène ERO, tels que l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, le radical d'hydroxyde et bien entendu l'anion superoxyde. Ces ERO sont à l'origine d'altérations nucléaires, cytoplasmiques ou membranaires et de l'effet cytotoxique. Dans notre cas cela va se manifester sous forme de douleur et d'érythème comme pour les coups de soleil.

Ces ERO vont aussi agir au niveau des mastocytes. Ceux-ci vont dégranuler et libérer de l'histamine, celle-ci va ensuite se fixer sur les récepteurs H1 des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et les récepteurs H1 des cellules musculaires lisses, provoquant ainsi une vasodilatation et la formation d'un œdème.

Donc en plus des mécanismes vus dans le coup de soleil et de la présence des ERO, l'interaction médicament-lumière va activer le complément avec production d'anaphylatoxines (C3a et C5a). Les « anaphylatoxines C3a et C5a sont des médiateurs prépondérants de l'inflammation » (136) qui vont induire la libération de prostaglandines et d'interleukines par les cellules avoisinantes ce qui va provoquer un érythème.

Les différentes vitesses de réponse font que l'activation du complément et des ERO sont responsables de la phototoxicité immédiate, apparaissant dans les minutes suivant l'irradiation, tandis que la réaction phototoxique tardive se développe de la 6^{ème} à la 12^{ème} heure et est liée à la libération des eicosanoïdes et des médiateurs vasoactifs.

Petite exception des quinolones :

Les mécanismes pourraient ne pas être univoques car nous retrouvons pour les quinolones que les ERO générées entraîneraient le relargage de prostaglandines par les voies de la protéine kinase C et de la tyrosine kinase, ce qui conduirait à la réaction inflammatoire. Les dérivés de l'acide arachidonique, l'histamine, le tumor necrosis factor (TNF- β) et l'interleukine 1 (IL1) seraient exclus du mécanisme de la phototoxicité pour cette famille de médicament.

C. Photoallergie (130,131,137,138)

1. Définition

La photoallergie est une réaction immunologique d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire se retrouvant dans les photosensibilités exogènes. On distingue les photoallergies de contact et les photoallergies systémiques selon que l'agent entre en contact avec la peau ou est introduit dans l'organisme par voie générale.

Les réactions photoallergiques, comme les réactions de phototoxicité, ont pour facteur déclenchant une exposition solaire associée à la prise d'une substance photosensibilisante. Sous l'action des UV, notamment les UVA, le médicament se lie aux protéines épidermiques et forme un complexe que l'on nomme un haptène (ou photohaptène) et qui possède les qualités d'un antigène, cela initie la cascade d'évènements aboutissant à la réaction inflammatoire allergique.

La photoallergie reste une allergie, elle survient donc chez un sujet prédisposé et présensibilisé. La phase de sensibilisation initiale a lieu lors d'une exposition préalable au médicament et suite à au moins 7 jours consécutifs d'exposition au soleil.

Une fois cette phase passée, la réaction apparaîtra dans un délai de 5 à 21 jours après la prise ou l'application du médicament. Ce délai peut être beaucoup plus court (environ 24h) et toute réexposition solaire avec ce médicament, même avec des doses minimales d'UV, provoquera une réaction chez l'individu sensibilisé.

L'aspect des lésions s'apparente à de l'eczéma ou de l'urticaire avec des limites peu nettes, l'éruption peut s'étendre et donc des zones non exposées peuvent être touchées. Nous retrouverons comme symptôme un érythème, une desquamation, un prurit et parfois des vésicules (figures 32 et 33).

La régression des symptômes est beaucoup plus lente à l'arrêt du médicament que pour la phototoxicité, et elle peut se manifester à nouveau à n'importe quel moment ou bien persister.



© D Tennstedt U.C L

Figure 32: Photoallergie à un écran solaire (135)



© D Tennstedt U.C L

Figure 33: Photoallergie suite à la prise de phénothiazines (135)

2. Mécanisme d'action (137–139)

Définition de l'hypersensibilité retardée (HSR ou HS du type IV) : « elle résulte du recrutement et de l'activation, au niveau même des organes et des tissus-cibles, de cellules effectrices diverses (monocytes et macrophages ; lymphocytes T effecteurs et cytotoxiques ; cellules de Langerhans) sous l'effet de substances (cytokines) secrétées par les lymphocytes T activés par l'antigène. »(139)

L'absorption de la lumière va induire des modifications structurelles du médicament qui va se lier à des protéines ou à l'albumine et ainsi former un complexe immunologiquement actif appelé un haptène ou encore un **allergène**.

Nous retrouvons deux phases : la phase de sensibilisation et la phase de déclenchement (figure 34).

La phase de sensibilisation : Ce premier contact avec l'allergène est asymptomatique. Il va être pris en charge par les cellules de Langerhans, ce sont les cellules de l'immunité se trouvant dans corps muqueux de Malpighi au niveau de l'épiderme. Nous avons vu dans la première partie que leur rôle principal est d'initier et de propager les réponses immunes dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau. Ce sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA), qui possèdent au niveau de leur surface la molécule HLA (*Human leucocyte antigen* également appelé *Complexe majeur d'histocompatibilité*) qui va s'associer avec l'antigène. Ensuite elles vont quitter l'épiderme afin de rejoindre les ganglions lymphatiques satellites où elles présentent le complexe HLA/antigène aux lymphocytes T « naïfs » CD4+ et CD8+ qui vont interagir via leur récepteur TCR (T cell Receptor). Ce récepteur est directement impliqué dans la reconnaissance antigénique. Enfin, ces lymphocytes T ayant spécifiquement reconnus l'antigène vont s'activer et proliférer, puis se différencier en lymphocytes T effecteurs et mémoires et vont migrer vers le derme.

La phase de déclenchement : Elle se produit dans un second temps, chez un sujet déjà sensibilisé, environ 24 à 48 heures après l'interaction entre une exposition au soleil et le même antigène.

La prise en charge de l'haptène par les cellules présentatrices d'antigène (kératinocytes et les cellules de Langerhans) induit la production de cytokines et chimiokines qui vont recruter les lymphocytes T CD4+ et CD8+ « mémoires » présents dans le derme.

Les lymphocytes T CD4 appartiennent pour la majorité à la sous-population TH1 qui sécrète les cytokines IL-2 et l'IFN- γ , cela va contribuer à recruter et activer localement de nouveaux lymphocytes T mémoire ainsi que les lymphocytes T cytotoxiques CD8+. Les lymphocytes T CD8+ produisent des cytokines chimiotactiques et activatrices qui vont recruter et activer des cellules de l'immunité (lymphocytes, macrophages), provoquant un infiltrat lymphocytaire dermique à prédominance périvasculaire retrouvé dans la réaction de photoallergie et non dans celle de phototoxicité.

Il va y avoir une destruction de l'antigène et des cellules sur lesquelles il est fixé, ainsi que la libération de substances cytotoxiques dans l'environnement qui vont détruire les kératinocytes, ce qui est responsable des lésions cutanées.

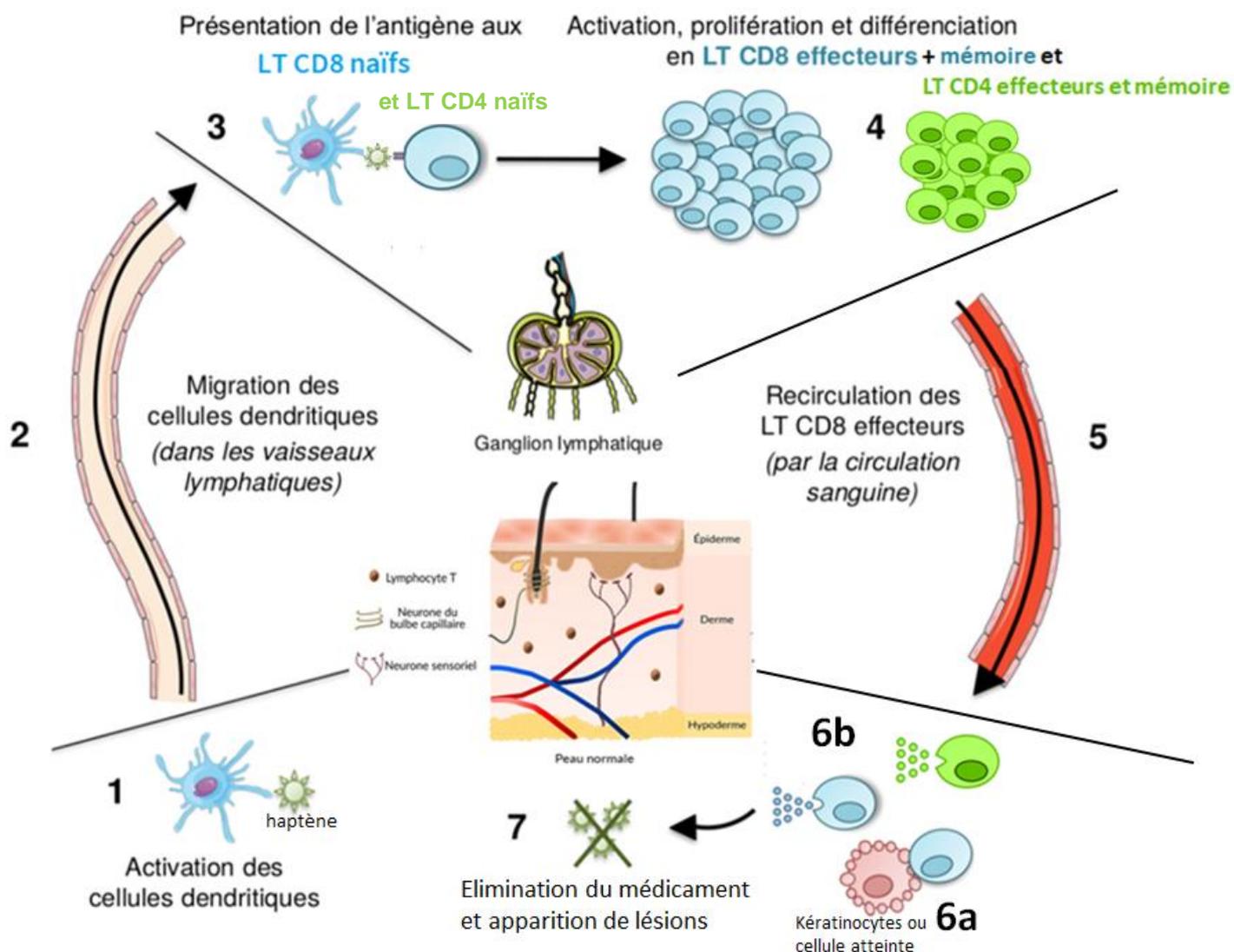


Figure 34: Physiopathologie de la photoallergie

Les cellules dendritiques activées (1) internalisent le complexe antigénique et migrent par les vaisseaux lymphatiques jusqu'au ganglion lymphatique (2). Une fois dans cet organe, les cellules dendritiques présentent les antigènes aux LT CD8 et CD4 naïfs (3) qui sont activés, prolifèrent et se différencient en LT CD8 et CD4 effecteurs (4) et mémoire, qui migrent dans la circulation sanguine jusqu'au derme (5) où se trouvent les substances photosensibilisantes. Ces LT effecteurs initient alors leurs fonctions effectrices (i.e. lyse des kératinocytes (6a), sécrétion de cytokines (6b)), permettant l'élimination du médicament (7) et produisant des lésions cutanées.

D. Les médicaments photosensibilisants (130,132,134,140)

De très nombreuses molécules sont photosensibilisantes, elles se retrouvent dans de multiples produits tels que des produits à usage local (cosmétiques, antisolaires), des végétaux ou des médicaments, ce qui explique la diversité des modes de photosensibilisation. Dans ce travail nous allons voir en priorité les médicaments photosensibilisants, mais nous verrons aussi très rapidement à titre informatif les autres substances non médicamenteuses que nous pouvons être amenés à croiser à l'officine.

Si la prescription d'un médicament photosensibilisant est nécessaire, il faut choisir la posologie efficace minimale et recommander à la personne d'utiliser les topiques ou d'absorber les comprimés, si possible, le soir.

La liste des médicaments photosensibilisants s'allonge chaque jour et ne peut être exhaustive. Nous allons essayer de dresser un tableau le plus complet possible en recoupant au maximum les sources. Bien entendu ne seront citées que les molécules toujours commercialisées à ce jour en France.

1. Photosensibilisant de contact

Antiseptiques topiques	Chlorhexidine (Septivon® - Cyteal® - Dosisepine® - Biseptine®) Hexamidine (Hexomédine®)
Médicaments topiques	Psoralènes = Méthoxsalène (Méladinine®) <u>Anti-inflammatoires non stéroïdiens en local</u> : Diclofénac (Voltarène® et Flector®) , Kétoprofène (Kétum®) - Piroxicam (Geldène®) <u>Antibiotiques et antiviraux locaux :</u> Aciclovir (Zovirax®) - Chlortétracycline chlorhydrate (Auréomycine®) - Sulfamides =Sulfadiazine(Flammazine®) <u>Cancérologie :</u> Aminolévulinate de méthyle (Metvixia®) - Fluorouracil (Efudix®); <u>Pommades antihistaminiques :</u> Diphénhydramine (Butix®) - Isothipendyl (Apaisyl®) - Prométhazine (Phénergan®)

	<p><u>Pommades antiacnéiques :</u> Adapalène (Différine®) - Isotrétinoïne (Roaccutane®) - Trétinoïne (Ketrel®) - Peroxyde de Benzoyle (Cutacnyl®, Pannogel®),</p>
--	---

2. Photosensibilisants systémiques

ANTIPSYCHOTIQUES	<p><u>Butyrophénones :</u> Halopéridol (Haldol®)</p> <p><u>Dibenzo-oxazépines :</u> Loxapine (Loxapac®) Olanzapine (Zyprexa®)</p> <p><u>Phénothiazines :</u> Chlorpromazine (Largactil®) Cyamémazine (Tercian®) Lévomépromazine (Nozinan®) Pipotiazine (Piportil®) Propériciazine (Neuleptil®)</p>
ANTIDEPRESSEURS	<p><u>Imipraminiques :</u> Amitriptyline (Laroxyl®) - Amoxapine (Défanyl®) - Clomipramine (Anafranil®) - Dosulépine (Prothiaden®) - Doxépine (Quitaxon®) - Imipramine (Tofranil®) - Trimipramine (Surmontil®)</p> <p><u>ISRS :</u> Citalopram (Seropram®) - Fluoxétine (Prozac®) - Fluvoxamine (Floxyfral®) Paroxétine (Deroxat® / Divarius®) - Sertraline (Zoloft®)</p>
ANXIOLYTIQUES	<p>Alprazolam (Xanax®) Clorzépate dipotassique (Tranxène®) Chlordiazépoxyde (Librax®)</p>
HYPNOTIQUES	<p>Alimémazine (Théralène®)</p>
ANTI-EPILEPTIQUES	<p>Carbamazépine (Tégrétol®) Lamotrigine (Lamictal®) Phénytoïne (Diphante®)</p>

<p style="text-align: center;">ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS)</p>	<p>Acide m�f�namique (Ponstyl®) Acide niflumique (Nifluril®) Acide tiaprof�nique (Surgam®) C�l�coxib (Celebrex®) Diclof�nac (Voltar�ne®) Ibuprof�ne (Advil®) Indom�tacine (Indocid®) K�toprof�ne (Prof�nid®) M�loxicam (Mobic®) Nabum�tone (Nabucox®) Naprox�ne (Apranax®) Piroxicam (Feld�ne® / Brexin®) Sulindac (Arthrocin®) T�noxicsam (Tilcotil®)</p>
<p style="text-align: center;">ANTIBIOTIQUES</p>	<p><u>Fluoroquinolones :</u> Ciprofloxacin (Ciflox®) L�vofloxacin (Tavanic®) Lom�floxacin (Logiflox®) Moxifloxacin (Izilox®) Norfloxacin (Norfloxacin®) Ofloxacin (Oflocet®)</p> <p><u>Macrolides :</u> Azithromycine (Zithromax®)</p> <p><u>Sulfamides antibact�riens :</u> Sulfam�thizol (Rufol®) Sulfam�thoxazole + trim�thoprime (Bactrim®)</p> <p><u>T�tracyclines :</u> Doxycycline (Doxy®) Lym�cycline (T�tralysal®) Minocycline (Mynocine®)</p> <p><u>Anti-tuberculeux :</u> Pyrazinamide (Piril�ne®)</p> <p><u>Autres :</u> Ceftazidime (Fortum® → C3G) Clofazimine (Lamprene®) Dapsone (Disulone®) Nitrofurantoin� (Furadantine®)</p>
<p style="text-align: center;">ANTIFONGIQUES</p>	<p>Gris�ofulvine (Gris�fuline®) Itraconazole (Sporanox®) Voriconazole (Vfend®)</p>

<p>ANTIPARASITAIRES</p>	<p>Sulfadiazine (Adiazine®)</p>
<p>ANTIPALUDEENS</p>	<p>Atovaquone / Proguanil (Malarone®) Chloroquine (Nivaquine®) Hydroxychloroquine (Plaquenil®) Quinidine (Quinimax®)</p>
<p>ANTICANCEREUX</p>	<p><u>Antimétabolites :</u> Capecitabine (Xeloda®) Fluorouracile (5Fu) Méthotrexate (Imeth® / Metoject®)</p> <p><u>Agents alkylants :</u> Dacarbazine (Deticene®) Procarbazine (Natulan®)</p> <p><u>Poison du fuseau :</u> Docetaxel (Taxotere®) Paclitaxel (Taxol®) Vinblastine (Velbe®)</p> <p><u>Inhibiteurs tyrosine kinases</u> Alectinib (Alecensa®) Brigatinib (Alunbrig®) Dasatinib (Sprycel®) Erlotinib (Tarceva®) Imatinib (Glivec®) Pazopanib (Votrient®) Vandetanib (Caprelsa®)</p> <p><u>Inhibiteurs protéines kinases BRAF et MEK</u> Cobimetinib (Cotellic®) Dabrafenib (Tafinlar®) Trametinib (Mekinist®) Vémurafenib (Zelboraf®)</p> <p><u>Inhibiteurs topoisomérases II</u> Doxorubicine (Adriblastine®) Epirubicine (Farmorubicine®)</p> <p><u>Autres antinéoplasiques</u> dont Actinomycine (Cosmegen®) Bléomycine (Bleomycine®) Cétuximab (Erbix®) Pirferidone (Esbriet®) Porfimère (Photofrin®) Témoporfine (Foscan®)</p>

<p style="text-align: center;">HYPOLIPEMIANTS</p>	<p><u>Fibrates :</u> Bézafibrate (Béfizal®) Ciprofibrate (Lipanor®) Fénofibrate (Lipanthyl®) Gemfibrozil (Lipur®)</p> <p><u>Statines :</u> Atorvastatine (Tahor®) Fluvastatine (Lescol®) Pravastatine (Elisor®) Simvastatine (Zocor®)</p>
<p style="text-align: center;">HYPOGLYCEMIANTS</p>	<p><u>Sulfamides hypoglycémiants :</u> Glibenclamide (Daonil®) Glimépiride (Amarel®) Glipizide (Minidiab®)</p> <p><i>Pas de données pour le Gliclazide (Diamicron®)</i></p> <p>Cyclamate (édulcorant de synthèse) ;</p>
<p style="text-align: center;">ANTI-HISTAMINIQUES</p>	<p>Bromphéniramine (Dimégan®) Diphénhydramine (Nautamine®) Mequizatine (Primalan®) Oxomémazine (Toplexil®) Prométhazine (Phénergan® / Fluisedal sirop®)</p>
<p style="text-align: center;">DIURETIQUES</p>	<p><u>Diurétiques de l'Anse :</u> Bumétanide (Burinex®) Furosémide (Lasilix®)</p> <p><u>Diurétiques thiazidiques et apparentés :</u> Bendrofluméthiazide (Tensionorme®) Chlorthalidone (Tenoretic®) Hydrochlorothiazide (Esidrex®) Indapamide (Fludex®) Méthylclothiazide (Isobar®)</p> <p><u>Diurétiques épargneurs de potassium:</u> Amiloride (Modamide) Spironolactone (Aldactone®) Triamtèrene (Isobar® / Prestole®)</p>
<p style="text-align: center;">INHIBITEURS CALCICIQUES</p>	<p>Amlodipine (Amlor®) Diltiazem (Monotildiem®) Féلودipine (Flodil®) Nifédipine (Adalate®)</p>

<p>INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC)</p>	<p>Captopril (Noyada®) Enalapril (Renitec®) Fosinopril (Fosinopril®) Lisinopril (Zestril®) Ramipril (Triatec®) Quinapril (Acuitel®)</p>
<p>ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II (141)</p>	<p>Candesartan (Atacand®) Irbesartan (Aprovel®) Losartan (Cozaar®) Telmisartan (Micardis®) Valsartan (Nisis®)</p>
<p>ANTI-ARYTHMIQUES</p>	<p>Amiodarone (Cordarone®) Flecaïnone (Flecaïne®) Hydroquinidine (Sérécor®)</p>
<p>INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP)</p>	<p>Oméprazole (Mopral®) Esomeprazole (Inexium®) Lanzoprazole (Ogast®) Pantoprazole (Eupantol®) Rabéprazole (Pariet®)</p>
<p>GYNECOLOGIE</p>	<p>Danatrol (Danazol®)</p>
<p>DERMATOLOGIQUE</p>	<p>Acide para-aminobenzoïque (Pabasun®) Isotrétinoïne (Curacné® / Procuta®) Méthoxalène (Méladinine®)</p>
<p>AUTRES</p>	<p><u>Anti-inflammatoire intestinaux :</u> Olsalazine (Dipentum®) Mésalazine (Pentasa® / Rowasa® / Fivasa®) Sulfasalazine (Salazopyrine®)</p> <p><u>Antiviraux</u> Efavirenz (Sustiva®) ; Peginterféron alfa-2a (Pegasys®) Valaciclovir (Zelitrex®)</p> <p><u>Immunosuppresseurs :</u> Azathioprine (Imurel®) Tacrolimus(Prograf®)</p> <p><u>Ophtalmologie :</u> Vertéporfine (Visudyne®)</p> <p>Pyridoxine = vitamine B6 (142) Acide Alendronique (Adrovanse® / Fosavance®) Acitrétine (Soriatane®) Déméclocycline (Demeclocycline®) Quinine (Hexaquine®)</p>

3. Autres substances photosensibilisantes à titre informatif

<p>Filtres solaires</p>	<p>Benzophénones - oxybenzone - mexenone - sulisobenzone - Cinnamates - Para-aminobenzoïque (acide) = PABA Dérivés du camphre Octyl triazone - Octocrylène</p>
<p>Végétaux</p>	<p>Frullania - Asteracées - Lichens - Furocoumarines <u>Plantes</u> : fenouil, céleri, millepertuis, anis, citron, pamplemousse, figue, l'artichaut, laitue, dahlia, chrysanthème, persil, herbe de St Jean ou millepertuis (hypericum perforatum)</p>
<p>Signalés dans CSST (Commission de la santé et de la sécurité du travail)</p>	<p>Acrylates – Acrylonitrile - Aldéhyde cinnamique - Anhydride phtalique - Aniline - Bisphénol A - Carène (delta 3) Chloroacétamide - Chlorocrésol (p-) Disulfirame - Ethylènediamine Formaldéhyde - Fumarate (diméthyl) Glutaraldéhyde - Glyoxal - Goudrons - Hydralazine Hydroquinone - Isocyanates - Latex - Manèbe - Mercaptobenzothiazoles Persulfate d'ammonium - Pesticides (Folpet) - Phtalates - Thiourée - Thiurames - Trinitrotoluène Zinèbe - Métaux (Chrome, cobalt, platine, nickel, palladium) - Térébenthine - Thioglycolates (ammonium, glycéryle)</p>
<p>Cosmétiques</p>	<p>Musk ambret - Psoralènes - Baume du Pérou . 6-méthyl-coumarine Triclosan (agent de conservation et antibactérien dans les produits cosmétiques et d'hygiène) Huiles essentielles de bergamotte, lavande, vanille, santal, citronnelle - acide para-aminobenzoïque - cinnamate - octocrylène, benzophénones - dibenzoylméthane – benzylidène - camphre - éosine - mousse de chêne - Parfums (6-méthylcoumarine ; isoeugénol) - paraphénylènediamine (teintures capillaires)</p>

Les végétaux sont responsables de photophytophthodermatoses dont le risque est lié au contact direct lors du jardinage, mais aussi avec leurs extraits présents dans de nombreux cosmétiques, des shampooings, des crèmes à base de végétaux, de phytothérapies, et cela concerne toutes les plantes contenant des furocoumarines.

Attention avec les cosmétiques : les fabricants **ne sont pas contraints d'apposer un symbole d'avertissement** sur leurs produits. Alors, pour éviter tout risques de taches, brûlures et démangeaisons, il faut bannir toutes les crèmes aux acides de fruits, le rétinol et les huiles essentielles en générale l'été, éviter également les parfums et déodorants, même si la plupart ne contiennent plus de substances photosensibilisantes, comme le bergaptène (présent dans le zeste d'agrumes). C'est mieux de les réserver pour le soir ou veiller à n'en mettre que sur les vêtements.

Pour les cosmétiques, il nous faut aussi citer les filtres solaires : les benzophénones, utilisé largement dans les produits de protection solaire, sont impliquées dans de nombreuses photoallergies et sont donc interdites aujourd'hui, mais nous pouvons toujours les retrouver dans la fabrication des cosmétiques, des matières plastiques, des textiles, des caoutchoucs, des encres, des teintures, des parfums, des vernis, des peintures. D'autres filtres sont actuellement montrés du doigt tel que l'octocrylène qui est un filtre solaire organique largement utilisé et qui, selon certains articles, induirait des photoallergies.

E. Traitement des accidents de photosensibilisation exogène d'origine médicamenteuse

Lorsqu'un médicament photosensibilisant est prescrit, nous devons en tant que professionnel de santé prévenir et donner aux patients les conseils de protections solaires adaptées (ports de vêtements couvrants et crèmes solaires d'indice minimum 50+), c'est un traitement avant tout préventif.

En cas d'accident de photosensibilisation, la démarche la plus appropriée est l'éviction de l'agent photosensibilisant et de l'exposition solaire. Attention, la photosensibilité peut persister plusieurs semaines après l'éviction et même être réactivée à distance sans réintroduction du médicament

Si le médicament est indispensable pour la santé du patient, la posologie efficace minimale devra être prescrite et il faudra recommander au patient de prendre le traitement plutôt le soir. Nous pourrions également recommander les règles de photoprotectons (cf. infra).

Si un patient se présente avec une brûlure à caractère grave (brûlure du second degré profond ou pire), il doit être redirigé vers l'hôpital pour une prise en charge adaptée.

Pour une brûlure du premier ou du deuxième degré, nous disposons des traitements suivants :

- Du sérum physiologique à appliquer en premier afin de nettoyer la brûlure,
- Des savons antiseptiques ou des antiseptiques non alcoolisés pour désinfecter la brûlure,
- Des topiques gras pour permettre la cicatrisation et la protection de la brûlure,
- Des antalgiques per os à base de paracétamol

-Des antihistaminiques si présence de prurit dans le cas d'une photoallergie.

Le patient devra être vu par son médecin traitant qui établira la conduite à tenir face à la réaction de photosensibilisation et assurera le suivi de la prise en charge. Ainsi nous pouvons avoir recours aux dermocorticoïdes par voie topique, et lors des cas sévères, les associer à une corticothérapie générale de courte durée après avis médical.

II. Produits de protections solaires (12,143–148)

Pour profiter du soleil en toute sécurité, nous avons vu qu'il existe des règles simples à respecter :

- Ne pas s'exposer aux heures les plus dangereuses (entre 12h et 16h). L'intensité des UV est liée à l'horaire d'exposition et non à la chaleur ressentie, donc lorsque le soleil est au plus haut, les rayons UV sont les plus dangereux.
- Eviter les applications de parfum ou de déodorant juste avant une exposition solaire qui pourrait faire des taches ou des brûlures sur la peau.
- Privilégier l'ombre.
- Porter un chapeau à bord large et des lunettes de soleil et se protéger avec des vêtements, si possible anti-UV, surtout pour les enfants. Il ne faut jamais exposer un enfant de moins de 24 mois directement au soleil.
- Mettre de la crème solaire en complément sur les zones qui ne peuvent être protégées par les vêtements toutes les deux heures, et systématiquement après la baignade, ou suite à une forte transpiration après une activité sportive.

S'exposer au soleil sans aucune protection peut être dangereux.

Il faut se protéger des rayons UV même s'il fait nuageux, car jusqu'à 80 % des rayons du soleil peuvent traverser une couche nuageuse légère, la brume et le brouillard.

De plus, nous ne répèterons jamais assez que le bronzage ne remplace en aucun cas les règles de photoprotections et les produits de protections solaires (PPS).

Qu'est-ce qu'un produit de protection solaire (PPS)?

C'est un produit cosmétique destiné à être appliqué sur la peau pour la protéger du rayonnement ultraviolet (UV) en absorbant et/ou en réfléchissant ce rayonnement.

Leur pouvoir de protection par rapport aux UVB est indiqué par leur facteur de protection, encore appelé FPS (Facteur de Protection Solaire) ou SPF (Sunburn Protection Factor).

Il existe huit niveaux de protection (6, 10, 15, 20, 25, 30, 50 et 50+). Plus le FPS sera élevé, plus le niveau de protection sera important.

Les produits de protection solaire (PPS ou crème solaire) sont surtout actifs contre les UVB, moins contre les UVA, sauf que les accidents de photosensibilisation médicamenteuse se produisent surtout à cause des UVA.

De plus, les rayons UVB sont responsables des « coups de soleil » et sont aussi le facteur principal des cancers de la peau. Tandis que les rayons UVA sont, quant à eux, responsables du vieillissement prématuré de la peau et jouent également un rôle non négligeable dans l'apparition des cancers.

Il faut donc utiliser des PPS qui protègent également contre les UVA. Nous devons pour cela prendre un produit solaire qui comporte, en plus de l'indice FPS, le logo UVA (voir figure 35). C'est l'assurance d'une protection optimale contre les UV.



Figure 35: Logo assurant la protection contre les UVA (149)

Ce logo n'est pas obligatoire mais il est recommandé et utilisé par de nombreux professionnels. D'autres mentions ou indications relatives à la protection contre les rayons UVA peuvent toutefois apparaître sur les emballages.

Les crèmes solaires ne peuvent contenir que les filtres UV autorisés par le règlement cosmétique, ce qui concerne une trentaine de filtres, qui sont évalués comme sans risque pour la santé humaine.

Cependant, même s'il y a présence de ce logo, aucun produit de protection solaire n'offre une protection complète contre le rayonnement solaire. L'allégation « écran total » est fautive et ne doit pas figurer sur les emballages

C'est la raison pour laquelle il ne faut pas prolonger le temps d'exposition au motif d'avoir utilisé un produit de protection solaire, ni réduire la quantité et la fréquence d'application de votre PPS sous prétexte d'avoir utilisé un indice de protection solaire très élevé.

Attention également, les crèmes solaires ne doivent pas être confondues avec d'autres produits solaires tels que les « accélérateurs de bronzage » qui présentent des risques pour votre santé.

Les accélérateurs de bronzage (Monoï, graisse à traire...) n'assurent aucune protection solaire contre les UVA et les UVB. Au contraire ils vont augmenter l'exposition aux rayonnements UV de par leur effet « loupe » et ne protègent pas des effets néfastes du soleil en l'absence de filtres UV dans leur composition.

Il y a donc des risques de surexposition et de brûlure.

De plus, certaines « graisses à traire » peuvent contenir des parfums allergisants, ce qui accroît le risque lié à leur utilisation.

Pour choisir correctement sa crème solaire, il y a plusieurs points à prendre en compte : le FPS, la texture, et le filtre.

A. Le Facteur de Protection Solaire

Le plus important pour choisir une crème solaire est d'utiliser un produit de protection solaire adapté à son type de peau et aux conditions d'exposition, et de l'appliquer sur toutes les zones exposées en quantité suffisante afin de garantir un bon niveau de protection.

La catégorie du produit est indiquée par un indice de protection, aussi appelé « facteur de protection solaire (FPS) » qui correspond à un chiffre permettant d'évaluer son efficacité. Plus le FPS est élevé et plus l'action de photoprotection est importante (voir tableau 4).

Dans sa recommandation du 22 septembre 2006, la Commission européenne a choisi de :

- Faire évoluer la qualité des produits sur le marché par l'introduction d'une double protection associée UVA/UVB,
- Modifier leur étiquetage afin de simplifier la comparaison entre les produits et faciliter le choix du consommateur

Extrait de cette recommandation, le tableau ci-après (Tableau 4) précise les correspondances entre les catégories et les facteurs de protection solaire :

Tableau 4: Correspondance entre catégories et FPS associés

Catégories	Correspondance FPS (Facteur de Protection Solaire)
Protection faible	6 à 10
Protection moyenne	15 à 25
Protection haute	30 à 50
Protection très haute	50+

Pour les peaux claires, il vaut mieux privilégier les indices de protection les plus élevés, en gardant en tête que plus l'ensoleillement est intense, plus il est recommandé de se protéger avec un indice de protection élevé. De plus dans certains contextes, comme en altitude et sous les tropiques, il faut augmenter l'indice de protection solaire du produit utilisé habituellement (tableau 5).

Tableau 5: Choix de la protection en fonction du phototype et de l'exposition (150)

	Exposition modérée (vie au grand air)	Exposition importante (plage, activités extérieures longues)	Exposition extrême (tropiques, montagne)
Phototype 1	HAUTE PROTECTION +++ SPF 30-50	TRES HAUTE PROTECTION ++++ SPF 50+	TRES HAUTE PROTECTION ++++ SPF 50+
Phototype 2	MOYENNE PROTECTION ++ SPF 15-25	HAUTE PROTECTION +++ SPF 30-50	TRES HAUTE PROTECTION ++++ SPF 50+
Phototype 3 4	FAIBLE PROTECTION + SPF 6-10	MOYENNE PROTECTION ++ SPF 15-25	HAUTE PROTECTION +++ SPF 30-50
Phototype 5 6	FAIBLE PROTECTION + SPF 6-10	FAIBLE PROTECTION + SPF 6-10	MOYENNE PROTECTION ++ SPF 15-25

Les risques engendrés par les rayonnements dépendent de leur intensité mais également de la durée d'exposition.

B. Les différentes textures

La **crème solaire** a une texture visible qui permet de contrôler la quantité de produit appliquée et de repérer facilement les zones du corps oubliées. Cette galénique est adaptée pour le visage et le corps.

Le **lait solaire** est beaucoup plus fluide que la crème et confère souvent une hydratation plus intense. L'application est facile et efficace, et permet de couvrir facilement le corps.

Le **spray solaire** a une texture moins grasse que la crème ou le lait solaire. Avec son vaporisateur, l'application est simple et légère. Néanmoins il ne délivre que de petites quantités, donc ne pas hésiter à se pulvériser plusieurs fois pour une bonne couche couvrante.

Le **gel solaire** offre une texture légère et à l'avantage d'être transparent. Il a l'avantage de ne faire aucun effet de masque blanc sur le visage. De plus, grâce à sa texture fondante, il s'applique facilement sur la peau.

L'**huile solaire** s'applique facilement et de manière homogène grâce à sa texture liquide. C'est un produit non collant, et transparent, ce qui fait qu'il est possible d'oublier certaines parties du corps ou de ne pas étaler suffisamment.

Toutes ces différentes formes sont formulées avec une base de protection contre les UVB (de plus en plus contre les UVA aussi), et l'avantage de certaines de ces formes galéniques c'est qu'elles ont des propriétés supplémentaires comme l'hydratation.

C. Les filtres

La différence entre filtre minéral et filtre chimique se situe dans la manière dont la formule protège des rayons UV.

- **Les filtres minéraux** – ou inorganiques - ne pénètrent pas l'épiderme. Ils se déposent sur la peau et constituent un écran qui va s'interposer entre les rayons UV et la peau et les réfléchir.

Ils sont principalement composés de molécules telles que l'oxyde de zinc ZnO, le dioxyde de titane TiO₂, le talc Mg₃H₂(SiO₃)₄, les kaolins (argiles), l'oxyde de mica. Les points positifs sont que ces crèmes sont efficaces dès leur application, elles offrent une tenue dans le temps plus importante que les crèmes à base de filtres chimiques, elles sont inertes et bien tolérées, ne provoquent pas d'allergies et ne présentent aucun danger connu. Ce sont des crèmes conseillées pour les jeunes enfants et pour les peaux sensibles.

Le point négatif c'est qu'elles sont difficiles à étaler et blanchissent la peau.

Il en existe certifiées bio qui ne contiennent pas de silicones ni d'ingrédients d'origine chimique. Au contraire elles sont constituées d'écrans minéraux d'origine naturelle qui respectent le microcosme marin, c'est-à-dire que ce sont des produits écoresponsables pour la faune et la flore marine et qui sont biodégradables.

Les filtres minéraux peuvent aussi être présents sous forme nanométrique. La mention [nano] doit alors être accolée obligatoirement au nom de la substance dans la liste des ingrédients sur l'emballage.

L'avantage de cette forme nanométrique serait que la diminution de la taille du dioxyde de titane permettrait de pallier aux défauts de cette catégorie de filtre, donc il y aurait l'absence de traces blanches et une plus grande facilité à étaler, ainsi qu'une amélioration dans la capacité à protéger des UVA.

Cependant, la petite taille de ces molécules ferait qu'elles seraient capables de pénétrer la peau, mais n'auraient cependant pas d'effets génotoxiques reconnus à l'heure actuelle.

Toutefois, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) recommande tout de même de ne pas utiliser de cosmétiques – en particulier les crèmes solaires – contenant des nanoparticules de dioxyde de titane sur une peau lésée ou sous forme de spray au niveau du visage car ce serait irritant pour le système pulmonaire.

- **Les filtres chimiques** – ou organiques – sont composés de molécules organiques qui pénètrent l'épiderme, absorbent le rayonnement UV à la place de la peau et le transforment en chaleur.

Plusieurs molécules chimiques (dont l'oxybenzone et l'octocrylène étant les plus courantes) vont être associées afin d'avoir un spectre d'absorption large et ainsi obtenir une protection efficace.

Le problème est que ces filtres pénètrent l'épiderme et peuvent donc être à l'origine d'allergies. Ils vont aussi mettre du temps à agir, ils ne commenceront à agir que 20 à 30 minutes après application, et vont se dégrader rapidement dans le temps, il faudra renouveler l'application très régulièrement (au moins toutes les deux heures).

De plus, au niveau de l'environnement, des études récentes ont montré la toxicité de l'oxybenzone et surtout de l'octocrylène sur les coraux.(151,152)

Une étude (Schlumpf, 2010) a démontré également que des traces de filtres UV chimiques étaient retrouvés dans le lait maternel, donc nous éviterons ces crèmes pendant la grossesse et l'allaitement et préférons plutôt les crèmes à filtre minéral.(153)

Pour finir, si on ne regarde que l'efficacité en matière de protection contre les UVA et UVB, il n'y a pas de différence entre les filtres minéraux ou chimiques. C'est l'indice de protection FPS qui garantit l'efficacité pour protéger la peau du soleil.

D. Conservation et Effets indésirables

Concernant la conservation des produits de protections solaire :

- Respectez la date de péremption et la période de conservation après ouverture indiquées sur l'emballage, elle est de 12 mois généralement. Il faut donc changer son PPS tous les ans car les filtres se dégradent et diminuent en efficacité avec le temps. Les formes en spray se conservent un peu plus longtemps que les tubes.
- Ne jamais utiliser un produit qui a changé d'aspect et/ou d'odeur.
- Toujours bien refermer son produit après son utilisation, pour qu'il conserve ses propriétés le plus de temps possible.

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

- d'arrêter l'utilisation du produit de protection solaire en cause.
- de conserver le produit avec son emballage pour une éventuelle investigation par l'ANSM.
- de consulter un professionnel de santé.

Tout effet indésirable lié à l'utilisation d'un produit cosmétique doit être déclaré sur ce portail :

https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil

Conclusion

En conclusion générale de cette thèse, nous avons vu durant ce travail que le soleil avait des effets biologiques sur notre santé à la fois bénéfiques et néfastes.

Nous avons vu que c'était un élément vital pour notre santé, aussi bien au niveau physique que sur le plan psychique. En effet il agit en nous procurant de la chaleur et de l'énergie, des vitamines indispensables à notre bien-être, une thérapie contre des pathologies cutanées, en permettant à notre peau de se colorer et ainsi de privilégier les interactions sociales, sans oublier son effet bénéfique sur notre moral et la régulation de notre horloge biologique.

Cependant, nous ne devons pas oublier qu'à trop forte dose, c'est un agent susceptible de provoquer des effets dévastateurs sur notre santé.

Nous avons vu qu'à court terme il provoque des érythèmes, des brûlures, parfois des immunosuppressions via l'acide urocanique.

A long terme il est plutôt facteur de vieillissement héliodermique et de cancers cutanés dont l'incidence ne cesse d'augmenter au fil des ans.

A cela s'ajoute également le risque de déclencher une réaction cutanée lors de la prise de médicaments appelés « photosensibilisants » lors d'interaction avec les rayons UV.

Le rôle principal du pharmacien est celui d'acteur dans la prévention primaire contre les effets du soleil, notamment pour les cancers cutanés et dans le domaine de la photosensibilisation médicamenteuse. Pour cela il doit régulièrement mettre à jour ses connaissances sur les molécules ayant un pouvoir photosensibilisant.

Le pharmacien doit s'assurer de procurer au patient toutes les informations nécessaires afin d'éviter une réaction de photosensibilisation telles que la mise en garde face à l'exposition solaire, les moyens de protection externe existants et les conduites à tenir en cas de réaction indésirable.

Bibliographie

1. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
2. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *Med Sci (Paris)*. 1 févr 2006;22(2):131-7.
3. Boutonnat J. Chapitre 9 : La peau [Internet]. Université Joseph Fourier de Grenoble; 2007 [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: http://umvf.omskosma.ru/premannee/BOUTONNAT_Jean/BOUTONNAT_Jean_P01/BOUTONNAT_Jean_P01.pdf
4. Comment prévenir les effets du soleil sur notre peau ? - Cosmoz [Internet]. Cosmoz - Soins bio au miel de Manuka. 2019 [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://cosmoz.bio/les-effets-du-soleil-sur-notre-peau/>
5. DUBERTRET L. PEAU. In *Encyclopædia Universalis*; [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.docelec.u-bordeaux.fr/encyclopedie/peau/>
6. Avril M-F, Brodin M, Dréno B, Gotman A, Jeanmougin M, Le Maître M, et al. Soleil et peaux : Bénéfices, risques et prévention. Masson. 279 p.
7. Section transversale à travers la peau, montrant les différentes couches de l'épiderme. Créé dans Adobe Illustrator. [Internet]. 123RF. [cité 23 févr 2020]. Disponible sur: https://fr.123rf.com/photo_44493562_section-transversale-à-travers-la-peau-montrant-les-différentes-couches-de-l-épiderme-créé-dans-adobe-ill.html
8. Poirier J. Histologie humaine, fascicule 7. Edition Maloine;
9. 1-2. le mécanisme de pigmentation de la peau [Internet]. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <http://tpe-peau-alimentation.e-monsite.com/pages/alimentation-et-pigmentation/1-2-le-mecanisme-de-pigmentation-de-la-peau.html>
10. mélanosome/mélanosomes - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot101>
11. Peau et soleil - Le phototype : les différents types de peau [Internet]. Figaro Santé. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/peau-soleil/phototype-differents-types-peau>
12. Canada S. Qu'est-ce que le rayonnement ultraviolet? [Internet]. aem. 2011 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-soleil/qu-est-que-rayonnement-ultraviolet.html>
13. Démarchez M. Le rayonnement solaire et la peau : définitions [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2012 [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article67>
14. Hygiene GM&. Les effets des UV sur votre peau [Internet]. Les effets des UV sur votre peau - Planete sante. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: [/Magazine/Sante-au-quotidien/Bronzage-et-coup-de-soleil/Les-effets-des-UV-sur-votre-peau](#)
15. Ozone: L'écran solaire de la terre (PRB 01-04F) [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://publications.gc.ca/Collection-R/LoPBdP/BP/prb014-f.htm#B.%C2%A0%20Rayonnement>
16. L'ozone, un parasol naturel contre les UV [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://education.meteofrance.fr/dossiers-thematiques/l-evolution-du-climat/les-effets-de-la-couche-d-ozone/l-ozone-un-parasol-naturel-contre-les-uv>
17. citizens_uvc_fr.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/citizens_uv_c_fr.pdf
18. OMS | Effets du rayonnement UV sur la santé [Internet]. WHO. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/uv/uv_and_health/fr/
19. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=Saidman%20%28test%20de%29>
20. Ultraviolet : définition, Index UV, ozone, coup de soleil, dangers, conseils – Météo-France [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.meteofrance.fr/prevoir-le-temps/meteo-et-sante/les-ultraviolets#>
21. OMS | UV Index [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/uv/intersunprogramme/activities/uv_index/fr/

22. Vasson M-P. Fiche 21 : Vitamine D. In: Compléments alimentaires : Les clés pour les conseillers à l'officine. Le Moniteur des pharmacies. 2015. p. 112-7. (PRO-OFFICINA).
23. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. //www.em-premium.com/data/revues/07554982/v38i1/S075549820800568X/ [Internet]. 5 janv 2009 [cité 30 mars 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/197865/resultatrecherche/4>
24. Bacchetta J. Vitamine D en pédiatrie. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. nov 2019;32(6):310-21.
25. Souberbielle J-C, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques. Revue du Rhumatisme [Internet]. mai 2019 [cité 5 juin 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1169833019300821>
26. Définition | Parathormone - Hormone parathyroïde | Futura Santé [Internet]. [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-parathormone-11955/>
27. PARATHORMONE INTACTE - PTH 1-84 | Biogroup LCD [Internet]. [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.biogroup-lcd.fr/patients/dictionnaire-des-analyses/parathormone-intacte-pth-1-84>
28. Willis CM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Lewis RD. A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal females in the southeastern United States. Am J Clin Nutr. janv 2007;85(1):124-30.
29. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. mars 2006;81(3):353-73.
30. Vitamine D | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>
31. Lahalle P. Evolution des recommandations concernant la supplémentation et le statut en vitamine D de la population: état des lieux et étude des prescriptions dans une officine de Meurthe-et-Moselle. :169.
32. Vitamine D [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2011 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_d_ps
33. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/52100/vitamine-d-\(%C2%B5g-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/52100/vitamine-d-(%C2%B5g-100g))
34. Vitamine D : L'EFSA définit des valeurs nutritionnelles de référence pour la vitamine D [Internet]. European Food Safety Authority. 2016 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/161028>
35. strategie_hypovitaminosed.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/Strategies/strategie_hypovitaminosed.pdf
36. Confinement : Assurer un apport suffisant en vitamine D grâce à l'alimentation | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/confinement-assurer-un-apport-suffisant-en-vitamine-d-gr%C3%A2ce-%C3%A0-l%E2%80%99alimentation>
37. Souberbielle J-C, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, et al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques. Revue du Rhumatisme. oct 2019;86(5):448-52.
38. Briot K. Effets osseux des antiépileptiques. //www.em-premium.com/data/revues/18786227/v78i2/S1878622711000130/ [Internet]. 2 avr 2011 [cité 20 avr 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/285615/resultatrecherche/1>

39. Netgen. Vitamine D : actualité et recommandations [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-319/Vitamine-D-actualite-et-recommandations>
40. Baldomir E. Les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours. Mesures adjuvantes et conseils lors de la délivrance à l'officine. Université de Limoges; 2011.
41. Thompson WG, Thompson GR. Effect of cholestyramine on the absorption of vitamin D3 and calcium. *Gut*. sept 1969;10(9):717-22.
42. La vitamine D, la mitochondrie et le muscle squelettique : des liens étroits [Internet]. La médecine du sport. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lamedecinedusport.com/physiologie/la-vitamine-d-la-mitochondrie-le-muscle-squelettique-des-liens-etroits/>
43. Courbebaisse M, Souberbielle J-C, Prié D, Thervet É. Effets non osseux de la vitamine D. *Med Sci (Paris)*. 1 avr 2010;26(4):417-21.
44. Siomboing X. Généralités sur la protéine Kinase C [Internet]. Futura. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-etude-reaction-inflammatoire-partie-1-204/page/4/>
45. Kataoka Y, Luo Y, Chaimani A, Onishi A, Kimachi M, Tsujimoto Y, et al. Cumulative network meta-analyses, practice guidelines, and actual prescriptions for postmenopausal osteoporosis: a meta-epidemiological study. *Arch Osteoporos*. 23 févr 2020;15(1):21.
46. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2014 [cité 28 avr 2020];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000227.pub4/full>
47. Medical Expenditure Panel Survey Home [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.meps.ahrq.gov/mepsweb/>
48. Gombart CG and AF. The Antibiotic Effects of Vitamin D [Internet]. Vol. 14, Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets. 2014 [cité 26 juill 2020]. p. 255-66. Disponible sur: <https://www.eurekaselect.com/123230/article>
49. Fulgheri G, Malinowski B, Bergmann K. Association Between Vitamin D Deficiency and Allergic Diseases. *EJIFCC*. 20 juill 2011;22(2):39-44.
50. Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. *Nature Medicine*. avr 2006;12(4):388-90.
51. Communiqué de l'Académie nationale de Médecine : Vitamine D et Covid-19 – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 26 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/communiquede-lacademie-nationale-de-medecine-vitamine-d-et-covid-19/>
52. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 1 juin 2007;85(6):1586-91.
53. Grant WB. Review of Recent Advances in Understanding the Role of Vitamin D in Reducing Cancer Risk: Breast, Colorectal, Prostate, and Overall Cancer. *Anticancer Res*. 1 janv 2020;40(1):491-9.
54. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention. *Am J Public Health*. 1 févr 2006;96(2):252-61.
55. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature Reviews Cancer*. mai 2014;14(5):342-57.
56. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 3 janv 2019;380(1):33-44.
57. jonctions communicantes - CISMef [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.chu-rouen.fr/page/jonctions-communicantes>
58. Vitamine D et dérivés : Alfalcidol - Calcifédiol - Calcitriol - Ergocalciférol. In: Toxicologie clinique 6ème édition. Lavoisier Médecine / Sciences. 2017. p. 461.
59. Résumé des caractéristiques du produit - UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63489259&typedoc=R>

60. Résumé des caractéristiques du produit - ZYMAD 10 000 UI/ml, solution buvable en gouttes - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63902334&typedoc=R>
61. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, et al. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Archives de Pédiatrie*. mars 2012;19(3):316-28.
62. L'influence de la lumière sur notre santé [Internet]. Santé Magazine. 2013 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/sante/dossiers/physiologie/linfluence-de-la-lumiere-sur-notre-sante-171492>
63. La dépression saisonnière : quand la lumière joue sur l'humeur [Internet]. Santé Magazine. 2010 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/sante/maladies/maladies-mentales/depression/la-depression-saisonniere-quand-la-lumiere-joue-sur-lhumeur-176640>
64. Lyall LM, Wyse CA, Celis-Morales CA, Lyall DM, Cullen B, Mackay D, et al. Seasonality of depressive symptoms in women but not in men: A cross-sectional study in the UK Biobank cohort. *Journal of Affective Disorders*. 15 mars 2018;229:296-305.
65. Cenas. Troubles du rythme circadien [Internet]. Cenas. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/le-sommeil/troubles-du-sommeil/troubles-du-rythme-circadien/>
66. rédaction L. Le nyctémère, un rythme biologique de jour comme de nuit [Internet]. Geo.fr. 2017 [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.geo.fr/environnement/le-nycthemere-un-rythme-biologique-de-jour-comme-de-nuit-169821>
67. Troubles du rythme circadien du sommeil - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-sommeil-et-de-la-vigilance/troubles-du-rythme-circadien-du-sommeil>
68. Universalis E. RYTHME NYCTHÉMÉRAL [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/rythme-nycthemeral/>
69. Chronobiologie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/chronobiologie>
70. Shochat T, Santhi N, Herer P, Flavell SA, Skeldon AC, Dijk D-J. Sleep Timing in Late Autumn and Late Spring Associates With Light Exposure Rather Than Sun Time in College Students. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 28 août 2019 [cité 12 janv 2020];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.00882/full>
71. L'effet du soleil sur notre humeur et nos comportements | Dossier [Internet]. [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-bien-etre-sante-nature-1491/page/6/>
72. Xavier. Trouble dépressif majeur : Dépression saisonnière [Internet]. [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/comprendre-la-depression/types-de-depression/les-troubles-unipolaires/trouble-depressif-majeur/depression-saisonniere/>
73. Dysthymie [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2019 [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=dysthymie>
74. Targum SD, Rosenthal N. Seasonal Affective Disorder. *Psychiatry (Edgmont)*. mai 2008;5(5):31-3.
75. VIDAL - Mélatonine [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/20629/melatonine/>
76. Qu'est-ce que la sérotonine ? [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/houellebecq-ou-pas-qu-est-ce-que-la-serotonine_130507
77. Dépression : La luminothérapie aussi efficace que les antidépresseurs [Internet]. Solvital. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.solvital.fr/etudes-cliniques-medicales-et-avis-scientifiques-sur-la-luminotherapie/meta-analyse-depression-la-luminotherapie-serait-aussi-efficace-que-les-antidepresseurs/>
78. Xavier. Gestion et traitement de la dépression ou état dépressif : La luminothérapie [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/les-traitements/luminotherapie/>

79. Netgen. Luminothérapie et troubles affectifs saisonniers dans la pratique clinique [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2450/23247>
80. Contre-indications de la luminothérapie | Luminothérapie [Internet]. Luminettes. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.myluminette.com/fr/luminotherapie/la-luminotherapie/3-contre-indications>
81. Luminothérapie | Santé Magazine [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/medecines-alternatives/autres-pratiques/luminotherapie-176995>
82. CAGNET M, FLEURY P. PHOTOMÉTRIE. In Encyclopædia Universalis; [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.universalis.edu.com/encyclopedie/photometrie/>
83. systeme_nerveux_7_la_vue.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: https://edu.ge.ch/decandolle/sites/localhost.decandolle/files/systeme_nerveux_7_la_vue.pdf
84. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_11/d_11_cr/d_11_cr_hor/d_11_cr_hor.html
85. Louiset E. Perturbation du rythme circadien du cortisol. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition. 2009;5.
86. Dermato-Info. photothérapie [Internet]. dermatoinfo.fr. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/fr/les-traitements-en-dermatologie/phototh%C3%A9rapie_les-traitements-par-la-lumi%C3%A8re
87. Psoriasis AF. PUVAthérapie [Internet]. Association France Psoriasis. 2018 [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/traitement-du-psoriasis/la-puvatherapie/>
88. MÉLADININE - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bmelad01-MELADININE.html>
89. Photosensibilisants : psoralènes et porfimère [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mdicaments-acides-nucliques-protines/photosensibilisants-psoralenes-porfimere/>
90. Psoriasis AF. Photothérapie UVB [Internet]. Association France Psoriasis. 2018 [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/traitement-du-psoriasis/photothérapie-uvb/>
91. Lunettes de Soleil : Catégories et Indices [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sunkids.fr/categorie-et-indice.htm>
92. Cataractes | Pathologies | Ophtalmologie [Internet]. Clinique Bellevue. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://cliniquebellevue.com/pathologies/cataractes/>
93. www.Bewod.com BC-. Définition [Internet]. Centre Ophtalmologique Agora. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://ophtalmo-agera.com/chirurgie-ophtalmologique/chirurgie-cataracte/definition/>
94. Daxecker F, Blumthaler M, Ambach W. Keratitis Solaris and Sunbeds. OPH. 1995;209(6):329-30.
95. Anatomie de l'Œil: la conjonctive [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: http://www.fnro.net/ophtalmologie/Anatomie/AnatOE_Conjonctive/AnatOE_Conjonctive.html
96. Oeil et soleil [Internet]. Dermagazine. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <http://www.dermagazine.fr/oeil-et-soleil/>
97. Découvrez tout sur l'oeil, son anatomie, son fonctionnement. [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://www.provisu.ch/fr/dossiers/oeil-et-vision.html>
98. Les bons réflexes à adopter - Exposition aux rayonnements UV [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV/Les-bons-reflexes>
99. Phénomènes solaires et héliotraumatismes [Internet]. SNOF. 2012 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.snof.org/encyclopedie/ph%C3%A9nom%C3%A8nes-solaires-et-h%C3%A9liotraumatismes>

100. Premiers secours en cas de photokératite ou « coup de soleil de l'oeil » [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.zeiss.fr/vision-care/mieux-voir/sante-prevention/premiers-secours-en-cas-de-photokeratite-ou-coup-de-soleil-de-l-oeil.html>
101. Hygiène GM&. Cataracte [Internet]. Cataracte - Planete sante. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: /Maladies/Cataracte
102. Lunettes de soleil : comment choisir la bonne protection ? [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Lunettes-de-soleil>
103. EXPEROPTIC. Verres solaires | Verres de lunettes de soleil : Protéger ses yeux [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lunettes-experoptic.fr/protger-ses-yeux-du-soleil.htm>
104. Eye and face protection - Sunglasses and related eyewear -Part1: Sunglasses for general use (ISO 12312-1:2013) [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: https://infostore.saiglobal.com/preview/98704044514.pdf?sku=877316_SAIG_NSAI_NSAI_2085043
105. Coup de soleil : que faire ? [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/coup-soleil/bons-reflexes-consultation-medicale>
106. Comprendre la brûlure [Internet]. CHUV. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/brulures/brul-home/patients-et-familles/comprendre-la-brulure>
107. Soins immédiats - Brûlure [Internet]. Brulure. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.brulure.fr/coup-de-soleil/soins-immediats/>
108. Mécanismes - Brûlure [Internet]. Brulure. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.brulure.fr/coup-de-soleil/mecanismes/>
109. Cours [Internet]. [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_4/site/html/1.html
110. Héliodermie ou vieillissement solaire [Internet]. Dermagazine. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <http://www.dermagazine.fr/heliodermie-ou-vieillissement-solaire/>
111. Glogau and Fitzpatrick Scale [Internet]. agingface. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://bellusstudio.wixsite.com/agingface/glogau-and-fitzpatrick-scale>
112. Cancer de la peau, mélanome & carcinome | Roche [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://www.roche.fr/fr/pharma/cancer-peau/cancers-peau-melanome-carcinome.html>
113. Causes du cancer de la peau [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers-types-de-cancers-liste-z-cancer-de-la-peau-melanomes/causes>
114. Risques solaires et cancers Les habitudes et connaissances des Français décryptées [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: /presse/2018/risques-solaires-et-cancers-les-habitudes-et-connaissances-des-francais-decryptees
115. Cancer de la peau (non-mélanome) [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/le-cancer/types-de-cancers/cancer-de-la-peau-non-melanome>
116. Baromètre cancer 2015 [Internet]. [cité 3 oct 2020]. Disponible sur: /etudes-et-enquetes/barometres-de-sante-publique-france/barometre-cancer-2015
117. Mélanome cutané | Cancer et environnement [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/340-Melanome-cutane.ce.aspx>
118. Détection du mélanome - Apprendre à surveiller sa peau - Ref : DEPMEL17 [Internet]. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Detection-du-melanome-Apprendre-a-surveiller-sa-peau>
119. Netgen. Epidémiologie des cancers épithéliaux de la peau [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-200/Epidemiologie-des-cancers-epitheliaux-de-la-peau>
120. Rayons du soleil et risque de cancer | Cancer et environnement [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/268-Rayons-du-soleil.ce.aspx>
121. Bronzage artificiel : combattre les idées reçues - Exposition aux rayonnements UV [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV/Bronzage-artificiel-combattre-les-idees-recues>

122. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 24 juill 2012 [cité 10 oct 2020];345. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/345/bmj.e4757>
123. Les dangers du bronzage artificiel | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-dangers-du-bronzage-artificiel>
124. Cabines de bronzage : Les points de vigilance [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Cabine-de-bronzage>
125. VRAI/FAUX – Ce que vous devez savoir sur les cabines de bronzage [Internet]. BFMTV. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://www.bfmtv.com/sante/vrai-faux-ce-que-vous-devez-savoir-sur-les-cabines-de-bronzage_AN-201810100098.html
126. Les lucites [Internet]. *Dermagazine*. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <http://www.dermagazine.fr/les-lucites/>
127. Beani J-C. Photodermatoses. *EMC - Dermatologie* [Internet]. 2008 [cité 16 oct 2020];98-785-A-10. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0246031908484479>
128. Adamski H. Actualités des photodermatoses. 2018;4.
129. Photosensibilis.
130. CRPV de Rouen. Médicaments et photosensibilité [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2018 [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/medicaments-et-photosensibilite-2/>
131. Photosensibilisation médicamenteuse [Internet]. *Pharmacien Giphar*. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmacienghiphar.com/medicaments/risques-medicaments/photosensibilisation-medicamenteuse>
132. Barbaud A, Tréchet P, Béani JC. PHOTOSENSIBILISATION. :5.
133. Photosensibilité - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/r%C3%A9actions-%C3%A0-la-lumi%C3%A8re-solaire/photosensibilite%C3%A9>
134. Pillon F, Berthélémy S. Iatrogénie médicamenteuse cutanée liée à la photosensibilisation. *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2011;50(504):41-3.
135. Photoallergie et phototoxicité - Atlas de dermatologie professionnelle [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Photoallergie_et_phototoxicite%C3%A9
136. Sayah S, Leon P, Chan P, Fontaine M. Les récepteurs des anaphylatoxines C3a (C3aR) et C5a (C5aR). C3a and C5a anaphylatoxins receptors [Internet]. 1998 [cité 22 oct 2020]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1032>
137. Repellin A, Roure S. La photosensibilisation iatrogène et les réactions croisées: le pharmacien d'officine au cœur de la prise en charge. 2009;152.
138. Beani J-C. Les photoallergies graves [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/168830/les-photoallergies-graves>
139. weill b. INTRODUCTION AUX ETATS D'HYPERSENSIBILITE - Laboratoire d'immunologie - Faculté de médecine Cochin-Port Royal [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre16.htm
140. La liste des médicaments photosensibilisants [Internet]. *Pharmacien Giphar*. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmacienghiphar.com/medicaments/risques-medicaments/liste-medicaments-photosensibilisants-0>
141. Détails d'une brève - CRPV [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-dune-br%C3%A8ve/186>
142. Vitamines B6 et B12 | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/vitamines-b6-et-b12>
143. Gestes simples pour se protéger - Prévention Soleil [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.prevention-soleil.fr/gestes-simples-protoger.php>
144. produits-protection-solaire.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/documentation/fiches_pratiques/fiches/produits-protection-solaire.pdf

145. Produits solaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4)
146. Produits de protection solaire : Comment les choisir et les utiliser ? - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Produits-de-protection-solaire-Comment-les-choisir-et-les-utiliser-Point-d-information>
147. 9369192562893b64f8fe11ea5da182b3.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9369192562893b64f8fe11ea5da182b3.pdf
148. Crème solaire : comment choisir ? [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/planete/questions-reponses/ete-creme-solaire-choisir-715/>
149. Produits de protection solaire : optez pour un produit sûr et efficace ! [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Protection-solaire>
150. Abécédaire de la protection solaire - EQ [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.eq-love.com/fr/blog/67-abecedaire-de-protection-solaire#filtres-chimiques-et-min%C3%A9raux>
151. Stien D, Suzuki M, Rodrigues AMS, Yvin M, Clergeaud F, Thorel E, et al. A unique approach to monitor stress in coral exposed to emerging pollutants. *Scientific Reports*. 15 juin 2020;10(1):9601.
152. Stien D, Clergeaud F, Rodrigues AMS, Lebaron K, Pillot R, Romans P, et al. Metabolomics Reveal That Octocrylene Accumulates in Pocillopora damicornis Tissues as Fatty Acid Conjugates and Triggers Coral Cell Mitochondrial Dysfunction. *Analytical Chemistry* [Internet]. 5 déc 2018 [cité 2 nov 2020]; Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.analchem.8b04187>
153. Schlumpf M, Kypke K, Wittassek M, Angerer J, Mascher H, Mascher D, et al. Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: Correlation of UV filters with use of cosmetics. *Chemosphere*. 1 nov 2010;81(10):1171-83.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Les bienfaits et les méfaits du soleil sur la santé et les risques de photosensibilisation médicamenteuse

RESUME: L'absorption des rayons du soleil par la peau est à l'origine de multiples effets biologiques se produisant à court ou à long terme.

Certains positifs, et dans c'est cas-là nous voyons le soleil comme un agent essentiel à notre bonne santé. En effet, il est à la fois fournisseur de vitamine D, mais il est également un acteur important de notre sommeil grâce au cycle nyctéméral, ainsi qu'un booster de vitalité et de bonne humeur.

Mais il peut avoir des effets néfastes à trop forte dose, et nous verrons les complications induites par une exposition solaire excessive.

Lors de la période estivale, nous devons en tant que pharmacien d'officine prodiguer des conseils pour l'exposition solaire, sans oublier les avertissements concernant de nombreux médicaments qui, suite au contact avec le soleil, peuvent amener à des problèmes de photosensibilisation.

TITLE : The health benefits and harms of the sun and the risks of drug photosensitization

ABSTRACT: The absorption of sunlight through the skin causes multiple biological effects occurring in the short or long term.

There are some positives, and in this case we see the sun as an essential agent in our good health. Indeed, it is both a supplier of vitamin D, but it is also a important actor of our sleep thanks to the nycthemeral cycle, as well as a booster of vitality and good mood. But it can have harmful effects at too high a dose, and we will see the complications induced by excessive sun exposure.

Also as pharmacist, during the summer period, in addition to advice given for sun exposure, we must not forget the warnings concerning many drugs which, following contact with the sun, can lead to photosensitization problems.

DISCIPLINE : Dermatologie – Thèse d'Officine

MOTS CLES : Peau – Ultraviolets – Soleil – Vitamine D – Photosensibilisation – Phototoxicité – Photoallergie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Université de Bordeaux – UFR des Sciences Pharmaceutiques
Campus de Carreire – 146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex