



HAL
open science

Photosensibilisation induite par les médicaments et les conseils à l'officine

Justine Pruvot

► **To cite this version:**

Justine Pruvot. Photosensibilisation induite par les médicaments et les conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03269526

HAL Id: dumas-03269526

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03269526>

Submitted on 24 Jun 2021

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.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

UFR DE PHARMACIE

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

Soutenue publiquement le 30 septembre 2019

Par Justine PRUVOT

PHOTOSENSIBILISATION INDUITE PAR LES MEDICAMENTS ET LES CONSEILS A L'OFFICINE

Membres du Jury :

Président du jury : Mme DEMAILLY-MULLIE Catherine, Docteur en pharmacie
enseignante

Directeur de thèse : Mme POPOVICI Théodora, Docteur en pharmacie et enseignante

Membre Pharmacien : Mlle WALLERAND Pauline, Docteur en pharmacie

Membre Médecin : Mr DESCAMPS Philippe, Docteur en médecine

Remerciements

Merci à Mme Popovici, directrice de ma thèse, Docteur et Professeur de pharmacie, de m'avoir donné de votre temps et pour votre écoute. Vos précieux conseils m'ont beaucoup aidé pour la rédaction de la thèse.

Merci à Mme Demailly, présidente de mon jury, Docteur et Professeur de pharmacie, d'avoir bien voulu prendre de votre temps pour venir assister à la soutenance.

Merci à Philippe, Docteur en médecine générale émérite, membre de mon jury et Anne-Marie sa conjointe, d'avoir été présents et d'avoir su me guider lors de la rédaction. Vos conseils ont été constructifs et m'ont donné confiance en la suite.

Merci à Pauline, Docteur en pharmacie et membre de mon jury, d'avoir accepté l'invitation à la soutenance et pour ton soutien depuis les années universitaires. C'est maintenant l'aboutissement de ces années de labeur. Une belle amitié s'est installée entre nous.

Je dédie cette thèse..

A toi, Maman, pour tout ce que tu m'as apporté, ton amour inconditionnel, ta gentillesse, ta patience, ont fait de toi une Maman extraordinaire. Nos moments passés ensemble ont été trop courts, mais tant de souvenirs restent à jamais gravés. Je regrette que tu ne puisses être présente dans tous ces moments importants où j'ai besoin de toi, mais sache qu'une partie de moi ne cessera jamais de vivre à travers toi. Cette thèse je te la dédie, car c'est lors d'une discussion que l'on avait eue ensemble, que j'ai décidé de m'engager dans ces études.

A toi, Papa, pour ton amour, et pour m'avoir donné la force de me battre dans les périodes difficiles que nous avons eues à affronter. Nous sommes toujours restés soudés. Nous pouvons maintenant envisager le futur sous de meilleurs augures. Tant de bons moments restent à partager.

A mon chéri, d'être là pour moi, en toutes circonstances. Tu m'apportes beaucoup au quotidien, tu me rends forte, belle et me donne confiance en moi. Merci pour ta patience lors de mes études, et ton encouragement pour y arriver. La vie nous sourit et nous lui

sourions, depuis plus de 4 ans, et j'espère encore pour de nombreuses années.

A tata Edith et tonton Freddy, vous avez été présents pour nous lors des moments où l'on en avait le plus besoin. Nous attendions les week-ends où vous veniez avec impatience, comme un rayon de soleil après des jours de pluie. Je ne pourrais jamais l'oublier. Les moments que nous passons ensemble font tellement de bien.

A nounou, pour toute l'aide qu'elle m'a donnée sans jamais attendre un merci. Merci à Albert, pour sa bienveillance depuis ma naissance, tu restes à jamais gravé dans mon cœur, et j'espère que vous veillez l'un sur l'autre là-haut avec maman. Vous avez été des grands parents de cœur en or.

A ma famille, Mamie, Danielle, Olivier, Evelyne, Michel, Jean-Claude, Marie, et tous mes cousins et cousines, pour tous les bons moments que nous avons passé ensemble.

A Jean-Pierre et Annie, mes beaux-parents bienveillants, pour votre présence et votre confiance. Merci également à mes beaux-frères et belles-sœurs : Anne-Sophie, Guillaume, Pierre-Antoine et Jordane qui m'ont acceptée naturellement dans leur famille.

A mes amies chéries, Sophie et Marine, pour cette amitié qui dure depuis un bon moment. Nous nous voyons évoluer, créer notre famille, et quelle joie de se retrouver pour partager cela.

A mes amis de lycée et de fac, Fanny M, Fanny S, Antoine et Sarah, Marie-Anne, Lucie, Renaud, Caroline ; pour tous les bons moments partagés ensemble et ceux qui restent à vivre...

A Charles et Mélanie, nous ne nous connaissons pas depuis longtemps, mais nous avons déjà partagés pleins de bons moments ensemble, c'est je suis sûre le début d'une belle amitié.

Liste des abréviations

ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
AG :	Acide Gras
AP3 :	Adaptor Protein 3
A :	Adénine
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (anciennement AFSAPPS)
Ag :	Antigène
HLA :	Antigène des Leucocytes Humain
CPA :	Capacité de Présenter les Antigènes
CP :	Coefficient de Protection
CMH I/II :	Complexe majeur d'histocompatibilité de classe I ou II
CPD :	Cyclobutane Pyrimidine Dimer
C :	Cytosine
DAC :	Dermatite Actinique Chronique
DOPA :	DihydrOxyPhénylAlanine
DEM :	Dose Erythémateuse Minimale
FPU :	Facteur de Protection anti-Ultraviolets
FPS :	Facteur de Protection Solaire
FQ :	FluoroQuinolones
G :	Guanine
GTPase :	Guanosine TriPhosphatase4

IR : InfraRouges
IFN : InterFeroN
IL : InterLeukine
ICDRG : International Contact Dermatitis Research Group
LT : Lymphocyte T
NER : Nucleotide Excision Repair
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
NO : Oxyde Nitrique
PT : PatchTest
PPT : PhotoPatchTest
PPS : Produits de Protection Solaire
PKC : Protéine Kinase C
6-4PP : Pyrimidines 6-4
T : Thymine
TNF : Tumor Necrosis Factor
TRP-1 : Tyrosine-Related Protein-1
TRP-2 : Tyrosine-Related Protein-2
UV : Ultraviolets
UVA ou B : Ultraviolets A ou B

Table des matières

Liste des abréviations.....	1
Introduction.....	6
1 LE RAYONNEMENT SOLAIRE.....	11
1.1 Spectre solaire	11
1.2 Arrivée au sol et pénétration dans la peau	12
1.3 Les Ultraviolets.....	13
1.3.1 Les Ultraviolets C.....	13
1.3.2 Les Ultraviolets B	13
1.3.3 Les Ultraviolets A	13
1.4 La lumière visible	14
1.5 Les infrarouges	14
1.6 Ondes hertziennes	14
1.7 Radiations ionisantes	14
2 LA PEAU.....	15
2.1 Généralités sur la peau	15
2.2 L'épiderme	15
2.2.1 Les cellules de l'épiderme	16
2.2.2 Les couches de l'épiderme.....	17
2.3 Le derme.....	17
2.4 L'hypoderme	18
2.5 La pénétration cutanée.....	19
2.6 Photoprotection naturelle.....	21
2.6.1 Couche cornée.....	21
2.6.2 La mélanine	24
2.6.3 La défense anti-oxydante	30
2.6.4 Systèmes de réparation de l'ADN.....	31
2.7 Effets bénéfiques des UV sur la peau.....	37
2.7.1 La pigmentation.....	37
2.7.2 Phototype.....	38
2.7.3 Soigne les maladies de peau : le psoriasis.....	39
2.7.4 Synthèse de la Vitamine D	40

2.8	Effets nuisibles du soleil	41
2.8.1	Effet immédiat : Le coup de soleil.....	41
2.8.2	Effets nuisibles à long terme du soleil	41
3	INTRODUCTION AUX PHOTONSENSIBILISATIONS.....	43
3.1	Notion de chromophores et effets biologiques sur la peau	43
3.1.1	L'ADN.....	43
3.1.2	L'acide urocanique	44
3.1.3	Les protéines.....	44
3.1.4	Les mélanines et kératines.....	44
3.1.5	Les stérols.....	45
3.1.6	Les lysosomes	45
3.2	Photodermatoses	45
4	PHOTOALLERGIE	47
4.1	Introduction	47
4.2	Physiopathologie.....	47
4.3	Cas concret : photoallergie au kétoprofène	52
4.4	Réactions croisées : exemple du kétoprofène	53
4.5	Traitement.....	54
5	PHOTOTOXICITE	55
5.1	Introduction	55
5.2	Physiopathologie.....	55
5.3	Cas concret : exemple des quinolones	56
5.4	Traitement.....	58
6	DIAGNOSTIQUER LES PHOTONSENSIBILISATIONS.....	58
6.1	Manifestations cliniques	58
6.1.1	Photoallergie	58
6.1.2	Phototoxicité	61
6.2	Interrogatoire.....	62
6.3	Tests diagnostiques	63
6.3.1	Test de Saidman ou mesure de la DEM.....	63
6.3.2	PHOTOTESTS.....	64
6.3.3	PHOTOPATCH TEST ou PHOTOEPIDERMOTEST	66
6.4	Les différences entre photoallergie et phototoxicité	72
6.5	Principaux photoallergènes	73
7	MOYENS DE PHOTOPROTECTION	76

7.1	Indice UV : une aide à la détermination du degré de photoprotection	76
7.2	Protection vestimentaire	77
7.2.1	Vêtements	77
7.2.2	Choix du chapeau et lunettes	78
7.3	Produits de protection solaire	80
7.3.1	Exigences de qualités	80
7.3.2	Facteur de Protection Solaire UVA et UVB.....	81
7.3.3	Filtres anti-UV	83
7.3.4	Filtres et écrans : les risques.....	90
7.3.5	Les additifs.....	93
7.3.6	Etiquetage des produits solaires	95
7.3.7	Bonne utilisation des PPS	97
7.4	Compléments alimentaires	98
7.4.1	Vitamines	98
7.4.2	Caroténoïdes.....	98
7.4.3	Oligo éléments	98
7.4.4	Probiotiques	98
7.4.5	Acides Gras Omega 3.....	99
8	CONSEILS A L'OFFICINE.....	103
	Conclusion.....	105
	Annexes.....	106
	Bibliographie.....	112
	Liste des figures.....	120
	Liste des tableaux.....	123

INTRODUCTION

La peau, première carte d'identité vis-à-vis des autres, est un organe complexe se comportant comme un rempart entre l'organisme et le milieu extérieur. Elle permet également de percevoir les sensations : le froid, le chaud, les textures, le plaisir, la douleur ; elle nous protège également des agressions extérieures comme le soleil.

Cependant cet organe est sensible et les radiations du soleil induisent des effets néfastes sur notre peau.

L'action du soleil sur la peau ne suscite l'intérêt des scientifiques que depuis 150 ans. Certes, il existe des descriptions anciennes anecdotiques comme l'action phototoxique de certaines plantes connue des égyptiens, mais ce n'est qu'au 16^{ème} siècle que des travaux scientifiques signalent l'influence du soleil sur certaines affections cutanées.

Vers la fin du 19^{ème} siècle, on a découvert que le soleil pouvait avoir une mauvaise influence sur la peau en étant à l'origine des cancers de la peau et du vieillissement cutané. Puis on a observé qu'une substance appliquée sur la peau ou prise par voie orale, pouvait faire réagir la peau plus fortement que la normale aux rayons solaires. Le terme de photosensibilisation est ainsi né. Il se définit par une sensibilisation de la peau qui réagit anormalement à la lumière du soleil, lié au fait que l'organisme a absorbé des végétaux, médicaments ou autre substance appelé « photosensibilisant ».

Le but de cette thèse est de faire connaître les réactions de certains médicaments sur la peau conjointement avec l'exposition au soleil afin d'en prévenir les troubles.

Ces connaissances, encore trop peu connues du grand public, méritent une pédagogie auprès des patients en officine.

Pour cela dans un premier temps nous nous intéresserons au soleil et plus précisément aux rayons occasionnant les réactions, ensuite nous verrons les différentes couches de la peau et leurs différents rôles notamment celui de protection vis-à-vis des rayons solaires, puis nous expliquerons les différents types de photosensibilisations et les moyens pour les diagnostiquer. Enfin, nous finirons par les méthodes de photoprotection afin de prévenir au mieux le risque de photosensibilisation.

1 LE RAYONNEMENT SOLAIRE

1.1 Spectre solaire

Le soleil émet des multitudes de rayonnements électromagnétiques plus ou moins filtrés par l'atmosphère terrestre. Arrivés à la surface de la planète certains de ces rayonnements sont indispensables pour mettre en place et sauvegarder la vie terrestre.

Les rayons du spectre solaire qui arrivent au sol comportent les ultraviolets (UV) B et A, la lumière visible, des infrarouges et une partie des ondes radio.

Les radiations ultraviolettes sont responsables de nombreux effets moléculaires et biologiques, leurs effets peuvent être à la fois bénéfiques ou néfastes. Au cours de l'évolution, notre organisme a donc développé des mécanismes d'adaptation (réparation, élimination, tolérance...) permettant notre survie.

Le soleil, qui est situé à 149 millions de kilomètres de la terre, émet des particules, appelées photons, en très grandes quantités. C'est le rayonnement solaire. Ces flux de photons qu'on appelle également radiations ou rayons, voyagent dans l'espace à la vitesse de 300 000 km/s (vitesse de la lumière) et certaines longueurs d'onde atteignent la terre. (1)

Ainsi le spectre solaire se distingue par la longueur d'onde des différents types de rayons (figure 1) :

- Rayons Gamma : inférieur à 10 pm
- Rayons X : 10 pm à 10 nm
- UVC : 200 à 290 nm
- UVB : 290 à 320 nm
- UVA : 320 à 400 nm
- Visible : 400 à 780 nm
- Infrarouge : de 780nm à 0.1 mm
- Micro-ondes : 0.1 mm à 1 m
- Ondes radio : de 1 m à 100 000 km

Plus la longueur d'onde est grande, plus l'énergie est faible. Les rayonnements de longueur d'onde très courte, extrêmement dangereux, sont arrêtés dès les couches supérieures de l'atmosphère.

L'énergie dégagée n'est en effet pas identique pour tous les rayonnements, et les moyens de s'en protéger sont donc différents.

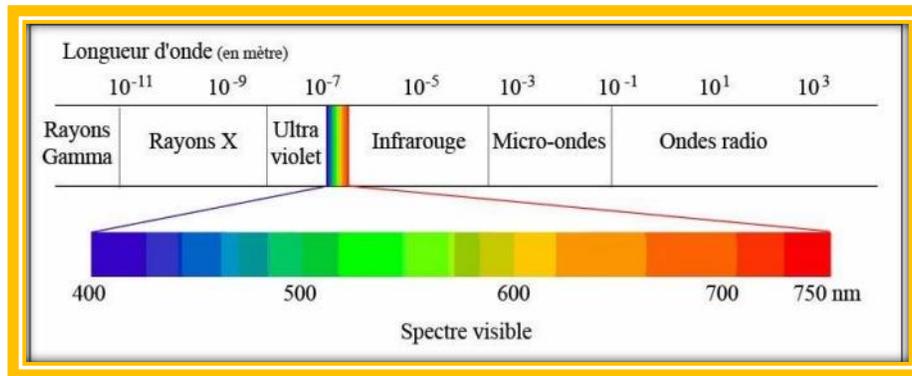


Figure 1 : illustration du spectre solaire (2)

1.2 Arrivée au sol et pénétration dans la peau

L'atmosphère terrestre filtre environ le tiers du rayonnement solaire, le spectre solaire au sol ne comportant que les radiations de longueur d'onde comprise entre 290 et 3000nm. La couche d'ozone stratosphérique arrête donc les rayonnements les plus nocifs (rayons cosmiques, rayons gamma, rayons X), les UVC et les UVB inférieurs à 290 nm.

D'autres éléments participent à la filtration du rayonnement solaire : les poussières et les fumées qui atténuent la lumière visible, la vapeur d'eau en suspension ainsi que les nuages de la basse atmosphère qui absorbent une partie des infrarouges.

L'exposition solaire sous un ciel nuageux peut ainsi entraîner un coup de soleil, et ce surtout par une diminution de la quantité d'infrarouge qui atténue la sensation de chaleur locale et donc entraîne une augmentation du temps d'exposition.

L'ensoleillement reçu par l'individu est fonction du rayonnement solaire direct, de la lumière du ciel et de la réflexion du sol. La neige et l'eau ont un fort pouvoir réfléchissant. (3)

Concernant la quantité d'UV atteignant la surface de la terre, elle est variable en fonction de plusieurs paramètres :

- la saison : le taux maximal d'UVB en été est 100 fois supérieur à celui de l'hiver
- la latitude : l'ensoleillement est maximal sous les tropiques où le rayonnement est vertical et où la couche d'ozone est la plus faible.
- l'heure du jour : la quantité d'UV est à son maximum quand le soleil est au zénith (midi solaire). Plus le soleil est haut dans le ciel, plus le rayonnement UV est important. En été, entre 11 h et 13 h solaires 30 % de l'énergie en UV de la journée sont délivrés.
- l'altitude : plus l'altitude est élevée, plus le parcours des rayons UV diminue, moins

ils sont filtrés et donc plus ils sont dangereux. La quantité d'UV augmente de 4 % tous les 300 m d'altitude. A 3000 m d'altitude, elle est supérieure de 40 % à celle du niveau de la mer.

1.3 Les Ultraviolets

Le rayonnement ultraviolet, non visible par l'œil humain, est divisé en 3 zones : UVC de 200 à 280 nm arrêtés par le quartz, UVB de 280 à 320 nm arrêtés par le verre, et UVA de 320 à 400 nm traversant le verre. Du fait de l'interaction avec l'atmosphère, une petite partie seulement des UV (environ 10 %) arrive jusqu'au sol, avec en majorité des UVA (95 à 98 %) ainsi que des UVB en faible proportion (2 à 5 %). (4)

1.3.1 Les Ultraviolets C

Les UVC sont les plus dangereux pour l'organisme mais sont filtrés complètement par la couche d'ozone et n'atteignent donc pas la surface de la Terre. On peut toutefois retrouver les rayons UVC en laboratoire où ils sont créés artificiellement pour tuer des bactéries.

1.3.2 Les Ultraviolets B

Les UVB sont surtout présents entre 12 et 16 h, lorsque le soleil est à son zénith. Ces rayons sont très peu réfractés par l'atmosphère. Mais ils sont arrêtés par la couche cornée de l'épiderme (seuls 40 % arrivent jusqu'au derme), et leur énergie provoque, en cas de surexposition, une réaction inflammatoire générant un coup de soleil voire même des brûlures jusqu'au 3^{ème} degré pour les plus fortes expositions. L'exposition prolongée aux UVB provoque également un amincissement de l'épiderme et des taches peuvent apparaître sur les parties découvertes comme les mains, les bras et le visage. L'utilisation de lunettes protectrices adaptées permet d'en protéger les yeux car ils peuvent provoquer des lésions aboutissant à des inflammations de la cornée, des rétinopathies solaires aiguës ou une cataracte.

1.3.3 Les Ultraviolets A

Les UVA ont le moins d'énergie mais ils sont plus nombreux et pénétrants que les UVB et UVC. Ils sont présents et dangereux tout au long de la journée. Ils provoquent une pigmentation immédiate qui ne dure pas longtemps ; elle apparaît en quelques minutes et disparaît en quelques heures. Ils pénètrent jusqu'au derme, délivrant par la formation de radicaux libres, de très grandes quantités d'énergie. Ceci détruit les fibres élastiques et le collagène, entraînant un relâchement des tissus, une perte de fermeté de la peau et son vieillissement. Ils peuvent entraîner des dommages de l'Acide Désoxyribo Nucléique (ADN) au sein des cellules provoquant leur apoptose. Ils sont d'autant plus nocifs qu'ils ne provoquent pas de sensation de brûlure comme les coups de soleil, à moins que la durée d'exposition soit très importante.

1.4 La lumière visible

De longueur d'onde entre 400 et 800 nm, la lumière visible est décomposée à travers un prisme ou dans un arc en ciel qui donne les couleurs suivantes : violet, indigo, bleu, vert, jaune, orange et rouge. Environ 40 % de la lumière visible arrive jusqu'au sol, l'autre partie étant stoppée par l'atmosphère. L'œil humain n'est capable de percevoir que cette partie du spectre solaire. La lumière visible n'a pas d'effet néfaste sur la peau.

1.5 Les infrarouges

Les rayons infrarouges (IR) de 800 à 10000 nm, jouent un rôle de réchauffement de la peau en profondeur. Environ 50 % des rayons IR arrivent jusqu'à la surface de la terre. Ils pénètrent jusqu'à l'hypoderme où ils provoquent une dilatation des vaisseaux, entraînant un érythème. L'augmentation de la chaleur cutanée entraîne alors une sudation réflexe afin d'évacuer le trop plein de chaleur. En cas de gêne à la sudation, par exemple un air très humide en zone tropicale, ou de dépassement des capacités de thermorégulation de l'organisme, il peut se produire alors un "coup de chaleur" avec fièvre et troubles de la conscience, voir plus grave : coma et éventuellement la mort.

L'effet calorifère des IR permet indirectement de se protéger contre les UV. En effet, la sensation de chaleur engendrée par les IR, perçue par l'individu, lui fait prendre conscience qu'il lui faut arrêter de s'exposer rapidement et aller se refroidir à l'ombre. De plus, il a été récemment montré que les IR protégeaient les cellules cutanées en culture du stress oxydatif de la peau qui peut causer le vieillissement cutané.

1.6 Ondes hertziennes

De 1 à 10000 m, ce sont les micro-ondes, ondes radar, télé et radio. Leurs effets biologiques sont encore peu connus, ces ondes pourraient avoir des effets néfastes sur le système immunitaire, le système nerveux et la reproduction.

1.7 Radiations ionisantes

Elles comportent les rayons cosmiques, les rayons gamma et les rayons X. Elles sont assez énergétiques pour arracher un électron de son orbite autour d'un atome, et créer ainsi un ion. Les radiations ionisantes sont donc très nocives pour l'organisme. Heureusement, elles sont arrêtées dans les couches supérieures de l'atmosphère. En médecine, on les utilise à des fins diagnostiques ou de traitement : radiologie, scanographie, radiothérapie...

2 LA PEAU

2.1 Généralités sur la peau

La peau est une enveloppe élastique qui permet la séparation entre le milieu extérieur et l'intérieur de notre corps. C'est un organe complexe dont le but est d'assurer la communication de notre propre organisme avec l'environnement extérieur, ainsi que de le protéger contre des agressions extérieures.

La peau chez l'homme pèse environ 5 kg de poids pour une surface de 2 m². C'est l'un des organes les plus importants du corps humain. Elle constitue une réserve importante de graisse et produit de la vitamine D.

Elle est composée de 3 parties principales : l'épiderme qui est la partie superficielle externe, le derme qui est situé en dessous de l'épiderme, et l'hypoderme qui est la couche la plus profonde de la peau (Figure 2).

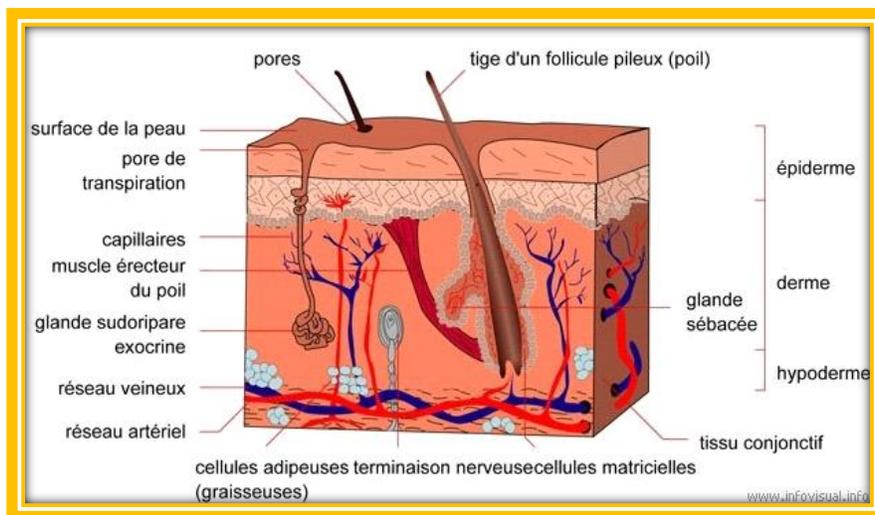


Figure 2 : Coupe de la peau (5)

2.2 L'épiderme

L'épiderme correspond à la couche la plus superficielle de la peau et peut être comparé à un mur, tant par sa structure que par son rôle d'écran vis-à-vis du milieu extérieur. En effet, il est constitué de briques, les cellules, et de ciment composé d'eau et de substance permettant d'une part l'adhésion entre les cellules et d'autre part leur nutrition. Il est dépourvu de vaisseaux et de nerfs afin d'éviter un passage direct entre l'intérieur et l'extérieur de notre corps ; ainsi lors d'une coupure superficielle il y a détachement d'une fine pellicule de peau et non un saignement. L'épiderme permet de donner une

souplesse, une imperméabilité et une résistance à la peau.

L'épiderme mesure, selon les zones de l'organisme de 1 à 4 millimètres. Il est plus fin au niveau des paupières et plus épais au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds.

Il est en constant renouvellement. C'est un épithélium de revêtement pavimenteux stratifié, kératinisé, dans la constitution duquel entrent quatre populations cellulaires que sont les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans, et les cellules de Merkel que nous allons détailler ci-dessous. (5)

2.2.1 Les cellules de l'épiderme

- Les kératinocytes représentent environ 80 % des cellules de l'épiderme et ont un rôle fondamental comme barrière cutanée. De plus, ils participent à la protection de la peau contre les ultraviolets en accumulant de la mélanine provenant des mélanocytes.
- Les mélanocytes forment 5 à 10 % des cellules de l'épiderme. Ils permettent de protéger les cellules de l'épiderme des rayons ultraviolets nocifs et ils produisent de la mélanine à l'origine de la pigmentation de la peau, des poils et des cheveux. Le nombre de mélanocytes chez une personne varie en fonction de la région du corps. Ils se trouvent principalement au niveau de la couche basale de l'épiderme et dans le follicule pileux. Il existe deux types de pigments mélaniques : l'eumélanine ou "mélanine noire" (de couleur noir-marron) et la phaéomélanine ou "mélanine rouge" (de couleur jaune orangé). La répartition entre phaéomélanine et eumélanine est à l'origine du phototype cutané.
- Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigène (capables d'activer les lymphocytes à l'origine de la réaction immunitaire), et représentent 3 à 5 % des cellules épidermiques. Elles jouent un rôle primordial dans l'immunité et les réactions photosensibilisantes. Suite à un stimulus (ici contact avec la molécule photosensibilisante), les cellules de Langerhans vont migrer jusque dans les ganglions lymphatiques. Cela induit la réponse immunitaire, mécanisme que nous détaillerons plus tard dans la partie photoallergie.
- Enfin les cellules de Merkel sont des cellules neuroépithéliales qui ont une fonction de mécanorécepteur à adaptation lente responsable de la sensation tactile fine. Ces cellules sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. De plus, elles jouent un rôle au niveau du système neuro-endocrino-immunitaire de la peau.

2.2.2 Les couches de l'épiderme

Selon l'activité des cellules de l'épiderme, on distingue cinq couches cellulaires : la couche basale la plus profonde, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée la plus superficielle (figure 3). (5)

La couche basale étant la plus profonde de l'épiderme, elle est le lieu de départ de la division cellulaire des kératinocytes ou « kératinisation ». Ces cellules migrent progressivement vers la couche externe de l'épiderme en subissant diverses différenciations, devenant des cornéocytes responsables de la protection cutanée.

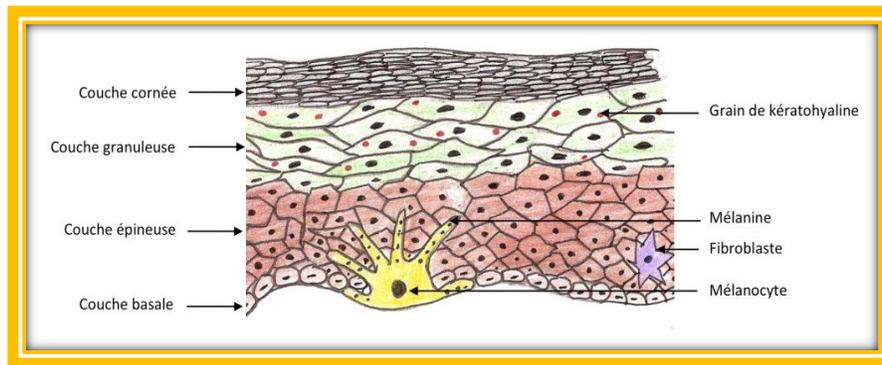


Figure 3 : Les différentes couches de l'épiderme. (5)

La couche cornée, située à la surface de l'épiderme est en contact direct avec le milieu extérieur et joue un rôle majeur dans la défense de la peau contre les agressions. Elle est constituée de débris de kératinocytes en fin de cycle, "cimentés" par plusieurs types de kératines et de lipides. Elle permet d'absorber les chocs, d'imperméabiliser la peau et de maintenir l'hydratation de l'épiderme, de réfléchir plus de la moitié du rayonnement visible et des infrarouges et enfin de filtrer une grande partie des UV. Lors de l'exposition solaire, la couche cornée s'épaissit afin de se protéger des rayonnements. Une bonne hydratation de la couche cornée permet de l'entretenir et de maintenir ainsi une bonne protection contre le soleil.

2.3 Le derme

Le derme se situe sous l'épiderme ; il est responsable de la résistance et de la souplesse de la peau.

Il contient des fibroblastes, qui sont des cellules productrices de 2 types de fibres protéiques : les fibres élastiques et les fibres collagènes. (6)

C'est l'élastine qui confère aux fibres élastiques leur élasticité et leur résilience, et ainsi

permet à la peau de reprendre sa forme d'origine quand elle est pincée ou étirée. Les fibres élastiques sont structurées pour maintenir leur fonction élastique pour la durée de la vie. Toutefois, des enzymes sont capables de couper les molécules de la fibre élastique, provoquant ainsi une perte d'élasticité. Cela peut être provoqué par exemple lors d'exposition prolongée au soleil.

Les fibres collagènes permettent une résistance à l'étirement, et une cicatrisation des tissus endommagés lors de blessure de la peau. Il en existe plusieurs types au niveau du derme : le collagène de type I qui représente 60 à 80 % des fibres collagènes du derme et de l'hypoderme, le collagène de type III environ 15 à 25 % et le collagène de type V de 2 à 5 %. Ces fibres s'assemblent entre elles dans le derme, donnant ainsi des fibres plus épaisses conférant à la peau sa fermeté.

C'est également dans le derme que se trouvent les poils qui permettent de se protéger des rayons UV. On y retrouve aussi les glandes : sudoripares qui fabriquent la sueur et sébacées qui produisent le sébum. Et enfin, les vaisseaux sanguins contenus dans le derme apportent les nutriments nécessaires à la vie des cellules cutanées. Sont également présentes les cellules de défenses que sont les lymphocytes et macrophages, dont nous verrons l'utilité dans le chapitre dédié à la photoallergie.

2.4 L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. C'est une réserve de graisse permettant de stocker de l'énergie et des pigments appelés caroténoïdes. Ces pigments de la famille des caroténoïdes, dont on peut citer le carotène et le lycopène, sont anti-oxydants et contribuent à la protection contre les rayons solaires et à l'élaboration de la couleur de la peau. Ils sont stockés au niveau des cellules adipeuses de l'hypoderme, plus précisément au niveau du tissu adipeux uniloculaire blanc, c'est-à-dire que l'adipocyte ne contient qu'une seule grosse vacuole de graisse.

Il existe deux types de tissus adipeux : le tissu adipeux uniloculaire blanc et le tissu adipeux multiloculaire brun (figure 4).

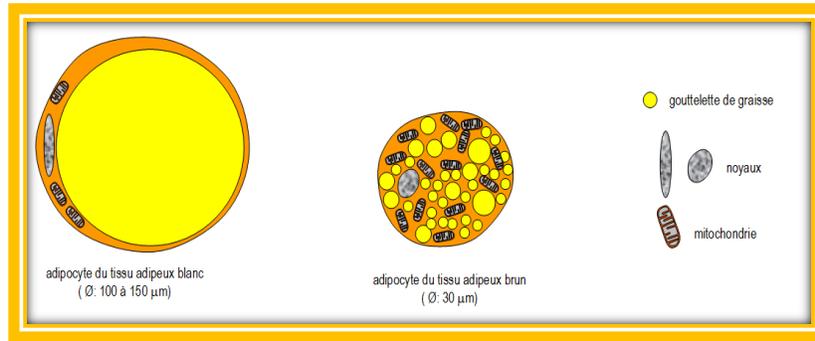


Figure 4 : les adipocytes blanc et brun.(7)

Les adipocytes blancs (graisse blanche) contiennent une gouttelette lipidique unique, alors que les adipocytes bruns (graisse brune) contiennent de nombreuses gouttelettes plus petites et un nombre beaucoup plus élevé de mitochondries qui contiennent du fer, donnant au tissu sa couleur brune. La graisse brune est plus vascularisée que la graisse blanche car elle a un besoin en oxygène plus important que la plupart des tissus. Les adipocytes bruns permettent de réguler la température du corps, libérant de l'énergie à partir des lipides en les oxydant par l'intermédiaire d'enzymes mitochondriales : on parle de lipolyse.

L'hypoderme constitue une réserve d'énergie, c'est à dire qu'il assure selon les besoins de l'organisme, le stockage (lipogenèse) de l'énergie sous forme de lipides via les adipocytes blancs et la libération (lipolyse) de l'énergie à partir des lipides via les adipocytes bruns.

D'un point de vu morphologique, il modèle la silhouette en fonction de différents critères. L'abondance des lobes graisseux varie selon les habitudes alimentaires et les régions du corps et le sexe. Par exemple, chez l'homme elle est surtout au niveau abdominal, alors que chez la femme le tissu adipeux se situe surtout au niveau des hanches, cuisses et fesses.

Il joue également un rôle d'amortisseur entre le derme et les os lors des chocs. (8)

2.5 La pénétration cutanée

L'absorption transcutanée est le phénomène permettant de transférer une substance vers le sang depuis le milieu extérieur en contact avec la peau. Il y a tout d'abord une absorption des molécules à travers la barrière cutanée, puis une résorption par la circulation sanguine ou lymphatique au niveau du derme, mécanismes que nous allons décrire ci-après.

Cette pénétration cutanée dépend de plusieurs paramètres :

- L'état de la peau : la pénétration cutanée est facilitée dès lors que la peau est bien hydratée ou qu'il y a une altération dans le film hydrolipidique la protégeant (plaie, utilisation de détergents...).
- La nature de la substance : la pénétration cutanée se fera d'autant mieux que la masse moléculaire de la substance est faible et varie selon qu'elle est lipophile ou hydrophile.
- L'utilisation d'un véhicule : il transporte la molécule pour la céder au film hydrolipidique. Les émulsions de type hydrolipidique favorisent la pénétration cutanée (la peau est capable de mieux absorber les formulations à base d'eau), alors que les gels hydrolipidiques ont tendance à stopper la pénétration cutanée suite au film polymère qu'ils déposent sur celle-ci. Les véhicules anhydres (sans eau) sont donc plutôt lipophiles et ne passeront la barrière cutanée qu'au niveau des couches superficielles.

Concernant le mécanisme de passage à travers la peau, il peut se faire de différentes manières (figure 5) : (9)

- A travers les cellules directement (voie transcellulaire). Les molécules diffusent passivement de cellule en cellule par le biais des bicouches de lipides présentes dans la couche cornée. Cette voie est la plus commune.
- Intercellulaire par le biais du ciment lipidique intercellulaire : les molécules diffusent également de manière passive entre les cornéocytes : on ne retrouve que 5 % de surface intercellulaire donc cette voie est peu utilisée.
- Par le biais des annexes cutanés : à travers les follicules, notamment le follicule pileux ou sébacé ou par passage au niveau du canal sudoripare. Cette voie de passage est la plus rare.

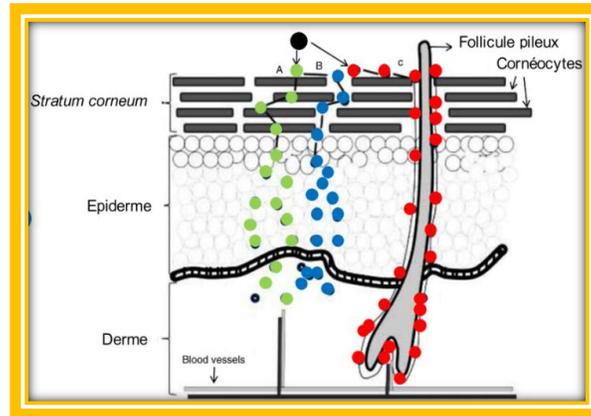


Figure 5 : Voies de passage des molécules de l'épiderme au sang : soit par diffusion transdermique de manière transcellulaire (A) ou intercellulaire (B), ou soit par les annexes cutanés que sont le follicule pileux ou la glande sudoripare (C). (10)(11)

2.6 Photoprotection naturelle

La peau peut se défendre contre les rayonnements solaires, et ainsi s'opposer aux dommages de la peau induits par les UV de par ses propriétés anatomiques et fonctionnelles. Elle possède des structures qui permettent de se protéger des rayons : la couche cornée, la pigmentation mélanique et les mécanismes de réparation cellulaire. (12)

2.6.1 Couche cornée

La couche cornée exerce un rôle fondamental de protection solaire. En effet, elle permet de se protéger du soleil de plusieurs manières.

Rappelons pour cela comment se fait le trajet d'un photon à travers la peau : il peut se réfléchir, être transmis, être absorbé ou être diffusé puis renvoyé dans la partie transmise ou la partie réfléchi (figure 6).

2.6.1.1 Trajet des photons à travers la peau

2.6.1.1.1 La réflexion

La réflexion survient principalement au niveau de la couche cornée de l'épiderme, mais également dans les différentes couches qui ont des index variables de réfraction. En effet, lorsque l'onde électromagnétique change de milieu de propagation, une partie de l'onde repart vers le milieu d'origine.

2.6.1.1.2 La diffusion

La diffusion, elle, est due à la diversité des éléments structuraux constituant la peau. Elle se produit lorsqu'une onde électromagnétique rencontre une particule avec un indice de réfraction différent de celui du milieu environnant, elle se diffuse alors dans le tissu et change de direction.

2.6.1.1.3 L'absorption

Le reste des UV ne subissant ni l'effet de réflexion ou de diffusion sont absorbés par les différentes couches cellulaires de la peau par le biais de chromophores. Les chromophores permettent d'atténuer l'onde électromagnétique qui se propage dans le milieu en absorbant une partie de son énergie et en la transformant sous forme de chaleur.

Ci-dessous le schéma montrant les différents trajets possibles du photon à travers la peau (figure 6) :

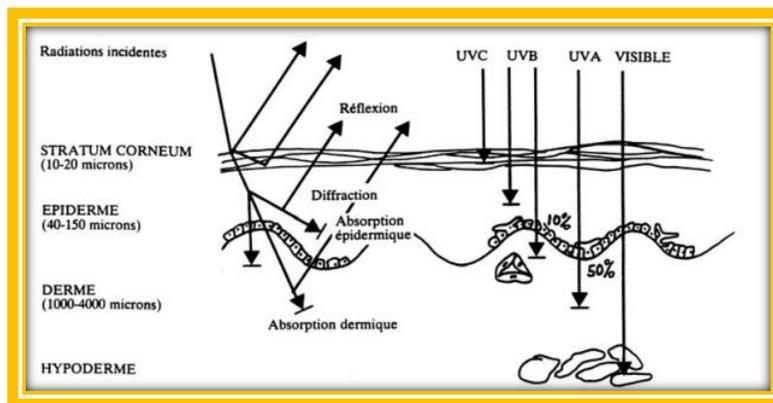


Figure 6 : trajets du photon arrivant en contact avec la peau. (13)

Plus la longueur d'onde du rayonnement est courte, plus elle est énergétique et plus facilement ce rayon est absorbé par la peau et donc moins il est pénétrant.

Dans la peau nous retrouvons des diffuseurs et des absorbeurs des rayons exerçant un pouvoir filtrant sur ceux-ci et que nous allons détailler dans cette partie.

2.6.1.2 Composants de la peau modifiant le trajet des photons

2.6.1.2.1 Absorbants de photons

Ainsi on retrouve différents composants qui vont agir par absorption des rayons (figure 7) :

- L'acide urocanique absorbe une partie des rayons UV. L'acide urocanique, sécrété dans la sueur lors de l'exposition solaire, est un produit du métabolisme de l'histidine, lui-même issu de la dégradation de la fillagrine, qui s'accumule dans l'épiderme en raison de l'absence d'enzymes permettant sa dégradation. Il existe sous 2 formes : la forme « trans » qui existe initialement dans l'épiderme et la forme « cis » qui est produite à partir de la forme « trans » sous l'action des UV. L'acide trans urocanique est un chromophore absorbant les UV ; de ce fait, il exerce un rôle protecteur contre les effets nocifs des rayons UVB sur l'ADN du matériel génétique des cellules.
- Les filaments de kératines présents dans la couche cornée absorbent les rayons UVB, du fait de la présence d'acides aminés polaires (acide glutamique, asparagine, sérine) dont le spectre d'absorption se situe dans les UVB.
- La mélanine qui va convertir une partie de l'énergie sous forme de chaleur, les caroténoïdes qui absorbent les rayonnements dans l'UV et le visible, et l'hémoglobine qui absorbe les rayonnements dans le visible font également partie des composants de la couche cornée qui participent à l'absorption.

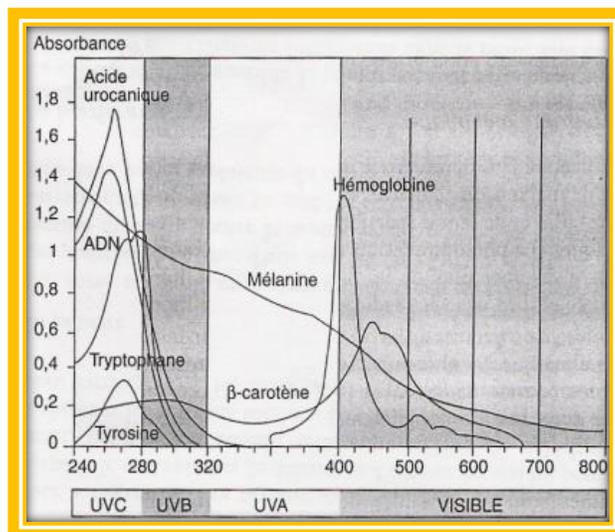


Figure 7 : Spectre d'absorption des chromophores cutanés. Rappelons que les rayons UVC n'atteignent jamais la peau du fait de leur absorption dans la couche d'ozone. (14)

2.6.1.2.2 Diffuseurs de photons

On retrouve également dans la peau des diffuseurs de rayons. Ainsi, les filaments de kératines alignés parallèlement à la surface cutanée procurent à la couche cornée une structure pseudo cristalline qui permet la réflexion des rayons visibles et IR.

2.6.1.3 Variations de l'épaisseur de la couche cornée

Les expositions répétées au soleil provoquent la multiplication des kératinocytes et donc l'augmentation de l'épaisseur de la couche cornée. Cette hyperplasie épidermique avec hyperkératinisation correspond à une réaction d'adaptation qui multiplie la dose érythémateuse minimale (DEM) de départ par un facteur de 2 à 4. La DEM étant la plus petite quantité de lumière capable de provoquer après 24 h d'exposition un coup de soleil sur l'endroit exposé. En l'augmentant d'un facteur 2 à 4 on augmente donc l'efficacité photoprotectrice de la peau. Cependant, l'épaisseur de la couche cornée varie selon les individus, la race et la topographie.

2.6.1.4 Pouvoir filtrant de la couche cornée

On estime au total que 70 % des UVB sont arrêtés par la couche cornée, mais cependant 20 % atteignent l'épiderme et 10% le derme. La majorité des UVA et du spectre visible traversent la couche cornée mais seuls 30 % à 40 % atteignent le derme du fait de leur absorption par la mélanine. Les rayons infrarouges, cependant, traversent l'épiderme et le derme pour atteindre l'hypoderme.

2.6.2 La mélanine

Une autre protection naturelle vis-à-vis des rayons solaires est la mélanine produite par les mélanocytes épidermiques.

Comme nous venons de le voir, elle absorbe plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée. Plus l'individu est pigmenté, plus l'effet photoprotecteur est intense. Le bronzage est donc une réaction de protection de la peau face aux rayons du soleil. Quelle que soit la couleur de la peau, tous les individus ont approximativement le même nombre de mélanocytes ; la différence de couleur de peau provient de différences du nombre et de la répartition des mélanosomes au sein des kératinocytes. (15)

2.6.2.1 Provenance de la mélanine

Les mélanoblastes sont des cellules non-pigmentées d'origine embryonnaire, qui proviennent de la crête neurale. Ils se différencient ensuite en mélanocytes renfermant les mélanosomes.

Chez l'homme, l'ensemble de la population des mélanocytes se situe dans les follicules pileux et dans l'assise basale de l'épiderme. La mélanogénèse consiste à mettre en jeu différentes enzymes telles que la tyrosinase, la Tyrosine-Related Protein 1 (TRP1) et la

Tyrosine-Related Protein 2 (TRP2). Ces dernières catalysent des réactions conduisant à la formation des pigments mélaniques (eumélanine et phaeomélanine), à partir de la L-tyrosine, dans des organites spécialisés appelés mélanosomes.

La tyrosinase, qui doit être apportée dans les mélanosomes pour être active, est transportée par le biais de protéines de reconnaissance situées à la surface des mélanosomes, telle que la protéine Adaptor protein-3 (AP3). Puis, les mélanosomes vont être transférés aux kératinocytes environnants afin de leur conférer une pigmentation.

2.6.2.2 Migration des mélanosomes du mélanocyte au kératinocyte

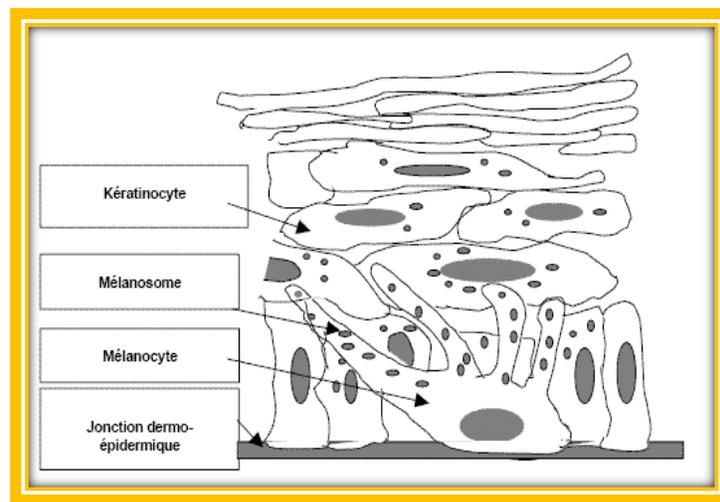


Figure 8 : Organisation structurale des mélanocytes et kératinocytes au sein de l'épiderme. (16)

Les mélanocytes sont donc les cellules qui synthétisent la mélanine et qui sont situés à la base de l'épiderme. La mélanine est enfermée dans des "sacs" : les mélanosomes. Ensuite les prolongements dendritiques des mélanocytes vont permettre le contact des mélanosomes avec une quarantaine de kératinocytes environnants. Les mélanosomes vont migrer dans les kératinocytes et la mélanine va se disperser, aboutissant à la coloration de la couche cornée (figure 8).

Le transport des mélanosomes jusqu'aux dendrites mélanocytaires se fait grâce à un complexe moléculaire associant au minimum un moteur moléculaire la myosine Va, un conducteur la petite guanosine triphosphatase (GTPase) : Rab27a, et un effecteur : la mélanophiline (figure 9). Les mélanosomes, une fois arrivés à la pointe des dendrites, sont ensuite transférés aux kératinocytes des couches supérieures de l'épiderme via un processus qui reste encore mal connu.

Plusieurs hypothèses ont été faites :

- ✚ par cytophagocytose : le kératinocyte phagocyte l'extrémité du dendrite mélanocytaire,
- ✚ par fusion membranaire : les membranes cellulaires des mélanocytes et des kératinocytes fusionnent engendrant la formation d'un canal cytoplasmique qui permet le passage des mélanosomes,
- ✚ par ingestion : les mélanosomes sont déversés sous forme de vésicules qui sont phagocytées par les kératinocytes,
- ✚ par injection directe : les mélanosomes sont transférés via un processus d'exocytose-endocytose couplées.

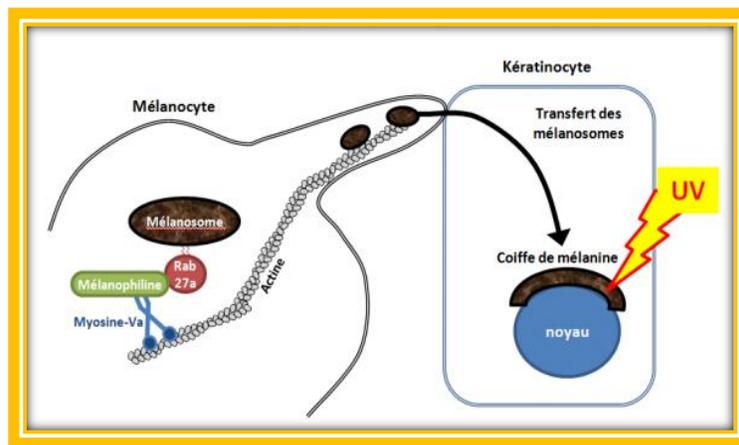


Figure 9 : transfert des mélanosomes du mélanocyte au kératinocyte. (17)

2.6.2.3 Mélanosomes

Il existe deux types de mélanosomes selon le type de mélanines qu'ils produisent :

- ✚ Les eumélanosomes qui synthétisent l'eumélanine sont de forme ovoïdes, de grande taille et nombreux. Ils contiennent des lamelles allongées dans le sens de leur longueur qui vont se charger largement en mélanine. Lors de leur transfert dans les kératinocytes, ils vont être distribués individuellement dans tout le cytoplasme des kératinocytes, formant une barrière de protection vis-à-vis des rayons UV. De plus, ils persistent dans les kératinocytes jusque dans les couches épidermiques les plus superficielles. Les rayons seront donc mieux absorbés du fait de la meilleure répartition de la mélanine au sein des kératinocytes et donc de l'épiderme (figure 10).

- Les phaémélanosomes qui produisent la phéomélanine sont de forme arrondie, plus petits que les eumélanosomes et moins nombreux. Ils renferment de petites vésicules qui se chargent progressivement en mélanine. Une fois transférés dans les kératinocytes, on les retrouvera agrégés dans des vacuoles qui se regroupent au-dessus du noyau des kératinocytes des assises basales de l'épiderme. Leur pouvoir photoprotecteur sera moins élevé que pour les eumélanosomes, car la mélanine est moins bien répartie dans les kératinocytes ; en effet, elle n'est détectable que dans les couches moyennes et profondes de l'épiderme (figure 10).

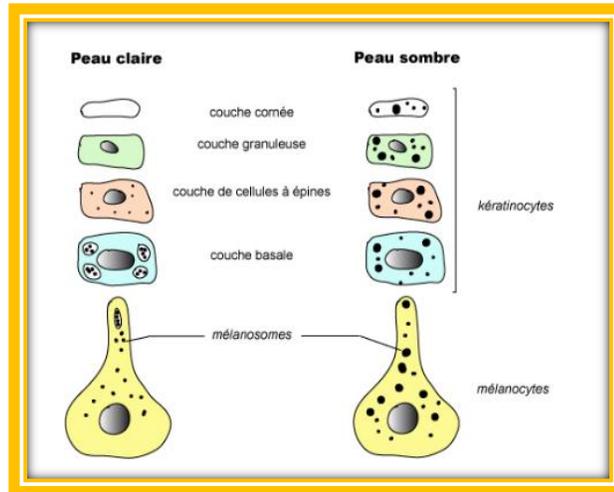


Figure 10 : Répartition des mélanosomes au sein des couches de l'épiderme selon le phototype de la peau. (18)

2.6.2.4 Maturation des mélanosomes

On observe quatre stades de maturation des mélanosomes qui sont décrits morphologiquement aussi bien pour les eumélanosomes que les phaémélanosomes (figure 11) :

- Les stades I et II correspondent à la synthèse de l'organite, qui contient la tyrosinase non active,
- Le stade III correspond à la synthèse des mélanines après activation de la tyrosinase,
- Le mélanosome de stade IV est un mélanosome complètement mélanisé où la tyrosinase n'est plus active ; c'est lui qui sera transféré des mélanocytes aux kératinocytes.

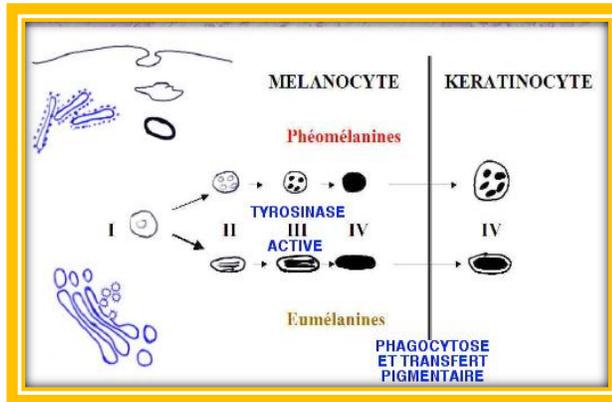


Figure 11 : Maturation des mélanosomes au sein des cellules épidermiques. (19)

2.6.2.5 Mélanogénèse

Intéressons-nous maintenant à la mélanogénèse (figure 12). Les eumélanines et les phaéomélanines proviennent de la transformation enzymatique de la tyrosine en dihydroxyphénylalanine (DOPA), puis en dopaquinone, sous l'action de la tyrosinase. La tyrosinase est l'enzyme permettant de réguler la mélanogénèse ; sans elle la réaction ne peut se produire. Un déficit génétique en tyrosinase peut engendrer des pathologies que nous citerons brièvement dans le chapitre des photosensibilisations.

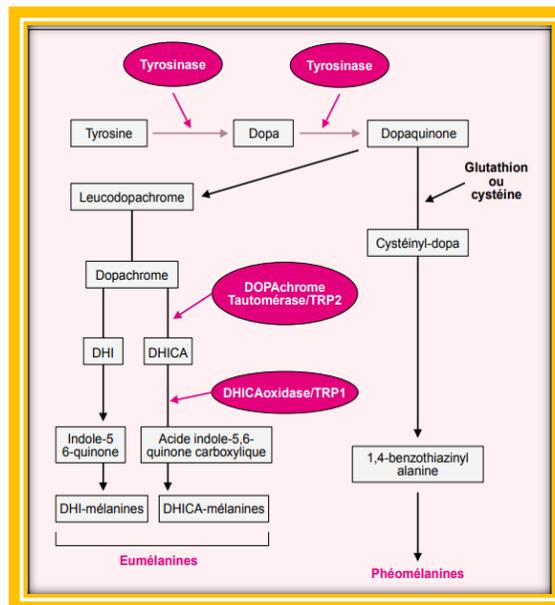


Figure 12 : Voies de synthèse de la mélanine. (20)

Par la suite, les voies de synthèses des deux mélanines divergent. En effet, dans l'eumélanogénèse, la voie impliquant les enzymes TRP1 et 2 est mobilisée ; alors que dans la phaéomélanogénèse il y a incorporation de cystéine (figure 12).

2.6.2.6 Mélanines

Les eumélanines sont des mélanines de couleur brune ou noire, et les phaéomélanines de couleur jaune orangé. Ces pigments vont permettre de définir le phototype de l'individu, nous le détaillerons plus tard dans cette thèse.

- ✚ Les eumélanines ont un pouvoir photoprotecteur d'absorption des UV environ 1000 fois supérieur à celui des phaéomélanines. Ce sont des molécules de haut poids moléculaire, insolubles dans la plupart des solvants. Elles sont formées par la polymérisation de plusieurs centaines de radicaux phénols oxydés en fonction quinone. Les eumélanosomes sont également capables de se positionner en bouclier au-dessus du noyau des kératinocytes, empêchant que l'ADN des cellules soit endommagé. De plus, la répartition de l'eumélanine jusque dans les couches les plus superficielles de l'épiderme, permet d'absorber les rayons dans toutes les couches de l'épiderme.
- ✚ Les phaéomélanines proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas. Elles contiennent de l'azote et du soufre. Elles protègent moins du soleil de par leur localisation uniquement dans les kératinocytes des couches les plus profondes de l'épiderme.

Sous l'effet des UV, la synthèse des deux types de mélanine est augmentée et le transfert aux kératinocytes est accéléré, permettant à la peau de se protéger face aux expositions prolongées au soleil. Le mécanisme qui rentrerait en jeu serait l'activation du facteur de transcription USF-1 (Facteur Stimulant la Mélanogénèse) par la protéine de stress p38, sous l'effet des UVB (figure 13).

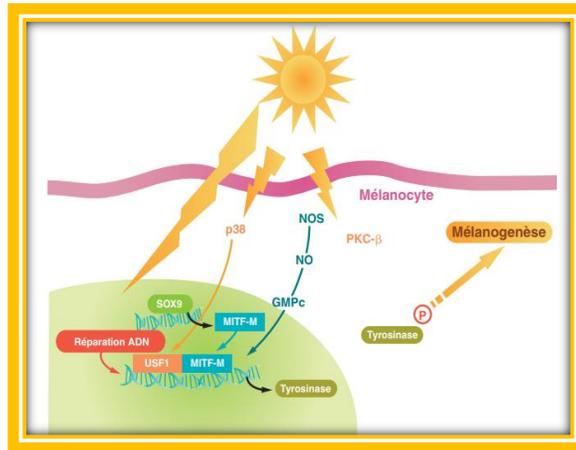


Figure 13 : impacts du rayonnement solaire sur la mélanogénèse.(21)

Suite au rayonnement UV, la protéine de stress p38, l'oxyde nitrique (NO) et la protéine kinase C (PKC) interviennent dans la stimulation de la synthèse de la mélanine, en produisant de la tyrosinase.

La mélanine permet d'absorber plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée. Malgré les processus d'absorption, environ 15 % des UVB parviennent encore jusqu'à la couche basale de l'épiderme et 50 % des UVA atteignent le derme. (16) (22) (23)

2.6.3 La défense anti-oxydante

La peau contient également des antioxydants (vitamine C, carotène...) et des oligo-éléments (zinc, sélénium...) qui participent également à la lutte contre les effets néfastes des UV. Ces substances, ainsi que certaines enzymes cutanées telles que la superoxyde dismutase, les catalases et certaines peroxydases, ont pour rôle de diminuer la formation des radicaux libres qui sont toxiques, en induisant la destruction des membranes cellulaires et/ou la mutation de l'ADN.

Mais malheureusement, ces systèmes de défenses sont rapidement débordés en cas de surexposition solaire. C'est le cas, par exemple, de la mélanine rouge ou phéomélanine, qui, sous l'influence des UV, produit plus de radicaux libres qu'elle n'en absorbe, expliquant l'importance des effets secondaires du soleil chez les roux. En effet, la phéomélanine est un moins bon piègeur de radicaux libres que la mélanine noire. Sous l'effet des UVA, elle produit même des radicaux O_2^- mais ceux-ci ne sont pas piégés donc restent susceptibles d'altérer l'ADN. (24)

2.6.4 Systèmes de réparation de l'ADN

2.6.4.1 Action des UV sur la peau

Les UV sont les rayons induisant le plus d'effets néfastes sur les cellules. Rappelons que les UVC de courte longueur d'onde sont les plus énergétiques et donc les plus nocifs des UV mais sont arrêtés dans la couche d'ozone. Les UVB sont moins énergétiques que les UVC, ils sont stoppés dans l'épiderme et n'atteignent pas le derme, et enfin les UVA sont les moins énergétiques mais peuvent pénétrer dans les couches les plus profondes de la peau (figure 14).

Les UVA produisent donc des altérations cutanées à de plus grandes profondeurs que les UVB. Ce sont majoritairement les UVA qui sont responsables de photosensibilisation, car cette pénétration rend possible leur interaction avec des molécules situées profondément dans le derme.

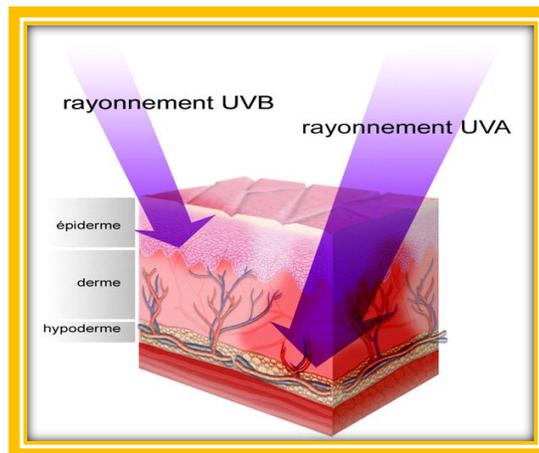


Figure 14 : Pénétration des rayons UVA et UVB en fonction des différentes couches de la peau. (25)

Ces caractéristiques énergétiques permettent d'expliquer les différences de types de dégâts qu'ils exercent sur les cellules. En effet, les UVB vont agir directement sur l'ADN en causant des cassures sur les bruns de l'ADN, alors que les UVA, eux, vont modifier les bases de l'ADN indirectement en induisant la formation d'espèces chimiques oxydantes responsables des mutations de l'ADN (figure 15).

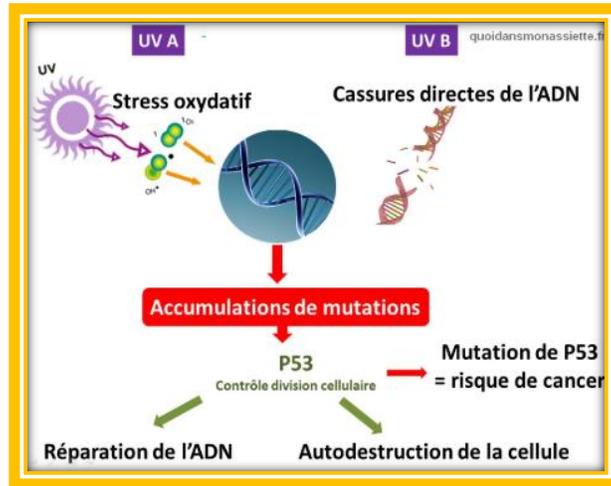


Figure 15 : Effets respectifs des dommages causés par les UVA et les UVB sur l'ADN. (26)

2.6.4.1.1 Action des UVA sur la peau

Les UVA, agissent de façon indirecte sur la peau ; en effet ils ne sont que très peu absorbés par l'ADN de par leur faible énergie. Ils altèrent l'ADN via des mécanismes indirects. Ainsi, ils induisent la production d'espèces chimiques oxydantes comme les radicaux libres ou l'oxygène singulet. Ceux-ci vont pouvoir attaquer les bases de l'ADN, en particulier la Guanine (G) qui est capable de s'oxyder. Les radicaux hydroxyles vont ainsi pouvoir s'attacher à la guanine formant une guanine oxydée qui ne pourra plus s'apparier avec la cytosine (C) mais avec l'Adénine (A), engendrant des modifications au niveau de la réplication de l'ADN : le brun d'ADN fille contiendra la mutation G-T (figure 16).

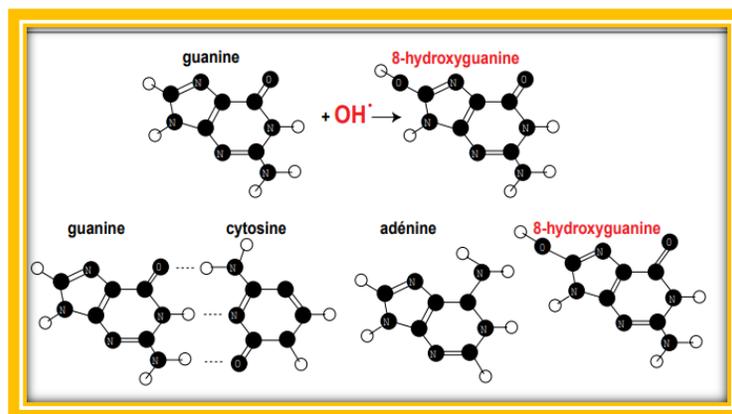


Figure 16 : Attaque du radical hydroxyle sur la base purique Guanine, formant la base oxydée 8-hydroxyguanine. (27)

2.6.4.1.2 Action des UVB sur la peau

Les UVB, en pénétrant dans la peau, engendrent des dégâts directs sur l'ADN, en particulier au niveau des bases pyrimidiques, comme la thymine et la cytosine, qui sont les plus réactives. Cela entraîne la production de dimères de pyrimidines (figure 17). En effet, les bases pyrimidiques absorbent l'énergie des photons entre 230 et 290 nm, c'est-à-dire dans le domaine des UVC et des UVB. L'énergie absorbée au niveau de deux pyrimidines voisines fournit l'énergie nécessaire à la formation d'une liaison entre ces deux bases, au détriment des liaisons hydrogènes entre deux bases complémentaires assurant la cohésion de la double hélice.

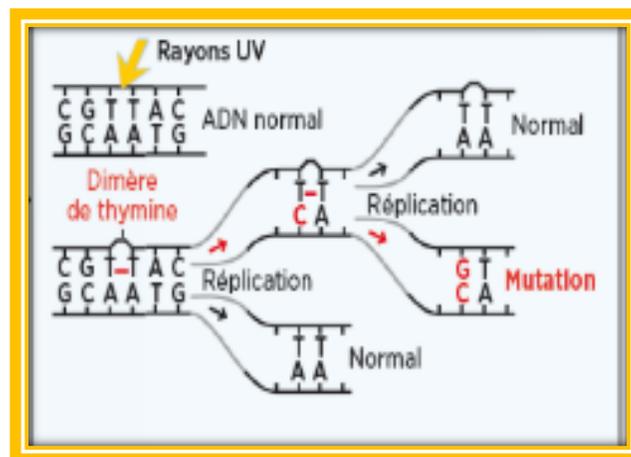


Figure 17 : Mutations provoquées par les UVB. (28)

Suite à l'absorption des UVB, il peut se former un dimère de bases pyrimidiques : soit entre 2 Thymines, soit entre 2 Cytosines ou encore entre 1 Thymine et 1 Cytosine, entraînant des mutations lors de la réplication.

Ainsi, une pyrimidine excitée peut créer des liaisons covalentes avec une pyrimidine voisine donnant deux types de photoproduits dimériques (figure 18) : les dimères dits «cyclobutane» (CPD ou cyclobutane pyrimidine dimer contenant un cycle à 4 atomes), et les pyrimidines (6-4) pyrimidone ou 6-4 PP.

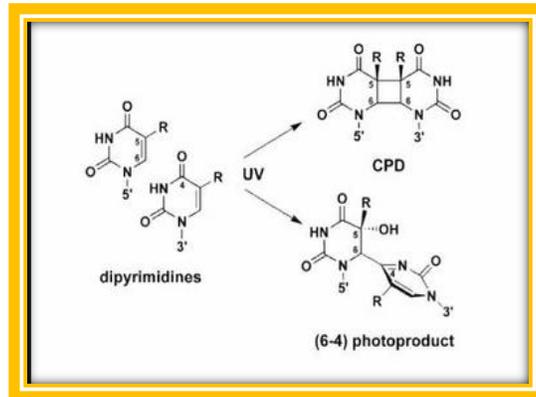


Figure 18 : L'association de 2 bases pyrimidiques donnant lieu à des photoproduits : le CPD (cyclobutane pyrimidine dimer) et le 6-4 PP (pyrimidines (6-4) pyrimidone). (29)

Quand les photons ont échappé aux moyens précédents de protection et entraînent ces dégâts génétiques, l'organisme fait appel aux mécanismes de réparation. Ce sont les mécanismes de dernier recours. Il y en a plusieurs : (30) (31) (32) (33)

2.6.4.2 Nucleotide Excision Repair

La réparation par excision de nucléotides (nucleotide excision repair ou NER) représente la principale défense contre les effets génotoxiques du rayonnement solaire ; ce système fonctionne sans erreur. Il permet d'éliminer les photoproduits CPD et les 6-4 PP. La lésion est reconnue, puis le brin d'ADN est clivé de part et d'autre de la lésion par une endonucléase et la zone altérée est excisée par une exonucléase, suivie de la synthèse du brin d'ADN complémentaire effectuée par une ADN polymérase. Enfin, le brin est refermé par une ligase (figure 19). Des mutations dans ce système de réparation sont à l'origine d'une pathologie, le Xeroderma Pigmentosum.

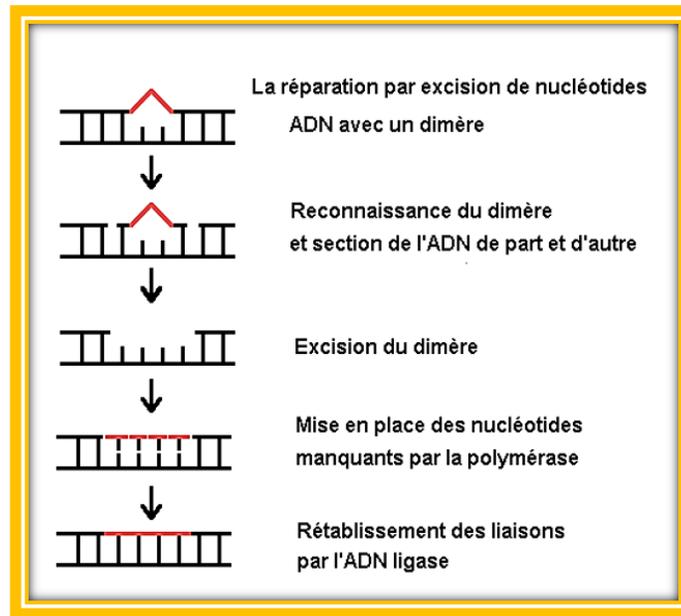


Figure 19 : Mécanisme de réparation par excision de nucléotides (NER). (34)

2.6.4.3 Base Excision Repair

Le mécanisme Base Excision Repair (BER) permet de réparer les bases oxydées. Il agit sur le même principe que le NER, mais sur des séquences plus courtes puisqu'il permet d'exciser une seule base. L'ADN glycosylase coupe la liaison entre la base anormale et la structure de l'ADN, entraînant l'extraction de la base. Ensuite l'endonucléase permet de retirer la partie sucre-phosphate de la base endommagée, cela laisse donc la place à l'ADN polymérase pour remplacer les bases d'ADN manquantes complémentaires aux bases du brin d'ADN opposé. Puis, l'ADN ligase lie la nouvelle base à ses voisines (figure 20).

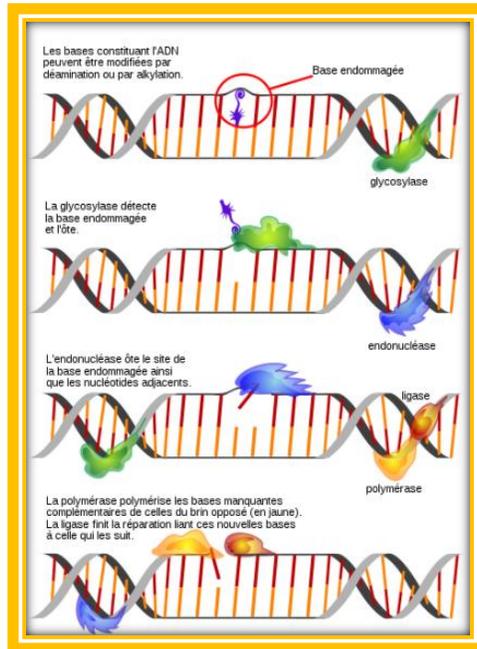


Figure 20 : Réparation de l'ADN par le mécanisme d'excision de bases (BER). (32)

2.6.4.4 Photo-Réactivation

Le mécanisme de réparation par photo-réactivation permet de réparer les dégâts induits par l'ADN en éliminant les photoproduits (6-4 PD et CPD) par le biais de photolyases. Les photolyases sont des enzymes activées par l'énergie lumineuse. Elles se lient au niveau des dimères de thymine afin de couper leurs liaisons covalentes (figure 21).

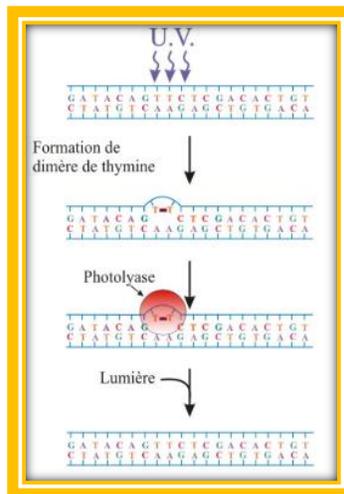


Figure 21 : Réparation de l'ADN par une photolyase. (35)

Bien que n'étant pas directement lié à notre sujet, nous allons évoquer, très brièvement, quelques effets bénéfiques des UV mais également certains effets néfastes, avant de développer notre sujet sur la photosensibilisation.

2.7 Effets bénéfiques des UV sur la peau

L'efficacité de la photoprotection naturelle d'un individu dépend essentiellement de sa pigmentation constitutionnelle et de sa capacité à bronzer après exposition solaire.

2.7.1 La pigmentation

Le type de pigmentation est différent selon que l'exposition soit liée aux UVA ou aux UVB.

Les UVA induisent une pigmentation immédiate, qui résulte de la photooxydation des mélanines pré-existantes et de la redistribution des mélanosomes au niveau des kératinocytes sans augmentation de la mélanogénèse. C'est ce qu'on appelle le « phénomène de Meirowski » ou « hâle du soir », en effet la peau, tout de suite après l'exposition solaire prend une coloration gris-brun visible. Cette pigmentation s'estompe progressivement en quelques heures.

Les UVB, eux, sont à l'origine du bronzage durable de la peau. Ils entraînent la pigmentation retardée de la peau, la pigmentation étant maximale entre 280 et 320 nm, les UVB sont capables de stimuler la mélanogénèse. Cette pigmentation adaptative débute 2 à 3 jours après l'irradiation, atteint son maximum après 20 jours en cas d'expositions répétées et disparaît très progressivement en 3 à 4 semaines.

Des études ont montré, par le biais du calcul des DEM c'est-à-dire le temps minimal nécessaire aux UVA et UVB pour induire un érythème qu'il faudrait environ 1000 fois plus d'UVA que d'UVB solaires pour induire un érythème. Cependant, comme la quantité d'UVA atteignant la peau est largement supérieure à la quantité d'UVB l'atteignant, on estime, à peu près, que la pigmentation cutanée est due pour 10 à 20 % aux UVA et donc le reste aux UVB.

Le bronzage est un mécanisme de défense de la peau contre les radiations solaires. L'intensité du bronzage dépend pour beaucoup des capacités propres à chaque individu de produire des eumélanines comme nous allons le voir plus loin.

Le phototype qualifie la photosensibilité individuelle. De nombreux paramètres ont été proposés pour le définir, à l'origine de nombreuses classifications. La plus fréquemment retenue est celle de Fitzpatrick, modifiée par Fitzpatrick et Cesarini que nous allons développer ci-dessous.

2.7.2 Phototype

Chaque personne a hérité de ses parents de caractères cutanés spécifiques, comme la couleur de la peau. (36)

Le phototype permet de classer les individus selon la teinte de la peau, la couleur des cheveux, la fréquence des coups de soleil et le type de bronzage. Déterminer son phototype permet de mesurer le risque encouru lors de l'exposition solaire et ainsi de pouvoir adapter son niveau de protection.

La teinte de la peau est due à la production de mélanine par les mélanocytes épidermiques. Comme nous l'avons déjà vu, on distingue deux sortes de mélanine : l'eumélanine ou mélanine noire, et la phaéomélanine ou mélanine rouge.

Concrètement, les individus bruns à peau mate possèdent davantage de mélanine noire. Les individus roux synthétisent deux fois plus de mélanine rouge. Les sujets albinos ne synthétisent pas ou peu de mélanine. Ces différences de qualités de mélanine expliquent que les bruns bronzent mieux que les blonds et les châains, qui bronzent plus clair et plus lentement. La capacité de photoprotection de l'eumélanine est 1000 fois supérieure à celle de la phaéomélanine. En résumé, les sujets roux auront donc besoin d'un moyen de protection plus élevé que les bruns, car chez ces derniers leur peau absorbera en quantité moindre les UV.

De plus, la variation du nombre et de la répartition des mélanosomes contenus dans les mélanocytes jouent un rôle dans la coloration de la peau. En effet pour les peaux blanches, les mélanosomes possédant principalement la mélanine rouge, sont peu nombreux et de maturation incomplète (stade I à III). De plus, on les retrouve uniquement aux assises basales de l'épiderme, ce qui explique également que la pigmentation soit moins visible. Alors que pour les peaux noires, les mélanosomes contiennent principalement la mélanine noire, sont en plus grande quantité, et majoritairement de stade IV, ils sont situés jusque dans les couches les plus superficielles de l'épiderme. (37)

La classification de Fitzpatrick et al. (1975), tient compte de la capacité à bronzer ou à brûler au soleil des individus. On distingue six phototypes (figure 22) :

- ✚ phototype 1 : Leurs cheveux sont roux ou blonds, leur peau très claire, laiteuse. Une exposition solaire, même très courte, entraîne un coup de soleil et ces personnes ne bronzent pratiquement pas.
- ✚ phototype 2 : les cheveux sont blonds/roux à châains. Leurs yeux sont clairs à

bruns. La peau est claire. Ces personnes ont presque toujours des coups de soleil, mais elles bronzent légèrement et obtiennent en fin de vacances un hâle clair.

- + phototype 3 : ce phototype est intermédiaire. Il est fréquent en France. Ces personnes ont des cheveux châtain à bruns, avec souvent des yeux bruns. Leur peau est claire ou mate. Elles ont parfois des coups de soleil en début d'exposition. Elles ont un bronzage classique doré.
- + phototype 4. Ce sont des personnes brunes à peau mate qui ont rarement des coups de soleil, ou alors lors d'expositions intenses. Elles bronzent rapidement. Leur bronzage est foncé.
- + phototype 5 : Ce sont des personnes brunes à peau mate, avec des yeux noirs, qui ont exceptionnellement des coups de soleil et qui bronzent très rapidement. Leur bronzage est foncé.
- + phototype 6 : ce sont les personnes à peau noire. Les coups de soleil sont très exceptionnels.

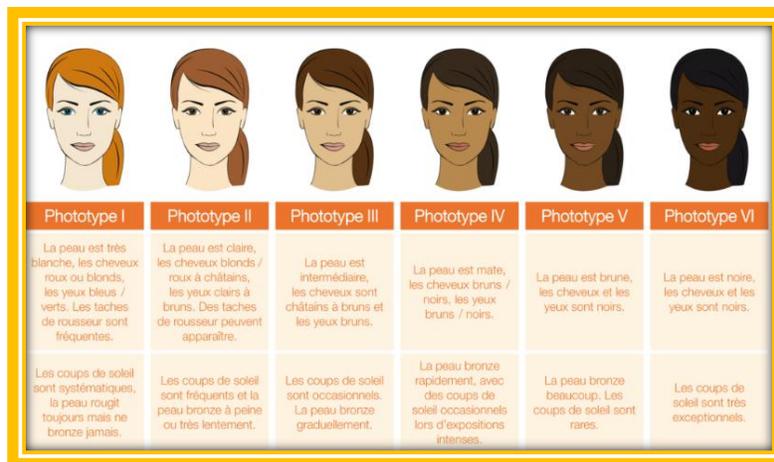


Figure 22 : illustration des différents phototypes. (38)

2.7.3 Soigne les maladies de peau : le psoriasis

Le psoriasis se manifeste par la présence de plaques rouges épaisses, qui se desquament et se détachent sous forme de pellicules blanches. On retrouve ces plaques surtout au niveau des coudes, des genoux, des avant-bras et du cuir chevelu.

Ces épaisses croûtes sont dues à une accumulation de cellules au sein de la peau, suite à un renouvellement beaucoup trop rapide des cellules : de 3 à 6 jours, contre 28 ou 30 jours chez un sujet sain.

Le soleil améliore, voire fait disparaître temporairement le psoriasis : de par ses effets immunosuppresseurs il ralentit le renouvellement trop rapide des cellules. Des séances de PUVA thérapie (libération d'UVA en cabine) sont d'ailleurs utilisées pour soigner cette maladie.

Attention néanmoins à bien se protéger et utiliser un indice de protection solaire d'indice supérieur à 20 et adapté à son phototype, car même si le soleil est bénéfique sur cette maladie, il n'en est pas moins sans danger.

2.7.4 Synthèse de la Vitamine D

Enfin, très brièvement, citons le rôle bénéfique des rayons solaires UVB pour la synthèse, au niveau de la peau, de la vitamine D ou calciférol à partir d'un dérivé du cholestérol, le 7-déhydrocholestérol. Cette vitamine D3 subira ensuite deux hydroxylations successives pour former la forme active ou 1,25(OH)₂D₃ (figure 23).

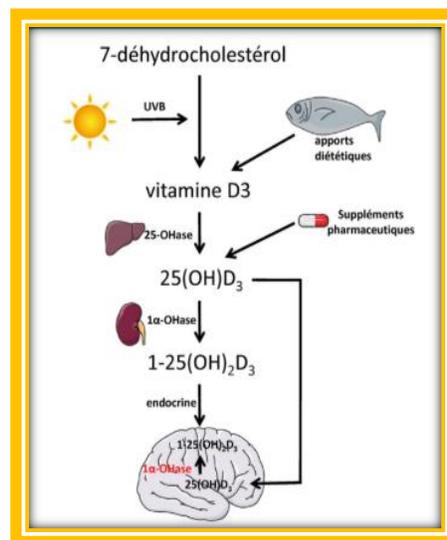


Figure 23 : métabolisme de la vitamine D. (39)

L'effet endocrinien principal du calcitriol est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et la fixation du calcium dans les os. Il a aussi d'autres effets au niveau musculaire, du système immunitaire et du remodelage tissulaire. (40)

2.8 Effets nuisibles du soleil

2.8.1 Effet immédiat : Le coup de soleil

Le coup de soleil est l'effet néfaste immédiat et douloureux le plus connu, car le plus fréquent. Il est surtout la conséquence d'une exposition aiguë aux UVB. La survenue de celui-ci est liée à l'intensité de l'exposition ainsi qu'au phototype de l'individu. Vingt minutes d'exposition à midi, en été, suffisent pour une brûlure du premier degré.

L'érythème actinique apparaît six à vingt-quatre heures après l'exposition, tout dépend de l'altitude et de la latitude. La peau prend une couleur rouge-rosé. Une phase de réparation vient ensuite ; c'est ce qui se produit lorsque la peau pèle ou desquame. Puis, la peau s'adapte afin de se protéger d'éventuels futurs rayons ; il y a épaissement de la couche cornée et augmentation de la pigmentation mélanique de la peau (bronzage).

Quand la peau vire au rouge vif deux à douze heures après l'exposition, qu'elle devient chaude et sensible au point de ne pas supporter le poids du drap, il s'agit d'un coup de soleil du second degré.

Si la peau prend une couleur rouge violacé deux à six heures après l'exposition solaire, c'est un coup de soleil du 3ème degré. Gonflée, douloureuse, prompte à peler, la peau retrouvera un aspect normal après quatre ou cinq jours à l'ombre avec l'application de crèmes apaisantes. Ce type de coup de soleil endommage les cellules basales de l'épiderme et les mélanocytes. La peau risque de ne plus se pigmenter uniformément et de se moucheter de mini-cicatrices grisâtres.

En cas d'exposition encore plus prolongée d'une peau blanche sans aucune protection, on aura un coup de soleil du quatrième degré. La peau prend un aspect rouge cloqué comme chez un vrai brûlé. La température corporelle est à 40°C. Vertiges, céphalées et nausées s'ajoutent à cela, nécessitant l'hospitalisation d'urgence. (41)

On sait aujourd'hui que le risque de survenue de mélanome à l'âge adulte est fortement lié aux antécédents de coups de soleil dans l'enfance. (42)

2.8.2 Effets nuisibles à long terme du soleil

A long terme, l'action du soleil sur la peau est cumulative. L'accumulation chronique, au cours de toute une vie, des dommages provoqués par le soleil, est responsable à la fois du vieillissement cutané photo-induit et des cancers de la peau.

Malgré le faible pourcentage d'UVA et d'UVB qui atteignent le derme, ceux-ci peuvent causer des dégâts irréversibles. Les rayons ultraviolets agissent sur les différents constituants cellulaires : protéines, acides nucléiques, membranes. Ils touchent les capillaires sanguins et les fibroblastes.

Comme nous l'avons vu précédemment, les UVA et les UVB induisent des dommages dans les chaînes d'ADN. Il s'ensuit des défauts métaboliques (vieillessement) et éventuellement la mort cellulaire ou l'acquisition de propriétés de multiplication désordonnée (cancers).

Le vieillissement cutané prématuré est le premier effet chronique de l'exposition exagérée au soleil. Il se manifeste dix ou vingt ans après les irradiations. Il résulte d'une altération progressive et inévitable des fonctions physiologiques de la peau. Il se caractérise par l'apparition de signes ou de lésions sur la peau, comme les tâches pigmentaires de couleur plus ou moins foncée, sans relief, qui apparaissent sur le dos des mains et le visage. Celles-ci traduisent l'hyperproduction des mélanocytes au sein de l'épiderme. D'autres lésions colorées et en relief apparaissent sur le dos et le thorax principalement, leur surface ressemblant à celle d'un chou-fleur. Il s'agit de "verruques séborrhéiques" qui n'ont aucune gravité mais qui sont parfois confondues avec des lésions plus graves (figure 24). Le vieillissement cutané peut également induire un purpura ou des pseudo-cicatrices, ainsi que l'amincissement de la peau qui est due à l'atrophie du derme et de l'épiderme. Le prurit, la sécheresse, les rides sont d'autres symptômes du vieillissement normal. Le soleil aggrave et accélère l'apparition de tous ces symptômes. (41)

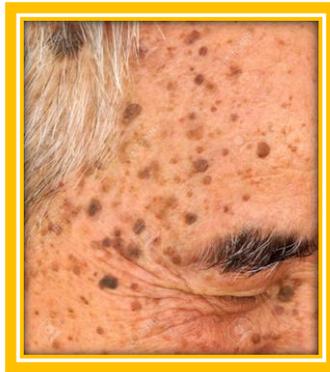


Figure 24 : Présence de verrues séborrhéiques sur le visage. (43)

3 INTRODUCTION AUX PHOTOSENSIBILISATIONS

La photosensibilisation est une sensibilité anormale à la lumière se manifestant par des réactions cutanées et ayant lieu suite à l'absorption de rayons lumineux par des substances photosensibilisantes au sein de la peau. On en distingue deux types que sont la phototoxicité et la photoallergie que nous détaillerons plus loin.

Les UV réagissent avec les chromophores contenus dans la peau. Certains de ces chromophores sont présents dans la peau à l'état physiologique et donc induisent des effets biologiques normaux, suite à l'exposition solaire.

3.1 Notion de chromophores et effets biologiques sur la peau

Les chromophores sont des molécules comportant des doubles liaisons conjuguées qui seront capables d'entrer en résonance avec un rayon incident et ainsi l'absorber en partie. Ils pourront ainsi être responsables de l'aspect coloré de la substance par exemple.

La peau comporte physiologiquement un certain nombre de chromophores, qui, après avoir absorbé des photons aux longueurs d'ondes appropriées, vont induire des réactions cutanées telles qu'érythème, pigmentation, bronzage... Cependant, certains de ces effets biologiques correspondront à des réactions néfastes comme nous allons le voir. Parmi les chromophores physiologiques citons les molécules suivantes que nous allons détailler un peu plus. (44)

3.1.1 L'ADN

Il s'agit de la cible la plus fréquente. Les dommages portent essentiellement sur la thymine induisant, comme nous l'avons vu précédemment, la formation de dimère par liaison cyclobutane entre deux thymines adjacentes sur le même brin d'ADN. Nous avons vu que cela pouvait conduire à une mutation si il y avait absence de système de réparation ou si ceux-ci sont débordés. Ce sont principalement les UVA qui vont réagir avec l'ADN. Ci-dessous, la figure 25 montre l'absorption de l'ADN en fonction des différentes longueurs d'ondes des UV.

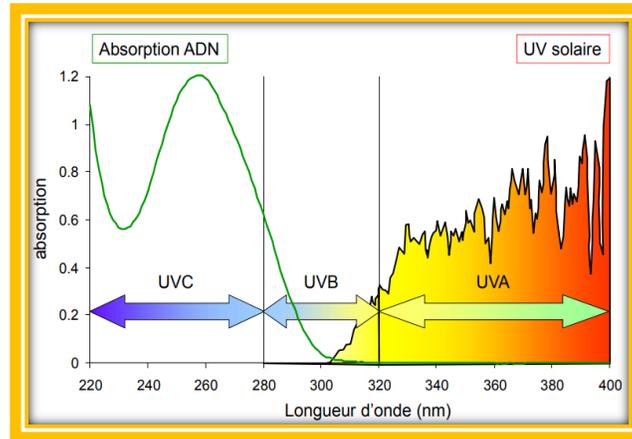


Figure 25 : spectre d'absorption de l'ADN en fonction des longueurs d'ondes dans les UV.
(45)

3.1.2 L'acide urocanique

Il est synthétisé à partir de l'histidine dans la sueur et subissait une photo-isomérisation « trans » vers « cis ». Cet isomère « cis » induirait un effet activateur sur l'activité des lymphocytes T régulateurs et un effet réducteur du nombre de cellules de Langerhans. Il jouerait donc un rôle majeur dans la photo-immunosuppression. Celle-ci peut avoir des effets bénéfiques car elle lutte contre l'apparition de réactions auto-immunes et permet la suppression de l'hypersensibilité retardée. Par contre, l'effet immunosuppresseur joue un rôle dans la survenue des cancers cutanés photo-induits en favorisant la prolifération tumorale par absence de rejet de cellules cancéreuses. Cependant, la photo-immunosuppression semble sélective car les réponses immunitaires ne sont pas modifiées dans leur totalité : alors que la défense antitumorale est affectée, la production d'anticorps et le rejet de greffes par exemple ne le sont pas.

3.1.3 Les protéines

Plus particulièrement celles contenant une grande quantité d'acides aminés aromatiques. Les dommages se retrouveront sur la structure tertiaire de la protéine cible altérant ainsi son activité.

3.1.4 Les mélanines et kératines

Comme nous l'avons déjà décrit, la mélanine et les filaments de kératine sont photoprotecteurs de par leurs propriétés d'absorption, de diffraction et de réflexion des photons arrivant à la surface de la peau. Ces systèmes de défense sont malheureusement dépassés lors d'expositions solaires intenses et répétées.

3.1.5 Les stérols

Le 7-déhydrocholestérol est un chromophore cutané nécessaire à la synthèse de la vitamine D. Sous l'action des UV, et par plusieurs mécanismes décrits précédemment, il va se transformer en prévitamine D3.

3.1.6 Les lysosomes

Les UV pourront entraîner, par création de radicaux libres en présence d'oxygène, une peroxydation lipidique des acides gras insaturés de la membrane lysosomiale, provoquant une défaillance de celle-ci.

Dans certains cas, la peau pourra contenir des chromophores « anormaux », qui seront en général exogènes, tels des médicaments ou des plantes, par exemple, ou parfois endogènes en cas de troubles du métabolisme ou encore non identifiés. Ces chromophores pourront alors être responsables d'une photosensibilisation que nous allons décrire plus loin.

3.2 Photodermatoses

Les photodermatoses sont des réactions anormales de la peau suite à un rayonnement solaire. Il faut donc les différencier des phénomènes résultants d'une exposition trop intense au soleil comme les « coups de soleil » qui sont des réactions qui restent prévisibles contrairement aux photodermatoses.

Les photodermatoses sont classées selon leur mécanisme (figure 26). En effet, les causes sont nombreuses et variées et le terme de photodermatose regroupe les affections de la peau survenant à la suite d'une exposition solaire en raison d'une sensibilité anormale et élevée à la lumière. (46)

Certaines dermatoses, comme les génophotodermatoses par exemple, comportent une photosensibilité, mais qui n'est qu'un signe de la maladie et la plupart de leurs symptômes sont indépendants de l'action du soleil. Pour certains, ce ne sont donc pas de réelles photodermatoses. Par contre, les véritables photodermatoses correspondent à l'activation de chromophores anormalement présents dans la peau.

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

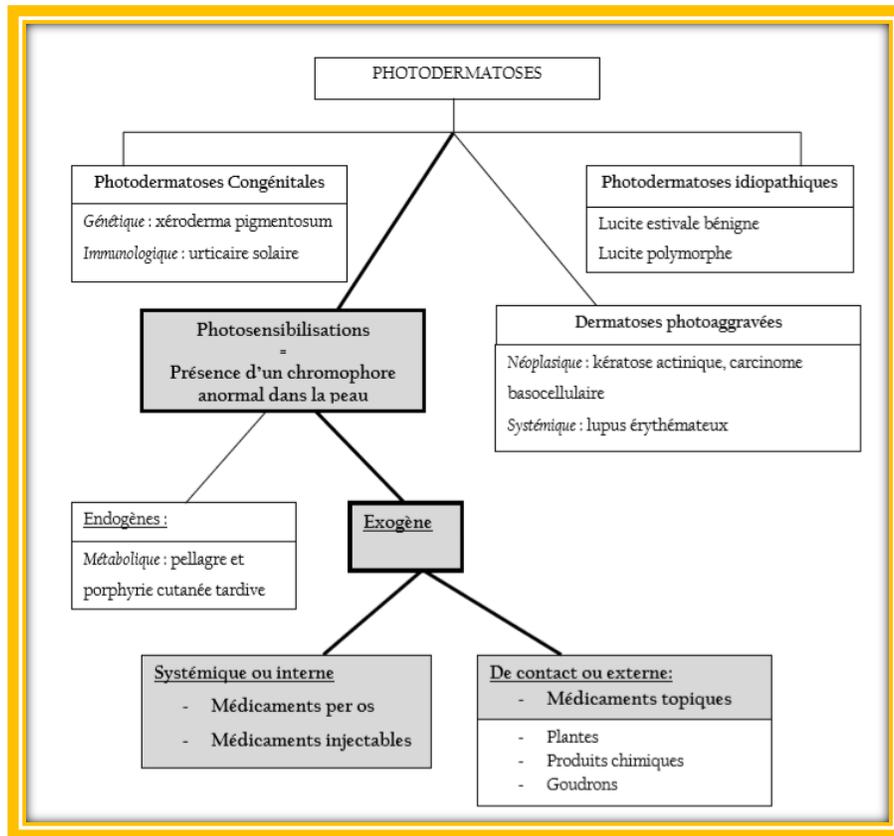


Figure 26 : classification de photodermatoses.(47)

Ce que nous ciblons dans cette thèse est la réaction photosensibilisante exogène induite par le médicament topique ou systémique.

En effet, la présence de chromophores anormaux dans la peau, comme les médicaments, végétaux ou cosmétiques, potentialise les réactions photosensibilisantes. Ces chromophores anormaux sont appelés les photosensibilisants.

On va différencier deux types de photosensibilisations en fonction du mécanisme mis en jeu : la photoallergie et la phototoxicité.

4 PHOTOALLERGIE

4.1 Introduction

La réaction chimique entre le rayonnement solaire et la molécule photosensibilisante débute au niveau de l'épiderme, entraînant une cascade de réactions immunologiques au sein du derme, ce qui induira par la suite les effets biologiques.

4.2 Physiopathologie

La réaction photoallergique est peu fréquente. C'est une réaction immunitaire d'hypersensibilité à médiation cellulaire retardée, de type IV selon la classification de Gell et Coombs, dans laquelle l'énergie lumineuse est nécessaire pour produire un photoantigène. Cette énergie lumineuse provient des rayons ultraviolets A en majorité, et parfois des rayons ultraviolets B.

Le photoantigène est donc produit grâce à l'énergie lumineuse, et il induit par la suite la réaction immune.

La réaction nécessite une sensibilisation préalable. Durant cette phase d'induction, il n'y aura aucun symptôme clinique. Une fois la première réaction déclenchée, toute réexposition déclenchera immédiatement cette manifestation allergique cutanée. Elle est indépendante de la dose à laquelle le produit responsable a été administré ; ainsi des concentrations faibles sont suffisantes. Les différences de réactions cliniques entre individus ne sont probablement dues qu'à des variations interindividuelles.

La peau comporte, comme nous l'avons vu précédemment, différents types cellulaires : les kératinocytes au niveau de l'épiderme, les fibroblastes au niveau du derme et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et lymphatiques qui jouent un rôle essentiel dans la prolifération des cellules de l'immunité, c'est-à-dire des leucocytes. Le système immunitaire inné de la peau est constitué des cellules de Langerhans, des cellules dendritiques, des macrophages et des mastocytes. Par suite du contact de la molécule allergisante avec la peau, il y aura activation des médiateurs de l'inflammation, que nous allons décrire ci après (figure 27). (47)

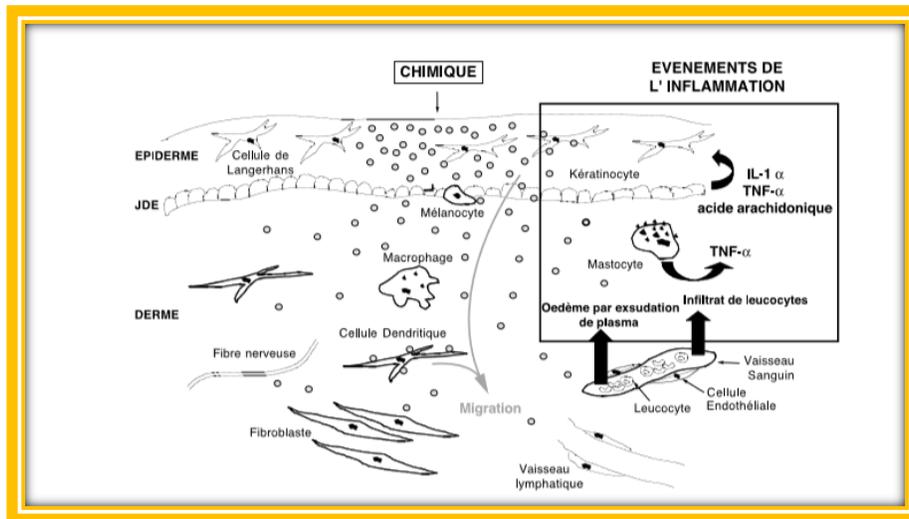


Figure 27 : physiopathologie de la réaction photoallergique (48)

Comme nous l'avons évoqué, on aura deux phases permettant la réaction photosensibilisante : une phase de sensibilisation et une phase de déclenchement.

➤ **Durant la phase de sensibilisation :**

La phase de sensibilisation permet, suite à l'irradiation UV, de transformer le produit chimique en un photoallergène. La plupart des produits chimiques responsables de la réaction photoallergique sont des composés de faible poids moléculaire qui ne sont pas capables d'induire seuls la réaction immunologique : ce sont les haptènes. Afin de devenir immunogènes et être reconnaissable par le système immunitaire, ils nécessitent de se lier à une protéine vectrice appelée « carrier ». Cette phase dure entre 10 et 15 jours et est asymptomatique. Elle peut se produire selon deux mécanismes.

- ✚ Dans le premier mécanisme, l'agent photosensibilisant se conduit comme un haptène vrai, antigénique mais non immunogène. En effet, l'absorption des radiations ultraviolettes par la drogue ou substance photosensibilisante, conduit à la formation de photoproduits stables. L'un de ces photoproduits sert alors d'haptène vrai. L'haptène vrai est suffisamment lipophile pour être capable de pénétrer la couche cornée de la peau, mais de poids moléculaire trop bas pour être capable d'induire la réaction immunologique à lui seul. L'haptène vrai est intrinsèquement réactif ; il se lie facilement avec les protéines de la peau de façon covalente. La liaison entre l'haptène et les protéines de l'épiderme induit la formation d'un antigène complet, pouvant déclencher la réponse immunologique. Prenons pour exemple le sulfanilamide qui se conjugue avec une protéine tissulaire.

- ✚ Le deuxième mécanisme ne fait pas entrer en jeu de photoproduit stable. Après absorption lumineuse, la drogue photosensibilisante passe à un état excité instable et devient électrophile, c'est-à-dire à la recherche d'un électron capable de s'apparier à son électron célibataire. Les protéines qui possèdent des groupements riches en électrons (-NH₂, -SH) sont des cibles nucléophiles privilégiées. La molécule photosensibilisante peut alors s'associer avec les protéines de l'organisme, et ainsi former un antigène complet. On retrouve ce mécanisme avec la chlorpromazine, l'acide para-aminobenzoïque, les salicylanilides halogénés qui se combinent à des protéines comme l'albumine.(49)

Ensuite, le photoantigène, est capté par les macrophages ou cellules dendritiques, qui ont la capacité de présenter les antigènes (CPA) au niveau des récepteurs spécifiques pour l'antigène (Ag) appelés complexes majeurs d'histocompatibilité de classe II ou CMH de classe II (figure 28).

Ces cellules dendritiques ou de Langerhans subissent alors des modifications cellulaires et membranaires pour exprimer à leur surface un récepteur à la chimiokine : le MIP 3 beta. Ce récepteur leur permet de traverser la membrane basale, de migrer à travers le derme et enfin de se diriger vers des ganglions lymphatiques.

Pendant cette migration, les cellules subissent une maturation les rendant capables d'activer les lymphocytes T "naïfs".

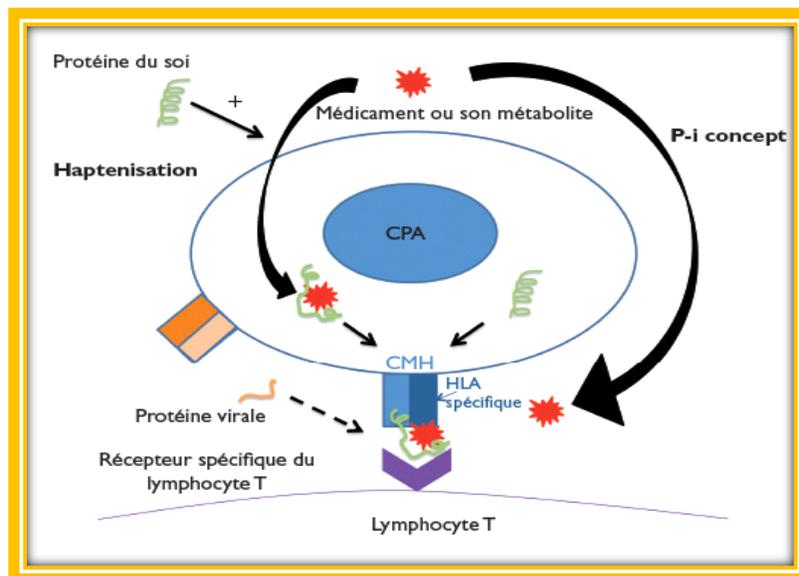


Figure 28 : présentation de l'antigène au lymphocyte T. CPA : cellule présentatrice de l'Ag, CMH : complexe majeur d'histocompatibilité, HLA : antigènes des leucocytes humains, Pi : interaction pharmacologique de la réaction immunitaire (50).

L'haptène va s'associer avec des molécules HLA de classe I et classe II. Ensuite les cellules de Langerhans vont présenter le complexe haptène-HLA-1 aux lymphocytes T CD8+, et le complexe haptène-HLA-2 aux lymphocytes T CD4+.

Les lymphocytes T sont activés par leur récepteur (TCR) avec le complexe haptène-peptide/molécule du CMH, puis ils prolifèrent et se différencient, sous l'action de l'IL-12 :

- en Lymphocytes T effecteurs cytotoxique pour le lymphocyte TCD8+,
- et en Lymphocytes T mémoires circulants pour le lymphocyte TCD4+.

Les lymphocytes T mémoires vont retourner dans l'épiderme et pourront rapidement reconnaître l'antigène sensibilisant dès lors qu'il sera de nouveau introduit dans l'organisme (figure 29).

➤ **Durant la phase effectrice :**

Celle-ci est déclenchée en 48 à 72h, chez un sujet sensibilisé, après un nouveau contact avec l'Ag qui détermine l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et lymphocytes T mémoires (figure 29).

Une réaction inflammatoire se met alors en place afin d'éliminer l'antigène, les lymphocytes T cytotoxiques migrent vers la zone où l'agent photosensibilisant a été « activé ».

Les lymphocytes T cytotoxiques-effecteurs agiront directement sur les cellules cibles par la libération des protéines cytotoxiques, détruisant les kératinocytes par apoptose, ce qui déclenchera l'apparition des lésions.

Les lymphocytes T mémoires secrètent des cytokines avec effet chimiotactique. En effet, l'interleukine-8 (IL8) recrute les polynucléaires neutrophiles au niveau du site de l'inflammation, par la création d'un gradient chimiotactique qui permet de détruire les cellules pathogènes.

Les lymphocytes T mémoires secrètent aussi des cytokines qui activeront des macrophages telles que l'interleukine-2 (IL2), l'interféron gamma (IFN γ) et le Tumor Necrosis Factor beta (TNF β). Les macrophages jouent un rôle majeur dans l'élimination

4.3 Cas concret : photoallergie au kétoprofène

Le kétoprofène, acide (RS)-2-(3-benzoylphényl)propionique est un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide aryl carboxylique, du groupe des propioniques (figure 30).

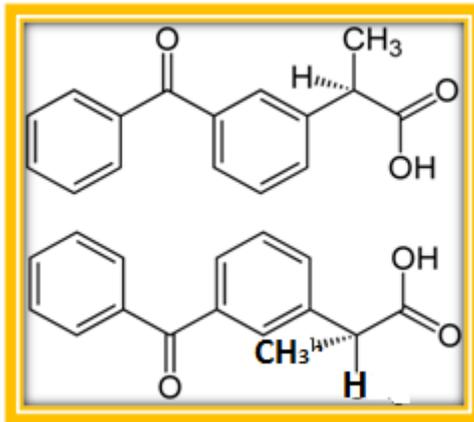


Figure 30 : Les 2 énantiomères du kétoprofène (51)

R-kétoprofène (en haut) ou dexkétoprofène à propriété antalgique

S-kétoprofène (en bas) : énantiomère responsable de l'activité anti-inflammatoire du kétoprofène

Le kétoprofène possède des propriétés antalgiques périphérique et centrale, antipyrétique, anti-inflammatoire et d'inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires. L'activité anti-inflammatoire est augmentée par la conversion de l'énantiomère (R) en énantiomère (S). Ce dernier est en effet connu pour contribuer à l'essentiel de l'activité anti-inflammatoire du kétoprofène.

Le kétoprofène est l'allergène induisant le plus de réactions photoallergiques de tous les photoallergènes.

La réaction photo-immunologique au kétoprofène se produit surtout dans les UVA (320-400nm).

Cliniquement, il provoque un eczéma vésiculo-bulleux au niveau du site d'application du gel. Parfois, cela peut se compliquer de réaction urticarienne ou en cocarde à type d'érythème polymorphe (figure 31).



Figure 31 : photoallergie au kétoprofène (52)

La possibilité de généralisation à l'ensemble de l'épiderme explique les hospitalisations non exceptionnelles. L'évolution est prolongée, allant de plusieurs semaines à plusieurs mois. De plus, on peut voir la survenue de photosensibilisations les années suivantes, sans nouveau contact avec le kétoprofène par voie orale ou en topique ni par application de topique présentant une réaction croisée avec le kétoprofène. (53) (54)

4.4 Réactions croisées : exemple du kétoprofène

La photoallergie au kétoprofène est particulière car elle est associée à une photoallergie à d'autres molécules. Il s'agit de réactions croisées avec des molécules ayant en commun avec le kétoprofène un noyau benzophénone comme l'acide tiaprofénique, le fénofibrate et la benzophénone-3 mais aussi des molécules sans aucune parenté chimique comme l'octocrylène.

Le tableau suivant nous montre à l'aide de résultats de PhotoPatchTests (PPT) et de PatchTests (PT) le pourcentage de réactions croisées avec d'autres molécules chez des patients photoallergiques au kétoprofène.

Pour information, l'octocrylène est un filtre solaire utilisé dans les produits solaires, donc à bannir en cas de photoallergie au kétoprofène.

Tableau 1 : Pourcentage de survenue d'allergie croisée à d'autres molécules recensé chez des patients photoallergiques au kétoprofène (54)

	Etude F (55)	Etude D(56)	Etude H(57)	Etude V(58)	Etude D(59)	Etude M(60)	Etude LC(61)
Nombre de sujets	15	42	35	18	19	22	12
Photopatch Tests	Résultats exprimés en pourcentage						
Benzophénone-3	6.7	61	20	33	21	63.5	25
Benzophénone-10	20	20	21	-	0	18	-
Benzophénone-4	0	0	0	-	0	-	0
Fénofibrate	-	-	73	72	100	72	66
Ac Tiaprofénique	-	-	-	61	100	100	100
Octocrylène	20	75	-	-	-	-	-
Fentichlor	26.7	-	74	67	-	45	-
TetraChloroSalicylanilide	-	-	40	28	-	22.5	-T
Patchtest							
Fragrance Mix	66.7	55	43	83	68	-	30
Myroxylon P	33.3	46	51	-	42	-	30
Alcool cinnamique	100	61	-	-	-	-	-

4.5 Traitement

L'éviction du médicament est indispensable car l'éruption va non seulement s'étendre aux zones couvertes, mais se produire même pour une faible posologie et un faible ensoleillement. Une fois le médicament suspecté trouvé, le médecin pourra changer celui-ci pour une molécule d'une autre classe pharmacologique.

Lors du passage à la chronicité, c'est-à-dire sous forme de dermatite actinique chronique (DAC), la prise en charge est plus compliquée. Les moyens de photoprotection deviennent insuffisants lors d'une forte photosensibilité. L'application de dermocorticoïdes est efficace mais a ses limites lorsque la maladie est bien déclarée. Le tacrolimus par voie topique peut quelque fois entraîner une rémission. La PUVA thérapie est un traitement de

première intention dans les formes graves, mais elle est souvent mal supportée au début. Le rythme des séances est en général de trois irradiations par semaine pendant une durée totale de 10 semaines. On peut arrêter lorsque la tolérance lumineuse est devenue suffisante, mais si la photosensibilité persiste on procède à un traitement d'entretien. L'entretien se fait au rythme d'une séance de PUVAthérapie par semaine en été, et une séance toutes les deux semaines en hiver. Pour rendre cette thérapie plus supportable, on associe une corticothérapie par voie orale à 1mg/kg/j débutée 7 jours avant la PUVAthérapie. La corticothérapie sera continuée pendant 4 à 5 semaines, puis poursuivie à doses décroissantes sur 2 mois jusqu'à l'arrêt. Les immunosuppresseurs par voie générale sont le traitement de seconde intention tels que : ciclosporine, mycophénolate mofetil ou azathioprine. (62)

5 PHOTOTOXICITE

5.1 Introduction

La réaction phototoxique est la plus fréquente, elle ne dépend pas de l'individu mais de la dose à laquelle le produit sensibilisant se retrouve dans la peau et de l'intensité du rayonnement solaire. Il faut donc pour qu'elle survienne que le chromophore soit en quantité suffisante dans la peau. Une fois ces critères réunis, la réaction est déclenchée immédiatement après l'exposition.

Les manifestations cutanées resteront strictement localisées aux régions exposées. Une fois l'éviction de l'exposition ou du produit phototoxique, la réaction cessera.

5.2 Physiopathologie

Son mécanisme est semblable à celui d'un "super coup de soleil" provoquant une réaction inflammatoire. En effet, ce peut être une réaction photodynamique de type I ou de type II à l'origine de photo-oxydation, ou une réaction non photodynamique non oxygéno-dépendante (c'est-à-dire ne nécessitant pas d'oxygène pour se produire).

Dans la réaction photodynamique, le chromophore absorbe à une certaine longueur d'onde créant un état excité instable. Afin de retourner à un état stable il y aura transfert d'énergie vers des molécules voisines ou des structures cellulaires. Cela induit la formation d'espèces réactives de l'oxygène ou radicaux libres en grandes quantités, qui vont se lier aux structures cellulaires comme la membrane, le noyau ou les organites et les altérer voire les détruire.

Dans la réaction non photodynamique, le chromophore instable va créer une ou plusieurs liaisons avec des molécules voisines, sans intervention de l'oxygène, ce qui forme un photo-produit stable. Le plus souvent ces réactions induisent l'ADN et l'acide urocanique, et vont également induire l'altération voire la mort de la cellule.

Ces réactions photochimiques sont à l'origine de la réaction inflammatoire. En effet les espèces réactives de l'oxygène produites vont activer la phospholipase A2, attirant les prostaglandines et leucotriènes au niveau des cellules cutanées. Sous l'effet des UV, les mastocytes vont libérer de l'histamine, tandis que les kératinocytes vont produire l'IL-1alpha, l'IL-6 et le TNF qui jouent un rôle fondamental dans l'inflammation.

L'histamine participe aux phénomènes de vasodilatation, d'augmentation de la perméabilité capillaire, d'œdème, de prurit.

Lors de cette phototoxicité, les systèmes de protection et de réparation des cellules sont trop submergés pour permettre la protection contre les effets du rayonnement solaire. (63)

5.3 Cas concret : exemple des quinolones

Les fluoroquinolones (FQ) sont une classe d'antibiotique à spectre antibactérien large indiqué dans de nombreuses infections.

Cependant, les FQ sont connues pour leur pouvoir phototoxique important. En effet, par suite de l'absorption de la lumière UV par les FQ, la production d'espèces réactives de l'oxygène est induite, conduisant à l'apparition d'érythèmes voire de brûlures du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré.

Les FQ possèdent une même structure de base qui est la suivante (figure 32) :

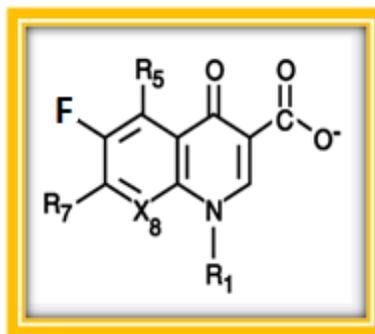


Figure 32 : Structure de base des fluoroquinolones. (64)

Le niveau d'intensité de la réaction phototoxique est variable selon la structure de la molécule utilisée. La présence d'un atome de fluor au sein de la molécule en position 8 augmente l'intensité de l'effet phototoxique. En règle générale pour cette famille de FQ, le fait d'avoir une substitution en position 8 augmente le risque de phototoxicité (figure 33).

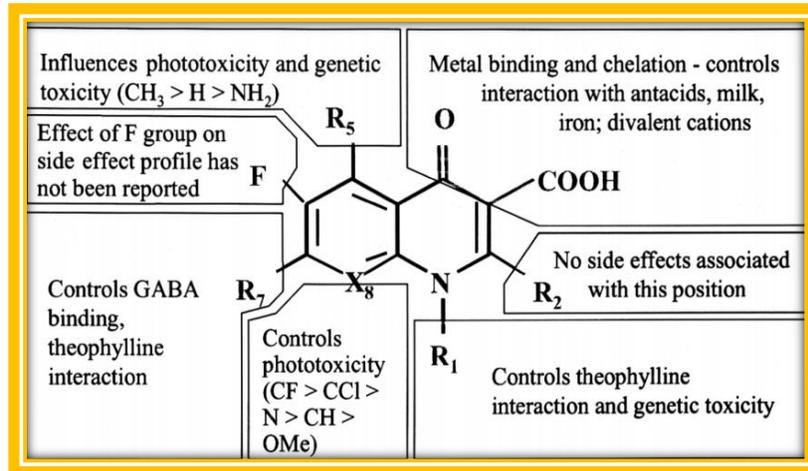


Figure 33 : le risque de phototoxicité de la FQ se fait en fonction de la substitution en position 8. (65)

On a pu définir ainsi un classement pour évaluer le niveau d'intensité de la réaction selon la substitution : $\text{O-CH}_3 < \text{C-H} < \text{N} < \text{C-Cl} < \text{C-F}$ (figures 34-37).

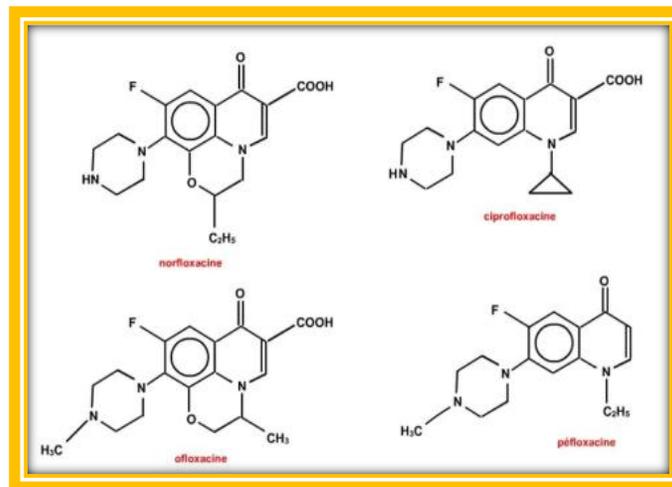


Figure 34 : molécules chimiques de la norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin et pefloxacin. (66)

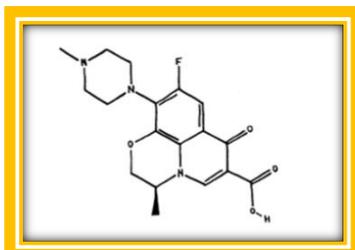


Figure 35 : levofloxacin

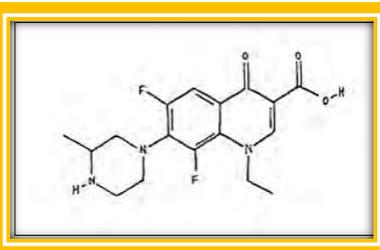


Figure 36 : loméfloxacin

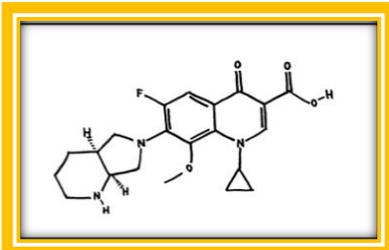


Figure 37 : moxifloxacin

La moxifloxacine est donc la molécule la moins phototoxique parmi les molécules possédant une substitution en position 8, alors que l'ofloxacine et la loméfloxacine sont celles induisant le plus de réactions phototoxiques.

De plus, il faut également prendre en compte le temps de demi-vie de la molécule dans l'organisme. Or la demi-vie de la loméfloxacine est de 8h contre 4h pour l'ofloxacine. La loméfloxacine est donc connue comme la molécule de la famille des fluoroquinolones induisant le plus de réactions phototoxiques. La péfloxacine n'est plus commercialisée depuis le 15/06/2017. (67)

5.4 Traitement

Nous avons vu que la réaction phototoxique se produit dès lors qu'il y a présence du médicament phototoxique en quantité suffisante, combiné avec un rayonnement adapté. Ainsi, on recommande soit l'éviction du médicament allergène si cela est possible, ou une diminution de la posologie avec l'application du topique plutôt en soirée pour que sa concentration soit plus faible en journée. Pour ce qui est des médicaments pris par voie orale, cela dépend de leur demi-vie c'est-à-dire de la durée pendant laquelle ils seront présents dans l'organisme. Pour les médicaments à demi-vie longue, il est recommandé d'en parler à son médecin afin de voir s'il peut changer de traitement.

Les mesures de photoprotection sont utiles également lorsqu'on ne trouve pas le médicament en cause, ou qu'il est indispensable à la santé du patient.

Un traitement à base de corticoïdes en application locale à forte dose est efficace s'il est administré rapidement après l'apparition de la manifestation cutanée.

6 DIAGNOSTIQUER LES PHOTOSENSIBILISATIONS

6.1 Manifestations cliniques

6.1.1 Photoallergie

Au cours de la photoallergie, on observera sur les parties découvertes un eczéma aigu classique. Celui-ci se caractérise par un érythème avec vésicules, bulles et prurit intense (figure 38). Parfois, les lésions peuvent déborder des zones photoexposées si l'éviction du produit photosensibilisant n'a pas été faite, mais respecte toutefois majoritairement les zones découvertes.

Sur le plan histologique, on remarque un infiltrat lymphocytaire dermique, qui est d'autant plus dense que l'évolution est prolongée.



Figure 38 : Photoallergie par procuration à l'octocrylène (enfant tenu dans les bras) (68)

- ✚ Le retour à la normale, avec la disparition des lésions, ne s'effectue pas tout de suite après la suppression des expositions et de la substance allergisante : il faut en général compter une à deux semaines.
- ✚ Lorsque le retour à la normale est compris entre 2 mois à un an après l'arrêt du traitement, on parle de photosensibilisation persistante.
- ✚ Si la photosensibilité dépasse un an, on peut craindre le passage à la chronicité, c'est-à-dire à la dermatite actinique chronique.

La dermatite actinique chronique est peu fréquente. C'est la forme la plus sévère de la photoallergie. Elle atteint principalement le sujet masculin (davantage d'hommes travaillent en extérieur que de femmes), d'âge moyen, ou le sujet âgé, et touche plus particulièrement les travailleurs d'extérieur. L'affection débute par un eczéma subaigu ou lichénifié sur les zones découvertes. Au fil des mois, la photosensibilité s'aggrave et l'eczéma déborde sur les zones couvertes pouvant conduire à une érythrodermie. On parvient alors de moins en moins à détecter le lien entre l'exposition solaire et la persistance des lésions en hiver, bien que l'aggravation en été soit toujours présente. Les lésions sont faites de placards infiltrés, avec de grosses papules conduisant à un faciès évoquant une tête de lion (faciès léonin) (figure 39). Au cours de l'évolution, on note aussi des zones d'hyperpigmentation et d'hypopigmentation, des lésions purpuriques, une dystrophie des ongles et une perte des cheveux et des sourcils.

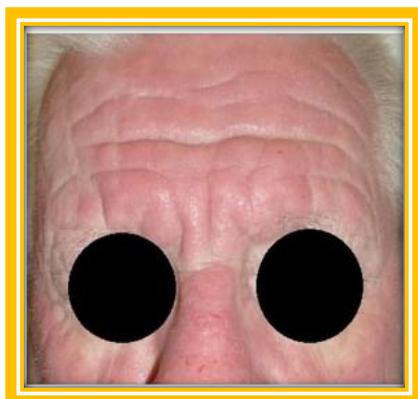


Figure 39 : photo d'un faciès léonin lors d'une dermatite actinique chronique (69)

Concernant l'éruption de type lichénoïde, elle se présente sous forme de papules violines à brunes strictement localisées sur les parties découvertes (figure 40).



Figure 40 : photo d'une éruption lichénoïde localisée sur la cheville (70)

On peut aussi rencontrer, plus rarement, quelques minutes après l'exposition l'apparition d'une urticaire (figure 41).



Figure 41 : photo d'une urticaire solaire (70)

6.1.2 Phototoxicité

L'érythème est plus ou moins intense, simple ou œdémateux, voire bulleux, strictement localisé sur les parties de la peau qui sont imprégnées du photosensibilisant et exposées à la lumière (figure 42).

Lors de l'administration du médicament par voie systémique, les zones lésées sont limitées aux zones découvertes et donc exposées au soleil.

L'érythème ne dure que quelques jours et est suivi d'une desquamation puis souvent d'une hyperpigmentation qui persiste plusieurs mois après l'accident aigu.

Lorsque la réaction a été très intense et étendue, il faudra plusieurs semaines avant la disparition complète des lésions.

Si la réaction phototoxique se répète, la peau devient lichénifiée, c'est-à-dire qu'il persiste des plaques où la peau est épaissie, rugueuse, laissant une démangeaison durable et prolongée.



Figure 42 : Phototoxicité au vémurafenib. (71)

6.2 Interrogatoire

Il permet d'établir le début de la manifestation clinique, si c'est lié à l'hérédité ou non, ainsi que les conditions précises de déclenchement (figure 43).

Il permet de préciser le délai d'apparition des signes cliniques à la suite de l'exposition solaire, le caractère récidivant et/ou saisonnier, ainsi que l'évolution de l'éruption au fil des ans.

Il renseigne également sur la topographie des lésions. La localisation initiale des lésions est également importante : en effet, les lésions sont initialement localisées à la zone de contact avec l'allergène, mais parfois ont tendance à diffuser à distance et à se disséminer. On pourra ainsi déterminer la substance qui a été en contact avec cette partie du corps. De plus, on ne doit pas négliger la photoallergie de contact, « par procuration », qui peut provenir de l'entourage de la personne atteinte (allergie au cosmétique de son conjoint, ou même d'un produit utilisé sur son animal de compagnie).

Et enfin, on cherche à identifier l'usage d'une substance qui pourrait engendrer ces réactions. Pour cela, on va chercher du côté des cosmétiques utilisés, des médicaments, des topiques appliqués sur la peau, des substances allergisantes dans le cadre du travail ou à la maison.

- 
- âge, sexe
 - antécédents personnels et familiaux
 - médicaments consommés généraux et topiques (dont les proches pour les topiques)
 - profession et expositions associées
 - expositions de loisirs
 - topographie des lésions (photodistribuées, respect du visage, fonds des plis du visage, zones rétro-auriculaires, sous-narinaire, sous-orbitaires et sous-mentonnière)
 - importance de l'exposition déclenchante
 - survenue derrière du verre de vitre (voiture)
 - effets de la chaleur, des efforts
 - délai d'apparition des lésions en cas d'exposition lumineuse
 - délai de disparition des lésions
 - évolution dans l'année (acquisition d'une tolérance partielle ou totale)
 - durée d'évolution
 - évolution au fil des années (stabilité, aggravation, amélioration)
 - aspect des lésions
 - prurit, brûlure
 - cicatrices résiduelles
 - symptômes neurologiques ou abdominaux associés (porphyries)
 - traitements effectués (dont anti-solaires) et leurs effets

Figure 43 : Principaux éléments à rechercher lors d'une suspicion de photodermatose.

(72)

L'interrogatoire va permettre d'orienter la réalisation des tests épicutanés qui pourront être pratiqués dans un second temps.

6.3 Tests diagnostiques

L'exploration photobiologique permet de diagnostiquer les photodermatoses, et ainsi de pouvoir adapter la thérapeutique qui doit les traiter et d'en juger son efficacité.

Celle-ci peut être réalisée lorsque l'allergène est encore dans l'organisme en déterminant la DEM (Dose Erythémale Minimale) UVB ou UVA par rapport à des témoins normaux de même phototype. Si celle-ci est abaissée, cela signifie qu'il y a une sensibilité anormale à la lumière. Le phototest, lui, permet de reproduire les lésions spontanées mais sur une zone non atteinte.

Si l'allergène n'est plus dans l'organisme, on réalisera les photopatchs tests avec les médicaments suspectés appliqués sur la peau, puis irradiés en UVB et/ou en UVA, afin de pouvoir identifier les médicaments responsables de la sensibilisation ainsi que les longueurs d'ondes la déclenchant.

Pour ces différents tests, il est nécessaire d'avoir du matériel spécialisé et adapté :

- ✚ le simulateur solaire, est équipé d'une lampe à arc Xénon, qui permet de reproduire assez fidèlement le spectre naturel dans sa globalité. Pour cela, il doit être couplé à un ensemble de filtres capables d'émettre dans les UVB et A (290-390nm) et UVA seuls (315-390nm). On peut également utiliser un projecteur à diapositives couplé à un filtre Scott WG450, lorsqu'on a besoin de réaliser des irradiations dans la lumière visible.
- ✚ le sensitomètre permet, de par l'ouverture progressive de ses orifices, de laisser passer des doses lumineuses aux quantités voulues, selon une progression géométrique ou arithmétique.
- ✚ le dosimètre permet de contrôler les énergies délivrées pour avoir une reproductibilité dans la qualité des irradiations délivrées et vérifier que le flux d'UV soit uniforme sur toute la surface du faisceau de sortie. Ceci est important surtout quand les lampes commencent à vieillir.

6.3.1 Test de Saidman ou mesure de la DEM

La Dose Erythémale Minimale est la plus petite dose de lumière donnant un érythème net et occupant toute la surface donnée. Elle est exprimée en Joule par unité de surface (J/cm^2) c'est-à-dire en quantité de chaleur par unité de surface. La valeur de la DEM varie selon le phototype de l'individu et l'intensité du rayonnement reçue. En effet, sans protection solaire et pour une même dose de rayonnement reçue, un individu ayant un phototype à peau claire aura tendance à prendre un coup de soleil avant l'individu ayant un phototype à peau foncée. Ainsi la valeur de la DEM de l'individu à la peau claire est plus faible que la DEM de celui à la peau foncée.

La DEM est réalisée lorsque le médicament est encore dans l'organisme, pour détecter s'il y a une sensibilité anormale à la lumière ou non, et la chiffrer.

Expérimentalement, à J1, on expose le dos non halé de l'individu à travers une grille comportant une douzaine de perforations de 6 à 10mm. On irradie à des doses progressivement croissantes d'UVB (l'érythème survient surtout avec les rayons UVB). On peut également déterminer une DEM en UVA. Généralement, on utilise le plus souvent les UVA afin de détecter une photosensibilisation médicamenteuse, la photosensibilité induite par les médicaments étant principalement liée aux UVA.

Le temps et l'intensité d'irradiation est variable selon le phototype de l'individu, avec soit un intervalle de temps toutes les 15 à 30 secondes, ou une échelle de temps progressivement croissante (par exemple pour 12 orifices : 10-15-20-30-40-60-80-120-180-240 secondes).

La lecture se fait 4 à 6h après l'irradiation ou à J2.

La DEM obtenue sera la plus petite dose donnant un érythème net sur toute la surface irradiée. Chez un individu normal, les résultats varient pour la DEM en UVB de 1 à 3 J/cm² selon le phototype. Ainsi, une DEM en UVB inférieure à 1 J/cm² est considérée comme pathologique. Alors qu'en UVA, la DEM est anormalement basse en dessous de 30 J/cm².

Ainsi, lorsqu'il y a une photosensibilité, la DEM sera abaissée par rapport à des témoins normaux de même phototype.

Afin de pouvoir vérifier que la DEM se normalise et déterminer la durée de la photosensibilité, les tests devront être renouvelés après arrêt du médicament.

Si la DEM reste abaissée au-delà de 1 an à la suite de l'arrêt du médicament, on pourra en déduire le passage à la chronicité, c'est-à-dire que le sujet déclenchera des réactions suite aux expositions solaires, sans avoir été à nouveau au contact avec le produit photosensibilisant : on parle de dermatite actinique chronique (DAC). (73)

L'intérêt majeur de la DEM, outre le dépistage d'une photosensibilité ou d'une DAC, est d'avoir une valeur objective définissant la sensibilité du sujet et utilisable pour définir les doses lumineuses nécessaires à la suite de l'examen photobiologique.

6.3.2 PHOTOTEST SYSTEMIQUE

Ils consistent à la suite de l'ingestion par le patient d'un médicament par voie systémique, en une irradiation soit en UVB à doses infraérythémateuses (0.5 ou 0.75 DEMB) ou soit en UVA (10 J/cm² d'UVA). Les phototests sont réalisés sur une surface limitée du dos du patient d'environ 5 cm² afin d'essayer de reproduire expérimentalement ces lésions. Ils sont utilisés lorsqu'une photosensibilisation déclenchée par la prise d'un médicament par voie orale est suspectée.

La lecture du phototest est effectuée immédiatement, à 30 minutes, 1 heure, 4 heures, 24

heures, 48 heures et 72 heures, et si possible une semaine après l'irradiation.

L'administration du médicament peut être unique, à une posologie de deux à trois fois la dose thérapeutique (ici les tests photobiologiques sont alors répétés à différents temps : 0.5, 1, 2, 4, 6 et 8 heures), ou bien prolongée sur une période de 5 à 7 jours avant la réalisation d'une seule irradiation déclenchante (la peau étant supposée être « imprégnée » du produit).

Le phototest est dit positif avec le spectre lumineux en cause lorsque les lésions reproduisent la réalité. Par exemple, en cas de photoallergie systémique, on retrouve des lésions eczémateuses, alors que pour une réaction phototoxique, les lésions seront à type d'érythème et de brûlure (figure 44).



Figure 44 : lésions reproduites à l'aide de phototests (74).

Sur la photo du haut à gauche nous retrouvons des plaques érythémateuses sur le visage de cette dame. En haut à droite, à l'aide du phototest sur le dos de cette même personne prenant de la simvastatine, on remarque qu'il y a reproduction des lésions présentes sur son visage.

En bas à gauche, on remarque des papules œdémateuses et érythémateuses sur le dos de la main de l'individu. A droite le phototest reproduit ces mêmes lésions chez un individu prenant de la pravastatine.

6.3.3 PHOTOPATCH TEST ou PHOTOEPIDERMOTEST

Ils sont réalisés si l'on suspecte une photosensibilisation causée par une substance exogène telle que les médicaments, les cosmétiques ou encore les végétaux ou une substance manipulée dans le cadre d'une profession / d'un loisir. Dans notre cas, ils visent à reproduire les lésions en présence du médicament photosensibilisant suspecté, permettant de confirmer le diagnostic et de déterminer le mécanisme de la photosensibilisation. L'interrogatoire est très important et doit être complet, puisqu'il va permettre d'établir la liste des substances à tester.

Cette liste recueillie à l'interrogatoire est ajoutée à celle des produits de la batterie standard de la Société française de Photodermatologie, afin qu'ils soient testés. La batterie standard européenne contient actuellement 30 allergènes, les plus fréquemment rencontrés dans les photosensibilisations (tableau 2). Cette liste est régulièrement mise à jour.

Tableau 2 : liste des photoallergènes de la batterie standard européenne de la société de Photodermatologie. (75)

PhotoAllergènes	Concentration en pourcentage	Véhicule	
Antiseptiques	Triclosan	2.0	Vaseline
	Tétrachlorosalicylanide	0.1	Vaseline
	Tribromosalicylanide	1	Vaseline
	Hexachlorophène	1	Vaseline
	Bithionol	1	Vaseline
	Fentichlor	1	Vaseline
Cosmétiques	Fragrance mix	8.0	Vaseline
	Musk ambrette	5.0	Vaseline
	6-Méthyl coumarine	1.0	Alcool
	Baume du Pérou	25.0	vaseline
Végétaux	Oak moss absolute ou	2.0	Vaseline
	Lichen mixture	16.0	Vaseline
	Lactone mix	0.1	Vaseline
	Frullania		
Médicaments	Promethazine	1.0	Vaseline
	Chlorpromazine	0.1	Vaseline
Filtres solaires UVB	PABA (acide para-aminobenzoïque)	10	Vaseline
	Escalol S07 (octyldiméthyl para-aminobenzoate)	10	Vaseline
	Parsol MCX (éthylhexyl para-méthoxycinnamate)	10	Vaseline
	Isoamyl p méthoxycinnamate		
Filtres solaires UVA	Eusolex 8020 (isopropylidibenzoylméthane)	10	Vaseline
	Eusolex 6300 (méthylbenzylidène camphre)	10	Vaseline
	Parsol 1789 (butylméthoxydibenzoylméthane)	10	Vaseline
	Eusolex 4360 (oxybenzone)	10	Vaseline
	Mexenone (2-hydroxy-méthoxyméthyl benzophénone)	10	Vaseline
	Benzophénone-4	10	Vaseline

	Eusolex 232		
Divers	Nickel sulfate	5.0	Vaseline
	Potassium dichromate	0.5	Vaseline
	Cobalt chloride	1	Vaseline

Les produits testés sont disposés sur des finns Chamber tests® ou équivalents. Les crèmes et les liquides sont testés purs ou dilués, et les médicaments sont broyés et mélangés à de la vaseline. On dispose environ 20 µL de produit dans chaque chambre, puis on procède à l'application sur le dos du sujet et on recouvre de sparadrap pour obtenir une occlusion (figures 45 et 46). (76)



Figure 45 : remplissage des finns chambers tests avec les produits à tester. (77)

Figure 46 : application des finns chambers tests sur le dos du patient. (78)

Afin que la lecture des tests soit la plus réaliste possible, les tests doivent être réalisés à distance de l'épisode photoallergique d'au moins deux semaines. Durant la période des tests, le sujet ne doit ni mouiller ni décoller les patches, il est donc recommandé d'éviter de prendre une douche ou un bain ou de faire du sport. Par ailleurs, il ne doit pas y avoir eu de prise de corticoïdes par voie locale ou systémique dans les deux ou quatre semaines respectivement, précédents le test. La prise éventuelle d'antihistaminiques doit être suspendue durant les 4 jours précédents le photopatchtest. Et enfin l'exposition aux UV doit être proscrite depuis le mois précédent le test. (79)

Les photosensibilisations étant principalement dues aux UVA, l'irradiation se fera en UVA. Cependant, certaines molécules ont leur spectre d'action dans l'UVB, on utilise donc parallèlement les UVB.

A J1, les batteries d'échantillons sont appliquées en trois exemplaires. Dans le 1^{er}, il n'y aura pas d'irradiation, il servira de témoin. Et les deux autres seront respectivement irradiés aux trois quart de la DEM en UVB et avec 5 J/cm² d'UVA 24 h plus tard. La dose

d'UVA est réduite à 5 J/cm^2 , car tout médicament photosensibilisant entraînera une réaction phototoxique à forte dose lumineuse et pour peu que le médicament soit présent en quantité suffisante. Même chose pour la quantité d'UVB réduite à 0.75 de la DEM.

Les tests seront laissés en place durant 24 h pour les séries irradiées et 48 h pour les séries non irradiées.

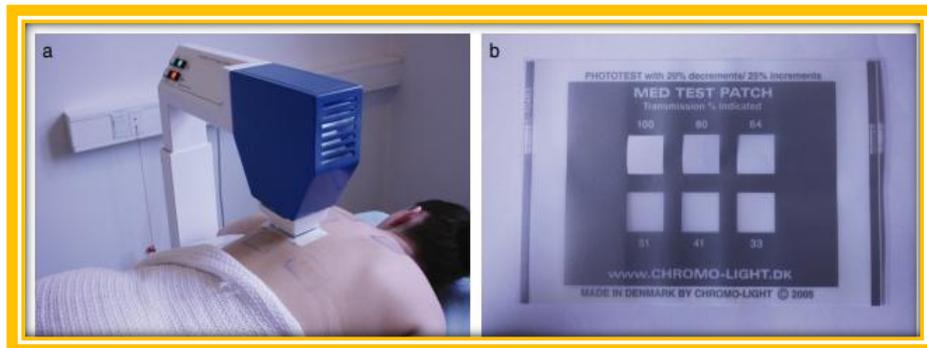


Figure 47 : Illustration d'un simulateur solaire irradiant une bande de patchtests sur le dos d'un patient (80).

On pourra lire les photopatchtests immédiatement, 20 minutes, 24 heures, 48 heures et 72 heures après l'irradiation, et, si possible, 1 semaine après. L'interprétation des résultats se fait grâce aux critères de l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (tableau 3). Selon l'aspect de la lésion, on peut classer le taux de réactivité de la peau aux produits photosensibilisants et/ou aux rayons (figures 48, 49, 50).

Tableau 3 : score de réactivité de la peau aux photopatchtests selon les critères de l'ICDRG. (79)

Score	Interprétation	Lésion élémentaire
NT	Non testé	Sert à coter un allergène manquant dans une série
-	Négatif	Absence de réaction
+ ?	Douteux	Erythème simple
+	Réaction positive faible	Erythème et œdème
++	Réaction fortement positive	Erythème, œdème et vésicules bien visibles
+++	Réaction violemment positive	Erythème, œdème et vésicules coalescentes ou bulles
IR	Réaction d'irritation	Œdème absent, aspect fripé, papules, pustules, hypopion, vésicules, pétéchies, nécrose



Figure 48 : Test positif + : œdème et érythème (79)

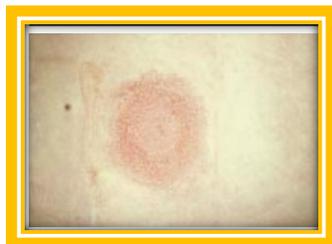


Figure 49 : Test positif ++ : œdème, érythème et vésiculation (79)



Figure 50 : Test positif +++ : œdème, érythème et vésicules confluentes.(79)

On peut alors émettre un diagnostic selon les résultats des différentes batteries de photopatches :

- + Si les tests sont négatifs sur les trois batteries, on en déduit qu'il n'y a pas d'allergie de contact ni de photosensibilisation.
- + Si le témoin est négatif et le test irradié en UVA et/ou en UVB est positif : photoallergie en UVA et/ou UVB.
- + Si le témoin est positif et le test irradié nettement plus positif : allergie de contact avec photoaggravation.
- + Si le témoin et le test irradié sont positifs de façon comparable : allergie de contact simple sans photoaggravation.

Une lecture faite à J8 des photopatches permettra de différencier une phototoxicité simple (qui évolue vers la pigmentation ou la disparition) d'une photoallergie (qui évolue vers les croûtes ou la desquamation). Mais toutefois, le photopatch test ne permet que d'affirmer véritablement la présence ou non d'une photoallergie. Le fait qu'il se produise une réaction phototoxique démontre seulement le pouvoir photoactif de la molécule. (81)

En regroupant les réponses des différents tests du bilan photobiologique, nous pourrions avoir une confirmation du type de réaction photosensibilisante ayant eu lieu (tableau 4). (82)

Tableau 4 : résultat des tests photobiologiques permettant l'interprétation du diagnostic (83).

	Dose Erythémateuse Minimale	Phototest	Photoépidermotest (Photopatchtest)	Patchtest (pas d'irradiation UV)
Eczéma de contact	Normale	Sans anomalie	Positif	Positif
Photoallergie de contact	Normale	Sans anomalie	Positif	Négatif
Photoallergie systémique	Normale ou faussement diminuée	Positif si allergène présent	Positif ou négatif Négatif quand sensibilisation à un métabolite ou en cas de mauvaise pénétration cutanée de la substance testée	Négatif
Phototoxicité de contact	Normale	Sans anomalie	Positif	Négatif
Phototoxicité systémique	Normale ou faussement diminuée	Réaction plus intense si allergène présent	Positif ou négatif Négatif quand sensibilisation à un métabolite ou en cas de mauvaise pénétration cutanée de la substance testée	Négatif

En conclusion, l'exploration photobiologique ne permet véritablement que de confirmer avec exactitude une photoallergie.

Pour la phototoxicité, les tests permettent essentiellement d'écartier une lucite idiopathique.

Afin de pouvoir affirmer un diagnostic, ces tests doivent être mis en corrélation avec les résultats obtenus à l'interrogatoire, avec la clinique et la découverte de l'agent photosensibilisant.

6.4 Les différences entre photoallergie et phototoxicité

Le tableau ci-dessous résume les différences entre une réaction phototoxique et une réaction photoallergique (tableau 5). Il est intéressant de valider plusieurs critères cliniques en plus du bilan photobiologique afin de confirmer le diagnostic.

Tableau 5 : Synthèse différenciative entre photoallergie et phototoxicité (84)

Critères	Phototoxicité	Photoallergie
Fréquence	Elevée	Faible
Mécanisme	Réaction photochimique	Réaction immunologique
Sensibilisation préalable	Non	Oui
Facteurs nécessaires au déclenchement de la réaction :		
• Dose de lumière	Importante	Faible
• Concentration cutanée en produit photosensibilisant	Forte	Faible
Début après exposition au photosensibilisant et lumière	Quelques minutes à heures	24h ou plus, progressivement
Aspect clinique	Monomorphe, érythème avec douleurs « coup de soleil »	Polymorphe, eczéma aigu avec prurit
Localisation	Zones photoexposées uniquement	Zones photoexposées avec extension possible aux zones couvertes
Evolution	Guérison rapide en 8 à 10 jours : Régression à l'arrêt de l'exposition solaire avec ou sans arrêt du médicament Régression à l'arrêt du médicament avec ou sans arrêt de l'exposition solaire	Guérison lente en plusieurs semaines après l'arrêt du médicament avec possibilité de rémanence
Troubles pigmentaires	Fréquents	Inhabituels
Lésions histologiques	Erythème actinique avec nécrose unicellulaire de cellules épidermiques (sunburns cells)	Semblables à celles d'un eczéma de contact avec spongiose et exocytose
Avenir	Ne contre-indique pas la poursuite du traitement ou sa réintroduction si protection solaire efficace	Phénomène de photosensibilisation cutané croisée entre substances immunologiquement apparentées possibles et risque d'aggravation si non éviction définitive du médicament
Examens complémentaires : Photopatchs tests Patch tests	Résultat nul Met en évidence surtout la photoallergie L'exploration photobiologique apporte peu dans l'imputabilité	Les résultats sont fiables dans les cas de photoallergies par médicaments topiques, mais beaucoup plus aléatoires en cas de prise par voie orale

6.5 Principaux photoallergènes

Il existe de nombreux médicaments à usage topique ou systémique incriminés dans les réactions photosensibilisantes, que nous citons dans le tableau ci-dessous. A préciser qu'une même molécule peut induire à la fois une réaction phototoxique et une réaction photoallergique.

Tableau 6 : Liste des substances photosensibilisantes (72)

Photosensibilisants de contact	
ANTISEPTIQUES TOPIQUES Salicylanilides Hexachlorophène Bithionol Chlorhexidine Triclosan Clioquinol	FILTRES SOLAIRES Benzophénones : Oxybenzone, Mexenone, Sulisobenzone Cinnamates Para-aminobenzoïque (acide) = PABA Dérivés du camphre
MEDICAMENTS TOPIQUES Phénothiazines Diphenhydramine hydrochloride Sulfamides Anti-inflammatoires non stéroïdes : oxicams, arylcarboxyliques (kétoprofène), diclofénac Aciclovir Psoralènes Trétinoïne Thiocolchicoside Thiobendazole	COSMETIQUES Musk ambret Psoralènes Baume du Pérou 6-méthyl-coumarine FONGICIDES Mancozèbe Daconil Fentichlor
VEGETAUX Frullania Composées (ou Astéracées) Lichens Furocoumarines	PESTICIDES Folpet
ADDITIF ALIMENTAIRE (animal) Olaquinox	Goudrons
Photosensibilisants systémiques	
ANTIPSYCHOTIQUES Chlorpromazine Cyamémazine Promazine Trifluopérazine Prochlorpérazine Thioridazine Prométhazine Perphénazine Fluphénazine Halopéridol Trifluopérazine Thiothixène Trifluopromazine Trifluopérazine	ANTI DEPRESSEURS Amitriptyline Fluoxétine Protriptyline Amoxapine Clomipramine Trimipramine Paroxétine Désipramine Imipramine Sertraline Dosulépine Nortriptyline Fluvoxamine Doxépine Citalopram

<p>ANXIOLYTIQUES Alprazolam Clorzébate dipotassique Chlordiazépoxyde</p>	<p>ANTI EPILEPTIQUE Carbamazépine Phénobarbital Lamotrigine Clobazam Oxcarbozépine</p>
<p>DIURETIQUES Hydrochlorothiazide Indapamide Benzthiazide Méthyclothiazide Acide étacrynique Acétazolamide Chlorthalidone Furosémide Bumétanide Cyclothiazide Trichlorméthiazide Triamtérène Métolazone Chlorothiazide Bendrofluméthiazide Hydrofluméthiazide Amiloride Spironolactone Quinéthazone</p>	<p>ANTIINFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS) Naproxène Piroxicam Ténoxycam Nabumétone Indométacine Valdécoxib Kétoprofène Diflunisal Diclofénac Sulindac Ibuprofène Acide tiaprofénique Méloxycam Acide méfénamique Phénylbutazine Célécoxib</p>
<p>ANTIBIOTIQUES Déméclocycline Sulfaméthoxazole Enoxacine Norfloxacin Doxycycline Triméthoprime Gentamicine Nitrofurantoïne Péfloxacin Acide nalidixique Sulfasalazine Loméfloxacin Oxytétracycline Méthacycline Isoniazide Clofazimine Ceftazidime Fluméquine Acide pipémidique Ciprofloxacine Ofloxacine Tétracycline Minocycline Sulfaméthizol Griséofulvine Sparfloxacine Rosoxacine</p>	<p>ANTIFONGIQUES Kétoconazole Itraconazole Voriconazole</p> <p>ANTICANCEREUX Fluorouracile (5 FU) Vinblastine Bléomycine Actinomycine Flutamide Taxanes Imatinib Dacarbazine Doxorubicine Cétuximab Procarbazine Méthotrexate Erlotinib</p> <p>ANTIPALUDIQUES Chloroquine Pyriméthamine Hydroxychloroquine Méfloquine Quinine</p>
<p>INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS Oméprazole</p>	<p>HYPOGLYCEMIANTS Glibenclamide</p>

Lanzoprazole Esomeprazole Rabéprazole Pantoprazole	Chlorpropramide Tolbutamide Glimépiride Glipizide
HYPOLIPEMIANTS Gemfibrozil Fénofibrate Fluvastatine Clofibrate Pravastatine Simvastatine Bézafibrate Atorvastatine	INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION Fosinopril Quinapril Enalapril Captopril Quinapril Ramipril
ANTI-HISTAMINIQUES Cyproheptadine Triprolidine Diphenhydramine Bromphéniramine	INHIBITEURS CALCICIQUES Diltiazem Amlodipine Nifédipine
BETA BLOQUANTS Propranolol Aténolol	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II Valsartan
ANTI-ARYTHMIQUES Amiodarone Hydroquinidine Disopyramide	ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX ET VASODILATATEURS Méthylidopa Rilménidine Dihydralazine
MEDICAMENTS A USAGE DERMATOLOGIQUE Isotrétinoïne Méthoxy-psoralène	CONTRACEPTIFS Oraux et transdermiques
ANTISECRETOIRES GASTRIQUES Ranitidine	AUTRES Mésalazine (5ASA) Hématoporphyrine Ribavirine Tiotropium Azathioprine Pyridoxine (vitamine B6) Sels d'or Herbe de St Jean (Hypericum perforatum) Efavirenz Interféron alfa Saquinavir

7 MOYENS DE PHOTOPROTECTION

Une fois la photoallergie ou phototoxicité diagnostiquée ou la prise d'un médicament photosensible suspectée, des mesures de protection doivent être établies afin de se protéger des rayons solaires. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, si le médicament est nécessaire à la santé du patient et ne peut être stoppé, il faut donc à tout prix éviter que les rayons ne pénètrent la peau. Dans le cas du passage de la photoallergie à la dermatite actinique chronique, ces mesures devront être prises au long cours même après l'arrêt de la prise du médicament photosensibilisant. (85)

L'intensité lumineuse est à prendre en compte afin de pouvoir adapter sa photoprotection. En effet plus l'intensité lumineuse est forte, plus le risque pour la santé est fort, et donc la protection devra être la plus efficace et complète possible. Dans ce cas, l'éviction totale au soleil est recommandée. Si ce n'est pas possible, une protection mécanique, c'est-à-dire par le biais de vêtements couvrants est à privilégier en premier lieu. Ensuite, pour les zones non couvertes, on recommandera des produits solaires à hauts pouvoirs filtrants.

7.1 Indice UV : une aide à la détermination du degré de photoprotection

L'indice UV est une échelle de mesure instaurée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui permet de déterminer l'intensité des rayons ultraviolets atteignant le sol. Cette échelle normalise au niveau mondial le niveau de rayonnement solaire, afin que la population puisse être avertie au jour le jour des pics d'intensité et ainsi adapter sa protection et son exposition au soleil.

Plus l'indice est élevé, plus l'intensité des rayons est élevée et plus le risque de lésions cutanées est important ; aussi il faudra également moins de temps pour qu'elles apparaissent.

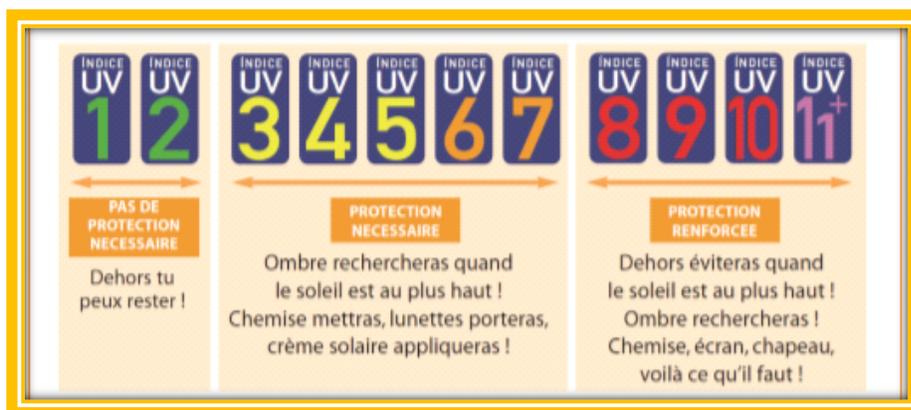
Les variations d'indice UV dépendent de plusieurs facteurs :

- ✚ la hauteur du soleil dans le ciel : en effet l'indice UV atteint son maximum vers le solstice d'été. C'est à midi, heure solaire, lorsque le soleil est au plus haut dans le ciel, que l'indice UV est à son maximum.
- ✚ la situation géographique : plus on se rapproche de l'équateur, plus l'indice est élevé.
- ✚ le niveau par rapport à la mer : l'intensité solaire est plus élevée en altitude, car l'atmosphère est moins présente pour absorber les rayons. Ainsi, en montagne, l'indice UV est plus élevé qu'au niveau de la mer.
- ✚ la nature du sol : le pourcentage de réverbération du soleil ne sera pas le même pour l'eau (10%), la neige (85%), le sable (20%).

L'indice est médiatisé dans de nombreux pays afin d'inciter la population à diminuer leur exposition solaire. Généralement, on indique la valeur maximale de l'indice UV sur la

journée, valeur atteinte le plus souvent dans une tranche de 4h autour du midi solaire. Ces valeurs d'indice UV sont regroupées en catégories dans le tableau 7 selon l'intensité du rayonnement :

Tableau 7 : échelle des indices UV et protection adaptée selon l'OMS. (86)



En France Métropolitaine, les valeurs estivales maximales ne dépassent pas en général l'indice UV 9, mais peuvent atteindre des valeurs supérieures en altitude ou sur les plages.

Sous les tropiques ou en haute montagne en particulier, les valeurs peuvent atteindre fréquemment l'indice UV 14.

7.2 Protection vestimentaire

7.2.1 Vêtements

La protection vestimentaire est le filtre le plus efficace permettant de lutter contre la pénétration des UV dans la peau, et doit être privilégiée surtout chez les individus les plus sensibles : les enfants. Il est conseillé cependant d'éviter toute exposition solaire chez les enfants de moins de 2 ans.

Le niveau de protection des vêtements est très variable selon la nature des fibres textiles, de la technique de tissage et de la couleur. Il est quantifié par l'indice FPU (Facteur de Protection anti-Ultraviolets), cet indice étant déterminé par des tests *in vitro* avec la spectrophotométrie de masse, ou des tests *in vivo* par suite du calcul de la DEM en présence du vêtement. La valeur de la FPU est déterminée en faisant le rapport de la DEM de la peau protégée par le tissu par la DEM de la peau non protégée. Plus le FPU est élevé, plus la protection du vêtement sera importante. Il doit être supérieur à 40, selon les recommandations de l'European Committee for Standardization.

Les tissus les plus protecteurs sont le coton, la soie, et le polyester réfléchissant. Les vêtements à tissage serré permettent une protection optimale. Les couleurs foncées sont

plus efficaces que les claires mais elles absorbent les IR et donc procurent une sensation de chaleur importante. Les vêtements à deux couches de tissu diminuent la transmission de façon importante, les vêtements doublés sont donc plus photoprotecteurs que les vêtements non doublés. Par contre, les vêtements humides ou mouillés, protègent moins efficacement qu'un vêtement sec.

Pour les enfants, il existe des vêtements adaptés qui protègent contre les UV, même lors de la baignade. Ces vêtements sont traités avec des nanoparticules réfléchissant les UV tels que le dioxyde de titane ou l'oxyde de zinc.

7.2.2 Choix du chapeau et lunettes

Il est aussi important de porter un chapeau à bord large afin de protéger le visage, la nuque et le cou des rayonnements, ainsi que des lunettes anti-UV.

Il existe plusieurs types de verres filtrants :

- ✚ les minéraux (verre pur) se rayent peu mais sont sensibles aux chocs, et lourds à porter
- ✚ les organiques (verre plastique) sont légers, résistants aux chocs, davantage sujets aux rayures que les autres. On y retrouve le polycarbonate qui est à ce jour le matériau le plus utilisé dans la fabrication des lunettes.

Les uns et les autres peuvent être traités "à la carte" en rajoutant des propriétés anti reflets, photochromiques (ils foncent si la lumière augmente et inversement), colorées ou dégradées du plus foncé au plus clair, miroitantes, polarisantes.

Le choix des lunettes de soleil doit tenir compte de l'indice anti UV, qui est classé selon le degré de transmission de la lumière visible. Il existe, selon la norme CE européenne, cinq catégories, de 0 à 4, la catégorie 4 étant celle qui laisse le moins passer la lumière (tableau 8).

Tableau 8 : Echelle des indices UV des lunettes solaires à choisir en fonction de la luminosité extérieure (87).

0		Lunettes solaires Confort, esthétique
1		Lunettes solaires Luminosité solaire atténuée
2		Lunettes solaires Luminosité solaire moyenne
3		Lunettes solaires Forte luminosité solaire
4		Lunettes solaires Luminosité solaire exceptionnelle Non adaptées pour la conduite automobile et les usagers de la route

La catégorie 0 transmet entre 100 % et 80 % de la lumière visible

La catégorie 1 transmet entre 40 et 80 % de la lumière visible

La catégorie 2 transmet entre 18 et 43% de la lumière visible

La catégorie 3 transmet entre 8 et 18% de la lumière visible

La catégorie 4 transmet entre 3 et 8% de la lumière visible

Les catégories 3 et 4 sont adaptées pour aller à la montagne ou à la mer.

Il faut également veiller à ce que le matériau du verre arrête les UV. Le marquage CE 400 permet d'indiquer que la protection anti-UV est efficace, c'est à dire que le verre filtre 100 % des UV dont la longueur d'onde est inférieure à 400 nm.

Enfin, concernant le choix des lunettes, il est important qu'elles soient de taille suffisante et qu'elles recouvrent entièrement les yeux, afin d'éviter le passage des rayons sur les côtés.

7.3 Produits de protection solaire

Lorsque le patient prend un médicament photosensibilisant, la protection solaire est la méthode de prévention à adopter derrière l'éviction solaire, afin de pouvoir se protéger des rayons occasionnant les lésions cutanées. Les produits solaires permettent d'atteindre les zones qui ne peuvent être protégées par les vêtements.

7.3.1 Exigences de qualités

Les produits de protection solaire permettent une protection contre les rayons UV. Ils sont composés d'excipients et de molécules actives s'opposant à la pénétration des photons dans la peau.

Pour cela, des exigences et qualités spécifiques sont instaurées par le code de la santé publique :

Photoprotection :

Son but, absorber toutes les radiations nocives afin qu'elles n'atteignent pas les cellules épidermiques, et ce, dans un temps et des conditions d'emploi précis. Longtemps, on a pensé que les effets nocifs du soleil étaient provoqués uniquement par les UVB, donc les produits solaires protégeaient uniquement contre ceux-ci. La mise en évidence du rôle des UVA dans les photosensibilisations et le vieillissement cutané a permis de développer des protecteurs solaires à large spectre, assurant une protection contre l'ensemble du spectre UV.

Innocuité :

Il doit exister une absence de toxicité du produit sous l'influence de facteurs biologiques dont la variation est susceptible de modifier le devenir de la substance sur la peau.

Tolérance locale :

Ils doivent présenter une absence de pouvoir photosensibilisant, allergisant ou irritant, surtout chez les peaux sensibles.

Photostabilité :

Les Produits de Protections Solaires (PPS) doivent se conserver intacts dans certaines conditions définies de luminosité, d'humidité et de chaleur. Dans les produits on peut ajouter des filtres qui permettront de protéger des rayons les autres filtres non photostables. Par exemple, l'Avobenzon étant non photostable, il est possible de le rendre photostable par l'incorporation dans la formulation de l'octocrylène, du méthylbenzylidène camphor ou encore du Meroxyl SX.

Bonne rémanence:

Enfin, les PPS doivent présenter une résistance à l'eau et à la sueur.

Pour tester la résistance à l'eau, le Facteur de Protection Solaire (FPS) et l'indice de

protection UVA sont mesurés avant et après deux ou quatre bains d'eau salée à 30°C pendant 20 minutes, séparés par un séchage à l'air. Un produit est dit "résistant" s'il conserve au moins 50 % de son FPS après deux bains et "très résistant" pour le même résultat après quatre bains.

Pour tester la résistance à la sueur, on fait les mêmes mesures avant et après 30 minutes d'hypersudation dans un sauna.

7.3.2 Facteur de Protection Solaire UVA et UVB

On peut apprécier la qualité d'un produit de protection solaire, par le calcul de son facteur de protection solaire (FPS) contre les UVA et les UVB.

Ainsi pour les UVB, le FPS UVB est calculé à l'aide d'une méthode *in vivo*, en mesurant le rapport de la DEM sur peau protégée à la DEM sur peau non protégée. Comme nous l'avons détaillé précédemment, cette méthode consiste à délivrer une série de doses d'UVB progressivement croissantes chez des volontaires sains, à l'aide d'une source artificielle, afin de pouvoir observer la dose minimale provoquant un érythème.

Pour les UVA, il n'y a pas de méthodologie de mesure normalisée au niveau mondial permettant de définir précisément l'efficacité anti-UVA des produits de protection solaire. Cependant, il est actuellement recommandé, afin de calculer le coefficient de protection UVA (CP UVA) d'associer une méthode *in vitro* et une autre méthode *in vivo* :

- ✚ La première méthode *in vitro* mesure l'indice de protection UVA à l'aide d'un spectrophotomètre (figure 48). Il permet de déterminer l'intensité du rayonnement transmis par une lampe à Xénon, à travers un échantillon en fonction de la longueur d'onde des rayons incidents. De manière simplifiée, on admet que plus le filtre absorbe une grande proportion de rayons incidents, plus l'intensité transmise est faible et donc la transmission tend vers zéro, et ainsi plus fort sera l'indice de protection.

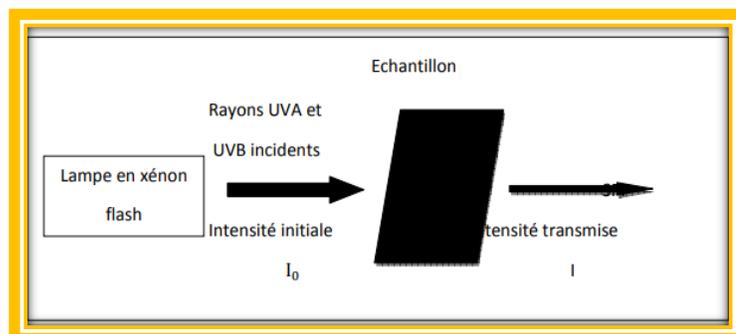


Figure 48 : détermination du CP UVA à l'aide d'un spectrophotomètre (88)

- ✚ La seconde méthode *in vivo* consiste à évaluer l'apparition chez des volontaires sains, d'une pigmentation cutanée (ou d'un érythème) sous l'effet des UVA à dose progressivement croissante (selon une progression géométrique de raison 1.5). La pigmentation obtenue (ou l'érythème) est analysé(e) immédiatement et 2 h après l'irradiation. L'indice de protection est ainsi mesuré en faisant le rapport entre la durée nécessaire pour obtenir cette pigmentation (ou érythème) de la peau avec et sans le produit solaire.

En pratique, les laboratoires évaluent l'indice de protection UVA avec l'une ou l'autre de ces 2 méthodes.

Selon les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et Produits de Santé (ANSM), un produit ne pourra revendiquer le statut de PPS que si tous les critères suivants sont réunis :

- ✚ un FPS d'au moins 6,
- ✚ la formulation du produit doit contenir au moins un tiers de protection contre les UVA, évitant que la protection dans le domaine des UVB soit trop excessive par rapport à celle des UVA. En effet, ce sont les UVB qui provoquent généralement un érythème sur la peau, mais des études ont montré que ce sont principalement les UVA qui sont acteurs dans les réactions de photosensibilisations.
- ✚ le produit doit protéger contre une longueur d'onde minimale de 370nm (c'est-à-dire dans les UVA car ceux-ci sont plus pénétrants que les UVB).

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé), en 2005, donne la recommandation, approuvée par la commission de cosmétologie, d'étiqueter les produits solaires de manière harmonisée, selon leur FPS (tableau 9).

Tableau 9 : Classification des produits solaire selon leurs indices de protection. (89)

Catégorie	FPS indiqué	FPS mesuré	FP-UVA	Longueur d'onde minimale critique
Faible protection	6	6-9.9	1/3 du FPS indiqué	370 nm
	10	10-14.9		
Protection moyenne	15	15-19.9		
	20	20-24.9		
	25	25-29.9		
Haute protection	30	30-49.9		
	50	50-59.9		
Très haute protection	50+	>60		

Théoriquement, si un individu prend un coup de soleil après 12mn d'exposition sans

protection, un FPS de 20 signifie qu'il sera protégé pendant 4 h ($20 \times 12 \text{min} = 240 \text{mn}$) du risque de coup de soleil avec cette crème solaire s'il ne remet pas de crème. Nous verrons par la suite, que la quantité de produit appliquée par les utilisateurs est bien en dessous de celle qu'il faudrait pour avoir cette même protection. Les experts considèrent que les produits d'indice inférieur à 6 ne constituent pas des produits ayant pour objet la protection solaire. Cependant, ils s'accordent pour considérer qu'il convient de limiter les indices supérieurs à 60, compte tenu qu'en l'état actuel des méthodes de détermination et des données scientifiques, ils n'offrent pas de garantie supérieure en termes de protection par rapport à des produits d'indice calculé à 60. (90)

7.3.3 Filtres anti-UV

Il existe deux types de filtres protégeant du soleil : les filtres chimiques et les filtres minéraux. Ces filtres peuvent être associés afin d'élargir le pouvoir photoprotecteur de la formulation. (91)

7.3.3.1 Mode d'action des filtres

Les filtres, en fonction de leur composition, soit chimique, soit minérale, auront un mode d'action complètement différent. En effet, les filtres minéraux vont agir comme un miroir réfléchissant les rayons UV, alors que les filtres chimiques eux, vont absorber les rayons UV (figure 49).

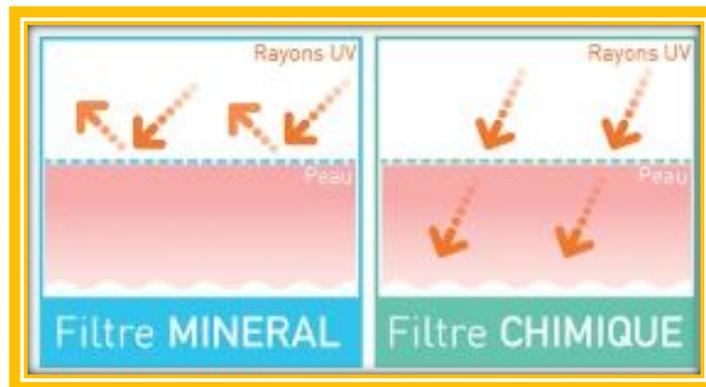


Figure 49 : Mode d'action des filtres chimiques et minéraux. (92)

Nous détaillons les différents types de filtres existants ci-dessous.

7.3.3.2 Les filtres minéraux / inorganiques

Les filtres minéraux, anciennement appelés écrans minéraux, sont principalement les oxydes de titane (TiO_2) et de zinc (ZnO). Ce sont des poudres inertes, obtenues par broyage, plus ou moins opaques aux rayonnements UVB, UVA, IR et visible. Ils agissent comme des barrières physiques entre la peau et les rayonnements solaires. Ils diffractent la lumière et réfléchissent les UV. Ils sont particulièrement utilisés pour les enfants et les femmes enceintes car il y a peu de risque de réaction allergique.

L'efficacité est conditionnée par le type et la taille des particules. Les particules les plus fines permettent de pouvoir dévier les longueurs d'ondes les plus courtes. Ces filtres étaient relativement mal acceptés par les consommateurs car ils conféraient un aspect blanchâtre à partir d'une certaine concentration.

Dorénavant, l'arrivée des nanoparticules a permis l'obtention d'un produit transparent, fluide, et facile d'application. (93)

7.3.3.3 *Filtres chimiques / organiques*

Les filtres chimiques absorbent les radiations solaires selon leur spectre d'absorption par l'intermédiaire d'un cycle benzénique présent dans leur structure. Ils pénètrent dans l'épiderme et agissent comme les chromophores de la peau, en absorbant les UV et évitent ainsi qu'ils passent dans les tissus.

La plupart des composés utilisés sont des molécules de synthèse.

- Les filtres à bande étroite absorbant les UVB pur :
 - les cinnamates (isoamylméthoxycinnamate et éthylhexylméthoxycinnamate) ils absorbent dans l'UVB mais sont peu photostables. Ils sont habituellement associés à d'autres filtres.
 - un dérivé du benzimidazole (Phénylbenzimidazole sulfonic acid) est hydrosoluble et à spectre UVB pur. Il est bien toléré.
 - les dérivés du benzydilène camphre sont de bons filtres UVB avec une bonne photostabilité et généralement bien tolérés. On retrouve le benzylidène camphor et le 4-méthyl-benzilidène camphor Eusolex 6300®.
 - les dérivés du PABA (octyldiméthyl PABA et PEG-25 PABA) : Ils ont une bonne rémanence et résistent à l'eau (filtres hydrosolubles). Cependant l'octyldiméthyl PABA se décompose rapidement lorsqu'il est irradié par les UVA.
 - les esters-4-méthoxycinnamiques : ils absorbent intensément la longueur d'onde la plus nocive : 308nm. Ils sont très utilisés, cependant on voit une augmentation des cas d'allergies, et ils sont peu photostables. Ce sont principalement l'octylméthoxycinnamate (Parsol MCX®) ou l'isoamyl-méthoxycinnamate (Néo Héliopan® E1000) qui sont utilisés.

- Les filtres à bande large absorbent, en plus des UVB, une certaine quantité d'UVA :
 - le dérivé du dibenzoylméthane (butyl méthoxydibenzoylméthane) couvre les UVB mais essentiellement les UVA dans toute leur bande spectrale. Il est peu stable et souvent associé avec des filtres UVB afin d'augmenter la couverture de son spectre et assurer sa stabilité.
 - l'octocrylène (Uvinul ®N 539 T) est un produit liposoluble et photostable, dont le spectre d'action couvre les UVB et les UVA courts. Il est fréquemment à l'origine de réactions croisées allergiques avec le kétoprofène.

- les Mexoryl[®]: le Mexoryl[®]SX (acide téréphtalydène dicamphosulfonique, dérivé camphré hydrosoluble) et le Mexoryl[®]XL (drométrisol, composé liposoluble) ont une grande photostabilité, avec un spectre d'absorption large couvrant les UVB et les UVA, en particulier les UVA courts. Le Meroxyl SX étant hydrosoluble, il n'assure pas de résistance à l'eau et doit donc être associé à d'autres filtres.
- les Tinosorb (r) : le Tinosorb (r) M (dibenzotrazole) est une poudre organique faite de particules insolubles dans l'huile. Ces particules agissent comme un écran physique, par absorption et réflexion, et ne pénètrent pas dans l'épiderme grâce à leur taille. Le Tinosorb(r) S (bemotrizinol) est un composé organique lipophile. En association à d'autres protecteurs solaires, il permet une synergie d'action ou la stabilisation de certains d'entre eux. Tinosorb (r) M et S possèdent un spectre d'absorption large, sur les UVB, UVA courts et UVA longs et sont souvent associés.
- l'oxybenzone ou benzophénone-3 : il protège aussi bien dans l'UVA que dans l'UVB, L'oxybenzone est solide à température ambiante, ce qui limite sa solubilité dans les excipients. Par contre, sa couleur jaune peut donner un aspect peu agréable à la formulation finie. (94) (95)

En France, la composition des filtres solaires est réglementée, et la concentration est fixée par une réglementation européenne.

L'arrêté du 6 février 2001 fixe la liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques. Il a été actualisé en 2009 (tableau 10). (96)

Tableau 10 : Liste des filtres et écrans solaires autorisés en France à ce jour. (97) (98)

SUBSTANCES	Concentration maximale autorisée	SPECTRE	AUTRES LIMITATIONS et exigences	CONDITIONS D'EMPLOI et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage	REMARQUES PARTICULIERES
Sulfate de méthyle de N,N,N-triméthyl ((oxo-2 bornylidène-3)méthyl)-4 anilium Camphor benzalkonium = Methosulfate	6 %				
Homosalate	10 %	UVB (290-315)			Perturbateur endocrinien potentiel
3-benzophénone = Oxybenzone Escalol 567® Eusolex 4360® NeoHeliopan BB® Spectra-Sorb UV-9® Uvinul M40® Nuvigard B3®	10 %	UVA -UVB (270-350)		Contient de l'oxybenzone si concentration > 0.5%	Allergisant Perturbateur endocrinien Danger potentiel sur l'environnement
Acide 2 phényl-benzimidazol 5 sulfonique et ses sels de potassium, de sodium et de triéthanolamine = Ensulizole Parsol HS ®	8 %	UVB (290-340)			
3,3'-(1,4-Phénylène)-diméthylidène) bis (7,7-diméthyl-2-oxo-bicyclo-[2,2,1]hept-1-ylméthane sulfonique acide) et ses sels = Ecamsul ou Meroxyl SX®	10 %	UVA (295-390)			

1-(4-Tert-butylphényl)-3-(4-méthoxyphényl)propane-1,3-dione	5 %	UVA (310-400)	
Acide alpha-(oxo-2-bornylidène-3)-toluène-4-sulfonique et ses sels	6 %		
2-Cyano-3,3-diphényl-acide acrylique, ester 2-éthylhexyl = Octocrylène	10 %	UVB (287-323)	
Polymère de N-(2-éthyl-4)-[(2-oxoborn-3-ylidène)méthyl]-benzyl acrylamide = Benzylidène Camphor Ou Mexoryl SW ®	6 %		
Ethylhexyl Methoxycinnamate = Octinoxate	10 %	UVB (280-310)	Potentiellement cancérogène Perturbateur endocrinien potentiel
Ethyl-4-aminobenzoate éthoxylé = PEG-25 PABA	10 %		
Isopentyl-4-méthoxycinnamate = Isoamyl p-methoxycinnamate	10 %		Danger potentiel pour l'environnement
2,4,6-Trianiolino-(p-carbo-2'-éthylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazine = Octyl Triazone	5 %	UVA-UVB	
Phénol,2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-méthyl-6-(2-méthyl-3-(1,3,3,3-tétraméthyl-1-(triméthylsilyl)oxy)-disiloxanyloxy)-disiloxanyloxypropyl) = Meroxyl XL	15 %		
Acide benzoïque,4,4-((6-((1,1-diméthyléth	10 %		

yl)amino)carbonyl)phényl)amino)1,3 ,5,-triazine-2,4-diy l)diamino)bis-,bis(2-éthylhexyl)ester) = Diethylhexyl Butamido Triazone			
3-4(4'-Méthylbenz ylidène)-d-1 camp hre = 4 Méthylbenzylidène Camphor Ou Eusolex 6300 ® NeoHeliopan MBC ®	4 %		Perturbateur endocrinien potentiel
3-Benzylidène camphre	2 %		
2-Ethylhexyl salicylate = Octisalate	5 %	UVB (260- 320)	
4-Diméthyl-amino -benzoate d'éthyl-2-hexyle = Padimate O	8 %	UVB (290- 315)	
Acide 2-hydroxy-4-méth oxybenzophénon e-5-sulfonique (Benzophénone-4) et son sel de sodium (benzophénone-5)	5 %	UVA- UVB (250- 380)	
2,2'-méthylène-bi s-6-(2H-benzotriaz ol-2-yl)-4-(tétramé thyl-butyl)-1,1,3,3- phénol = Tinosorb M	10 %	UVA- UVB (303- 360)	
Sel monosodique de l'acide 2-2'bis-(1,4-phény lène)1H-benzimid azole-4,6-disulfon ique	10 %		
(1,3,5)-Triazine-2, 4-bis([4-(2-éthyl-h exyloxy)-2-hydrox yl]-phényl)-6-(4-mé thoxyphényl) = Tinosorb S	10 %	UVA -UVB (280- 380)	
Diméthycodéthylb	10 %		

enzalmonate =Polysilicone-15			
Dioxyde de titane	25 %	UVA- UVB (290- 350)	
Acide benzoïque 2-[4-(diéthylamin o)-2-hydroxybenz oyl]-,hexyl-ester	10 %		
Oxyde de Zinc	25 %	UVB et UVA	Ne pas utiliser dans des applications pouvant conduire à l'exposition des poumons de l'utilisateur final par inhalation
Phenylene Bis-Diphenyltriazine	5 %		Uniquement par voie cutanée. Sont exclus les produits entraînant une exposition par inhalation.

7.3.4 Filtres et écrans : les risques

7.3.4.1 Manifestations allergiques

Les filtres solaires peuvent être à l'origine de dermatites allergiques de contact, de dermatites irritatives et de photosensibilisation, surtout lors d'applications fréquentes (figure 50).

Les filtres les plus incriminés ont été les benzophénones (surtout la benzophénone-3 ou oxybenzone), le butylméthoxydibenzoylméthane, le méthoxycinnamate, le méthylbenzylidène-camphre et le PABA. Ces filtres potentiellement allergisants ont été progressivement limités en France dans la composition des produits solaires (tableau 11).

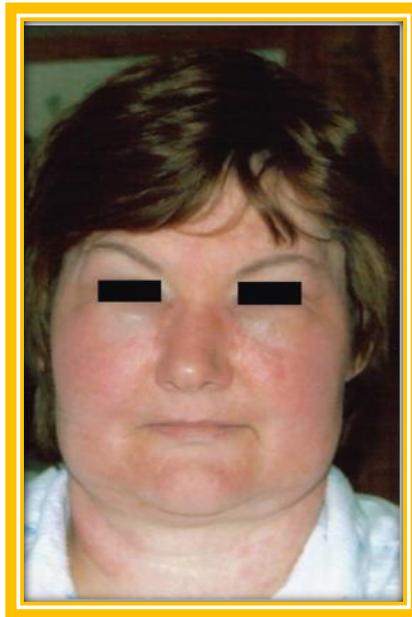


Figure 50 : patiente présentant une photoallergie de contact au filtre solaire Butyl méthoxy dibenzoylméthane. On remarque que les régions sous le nez, la lèvre inférieure et le menton sont épargnées (du fait qu'elles sont des zones d'ombres). (99)

Des études ont mis en évidence le risque de sensibilisation et de photosensibilisation avec l'octocrylène, un filtre de la famille des cinnamates dont le spectre d'absorption est très proche de celui de l'oxybenzone (UVB longs et UVA courts) et qui est largement utilisé dans la confection des produits solaires depuis dix ans pour sa capacité à augmenter la photostabilité d'autres filtres.

Tableau 11 : Liste de filtres ultraviolets présentant des rapports de photoallergie et d'allergie de contact. (99)

Class of compound	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI) name	Chemical Abstracts Service (CAS) Number	UVA or UVB absorber	Year used in Europe from	Report of contact allergy: Author, Year (Reference)	Report of photoallergy: Author, Year (Reference)
PABA	PABA	150-13-0	UVB	1948–1997	Marmelza, 1980 (69)	Wennersten, 1984 (70)
Salicylates	Ethylhexyl salicylate	118-60-5	UVB	1980s	Singh, 2007 (71)	Not found
	Homosalate	8045-71-4	UVB	1970s	Rietschel, 1978 (72)	Menz, 1988 (73)
Cinnamates	Octocrylene	6197-30-4	UVB	1990s	Delplace, 2006 (74)	Carrotte-Lefebvre, 2003 (75)
	Ethylhexyl-methoxycinnamate	5466-77-3	UVB	1970	Helsing, 1991 (76)	Leow, 1994 (77)
Benzophenones	Isoamyl-p-methoxycinnamate	71617-10-2	UVB	1976	Fagerlund, 1983 (78)	Schauder, 1991 (79)
	Benzophenone-3	131-57-7	UVB (+slight UVA)	1980	Pariser, 1977 (80)	Knobler, 1989 (81)
	Benzophenone-4	4065-45-6	UVB (+slight UVA)	1980s	Hughes, 2007 (82)	Menz, 1988 (73)
Dibenzoyl-methanes	Isopropyl-dibenzoylmethane	63250-25-9	UVA	1979–1993	English, 1986 (83)	Schauder, 1986 (84)
	Butyl-methoxy-dibenzoylmethane	70356-09-1	UVA	1981	Schauder, 1986 (84)	Schauder, 1986 (84)
Camphor derivatives	4-Methylbenzylidene camphor	36861-47-9	UVB	1984	Hunloh, 1983 (85)	Schauder, 1988 (86)
Miscellaneous	Phenylbenzimidazole sulphonic acid	27503-81-7	UVB	1933	Schauder, 1986 (84)	Berne, 1998 (87)

Adapted from a table by Schauder and Ippen (42).

Les effets indésirables locaux restent cependant très peu fréquents compte tenu de la très large utilisation des PPS, et, même si ces réactions doivent être connues car particulièrement piégeuses chez les patients atteints de photosensibilisation, les PPS ne posent pas de problème majeur de tolérance cutanée. (100)

7.3.4.2 Pouvoir mutagène

Les nanoparticules sont des particules ayant au moins une dimension à l'échelle nano (une dimension < 100 nm). Dans la formulation des produits solaires, les nanoparticules les plus souvent utilisées sont le dioxyde de titane (TiO₂) et l'oxyde de zinc (ZnO), qui ont été finement broyés afin de ne pas laisser de trace blanche sur la peau à la suite de leur application.

La taille des particules influe sur le passage transdermique des principes actifs et des particules. En effet, leur taille induit un risque, car elle leur permet de former un haptène par liaison aux protéines de la peau suite à l'irradiation par les rayons UV, et de modifier la structure des protéines altérant leur propriété, ce qui rendrait donc ces écrans minéraux potentiellement antigénique et à l'origine de réactions auto-immunes. Le mécanisme reste encore mal élucidé. (101)

Une étude de Bergeron et Archambault (2005) rapporte les résultats de deux études dans lesquelles il a été démontré que le TiO₂ et le ZnO contenus dans les filtres solaires endommageaient l'ADN par la production de radicaux libres dans des cellules cutanées.

Le risque est lié à l'absorption transcutanée via l'application sur la peau des produits solaires, ou au passage par voie orale du filtre par l'application de stick labial et au niveau respiratoire avec les sprays.

Mais, selon des études, les nanoparticules ne traversent normalement pas la couche cornée. (étude Newman et al, 2009).

Une étude de Sadrieh et al.(2010) réalisée *in vivo* chez le mini-porc, montre, après quatre applications par jour, cinq jours par semaine pendant trois semaines, un passage de TiO₂ sous forme enrobée et non enrobée négligeable dans le derme. Cependant, ils ont mis en évidence des quantités significatives de TiO₂ dans les ganglions inguinaux des groupes d'animaux traités par les particules non enrobées laissant supposer un passage systémique (les nanoparticules de TiO₂ sont habituellement enrobées dans les produits cosmétiques). Ces études ne permettent pas de conclure qu'il y a un passage systémique du TiO₂, car il conviendrait de quantifier la quantité exacte passant dans les ganglions inguinaux ainsi que le mécanisme de pénétration entrant en jeu, afin de pouvoir affirmer si oui ou non il y a un passage systémique des nanoparticules enrobées de TiO₂ chez le mini porc. (102)

Une autre étude a montré que lors de l'inhalation par le rat de particules d'oxyde de titane (TiO₂) de 20 nm et de 250nm, les particules de 20nm provoquaient une augmentation significative des signes inflammatoires au niveau de l'épithélium pulmonaire du rat. (103)

Or, ces études ont été faites sur peau saine et non irradiée. La question que l'on peut se poser est : qu'en est-il des peaux lésées et subissant une irradiation prolongée ?

L'ANSM, dans son rapport sur les nanoparticules conclut que les données de toxicité chronique et de cancérogenèse restent limitées et nécessitent des études complémentaires. (104)

N'ayant pas toutes les informations nécessaires sur le passage transdermique ou non des nanoparticules, l'Agence a établi par précaution des limites d'utilisation dans ses «Recommandations relatives à l'utilisation des nanoparticules de TiO₂ et d'oxyde de zinc en tant que filtres UV dans les produits cosmétiques».

La principale recommandation est de ne pas utiliser de produit solaire, contenant du TiO₂ ou du ZnO sous forme nanoparticulaire sur la peau lésée, par exemple après un coup de soleil. Ainsi que de ne pas utiliser les produits solaires lorsque les nanoparticules sont contenues dans des « sprays » aérosols ou des poudres sur le visage et également lorsque l'utilisateur se trouve dans des locaux fermés.

Depuis 2013, l'étiquetage des produits cosmétiques contenant des nanoparticules est

devenu obligatoire selon la règle suivante : nom de l'ingrédient [nano]. Par exemple : Titanium dioxyde [nano].

7.3.5 Les additifs

La formulation des produits solaires ne repose pas uniquement sur l'incorporation de filtres chimiques ou minéraux, mais nécessite des additifs donnant au produit d'autres propriétés telles que son aspect, son parfum et sa conservation ainsi que des composants permettant de conférer à la formulation des bienfaits thérapeutiques qui s'avèrent nécessaires chez les patients photosensibles suite à l'exposition aux rayons solaires.

7.3.5.1 Dihydroxyacétone

C'est une molécule organique de la classe des sucres, réagissant avec la fonction amine des acides aminés des cellules biologiquement mortes mais biochimiquement réactives et présentes au niveau de la couche cornée. On appelle cela la réaction de Maillard (figure 51). Elle produit des pigments : les mélanoidines provenant d'une oxydation qui « noircit » la peau et lui donne une coloration brune.

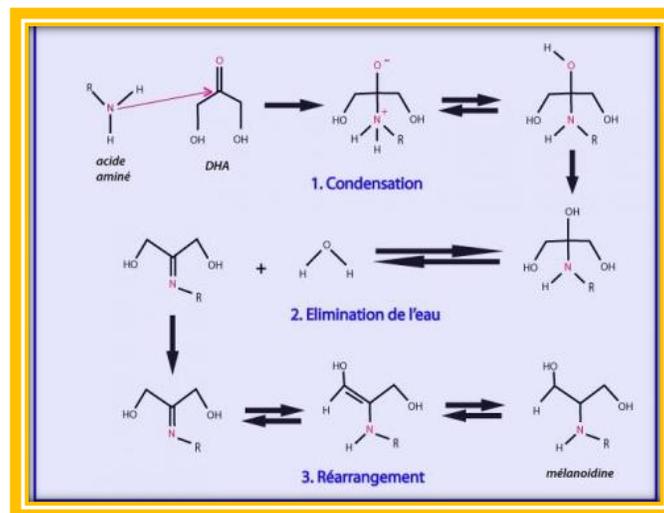


Figure 51 : la réaction de Maillard de la Dihydroxyacétone. (105)

7.3.5.2 *L'érythrulose*

C'est également un sucre permettant cette même réaction.

Ces molécules sont utilisées pour leur pouvoir autobronzant mais ne protègent pas du soleil, leur réaction n'étant pas comparable à celle de la mélanogénèse.

7.3.5.3 *Les anti inflammatoires*

- L'acide beta glycyrrhétinique ou enoxolone, extraite des racines de la réglisse, a des propriétés anti-inflammatoires, permettant de bloquer la synthèse de l'histamine par inhibition de l'histidine décarboxylase. L'histamine est un puissant vasodilatateur responsable de la couleur rouge de la peau et de la sensation de chaleur. Elle est libérée lors d'une agression par les rayons ultraviolets sur les cellules de la peau.
- Les cellules souches de *Centella asiatica* sont riches en antioxydants tels que l'acide caffeoylquiniques. Elles possèdent des propriétés vasoconstrictrices et anti-inflammatoires.

7.3.5.4 *Les anti radicalaires*

Ils visent à limiter l'action des radicaux libres formés au niveau de la peau suite à l'exposition aux UV.

- Les vitamines C (acide ascorbique) et E (tocophérol) et le sélénium permettent donc de protéger la peau du stress oxydatif engendré par les rayons ultraviolets.
- Des extraits végétaux tels que les polyphénols de pépin de raisin possèdent aussi cette action anti oxydante.

7.3.5.5 *Les activateurs de bronzage*

- Les activateurs de bronzage (essences de citron, huile de bergamote, méthoxypsoralène et bergaptène) activent la mélanogénèse, mais sont photoallergisants. Ils sont donc à bannir pour les personnes photoallergiques ou lors de la prise de médicaments photosensibilisants.

7.3.5.6 *Les excipients*

Les huiles végétales

- L'huile de coco possède un indice de protection naturel de 10. De plus, elle est incorporée dans les produits solaires pour son action nourrissante, régénérante et apaisante.
- L'huile d'arachide, photoprotecteur naturel, est utilisée pour ses propriétés émoulliente et nourrissante des peaux sèches, Une vigilance est de rigueur toutefois chez les personnes allergiques aux arachides par voie orale.

7.3.6 Etiquetage des produits solaires

Afin que l'utilisateur soit bien orienté sur la qualité des produits solaires, l'AFSSAPS et la commission européenne de cosmétologie ont mis en place des normes d'étiquetage. On doit pouvoir retrouver la catégorie de protection solaire, le logo UVA, ainsi que les précautions à prendre lors de l'exposition au soleil.

7.3.6.1 Catégorie de la protection solaire

Comme nous venons de le voir précédemment, une harmonisation a été faite au niveau de la catégorie solaire. Ainsi, par exemple, cela signifie que pour un indice FPS de 30 à 50, il ne devra être notifié sur l'emballage que le degré de la protection la plus haute, soit 50.

Attention tout de même, un produit solaire ne peut pas protéger à 100% des rayons. Ainsi, une protection où il est notifié « écran total » ou « protection totale » est une allégation fausse.

7.3.6.2 Logo UVA

Pour offrir une protection optimale, le produit doit contenir, en plus de l'indice de protection notifié sur l'emballage, le logo UVA (figure 52) indiquant que le pourcentage de la protection anti-UVA est au moins égal au tiers de la protection anti-UVB.



Figure 52 : notification sur l'emballage du produit solaire de la présence d'une protection UVA en quantité réglementaire. (106)

7.3.6.3 Précaution d'emploi

- L'ANSM préconise que les laboratoires aient une démarche de prévention envers les utilisateurs, afin qu'ils prennent leurs précautions quand ils se trouvent en zone ensoleillée, par le biais des mentions suivantes (107) :
 - Ne pas rester trop longtemps au soleil
 - Protégez les bébés et les jeunes enfants des rayons directs du soleil
 - Une surexposition au soleil est une menace sérieuse pour la santé.
 - Choisir un produit solaire adapté à ses besoins.
 - Utiliser un produit cosmétique à double protection UVB et UVA, en applications régulières, est vraisemblablement de nature à diminuer les risques de vieillissement et de cancers de la peau.

- De plus, l'ANSM recommande de mentionner les règles de bon usage des produits solaires via les mentions :
- Appliquez le produit solaire généreusement avant l'exposition au soleil.
 - Des quantités trop faibles de produits réduisent significativement la protection.
 - Renouvelez fréquemment l'application, notamment après la baignade, s'être séché avec une serviette ou avoir transpiré.
 - Les produits de protection solaire protègent la peau durant une période d'application limitée et ne doivent pas servir à augmenter le temps d'exposition solaire.

L'utilisation de pictogramme permet aussi de faire passer le message, pour cela la commission européenne en a créé plusieurs (figure 53) :



Figure 53 : pictogrammes de mise en garde présents sur les emballages. (108)

7.3.7 Bonne utilisation des PPS

Afin de réduire au mieux les risques de photosensibilisations et d'en limiter les effets, des bonnes pratiques d'utilisation des produits de protection solaire sont à adopter.

7.3.7.1 Incitation à la surexposition

Un indice de protection solaire 30 renvoie 97% des UVB, alors qu'un indice de protection solaire 50 en renvoie 98%.

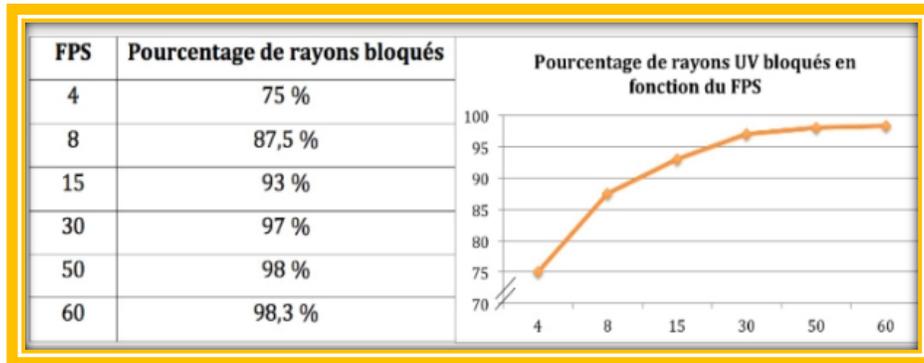


Figure 54 : pourcentage de rayons UV bloqués en fonction du FPS (109)

Une étude a prouvé que plus l'indice de protection est élevé, moins les personnes les utilisant étaient rigoureuses dans leur application. En effet, on a remarqué soit qu'elles n'appliquent pas le produit solaire en quantité suffisante dans le but de bronzer ou soit parce qu'elles pensent à tort que la protection solaire leur permet de rester plus longtemps exposées.

L'intensité d'efficacité d'un PPS indiquée par la FPS est valable si l'utilisateur applique 2 mg de crème /cm² de peau. Ce qui revient à utiliser environ le quart du tube pour tout le corps. Or, les études montrent que les utilisateurs en appliquent entre 0.3 et 0.5mg /cm². Malheureusement, la réduction de la quantité n'induit pas une baisse proportionnelle de la valeur du SPF mais une baisse exponentielle.

Une crème de protection solaire protégeant totalement des rayons ultraviolets n'existe pas, ainsi des mesures complémentaires de prévention, mentionnées précédemment, doivent être entreprises. Cela est d'autant plus important chez les personnes prenant des médicaments photosensibilisants, afin d'éviter ou d'aggraver les dermatoses induites par l'association rayonnement UV-médicaments.

Pour les photosensibilisations, le produit solaire choisi devra être d'indice hautement protecteur et photostable. Il faudra aussi s'assurer qu'il protège contre les rayons UVB et les UVA simultanément, afin d'éviter le spectre de rayonnement responsable de la maladie. On a montré que ce sont particulièrement les UVA qui agissent sur la

photoallergie et la phototoxicité.

Enfin, il faudra s'assurer qu'il n'y ait pas de réaction croisée entre le filtre solaire et le médicament photosensibilisant (exemple de la réaction croisée entre le kétoprofène et l'octocrylène).

7.4 Compléments alimentaires

Comme nous l'avons vu précédemment, le mécanisme de la photosensibilisation consiste à provoquer une vasodilatation, à partir d'un certain seuil de rayonnement UV et pour un médicament donné. Lors de cette réaction, il y a passage vers les tissus des lymphocytes et des macrophages, qui se traduit par une inflammation à l'origine de l'érythème. Lors de la phase inflammatoire, il y a production de radicaux libres oxygénés dont les principales cibles sont l'ADN et les acides gras insaturés des membranes.

Des nutriments permettraient d'être un moyen additionnel de photoprotection, du fait de leurs propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, en limitant l'action des radicaux libres formés. Ils sont utilisés en association dans la formulation des compléments alimentaires afin d'augmenter leur biodisponibilité. (110)

7.4.1 Vitamines

Une étude réalisée chez des volontaires sains, a montré que l'apport en vitamines E et C pris simultanément permet d'avoir un effet protecteur supérieur comparativement à la prise de ces vitamines administrées séparément.

7.4.2 Caroténoïdes

Les caroténoïdes qui sont dérivés de la vitamine A, ont prouvé leur effet photoprotecteur, et plus particulièrement le bêta-carotène. La photoprotection est d'autant plus nette que la coloration jaune de la peau est plus intense. L'association à d'autres caroténoïdes antioxydants (zéaxanthine, lutéine, cryptoxanthine) ou à la vitamine E à dose pharmacologique accroît la photoprotection.

7.4.3 Oligo éléments

Des oligo-éléments tels que le sélénium ou le zinc, entraînent également une action anti-radicalaire. De plus, le sélénium a un rôle important dans la réparation de l'ADN et le zinc pourrait rendre les cellules plus résistantes au stress oxydatif induit par les UV.

7.4.4 Probiotiques

Une supplémentation en probiotiques réduit les dommages cutanés générés par une exposition aux UV. En effet, une supplémentation en probiotiques comme *Lactobacillus johnsonii*, accélère la régénération cellulaire, passant de 10 à 4 jours grâce à une meilleure récupération de la fonctionnalité des cellules de Langerhans. (111)

7.4.5 Acides Gras Omega 3

Les AG n-3 (omega 3) dont les propriétés anti-inflammatoires sont bien connues, réduisent l'intensité de l'érythème photo-induit par une inhibition de la synthèse cutanée de prostaglandines PGE2, mais augmentent la peroxydation lipidique et le stress oxydant. L'administration concomitante de vitamines anti-oxydantes limite la production de radicaux libres induite par les AG n-3.

Les huiles de poissons riches en oméga-3 ont montré une activité photoprotectrice sur les cellules normales murines par voie systémique.

Une autre étude a également démontré l'effet protecteur et antiprolifératif des oméga-3 sur les cellules mélanocytaires tumorales murines. (112)

On peut retrouver les omega-3 dans différentes huiles telles que l'huile de bourrache, d'onagre ou de soja. De plus, les acides gras (AG) hydratent la peau et compensent ainsi le dessèchement cutané causé par les expositions solaires. En s'incorporant aux membranes des cellules, les acides gras essentiels (3 et 6) permettent à la peau de préserver son intégrité et sa souplesse. (113)

Tableau 12 : liste des vitamines antioxydantes présentes dans les compléments alimentaires.

Sources	Propriétés	Modes action	Besoins quotidiens
Vitamine C (acide ascorbique)	Végétaux, agrumes et le persil	Anti-oxydant Impliqué dans la synthèse du collagène	60 à 100mg/j pour un adulte sain
		<p><u>CO-ENZYME</u> Réaction d'hydroxylation  hydroxylation de la proline (formation du collagène), dégradation de la tyrosine</p> <p>Et d'oxydo-réduction :  Permet de réduire l'oxygène moléculaire</p>	
Vitamine E (tocophérol)	Végétaux, Graines de céréales, salade, choux, épinards, graisses oléagineuses (huile d'olive et d'arachide)	Anti-oxydant liposoluble	15 UI/j pour un adulte sain (1UI=1mg d'acétate d'alpha tocophérol)
Vitamine A (rétinol) Aliments d'origine animale : rétinol et	Foie, fruits, légumes	Anti-oxydant Rôle dans la différenciation cellulaire (renouvellement cellulaire ++)	800 à 1200 ER pour un adulte sain ER = Equivalent Rétinol =

dérivés Aliments d'origine végétale : bêta-carotène	3.33UI
---	--------

Tableau 13 : liste des oligo-éléments présents dans les compléments alimentaires.

	Sources	Propriétés	Besoins	Remarque
Sélénium	Viande (Foie de veau, rognons, escalopes de dinde, rôti de porc, jambon blanc) Légumes (haricots blancs, poivron rouge, ail, brocoli) Fromage (emmental, roquefort, camembert) Noix du Brésil ++	Anti-oxydant : par la production de la glutathion-peroxydase, enzyme qui, associée à la vit. E, protège les membranes cellulaires de l'oxydation provoquée par les radicaux libres.	55 ug /j pour un adulte sain	
Zinc	Végétaux : Céréales complètes, légumineuses (soja++), fruits secs (noix, amandes, noisettes), levure de bière, germe de blé, pollen, algues marines Fruits de mer: Huitres Viande : foie de veau. Jaune d'œuf	Anti-oxydant : par la production de la Super Oxyde Dismutase (SOD) qui neutralise la production des radicaux libres.	De 12 à 14 mg/J chez un adulte sain	Des doses élevées de cuivre, fer et calcium limitent l'absorption de Zinc, par compétition au moment de l'absorption intestinale.

Tableau 14 : Composition des compléments alimentaires solaires (liste non exhaustive)

	composition	Quantité	remarques
Phytobronz (arkopharma)	Huile de bourrache	115mg	
	Huile de sésame	75mg	
	Huile d'argan	25mg	
	Extrait de poivre	1.1mg dont pipérine 1mg	
	Vitamine E	12mg alpha TE	
	Cuivre	0.33mg	
	Sélénium	18 µg	
	Caroténoïdes totaux	14.5mg dont 4.8mg betacarotène soit vitA 800µg	
	Lutéine	6mg	
	Zeaxanthine	0.3mg	
	Lycopène	3mg	
Oenobiol solaire intensif	Extrait de tomate	80mg dont lycopène 8mg	
	Extrait de Tagète	5.25mg dont lutéine 1mg	
	sélénium	50 µg	
	Vitamine E	10mg	
Oenobiol solaire intensif nutriprotection (peaux claires)	Extrait de tomate	115mg dont lycopène 8mg, dont phytiène, phytofluène : 2mg	
	Extrait de tagète	5.25mg dont lutéine 1mg	
	Vitamine B2	0.7mg	
	Vitamine E	10mg	
	Sélénium	50µg	
Oenobiol solaire intense anti âge	Extrait de tomate	80mg dont lycopène 8mg	
	Extrait de tagète	5.25mg dont lutéine 1mg	
	Vitamine C	40mg	
	Vitamine E	10mg	
	Zinc	5mg	
	Sélénium	50µg	

L'intérêt d'une prise orale d'antioxydants chez les sujets à risque de photosensibilisation se remarque à court terme, par la diminution des dommages engendrés par les UV. Cependant leur prise au long cours pourrait être dangereuse. Pour preuve, dans l'étude SUVIMAX, en supplémentant plusieurs sujets en bêta-carotène, vitamines C et E, gluconate de zinc et sélénium, pendant huit années, il y a eu une recrudescence du nombre de cancers cutanés et surtout de mélanome chez la femme.

C'est pourquoi il est nécessaire d'informer les patients, sur le fait que les compléments alimentaires ne protègent pas des méfaits du soleil (coups de soleil, cancers de la peau).

Ils doivent être pris en complément de toutes les mesures de protection efficaces contre le soleil, et ne dispensent aucunement des recommandations de l'agence française de sécurité sanitaire ANSM des produits de santé.

De plus, plusieurs mises en garde et contre-indications sont à souligner :

- Les associations d'antioxydants agissent en empêchant la mort cellulaire ; ils sont donc déconseillés chez les individus ayant des antécédents de cancer personnels ou familiaux.
- Les caroténoïdes (à des doses de 20 à 30 mg/jour) sont déconseillés chez les gros fumeurs en raison du risque d'augmentation de cancers du poumon et de cancers digestifs. Ils sont aussi déconseillés aux ex-fumeurs.
- Ils sont déconseillés chez la femme enceinte et l'enfant.
- Attention pour les porteurs de lentilles de contact annuelles, il y a un risque de coloration irréversible.
- Ils ne doivent être pris plus de 3 mois, une fois dans l'année, et pas en même temps que d'autres compléments alimentaires renfermant des antioxydants.

8 CONSEILS A L'OFFICINE

❖ En Prévention

Lorsqu'on délivre un médicament photosensibilisant à un patient, il faut bien l'informer des risques dus à l'exposition solaire.

Ainsi il doit éviter le plus possible les rayons UV, ceux du soleil mais aussi les UV artificiels en cabine de bronzage ou les sources lumineuses comme la soudure à l'arc.

Il faut également lui conseiller une protection solaire même si le temps est voilé, ainsi que d'utiliser les vêtements couvrants anti-UV et chapeau à large bord. Et ce, durant la durée du traitement et des jours voire semaines après l'arrêt du médicament (selon sa demi-vie).

Attention à l'allergie au gel de kétoprofène, il y a une photoallergie croisée avec l'octocrylène, donc il faudra soit vérifier la contenance de la formulation solaire ou soit maintenir une éviction solaire totale.

❖ Bonne utilisation des produits de protection solaire :

L'application du produit solaire doit être renouvelée au moins toutes les 2 h, et de suite après la baignade ou si transpiration.

Plusieurs formes galéniques existent :

- ✚ Huiles
- ✚ Emulsions
- ✚ Gels
- ✚ Crème
- ✚ Sprays
- ✚ Mousse
- ✚ Sticks

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

En pratique, sont utilisés :

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

Lors d'une photosensibilisation, on n'aura pas de préférence particulière sur le choix de la galénique, le principe étant de respecter les recommandations d'usage des produits solaires en renouvelant l'application toutes les 2 h en quantité suffisante.

❖ Déclaration à la pharmacovigilance

En tant que professionnel de santé, il y a des obligations à tenir concernant la sécurité des médicaments, ainsi on a le devoir de déclarer les effets indésirables constatés chez les patients.

Pour cela, le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a mis en place un formulaire à remplir sur son site internet. Un formulaire est également réservé aux patients désirant partager leur vécu suite à la prise d'un médicament.

Une fois la réaction cutanée observée à la suite de la prise du médicament, il faut se rendre sur le site internet : signalement-sante.gouv.fr, et cliquer sur l'onglet « je signale », puis préciser si vous êtes un professionnel de santé ou un particulier.

Ensuite il faudra renseigner les informations concernant la personne atteinte, à savoir son âge et ses éventuels antécédents médicaux. Il sera également demandé des informations concernant la prise de la substance photosensibilisante, la date de début de la prise ainsi que la date d'apparition des symptômes, la description détaillée des symptômes et s'ils ont conduit à une hospitalisation. Il peut être intéressant de prendre en photo les lésions cutanées puis de les télécharger sur la page, facilitant le travail des enquêteurs de pharmacovigilance.

- ❖ Brochure destinée aux professionnels de santé lors de la délivrance de médicaments photosensibilisants

La photosensibilisation à l'officine



Deux types de réactions

- Réaction **phototoxique** : la plus fréquente, déclenchée rapidement suite à la prise du médicament photosensibilisant associée à une exposition solaire. Les lésions sont celles d'un "coup de soleil puissance 10" et disparaîtront suite à l'arrêt du médicament.
- Réaction **photoallergique** : elle survient chez des personnes prédisposées. Cette réaction immunologique se manifeste suite à plusieurs contacts avec le médicament suspecté même en faible quantité. Elle se traduit par un eczéma sur les zones photoexposées, voire elle peut les déborder et même persister suite à l'arrêt du médicament.

La peau contient un certain nombre de chromophores (molécules capables d'absorber les rayons UV) donnant des réactions biologiques normales suite à une exposition solaire (érythème, pigmentation...). Mais dès lors que le chromophore est présent de manière exogène (médicament photosensibilisant) cela va induire des réactions anormales et disproportionnées : c'est ce qu'on appelle la photosensibilisation médicamenteuse.



Ce pictogramme, peu à peu mis en place sur les boîtes de médicaments, permet de repérer les médicaments photosensibilisants.

Si vous vous retrouvez face à un cas de photosensibilisation à l'officine, vous pouvez le signaler au centre de Pharmacovigilance le plus proche de chez vous, ou sur le site internet signalement-sante.gouv.fr.

Médicaments Photosensibilisants

Par voie orale

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
Antiépileptiques
Hypocholestérolémiants (Statines et Fibrates)
Diurétiques (thiazidiques, de l'anse, antagonistes de l'aldostérone)
Antidépresseurs
Antiparasitaires comme les antipaludéens (chloroquine, hydroxychloroquine)
Antiarythmiques (amiodarone)
Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)
Antibiotiques (quinolones, fluoroquinolones, tétracyclines, sulfamides antibactériens)
Anticancéreux
Antifongiques
Inhibiteurs calciques
Neuroleptiques (chlorpromazine, phénothiazine)
Antitussifs (oxoméramazine)
Anxiolytiques
Antiacnéiques (isotrétinoïne)
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)
Antidiabétiques oraux (sulfamides hypoglycémisants)

Par voie locale

Pommades anti-allergiques
Pommades anti-acnéiques (adapalène, isotrétinoïne, peroxyde de benzoyle)
Gels anti-inflammatoires

Autres

Plantes (Fenouil, Céleri, Millepertuis, Anis, Citron, Pamplemousse)

Identifier la substance à l'origine de la photosensibilisation

Il est important pour pouvoir identifier la substance photosensibilisante que le patient note en détails les circonstances d'apparition des lésions, qui seront demandées lors du rendez-vous chez le médecin :

- Délai entre l'exposition au soleil et les traces sur la peau
- Délai de guérison
- Caractère récidivant ou non des lésions cutanées
- L'extension des lésions sur la peau (le patient peut prendre des photos de l'évolution des lésions, car souvent lors du rendez-vous médical avec le dermatologue le patient ne présente plus de signes cutanés)
- Les médicaments appliqués sur la peau ou pris par voie orale
- Les végétaux que le patient aurait pu toucher ou manger
- Les produits utilisés dans le cadre du travail

Il ne faut en aucun cas que le patient arrête le médicament de son propre chef. Une consultation médicale est nécessaire pour savoir s'il doit continuer ou non le traitement. Si le traitement est indispensable, des mesures de précautions sont à prendre.

Mesures préventives

- Éviter toute exposition solaire volontaire, même une exposition courte peut causer un coup de soleil (boire un verre en terrasse, jardiner...). Si le patient ressent une sensation de brûlure ou d'échauffement lorsqu'il est dehors, il doit rentrer immédiatement.
- Éviter de s'exposer entre midi et 16h (lorsque le soleil est haut dans le ciel, et que son ombre est plus petite que soi-même, c'est là qu'il faut se mettre à l'abri). Le sable, la neige et l'eau, ont un fort pouvoir de réverbération, veiller à avoir une haute protection solaire lors de vacances à la montagne ou à la mer.
- Si travail d'extérieur, il faut se protéger des rayons solaires, même en hiver car les UVA ont un fort pouvoir traversant des nuages.
- Préférer les vêtements couvrants sur tout le corps (manches longues, pantalons, chapeau à bords larges), à mailles serrées et de couleurs sombres (filtrant le plus les UV). Il existe des vêtements spécialement conçus anti-UV, protégeant du soleil même en étant mouillés.
- Appliquer le produit solaire sur toutes les surfaces du corps exposées au soleil et sur le visage, de manière uniforme et en quantité suffisante (2mg/cm²). Il est recommandé de l'appliquer toutes les 2h, et de suite après une baignade ou une forte transpiration. Un produit d'indice maximal 50+ doit être appliqué pendant le traitement. De plus, cette crème doit protéger contre les UVA ET les UVB.
- Le produit solaire doit être utilisé même chez les personnes à peaux mates, car le bronzage ne permet pas une protection suffisante contre les rayons UV. De même qu'il faut se protéger sous un parasol ou derrière une vitre, car une partie des rayons UV passe à travers.
- Les cabines de bronzage à UV doivent être proscrites totalement pendant le traitement. De plus les lampes de solarium, certains éclairages professionnels et même les soudures à l'arc peuvent provoquer des lésions cutanées.
- Prolonger la crème solaire suite à l'arrêt du traitement (de 4 à 15 jours selon le traitement).
- Il faut veiller à être vigilant chez les personnes âgées, car elles sont généralement polymédicamenteuses et souvent en extérieur.

Tests cutanés

Pour que le médecin puisse établir le diagnostic, il existe des tests cutanés permettant de reproduire les circonstances d'apparition des lésions sur une petite partie du corps (en général sur une partie du dos).

- **Photopatch test** : on pose 3 bandes sur le dos du patient avec des doses contenant diverses substances photosensibilisantes. La 1ère bande servant de témoin et ne subissant pas d'irradiation, la 2ème sera irradiée en UVB et la 3ème en UVA.

- **Phototest** : il permet de reproduire expérimentalement les lésions suite à l'irradiation en UVA et en UVB d'une surface limitée du dos. Il se fait suite à l'ingestion par voie orale du médicament photosensibilisant suspecté.
- **DEM (Dose Erythémale Minimale)** : elle est réalisée lorsque le médicament est encore dans l'organisme. Des doses croissantes de lumières sont irradiées sur la peau afin de pouvoir observer la dose minimale donnant un érythème cutané. Si la DEM est abaissée, c'est qu'il y a photosensibilisation.

CONCLUSION

Nous avons donc observé que la peau possède un système de défense contre les rayons du soleil, mais celui-ci est vite dépassé...

De plus, des réactions peuvent être provoquées par le soleil, chez des patients prenant des médicaments photosensibilisants. Elles sont de deux types : la photoallergie par un mécanisme immunologique et la phototoxicité par un mécanisme inflammatoire.

La prévention en officine est très importante, elle permet d'informer les patients sur les risques et les gestes à adopter lors de la prise de ces médicaments. Cela est encore plus nécessaire chez les personnes âgées, bien souvent polymédicamentées, et se trouvant souvent en extérieur.

Il est aussi important, en tant que professionnel de santé, de déclarer les effets indésirables, lorsqu'ils sont observés, auprès de la pharmacovigilance. En effet, avec la mise sur le marché de nouveaux médicaments chaque jour, prévenir le centre de pharmacovigilance aide à pouvoir détecter les nouvelles molécules photosensibilisantes.

Les photosensibilisations, affections non gravissimes, restent néanmoins douloureuses et invalidantes, mais nous avons les moyens de les prévenir.

ANNEXES

- Questionnaire à remplir sur le site de la pharmacovigilance afin de déclarer un effet indésirable. <http://pharmacovigilance-npdc.fr/>

que vous souhaitez signaler



1 2 3 4

Questionnaire

Vous souhaitez être guidé pour identifier la vigilance concernée (sinon cocher une ou plusieurs cases ci-dessous)

 Evènement indésirable associé à des soins ^

<input type="checkbox"/> Addictovigilance	<input type="checkbox"/> Evénements indésirables graves associés aux soins - Déclaration - 1ère partie ¹	<input type="checkbox"/> Matérovigilance
<input type="checkbox"/> AMPvigilance	<input type="checkbox"/> Evénements indésirables graves associés aux soins - analyse des causes - 2ème partie ¹	<input checked="" type="checkbox"/> Pharmacovigilance
<input type="checkbox"/> Biovigilance	<input type="checkbox"/> Hémo-vigilance	<input type="checkbox"/> Pharmacovigilance vétérinaire
<input type="checkbox"/> Défaut de qualité d'un médicament sans effet	<input type="checkbox"/> Infection associée aux soins (IAS)	<input type="checkbox"/> Radiovigilance
<input type="checkbox"/> Erreur médicamenteuse sans effet		<input type="checkbox"/> Réactovigilance

 Effet sanitaire indésirable suspecté d'être lié à des produits de consommation ^

- Addictovigilance
- Cosmétovigilance
- Nutrivigilance
- Toxicovigilance
- Tetouage (vigilance sur les produits)

 Maladies nécessitant une intervention de l'autorité sanitaire et une surveillance continue ^

- Maladies à déclaration obligatoire (MDO)

 Autre évènement pouvant représenter une menace pour la santé ^

- Incident de sécurité des systèmes d'information

Vous pouvez cocher un ou plusieurs éléments liés à l'évènement indésirable que vous souhaitez signaler.

PRÉCÉDENT **SUIVANT**

- **Recommandations de la commission européenne relatives aux produits de protection solaire**

<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:265:0039:0043:FR:PDF>

26.9.2006

FR

Journal officiel de l'Union européenne

L 265/39

RECOMMANDATION DE LA COMMISSION

du 22 septembre 2006

relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité

[notifié sous le numéro C(2006) 4089]

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(2006/647/CE)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne, et notamment son article 211, deuxième tiret,

considérant ce qui suit:

(1) Les produits de protection solaire sont des produits cosmétiques au sens de l'article 1^{er}, paragraphe 1, de la directive 76/768/CEE du Conseil du 27 juillet 1976 concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux produits cosmétiques (1).

(2) Selon l'article 2, paragraphe 1, de la directive 76/768/CEE, les produits cosmétiques mis sur le marché à l'intérieur de la Communauté ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation, compte tenu notamment de la présentation du produit, de son étiquetage et des instructions éventuelles concernant son utilisation.

(3) L'article 6, paragraphe 3, de la directive 76/768/CEE oblige les États membres à prendre toute disposition utile pour que, dans l'étiquetage, la présentation à la vente et la publication concernant les produits cosmétiques, le texte, les dénominations, marques, images ou autres signes figuratifs ou non ne soient pas utilisés pour attribuer à ces produits des caractéristiques qu'ils ne possèdent pas.

(4) En outre, selon l'article 7 bis de la directive 76/768/CEE, le fabricant, ou son mandataire, ou la personne pour le compte de laquelle un produit cosmétique est fabriqué, ou le responsable de la mise sur le marché communautaire d'un produit cosmétique importé, s'assure que les autorités compétentes des États membres concernés ont, à des fins de contrôle, aisément accès aux informations relatives aux preuves de l'effet revendiqué par le produit cosmétique, lorsque la nature de l'effet ou du produit le justifie.

(5) Afin de contribuer à un niveau élevé de protection de la santé, il convient de donner des orientations quant aux

implications des exigences établies à l'article 6, paragraphe 3, de la directive 76/768/CEE pour les allégations des fabricants quant à l'efficacité des produits de protection solaire.

(6) Alors que l'industrie a déjà entrepris certains efforts à cet égard, il est approprié de donner des exemples d'allégations ne devant pas figurer sur les produits de protection solaire, d'indiquer les précautions à prendre et de fournir des instructions d'utilisation qui devaient être recommandées pour certaines des caractéristiques revendiquées.

(7) Il est également approprié d'aborder certains autres aspects relatifs aux allégations concernant les produits de protection solaire et l'efficacité de ces produits, à savoir: l'efficacité minimale que doit avoir un produit de protection solaire pour garantir un niveau élevé de protection de la santé publique et les méthodes pour assurer un étiquetage simple et compréhensible des produits de protection solaire afin d'aider le consommateur à choisir le produit approprié.

(8) Le rayonnement solaire est composé, entre autres, de rayons ultraviolets B (de longueur d'onde plus courte) (-rayons UVB-) et de rayons ultraviolets A (de longueur d'onde supérieure) (-rayons UVA-). L'inflammation de la peau (-coup de soleil-) et le rougissement qui s'ensuit (érythème) sont principalement causés par les rayons UVB. Quant au risque de cancer, bien que les rayons UVB constituent le principal facteur, le danger que présentent les rayons UVA ne peut être négligé. De plus, les rayons UVA sont une cause de vieillissement cutané prématuré. La recherche semble indiquer également qu'une exposition excessive aux rayons UVB et UVA agit sur le système immunitaire de l'organisme.

(9) Les produits de protection solaire peuvent être efficaces pour prévenir les coups de soleil. Les résultats des recherches scientifiques indiquent également que ces produits peuvent prévenir les dommages liés au vieillissement cutané photo-induit et protéger de la photo-immunosuppression induite. Des études épidémiologiques montrent que l'utilisation de produits de protection solaire peut prévenir certains types de carcinomes cutanés.

(10) Pour avoir ces propriétés préventives, les produits de protection solaire doivent protéger à la fois des rayons UVB et UVA. Par conséquent, même si le facteur de protection solaire se réfère uniquement à la protection contre le rayonnement provoquant des érythèmes (essentiellement les rayons UVB), les produits de protection solaire devraient contenir une protection à la fois contre les UVB et les UVA.

(1) JO L 262 du 27.9.1976, p. 169. Directive modifiée en dernier lieu par la directive 2006/65/CE de la Commission (JO L 198 du 20.7.2006, p. 11).

- (11) Même les produits de protection solaire qui sont très efficaces et qui visent les rayons UVB et UVA ne peuvent garantir une protection intégrale contre les risques sanitaires dus au rayonnement ultraviolet (UV). Aucun produit de protection solaire ne peut filtrer tous les rayons UV. En outre, il n'existe à ce jour aucun élément scientifique prouvant que l'utilisation de produits de protection solaire prévient les mélanomes. Les produits de protection solaire ne devraient donc pas affirmer ou donner l'impression qu'ils procurent une protection totale contre les risques dus à une surexposition au rayonnement UV.
- (12) Cela est particulièrement vrai pour l'exposition au soleil des bébés et des jeunes enfants. L'exposition au soleil pendant l'enfance étant un facteur important dans le développement de cancers cutanés à un âge plus avancé, les produits de protection solaire ne devraient pas donner l'impression qu'ils procurent une protection suffisante pour les bébés et les jeunes enfants.
- (13) Il convient de répondre aux perceptions erronées des caractéristiques des produits de protection solaire par des avertissements appropriés.
- (14) Sur la base de plusieurs études, le Centre international de recherche sur le cancer de l'Organisation mondiale de la santé a souligné le lien entre l'application correcte des produits de protection solaire et l'efficacité du facteur de protection solaire indiqué. Il est notamment essentiel de renouveler fréquemment l'application du produit de protection solaire. De plus, pour que le facteur de protection solaire assure le niveau de protection indiqué, les produits de protection solaire doivent être appliqués en quantités similaires à celles utilisées lors des essais, c'est-à-dire 2 mg/cm², soit 6 cuillères à café de lotion (environ 36 grammes) pour le corps d'un adulte moyen. Cette quantité est supérieure à celle généralement appliquée par les consommateurs. L'application d'une quantité plus faible entraîne une réduction disproportionnée de la protection. Par exemple, la réduction de moitié de la quantité appliquée peut entraîner une réduction des deux tiers de la protection assurée.
- (15) Les produits de protection solaire devraient être suffisamment efficaces contre les rayons UVB et UVA pour assurer une protection élevée de la santé publique. À cette fin, les produits de protection solaire devraient assurer une protection minimale contre les rayons UVB et UVA. Un facteur de protection solaire accru (c'est-à-dire principalement une protection contre les rayons UVB) devrait comporter également un renforcement de la protection contre les UVA. Il convient donc de lier la protection contre les rayons UVA à celle contre les rayons UVB. Les résultats des recherches scientifiques indiquent que certaines lésions biologiques de la peau peuvent être empêchées et réduites si le rapport entre le facteur de protection mesuré par essai de pigmentation persistante (c'est-à-dire concernant principalement les rayons UVA) et le facteur mesuré par la méthode d'essai du facteur de protection solaire (c'est-à-dire concernant principalement les rayons UVB) est d'au moins 1/3. De plus, pour assurer une protection plus large, les dermatologues recommandent une longueur d'onde critique d'au moins 370 nm.
- (16) Afin de garantir la reproductibilité et la comparabilité de la protection minimale recommandée contre les rayons UVB, il convient d'utiliser la Méthode internationale d'essai du facteur de protection solaire (2006) actualisée en 2006 par les industries européenne, japonaise, américaine et sud-africaine. Afin d'évaluer la protection minimale contre les rayons UVA, il convient d'utiliser la méthode de la pigmentation persistante appliquée par l'industrie japonaise et modifiée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé — Afssaps ainsi que la méthode de la longueur d'onde critique. Ces méthodes d'essai ont été soumises au Comité européen de normalisation (CEN) afin d'instaurer des normes européennes dans ce domaine (1).
- (17) Alors que ces méthodes d'essai devraient servir de méthodes de référence, la préférence devrait être accordée à la méthode d'essai *in vitro* donnant des résultats équivalents, car les méthodes *in vivo* soulèvent des préoccupations d'ordre éthique. L'industrie devrait accroître ses efforts afin de développer des méthodes d'essai *in vitro* pour la protection contre les rayons UVB et UVA.
- (18) Les allégations quant à l'efficacité des produits de protection solaire devraient être simples, claires et fondées sur des critères identiques afin de permettre au consommateur de comparer les produits et de choisir le produit adéquat pour une exposition et un type de peau donnés.
- (19) Il est en particulier nécessaire de disposer d'une allégation uniforme concernant la protection contre les rayons UVA afin de faciliter le choix par le consommateur d'un produit protégeant à la fois contre les rayons UVB et contre les rayons UVA.
- (20) Un grand nombre de chiffres utilisés sur les étiquettes pour indiquer le facteur de protection solaire ne sert pas l'objectif de simplification et de clarté des mentions. L'accroissement de la protection d'un chiffre à l'autre est négligeable, surtout dans la tranche supérieure. De plus, l'augmentation de la protection n'est linéaire que dans le cas des coups de soleil: un produit ayant un facteur de protection solaire 30 protège deux fois mieux d'un coup de soleil qu'un produit de facteur 15. Toutefois, un produit ayant un facteur de protection solaire 15 absorbe 93 % des rayons UVB, alors qu'un produit de facteur 30 en absorbe 97 %. Enfin, les facteurs de protection solaire supérieurs à 50 n'augmentent pas sensiblement la protection contre le rayonnement UV. On peut donc diminuer l'éventail des facteurs de protection indiqués sans réduire le choix du consommateur entre différents niveaux d'efficacité de protection.

(1) Mandat de normalisation adressé au CEN au sujet des méthodes d'essai de l'efficacité des produits de protection solaire, Mandat M/389, 12 juillet 2006.

- (21) Une étiquette mentionnant l'une des quatre catégories («faible» — «moyenne» — «haute» — «très haute» protection) donne une indication plus simple et plus claire de l'efficacité d'un produit de protection solaire qu'une multitude de chiffres. Par conséquent, la catégorie devrait être indiquée au moins aussi visiblement que le facteur de protection solaire.
- (22) Les consommateurs devraient être informés des risques découlant d'une exposition excessive au soleil. En outre, les consommateurs ont besoin d'orientations pour déterminer quel est le produit de protection solaire approprié, en termes d'efficacité, compte tenu du degré d'exposition au soleil et du type de peau.

RECOMMANDÉ:

SECTION 1

OBJET ET DÉFINITIONS

- 1) La présente recommandation a pour objet de donner des orientations:

- a) dans la section 2, sur l'application de l'article 6, paragraphe 3, de la directive 76/768/CEE en ce qui concerne certaines caractéristiques des produits de protection solaire et les allégations quant à leur efficacité;
- b) dans les sections 3, 4 et 5, sur l'efficacité minimale des produits de protection solaire pour assurer un niveau élevé de protection contre les rayons UVB et UVA et sur un étiquetage simple et compréhensible des produits de protection solaire afin de faciliter le choix par le consommateur du produit approprié.

- 2) Aux fins de la présente recommandation, on entend par:

- a) «produit de protection solaire»: toute préparation (telle que, par exemple, une crème, une huile, un gel, un aérosol) destinée à être placée en contact avec la peau humaine dans le but exclusif ou principal de la protéger du rayonnement UV en absorbant, dispersant ou réfléchissant ce rayonnement;
- b) «allégation»: toute affirmation concernant les caractéristiques d'un produit de protection solaire sous forme de texte, dénominations, marques, images ou autres signes figuratifs ou non utilisés dans l'étiquetage, la présentation à la vente et la publicité des produits de protection solaire;

c) «rayons UVB»: le rayonnement solaire dans le spectre 290-320 nm;

d) «rayons UVA»: le rayonnement solaire dans le spectre 320-400 nm;

e) «longueur d'onde critique»: la longueur d'onde pour laquelle l'intégrale de la courbe du spectre d'absorption commençant à 290 nm atteint 90 % de l'intégrale entre 290 et 400 nm;

f) «dose érythémale minimale»: la quantité d'énergie à partir de laquelle apparaît un érythème;

g) «facteur de protection solaire»: le rapport entre la dose érythémale minimale sur une peau protégée par un produit de protection solaire et la dose érythémale minimale sur la même peau non protégée;

h) «facteur de protection UVA»: le rapport entre la dose d'UVA minimale nécessaire pour induire un effet de pigmentation persistante sur une peau protégée par un produit de protection solaire et la dose d'UVA minimale nécessaire pour induire le brunissement minimal sur la même peau non protégée.

SECTION 2

PROTECTION UVA/UVB, ALLÉGATIONS, PRÉCAUTIONS D'EMPLOI, INSTRUCTIONS D'UTILISATION

- 3) Les caractéristiques et allégations visées aux points 4 à 8, devraient être prises en compte aux fins du respect de l'article 6, paragraphe 3, de la directive 76/768/CEE.
- 4) Les produits de protection solaire devraient protéger à la fois des rayons UVB et des rayons UVA.
- 5) Aucune allégation suggérant les caractéristiques suivantes ne devrait être faite:
- a) protection à 100 % contre le rayonnement UV (comme «écran total» ou «protection totale»);
- b) aucun besoin de renouveler l'application, quelles que soient les circonstances (comme «prévention durant toute la journée»);

6) Les produits de protection solaire devraient porter des avertissements indiquant qu'ils ne procurent pas une protection à 100 %, ainsi que des conseils sur les précautions à prendre en plus de leur utilisation. Il peut s'agir d'avertissements tels que:

- a) «Ne restez pas trop longtemps au soleil, même si vous utilisez un produit de protection solaire»;
- b) «N'exposez pas les bébés et les jeunes enfants directement au soleil»;
- c) «La surexposition au soleil est une menace sérieuse pour la santé».

7) Les produits de protection solaire devraient porter des instructions d'utilisation permettant d'obtenir l'efficacité qu'ils revendiquent. Cela peut inclure des instructions d'utilisation telles que:

- a) «Appliquez le produit de protection solaire avant de vous exposer au soleil»;
- b) «Renouvelez fréquemment l'application pour maintenir la protection, surtout après avoir transpiré, avoir nagé ou vous être essuyés».

8) Les produits de protection solaire devraient porter des instructions d'utilisation afin d'assurer qu'il en est appliqué sur la peau une quantité suffisante pour obtenir l'efficacité revendiquée en indiquant, par exemple, la quantité nécessaire au moyen de pictogrammes, d'illustrations ou de dispositifs de mesure. Les produits de protection solaire devraient porter une explication des risques encourus en cas d'application d'une quantité réduite, comme, par exemple, «Attention: en réduisant cette quantité, vous diminuez nettement le niveau de protection».

SECTION 3

EFFICACITÉ MINIMALE

9) Les produits de protection solaire devraient garantir un niveau minimum de protection contre les rayons UVB et UVA, qui devrait être mesuré par des méthodes d'essai normalisées reproductibles et tenir compte de la photodé-

gradation. La préférence devrait être accordée aux méthodes d'essai *in vitro*.

10) Le degré minimum de protection fournie par un produit de protection solaire devrait être le suivant:

- a) une protection UVB d'un facteur de protection solaire 6, obtenu en appliquant la *Méthode internationale d'essai du facteur de protection solaire (2006)* ou un niveau de protection équivalent obtenu par toute méthode *in vitro*;
- b) une protection UVA d'un facteur de protection équivalent à 1/3 du facteur de protection solaire, obtenu en appliquant la méthode de pigmentation persistante telle que modifiée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé — *Afssaps* ou un niveau de protection équivalent obtenu par toute méthode *in vitro*;
- c) une longueur d'onde critique de 370 nm, obtenue en appliquant la méthode d'essai de la longueur d'onde critique.

SECTION 4

ALLÉGATIONS D'EFFICACITÉ SIMPLES ET CLAIRES

11) Les allégations indiquant l'efficacité des produits de protection solaire devraient être simples, non ambiguës, claires et fondées sur des critères normalisés reproductibles.

12) Les allégations indiquant la protection UVB et UVA devraient n'être faites que si la protection est égale ou supérieure aux niveaux indiqués au point 10.

13) L'efficacité des produits de protection solaire devrait être indiquée sur l'étiquette par une référence à des catégories telles que «faible» — «moyenne» — «haute» — «très haute» protection. Chaque catégorie devrait être équivalente à un niveau normalisé de protection contre les rayons UVB et UVA.

14) La variété de chiffres figurant sur les étiquettes pour indiquer les facteurs de protection solaire devrait être limitée afin de faciliter la comparaison entre les différents produits sans réduire le choix du consommateur. La gamme suivante des facteurs de protection solaire et l'étiquetage correspondant pour chaque catégorie est recommandée:

Catégorie indiquée	Facteur de protection solaire indiqué	Facteur de protection solaire mesuré [mesuré conformément aux principes recommandés au point 10) a)]	Facteur de protection UVA minimal recommandé [mesuré conformément aux principes recommandés au point 10) b)]	Longueur d'onde critique minimale recommandée [mesuré conformément aux principes recommandés au point 10) c)]
«Faible Protection»	<6>	6-9,9	1/3 du facteur de protection solaire indiqué sur l'étiquette	370 nm
	<10>	10-14,9		
«Protection moyenne»	<15>	15-19,9		
	<20>	20-24,9		
	<25>	25-29,9		
«Haute protection»	>30>	30-49,9		
	>50>	50-59,9		
«Très haute protection»	>50 +>	60 +		

- 15) La catégorie du produit de protection solaire devrait être indiquée sur l'étiquette au moins aussi visiblement que le facteur de protection solaire.

SECTION 5

INFORMATION DES CONSOMMATEURS

- 16) Les consommateurs devraient être informés des risques associés à une exposition excessive au rayonnement UV, ainsi que de la catégorie de produits de protection solaire nécessaire pour un degré d'exposition au soleil et un type de peau donnés. Cela pourrait être fait, par exemple, par la diffusion d'informations sur des sites Web nationaux, par des brochures ou des communiqués de presse.

SECTION 6

DESTINATAIRES

- 17) Les États membres sont destinataires de la présente recommandation.

Fait à Bruxelles, le 22 septembre 2006.

Par la Commission
Günter VERHEUGEN
Vice-président

- **Annexe relative à la suspension de l'AMM pour les gels de kétoprofène suite à la survenue de réactions photoallergiques graves.**



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Le Directeur Général

18 Décembre 2009

Lettres aux professionnels de santé

Suspension d'AMM

Suspension de l'AMM des gels de kétoprofène

Information destinée aux médecins généralistes et aux pharmaciens de ville.

Diffusion via les organismes professionnels : Ordre des Médecins et des Pharmaciens et les Sociétés savantes impliquées dans le plan d'actions partenariat.

Madame, Monsieur,

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Sous forme de gel, il est principalement utilisé en rhumatologie et en traumatologie bénigne pour ses propriétés antalgiques. Au total, 22 spécialités étaient autorisées en France (liste en Annexe).

Résumé

- *A la suite de la procédure nationale de réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de gels de kétoprofène, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a décidé de procéder à la suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de toutes les spécialités concernées, dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne que l'Afssaps a suscité compte tenu de la présence de ces spécialités dans de nombreux pays.*
- *Le rapport bénéfice/risque du kétoprofène gel est considéré défavorable, en raison du risque de survenue de réactions rares, mais graves, de photoallergie¹ et d'une efficacité faible à modérée.*
- *Le risque de réactions de photoallergie, identifié dès 1996, persiste malgré les nombreuses mesures prises (modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit et de la notice à deux reprises, ajout d'un pictogramme sur les conditionnements, envoi d'une lettre aux professionnels de santé en 2003).*
- *Cette suspension prend effet le 12 janvier 2010 et s'accompagne d'un rappel des lots disponibles sur le marché.*
- *Il est d'ores et déjà demandé aux professionnels de santé de ne plus instaurer/renouveler/délivrer de traitement par gel de kétoprofène.*

Informations complémentaires

La survenue des cas de photoallergie a fait l'objet d'une surveillance dès la commercialisation de la spécialité Ketum[®] gel. Deux enquêtes nationales de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables cutanés de Ketum[®], avec élargissement aux spécialités Profenid[®] et Topfena[®], ont été réalisées entre 1993 et 2000. Elles ont conduit à des modifications du résumé des caractéristiques du produit, à l'ajout d'un pictogramme sur le conditionnement ainsi qu'à l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé (médecins généralistes, dermatologues, rhumatologues et pharmaciens) également diffusée aux kinésithérapeutes pour les informer du risque de réactions cutanées graves lors de l'exposition au soleil, même voilé. C'est parce qu'aucune amélioration n'était observée malgré la prise de ces nombreuses mesures, que l'Afssaps a procédé à une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Les conclusions de cette réévaluation sont les suivantes :

- Les spécialités contenant du kétoprofène gel ont une efficacité faible à modérée selon les indications que représentent, dans leur ensemble, le traitement symptomatique des tendinites superficielles, de l'arthrose des petites articulations, de la lombalgie aiguë, des douleurs des veinites post sclérothérapies et celui de la traumatologie bénigne (entorses et contusions). Cette efficacité a été évaluée dans les différentes études cliniques sur l'évolution de la douleur spontanée. Pour la plupart, les études montraient une efficacité à court terme (après 7 jours de traitement) contre placebo.
- Le risque de survenue de réaction de photosensibilité, identifié depuis la première enquête, persiste. Les observations rapportées mettent en évidence le non-respect des recommandations effectuées depuis la commercialisation à la suite des deux enquêtes de pharmacovigilance. Selon les données de sécurité disponibles au moment de cette réévaluation, 371 cas d'effets indésirables dont 62% étaient graves (en raison d'une hospitalisation ou d'un arrêt de travail) ont été rapportés de janvier 2001 à février 2009 chez des patients traités par kétoprofène gel. Parmi les effets indésirables graves, 44% étaient des réactions de photoallergie. Aucun décès n'a été signalé. Parmi les cas graves, certains ont nécessité une hospitalisation ou un arrêt de travail. Enfin, des alternatives thérapeutiques, pour lesquelles un tel signal n'a pas été observé, sont disponibles.

Par ailleurs, un nouvel élément, est apparu lors de cette réévaluation. Les données disponibles² montrent l'existence d'une allergie associée à l'octocrylène³. En effet, l'application consécutive d'un produit contenant de l'octocrylène, chez des patients ayant développé une réaction de photoallergie au kétoprofène par le passé, a conduit dans plusieurs cas à l'apparition d'un nouvel épisode de photoallergie (en l'absence d'application concomitante d'un gel de kétoprofène).

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

Celle-ci prend effet le 12 janvier 2010 et s'accompagne d'un retrait des lots.

L'Afssaps demande aux professionnels de santé de ne plus instaurer/renouveler/délivrer de traitement par gel de kétoprofène.

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

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL[®]).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

BIBLIOGRAPHIE

1. Thuillier G. Les relations entre le Soleil et la Terre. Comptes Rendus Académie Sci - Ser IIA - Earth Planet Sci. 30 sept 2001;333(6):311-28.
2. FIGURE 3.1-Définition du domaine du rayonnement thermique et du spectre. [Internet]. ResearchGate. [cité 5 sept 2019] . Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Definition-du-domaine-du-rayonnement-thermique-et-du-spectre-solaire-au-sein-du-spectre_fig19_314446944
3. Saurat J-H, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle J-M. Peau et Soleil. In: Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles. 2017. p. 187-208.
4. Roelandts R. Rayonnement solaire. Ann Dermatol Vénéréologie. mai 2007;134(5):7-8.
5. Sophie. Comprendre la peau pour mieux soigner la sienne [Internet]. Sauvons Notre Peau. 2016. Disponible sur: <https://www.sauvonsnotrepeau.fr/comprendre-la-peau-pour-mieux-soigner-la-sienne/>
6. Prost-squarcioni C, Freitag S, Heller M, Boehm N. Histologie fonctionnelle du derme. Ann Dermatol Vénéréologie. janv 2008;135(1, Part 3):5-20.
7. image adipocyte [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/IMG/adipocyt.gif>
8. Tachdjian G, Brisset S, Courtot A-M, Schoëvaërt D, Tosca L, éditeurs. Peau et annexes cutanées. In: Embryologie et Histologie Humaines. 2016. p. 121-42.
9. Lafforgue C, Marty J-P. Absorption percutanée. Ann Dermatol Vénéréologie. mars 2007;134(3, Part 2):18-23.
10. Twarog C. Particules Janus pour des applications industrielles : stabilités et incorporation de principes actifs. 2017.
11. De Fick. Processus de pénétration des substances dans la peau. 2011;10.
12. Photoprotection - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1409&var_recherche=Photoprotection
13. Perrin A. Champs électromagnétiques, environnement et santé. Paris: Springer; 2010.
14. Mécanismes d'action tissulaire [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: http://www3.univ-lille2.fr/lasers/infogeneral/m_action.html

15. La pigmentation cutanée [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur:
https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320397714651
16. Delevoye C, Giordano F, van Niel G, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes. *Med Sci.* févr 2011;27(2):153-62.
17. Simon M, Reynier M. L'ÉPIDERME, UNE BARRIÈRE SUR TOUS LES FRONTS [Internet].
<https://biologiedelapeau.fr>. 2016. Disponible sur:
https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84#outil_sommaire_13
18. L'ozone, un parasol naturel contre les UV [Internet]. 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#>
19. Histologie de la peau et ses annexes [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur:
https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320402908117
20. Bertolotto C, Busca R, Ballotti R, Ortonne J. L'AMP cyclique est un régulateur de la pigmentation de la peau. *médecine/sciences.* 2001;17(2):177.
21. Passeron T. Physiologie du système pigmentaire. In: Saurat J-H, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, et al, éditeurs. *Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles.* 2017. p. 405-12.
22. Passeron T, Ballotti R, Ortonne J-P. Mélanogenèse. *EMC - Dermatol-Cosmétologie.* nov 2005;2(4):204-16.
23. Démarchez M. Le mélanocyte et la pigmentation [Internet].
<https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>. 2019. Disponible sur:
<https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article12>
24. Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences.* avr 2011;27(4):405-12.
25. Dermato-info.fr C de rédaction S. Site grand public de la Société Française de Dermatologie [Internet]. dermato-info.fr/article/Le_soleil_et_la_peau. 2019. Disponible sur:
dermato-info.fr/article/Le_soleil_et_la_peau
26. Que contient votre protection solaire ? Laquelle choisir ? Quelle quantité à appliquer ? [Internet]. Que contient votre protection solaire ? 2016. Disponible sur:
<https://quoidansmonassiette.fr/que-contient-protection-creme-solaire-choisir-quantite/>
27. Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne J. Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. *Vaiss Coeur Poumons.* 1999;4:4.
28. Action des UV sur l'ADN- dimère de Thymine - Banque de Schémas - SVT - Académie de Dijon [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur:
<http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article2618>

29. OxiSelect UV-Induced DNA Damage ELISA Kit. Cell Biolaps;
30. Dantzer F, de Murcia G. Quelles sont les ADN polymérases requises pour la réplication et la réparation de l'ADN chez les eucaryotes ? médecine/sciences. 1998;14(6-7):704.
31. Beani J-C. Ultraviolet A-induced DNA damage: role in skin cancer. 2014;(2):24.
32. Réparation de l'ADN - Cours Pharmacie [Internet]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/biologie-moleculaire/reparation-de-ladn.html>
33. Impact cellulaire des UV solaires [Internet]. <https://www.encyclopedie-environnement.org/vivant/impact-cellulaire-uv-solaires/>. 2016. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/vivant/impact-cellulaire-uv-solaires/>
34. Pourquoiier P, Robert J. Présentation générale des mécanismes de réparation de l'ADN. Bull Cancer (Paris). mars 2015;
35. Excision resynthèse. <https://mediacenter.ac-montpellier.fr/videos/?video=MEDIA150610143741781>.
36. Peau et soleil - Le phototype : les différents types de peau [Internet]. <http://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/peau-soleil/phototype-differents-types-peau>. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/peau-soleil/phototype-differents-types-peau>
37. Les protéines de régulation de la mélanogénèse [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2936/1993_4_425.pdf?sequence=1
38. Protection et crème solaire : Bien protéger sa peau face au soleil [Internet]. Hyfac.fr. 2018. Disponible sur: <https://hyfac.fr/sos-dermato/4323-cremes-solaire-protoger-sa-peau/>
39. Avramov Y. Vitamine D [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.kotorpharma.com/blog/vitamine-d/>
40. Lang P-O. Supplémentation en vitamine D : pourquoi ? Comment ? Qui ? Et avec quoi ? NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie. avr 2013;13(74):63-70.
41. Bérard F. Peau et Soleil : un capital pour la vie. M. Servet. 2014. 93 p. (Le conseil en Pharmacie).
42. Clere N. Le soleil, un ami dont il faut se protéger. Actual Pharm. juin 2012;51(517):37-8.
43. Kératoses séborrhéiques - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. Disponible sur: <https://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1176>
44. Abbaci M. Suivi de la fonctionnalité des jonctions communicantes par la technique de gap-FRAP sur des modèles in vitro (2-D, 3-D) et ex vivo: Intérêt pour le diagnostic du cancer. [Nancy]: Université Henri Poincare; 2008.
45. Douki T. Induction de photoproduits de l'ADN par les UV : données récentes. 2015 déc; Université Joseph Fourier, Grenoble.

46. Jeanmougin M. La photosensibilité en pathologie humaine: mécanismes et aspects cliniques. *Biochimie*. 1 juin 1986;68(6):891-7.
47. Repellin A, Roure S. La photosensibilisation iatrogène et les réactions croisées: le pharmacien d'officine au cœur de la prise en charge. [Grenoble]: Faculté de pharmacie; 2009.
48. Bonneville M. Physiopathologie de l'inflammation cutanée: rôle de l'activation de l'immunité innée cutanée dans le développement de l'eczéma allergique de contact. [Lyon I]: Université Claude Bernard; 2007.
49. Clouet E. Intégration des modèles in vitro dans la stratégie d'évaluation de la sensibilisation cutanée. [Paris Sud]: Université Paris Saclay; 2018.
50. Bergmann M, Villard J, Caubet J-C. Prédipositions génétiques dans l'allergie médicamenteuse : importance du HLA. *Rev Médicale Suisse*. avr 2014;10:864-8.
51. Kétoprofène [Internet]. Disponible sur: <http://www.analgesique.wikibis.com/ketoprofene.php>
52. Médicaments photosensibilisants : veiller aux règles de protection solaire | Le Quotidien du médecin [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/dermatologie/medicaments-photosensibilisants-veiller-aux-regles-de-protection-solaire>
53. Raison-Peyron N. Hypersensibilité / Intolérance aux AINS • multiples aspects cliniques ? *2007;47:55-9*.
54. Avenel-Audran M. Allergies et photo-allergies de contact aux AINS topiques. *Rev Fr Allergol*. avr 2014;54(3):218-22.
55. Foti C, Bonamonte D, Conserva A. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: evaluation of cross-reactivities by a combination of photopatch testing and computerized conformational analysis. *2008;14:2833-9*.
56. Devleeschouwer V, Roelandts R, Garmyn M, Goossens A. Allergic and photoallergic contact dermatitis from ketoprofen: results of (photo) patch testing and follow-up of 42 patients. *Contact Dermatitis*. 2008;58:159-66.
57. Hindsen M, Zimerson E, Bruze M. Photoallergic contact dermatitis from ketoprofen in southern Sweden. *Contact Dermatitis*. 2006;54:150-7.
58. Vigan M, Girardin P, Desprez P. Photoallergie au kétoprofène et photosensibilisations au tétrachlorosalicylanide et au Fenticlor. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2002;129:125-7.
59. Durieu C, Marguery MC, Giordano-Labadie F. Allergies de contact photoaggravées et photoallergies de contact au kétoprofène : 19 cas. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2001;128:1020-4.
60. Martin S, Barbaud A, Trechot P. Existence de photoallergie associées entre le kétoprofène et des molécules ne possédant pas de structure benzophénone : 22 explorations de photoallergies au Kétum. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2001;128:829-30.

61. Le Coz C, Bottlaender A, Scrivener J. Photocontact dermatitis from ketoprofen and tiaprofenic acid: cross-reactivity study in 12 consecutive patients. *Contact Dermatitis*. 1998;38:245-52.
62. Marguery M-C. Dermate actinique chronique et photoprotection. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. janv 2007;47:36-40.
63. TEST CLINIQUE FINAL DE SECURITE PHOTO-TOXIQUE (TCFS PT) D'UN PRODUIT COSMETIQUE : Paris: AFSSAPS; 2009 déc p. 13.
64. Les fluoroquinolones. Université de Grenoble.
65. Susan L, Pharm D, Neuhauser M. Quinolones- Infectious Disease and Antimicrobial Agents.
66. Damien H. Photodermatoses médicamenteuses : revue de la littérature et analyse des cas notifiés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance du 1er Janvier 2010 au 30 Juin 2012. Place du pharmacien d'officine. [Angers]: UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé; 2014.
67. Marie C. La dispensation des fluoroquinolones par le pharmacien d'officine. [Toulouse]: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2017.
68. - DERMATOLOGIE ketoprofene toxidermie ains soleil photo-allergie - [Internet]. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <http://dermatologie.free.fr/cas40rep.htm>
69. Kluger N. Le bestiaire de la dermatologie clinique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. août 2016;143(8):529-36.
70. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *Rev Médecine Interne*. 1 avr 2015;36(4):256-70.
71. Thomas P, Bonnevalle A. Photoallergies médicamenteuses : comment les explorer ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. nov 2008;48(7):487-9.
72. Bourrain J. Phototoxicité, Photoallergie : Diagnostic et prise en charge. *Prog En Derm Allergol*. 2008;135-50.
73. Meyer J. Photosensibilisation et photoallergie. *Rev Fr Allerg*. nov 1965;5(4):210-9.
74. Rodriguez-Pazos L, Sanchez-Aguilar D, Rodriguez-Granados T, Pereiro-Ferreiros M, Toribio J. Erythema multiforme photoinduced by statins. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. avr 2010;26:216-8.
75. Jacobs M, Tennstedt D, Lachapelle J. Dermate allergique de contact. *Encycl Méd Chir*. 1999;98:14.
76. Ferrier le Bouëdec M-C. Que savez-vous de la réalisation et interprétation de la batterie standard ? *Rev Fr Allergol*. avr 2017;57(3):167-70.
77. Les tests cutanés en allergologie [Internet]. *Le Quotidien du Médecin*. Disponible sur: https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2012/04/10/les-tests-cutanes-en-allergologie_597851

78. Davis MDP, Hylwa SA, Allen EM. Basics of patch testing for allergic contact dermatitis. *Semin Cutan Med Surg.* 2013;32(3):158-68.
79. Vigan M. Lecture des tests épicutanés. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 août 2009;136(8):606-9.
80. Bodekaer M, Akerstrom U, Wulf H. Accumulation of sunscreen in human skin after daily applications : a study of sunscreens with different ultraviolet radiation filters. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* janv 2012;28:127-32.
81. Waton J. Patch-tests : comment éviter les faux-négatifs et quels sont les tests alternatifs. *Rev Fr Allergol.* avr 2017;57(3):171-3.
82. Marguery MC. La réaction photoallergique: mécanisme d'apparition et technique d'exploration. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 1 janv 1998;38(4):394-400.
83. Peyron J-L. Conduite à tenir devant une photodermatose. *Rev Fr Allergol.* nov 2011;51:7-12.
84. Preter G. Les réactions de photosensibilisation : Mécanismes, importance de la protection solaire et rôle du pharmacien à l'officine. [Lille]: Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques; 2017.
85. Protection solaire - Rapport de synthèse. Agence Fr Sécurité Sanit Prod Santé. janv 2006;40.
86. OMS | UV Index [Internet]. World Health Organization. Disponible sur: https://www.who.int/uv/intersunprogramme/activities/uv_index/fr/index1.html
87. Meunier L. Photoprotection de l'enfant et de l'adolescent. *J Pédiatrie Puériculture.* févr 2009;22(1):19-22.
88. Picard M. Les produits de protection solaire : que faut-il en penser du point de vue de leur efficacité ? Etude expérimentale de quelques produits di=commerce. [Nantes]: Faculté de pharmacie; 2012.
89. Beani J. Recommandations concernant les conditions d'étiquetage des produits de protection solaire. 2006 janv. (ANSM).
90. Meunier L. Photoprotection : nouvelle classification des produits de protection solaire. *Ann Dermatol Vénérologie.* févr 2008;135(2):157-9.
91. Ferreira Cestari T, Bazanella de Oliveira F, Catucci Boza J. Photoprotection et maladies cutanées. *Ann Dermatol Vénérologie.* nov 2012;139:83-91.
92. Protection solaire : les écrans minéraux, c'est quoi ? [Internet]. Disponible sur: <https://www.medical-beaute.com/fr/blog/protection-solaire-les-écrans-minéraux-c-est-quoi--n237>
93. Amblard P. Photoprotection. *J Pédiatrie Puériculture.* oct 2000;13(7):390-5.
94. Couteau C, Papis E, Coiffard L-J-M. Comparaison de produits de protection solaire ayant un statut de cosmétique ou de dispositif médical par détermination de leur efficacité, de leur

photo-stabilité et de leur résistance à l'eau grâce à une méthode in vitro. *Ann Dermatol Vénéréologie*. févr 2016;143(2):124-9.

95. Beylot G. Les protections solaires. *Actual Pharm*. 1 juin 2010;49(497):55-8.
96. Couteau C, Coiffard L-J-M. Comparaison in vitro de l'efficacité et de la photostabilité de trois crèmes antisolaires. *Ann Dermatol Vénéréologie*. févr 2010;137(2):95-9.
97. EUR-Lex - 02009R1223-20180801 - EN - EUR-Lex [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A02009R1223-20180801>
98. Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques. févr, 2001.
99. Kerr A, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. déc 2009;26:56-65.
100. Beani J-C. Produits de protection solaire : efficacité et risques. *Ann Dermatol Vénéréologie*. avr 2012;139(4):261-72.
101. Claude J. Recommandations relatives à l'évaluation toxicologique des médicaments sous forme nanoparticulaire. Agence Fr Sécurité Sanit Prod Santé. oct 2001;
102. Etat des connaissances relatif aux nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques en termes de pénétration cutanée, de génotoxicité et de cancérogenèse. Agence Fr Sécurité Sanit Prod Santé. mars 2011;55.
103. Oberdörster G, Ferin J, Lehnert BE. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. *Env Health Perspect*. 1994;102(173-179).
104. Nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques : Etat des connaissances sur la pénétration cutanée, génotoxicité et cancérogenèse - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nanoparticules-de-dioxyde-de-titane-et-d-oxyde-de-zinc-dans-les-produits-cosmetiques-Etat-des-connaissances-sur-la-penetration-cutanee-genotoxicite-et-cancerogenese-Point-d-information>
105. Démarchez M. Les autobronzants [Internet]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article61>
106. DGCCRF. Fiche pratique : produits de protection solaire, optez pour un produit sûr et efficace [Internet]. 2019. Disponible sur: www.economie.gouv.fr
107. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/content/search?SearchText=protection+solaire>

108. Produits solaires [Internet]. SPF Santé Publique. 2016. Disponible sur:
<https://www.health.belgium.be/fr/sante/prenez-soin-de-vous/produits-de-beaute-et-esthetique/cosmetiques/soleil-malin/produits>
109. Quels sont les effets de la crème solaire sur notre peau ? [Internet]. 2015 [cité 6 sept 2019].
Disponible sur:
<https://tpecremesolaireind.wordpress.com/quels-sont-les-effets-de-la-creme-solaire-sur-la-peau/>
110. Schlienger J-L. Peau et nutrition. In: Schlienger J-L, éditeur. Nutrition Clinique Pratique (Troisième Édition). Paris: Elsevier Masson; 2018. p. 359-63.
111. Grangette C. PROBIOTIQUES ET RÉGULATION DE LA RÉPONSE IMMUNE ALLERGIQUE ET INFLAMMATOIRE. févr 2008;
112. Beani J-C. Produits de protection solaire : efficacité et risques. Ann Dermatol Vénérologie. avr 2012;139(4):261-72.
113. Piccerelle P. Le vieillissement cutané : prévention et réparation. Chim Dermocosmétique Beauté. :89-108.

Liste des figures

- Figure 1 : Illustration du spectre solaire
- Figure 2 : Coupe de la peau
- Figure 3 : Les différentes couches de l'épiderme
- Figure 4 : Les adipocytes blanc et brun
- Figure 5 : Voies de passage des molécules de l'épiderme au sang
- Figure 6 : Trajets du photon arrivant en contact avec la peau
- Figure 7 : Spectre d'absorption des chromophores cutanés
- Figure 8 : Organisation structurale des mélanocytes et kératinocytes au sein de l'épiderme
- Figure 9 : Transfert des mélanosomes du mélanocyte au kératinocyte
- Figure 10 : Répartition des mélanosomes au sein des couches de l'épiderme selon le phototype de la peau
- Figure 11 : Maturation des mélanosomes au sein des cellules épidermiques
- Figure 12 : Voies de synthèse de la mélanine
- Figure 13 : Impacts du rayonnement solaire sur la mélanogénèse
- Figure 14 : Pénétration des rayons UVA et UVB en fonction des différentes couches de la peau
- Figure 15 : Effets respectifs des dommages causés par les UVA et les UVB sur l'ADN
- Figure 16 : Attaque du radical hydroxyle sur la base purique Guanine, formant la base oxydée 8-hydroxyguanine
- Figure 17 : Mutations provoquées par les UVB
- Figure 18 : L'association de 2 bases pyrimidiques donnant lieu à des photoproduits : le CPD et le 6-4 PP
- Figure 19 : Mécanisme de réparation par excision de nucléotides (NER)
- Figure 20 : Réparation de l'ADN par le mécanisme d'excision de bases (BER)

Figure 21 : Réparation de l'ADN par une photolyase

Figure 22 : Illustration des différents phototypes

Figure 23 : Métabolisme de la vitamine D

Figure 24 : Présence de verrues séborrhéiques sur le visage

Figure 25 : Spectre d'absorption de l'ADN en fonction des longueurs d'ondes dans les UV

Figure 26 : Classification des photodermatoses

Figure 27 : Physiopathologie de la réaction photoallergique

Figure 28 : Présentation de l'antigène au lymphocyte T

Figure 29 : Mécanisme d'activation de la réponse cellulaire par les haptènes

Figure 30 : Les 2 énantiomères du kétoprofène

Figure 31 : Photo d'une réaction photoallergie au kétoprofène

Figure 32 : Structure de base des fluoroquinolones

Figure 33 : Le risque de phototoxicité de la fluoroquinolone se fait en fonction de la substitution en position 8

Figure 34 : Molécules chimiques de la norfloxacin, ciprofloxacine, ofloxacine et péfloxacin

Figure 35 : Molécule chimique de la lévofloxacine

Figure 36 : Molécule chimique de loméfloxacine

Figure 37 : Molécule chimique de la moxifloxacine

Figure 38 : Photoallergie par procuration à l'octocrylène (enfant tenu dans les bras)

Figure 39 : Photo d'un faciès léonin lors d'une DAC

Figure 40 : Photo d'une éruption lichénoïde localisée sur la cheville

Figure 41 : Photo d'une urticaire solaire

Figure 42 : Phototoxicité au vémurafenib

Figure 43 : Principaux éléments à rechercher lors d'une suspicion de photodermatose

Figure 44 : Lésions reproduites à l'aide de phototests

Figure 45 : Remplissage des finns chambers tests avec les produits à tester

Figure 46 : Application des finns chambers tests sur le dos du patient

Figure 47 : Photo d'un simulateur solaire irradiant une bande de patchtests sur le dos d'un patient

Figure 48 : Détermination du CP UVA à l'aide d'un spectrophotomètre

Figure 49 : Mode d'action des filtres chimiques et minéraux

Figure 50 : Patiente présentant une photoallergie de contact au filtre solaire butylméthoxydibenzoylméthane

Figure 51 : La réaction de Maillard de la dihydroxyacétone

Figure 52 : Notification sur l'emballage du produit solaire de la présence d'une protection UVA en quantité réglementaire par un logo

Figure 53 : Pictogramme de mise en garde présents sur l'emballage

Figure 54 : Pourcentage de rayons UV bloqués en fonction du FPS

Liste des tableaux

Tableau 1 : Pourcentage de survenue d'allergie croisée à d'autres molécules recensé chez des patients photoallergiques au kétoprofène

Tableau 2 : Liste des photoallergènes de la batterie standard européenne de la société de photodermatologie

Tableau 3 : Score de réactivité de la peau aux phototests selon les critères de l'ICDRG

Tableau 4 : Résultat des tests photobiologiques permettant l'interprétation du diagnostic

Tableau 5 : Synthèse différentiative entre photoallergie et phototoxicité

Tableau 6 : Liste des substances photosensibilisantes

Tableau 7 : Echelle des indices UV et protection adaptée selon l'OMS

Tableau 8 : Echelle des indices UV des lunettes solaires à adapter en fonction de la luminosité extérieure

Tableau 9 : Classification des produits solaires selon leurs indices de protection

Tableau 10 : Liste des filtres et écrans solaires autorisés en France à ce jour

Tableau 11 : Liste des filtres UV présentant des rapports de photoallergie et d'allergie de contact

Tableau 12 : Liste des vitamines antioxydantes présentes dans les compléments alimentaires

Tableau 13 : Liste des oligoéléments présents dans les compléments alimentaires

Tableau 14 : Composition des compléments alimentaires solaires (liste non exhaustive)

Photosensibilisation induite par les médicaments et les conseils à l’officine

RESUME

Le soleil est connu tant pour ses effets bénéfiques que néfastes. Nous remarquons que la population est de plus en plus sensibilisée aux réels dangers d’une mauvaise exposition au soleil.

Mais nous avons tendance à sous-estimer la prise de médicaments par voie orale ou appliqué sur la peau, pouvant provoquer des sensibilisations au soleil qu’on appelle la photosensibilisation. Cette dernière est une sensibilisation anormale de la peau au soleil suite à la prise de médicaments photosensibilisants.

Le but de cette thèse est d’expliquer les différents types de photosensibilisations, et d’identifier les médicaments photosensibilisants afin d’en prévenir les impacts sur la peau.

Le pharmacien d’officine étant au plus près de la délivrance de ces médicaments photosensibilisants, la prévention en officine est la clé pour alerter la patientèle sur ces méfaits et conseiller sur les mesures à adopter afin de se protéger au mieux des rayons solaires.

MOTS CLES

Photosensibilisations, phototoxicité, photoallergie, médicaments, UVA, UVB, protection solaire.

JURY

Président : Mme DEMAILLY-MULLIE Catherine, Docteur en Pharmacie et Enseignante

Directeur : Mme POPOVICI Théodora, Docteur en Pharmacie et Enseignante

Membres : Mlle WALLERAND Pauline, Docteur en Pharmacie

Mr DESCAMPS Philippe, Docteur en Médecine

