



HAL
open science

Médicaments cardiovasculaires photosensibilisants : exemple de prévention du pharmacien d'officine par les produits de protection solaire

Agathe Amandine Rousselet

► To cite this version:

Agathe Amandine Rousselet. Médicaments cardiovasculaires photosensibilisants : exemple de prévention du pharmacien d'officine par les produits de protection solaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. <dumas-04187200>

HAL Id: dumas-04187200

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04187200v1>

Submitted on 24 Aug 2023

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.



HAL Authorization

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2023

Thèse n°124

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

Présentée et soutenue publiquement

Par ROUSSELET, Agathe, Amandine

Né(e) le 3 mai 1996 à PESSAC

Le 13 juillet 2023

**MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES
PHOTOSENSIBILISANTS : EXEMPLE DE PREVENTION
DU PHARMACIEN D'OFFICINE PAR LES PRODUITS DE
PROTECTION SOLAIRE**

Sous la direction du Dr. Isabelle PASSAGNE

Membres du jury :

Dr. COURTOIS Arnaud

Président

Dr. PASSAGNE Isabelle

Directrice

Dr. SMIRANI Mirane

Membre du jury

REMERCIEMENTS

A mon Président de jury de thèse,

Monsieur Arnaud COURTOIS,

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse ainsi pour tous vos enseignements au sein de l'UFR de Pharmacie de Bordeaux.

A ma Directrice de thèse,

Madame Isabelle PASSAGNE,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci d'avoir pris le temps de m'accompagner dans la rédaction de ce travail, d'avoir pris le temps de relire et corriger cette thèse. Merci pour vos enseignements, votre écoute et votre implication dans le cursus pharmacie.

A Madame SMIRANI Mirane,

Merci d'avoir accepté d'être jury de cette thèse. Tu as toujours été bienveillante et de bons conseils et je t'en remercie infiniment.

Merci à mes amis,

Dylan, Dorian, Romane et Soukaïna pour toutes ces années à vos côtés, que ce soit dans l'associatif ou dans le privé. Merci pour tout ce temps et ces bons moments passés ensemble.

Kleina, Léa, Mariane et Aurélie, merci pour toutes ces années dans le même groupe de TP, pour avoir partagé mon quotidien d'étudiante pendant tout ce temps.

Cameron, merci pour avoir été là pour l'associatif et bien sûr pour tout le reste. Tu as été d'un soutien infallible et je t'en remercie vraiment aujourd'hui.

Merci également à Charles, Sébastien, Rubén, Franck, Ines et Audrey pour toutes ces années passées avec vous.

Merci à mes parents et à ma sœur d'être toujours là quand j'en ai besoin et de m'avoir soutenue dans mon choix d'études.

Je remercie plus particulièrement ma maman. Tu as été d'une aide précieuse dans ce travail. Je te remercie d'avoir pris le temps de tout relire avec soin, de m'avoir corrigée, aidée et écoutée quand c'était nécessaire.

Enfin, merci à toi, Maxence. Merci d'avoir été là pendant tout ce temps, de m'avoir soutenue et écoutée. Merci de faire partie de mon quotidien.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	4
TABLE DES ANNEXES	8
TABLES DES FIGURES	9
TABLES DES TABLEAUX	10
ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
PARTIE 1 : GENERALITES : PEAU ET RAYONNEMENT SOLAIRE	13
1.1 Structure de la peau.....	13
1.1.1. Epiderme.....	13
1.1.1.1. Couche basale ou germinative : Stratum basale	14
1.1.1.2. Couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi : Stratum spinosum.....	15
1.1.1.3. Couche granuleuse : Stratum granulosum	15
1.1.1.4. Couche cornée : Stratum corneum.....	15
1.1.2. Derme	16
1.1.3. Hypoderme	16
1.1.4. Annexes de la peau.....	16
1.1.4.1. Follicules pilo-sébacés	17
1.1.4.2. Glandes apocrines	18
1.1.4.3. Glandes eccrines	18
1.1.5. Fonctions de la peau.....	18
1.1.5.1. Thermorégulation	18
1.1.5.2. Rôle métabolique	19
1.1.5.3. Rôle sensoriel	19
1.1.5.4. Protection contre les agressions extérieures.....	20
1.2 Rayonnement solaire : zoom sur le rayonnement UV.....	21
1.2.1 Spectre électromagnétique.....	21
1.2.1.1 Onde électromagnétique.....	22
1.2.1.2 Les différents rayons	23
1.2.1.3 Propagation du rayonnement solaire dans l'atmosphère	24
1.2.2 Rayonnements ultraviolets	25
1.2.2.1 UV solaires	25
1.2.2.2 Autres sources UV.....	26
1.2.3 Facteurs environnementaux.....	27

1.2.4	Indice universel de rayonnement solaire (IUV)	27
1.3	Conséquences du rayonnement UV sur la santé.....	28
1.3.1	Effets des UV sur la peau.....	28
1.3.1.1	Effets des UVA	29
1.3.1.2	Effets des UVB	29
1.3.2	Effets bénéfiques	30
1.3.2.1	Synthèse de la vitamine D	30
1.3.2.2	Bronzage, pigmentation de la peau	31
1.3.2.3	Autres effets bénéfiques	31
1.3.3	Effets néfastes à court terme.....	32
1.3.3.1	Erythème actinique ou coup de soleil.....	32
1.3.3.2	Insolation ou coup de chaleur	32
1.3.3.3	Immunosuppression	32
1.3.3.4	Lucite.....	33
1.3.4	Effets néfastes à long terme.....	33
1.3.4.1	Photo-vieillessement de la peau ou héliodermie	33
1.3.4.2	Photo-carcinogénèse ou cancer cutané.....	33
PARTIE 2 : MEDICAMENTS PHOTOSENSIBILISANTS : GENERALITES ET ZOOM SUR UNE CLASSE DE MEDICAMENTS PHOTOSENSIBILISANTS		35
2.1	Photosensibilisation.....	35
2.1.1	Généralités.....	35
2.1.1.1	Notion de chromophore	35
2.1.1.2	Mécanisme de photosensibilisation	36
2.1.2	Phototoxicité	36
2.1.2.1	Généralités	36
2.1.2.2	Mécanisme d'action	37
2.1.3	Photoallergie	39
2.1.3.1	Généralités	39
2.1.3.2	Mécanisme d'action	40
2.2	Listes des médicaments photosensibilisants (hors médicaments cardiovasculaires)	42
2.2.1	Différentes classes de médicaments photosensibilisants par voie systémique (liste non exhaustive)	42
2.2.2	Différents médicaments photosensibilisants topiques (liste non exhaustive) ...	45
2.2.3	Etiquetage.....	46
2.2.4	Déclaration d'une photosensibilisation au centre régional de pharmacovigilance (CRPV)	46
2.3	Zoom sur une catégorie de médicaments photosensibilisants : les médicaments cardiovasculaires (liste non exhaustive).....	47

2.3.1	Les antiarythmiques	47
2.3.2	Les antihypertenseurs centraux	48
2.3.3	Les bêtabloquants	48
2.3.4	Les diurétiques.....	48
2.3.5	Les inhibiteurs calciques	51
2.3.6	Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	51
2.3.7	Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA).....	51
PARTIE 3 : PREVENTION ET CONSEILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE PAR LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE		53
3.1	Les différents phototypes	53
3.2	Définition, législation des produits solaires	54
3.2.1	Définition	54
3.2.2	Réglementation	55
3.3	Etiquetage des produits solaires.....	56
3.3.1	Généralités.....	56
3.3.2	Facteur de protection solaire ou FPS	56
3.3.3	Facteur de protection UVA	58
3.3.4	Date de durabilité minimale	59
3.3.5	Liste des ingrédients	59
3.4	Les filtres chimiques et minéraux solaires	60
3.4.1	Les filtres chimiques ou organiques	61
3.4.2	Les filtres minéraux ou inorganiques	62
3.4.2.1	Généralités.....	62
3.4.2.2	Dioxyde de titane	63
3.4.3	Perturbateurs endocriniens et filtres ultraviolets	63
3.4.3.1	Définitions et caractéristiques	63
3.4.3.2	Filtres chimiques suspectés d'être des perturbateurs endocriniens	64
3.5	Choix d'un produit solaire : comment choisir une bonne composition ?	65
3.5.1	Filtres ultraviolets recommandés	65
3.5.2	Les excipients	65
3.5.3	Les additifs ou adjuvants.....	66
3.5.4	Formulation type	67
3.6	Bon usage du produit solaire.....	67
3.6.1	Précautions d'emplois	69
3.6.2	Instructions d'utilisation et d'application.....	69
PARTIE 4 : AUTRES TYPES DE PREVENTION		72
4.1	Recommandations générales.....	72
4.2	Prévention par la protection vestimentaire.....	73

4.3	Les antioxydants	74
4.3.1	Bêta-carotène.....	75
4.3.2	Vitamine A.....	75
4.3.3	Vitamine C	75
4.3.4	Vitamine E.....	76
4.3.5	Sélénium.....	76
4.3.6	Zinc	76
4.3.7	Cuivre	77
4.3.8	Bon usage des antioxydants	77
CONCLUSION		78
ANNEXES.....		79
BIBLIOGRAPHIE.....		88
SERMENT DE GALIEN		93

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Cerfa n°10011*07 de déclaration d'un effet indésirable. ⁽³²⁾	79
Annexe 2 : Tableau des contacts des différents CRPV de France. ⁽³³⁾	81
Annexe 3 : Règlement CE N°1223/2009, Annexe VI : Liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques. ⁽⁶⁰⁾	84
Annexe 4 : Fiche conseil sur les médicaments photosensibilisants	86

TABLES DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la peau avec les différentes couches et annexes. ⁽¹⁾	13
Figure 2 : Les différentes couches de l'épiderme. ⁽³⁾	14
Figure 3 : Schéma des différentes annexes cutanées. ⁽²⁾	17
Figure 4 : Synthèse de la vitamine D dans l'organisme. ⁽⁶⁾	19
Figure 5 : Schématisation du spectre électromagnétique. ⁽⁹⁾	21
Figure 6 : Propagation d'une onde électromagnétique. ⁽¹⁰⁾	22
Figure 7 : Emission des rayons UV solaires sur la Terre, à travers les nuages et à travers l'épiderme et le derme de la peau. ⁽¹²⁾	26
Figure 8 : Intensité de l'index UV. ⁽¹⁷⁾	28
Figure 9 : Pénétration des rayons solaires. ⁽¹⁸⁾	29
Figure 10 : Critères de la règle ABCDE. ⁽²¹⁾	34
Figure 11 : Réaction de phototoxicité d'origine médicamenteuse. ⁽²³⁾	37
Figure 12 : Schéma des différentes voies du mécanisme de réaction phototoxique. ⁽²²⁾	38
Figure 13 : Réaction photoallergique d'origine médicamenteuse. ⁽²⁴⁾	39
Figure 14 : Schéma du mécanisme d'action de la réaction photoallergique. ⁽²⁶⁾	41
Figure 15 : Structure moléculaire de trois AINS (naproxène, kétoprofène et ibuprofène) et de leur groupement acide 2-arylpropionique (entouré). ⁽²²⁾	44
Figure 16 : Structure moléculaire de base d'une fluoroquinolone et son groupement variable en position 8 (entouré). ⁽³⁰⁾	44
Figure 17 : Structure moléculaire du diclofénac. ⁽²²⁾	45
Figure 18 : Pictogramme indiquant qu'un médicament est photosensibilisant. ⁽²⁷⁾	46
Figure 19 : Structure moléculaire de l'hydrochlorothiazide. ⁽²²⁾	49
Figure 20 : Structure moléculaire du furosémide. ⁽²²⁾	50
Figure 21 : Structure moléculaire de l'indapamide. ⁽⁴⁰⁾	50
Figure 22 : Logo apposé à côté de la date de durabilité minimale d'un produit cosmétique. ⁽⁵²⁾	59
Figure 23 : Logo permettant d'indiquer la durée d'utilisation d'un produit après ouverture sans dommages pour l'individu. ⁽⁵²⁾	59
Figure 24 : Logo présent sur l'emballage et le récipient d'un produit lorsque la liste des ingrédients ou les précautions d'emploi ne peuvent pas figurer directement sur l'étiquette. ⁽⁵²⁾	60
Figure 25 : Représentation de la localisation et de la quantité de produit solaire à appliquer. ⁽⁵⁹⁾	70

TABLES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différences entre phototoxicité et photoallergie. ⁽¹³⁾⁽²⁷⁾	41
Tableau 2 : Médicaments photosensibilisants par voie orale. ⁽²⁹⁾	42
Tableau 3 : Médicaments photosensibilisants utilisés par voie topique. ⁽²²⁾⁽²⁹⁾	45
Tableau 4 : Tableau représentant les différents phototypes. ⁽⁴⁸⁾	54
Tableau 5 : Tableau représentant le pourcentage d'UV absorbé en fonction de l'indice de protection (IP) aussi appelé FPS. ⁽²⁰⁾	57
Tableau 6 : Classification des produits de protection solaire en fonction de leur indice de photoprotection. ⁽⁵¹⁾	58
Tableau 7 : Liste des filtres chimiques classés par leur spectre d'activité. ⁽⁵⁴⁾	61
Tableau 8 : Représentation du FPS à utiliser en fonction du phototype et de l'ensoleillement. ⁽⁵⁹⁾	68

ABREVIATIONS

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS = Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARA II = Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

COLIPA = Comité de Liaisons des Associations Européennes de la Parfumerie

CRPV = Centre Régional de Pharmacovigilance

DME = Dose Erythémateuse minimale

FPS = Facteur de Protection Solaire (= SPF ou Sun Protection Factor en anglais)

Hz = Hertz

IEC = Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

INCI = International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

IP = Indice de Protection

IPP = Inhibiteurs de la Pompe à Protons

mg = milligrammes

µg = microgrammes

nm = nanomètre

OMM = Organisation Météorologique Mondiale

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

TNF α = Tumor Necrosis Factor alpha

UPF = Ultraviolet Protection Factor

UV = UltraViolet

INTRODUCTION

Des médicaments à caractère photosensibilisant peuvent être retrouvés dans beaucoup de classes de médicaments différentes. Les plus connues restent les antibiotiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore les anti acnéiques. Une classe de médicament dont nous parlons moins est celle des médicaments cardiovasculaires. Mais au sein de cette grande classe, beaucoup de sous-classes thérapeutiques comportent des médicaments photosensibilisants. Pour exemple, parmi eux, les diurétiques ou les antiarythmiques, sont des molécules avec un pouvoir photosensibilisant important et finalement dont nous entendons peu parler.

Cette photosensibilité, induite par certains médicaments, va nécessiter une vigilance particulière du pharmacien d'officine. En effet, ce dernier va avoir un rôle important, lors de la délivrance du médicament ayant la photosensibilisation comme effet indésirable, ceci afin de pouvoir informer le patient et d'éviter tout risque prévisible. Ce rôle de prévention passe par le conseil d'une protection solaire adaptée.

Cette thèse a pour objectif de mettre en avant l'impact de certains médicaments cardiovasculaires sur la peau après une exposition solaire et ceci dans le but de prévenir les effets photosensibilisants comme les brûlures et apporter un conseil avisé. La peau est fortement exposée aux rayons ultraviolets (UV), mais selon les régions, l'heure de l'exposition, la saison ou encore selon le type de peau, cette dernière est plus ou moins exposée aux rayons UV. Appliquer une protection solaire adaptée est alors indispensable pour protéger sa peau.

Premièrement, nous parlerons de l'organe le plus grand du corps humain qui est la peau. Puis nous ferons un rappel sur le rayonnement solaire. Dans un second temps, nous aborderons le sujet de la photosensibilisation à travers son mécanisme. Une liste non exhaustive des médicaments photosensibilisants sera évoquée, pour s'attarder ensuite sur les médicaments photosensibilisants cardiovasculaires. Enfin, nous développerons la prévention solaire par le pharmacien d'officine à travers une bonne composition type de produit de protection solaire. Nous finirons par un point de rappel sur les autres types de prévention que le pharmacien d'officine pourra aborder avec le patient au comptoir.

PARTIE 1 : GENERALITES : PEAU ET RAYONNEMENT SOLAIRE

1.1 Structure de la peau

La peau est une structure complexe qui enveloppe le corps. C'est l'organe le plus étendu du corps humain, elle représente une surface d'environ 2m² chez un adulte. Elle se compose de trois couches : de l'extérieur vers l'intérieur du corps, l'épiderme, le derme puis l'hypoderme. Des annexes comme les glandes sudoripares, glandes sébacées, follicules pileux, muscles poli-érecteurs, terminaisons nerveuses et vaisseaux sanguins sont également présentes. ⁽¹⁾

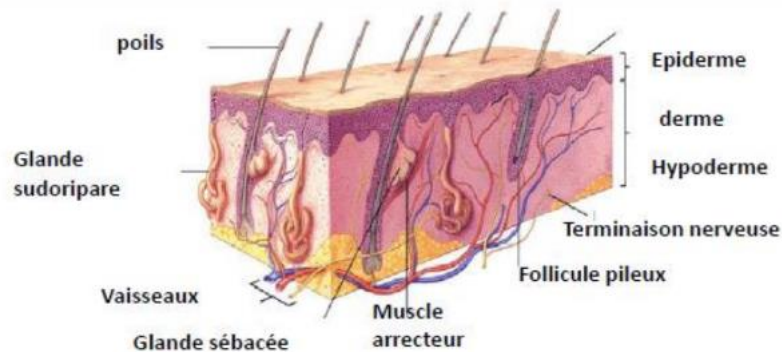


Figure 1: Structure de la peau avec les différentes couches et annexes. ⁽¹⁾

1.1.1. Epiderme

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé, c'est-à-dire que les cellules des tissus de l'épiderme sont en pavé et allongées, en plusieurs couches et spécialisées dans la production de kératine. Il n'est pas vascularisé mais contient des terminaisons nerveuses sensibles.

Plusieurs couches de cellules constituent l'épiderme. Du plus proche du derme à la surface de la peau, nous distinguons la couche basale ou germinative, la couche de Malpighi, la couche granuleuse et enfin la couche cornée.

Les kératinocytes représentent 80% des cellules de l'épiderme. Les 20% de cellules restantes sont dispersées entre les kératinocytes. Ce sont les mélanocytes, les cellules de Langerhans, et les cellules de Merkel. ⁽²⁾

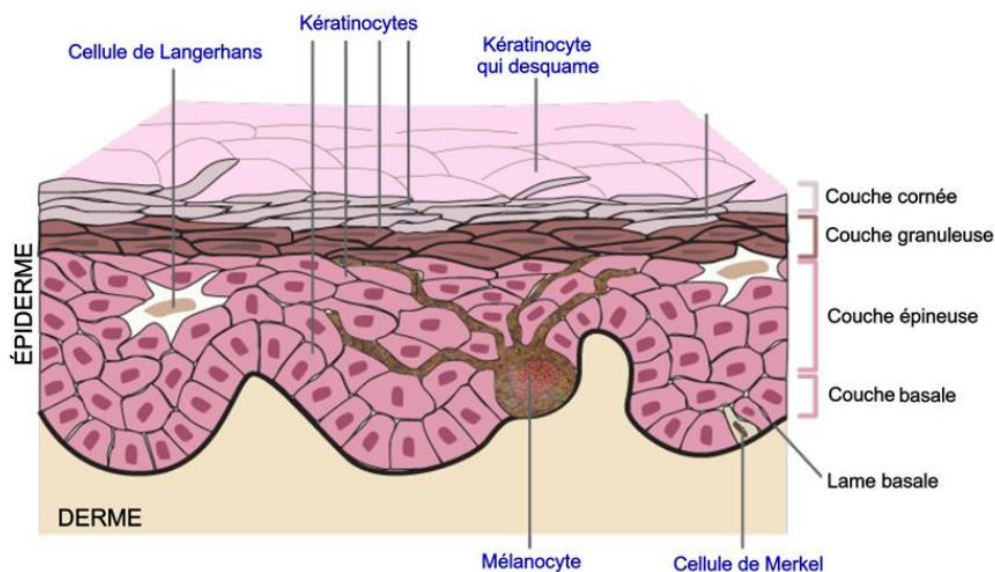


Figure 2 : Les différentes couches de l'épiderme. ⁽³⁾

1.1.1.1. Couche basale ou germinative : Stratum basale

Dans cette couche, trois types de cellules sont présentes : les kératinocytes qui se retrouvent en plus grand nombre dans l'épiderme, les cellules de Merkel pour la sensibilité et les mélanocytes qui produisent de la mélanine permettant la protection contre les UV.

Les kératinocytes, du grec *keras* qui signifie « corne », ont pour but principal de se différencier en fabriquant de la kératine. Cette dernière insoluble dans l'eau permet d'assurer la cohésion de l'épiderme et le protège contre les agressions externes. Les kératinocytes sont présents dans la couche basale sous forme d'une seule couche cellulaire parmi laquelle se trouvent des cellules souches assurant le renouvellement de l'épiderme. Ils vont migrer vers la couche cornée de façon progressive en trois à quatre semaines. ⁽²⁾

Les cellules de Merkel sont d'origine nerveuse. Elles ont des fonctions mécano réceptrices sur les terminaisons nerveuses périphériques envoyant des signaux de sensibilité aux vibrations, au toucher et à la pression).

Les mélanocytes, du grec *melas* qui signifie « noir », assurent la synthèse de deux mélanines différentes permettant de donner une couleur à la peau : les phéomélanines sous forme de pigment jaune-rouge et les eumélanines sous forme de pigments brun-noir. Contrairement aux eumélanines qui ont un rôle plutôt photoprotecteur, les phéomélanines ne protègent pas des rayons UV et donc des dommages à l'ADN. Ainsi, les personnes avec un taux plus important de phéomélanines ont un risque plus important de vieillissement de la peau non physiologique et un risque plus accru de cancer de la peau. ⁽⁴⁾

1.1.1.2. Couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi : Stratum spinosum

Les différentes couches de kératinocytes s'aplatissent à l'approche de la couche granuleuse. Les contours des cellules sont bordés de desmosomes, systèmes de jonction intracellulaire, permettant d'assurer une cohésion entre les cellules et ainsi d'avoir une grande résistance.

Les cellules de Langerhans représentent environ 3 à 8 % des cellules de l'épiderme. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T permettant d'entraîner une réaction inflammatoire. ⁽⁴⁾

1.1.1.3. Couche granuleuse : Stratum granulosum

Les kératinocytes y sont présents sous forme aplatis et encore nucléés. Ils présentent des granulations de kératohyaline qui contiennent de la profilaggrine. Cette dernière va subir une déphosphorylation dans la couche cornée devenant de la filaggrine et permettant l'agrégation de filaments de cytokeratine. Les kératinocytes de cette couche présentent également des granulations plus petites, les kératinosomes, qui vont migrer vers la périphérie de la cellule, fusionner avec la membrane plasmique et déverser leur contenu dans l'espace extra cellulaire. Cela permet de libérer des lipides semblables à du ciment pour consolider l'adhésion intercellulaire. Les kératinocytes vont mourir progressivement pour donner forme à la couche cornée. ⁽⁴⁾

1.1.1.4. Couche cornée : Stratum corneum

Cette couche est solide en profondeur et desquamante en surface. Elle se compose de plusieurs couches de kératinocytes morts, aplatis et anucléés qui prennent le nom de cornéocytes. Beaucoup de kératine est présente dans cette couche afin de la rigidifier. Les cornéocytes se composent de filaggrine capable d'agréger des filaments et des lipides qui constituent une structure très solide semblable à du ciment pour rigidifier la couche. Cela permet de former une barrière entre les milieux intérieur et extérieur du corps humain. ⁽⁴⁾

1.1.2. Derme

Le derme est plus épais que l'épiderme et contrairement à ce dernier il est vascularisé. Il est particulièrement innervé, ce qui lui permet la détection de stimuli douloureux ou non. Il peut être plus ou moins épais suivant les zones du corps. Par exemple, il va être très fin au niveau des paupières et très épais au niveau de la paume des mains ou de la plante des pieds. Peu de cellules le constituent : il est surtout formé de matrice extracellulaire composée de collagène, d'élastine et d'une substance fondamentale, produite par les fibroblastes.

La substance fondamentale est complexe, elle se compose de protéoglycanes, glycoprotéines, d'eau et d'acide hyaluronique. Cela lui confère des propriétés d'hydratation et de souplesse permettant au derme de résister aux forces de compression qui peuvent être exercées sur ce dernier.

D'autres cellules peuvent intervenir en cas de déclenchement des mécanismes de défenses : macrophages, cellules dendritiques et mastocytes. ⁽⁴⁾

1.1.3. Hypoderme

C'est la couche la plus profonde de la peau, elle est dans la continuité du derme sans réelle séparation. L'hypoderme est constitué d'une couche d'amas graisseux : le tissu adipeux blanc sous-cutané, composé de cellules spécialisées, dérivées des fibroblastes : les adipocytes. Tout comme le derme, l'hypoderme est richement vascularisé et innervé. Il sert à assurer la liaison entre la peau et les structures internes plus profondes du corps comme les muscles, les tendons, les ligaments, les os. Il protège également l'organisme contre les chocs grâce aux amas graisseux. Il sert de réserve pour le stockage des graisses et pourra être mobilisé en cas de jeûne. ⁽⁴⁾

1.1.4. Annexes de la peau

Les glandes cutanées sont constituées des glandes sudoripares eccrines et apocrines, des glandes sébacées et les phanères qui représentent les poils et les ongles.

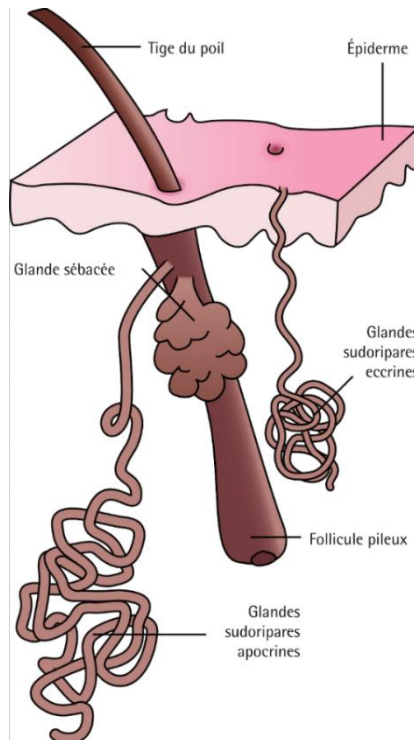


Figure 3 : Schéma des différentes annexes cutanées. ⁽²⁾

1.1.4.1. Follicules pilo-sébacés

Les follicules comportent : le poil et ses gaines, la glande sébacée et le muscle arrecteur du poil. Ils se trouvent sur toute la surface de la peau hormis à quelques endroits comme les paumes des mains, plantes des pieds.

Trois types de follicules sont présents selon la région du corps :

- Les follicules terminaux sont épais, localisés au niveau des régions pubienne, axillaire, cheveux, barbe. Ils sont profondément implantés dans la peau, jusqu'à l'hypoderme.
- Les follicules lanugineux en plus grand nombre sur les bras, jambes etc. Ils ont des glandes sébacées bien développées : ce sont elles qui produisent principalement le sébum de la peau.
- Les follicules sébacés sont présents en plus faible quantité et principalement au niveau du visage et du haut du corps. Leurs glandes sébacées sont nombreuses et larges.

Les glandes sébacées sont le plus couramment liées aux poils. Leur taille est inversement proportionnelle à celle du poil. La partie sécrétrice de la glande se situe dans le derme. Elle sécrète du sébum, de nature lipidique.

Le muscle arrecteur du poil est un muscle lisse qui longe la glande sébacée. Sous le contrôle du système nerveux autonome, la contraction du muscle provoque la verticalisation du poil entraînant le phénomène d'horripilation. ⁽⁴⁾

1.1.4.2. Glandes apocrines

Elles sont annexées à un follicule pilo-sébacé, présentes que dans certaines régions du corps, par exemple au niveau du pubis, creux axillaire, conduit auditif externe. La partie sécrétrice se situe dans l'hypoderme. Elle produit une substance opaque et grasse, extraite par le haut de la cellule. ⁽⁴⁾

1.1.4.3. Glandes eccrines

Elles sont réparties sur toute la surface de la peau et en grand nombre au niveau des paumes de mains et des plantes de pieds. Elles sécrètent un liquide qui est la sueur, à l'aspect aqueux, incolore et salé. Cette dernière joue un rôle principal dans la thermorégulation. Les parties sécrétrices se situent dans le derme profond proche de la jonction avec l'hypoderme. ⁽⁴⁾

1.1.5. Fonctions de la peau

La peau possède diverses fonctions permettant, par exemple, au corps d'adapter sa température via la thermorégulation. Elle a également un rôle métabolique dans la production de vitamine D ou encore un rôle sensoriel et de protection contre les agressions extérieures.

1.1.5.1. Thermorégulation

La thermorégulation du corps permet à ce dernier d'avoir une température constante quelles que soient les conditions dans lesquelles il se trouve. Grâce aux thermorécepteurs cutanés, des informations sont envoyées à l'hypothalamus, situé à la base du centre du cerveau, lui permettant de réguler la température du corps.

Lorsqu'il fait froid, le corps démarre des mécanismes de thermogénèse, induisant une production de chaleur afin de garder la température du corps proche des 37°C. Cette thermogénèse se fait par vasoconstriction cutanée sous l'action du système sympathique et mécanisme d'horripilation ou « frissons » par action des muscles arrecteurs.

A l'inverse, lorsqu'il fait chaud, ou pendant un effort physique, le corps démarre des mécanismes de thermolyse. Cela entraîne une production de sueur qui va s'évaporer à la surface de la peau permettant de refroidir l'organisme. Une vasodilatation cutanée, qui augmente le débit sanguin et refroidit le corps par une augmentation de la déperdition thermique, peut être observée. ⁽⁵⁾

1.1.5.2. Rôle métabolique

Sous l'action des ultra-violet, la provitamine D3, présente dans la peau et produite par le cholestérol, se change en vitamine D3 ou cholécalciférol. La forme active de la vitamine D ou calcitriol n'apparaît qu'après deux hydroxylations hépatique puis rénale. La vitamine D joue un rôle essentiel dans l'équilibre calcique du corps au niveau osseux notamment.

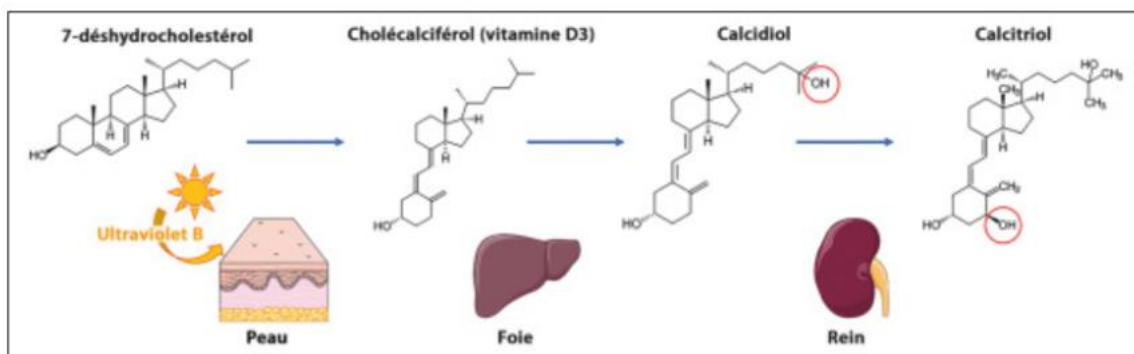


Figure 4 : Synthèse de la vitamine D dans l'organisme. ⁽⁶⁾

Le tissu adipeux de l'hypoderme a une place très importante dans le métabolisme ; c'est un réservoir d'énergie pour le corps. Il est capable de stocker sous forme de triglycérides, par un processus de lipogenèse, les lipides ingérés pendant le repas. A l'inverse, lorsque le corps en a besoin, en cas de jeûne par exemple, il utilise par lipolyse les triglycérides, en les libérant sous forme d'acides gras et de glycérol afin de donner de l'énergie aux tissus. ⁽⁵⁾

1.1.5.3. Rôle sensoriel

Un grand nombre de terminaisons nerveuses sont présentes dans le derme et l'épiderme. Cela permet à la peau d'être sensible à des stimuli comme le toucher par exemple. La peau recueille des informations importantes comme le chaud, le froid, la douleur etc. Cela permet de pouvoir interagir avec l'environnement.

La peau possède plusieurs mécanorécepteurs cutanés qui interviennent en fonction des différents stimuli :

- Les disques de Merkel sont des récepteurs superficiels, épidermiques et sensibles à la pression localisée plutôt lente
- Les corpuscules de Meissner sont des récepteurs superficiels, épidermiques et sensibles à la pression localisée plutôt rapide
- Les corpuscules de Ruffini sont des récepteurs plus profonds et situés dans le derme. Ils sont sensibles à l'étirement et à la pression plutôt lente
- Les corpuscules de Pacini sont des récepteurs plus profonds et situés dans le derme. Ils sont sensibles aux vibrations
- Les corpuscules de Krause sont des récepteurs sensibles aux variations de températures, notamment au froid. ^{(5) (7)}

1.1.5.4. Protection contre les agressions extérieures

L'enveloppe cutanée assure la protection contre les agressions extérieures de différentes origines. Elle protège contre les UV grâce à l'effet photo protecteur des filaments de kératine de la couche cornée qui entraînent une diffraction d'une partie des rayonnements. La mélanine joue un rôle également très important de filtre chimique, en absorbant et réfléchissant plus de quatre-vingt-dix pour cent des UV qui passent la couche cornée.

Grâce à sa richesse en kératine présente dans les cornéocytes, la couche cornée est très résistante aux produits chimiques en faible concentration. De plus, le film hydrolipidique, de par son pH légèrement acide (situé entre 4,2 et 6,7), permet de limiter la prolifération des bactéries.

Les kératinocytes, qui produisent de la kératine très résistante et qui sont attachés entre eux par des desmosomes encrés au niveau du derme, assurent une cohésion entre eux et luttent contre les agressions physiques et mécaniques. C'est également grâce aux fibres de collagène et d'élastine que la peau devient souple et ferme à la fois. En cas de choc, le rôle d'amortisseur du tissu adipeux est essentiel. ⁽⁷⁾

1.2 Rayonnement solaire : zoom sur le rayonnement UV

Le soleil est une étoile située à environ 150 millions de kilomètres de notre planète, la Terre. Son âge est estimé à 4,5 milliards d'années grâce à des mesures de la radioactivité terrestre et des météorites. Son noyau atteint une température proche des quinze millions de degrés Celsius, lui permettant ainsi par des réactions thermonucléaires de produire de l'énergie. Cela conduit à la formation de flux de particules que l'on appelle « photons ». Ces derniers se déplacent dans l'espace à la vitesse de 299 792 458 mètres par seconde. Cela correspond à la vitesse de la lumière, que l'on nomme c , souvent arrondie à $3 \times 10^8 \text{ m/s}$. Ils parviennent à la Terre à différentes longueurs d'ondes. C'est l'ensemble de ces particules, en très grandes quantités, qui forme le rayonnement solaire. ⁽⁸⁾

1.2.1 Spectre électromagnétique

Le rayonnement solaire désigne l'ensemble des rayonnements électromagnétiques qui proviennent du soleil. Ces derniers sont définis par une longueur d'onde que l'on nomme en lettre grecque « lambda : λ ». Elle se mesure en nanomètre (nm). Il existe différents types de rayons, l'ensemble constituant le spectre électromagnétique.

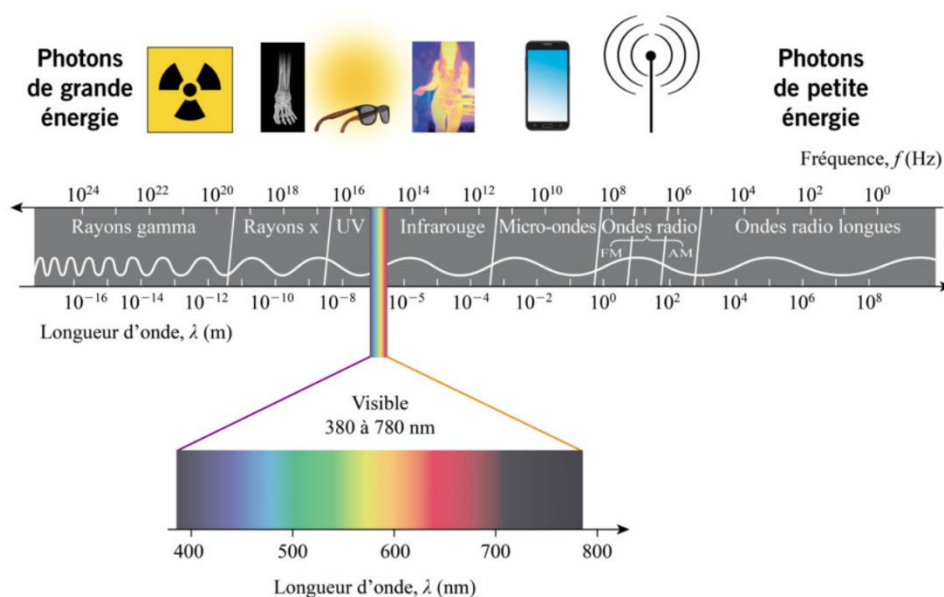
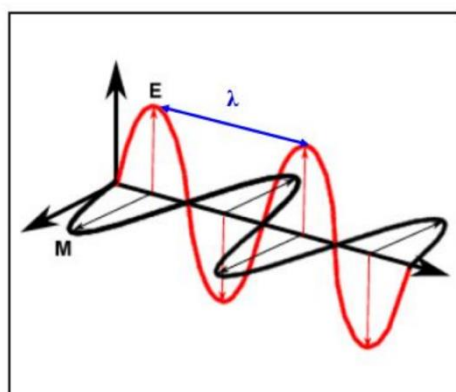


Figure 5 : Schématisation du spectre électromagnétique. ⁽⁹⁾

1.2.1.1 Onde électromagnétique

Une onde électromagnétique est caractérisée par un champ magnétique et électrique. Elle transporte de l'énergie liée à sa longueur d'onde λ . La longueur d'onde correspond à la distance qu'il y a entre le début et la fin d'une période de l'onde. Elle est de forme sigmoïde et se déplace dans l'espace. Les champs électrique et magnétique sont perpendiculaires à l'axe de propagation de l'onde.



E → champ électrique
M → champ magnétique
λ → longueur d'onde du rayonnement
($\lambda = c T$)

E ⊥ **M** ⊥ axe de propagation

Figure 6 : Propagation d'une onde électromagnétique. ⁽¹⁰⁾

La longueur d'onde (mètre) est caractérisée par la relation suivante :

$$\lambda = c \times T = \frac{c}{\nu}$$

ν ou f (fréquence) en Hertz (Hz) ou en s^{-1} (1 par seconde), un Hertz équivaut à une oscillation par seconde

c (vitesse de la lumière ou propagation de l'onde) = 3×10^8 m/s

T (période) = $1 / \nu$ en seconde

La longueur d'onde est inversement proportionnelle à la fréquence, c'est-à-dire que plus la longueur d'onde sera élevée, plus la fréquence sera basse. ⁽¹⁰⁾

La théorie de Max Planck nous indique que tout rayonnement de fréquence ν , peut être considéré comme un flux de photons dont l'énergie est directement proportionnelle à cette fréquence. Cela signifie que plus un rayonnement sera chargé en énergie, plus il sera de courte longueur d'onde et de haute fréquence. ⁽⁸⁾

L'énergie de l'onde électromagnétique est caractérisée par la relation suivante ⁽⁸⁾ :

$$E = h \times \nu = \frac{(h \times c)}{\lambda}$$

h (Constante de Planck) en joule x seconde = $6,626 \times 10^{-34}$ J.s ; cela correspond à la quantité d'énergie associée à un photon

ν ou f (fréquence de l'onde) en Hertz (Hz) ou en s^{-1} (1 par seconde)

c (vitesse de la lumière ou propagation de l'onde) = 3×10^8 m/s

λ (longueur d'onde) en mètre

1.2.1.2 Les différents rayons

Le soleil émet un large spectre de longueur d'onde allant des rayons gamma à faibles longueurs d'ondes aux ondes radio longues à grandes longueurs d'ondes. Le soleil émet également d'autres rayons : rayons x, rayonnement UV, visible, infrarouge, micro-ondes et ondes radio.

Des ondes les plus énergétiques et à faibles longueurs d'ondes, aux ondes les moins énergétiques et à grandes longueurs d'ondes, nous retrouvons :

- Les rayons gamma dus aux radiations émises par des éléments radioactifs. Ils sont très énergétiques, traversent facilement la matière et sont dangereux. Leurs longueurs d'ondes s'étendent de 10^{-16} à 10^{-14} m.
- Les rayons X, très énergétiques mais un peu moins dangereux que les rayons gamma. Ils sont utilisés pour les radiographies, le contrôle du contenu des bagages dans les aéroports par exemple. Leurs longueurs d'ondes s'étendent de 10^{-12} à 10^{-8} m.
- Les rayons UV, assez énergétiques et nocifs pour la peau. Une grande partie d'entre eux est arrêtée par la couche d'ozone. Leurs longueurs d'ondes s'étendent de 10^{-8} à 4×10^{-7} m
- Le domaine du visible, petite partie du rayonnement solaire que nous percevons, s'étend de 4×10^{-7} m correspondant à la lumière bleue à 8×10^{-7} m correspondant à la lumière rouge. Exprimé en nanomètre, cela donne un spectre du domaine visible entre 380 et 780 nm.
- L'infrarouge, émis par tous les corps dont la température est supérieure au zéro absolu (-273°C). Les longueurs d'ondes s'étendent de 8×10^{-7} m à 10^{-3} m.

- Les micro-ondes, sont par exemple utilisées pour les transmissions par satellite car elles traversent facilement l'atmosphère terrestre ou pour chauffer les aliments au micro-ondes. Les radars se servent également des micro-ondes pour détecter la distance, la vitesse d'objets à distance. Leurs longueurs d'ondes s'étendent de 10^{-3} m à quelques centimètres.
- Les ondes radio de plus basses fréquences constituent la partie du spectre la plus vaste. Leurs longueurs d'ondes s'étendent de quelques centimètres à plusieurs kilomètres. Elles sont faciles à émettre et à recevoir. Nous les retrouvons pour la transmission de l'information par exemple par la radio, la télévision ou le téléphone.

(8)

1.2.1.3 Propagation du rayonnement solaire dans l'atmosphère

L'atmosphère est constituée de gaz constants : l'azote N_2 à 78,1%, l'oxygène O_2 à 21,8%, et l'argon Ar à 0,9%. Elle est aussi formée de gaz dont la concentration est variable comme la vapeur d'eau H_2O , le dioxyde de carbone CO_2 , le méthane CH_4 , le monoxyde de carbone CO, le protoxyde d'azote N_2O , les chlorofluorocarbones CFC ou l'ozone O_3 .⁽¹¹⁾

Durant son trajet, le rayonnement interagit avec les éléments gazeux et les particules, comme les gouttelettes d'eau, présentes en suspension dans l'atmosphère. Plusieurs phénomènes se produisent. Le rayonnement peut être ainsi réfléchi, diffusé ou absorbé. Lorsqu'il est réfléchi, il parvient à la surface de la Terre et il est renvoyé dans une autre direction, généralement de manière diffuse.⁽⁸⁾

Le rayonnement subit une diffusion dans un milieu contenant des particules en suspension (l'atmosphère). Lorsqu'il rentre en collision avec ces particules, il est dévié ou diffusé dans toutes les directions. Il existe trois types de diffusion :

- La diffusion de Rayleigh se produit quand la taille des molécules rencontrées est inférieure à la longueur d'onde du rayonnement. L'intensité est alors inversement proportionnelle à la puissance 4 de la longueur d'onde du rayonnement (λ^{-4}). Au niveau des couches les plus hautes de l'atmosphère, dans la journée, les courtes longueurs d'ondes du visible sont en grande partie diffusées, le ciel apparaît alors bleu. A l'inverse, lorsque le soleil se couche, l'épaisseur de la couche atmosphérique est plus importante. Les courtes longueurs étant totalement diffusées, des longueurs d'ondes plus grandes sont observées. Le ciel est orangé.
- La diffusion de Mie se produit quand la taille des particules rencontrées (poussières etc) est du même ordre de grandeur que la longueur d'onde du rayonnement. Elle se

produit sur les couches basses de l'atmosphère. C'est ce qui donne parfois un aspect de voile grisâtre au-dessus d'une ville, toutes les longueurs d'ondes étant diffusées de la même manière.

- La diffusion non sélective se produit quand les particules de l'atmosphère sont beaucoup plus grandes que la longueur d'onde du rayonnement. Les gouttelettes d'eau situées dans les nuages diffusent les rayons du soleil en affectant toutes les longueurs d'ondes, expliquant la couleur blanche des nuages.

L'absorption du rayonnement se fait par les composés gazeux de l'atmosphère. Ces derniers absorbent les rayons du soleil dans des longueurs d'ondes particulières, l'absorption est sélective. Par exemple, l'ozone va absorber principalement dans l'UV et une faible partie dans l'infrarouge. L'oxygène va absorber une toute petite partie de l'infrarouge proche du visible. Les gaz à effet de serre comme l'eau ou le dioxyde de carbone absorbent dans l'infrarouge proche et lointain. ⁽¹¹⁾

1.2.2 Rayonnements ultraviolets

Les rayons du soleil constituent la principale source d'UV. Il existe néanmoins d'autres sources d'UV, créées par les humains, utilisées pour l'industrie, le domaine médical ou à visée esthétique par exemple.

1.2.2.1 UV solaires

Trois types de rayons UV proviennent du rayonnement solaire, des plus courtes aux plus grandes longueurs d'ondes :

- Les UV de type C, avec une longueur d'onde située entre 100 et 280 nm. Ils sont particulièrement dangereux mais ils sont totalement absorbés par les couches hautes de l'atmosphère.
- Les UV de type B, avec une longueur d'onde située entre 280 et 320 nm. Seul un faible pourcentage de ces UV atteint le sol, le reste étant absorbé par la couche d'ozone. Ils sont arrêtés par le verre. Leur intensité peut augmenter au cours de la journée et varier suivant le pays, la latitude, l'heure par exemple. Même s'ils ne représentent qu'une petite partie des UV arrivant au sol, ils restent très dangereux pour la peau de l'homme.
- Les UV de type A, avec une longueur d'onde située entre 320 et 400 nm. Ils sont très peu absorbés par la couche d'ozone et représentent presque la totalité des UV arrivant au sol. Ils traversent le verre. Ils sont également dangereux pour l'homme, surtout en

association avec les UVB et les infrarouges, augmentant le risque de développement de cancer de la peau. ⁽⁸⁾

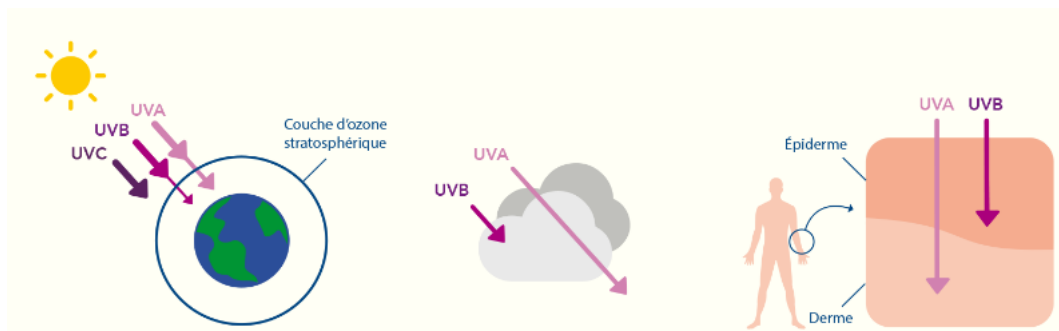


Figure 7 : Emission des rayons UV solaires sur la Terre, à travers les nuages et à travers l'épiderme et le derme de la peau. ⁽¹²⁾

1.2.2.2 Autres sources UV

D'autres sources que solaires, émettent des UV, comme les lampes à usage industriel ou médical et peuvent être source d'exposition. Par exemple :

- Les lampes germicides, utilisées dans le domaine médical, pharmaceutique et agroalimentaire pour la stérilisation. Elles émettent principalement des UVC et UVB.
- Les lampes actiniques, utilisées dans le domaine de l'imprimerie pour le séchage des encres. Elles émettent principalement des UVA et UVB.
- Les lampes à arc, utilisées pour les soudures. Elles émettent essentiellement des UVC. ⁽¹³⁾

Les lampes utilisées en photothérapie, traitement par la lumière permettant la reproduction artificielle du rayonnement solaire, émettent aussi des UVA ou des UVB. Elles sont utilisées dans le milieu médical, sous responsabilité d'un médecin, dans des maladies comme le psoriasis, la dermatite atopique ou le vitiligo par exemple, les UV permettant de réduire l'évolution de ces maladies. ⁽¹⁴⁾

Enfin, les UV artificiels sont également utilisés dans les cabines de bronzage, avec une émission d'un rayonnement riche en UVA. Une séance en cabine de bronzage, suivant l'intensité, représente une exposition de même durée que sur une plage très ensoleillée des tropiques et sans protection solaire. Du fait que le rayonnement de ces lampes soit pauvre en UVB et en infrarouge, l'utilisateur ne ressent pas de chaleur et n'a pas de coup de soleil après son exposition. Il peut donc alors penser que cette technique est inoffensive et lui permet de s'exposer de façon répétée. Cependant, l'exposition répétée aux cabines de bronzage et

l'accumulation avec les UV du rayonnement solaire augmentent considérablement le danger pour l'homme de développer un cancer de la peau. ⁽¹⁵⁾

1.2.3 Facteurs environnementaux

De par la position de la Terre par rapport au Soleil, l'intensité du rayonnement UV solaire peut varier. Elle dépend de plusieurs facteurs environnementaux :

- La hauteur du soleil : plus il est haut dans le ciel, plus le rayonnement UV est important. Cela varie en fonction de la saison et en fonction de l'heure de la journée. Par exemple, en été, le soleil atteint son maximum entre 12h et 16h.
- La latitude : au niveau de l'équateur, les rayons UV sont plus intenses. Ils ont une plus faible distance à parcourir à travers l'atmosphère et sont ainsi moins absorbés par cette dernière.
- La nébulosité : plus le ciel sera découvert, sans nuage, plus le rayonnement UV sera intense.
- L'altitude : plus l'altitude augmentera, plus les rayons UV seront importants, la couche d'atmosphère étant plus fine et filtrant moins les UV. Ces derniers augmenteront en intensité d'environ 10 à 12% tous les 1000 mètres d'altitude.
- La couche d'ozone : selon l'épaisseur de la couche, elle laissera passer une partie plus ou moins importante de rayons UV. Cette couche varie selon la période de l'année ou au cours d'une même journée. Elle s'amincit de plus en plus de par les activités humaines et les émissions dans l'atmosphère de produits chimiques par exemple.
- La réverbération au sol : selon le type de sol, la réflexion du rayonnement ne sera pas la même. Par exemple, la neige réfléchit jusqu'à 80% du rayonnement, tandis que le sable sec réfléchit environ 15% et l'écume des vagues environ 25%. ⁽¹⁶⁾

1.2.4 Indice universel de rayonnement solaire (IUV)

Cet indice est universel et permet d'exprimer l'intensité des rayons UV qui atteignent la Terre. Plus il est faible, moins les rayons UV sont importants. Plus il est élevé, plus il y aura de risque pour la peau et les yeux. Il a été mis en place en 1995 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Organisation Mondiale de la Météorologie (OMM) et le programme des Nations-Unies pour l'environnement afin de sensibiliser le grand public aux dangers des UV. L'index UV va de 1 à 12 et plus, il n'a pas de plafond. Plus sa valeur augmente, plus le rayonnement aux UV est important. ⁽¹⁷⁾

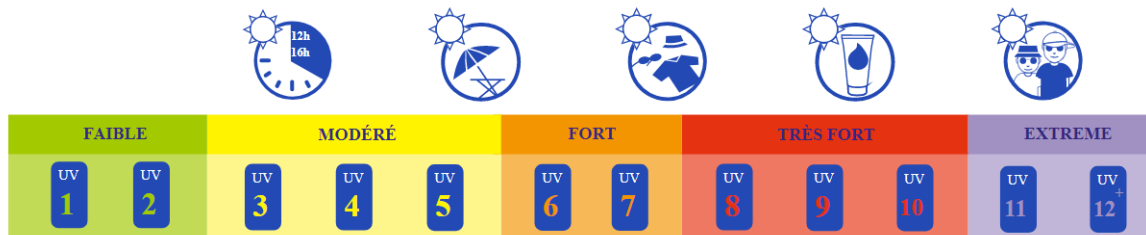


Figure 8 : Intensité de l'index UV. ⁽¹⁷⁾

Cet indice est communiqué par les bulletins météorologiques quotidiennement afin d'en informer la population. Il est valable pour une tranche horaire de trois à quatre heures centrée autour du midi solaire. La mesure de l'index se fait en tenant compte de la latitude, saison et heure de la journée, permettant de déterminer la hauteur du soleil dans le ciel ; elle se fait également en tenant compte de l'altitude et de la réverbération au sol. Selon l'épaisseur de la couverture nuageuse, le rayonnement UV qui passera à travers est plus ou moins important. ⁽⁸⁾

1.3 Conséquences du rayonnement UV sur la santé

L'exposition aux rayonnements UV peut provoquer des dommages sur les cellules exposées, comme celles de la peau. Ils sont également dangereux pour les yeux : leur protection par des lunettes de soleil adaptées est indispensable. Plus la longueur d'onde du rayonnement sera faible, plus le rayonnement sera nocif s'il atteint l'homme.

Cette exposition aux UV peut également être bénéfique dans certains cas comme pour la production de vitamine D par exemple. ⁽⁸⁾

1.3.1 Effets des UV sur la peau

La pénétration du rayonnement UV à travers la peau augmente avec la longueur d'onde. Ainsi, les UVA pénétreront la peau plus profondément que les UVC, de plus courte longueur d'onde. Les UVB (290 à 320 nm) traversent la peau jusqu'à l'épiderme, tandis que les UVA (320 à 400 nm) peuvent pénétrer plus profondément, jusqu'au derme. ⁽¹⁶⁾

Les rayons du soleil sur la peau engendrent des effets à 80% déclenchés par les UVB et 20% par les UVA. ⁽¹⁸⁾

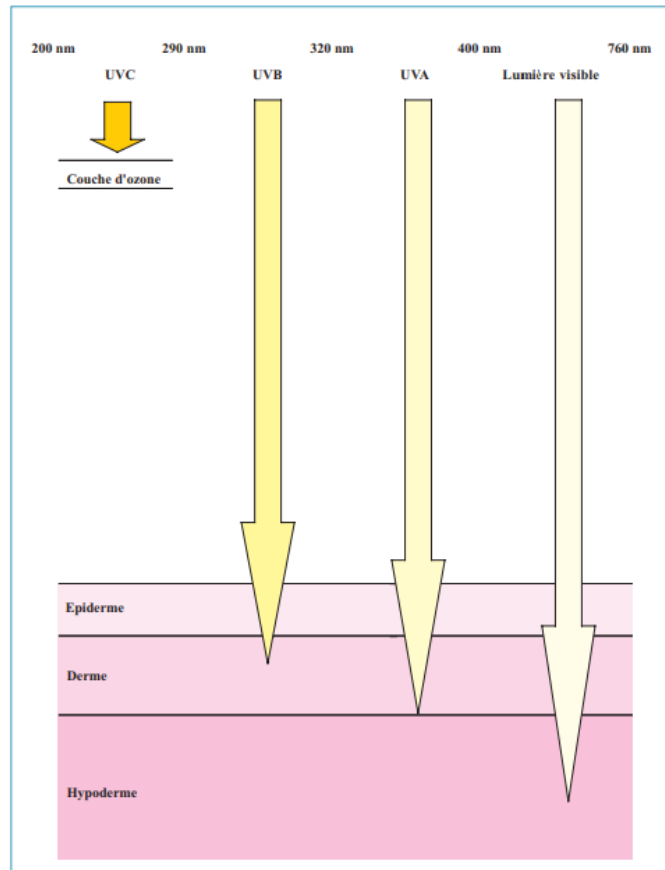


Figure 9 : Pénétration des rayons solaires. ⁽¹⁸⁾

1.3.1.1 Effets des UVA

Pour rappel, les UVA passent à travers les nuages et sont capables de traverser du verre. Ils pénètrent profondément le derme de la peau et sont responsables des dommages à long terme comme par exemple le vieillissement prématuré de la peau, l'immunosuppression, les effets sur l'ADN via la formation de radicaux libres.

Ils stimulent la mélanine présente dans les cellules épidermiques et permettent un bronzage qui apparait et disparaît rapidement. ⁽¹⁹⁾

1.3.1.2 Effets des UVB

Pour rappel, les UVB dépendent des conditions climatiques et de la position géographique. Ils ne sont pas capables de traverser le verre. Ils pénètrent moins profondément jusqu'à l'épiderme ou début du derme et sont responsables de dommages sur l'ADN et via la formation de radicaux libres. Ils sont la cause des coups de soleil et des dommages à long

terme sur la peau par les cancers cutanés. Les UVB ont une action plus direct sur l'ADN en induisant des cassures des brins de l'ADN. Lors d'une exposition aux UVB, il peut se former des photoproduits dimériques après action aux niveau des bases pyrimidiques. En effet, la thymine et la cytosine, sont des bases très réactives et une pyrimidine va créer une liaison covalentes avec une pyrimidine voisine, pour former un dimère.

Ils induisent une hausse de la prolifération des kératinocytes, entraînant une augmentation de leur nombre et de l'épaisseur de chaque couche de l'épiderme. Cela joue un rôle protecteur, favorisant le passage plus limité des UVB dans la peau. Ils entraînent également une augmentation des pigments de mélanine en stimulant la production de la mélanocyte. Cela permet à la peau de bronzer, ayant un rôle également protecteur pour cette dernière. ⁽¹⁹⁾ la mélanine absorbe plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée. Plus l'individu est bronzé, plus l'effet photoprotecteur sera intense.

Afin de calculer l'effet d'une dose de rayon UV sur la peau, la dose minimale érythémateuse ou DME est utilisée. Elle est exprimée en mJ/cm² ou J/cm² et correspond à la plus petite dose de rayonnement en UVB reçu par la peau donnant un érythème au minimum après 16 heures pour être maximal à 24 heures après l'exposition de la peau. L'érythème se formera plus ou moins vite suivant le type de peau, la longueur d'onde du rayonnement, la durée d'exposition, l'intensité des rayonnements. Les doses cumulatives annuelles de rayons UV, calculées grâce à la DEM et reçues par la peau, permettront de déterminer le risque cancérigène à long terme. ⁽¹⁸⁾

1.3.2 Effets bénéfiques

1.3.2.1 Synthèse de la vitamine D

En condition normale, en été, il suffit de s'exposer environ 15 à 20 minutes au soleil deux à trois fois par semaine pour avoir une production de vitamine D suffisante. Cette dernière joue un rôle important dans l'augmentation de l'absorption de calcium et de phosphore présents dans les aliments. Elle intervient dans le développement des os et la fonction immunitaire par exemple.

En hiver, en raison des conditions climatiques, les rayons nous atteignent moins. Nous avons également tendance à moins sortir ; nous sommes alors plus susceptible aux carences en vitamine D. Il faut faire attention aux personnes ayant la peau mate ou noire. Leur quantité de mélanine étant plus importante, celle-ci va absorber les UVB. Ainsi le seuil de déclenchement de la synthèse de vitamine D ne sera pas atteint. ⁽²⁰⁾

1.3.2.2 Bronzage, pigmentation de la peau

La pigmentation de la peau est issue de la synthèse de mélanine, produite par les mélanocytes se situant dans la couche basale de l'épiderme. Deux types de mélanines, comme vu précédemment, existent : la phéomélanine et l'eumélanine. Elles sont produites à partir de la tyrosine, sous l'effet de la tyrosinase.

La phéomélanine est un pigment jaune/rouge, retrouvé chez les personnes blondes ou rousses. Elle est très instable aux UV et entraîne la production de radicaux libres dégradant l'ADN. Il est donc fortement déconseillé à ces personnes de s'exposer au soleil, ce pigment n'entraînant pas de protection aux UV.

L'eumélanine est un pigment brun/noir qui est observé plutôt chez les personnes ayant une peau foncée. Elle absorbe l'énergie des rayons du soleil, jouant un rôle de protection.

La pigmentation de la peau est obtenue par l'effet des UVA, immédiat et court ; c'est l'effet bonne mine que nous avons après une exposition au soleil. Cet effet est lié à l'oxydation et à la polymérisation des chaînes de mélanine déjà existantes : c'est la photo oxydation. Cela n'entraînant pas d'effet sur la tyrosinase, aucune nouvelle synthèse de mélanine ne se fait sous l'action des UVA. Une redistribution des mélanosomes au niveau des kératinocytes s'effectue mais sans augmentation de la mélanogénèse.

La pigmentation de la peau est également obtenue par l'effet des UVB, à long terme cette fois ci et avec stimulation de la mélanogénèse. C'est un effet à retardement qui n'arrive que trois à quatre jours après une exposition consécutive, son intensité maximale pouvant être atteinte après une exposition limitée et progressive sur vingt jours. Ce bronzage permet de former comme un bouclier des cellules, une protection naturelle contre les UV. ⁽²⁰⁾

1.3.2.3 Autres effets bénéfiques

D'autres effets bénéfiques interviennent :

- L'amélioration du moral : souvent, en hiver, quand la luminosité manque, des dépressions dites « saisonnières » peuvent se manifester. En effet, c'est la luminosité qui contrôle la production d'hormone hypophysaire, variant ainsi selon les saisons. Plus l'exposition à la lumière sera importante, plus le moral sera bon.
- La puvathérapie : sur des pathologies comme le psoriasis par exemple, cette thérapie qui vise à exposer le patient à des rayons UVA est utilisée, afin de bénéficier de l'effet immunomodulateur des rayons UV pour diminuer la maladie.

- L'effet calorique : le rayonnement solaire génère de la chaleur provenant des rayons infrarouge, nous procurant une sensation de bien-être. Ces rayons, allant jusqu'aux zones vascularisées de la peau, provoquent une vasodilatation contribuant à l'augmentation de la température cutanée. ⁽²⁰⁾

1.3.3 Effets néfastes à court terme

Les effets néfastes à court terme en lien avec le soleil sont nombreux. Le plus souvent, un coup de soleil, une insolation sont retrouvés rapidement chez l'individu. L'allergie au soleil peut apparaître avec la lucite estivale bénigne, considérée comme la plus fréquente des lucites.

1.3.3.1 Erythème actinique ou coup de soleil

Le coup de soleil correspond à un dommage de la peau sous l'action des rayonnements UV, selon leur intensité et la durée de l'exposition. Il est majoritairement causé par les UVB provoquant une altération de l'ADN, par action directe sur la membrane cellulaire des kératinocytes. Cela induit une réaction inflammatoire de la peau à l'origine de la rougeur, de l'œdème et de la douleur. Il apparaît quelques heures après l'exposition. Son intensité varie selon le type de peau, la durée et la quantité d'UV reçue. ⁽¹⁹⁾

1.3.3.2 Insolation ou coup de chaleur

L'insolation peut survenir très vite, surtout chez les jeunes enfants et les nourrissons, ces derniers n'ayant pas un système de thermorégulation encore assez mature. Elle se manifeste lors d'un arrêt total du système de thermo-refroidissement du corps. Il faut réagir vite, par une éviction solaire. Elle fait suite à une exposition prolongée aux rayons UV sur la tête, la nuque avec une température extérieure importante. Les premières manifestations sont : maux de tête, vertiges, vomissements. L'insolation peut entraîner des conséquences neurologiques comme une perte de connaissance. ⁽¹⁹⁾

1.3.3.3 Immunosuppression

L'efficacité du système immunitaire semble réduite par les UVB, notamment chez les personnes sensibles à la formation d'herpès labial. Après une exposition au soleil, les personnes sujettes à l'herpès peuvent voir une apparition récurrente de bouton de fièvre. ⁽¹⁹⁾

1.3.3.4 Lucite

La lucite estivale bénigne est une allergie au soleil fréquente. Les symptômes apparaissent sous forme de petits boutons, plaques rouges surtout au niveau des zones exposées au soleil (bras, décolleté, mains). Il peut y avoir des démangeaisons. ⁽²⁰⁾

1.3.4 Effets néfastes à long terme

1.3.4.1 Photo-vieillissement de la peau ou héliodermie

Le photo-vieillissement correspond au vieillissement lié au rayonnement solaire. Il peut être lié aux UVB, atteignant l'épiderme et provoquant l'apparition de taches pigmentaires surtout au niveau des mains et du visage. ⁽²⁰⁾

Il peut également être lié aux UVA, pénétrant plus profondément pour atteindre le derme. C'est la conséquence des radicaux libres, molécules hyper-réactives et instables qui vont chercher à se stabiliser grâce aux molécules qui l'entourent. Ces radicaux vont affecter l'ADN, créant des dommages. Les systèmes de réparation étant débordés, des dommages irréversibles sur l'ADN peuvent apparaître, entraînant sur les cellules touchées comme une sénescence prématurée. D'autre part, les UVA touchent également le collagène, l'élastine de la peau, provoquant les rides profondes. (16) Ces UVA sont fortement émis par les cabines de bronzage. Ainsi, plus l'exposition aux rayonnements UV du soleil ou des cabines UV est répété, plus cet effet de vieillissement de la peau sera marqué. ⁽²⁰⁾

1.3.4.2 Photo-carcinogénèse ou cancer cutané

Il existe plusieurs types de cancer cutané :

- La kératose actinique : ce sont des lésions pré-cancéreuses pouvant évoluer en cancer. L'apparition de ces lésions constitue un marqueur de risque de cancer cutané, c'est le premier stade du cancer cutané. Elles apparaissent surtout sur les zones exposées aux rayonnements UV (mains, dos, visage, crâne chauve) et sont sous forme de petites croûtes rouges, squameuses et un peu suintantes. Elles disparaissent par cryothérapie, laser ou chimiothérapie locale. A partir du moment où une lésion apparaît, il faudra surveiller de près que cela ne s'étende pas et contrôler son exposition aux rayons UV.

- Le carcinome, il peut être de deux types :
 - Basocellulaire, le plus courant et le moins agressif. Il survient généralement après 40 ans. Souvent, il ne nécessite qu'une chirurgie de la zone endommagée et parfois avec de la radiothérapie associée.
 - Spinocellulaire, il est plus agressif et il a un potentiel métastatique plus fort. Il apparaît surtout après 70 ans et doit être traité rapidement.
- Le mélanome : c'est le type de lésions cancéreuses le plus dangereux. C'est une tumeur maligne qui touche les mélanocytes avec un pouvoir de métastases élevé.

Pour reconnaître des cellules cancéreuses, la méthode l'ABCDE peut être utilisée pour s'auto-évaluer :

- ❖ **A** pour asymétrie du grain de beauté ou de la tache
- ❖ **B** pour bords irréguliers, non délimités par rapport à la peau environnante
- ❖ **C** pour couleur non homogène, si nous remarquons qu'il est de plusieurs couleurs
- ❖ **D** pour diamètre, s'il est supérieur à six millimètres
- ❖ **E** pour évolution, il faut être vigilant lorsqu'un grain de beauté ou une tache grossit très vite, s'il y a un changement de couleur ou une étendue non délimitée. ⁽²⁰⁾



Figure 10 : Critères de la règle ABCDE. ⁽²¹⁾

PARTIE 2 : MEDICAMENTS PHOTSENSIBILISANTS :

GENERALITES ET ZOOM SUR UNE CLASSE DE

MEDICAMENTS PHOTSENSIBILISANTS

2.1 Photosensibilisation

2.1.1 Généralités

La photosensibilisation se définit comme une réaction anormale de la peau qui provient de l'interaction entre une exposition solaire et une molécule nommée « photosensibilisateurs » ou chromophores anormaux. Les réactions de photosensibilisation peuvent donc être d'origine endogène (porphyrines...) ou exogène (médicaments, cosmétiques...). Dans la photosensibilisation médicamenteuse, la réaction est liée à un médicament « photosensibilisant », qui se comporte donc comme un chromophore. Le médicament « photosensibilisant » va avoir une action au niveau de la peau après une application locale mais aussi par voie d'exposition systémique.

La réaction de photosensibilisation peut atteindre tous les individus, quel que soit l'âge, le sexe ou les origines ethniques. ⁽¹³⁾

Deux types de réactions de photosensibilisation existent : la phototoxicité et la photoallergie.

2.1.1.1 Notion de chromophore

La peau de chaque individu est constituée de molécules capables d'absorber les rayons UV, ce sont les chromophores, molécules à doubles liaisons conjuguées, capables d'absorber les photons du rayonnement UV à des longueurs d'ondes précises. Cette absorption conduit à un changement d'état des atomes qui deviennent excités et instables. Pour revenir à un état stable, non excités, différents mécanismes peuvent se produire, induisant souvent la formation d'espèces réactives de l'oxygène comme le peroxyde d'hydrogène, l'anion superoxyde, oxygène singulet par exemple.

Les chromophores présents de manière normale dans la peau sont :

- L'ADN : la cible la plus fréquente, réagissant principalement avec les UVA.
- L'acide urocanique

- Les protéines
- La mélanine et les filaments de kératine ont un rôle photoprotecteur grâce à leurs propriétés d'absorption et de réflexion des photons qui arrivent sur la peau.
- Les lysosomes ⁽¹³⁾

2.1.1.2 Mécanisme de photosensibilisation

Le mécanisme de photosensibilisation s'active par l'absorption d'un photon à une longueur d'onde précise, par les chromophores. Les réactions photochimiques sont directes quand il y a absorption d'un photon entraînant une modification structurale d'un chromophore présent dans la peau. Cela conduit à la synthèse de photo produits stables ou à la liaison du chromophore de manière stable avec une autre molécule.

La majorité des réactions de photosensibilisation se fera de manière exogène, par contact de plantes, produits chimiques par exemple. Elles peuvent être dues également à un médicament : c'est le sujet qui nous intéressera ici et dont nous parlerons, par contact avec un topique ou par voie systémique par prise d'un médicament per os ou injectable.

Un agent photosensibilisant ne pourra induire une photosensibilisation que s'il réunit les conditions suivantes :

- Il peut absorber la lumière des longueurs d'ondes entre 290 et 700 nm.
- Après absorption d'un photon, il produit une espèce réactive.
- Il est suffisamment distribué dans les tissus photo exposés comme la peau et les yeux.

Deux types de réactions photosensibilisantes surviennent : la phototoxicité et la photoallergie. Ces deux réactions, par absorption de l'énergie d'un photon, entraînent la production d'un phototoxique ou d'un photoallergène. Les caractéristiques de ces deux réactions de photosensibilisation sont différentes en raison de leur mécanisme, leur survenue ou encore leurs symptômes. ⁽²²⁾

2.1.2 Phototoxicité

2.1.2.1 Généralités

La réaction phototoxique est due aux propriétés physico-chimiques de l'agent photosensibilisant. Elle peut se produire chez n'importe quel individu sans prédisposition, si la

quantité d'agent photosensibilisant contenu dans la peau est suffisante pour entraîner une réaction avec le soleil.

Une réaction rapide peut être observée, de quelques minutes à quelques heures avec une forte intensité. Elle peut apparaître directement après le premier contact avec un agent photosensibilisant. Une éruption cutanée limitée aux zones d'exposition au soleil peut être observée si le photosensibilisant a été introduit par voie systémique. Cette éruption est limitée à la zone de contact s'il s'agit d'un photosensibilisant topique par exemple.

Les aspects cliniques principaux sont :

- Picotement, brûlure avec érythème immédiat
- Coup de soleil exagéré
- Erythème tardif et hyperpigmentation
- Augmentation de la fragilité cutanée avec bulles post-traumatiques (pseudoporphyrie)

Les symptômes retrouvés sont semblables à des douleurs ou des brûlures.

L'ampleur de la phototoxicité dépend de l'intensité d'exposition au soleil et de la quantité de photosensibilisant ingéré ou appliqué sur la peau. ⁽¹³⁾



Figure 11 : Réaction de phototoxicité d'origine médicamenteuse. ⁽²³⁾

2.1.2.2 Mécanisme d'action

Le schéma ci-dessous montre qu'un médicament photosensibilisant, au contact des rayons à des longueurs d'ondes précises, absorbe un photon induisant une énergie permettant le passage du médicament d'un état fondamental D_0 à un état excité D_1 d'énergie supérieure, un électron de valence s'étant déplacé vers la zone d'énergie disponible. Des croisements inter-systèmes peuvent se produire à l'état excité passant à un triplet excité en D_3 . Une plus

grande probabilité d'interactions avec les molécules voisines est alors possible entraînant des transferts d'énergie, par rapport au stade D_1 (nanosecondes), car la molécule peut rester au stade D_3 quelques microsecondes ou millisecondes.

Il existe deux voies photochimiques majeures, impliquant soit un état de triplet excité, soit des radicaux libres. Ces derniers sont dérivés du médicament photosensibilisant à l'état excité par photoionisation ou par dissociation de liaison par clivage direct de la liaison covalente la moins stable de la molécule.

Les changements moléculaires vont induire des dégâts sur les composants cellulaires, provoquant des modifications des membranes cytoplasmiques et lysosomiales des kératinocytes de l'épiderme. Un relargage de cytokines pro-inflammatoires comme le Tumor Necrosis Factor α ou $TNF\alpha$ se produit, induisant une inflammation ; la réponse cutanée phototoxique se produit, laissant place à des symptômes semblables à ceux d'un coup de soleil. ⁽²²⁾

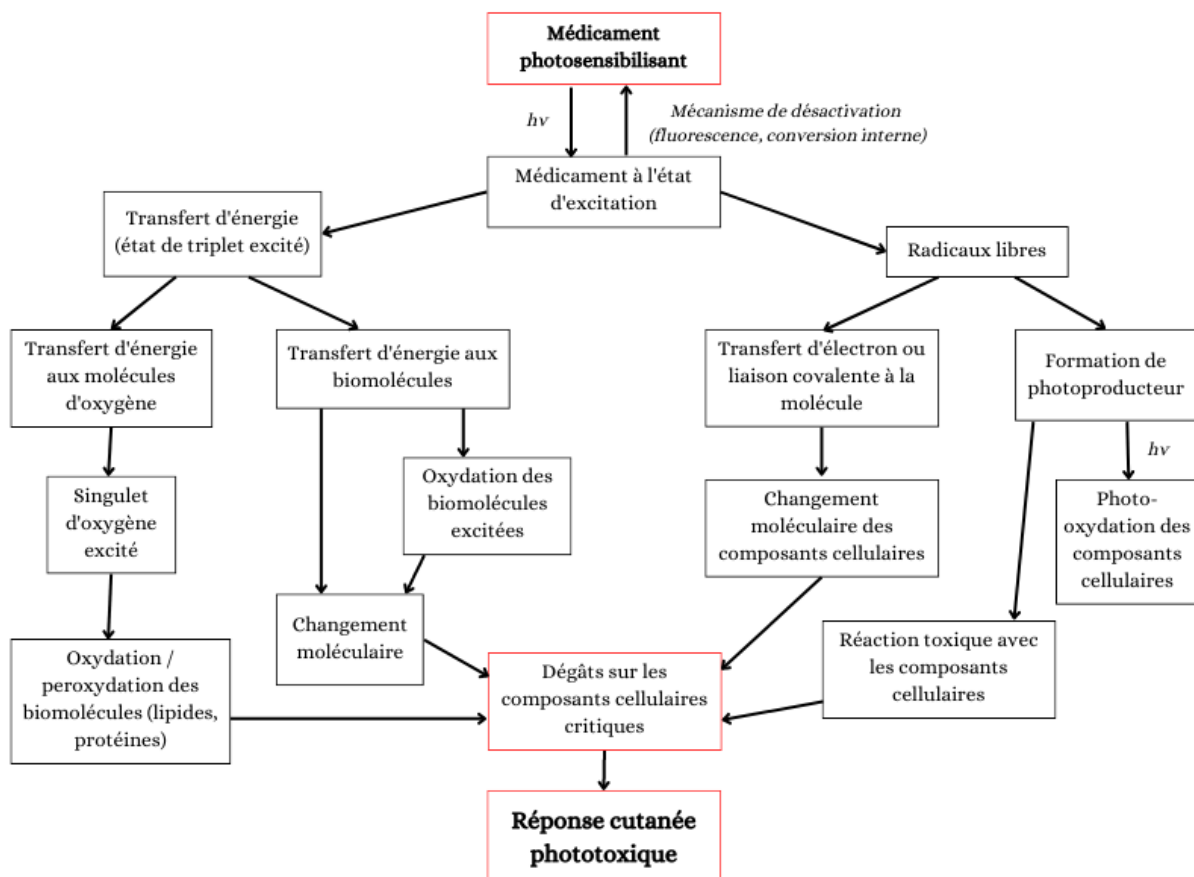


Figure 12 : Schéma des différentes voies du mécanisme de réaction phototoxique. ⁽²²⁾

Une propriété essentielle d'un médicament photosensibilisant est son spectre d'absorption et l'étendue du chevauchement de ce dernier avec le spectre de la lumière solaire. ⁽²²⁾

2.1.3 Photoallergie

2.1.3.1 Généralités

La réaction photoallergique est d'origine immunologique : elle ne concerne qu'un certain nombre d'individus prédisposés. Elle est due à une hypersensibilité retardée et se déroule en deux phases : la phase de sensibilisation et la phase de déclenchement.

Elle peut se déclencher pour des doses faibles d'expositions aux rayons UV et aux agents photosensibilisants. L'apparition se fait sous 24 à 48 heures. Son évolution est lente avec une augmentation progressive des lésions, pour des individus ayant déjà subi une préexposition à l'allergène. Les zones touchées peuvent être exposées aux UV ou non. Des lésions sont retrouvées sous forme d'eczéma le plus couramment, d'urticaire mais aussi sous forme d'éruption lichénoïde avec présence de papules violines. Le principal symptôme est le prurit.

L'intensité de la réaction ne dépend pas de la concentration en agent photosensibilisant et en quantité de rayons UV.

À chaque nouvelle exposition à l'agent photosensibilisant responsable de la réaction de photoallergie, cette dernière devient de plus en plus intense et grave avec un seuil de déclenchement plus faible à nouvelle exposition. ⁽¹³⁾



Figure 13 : Réaction photoallergique d'origine médicamenteuse. ⁽²⁴⁾

2.1.3.2 Mécanisme d'action

La réaction photoallergique se déroule en deux phases : la phase de sensibilisation et la phase de déclenchement.

La phase de sensibilisation a lieu au niveau de l'épiderme. Sous l'action de la lumière, l'agent photosensibilisant, un médicament par exemple, se transforme en haptène (petite molécule qui associée à une molécule de transport comme une protéine par exemple forme un antigène capable d'induire une réponse immunitaire). Ce dernier va ici se fixer à une protéine de la couche granuleuse de l'épiderme et la dénaturer. L'haptène devient alors un antigène complet. Reconnu comme étranger pour le corps, il est transporté par les cellules de Langerhans au niveau du derme afin d'être présenté aux lymphocytes T naïfs pour les activer.

L'antigène est également transporté au niveau du ganglion lymphatique le plus proche de la zone cutanée présentant l'exposition à l'agent photosensibilisant. A ce niveau, des lymphocytes T mémoires apparaissent, porteurs de récepteurs membranaires spécifiques pour l'agent photosensibilisant en cause.

La phase de déclenchement a lieu lors d'un nouveau contact avec l'agent photosensibilisant. Ce dernier, une fois transformé en haptène et lié à une protéine, va former un antigène. Celui-ci est transporté par les cellules de Langerhans qui vont le présenter aux lymphocytes T mémoires déclenchant une réaction immunitaire. Cette réaction met 24 à 48h à donner les premiers signes cliniques de type urticaire ou eczéma. ⁽²⁵⁾

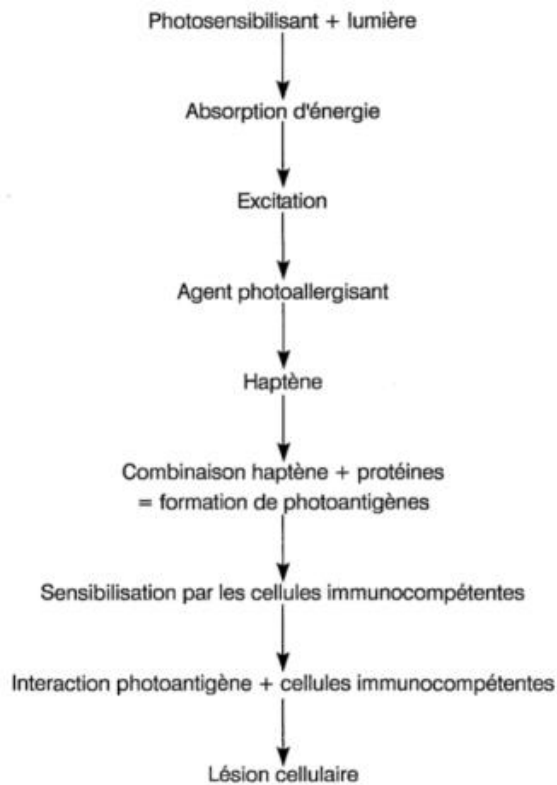


Figure 14 : Schéma du mécanisme d'action de la réaction photoallergique. ⁽²⁶⁾

La phototoxicité et la photoallergie sont deux réactions différentes, leur aspect commun est que le déclenchement de leur réaction se fait par une exposition au soleil.

Tableau 1 : Différences entre phototoxicité et photoallergie. ⁽¹³⁾⁽²⁷⁾

	PHOTOTOXICITE	PHOTOALLERGIE
Origine	Physico-chimique	Immunologique
Prédisposition	Non	Oui
Dose-dépendante	Oui	Non
Zones concernées	Seulement les zones exposées	Zones exposées et non exposées
Signes cliniques	Comme un coup de soleil	Eczéma, urticaire, éruption lichénoïde
Délais d'apparition	Rapide, quelques minutes à quelques heures	Lent, 24 à 48h voire plus
Evolution	Disparition si arrêt de l'agent photosensibilisant	Aggravation à chaque réintroduction

Dès l'apparition d'une réaction de photosensibilisation, il faut essayer d'en chercher la cause. Si un médicament en est le responsable, son arrêt va être conseillé. S'il est indispensable au patient, une éviction solaire ou une diminution des doses du médicament en question seront mises en place. En cas de photoallergie, des antihistaminiques pourront être utilisés. ⁽²⁸⁾

2.2 Listes des médicaments photosensibilisants (hors médicaments cardiovasculaires)

2.2.1 Différentes classes de médicaments photosensibilisants par voie systémique (liste non exhaustive)

Tableau 2 : Médicaments photosensibilisants par voie orale. ⁽²⁹⁾

CLASSES THERAPEUTIQUES	SOUS CLASSES THERAPEUTIQUES	MOLECULES
SYSTEME NERVEUX	<i>Antipsychotiques</i>	Chlorpromazine (LARGACTIL®), Cyamémazine (TERCIAN®), Halopéridol (HALDOL®)
	<i>Anxiolytiques</i>	Alprazolam (XANAX®), Clorazépate dipotassique (TRANXENE®)
	<i>Antidépresseurs</i>	Amitriptyline (LAROXYL®), Fluoxétine (PROZAC®), Clomipramine (ANAFRANIL®), Paroxétine (DEROXAT®), Sertraline (ZOLOFT®), Fluvoxamine (FLOXYFRAL®), Citalopram (SEROPRAM®)
	<i>Antiépileptiques</i>	Carbamazépine (TEGRETOL®), Phénobarbital (GARDENAL®), Clobazam (URBANYL®), Lamotrigine (LAMICTAL®), Oxcarbazépine (TRILEPTAL®)
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)		Naproxène (APRANAX®), Kétoprofène (BIPROFENID®), Ibuprofène (ANTARENE®), Piroxicam (BREXIN®), Méloxicam (MOBIC®), Diclofénac (VOLTARENE®), Acide ménéfamique (PONSTYL®), Célécoxib (CELEBREX®)

ANTIBIOTIQUES	<i>Fluoroquinolones</i>	Norfloxacine, Ciprofloxacine (CIFLOX®), Ofloxacine (OFLOCET®), Lévofloxacine (TAVANIC®)
	<i>Tétracycline</i>	Doxycycline (DOXYLIS®)
	<i>Sulfamides</i>	Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (BACTRIM FORTE®),
	<i>Aminosides</i>	Gentamicine (GENTAMICINE®)
	<i>Dérivés du nitrofurane</i>	Nitrofurantoïne (FURADANTINE®)
ANTI-DIABÉTIQUES	<i>Sulfamides hypoglycémiantes</i>	Glibenclamide (DAONIL®), Glimépiride (AMAREL®)
HYPOCHOLESTÉROLÉMIANTS	<i>Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (statines)</i>	Fluvastatine (LESCOL), Simvastatine (ZOCOR®), Atorvastatine (TAHOR®)
	<i>Fibrates</i>	Fénofibrate (FEGENOR®)
ANTI-ULCÉREUX	<i>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)</i>	Oméprazole (MOPRAL®), Esoméprazole (INEXIUM®), Lansoprazole (OGAST®), Pantoprazole (INIPOMP®), Rabéprazole (PARIET®)
ANTI-CANCÉREUX	Fluorouracile (5-FU), Vinblastine, Taxanes, Doxorubicine, Imatinib (GLIVEC®), Erlotinib (TARCEVA®), Méthotrexate (IMETH®)	
ANTI-PALUDÉENS	Hydroxychloroquine (PLAQUENIL®), Quinine (QUINIMAX®), Méfloquine (LARIAM®)	
ANTI-ALLERGIQUES	Diphénhydramine (NAUTAMINE®), Méquitazine (PRIMALAN®)	
ANTI-ACNÉIQUES	Isotrétinoïne (CURACNE®)	
ANTI-INFLAMMATOIRES INTESTINAUX	<i>Acide aminosalicylique et analogues</i>	Mésalazine (FIVASA®)
IMMUNOSUPPRESSEURS	<i>Antimétabolites</i>	Azathioprine (IMUREL®)
	<i>Autres immunosuppresseurs</i>	Pirfenidone (ESBRIET®)
ANTIVIRAL	<i>Inhibiteurs de la transcriptase reverse non nucléosidiques</i>	Efavirenz

Le mécanisme de photosensibilisation a lieu au contact des rayons UV. C'est par modification de la structure moléculaire du médicament qu'un enchainement de réactions a lieu, produisant à terme une réaction phototoxique. Suivant les classes de médicaments, différents exemples peuvent être cités.

Les médicaments comportant un groupement chlore (Cl-) comme la chlorpromazine par exemple, subissent au contact des UV une photodéchloration induisant une formation de radicaux libres.

Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène, le naproxène et le kétoprofène possèdent tous un groupement acide 2-arylpropionique. Ce dernier subit une photo décarboxylation suite à l'exposition aux rayons UV, permettant la formation de radicaux libres. Ces derniers agissent sur la membrane des cellules lipidiques et sur les protéines, provoquant des perturbations cellulaires ainsi qu'un stress oxydatif sur les cellules touchées.

(22)

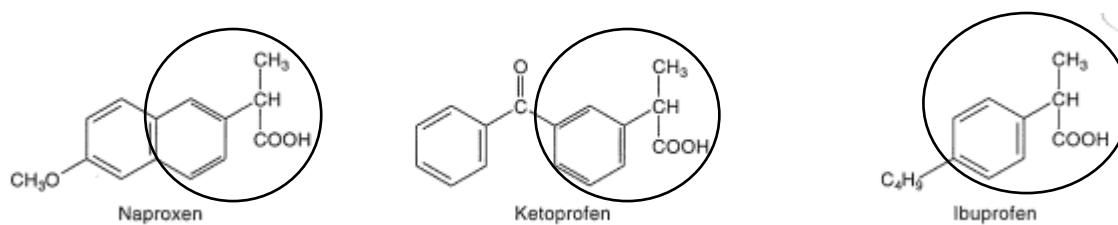


Figure 15 : Structure moléculaire de trois AINS (naproxène, kétoprofène et ibuprofène) et de leur groupement acide 2-arylpropionique (entouré). (22)

Chez les antibiotiques, la photosensibilisation fait partie des effets indésirables des fluoroquinolones notamment. Le mécanisme de photosensibilisation est induit par la perte du groupement fluor F-, par défluorination, produisant des radicaux libres qui vont ensuite dégrader les constituants des cellules. (22)

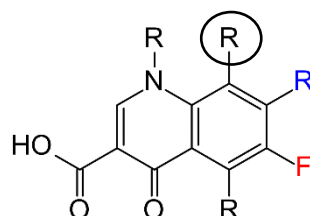


Figure 16 : Structure moléculaire de base d'une fluoroquinolone et son groupement variable en position 8 (entouré). (30)

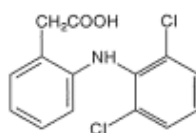
Suivant le groupement se trouvant en position 8 (R entouré de la figure 17), la phototoxicité de la molécule sera plus ou moins importante. Ainsi, si un atome de fluor ou un atome de chlore se trouve en position 8, la phototoxicité sera plus importante qu'avec un hydrogène ou un groupement méthoxyle O-CH₃. Nous constatons donc à partir de quelques fluoroquinolones que la ciprofloxacine a une phototoxicité plus importante que la lévofloxacine ou l'ofloxacine. ⁽²²⁾

2.2.2 Différents médicaments photosensibilisants topiques (liste non exhaustive)

Tableau 3 : Médicaments photosensibilisants utilisés par voie topique. ⁽²²⁾⁽²⁹⁾

CLASSES THERAPEUTIQUES	MOLECULES
AINS	Kétoprofène (KETUM) [®] , diclofénac (VOLTARENE [®] , FLECTOR [®])
Anti acnéiques	Peroxyde de benzoyle (CUTACNYL [®] , CURASPOT [®])
Rétinoïdes	Adapalène (DIFFERINE [®])
Antiviral	Aciclovir (ACTIVIR [®])
Anticancéreux (antimitotiques locaux)	Fluorouracil (5-FU) (EFUDIX [®])

Le diclofénac appartient aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il possède un groupement acide acétique ainsi que des groupements chlore Cl-. L'action des rayons UV sur le diclofénac entraîne une photodéchloration, induisant la fermeture du cycle, formant ainsi un acide carbazole-1-acétique. Cela provoque la formation de radicaux libres, ainsi que la réaction phototoxique. ⁽²²⁾



Diclofenac

Figure 17 : Structure moléculaire du diclofénac. ⁽²²⁾

2.2.3 Etiquetage

Les médicaments photosensibilisants possèdent sur leur emballage carton un pictogramme dédié à prévenir le patient du risque de réaction de photosensibilisation. Il se présente sous la forme d'un triangle rouge contenant un soleil masqué d'un nuage. Ce pictogramme se retrouve pour les médicaments les plus photosensibilisants comme le KETUM® par exemple ; la notice du médicament en question mentionne également ce risque accru de photosensibilisation. Pour d'autres médicaments, l'effet photosensibilisant est mentionné dans les catégories « mises en garde » ou « effets indésirables » de la notice. ⁽²⁷⁾



Figure 18 : Pictogramme indiquant qu'un médicament est photosensibilisant. ⁽²⁷⁾

2.2.4 Déclaration d'une photosensibilisation au centre régional de pharmacovigilance (CRPV)

La déclaration d'un effet indésirable est une obligation légale pour les professionnels de santé selon l'article L5121-25 du Code de la Santé Publique, depuis la loi du 29 décembre 2011 : « *Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 dont ils ont connaissance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés au même article L. 5121-1 dont ils ont connaissance.* » ⁽³¹⁾

Pour ces professionnels de santé, quel que soit le contexte d'apparition de l'effet indésirable ou le mode d'exercice, la déclaration de l'effet indésirable suspecté est obligatoire.

Le signalement peut s'effectuer via le site du gouvernement www.signalement.social-sante.gouv.fr, il sera transmis ensuite au centre régional de pharmacovigilance concerné. Il peut aussi s'effectuer via un formulaire Cerfa n°10011*07 disponible sur site de l'ANSM (Annexe 1) à transmettre directement au CRPV concerné. ⁽³²⁾

Il existe 30 centres de pharmacovigilance en France, répartis de façon homogène (Annexe 2). ⁽³³⁾

2.3 Zoom sur une catégorie de médicaments photosensibilisants : les médicaments cardiovasculaires (liste non exhaustive)

Les médicaments cardiovasculaires sont plus rarement décrits comme photosensibilisants. La photosensibilisation de ces médicaments ne représente pas un effet indésirable très fréquent. Cependant, les médicaments de cette catégorie sont délivrés et pris quotidiennement par des patients. Il est donc important de pouvoir identifier les molécules ayant déjà fait l'objet de déclaration de photosensibilisation afin de pouvoir informer au mieux le patient.

Des molécules photosensibilisantes sont retrouvées dans différentes classes de médicaments cardiovasculaires : les antiarythmiques, les antihypertenseurs centraux, les bêtabloquants, les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA).

2.3.1 Les antiarythmiques

Dans cette classe, l'amiodarone (CORDARORE®) et l'hydroquinidine (SERECOR®) sont concernés.

L'amiodarone est un antiarythmique de classe III, principalement utilisé en traitement de la fibrillation auriculaire. Dans sa notice, il est mentionné en mise en garde de ne pas s'exposer directement au soleil ou aux rayonnements UV lors de la prise de ce médicament. La notice rapporte également une fréquence élevée pour l'apparition de photosensibilisation due à l'amiodarone, conseillant de ne pas s'exposer aux rayons UV pendant toute la durée du traitement. De plus, il est nécessaire de savoir que c'est un médicament qui a une très longue durée de demi-vie, allant de 20 à 100 jours selon les individus. Cela est à prendre en considération afin de mettre en garde le patient à la suite d'un arrêt de traitement pour de ne pas s'exposer aux rayons UV pendant cette période post traitement. ⁽³⁴⁾

L'amiodarone est métabolisée au niveau du foie, par N-déséthylation par le cytochrome P450 en un métabolite actif le déséthylamiodarone. Ce dernier provoque une diminution de moitié de la dose minimale érythémateuse dans les rayons UVA (320 à 400 nm). La dose minimale érythémateuse correspond à la plus petite quantité de lumière, en joule par centimètre, entraînant la formation d'un érythème de la zone exposée.

Le mécanisme d'action de photosensibilisation de l'amiodarone semble être lié à la formation de métabolites actifs par les rayons UV, tels que des radicaux libres qui vont aller détruire les membranes cellulaires, induisant la réaction de photosensibilisation. ⁽³⁵⁾

2.3.2 Les antihypertenseurs centraux

Dans cette classe, la rilménidine (HYPERIUM®), utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle est une molécule photosensibilisante.

2.3.3 Les bêtabloquants

Les médicaments concerné sont le propranolol (AVLOCARDYL®) et l'aténolol (TENORMINE®) utilisés dans le traitement de différentes maladies comme l'hypertension artérielle, l'angine de poitrine, les arythmies.

2.3.4 Les diurétiques

Dans cette classe, l'hydrochlorothiazide (ESIDREX®), le furosémide (LASILIX®), l'indapamide (FLUDEX®) ainsi que la spironolactone (ALDACTONE®) sont photosensibilisants. Chacune de ces molécules est un diurétique mais avec des fonctions différentes. Le médicament le plus photosensibilisant de la classe est l'hydrochlorothiazide.

L'hydrochlorothiazide est utilisé dans le traitement des œdèmes d'origines cardiaque ou rénale. C'est un diurétique thiazidique qui agit principalement au niveau du tubule distal du rein en inhibant la réabsorption du chlorure de sodium.

Sa notice mentionne une photosensibilisation comme effet indésirable, à fréquence rare. Des mises en gardes spéciales parlent des cas rapportés de photosensibilisation lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Elles mettent en évidence également un risque accru de cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire ou épidermoïde) lors d'une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide. La photosensibilisation due à l'hydrochlorothiazide pourrait constituer un mécanisme possible du cancer de la peau non mélanome. ⁽³⁶⁾

L'hydrochlorothiazide possède une structure proche des sulfamides, ainsi qu'un groupement chlore. Lors du contact avec les rayons UV, une dissociation de la liaison avec le chlore se fait permettant la libération du groupement HCl. Le mécanisme ne semble pas complètement clair. La réaction de déchloration doit induire la formation de radicaux libres agissant ensuite au niveau des lipides membranaires ainsi que de l'ADN de la cellule. Cela provoque la réaction de photosensibilisation. ⁽²²⁾

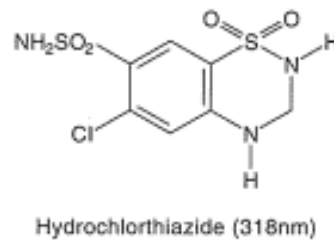


Figure 19 : Structure moléculaire de l'hydrochlorothiazide. ⁽²²⁾

La molécule amiloride/hydrochlorothiazide (MODURETIC®) est utilisée en traitement des œdèmes d'origine cardiaque. L'amiloride est un diurétique épargneur potassique qui agit dans le tubule contourné distal du néphron provoquant une augmentation de l'excrétion de sodium et une diminution de l'excrétion du potassium et de l'hydrogène. Cette molécule possède les mêmes caractéristiques que l'hydrochlorothiazide, présentant un risque accru de cancer de la peau non mélanome ainsi que des réactions de photosensibilisation indiquées comme peu fréquente dans les effets indésirables rapportés. ⁽³⁷⁾

Le furosémide est un diurétique de l'anse utilisé en traitement des œdèmes d'origines cardiaque ou rénale. Il agit notamment au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé où il inhibe la réabsorption du chlore et du sodium.

Sa notice indique dans les mises en gardes spéciales, des cas rapportés de photosensibilisation. Une mention de la photosensibilité peu fréquente est également apportée dans la partie des effets indésirables. ⁽³⁸⁾

La photosensibilisation est induite par le groupement chlore qui va réagir avec les rayons UV, entraînant la formation d'espèces radicalaires. ⁽²²⁾

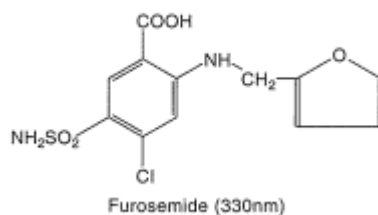


Figure 20 : Structure moléculaire du furosémide. ⁽²²⁾

L'indapamide est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle. C'est un diurétique du segment cortical de dilution. C'est un dérivé sulfamidé possédant un noyau *indol*. Sur le plan pharmacologique, il s'apparente aux diurétiques thiazidiques. Il inhibe la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution et augmente l'excrétion urinaire du sodium et du chlore.

Sa notice mentionne une mise en garde spéciale avec des cas de photosensibilisation rapportés chez les diurétiques thiazidiques et apparentés. La fréquence de l'effet indésirable est considérée comme indéterminée. ⁽³⁹⁾

Comme pour les diurétiques thiazidiques, c'est le groupement chlore Cl- de la molécule qui subit une déchloration à la suite d'une réaction avec les rayons UV. Cela entraîne une instabilité de la molécule induisant la formation de radicaux libres qui agissent ensuite sur la cellule et provoquent la réaction de photosensibilisation. ⁽²²⁾

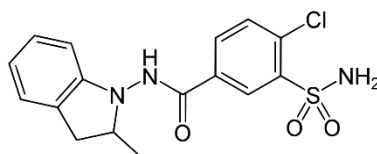


Figure 21 : Structure moléculaire de l'indapamide. ⁽⁴⁰⁾

La spironolactone est un diurétique épargneur potassique. Cette molécule est utilisée dans le traitement de l'hyperaldostéronisme. Cela correspond à une sécrétion excessive d'aldostérone par les glandes surrénales et entraîne une rétention hydrique ainsi qu'une augmentation de la tension artérielle.

2.3.5 Les inhibiteurs calciques

Dans cette classe l'amlodipine (AMLOR®), le diltiazem (MONO TILDIEM®) et la nifédipine (ALDALATE®) sont des molécules photosensibilisantes.

L'amlodipine est utilisée en traitement de l'hypertension artérielle et de l'angor stabilisé. Sa notice nous rapporte en effet indésirable la possibilité de réaction de photosensibilisation à la prise du médicament, à fréquence très rare. ⁽⁴¹⁾

Le diltiazem est utilisé en traitement préventif des crises d'angor stable ainsi que dans l'hypertension artérielle. Sa notice mentionne en effet indésirable une fréquence indéterminée d'apparition de réaction de photosensibilisation. ⁽⁴²⁾

La nifédipine est utilisée en traitement de l'hypertension artérielle. Sa notice mentionne en effet indésirable à fréquence indéterminée, la réaction de photosensibilisation. ⁽⁴³⁾

2.3.6 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

Dans cette classe, le captopril (CAPTOLANE®), l'énalapril (RENITEC®) et le ramipril (TRIADEC®) sont photosensibilisants. Ils tous indiqués notamment dans le traitement de l'hypertension artérielle.

La notice du captopril mentionne en effet indésirable pouvant se produire très rarement une photosensibilisation. Tandis que celle de l'énalapril mentionne une photosensibilité pouvant se produire à fréquence indéterminée. ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁴⁵⁾

2.3.7 Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)

Les médicaments de cette classe se nomme aussi les « sartans », en référence à leur nom se terminant par « -sartan ».

Il s'agit dans cette classe du losartan (COZAAR®) et du valsartan (TAREG®), utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque en cas d'intolérance aux IEC.

La notice du losartan mentionne une photosensibilisation possible à fréquence indéterminée dans ses effets indésirables. ⁽⁴⁶⁾

Il faudra faire attention à la dispensation des spécialités pouvant associer du valsartan et une autre molécule photosensibilisante comme par exemple, l'association

amlodipine/valsartan (EXFORGE®), l'association valsartan/hydrochlorothiazide (COTAREG®) ou l'association losartan/hydrochlorothiazide (HYZAAR®).

PARTIE 3 : PREVENTION ET CONSEILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE PAR LES PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE

3.1 Les différents phototypes

Certaines personnes sont plus sensibles que d'autres aux rayonnements UV. Les différents types de peau sont catégorisés sous forme de phototypes qui constituent un critère à prendre en compte lors du choix de la protection solaire.

Chaque individu possède un capital soleil qui désigne la quantité d'ultraviolets supportée par la peau avant d'être endommagée. Il est défini à la naissance par notre génétique et varie selon le phototype de l'individu. Il n'est pas renouvelable au cours de la vie et à l'âge de 20 ans, la moitié de notre capital soleil est déjà utilisée. Il est donc primordial de se protéger des rayons du soleil.

Un phototype correspond à la sensibilité constitutionnelle aux rayons UV d'un individu. Il est lié à sa pigmentation naturelle : couleur de la peau et des cheveux. ⁽²⁰⁾

Selon la classification de Fitzpatrick, les sept phototypes peuvent être classés de la façon suivante :

- Phototype 0 : individu ayant la peau très claire, albinos, avec les cheveux blancs et les yeux clairs. Ce type de peau ne bronze pas et attrape systématiquement des coups de soleil.
- Phototype I : individu à la peau très claire, présentant des taches de rousseur, avec des cheveux blonds ou roux. Ce type de peau ne bronze pas et attrape systématiquement des coups de soleil.
- Phototype II : individu ayant la peau très claire, les cheveux blonds ou châains, des taches de rousseur apparaissant au soleil et les yeux clairs. Ce type de peau bronze difficilement et attrape très souvent des coups de soleil.
- Phototype III : individu à la peau claire, avec des cheveux blonds ou châains. Ce type de peau attrape parfois des coups de soleil et bronze progressivement.
- Phototype IV : individu ayant la peau mate, avec des cheveux châains ou bruns et les yeux foncés. Ce type de peau attrape peu de coups de soleil et bronze bien.

- Phototype V : individu à la peau foncée avec des yeux foncés. Ce type de peau bronze facilement et a rarement des coups de soleil.
- Phototype VI : individu ayant la peau noire. Ce type de peau attrape des coups de soleil de façon extrêmement rare. ⁽⁴⁷⁾

Tableau 4 : Tableau représentant les différents phototypes. ⁽⁴⁸⁾

PARAMÈTRE DU PHOTOTYPE								
Phototype	Photosensibilité constitutionnelle				Dose érythémale minimale		Photoprotection acquise	
	Cheveux	Carnation	Taches de rousseur	Coup de soleil première exposition	UVB mJ/cm ²	UVA mJ/cm ²	Bronzage	Coup de soleil après 3 semaines d'exposition
0	blancs	albinos	0	constant +++	< 15	< 20	0	constant +++
I	roux	laiteuse	+++	constant ++	15-30	20-25	0	constant ++
II	blonds	claire	++	constant +	25-35	30-45	hâlé	fréquent
III	blonds à châains	claire à mate	+ à 0	fréquent	30-50	40-55	clair à moyen	fréquent à rare
IV	bruns	mate	0	rare	45-60	50-80	foncé	exceptionnel
V (méditerranéen)	bruns	brune	0	exceptionnel	60-100	70-100	très foncé	absent
VI (peau noire)	noirs	noire	0	absent	> 100	> 100	noir	absent

3.2 Définition, législation des produits solaires

3.2.1 Définition

Quelle que soit la forme galénique utilisée, un produit de protection solaire est un produit cosmétique destiné à protéger l'individu des effets néfastes des rayonnements solaires, UVA et UVB. Cela est valable seulement si l'application du produit se conforme aux instructions données par le fabricant sur l'emballage. Contrairement à d'autres cosmétiques, le produit de protection solaire doit présenter une obligation d'efficacité afin de garantir la sécurité de l'individu qui l'utilise. ⁽⁴⁹⁾

Selon l'OMS, un produit solaire est un produit cosmétique contenant des filtres UV destinés à être appliqués sur la peau afin de la protéger des rayonnements UV par absorption ou réflexion de ces derniers.

Un produit cosmétique est définie par l'article L5131-1 du Code de la Santé Publique, modifié par la loi du 24 février 2014, de la façon suivante : « *On entend par produit cosmétique toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.* » ⁽⁵⁰⁾

3.2.2 Réglementation

La première réglementation sur les produits cosmétiques, incluant les produits de protections solaires, en France, date de 1975. Elle a servi à l'élaboration de la Directive Européenne 76/768/CEE publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne le 27 juillet 1976.

Dans un but d'amélioration des connaissances sur les produits cosmétiques solaires, un groupe de travail est créé au début des années 2000, par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) devenue l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) aujourd'hui. Le but de ce groupe de travail était de récupérer le plus d'informations possible concernant les connaissances sur les filtres solaires, les indices de protection notamment, afin d'informer au mieux les consommateurs.

Au début de l'année 2006, l'AFSSAPS rend public le rapport du groupe de travail, permettant à la Commission Européenne de publier au Journal Officiel le 22 septembre 2006 les recommandations relatives aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité.

Ces recommandations contribuent à établir une réglementation plus simple, plus compréhensible pour le consommateur avec un étiquetage simplifié par exemple. Elles rappellent l'importance de couvrir un spectre large afin de protéger à la fois des UVA et des UVB. Cela permet au produit de protection solaire de prévenir des coups de soleil, du vieillissement cutané et des cancers cutanés.

Elles rappellent également que l'allégation « protection totale » ou « écran total » ne devrait pas être faite car une protection à 100 % contre les UV n'existe pas.

Il est aussi décrit que l'efficacité minimale de protection que le produit solaire devrait avoir comporte les éléments suivants :

- Une protection contre les UVB correspondant à un facteur de protection solaire de 6.
- Une protection contre les UVA correspondant à un facteur de protection équivalent à 1/3 du facteur de protection solaire.
- Une longueur d'onde critique de 370 nm, couvrant ainsi les UVA les plus longs. ⁽⁵¹⁾

Le 30 novembre 2009, la Commission Européenne publie une refonte du texte relatif aux produits cosmétiques incluant la réglementation pour les produits de protection solaire. Il s'agit du règlement n°1223/2009.

Ce texte permet de présenter, pour les produits de protection solaire, les filtres UV autorisés en France et dans l'Union Européenne notamment. Il stipule aussi les règles en matière d'étiquetage des produits. ⁽⁵²⁾

3.3 Etiquetage des produits solaires

3.3.1 Généralités

Les recommandations émises par la Commission Européenne en 2006, visent à simplifier l'étiquette des produits de protection solaire afin que le consommateur s'y retrouve plus facilement et ne soit pas trompé par les chiffres. Une étiquette mentionnant les catégories suivantes « faible, moyenne, haute et très haute protection » permet une meilleure compréhension en simplifiant l'indication de la protection solaire par exemple. ⁽⁵¹⁾

Sur l'étiquetage d'un produit de protection solaire les éléments importants sont les suivants : le facteur de protection solaire, le logo UVA, la date de durabilité minimale, la liste des ingrédients.

Sur l'étiquetage, se trouve également les informations nécessaires pour connaître la personne responsable, le laboratoire en général, mais aussi le pays d'origine lorsque les produits sont importés. Sur l'étiquette du produit, le poids est indiqué ainsi que le numéro de lot. La fonction principale du produit et les précautions d'emploi sont également mentionnées. ⁽⁵²⁾

3.3.2 Facteur de protection solaire ou FPS

Le Facteur de Protection Solaire ou FPS, provient de l'anglais SPF pour *Sun Protection Factor*. C'est le reflet de la protection solaire qui concerne les UVB.

Il correspond au 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 mais non protégée. ⁽⁵¹⁾

Le test de réalisation a lieu *in vivo*, c'est-à-dire chez l'homme selon une méthode proposée par le Comité de Liaisons des Associations Européennes de la Parfumerie (COLIPA). L'expérience consiste à irradier une zone du dos (zone non photo exposée au quotidien) grâce à une source d'UV artificielle se rapprochant le plus possible du rayonnement solaire. L'étude dure souvent trois jours. La DEM (Dose Erythémateuse minimale) avec et sans

photoprotecteur est déterminée pour voir l'effet du produit de protection solaire. Le rapport obtenu, le SPF (Sun Protection Factor), correspond à un coefficient multiplicateur du temps d'exposition sans érythème. Ainsi, s'il s'agit par exemple, d'un SPF de 30 et que l'érythème apparait en 5 minutes sans protection solaire; cela voudra dire qu'en appliquant la protection solaire avec un SPF 30 à une irradiation semblable à celle sans protection solaire, le temps d'apparition de l'érythème sera 30 fois supérieur. Donc, en théorie 150 minutes, soit un peu plus de deux heures, avant que l'érythème ne se forme.

Même si les tests faits par les laboratoires sont dans les conditions voulues par la Commission Européenne, en pratique peu de personnes appliquent correctement un produit de protection solaire. Les tests sont réalisés en appliquant 2 mg/cm² de produit. Cela représente environ sept pressions de produit juste pour le visage par exemple. En conditions réelles, nous nous rapprochons plus d'une application à 0,75 mg/cm², soit un peu plus de deux fois et demi de moins que ce qu'il est recommandé.

Des tests montrent que le pourcentage d'UVB arrêtés en fonction du FPS ne forme pas une courbe linéaire et un palier est atteint au niveau de l'indice de protection 50. La différence entre un indice 30 et un indice 50 reste alors faible, tous les deux arrêtent les UVB à plus de 95%. Sur certains produits de protection solaire, un indice 50+ est inscrit, correspondant aux anciens indices allant de 60 à 100. La réglementation a été changée, afin d'éviter de fausses croyances, remplaçant ces indices par l'indice 50+. En effet, beaucoup de personnes pensaient qu'en utilisant un indice 100, elles étaient deux fois plus protégées qu'avec un indice 50. Or ce n'était pas du tout le cas, ces deux indices de protection ayant environ la même capacité d'arrêt des UVB. ⁽²⁰⁾

Tableau 5 : Tableau représentant le pourcentage d'UV absorbé en fonction de l'indice de protection (IP) aussi appelé FPS. ⁽²⁰⁾

IP	% d'UV absorbé
2	50
10	90
20	95
30	96,66
40	97
50	98
60	98,33
75	98,66
100	99

3.3.3 Facteur de protection UVA

Le facteur de protection UVA correspond au rapport entre la dose d'UVA minimale qui est nécessaire pour induire une pigmentation persistante sur une peau protégée par un produit de protection solaire et la dose d'UVA minimale qui est nécessaire pour induire un brunissement minimal sur la même peau mais non protégée.

Selon les recommandations établies, en 2006, par la Commission Européenne, les produits de protection solaire doivent assurer une protection suffisamment élevée afin de protéger les individus des UVA et UVB. La plupart des produits solaires à l'époque ne couvrent que les UVB, il est donc nécessaire d'ajouter un renforcement de la protection contre les UVA.⁽⁵¹⁾

Pour déterminer l'indice de protection UVA, une étude *in vitro* peut être réalisée. A l'aide d'un spectrophotomètre, nous allons essayer d'évaluer quel est le ratio de protection UVA par rapport à la protection UVB. Le but étant d'avoir le ratio FPS / facteur protection UVA inférieur ou égal à 3. Cela permet de dire que l'indice de protection UVA minimal correspond à 1/3 du FPS du produit solaire.

La longueur d'onde critique minimale recommandée doit être de 370 nm. Cela permet aux produits solaires d'absorber une grande partie du spectre, à la fois en UVA et en UVB. Plus la longueur d'onde critique est grande, meilleure sera la photoprotection.⁽²⁰⁾

Tableau 6 : Classification des produits de protection solaire en fonction de leur indice de photoprotection.⁽⁵¹⁾

Catégorie indiquée, type de photoprotection	Facteur de protection solaire (FPS) protégeant des UVB	Indice de protection UVA minimal recommandé	Longueur d'onde critique minimale recommandée
« Faible protection »	6	Correspond à 1/3 du FPS indiqué sur l'étiquetage	370 nm
	10		
« Protection moyenne »	15		
	20		
	25		
« Haute protection »	30		
	50		
« Très haute protection »	50 +		

3.3.4 Date de durabilité minimale

La date de durabilité minimale correspond à la date jusqu'à laquelle le produit de protection solaire, conservé dans les conditions recommandées, continue de remplir sa fonction de départ. Elle est mentionnée de façon claire sur l'emballage du produit. Elle comporte le mois et l'année ou le jour. Elle est associée à un logo sous forme de sablier ou portant la mention « à utiliser de préférence avant fin ». ⁽⁵²⁾



Figure 22 : Logo apposé à côté de la date de durabilité minimale d'un produit cosmétique. ⁽⁵²⁾

Pour un produit cosmétique, indiquer la date de durabilité minimale n'est pas obligatoire si la durabilité minimale est supérieure à trente mois. Ces produits possèdent donc une autre indication, permettant de garantir l'intégrité, la stabilité et l'efficacité du produit après son ouverture. La durée est souvent exprimée en mois (le chiffre ou le nombre de mois suivi de la lettre M), mais elle peut être également exprimée en année. ⁽⁵²⁾

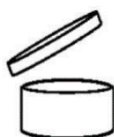


Figure 23 : Logo permettant d'indiquer la durée d'utilisation d'un produit après ouverture sans dommages pour l'individu. ⁽⁵²⁾

3.3.5 Liste des ingrédients

Le fabricant doit inclure dans les ingrédients toutes les substances qu'il a utilisées de façon intentionnelle dans la formulation du produit de protection solaire. La réglementation européenne des produits cosmétiques ne considère pas comme des ingrédients les impuretés retrouvées dans les matières premières. Les parfums et les arômes utilisés par le fabricant apparaissent sous la mention « parfum » ou « aroma ».

La liste des ingrédients est établie dans l'ordre décroissant de leur quantité introduite à la formation du produit cosmétique. Ainsi, les premiers ingrédients de la liste seront ceux incorporés en plus grande quantité à la fabrication du produit. Lorsque la concentration d'un ingrédient est inférieure à 1 %, les ingrédients peuvent être cités dans le désordre.

Lorsqu'un ingrédient est présent sous forme de nanoparticules, le fabricant doit clairement l'indiquer dans la liste. Le nom de l'ingrédient suivi du mot « nano » entre crochets est alors indiqué.

Si le fabricant ne peut pas faire apparaître sur l'étiquetage la liste des ingrédients ou les précautions d'emploi, les indications nécessaires sont présentes sur une notice, une étiquette ou une carte attachée au produit. Sur l'emballage et sur le récipient, un logo sous forme de livre ouvert est apposé, permettant d'indiquer qu'il faut se référer à la notice ou autre dispositif explicatif mis en place afin d'avoir les informations obligatoires indispensables. ⁽⁵²⁾



Figure 24 : Logo présent sur l'emballage et le récipient d'un produit lorsque la liste des ingrédients ou les précautions d'emploi ne peuvent pas figurer directement sur l'étiquette. ⁽⁵²⁾

3.4 Les filtres chimiques et minéraux solaires

Sur le marché, deux grandes catégories de produits solaires sont classées selon la nature de leurs filtres UV. Il existe deux types de filtres UV autorisés par la réglementation :

- ❖ Les filtres chimiques, appelés aussi organiques, qui agissent en absorbant les rayonnements UV.
- ❖ Les filtres minéraux, qui agissent en réfléchissant les rayons UV.

Au sein des produits solaires, ces filtres peuvent être inclus dans la formulation seule ou combinés. Leurs spectres d'action sont plus ou moins larges : ils couvrent les UVA ou les UVB ou les deux types d'UV.

Le règlement européen CE n°1223/2009, relatif aux produits cosmétiques, publie dans son annexe VI la liste des vingt-huit filtres ultraviolets autorisés dans les produits cosmétiques (Annexe 3). Sur ces vingt-huit filtres, vingt-six sont chimiques et seulement deux sont des

filtres minéraux. L'annexe VI du règlement nous indique également les concentrations autorisées pour ces filtres. ⁽⁵²⁾

3.4.1 Les filtres chimiques ou organiques

Dans cette catégorie, vingt-six filtres sont autorisés. Ils sont composés de molécules d'origines synthétiques. Leur mode de fonctionnement peut être assimilé à celui des chromophores. Ils absorbent l'énergie lumineuse des rayons UV en fonction de leur spectre d'absorption. Il existe des filtres ultraviolets à spectre étroit, n'absorbant que dans les UVA ou que dans les UVB, ou à spectre large, absorbant dans les deux types d'UV. ⁽⁵³⁾

Tableau 7 : Liste des filtres chimiques classés par leur spectre d'activité. ⁽⁵⁴⁾

SPECTRE D'ACTIVITE	NOM INCI DU FILTRE (ET AUTRES DENOMINATIONS)
UVA	<ul style="list-style-type: none"> • Butylmethoxydibenzoylmethane (avobenzone) • Disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate (bisimidazylate, Néohéliopan AP®) • Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate (Uvinul® A Plus)
UVB	<ul style="list-style-type: none"> • Camphor benzalkonium methosulfate (Mexoryl SO®) • Homosalate • Phenylbenzimidazole sulfonic acid • Benzylidene camphor sulfonic acid (Mexoryl SL®) • Octocrylene • Polyacrylamidomethyl benzylidene camphor (Meroxyl SW®) • Ethylhexyl methoxycinnamate • PEG-25 PABA • Isoamyl p-methoxycinnamate • Ethylhexyl triazone • Diethylhexyl butamido triazone (Uvasorb HEB®) • 4-Methylbenzylidene camphor • 3-Benzylidene camphor • Ethylhexyl salicylate • Ethylhexyl dimethyl PABA • Polysilicone-15

UVA + UVB	<ul style="list-style-type: none"> • Benzophenone-3 (oxybenzone) • Terephthalidene dicamphor sulfonic acid (Mexoryl SX®, ecamsule) • Drometrizole trisiloxane • Benzophenone-4, benzophenone-5 • Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (Tinosob M®) • Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (anisotriazine, Tinosorb S®) • Tris-biphenyl triazine (tinosorb A2B)
------------------	--

3.4.2 Les filtres minéraux ou inorganiques

3.4.2.1 Généralités

Deux filtres sont autorisés dans cette catégorie : l'oxyde de zinc (*zinc oxide*) et le dioxyde de titane (*titanium dioxide*). Tous les deux ont un spectre large, reflétant les UVA et UVB. ⁽⁵⁴⁾

Les filtres minéraux sont des poudres fines, inertes, qui réfléchissent la lumière des rayons UV. La taille des particules est de 180 à 250 microns. Il existe des formes dites « micronisées », où la taille est réduite entre 20 et 50 microns. Cette modification permet d'éviter le voile blanc laissé habituellement par les produits solaires à base de filtres minéraux, mais cela induit une réduction de l'efficacité des filtres dans les UVA, notamment pour le dioxyde de titane. ⁽⁵³⁾

Les particules peuvent se retrouver sous forme nanométrique dans les filtres UV minéraux. La Commission Européenne définit les nanomatériaux, dans le texte 2011/696/UE du 18 octobre 2011 relatif à la définition des nanomatériaux, comme « *un matériau comportant toute dimension externe à l'échelle nanométrique ou une structure interne ou en surface à l'échelle nanométrique* ». L'échelle nanométrique représente une dimension entre 1 nanomètre (nm) à 100 nm. Un nanomatériau doit comporter au moins 50 % de particules de l'échelle nanométrique (1 à 100 nm). ⁽⁵⁵⁾

L'avantage des filtres minéraux, c'est qu'ils peuvent être utilisés chez les sujets les plus sensibles car ils sont peu allergisants. Ils sont efficaces dès leur application, il n'y a pas besoin d'attendre avant de s'exposer aux rayons UV.

En revanche, un inconvénient principal très connu est qu'à l'application, ces filtres laissent souvent une pellicule blanche sur la peau, due à la formule de ces filtres sous forme de particules en poudre. ⁽⁵⁶⁾

3.4.2.2 Dioxyde de titane

Le danger suspecté des produits solaires à base de dioxyde de titane provient de la taille des particules sous forme de nanomatériaux. Les particules étant particulièrement petites et fines, si l'utilisation se fait par spray, sur le visage, par un produit solaire qui en contient directement, le risque d'en inhaler une partie est possible. C'est là que se trouve le danger. En effet, des études menées sur des rats ont montré que les particules s'accumulaient au niveau du nasopharynx pour ensuite passer le bulbe olfactif et remonter directement au cerveau. Les études n'ont pas été faites chez l'homme, mais par précaution, il est conseillé de ne pas appliquer directement en spray sur le visage les produits contenant du dioxyde de titane en filtre UV sous forme de nanoparticules. De même, les produits de protection contenant le dioxyde de titane comme filtre UV ne sont pas à conseiller si la peau de l'individu est lésée ou si elle présente une fragilité particulière comme de l'eczéma. Cela permettra d'éviter que le dioxyde de titane traverse le derme et passe dans le sang. ⁽⁵⁷⁾

3.4.3 Perturbateurs endocriniens et filtres ultraviolets

3.4.3.1 Définitions et caractéristiques

En 1996, l'Agence environnementale américaine catégorise les perturbateurs endocriniens comme « *des agents exogènes qui n'interfèrent pas qu'avec le système endocrinien mais aussi sur la production, la libération, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action et l'élimination des hormones naturelles* ».

En 2002, l'OMS parle d'une nouvelle notion : les perturbateurs endocriniens peuvent avoir un effet transgénérationnel. C'est-à-dire que le risque concerne également la descendance de l'individu qui est exposé à ces substances. Cependant, ils ne sont pas reprotoxiques : ils vont venir perturber les fonctions endocrines des individus exposés.

Ils ciblent principalement le système endocrinien : pancréas, thyroïde, l'hypothalamus, l'hypophyse, les ovaires, les testicules par exemple. Ils induisent des effets néfastes sur la santé, quelle que soit la dose absorbée. En effet, à très faible dose, un perturbateur endocrinien peut avoir un impact sur la santé de l'individu exposé.

Les perturbateurs sont présents dans beaucoup d'éléments de notre vie quotidienne par exemple : les pesticides, les bisphénols, les phtalates. Ce qui nous intéresse ici, c'est de trouver des perturbateurs dans les cosmétiques et notamment dans les produits de protection solaire. ⁽⁵⁷⁾

3.4.3.2 Filtres chimiques suspectés d'être des perturbateurs endocriniens

Les filtres chimiques susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens sont les suivants :

- Benzophénone-3 (BP3) = Oxybenzone
- Benzylidène camphor sulfonic acid (BCSA)
- Ethylhexyl methoxycinnamate (EHMC) = Octinoxate
- Ethylhexyl salicylate = Octisalate
- Homosalate (HMS)
- 4-methylbenzylidene camphor (4-MCB)
- Octocrylène (OC)
- Octyl diméthyl (PABA ou acide para-aminobenzoïque)

Au début des années 2000, une étude a montré dans six filtres chimiques différents de la liste ci-dessus la présence d'une activité oestrogénique, *in vitro* et *in vivo*.

Les benzophénones semblent induire une activation du récepteur à œstrogènes alpha, inhiber la testostérone chez les rats et interférer avec les récepteurs des hormones thyroïdiennes chez l'homme. ⁽⁵⁶⁾

L'octocrylène, l'oxybenzone ou encore l'octyl diméthyl sont connus pour provoquer des réactions allergiques et photo-allergiques. ⁽⁵⁸⁾

Il est préférable d'éviter d'appliquer un produit contenant ces filtres sur des peaux lésées. En effet, les filtres chimiques passant déjà la barrière cutanée sur une peau saine, si la peau est lésée, le passage sera beaucoup plus important. Il est donc préférable d'éviter l'utilisation de ces filtres.

Ces filtres ne sont que suspectés d'être des perturbateurs endocriniens mais il est préférable, en attendant des évaluations plus poussées, de limiter l'application de produit de protection solaire contenant ces filtres. ⁽⁵⁶⁾

3.5 Choix d'un produit solaire : comment choisir une bonne composition ?

Un produit de protection solaire doit suivre la réglementation de formulation d'un produit cosmétique. Il doit comporter des actifs, responsables de l'action revendiquée, des excipients et des additifs.

Le règlement de la Commission Européenne CE n°1223/2009 indique par ses différentes annexes la liste des substances autorisées dans les cosmétiques. ⁽⁵⁴⁾

3.5.1 Filtres ultraviolets recommandés

Pour un produit de protection solaire, les termes « d'actifs » ou « ingrédients actifs » sont employés plutôt que « principe actif » afin de distinguer le produit cosmétique du médicament. Les substances actives sont représentées par la présence des filtres UV à spectres plus ou moins larges et en quantité plus ou moins importante. Il existe des produits solaires avec un ou deux filtres UV, comme des produits avec 4 ou 5 filtres. ⁽⁵⁴⁾

Les filtres suivants sont à privilégier :

- Le Tinosorb S ou Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine : c'est un filtre chimique qui protège la peau contre les rayons UVA et UVB. Il est soluble dans l'huile et résiste à l'eau. Il est photostable et aide à prévenir de la photodégradation des autres composés du produit.
- L'Uvinul A Plus ou Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate : c'est un filtre chimique qui protège contre les UVA seulement. Il assure une bonne protection grâce à sa stabilité qui lui permet de ne pas se dégrader sous l'effet des UVA.
- L'oxyde de zinc : c'est un filtre minéral qui protège des UVA et UVB. ⁽⁵⁸⁾

3.5.2 Les excipients

Les excipients sont des ingrédients, sans activité cosmétique propre, qui sont destinés à la mise en forme galénique d'un actif donné.

Ils représentent environ 90% de la formulation. Pour être idéal, un excipient ne doit pas être toxique, irritant ou allergisant.

Les différents type d'excipients sont par exemple :

- L'eau : souvent formulée dans les produits cosmétiques en grande quantité, parfois représentant 90% de la formule.
- Les humectants : molécules hygroscopiques permettant de retenir l'eau dans le produit cosmétique et dans la peau pour un effet hydratant. Par exemple l : a glycérine, le sorbitol. Le propylène glycol est à éviter, il permet d'augmenter la pénétration du produit dans la peau et a un effet irritant.
- L'alcool ou l'éthanol : toute préparation sous le nom INCI « *alcohol* » ou « *alcohol denat* » est à éviter. Il altère le film cutané et induit une mort cellulaire chez les cellules épidermiques. Il favorise la pénétration des ingrédients à travers la peau, ce qui dans le cas des produits solaires n'est pas recommandé, favorisant le passage des filtres UV dans la circulation sanguine. Des groupements à fonction alcool ne posent pas les problèmes évoqués ci-dessus dans les formulations sous les noms INCI « *cetyl alcohol* » ou « *isostearyl alcohol* » par exemple.
- Les dérivés du pétrole : la vaseline, la paraffine liquide par exemple, formant une barrière protectrice sur la peau et évitant sa déshydratation du fait de leur caractère occlusif.
- Les huiles végétales : l'huile d'amande douce pour ses propriétés adoucissantes ou encore l'huile de ricin qui est filmogène. Il faut faire tout de même attention à exclure des produits solaires les huiles végétales riches en acide gras à courtes chaînes. Ces dernières augmentent la pénétration des ingrédients dans la peau. ⁽⁵⁴⁾

3.5.3 Les additifs ou adjuvants

Les additifs sont des ingrédients capables de modifier une formulation en changeant l'aspect, l'odeur, la couleur par exemple. Ils ont également un rôle d'agent conservateur. Par exemple dans les additifs : des gélifiants, antioxydants, parfums, colorants. Ils sont généralement présents dans les compositions à une concentration inférieure à 1%.

Les différents types d'adjuvants sont par exemple :

- Les tensioactifs : nommés également agents de surface, émulsionnants ou émulsifiants. Ils ont pour fonction de diminuer la tension superficielle existante entre deux phases non miscibles, par exemple pour solubiliser du parfum.
- Les antioxydants : ils évitent l'oxydation des ingrédients d'une formule en présence d'oxygène. Par exemple : la vitamine E ou tocophérol.

- Les conservateurs antimicrobiens : ils protègent du développement de bactéries dans le produit cosmétique. Il est déconseillé d'utiliser les parabènes, perturbateurs endocriniens, ou encore les générateurs de formol induisant des allergies de contact.
- Le parfum : il permet d'obtenir un cosmétique agréable à utiliser grâce à son odeur, mais attention tout de même aux allergies qu'il peut provoquer. ⁽⁵⁴⁾

3.5.4 Formulation type

Le pharmacien d'officine cherchera à conseiller un produit de protection solaire induisant le moins d'allergies possible, surtout chez un sujet ayant la peau sensible. Le choix des filtres UV a une importance particulière afin d'éviter d'utiliser ceux susceptibles d'être des perturbateurs endocriniens. L'association de plusieurs filtres UV est indispensable pour assurer une bonne protection.

Les filtres peuvent réagir de façon différente selon le milieu dans lequel ils se trouvent. Les eaux solaires et les huiles ne sont pas à privilégier car elles favorisent souvent la pénétration des filtres UV dans le sang. Il en est de même pour l'utilisation d'alcool dans la formulation.

Il faut éviter d'utiliser un produit contenant exclusivement des filtres minéraux, ces derniers n'étant pas aussi performants que des filtres chimiques. Une association des deux types de filtres est préférable.

Les formes fluides comme les sprays, les brumes par exemple sont déconseillées car l'individu qui les utilise aura tendance à en mettre peu et à étaler par la suite. Du fait de la texture fluide, le produit va très bien s'étaler. Le sujet va donc penser qu'il est protégé du soleil mais en réalité la quantité mise sera bien plus faible que la quantité nécessaire pour avoir les fonctions d'une protection solaire. ⁽⁵⁴⁾










3.6 Bon usage du produit solaire

Selon la zone géographique dans laquelle se trouve l'individu, le produit de protection solaire à conseiller ne sera pas le même. En effet, si nous allons près de l'océan ou en montagne par exemple, une protection solaire plus importante qu'en ville, sera choisie du fait des réverbérations des rayons sur la neige l'hiver ou sur l'eau.

Selon le phototype de la personne, le produit solaire à utiliser ne sera également pas le même. Un phototype V ou VI qui bronze et qui a la peau foncée n'attrape pas de coup de soleil. Il n'aura pas besoin d'un produit de protection solaire avec un FPS très élevé, suivant les conditions géographiques.

Plus l'ensoleillement est intense et la durée d'exposition longue, plus il est recommandé de se protéger du soleil avec une protection adaptée, de préférence avec un fort indice de protection. Les risques que l'individu encourt à court et à long termes dépendent de la durée d'exposition ainsi que de l'intensité du rayonnement solaire (indice UV).

Tableau 8 : Représentation du FPS à utiliser en fonction du phototype et de l'ensoleillement.
(59)

DEGRÉS D'INTENSITÉ DU RAYONNEMENT SOLAIRE					
Degrés de sensibilité au soleil	Protection naturelle en min	 Faible	 Modéré	 Élevé	 Très élevé
 Peau d'enfant Risque très élevé de coups de soleil	5	SPF 25	SPF 50+	SPF 50+	SPF 50+
 1. Extrême sensibilité Peau claire, taches de rousseur, cheveux roux Risque élevé de coups de soleil	5-10	SPF 20-30	SPF 50-50+	SPF 50+	SPF 50+
 2. Sensibilité élevée Peau claire, cheveux blonds, apparition régulière de taches de rousseurs Coups de soleil fréquents	10-20	SPF 20	SPF 30-50+	SPF 30-50+	SPF 50+
 3. Sensibilité normale Peau modérément claire, cheveux châtain clair à bruns Coups de soleil rares	20-30	SPF 20	SPF 20-30	SPF 30-50+	SPF 50+
 4. Faible sensibilité Peau mate à foncée, cheveux bruns Coups de soleil extrêmement rares	30-40	-	SPF 20	SPF 30	SPF 30-50+

3.6.1 Précautions d'emplois

D'après le texte de la Commission Européenne 2006/647/CE relatif aux recommandations visant les produits de protection solaire, des précautions d'emploi devraient être indiquées. La commission conseille d'ajouter des avertissements sur les emballages des produits solaires par exemple :

- ❖ « Ne restez pas trop longtemps au soleil, même si vous utilisez un produit de protection solaire. »
- ❖ « N'exposez pas les bébés et les jeunes enfants directement au soleil. »
- ❖ « La surexposition au soleil est une menace sérieuse pour la santé. » ⁽⁵¹⁾

Il faut veiller à ne pas utiliser un produit dont la date de péremption ou la période après ouverture est dépassée. Si l'aspect, la texture ou l'odeur du produit a changé, l'utilisation ne pourra pas se faire. ⁽⁶⁰⁾

3.6.2 Instructions d'utilisation et d'application

Les connaissances sur la quantité de produit à appliquer sont très importantes afin de bénéficier d'une protection suffisante.

Le texte de la Commission Européenne 2006/647/CE informe qu'il est nécessaire de bien respecter les quantités similaires aux essais sur le produit à appliquer avant une exposition. Cela représente 2 mg/cm², soit environ six cuillères à café ou environ trente-six grammes pour le corps d'un adulte de taille moyenne. ⁽⁵¹⁾

Le produit de protection solaire doit être étalé sur toutes les zones exposées au rayonnement UV. Appliquer le produit sur les bras, les jambes, le visage et le nez ne suffit pas comme beaucoup de personnes pensent. Mais il faut veiller à ne pas oublier les oreilles, l'arrière des oreilles, les lèvres, le crâne si l'individu est chauve, la nuque, les mains, les pieds.

Pour donner un exemple plus concret de ce que représente 2 mg/cm², il faut appliquer une couche épaisse de produit du majeur jusqu'à la paume de la main pour une zone ou 15 pulvérisations de produit. Une zone représente par exemple l'arrière des jambes ou le ventre ou encore le haut du dos.

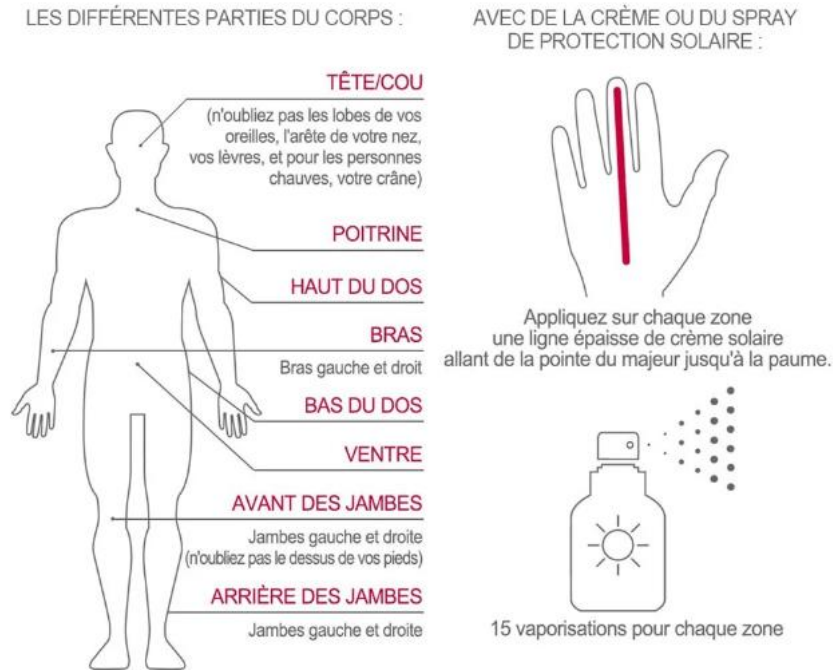


Figure 25 : Représentation de la localisation et de la quantité de produit solaire à appliquer.
(59)

Le pharmacien d'officine a un rôle de conseil et sensibilisation très important, en particulier dans ce cas-là d'application, où la plupart de la population ne suit pas ces recommandations. Les essais des laboratoires n'étant pas faits sur des doses plus faibles, la sécurité du produit en termes d'efficacité lorsqu'il est utilisé à des doses plus faibles que celles recommandées n'est pas assurée. La réduction de la quantité appliquée de moitié pourrait entraîner une diminution des deux tiers de la protection assurée.

Dans le texte 2006/647/CE, la Commission précise qu'il serait préférable d'indiquer clairement aux individus utilisant le produit, par un pictogramme par exemple, la quantité à appliquer. De plus, elle ajoute qu'il vaudrait mieux inscrire une mention invitant l'individu à comprendre que s'il réduit la quantité prévue, il s'expose à plus de risques en diminuant son niveau de protection face aux rayons du soleil.

Concernant les instructions d'utilisation, le texte oriente les laboratoires vers des indications simples, à apposer sur l'emballage du produit solaire. Par exemples :

- ❖ « Appliquez le produit de protection solaire avant de vous exposer au soleil. »
- ❖ « Renouvelez fréquemment l'application pour maintenir la protection, surtout après avoir transpiré, avoir nagé ou vous être essuyé. »⁽⁵¹⁾

En résumé, il est important d'appliquer un produit de protection solaire environ trente minutes avant l'exposition, en quantité suffisante afin d'avoir la protection adaptée.

L'application doit être à renouveler systématiquement toutes les deux heures. Toutes les zones du corps doivent bien être couvertes avec le produit. Ces protections solaires sont à en mettre même s'il y a des nuages, les rayons UV n'étant pas tous arrêtés par ces derniers. ⁽⁵⁹⁾

La mention « résistant à l'eau » présente sur beaucoup d'emballages n'est pas fiable. En effet, cela permet que les filtres conservent leurs propriétés de photoprotection après contact avec l'eau, mais la protection n'est plus aussi importante qu'avant le contact avec l'eau. Il faut donc conseiller de réappliquer le produit de protection solaire après une baignade.

La bonne application et l'utilisation d'un produit solaire sont indispensables pour prévenir des risques de photosensibilisation, coups de soleil, vieillissement cutané prématuré et cancer de la peau. Le rôle de conseil du pharmacien d'officine est primordial.

PARTIE 4 : AUTRES TYPES DE PREVENTION

Le conseil du pharmacien d'officine ne passe pas seulement par la prévention par la protection solaire. Il est important de bien renseigner les patients sur d'autres types de prévention à utiliser en complément d'une protection solaire.

Un point non négligeable consiste à rappeler au patient de bien se laver les mains après l'utilisation d'un produit topique photosensibilisant afin d'éviter de garder le médicament au niveau de cette zone, au risque d'entraîner une réaction de photosensibilisation sur des zones qui au départ n'étaient pas concernées par le médicament.

4.1 Recommandations générales

Lors d'une exposition aux rayons UV, que le ciel soit ensoleillé ou non, et quel que soit le type de peau, quelques précautions sont à prendre.

Pour se protéger au mieux, il est conseillé de s'exposer le moins possible aux rayons UV. Il est donc recommandé, en cas de prise d'un médicament photosensibilisant, de rester à l'intérieur ou de rester à l'ombre quand se trouve à l'extérieur.

Le pharmacien va inviter le patient à impérativement éviter de s'exposer au soleil durant les heures où celui-ci est le plus haut dans le ciel, c'est-à-dire au moment où ses rayons UV sont les plus intenses. L'exposition entre 12h et 16h est à éviter pour la Métropole et entre 10h et 14h pour les départements et territoires d'Outre-mer. Ces heures sont valables surtout en période estivale.

La prévention du pharmacien passe également par l'éviction des idées reçues que le patient peut avoir autour du soleil. Par exemple, le patient peut penser qu'une peau bronzée n'a pas besoin de se protéger du soleil, le bronzage agissant comme une barrière naturelle de la peau face aux rayons UV. Cependant, cette barrière reste très fine et superficielle, ne suffisant pas à se protéger des réactions de photosensibilisation, du vieillissement cutané ou du risque de cancer de la peau. ⁽¹²⁾

Selon la zone géographique où se situe le patient, l'exposition peut être plus forte. En effet, la protection à apporter sera plus importante à la montagne en hiver, avec la réverbération des rayons UV sur la neige. Il faudra également faire particulièrement attention

et bien se protéger en bord de mer, les rayons du soleil se reflétant sur l'eau, induisant une augmentation du risque d'atteinte des rayons UV.

Les recommandations sanitaires en vigueur associées à l'indice UV nous indiquent :

- Qu'un indice UV de 1 à 2 constitue un niveau de risque faible, une faible protection contre les rayons UV est nécessaire.
- Qu'un indice UV de 3 à 7 constitue un niveau de risque moyen à élevé, une protection est nécessaire.
- Qu'un indice UV de 8 à 10 constitue un niveau de risque très fort, nécessitant une protection renforcée et une éviction solaire aux heures où le soleil est le plus haut dans le ciel.
- Qu'un indice UV de 11 et plus constitue un niveau de risque extrême, nécessitant une protection renforcée et une éviction solaire de 10h à 18h.

Chez un patient sous traitement induisant des effets photosensibilisants, le pharmacien doit d'autant plus rappeler l'importance d'appliquer ces règles de protection même quand l'indice UV est faible. ⁽⁶¹⁾

4.2 Prévention par la protection vestimentaire

La protection vestimentaire comporte le port de vêtements anti-UV ou non, d'un chapeau ou d'une casquette et de lunettes de soleil.

C'est le deuxième moyen le plus sûr après l'éviction solaire. Afin de protéger au mieux des UV, il est conseillé de porter un vêtement de couleur sombre. Les couleurs sombres absorbent plus d'énergie que les couleurs claires, permettant de diminuer l'exposition aux UV par rapport à un vêtement de couleur claire. Privilégier aussi un vêtement sec plutôt qu'humide ou mouillé. Plus le tissu a des mailles serrées, plus il protège des UV. ⁽⁶¹⁾

Il existe des textiles dits « anti-UV », régis par la norme EN 13758-2, définissant les exigences des vêtements destinés à la protection solaire. Le label UV Standard 801 certifie que les textiles ont été conçus pour résister le plus longtemps possible aux rayons UV, qu'ils soient mouillés ou secs. Enfin, une étiquette avec le logo UPF, signifiant « Ultraviolet Protection Factor » en anglais, traduit par « Facteur de protection ultraviolet » peut être apposée sur le vêtement. Le facteur de protection ultraviolet est accompagné d'un nombre : 20, 30 ou 50+ qui indique la capacité de protection du vêtement aux UV comme pour les crèmes solaires avec le SPF. La catégorie UPF 50+ permet de protéger la personne sur la zone couverte par le vêtement jusqu'à 97.5% contre les rayons UV. ⁽⁶²⁾

Les lunettes de soleil contribuent à protéger les yeux des UV. Il faut faire attention de bien choisir des lunettes portant le marquage CE, régi par la norme NF EN ISO 12312-1 qui concerne les lunettes de soleil à usage général. Les lunettes de soleil sont rangées par catégories, le choix se fera selon l'utilisation :

- La catégorie 0 ne protège pas des rayons du soleil.
- La catégorie 1 permet une réduction du rayonnement solaire, mais limitée. Elle convient pour une luminosité faible.
- La catégorie 2 permet une bonne protection contre le rayonnement solaire. Elle convient pour une luminosité moyenne.
- La catégorie 3 permet une haute protection contre le rayonnement solaire. C'est généralement celle qui est recommandée de porter. Elle convient en cas de forte luminosité (mer).
- La catégorie 4 permet une très haute protection contre les rayons du soleil. Elle s'utilise généralement à la montagne (neige).⁽⁶¹⁾

4.3 Les antioxydants

Les antioxydants ne vont pas protéger la peau du soleil, ils vont aider à la protection cellulaire afin de réduire la dégradation des cellules lors de l'exposition au rayonnement solaire. Les antioxydants sont une défense contre les radicaux libres fabriqués dans notre corps. Ils sont apportés par notre alimentation comme dans les fruits et légumes. Ils existent également sous forme de compléments alimentaires, sous la dénomination de « préparateur solaire ».

Les molécules suivantes sont retrouvées parmi les antioxydants : bêta-carotène, vitamine A, vitamine C, vitamine E ainsi que quelques oligo-éléments comme le sélénium, le zinc et le cuivre.

L'apport d'un ensemble de molécules antioxydantes est conseillé plutôt que de prendre une seule molécule antioxydante. En effet, c'est la synergie d'une association équilibrée de molécules antioxydantes qui apporte l'effet escompté, permettant de protéger en partie la peau des radicaux libres.⁽⁶³⁾

4.3.1 Bêta-carotène

Cette molécule appartient à la famille des caroténoïdes, pigments naturels liposolubles, présents chez l'homme. Ils sont principalement apportés par l'alimentation. Les bêta-carotènes se trouvent dans les fruits et légumes comme par exemple la patate douce cuite, la carotte crue, les tomates, les abricots ou encore la mangue. Le bêta-carotène présente des propriétés antioxydantes et antiradicalaires. Il est également précurseur de la vitamine A. ⁽⁶⁴⁾

Il est fortement déconseillé de prendre des bêta-carotènes pour les fumeurs. En effet, plusieurs études françaises et internationales relatent un lien important entre la consommation de compléments alimentaires riches en bêta-carotènes à forte dose et un risque de cancer du poumon. Au-delà d'une consommation quotidienne de 20 mg de bêta-carotènes, une augmentation du risque de cancer du poumon chez les fumeurs et ex-fumeurs est possible.

La teneur maximale recommandée en bêta-carotène est de 7 mg par jour. ⁽⁶⁵⁾

4.3.2 Vitamine A

La vitamine A provient des fruits et légumes par la transformation du bêta-carotène au niveau de l'intestin. Elle est également apportée par des produits d'origine animale comme le foie, le beurre, les œufs, sous forme de rétinol.

Le rétinol est le principal précurseur de la molécule de vitamine A active. Il se dégrade rapidement lorsqu'il est en présence de lumière, d'oxygène ou d'acides. Il a un rôle antiradicalaire.

Chez l'homme, 6 mg de bêta-carotène équivaut environ à 1 mg de rétinol. Les valeurs nutritionnelles de référence quotidienne sont de 750 µg par jour chez l'homme et 650 µg par jour chez la femme.

Il est déconseillé de prendre de la vitamine A en cas de grossesse. Cela en sera de même pour tous les « préparateurs solaires » présents sur le marché. Un excès de vitamine A peut entraîner un risque de malformations congénitales. ⁽⁶⁴⁾

4.3.3 Vitamine C

La vitamine C est aussi connue sous le nom d'acide ascorbique. Elle possède des propriétés antioxydantes et antiradicalaires permettant de réduire la formation de radicaux libres et de lutter contre le stress oxydatif. Elle agit également en augmentant l'absorption intestinale du sélénium. Elle joue un rôle dans la synthèse de la vitamine E.

La source principale de vitamine C se trouve dans les fruits et les légumes comme les agrumes, le persil et les poivrons par exemple.

Pour un adulte, la dose journalière recommandée est de 110 mg. ⁽⁶⁶⁾

4.3.4 Vitamine E

C'est une vitamine liposoluble sensible à l'oxydation mais peu à la lumière. La vitamine E est un terme qui englobe quatre tocophérols et quatre tocotriénols possédant des propriétés antioxydantes différentes. La plus active étant l'alpha-tocophérol. La lipophilie de la molécule permet de limiter la peroxydation lipidique des membranes cellulaires.

Les sources alimentaires principales de vitamine E sont les huiles végétales, l'huile de foie de morue, les noix ou l'avocat.

La dose journalière recommandée en vitamine E est de 10 mg par jour pour un homme et 9 mg par jour pour une femme. ⁽⁶⁷⁾

4.3.5 Sélénium

Le sélénium est un oligoélément. Il possède des fonctions antioxydantes et antiradicalaires en activant la glutathion peroxydase. Il permet de maintenir la stabilité membranaire des cellules en apportant un taux constant de glutathion.

Le sélénium est retrouvé dans les aliments riches en protéines comme la viande rouge et blanche, le poisson comme le thon, les œufs. Le sélénium apparaît également dans les fruits et légumes comme les champignons, les tomates ou le brocoli. Les oléagineux comme la noix du Brésil contiennent aussi du sélénium.

L'apport satisfaisant recommandé en sélénium par jour pour un adulte est de 70 µg. La limite maximale par jour à ne pas dépasser est de 300 µg. ⁽⁶⁷⁾

4.3.6 Zinc

Le zinc est un oligoélément ayant des fonctions antioxydantes. Il n'est pas synthétisé par le corps et doit être apporté par l'alimentation ou complément alimentaire. Il se trouve surtout dans les viandes, les abats, le fromage, les légumineuses ou les poissons.

Les doses journalières recommandées sont de 14 mg par jour pour l'homme et 11 mg par jour chez la femme. ⁽⁶⁷⁾

4.3.7 Cuivre

Le cuivre est un oligoélément essentiel jouant un rôle dans la lutte contre le stress oxydatif. Il est présent principalement dans les abats, les crustacés et les oléagineux.

L'apport satisfaisant journalier recommandé en cuivre par jour est de 1,9 mg pour un homme et 1,5 mg pour une femme. La limite maximale par jour à ne pas dépasser est de 5 mg. ⁽⁶⁷⁾

4.3.8 Bon usage des antioxydants

Pour conclure cette partie sur les antioxydants, il est également important de parler du risque de leur utilisation sur du long terme. A une époque où les compléments alimentaires sont très à la mode, le rôle du pharmacien d'officine est aussi de mettre en garde sur l'utilisation des antioxydants.

Des études montrent que l'administration d'une association d'antioxydants sur plusieurs semaines provoque une augmentation de la dose érythémateuse minimale ainsi qu'une diminution de la peroxydation lipidique des membranes cellulaires.

A l'inverse, des études relatent qu'une supplémentation en antioxydants sur du long terme et à forte dose semble être associée à une majoration du risque de cancers cutanés chez les femmes (mélanomes). A l'arrêt de cette supplémentation en antioxydants, le risque de cancers cutanés semble diminuer. Cela renforce l'éventuel rôle des antioxydants dans un possible effet cancérigène.

Cela doit donc inciter à la prudence, car encore trop peu d'études ont permis de démontrer l'efficacité réelle des antioxydants comme photoprotecteurs. Le pharmacien se doit de rappeler au patient les bonnes règles d'utilisation du complément alimentaire qu'il conseille, afin de faire respecter au mieux la prise d'antioxydants. ⁽⁶⁸⁾

CONCLUSION

La peau est un organe servant de protection au corps humain. Cependant, elle reste fragile et il est important de la protéger du soleil afin de ralentir le vieillissement cutané et les cancers de la peau. Depuis quelques années maintenant, une prise de conscience se fait dans la population concernant les effets du soleil et son danger à long terme. L'application d'un produit de protection solaire au quotidien est de plus en plus suivie par la population.

Il existe un grand nombre de médicaments photosensibilisants, de diverses classes médicamenteuses. Les médicaments cardiovasculaires sont des photosensibilisants encore trop faiblement connus des professionnels de santé. Le pharmacien d'officine délivre cette classe médicamenteuse tous les jours, il se doit de prendre connaissance ou de raviver ses compétences concernant le sujet de la photosensibilisation médicamenteuse.

Le rôle de prévention doit être accentué. Une piste d'amélioration pourrait être de faire des formations pluridisciplinaires avec des pharmaciens et des prescripteurs afin de sensibiliser aux médicaments photosensibilisants cardiovasculaires par exemple.

Les conseils de prévention que le pharmacien d'officine peut apporter au patient, lors de la délivrance d'un médicament photosensibilisant au comptoir, sont primordiaux. Il se doit de laisser repartir le patient de la pharmacie en s'assurant que ce dernier ait bien compris tous les gestes à mettre en place afin d'éviter une réaction de photosensibilisation.

La mise en place de campagnes de publicité à destination des patients, à l'approche de l'été par exemple, pourrait être une amélioration à envisager. Cela permettrait de sensibiliser une plus grande partie de la population aux comportements à adopter lors de la prise d'un médicament photosensibilisant.

Le choix d'un produit solaire ayant une composition adaptée ainsi que les conseils associés à l'utilisation du produit sont très importants. Sur les vingt-six filtres chimiques autorisés, huit d'entre eux sont des perturbateurs endocriniens suspectés. Dans l'attente peut-être d'une modification de la liste des filtres autorisés par les autorités compétentes, le pharmacien d'officine peut, par exemple, conseiller au patient de s'appuyer sur le site ou l'application INCI Beauty afin d'évaluer les filtres employés dans les produits solaires.

ANNEXES

Annexe 1 : Cerfa n°10011*07 de déclaration d'un effet indésirable. (32)



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

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

cerfa
N° 10011*07

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

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

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

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

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

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

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

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

Déclaration d'hémovigilance : oui non

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

Description de l'effet indésirable

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

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

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

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

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

Annexe 2 : Tableau des contacts des différents CRPV de France. ⁽³³⁾

Centre	Contact	Départements concernés
Centre d'Amiens	03.22.08.70.96 pharmacovigilance@chu-amiens.fr	Aisne (02), Oise (60), Somme (80)
Centre d'Angers	02.41.35.45.54 pharmacovigilance@chu-angers.fr	Maine-et-Loire (49), Mayenne (53), Sarthe (72)
Centre de Besançon	03.81.66.84.74 pharmacovigilance@chu-besancon.fr	Doubs (25), Jura (39), Haute-Saône (70), Territoire de Belfort (90)
Centre de Bordeaux	05.56.79.55.08 pharmacovigilance@u-bordeaux.fr	Dordogne (24), Gironde (33), Landes (40), Lot-et-Garonne (47), Pyrénées-Atlantiques (64), Guadeloupe (971), Martinique (972), Guyane (973), Réunion (974), Mayotte (976)
Centre de Brest	02.98.34.79.75 crpv.brest@chu-brest.fr	Finistère (29), Morbihan (56)
Centre de Caen	02.31.06.46.72 pharmacovigilance@chu-caen.fr	Calvados (14), Manche (50), Orne (61)
Centre de Clermont-Ferrand	04.73.75.48.31 pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr	Allier (03), Cantal (15), Haute-Loire (43), Puy-de-Dôme (63)
Centre de Dijon	03.80.29.37.42 pharmacovigilance@chu-dijon.fr	Côte-d'Or (21), Nièvre (58), Saône-et-Loire (71), Yonne (89)
Centre de Grenoble	04.76.76.51.45 pharmacovigilance@chu-grenoble.fr	Isère (38)
Centre de Lille	03.20.96.18.18 pharmacovigilance@chru-lille.fr	Nord (59), Pas-de-Calais (62)
Centre de Limoges	05.55.05.67.43 pharmacovigilance@chu-limoges.fr	Corrèze (19), Creuse (23), Haute-Vienne (87)
Centre de Lyon	04.72.11.69.97 centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr	Ain (01), Ardèche (07), Drôme (26), Rhône (69), Savoie (73), Haute-Savoie (74)

Centre de Marseille	04.91.74.75.60 pharmacovigilance@ap-hm.fr	Alpes-de-Haute-Provence (04), Corse-du-Sud (2A), Haute- Corse (2B), Bouches-du-Rhône (13), Vaucluse (84)
Centre de Montpellier	04.67.33.67.57 pharmacovigilance@chu-montpellier.fr	Aude (11), Gard (30), Hérault (34), Lozère (48), Pyrénées- Orientales (66)
Centre de Nancy	03.83.65.60.85 crpv@chru-nancy.fr	Meurthe-et-Moselle (54), Meuse (55), Moselle (57), Vosges (88)
Centre de Nantes	02.40.08.40.96 pharmacovigilance@chu-nantes.fr	Loire-Atlantique (44), Vendée (85)
Centre de Nice	04.92.03.47.08 pharmacovigilance@chu-nice.fr	Alpes-Maritimes (06), Hautes- Alpes (05), Var (83)
Centre de Paris Cochin – Port Royal	01.58.41.34.79 pharmacovigilance.hupc@aphp.fr	Paris 1-6-7-8 (75001-75006- 75007-75008), Yvelines Sud (78), Essonne (91)
Centre de Paris Saint Louis (ex Fernand Widal)	01 40.05.43.34 pharmacovigilance.fwd.lrb@aphp.fr	Paris 2-9-10-17-18-19 (75002- 75009-75010-75017-75018- 75019), Yvelines Nord (78), Val d'Oise (95)
Centre de Paris HEGP	01.56.09.39.88 crpv.hegp.egp@aphp.fr	Paris 14-15-16 (750014-75015- 75016), Hauts-de-Seine (92)
Centre de Paris Henri Mondor	01.49.81.47.00 hmn-pharmacovigilance@aphp.fr	Seine-et-Marne (77), Val-de- Marne (94)
Centre de Paris Pitié Salpêtrière – Saint Antoine	01.42.16.16.79 pharmacovigilance.psl@aphp.fr	Paris 3-4-5-11-12-13-20 (75003- 75004-75005-750011-75012- 75013-75020), Seine Saint- Denis (93)
Centre de Poitiers	05.49.44.38.36 pharmacovigilance@chu-poitiers.fr	Charente (16), Charente- Maritime (17), Deux-Sèvres (79), Vienne (86)
Centre de Reims	03.26.78.77.80 pharmacovigilance@chu-reims.fr	Ardennes (08), Aube (10), Marne (51), Haute-Marne (52)

Centre de Rennes	02.99.28.43.63 pharmacovigilance@chu-rennes.fr	Côtes-d'Armor (22), Ille-et-Vilaine (35)
Centre de Rouen	02.32.88.90.79 pharmacovigilance@chu-rouen.fr	Eure (27), Seine-Maritime (76)
Centre de Saint-Etienne	04.77.12.77.37 e-mail : pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr	Loire (42)
Centre de Strasbourg	03.88.11.64.80 e-mail : pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr	Bas-Rhin (67), Haut-Rhin (68)
Centre de Toulouse	05.61.25.51.12 pharmacovigilance@chu-toulouse.fr	Ariège (09), Aveyron (12), Haute-Garonne (31), Gers (32), Lot (46), Hautes-Pyrénées (65), Tarn (81), Tarn-et-Garonne (82)
Centre de Tours	02.47.47.37.37 crpv@chu-tours.fr	Cher (18), Eure-et-Loire (28), Indre (36), Indre-et-Loire (37), Loir-et-Cher (41), Loiret (45)

Annexe 3 : Règlement CE N°1223/2009, Annexe VI : Liste des filtres ultraviolets admis dans les produits cosmétiques. (60)

22.12.2009

FR

Journal officiel de l'Union européenne

L 342/201

ANNEXE VI LISTE DES FILTRES ULTRAVIOLETS ADMIS DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES

Numéro d'ordre	Identification des substances					Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique[DCI]/XAN	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres		
a	b	c	d	e	f	g	h	i	
1	Acide 4-aminobenzoïque	PABA	150-13-0	205-753-0		5 %			
2	Sulfate de méthyle de N,N,N-triméthyl [(oxo-2 bornylidène-3) méthyl]-4 anilinium e	Camphor B nzalkonium Methosulfate	52793-97-2	258-19 -8		6 %			
3	Ester 3,3,5-triméthylcyclohexylique de l'acide 2-hydroxybenzoïque/Homosalate	Homosalate	118-56-9	204-260-8		10 %			
4	2-Hydroxy-4-méthoxybenzophénone/Oxybenzone	Benzophenone-3	131-57-7	205-031-5		10 %		Contient: Benzo-phenone-3 (1)	
5	Déplacé ou supprimé								
6	Acide 2-phényl-benzimidazol 5 sulfonique et ses sels de potassium, de sodium et de triéthanolamine/Ensulizole	Phénylbenzimidazole Sulfonic Acid e	27503-81-7	248-502-0		8 % (en acide)			
7	3,3'-(1,4-Phénylène)diméthylène) bis (7,7-diméthyl-2-oxobicyclo-[2,2,1] hept-1-yl)méthanésulfoniqu acide) et ses sels/céansule	Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid	92761-26-7/90457-82-2	410-960-6		10 % (en acide)			
8	1-(4-tert-Butylphényl)-3-(4-méthoxyphényl)propane-1,3-dione/Avobenzone	Butyl Methoxydibenzoylmethane	70356-09-1	274-581-6		5 %			
9	Acide α-(oxo-2 bornylidène-3)-toluène-4-sulfonique et ses sels	Benzylidene Camphor Sulfonic Acid	56039-58-8			6 % (en acide)			
10	2-Cyano-3,3-diphényl-acide acrylique, ester 2-éthylhexyl/Octocrylène	Octocrylène	6197-30-4	228-250-8		10 % (en acide)			
11	Polymère de N-(2 et 4)-[2-oxoborn-3-ylidène]méthyl]benzyl]acrylamide	Polycrylamidométhyl Benzylidene Camphor	113783-6 -2			6 %			
12	4-Méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle/Octinoxate	Ethylhexyl Methoxycinnamate	5466-77-3	226-775-7		10 %			
13	Éthyl-4-aminobenzoate éthoxylé	PEG-25 PABA	116242-27-4			10 %			
14	Isopentyl-4-méthoxycinnamate/Amiloxate	Isoamyl p-Methoxycinnamate	71617-10-2	275-702-5		10 %			

Numéro d'ordre	Identification des substances					Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique(DCI)/XAN	b	c	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres	
a				d	e	f	g	h	i
15	2,4,6-Triamino-p-carbo-2-éthylhexyl-1-oxy)-1,3,5-triazine		Ethylhexyl Triazone	88122-99-0	402-070-1		5 %		
16	Phénol, 2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-méthyl-6-(2-méthyl-3-(1,3,3-tétraméthyl-1-(triméthylsilyloxy)-disiloxypropyl)		Drometrizole Trisiloxane	155633-54-8			15 %		
17	Acide benzoïque, 4,4-((6-((4-((1,1-diméthyléthylamino)carbonylphénylamino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)dimino)bis-, bis(2-éthylhexyl)ester)/isocotrizinol (USAN)		Diethylhexyl Butamido Triazone	154702-15-5			10 %		
18	3-(4-Méthylbenzylidène)-d-1 camphre/Enzacamène		4-Méthylbenzylidène Camphor	38102-62-4/ 36861-47-9	- / 253-242-6		4 %		
19	3-Benzylidène camphre		3-Benzylidène Camphor	15087-24-8	239-139-9		2 %		
20	2-Éthylhexyl salicylate/Octisalate		Ethylhexyl Salicylate	118-60-5	204-263-4		5 %		
21	4-Diméthylaminobenzoate de 2-éthylhexyle/Padimate-O (USAN;BAN)		Ethylhexyl Dimethyl PABA	21245-02-3	244-289-3		8 %		
22	Acide 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone-5-sulfonique et son sel de sodium/Sulisobenzone		Benzophenone-4, Benzophenone-5	4065-45-6/ 6628-37-1	223-772-2 / -		5 % (en acide)		
23	2,2'-Méthylène-bis(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tétraméthyl-butyl)phénol)/Bisocitriazole		Méthylène Bis-Benzotriazolyl Tetra-méthylbutylphénol	103597-45-1	403-800-1		10 %		
24	Sel sodique de l'acide 2,2'-bis(1,4-phénylène)1H-benzimidazole-4,6-disulfonique/Bisdiazole disodium (USAN)		Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate	180898-37-7	429-750-0		10 % (en acide)		
25	2,2'-(6-(4-Méthoxyphényl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(5-(2-éthylhexyloxy)phénol) / Bémotrizinol		Bis-Ethylhexyloxyphenol Méthoxy-phenyl Triazine	187393-00-6			10 %		
26	Diméthylodietylbenzmalonate		Polysilicone-15	207574-74-1	426-000-4		10 %		
27	Dioxyde de titane (2)		Titanium Dioxide	13463-67-7/ 1317-70-0/ 1317-80-2	236-675-5/ 205-280-1/ 215-282-2		25 %		
28	Acide benzoïque, 2-[4-(diéthylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexylester		Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate	302776-68-7	443-860-6		10 % dans les produits de protection solaire		

(1) Mention non exigée si la concentration est égale ou inférieure à 0,5 % et si la substance n'est utilisée que pour protéger le produit.

(2) Pour une utilisation autre que comme colorant, voir annexe IV, n° 143.

Annexe 4 : Fiche conseil sur les médicaments photosensibilisants

FICHE CONSEIL : LES MEDICAMENTS PHOTOSENSIBILISANTS

Rappel : La photosensibilisation médicamenteuse se produit suite à une exposition aux rayons UV et à la prise d'un médicament ou à son application. Elle entraîne une réaction anormale de la peau (rougeur importante même avec un faible temps d'exposition).

Il existe 2 types de réactions de photosensibilisation médicamenteuse :

PHOTOTOXICITE	≠	PHOTOALLERGIE
<ul style="list-style-type: none"> - Réaction type « coup de soleil » avec ou sans phlyctène - Localisation : zone exposée - Dépend de l'intensité de l'exposition et de la quantité de médicament - Apparition rapide : quelques minutes à quelques heures - Disparition à l'arrêt du médicament 		<ul style="list-style-type: none"> - Réaction immunologique avec lésions semblables à un eczéma ou un urticaire - Localisation : zones exposées et non exposées - Ne dépend pas de la dose ingérée ou appliquée - Apparition lente : 24 à 48h ou plus - Aggravation à chaque fois qu'un nouveau contact entre la molécule et les rayons UV se fera

LISTE DES MEDICAMENTS PHOTOSENSIBILISANTS TOPIQUES : (LISTE NON EXHAUSTIVE)

AINS	Kétoprofène, Diclofénac
ANTI-ACNEIQUES	Peroxyde de benzoyle, Adapalène
ANTIVIRAL	Aciclovir



Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même voilé, ni aux UVA.

LISTE DES MEDICAMENTS PHOTOSENSIBILISANTS SYSTEMIQUES : (LISTE NON EXHAUSTIVE) (+ penser aux associations de médicaments contenant ces molécules)

SYSTEME NERVEUX		ANTIBIOTIQUES	
ANTIPSYCHOTIQUES	Chlorpromazine, Cyamémazine, Halopéridol	FLUOROQUINOLONES	Norfloxacine, Ciprofloxacine, Ofloxacine, Lévofloxacine
ANXIOLYTIQUES	Alprazolam, Clorazépate dipotassique	TETRACYCLINES	Doxycycline
ANTIDEPRESSEURS	Amitriptyline, Fluoxétine, Clomipramine, Paroxétine, Sertraline, Fluvoxamine, Citalopram	SULFAMIDES	Sulfaméthoxazole + Triméthoprime
ANTIPILEPTIQUES	Carbamazépine, Phénobarbital, Clobazam, Lamotrigine, Oxcarbazépine	AMINOSIDES	Gentamicine
		DERIVES DU NITROFURANE	Nitrofurantoïne

HYPOCHOLESTEROLEMIANTS

INHIBITEURS DE L'HMG CO-A REDUCTASE (STATINES)	Fluvastatine, Simvastatine, Atorvastatine
FIBRATES	Fénofibrate

ROUSSELET Agathe – Université de Bordeaux, UFR de Pharmacie – Année 2023 – Médicaments cardiovasculaires photosensibilisants : exemple de prévention du pharmacien d'officine par les produits de protection solaire

SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

ANTIARYTHMIQUES	Amiodarone, Hydroquinidine
ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX	Rilménidine
BETABLOQUANTS	Propranolol, Aténolol
DIURETIQUES	Hydrochlorothiazide, Furosémide, Indapamide, Spironolactone
INHIBITEURS CALCIFIQUES	Amlodipine, Diltiazem, Nifédipine
INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC)	Captopril, Enalapril, Ramipril
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II (ARA)	Losartan, Valsartan

AUTRES MEDICAMENTS PHOTSENSIBILISANTS

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)	Naproxène, Kétoprofène, Ibuprofène, Piroxicam, Méloxicam, Diclofénac, Acide méfénamique, Célécoxib
SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS	Glibenclamide, Glimépiride
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP)	Oméprazole, Esoméprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Rabéprazole
ANTI-CANCEREUX	Fluorouracile, Imatinib, Méthotrexate
IMMUNOSUPPRESSEURS	Azathioprine, Pirfenidone
ANTI-PALUDEENS	Hydroxychloroquine, Quinine, Méfloquine
ANTI-ALLERGIQUES	Diphénhydramine, Méquitazine
ANTI-ACNEIQUES	Isotrétinoïne

PREVENTION ET CONSEILS :

- Eviter de s'exposer au soleil et si impossibilité se mettre à l'ombre.
- Eviter l'exposition entre 12h et 16h en Métropole et entre 10h et 14h pour l'Outre-mer.
- Porter des vêtements couvrants et amples (manches longues, pantalon, chapeau, lunettes de soleil en catégorie 3 ou 4).
- Appliquer une crème solaire avec un indice 50 ou 50+ UVB et UVA, 30 min avant l'exposition s'il s'agit de filtres chimiques, sur toutes les parties du corps exposées. Renouveler l'application toutes les 2h et après chaque baignade ou séance de sport.
- Ne pas utiliser de cabines UV.
- Appliquer ces règles même en présence d'un indice UV faible et/ou d'un ciel nuageux.
- Faire attention dans les zones très ensoleillées (bord de mer, montagne enneigée).

Sources :

- <https://www.pharmaciengiphar.com/medicaments/risque-medicaments/photosensibilisation-medicamenteuse>
- <https://www.sfdermato.org/media/pdf/mini-site/photosensibilisation-d2ed2a51999d95b11afaee6d99ef39f0.pdf>
- <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV/Mieux-se-protger-du-soleil>

ROUSSELET Agathe – Université de Bordeaux, UFR de Pharmacie – Année 2023 – Médicaments cardiovasculaires photosensibilisants : exemple de prévention du pharmacien d'officine par les produits de protection solaire

BIBLIOGRAPHIE

1. Quignard JF. ED : La peau. Physiologie 2, DFGPS2. 2016.
2. Bédane C. Revêtement cutané: enseignement intégré. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2020. (DFGSM 2-3 médecine).
3. Anatomie fonctionnelle de la peau - [Internet]. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>
4. Bessaguet F, Seuve É, Desmoulière A. La peau. Actual Pharm. 1 avr 2022;61(615):57-61.
5. la sensibilité mécanique cutanée [Internet]. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <http://neurobranches.chez-alice.fr/systnerv/systsens/somesthesie1.html>
6. Elsevier. Vitamine D dans la Covid-19 [Internet]. Elsevier Connect. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/paramedicaux-pro/vitamine-d-dans-la-covid-19>
7. Anat_physiologie_La_Peau.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: https://extranet.chu-nice.fr/Formation-Aide-Soignant-Nice/uploads/Extranet/smartsection/Anat_physiologie_La_Peau.pdf
8. Bessemoulin P, Olivieri J. Le rayonnement solaire et sa composante ultraviolette. La Météorologie. 2000(31):42-59.
9. Ondes électromagnétiques | Le monde en images [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=125603&demande=desc>
10. Gaudin K. Méthodes spectroscopiques. Sciences analytiques SAN, DFGSP2. 2017.
11. 2 - Éléments de physique du rayonnement [Internet]. [cité 14 déc 2022]. Disponible sur: <https://e-cours.univ-paris1.fr/modules/uvved/envcal/html/rayonnement/index.html>
12. Comment mieux se protéger du soleil ? - Exposition aux rayonnements UV [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Exposition-aux-rayonnements-UV/Mieux-se-protger-du-soleil>
13. Photosensibilisation, cancers cutanés et exposition professionnelle aux ultraviolets - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TA%2069>
14. Dermato-Info. photothérapie [Internet]. dermatoinfo.fr. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: https://dermato-info.fr/fr/les-traitements-en-dermatologie/phototh%C3%A9rapie_les-traitements-par-la-lumi%C3%A8re
15. Cabines UV et risques de cancers - Exposition aux rayonnements UV [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Exposition-aux-rayonnements-UV/Cabines-UV-et-risques-de-cancers#toc-s-exposer-aux-lampes-de-bronzage-par-uv-correspond-une-exposition-intense-au-soleil-sans-protection>

16. Rayonnement ultraviolet : effets biologiques. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 mai 2007;134(5):9-11.
17. Soleil [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.soleil.info/meteo-uv>
18. Roelandts R. Rayonnement solaire. *Ann Dermatol Vénéréologie*. mai 2007;134(5):7-8.
19. Les effets connus des UV sur la santé [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/the-known-health-effects-of-uv>
20. Huor M. Photoprotection (Laboratoire Avène). *Dermocosmétologie, DFASP2*. 2019.
21. Cancer de la peau : vigilance accrue en été ! [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/cancer-de-la-peau-vigilance-accrue-en-ete>
22. Moore D. Drug-Induced Cutaneous Photosensitivity: Incidence, Mechanism, Prevention and Management. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 1 févr 2002;25:345-72.
23. Taoufik D. Photodermatoses (Suite) - MedixDZ [Internet]. 2020 [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.medixdz.com/cours/photodermatoses-suite.php>
24. Les faits en bref: Éruptions cutanées d'origine médicamenteuse [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public*. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/les-faits-en-bref-troubles-cutan%C3%A9s/hypersensibilit%C3%A9-et-troubles-cutan%C3%A9s-inflammatoires/%C3%A9ruptions-cutan%C3%A9es-d-origine-m%C3%A9dicamenteuse>
25. Laboratoire de PharmacologieDépartement de PharmacieFaculté de Médecine- Université Alger 1- Algérie, Chader H, Gacem H, Laboratoire de Pharmacologie, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine-Université Batna 2- Algérie. Impact of solar radiation on health. *Batna J Med Sci BJMS*. 9 nov 2020;7(2):151-8.
26. *Infectiologie*. 3e éd. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2007. (Le Moniteur internat).
27. Détails d'une brève - CRPV [Internet]. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-d-une-br%C3%A8ve/m%C3%A9dicaments-et-soleilattention-%C3%A0-la-photosensibilisation>
28. Photosensibilisation médicamenteuse [Internet]. *Pharmacien Giphar*. [cité 26 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacienghiphar.com/medicaments/risque-medicaments/photosensibilisation-medicamenteuse>
29. Barbaud A, Tréchet P, Béani JC. PHOTSENSIBILISATION.
30. Quinolone. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Quinolone&oldid=200107376>
31. Article L5121-25 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086413

32. Comment déclarer si vous êtes professionnel de santé ? [Internet]. ANSM. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable/comment-declarer-si-vous-etes-professionnel-de-sante>
33. Liste des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) [Internet]. ANSM. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance>
34. Résumé des caractéristiques du produit - CORDARONE 200 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64408662&typedoc=R>
35. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L, Gnatowski M, Kosior DA. Cutaneous Adverse Reactions of Amiodarone. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 21 nov 2014;20:2369-72.
36. Résumé des caractéristiques du produit - HYDROCHLOROTHIAZIDE ARROW 12,5 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64740636&typedoc=R>
37. Résumé des caractéristiques du produit - MODURETIC, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69857248&typedoc=R>
38. Résumé des caractéristiques du produit - FUROSEMIDE ARROW 20 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68009803&typedoc=R>
39. Résumé des caractéristiques du produit - INDAPAMIDE ARROW 1,5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60342439&typedoc=R>
40. Indapamide. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Indapamide&oldid=1154583800>
41. Résumé des caractéristiques du produit - AMLOR 10 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61939921&typedoc=R>
42. Résumé des caractéristiques du produit - DILTIAZEM ARROW LP 200 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67981763&typedoc=R>
43. Résumé des caractéristiques du produit - NIFEDIPINE MYLAN LP 20 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62129870&typedoc=R>
44. Résumé des caractéristiques du produit - CAPTOPRIL ARROW 50 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2023].

Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68170799&typedoc=R>

45. Résumé des caractéristiques du produit - ENALAPRIL ARROW LAB 20 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63458160&typedoc=R>
46. Résumé des caractéristiques du produit - LOSARTAN ACCORD 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64201553&typedoc=R>
47. fitzaptrick-07c01cd700377584cb403f9135752e97.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/upload/scores/fitzaptrick-07c01cd700377584cb403f9135752e97.pdf>
48. IEDM-Lettre-Scientifique-46-Photoprotection-YLSIEDM46-décembre-2015-sans-traits-coupe.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.iedm.asso.fr/wp-content/uploads/2020/01/IEDM-Lettre-Scientifique-46-Photoprotection-YLSIEDM46-d%C3%A9cembre-2015-sans-traits-coupe.pdf>
49. produits-protection-solaire.pdf [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/documentation/fiches_pratiques/fiches/produits-protection-solaire.pdf?v=1683813930
50. Chapitre Ier : Produits cosmétiques. (Articles L5131-1 à L5131-8) - Légifrance [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171374/#LEGISCTA000006171374
51. Recommandation de la commission relatives aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité. [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006H0647>
52. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.
53. Lacour JP, Béani JC. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire). *Ann Dermatol Vénéréologie*. mai 2007;134(5):18-24.
54. Couteau C, Coiffard L. Les produits cosmétiques à l'officine: comprendre leur composition pour bien les conseiller. Puteaux: les Éditions « Le Moniteur des pharmacies »; 2017. (Pro-officina).
55. Recommandation de la Commission du 18 octobre 2011 relative à la définition des nanomatériaux Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.
56. Dossier-sur-la-nocivité-des-filtres-Solaires-Chimiques.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2023]. Disponible sur: <https://multipharma91.fr/wp-content/uploads/2019/03/Dossier-sur-la-nocivité%C3%A9-des-filtres-Solaires-Chimiques.pdf>
57. Passagne I. Les perturbateurs endocriniens. Le pharmacien dans son environnement, OFF 16, DFASP3. 2020.

58. Les ingrédients qu'une bonne crème solaire doit renfermer. [Internet]. Typology Paris. 2021 [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.typology.com><https://www.typology.com/carnet/les-ingredients-d-une-bonne-creme-solaire>
59. Découvrir comment la lumière du soleil peut affecter la peau | Eucerin [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.fr.eucerin.ch/a-propos-de-la-peau/principes-de-base/le-soleil-et-la-peau>
60. Bon usage des produits de protection solaire.
61. Fiche repères Rayonnements UV et risques de cancer-2021.pdf.
62. Norme anti UV UPF 50 + [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.fedjoa.com/norme-anti-uv-upf-50>
63. Se protéger du soleil. Cahier 2 N°2884. mai 2011;
64. Vitamine A & caroténoïdes provitaminiques [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2012 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-carot%C3%A9no%C3%AFdes-provitaminiques>
65. Réseau NACRe - Réseau Nutrition Activité physique Cancer Recherche - Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et cancer [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www6.inrae.fr/nacre/Prevention-primaire/Facteurs-nutritionnels/Complements-alimentaires-a-base-de-beta-carotene-et-cancer>
66. Vitamine C [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-c>
67. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2021 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
68. Photoprotection interne [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: https://www.sfdermato.org/upload/files/fichiers/groupes-thematiques/50-49427_plus.pdf

SERMENT DE GALIEN

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

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Titre : Médicaments cardiovasculaires photosensibilisants : exemple de prévention du pharmacien d'officine par les produits de protection solaire.

Résumé : La photosensibilisation médicamenteuse est induite par la présence d'une substance dite photosensibilisante (un médicament) et l'exposition à des rayons ultraviolets. Ces derniers proviennent le plus souvent du rayonnement solaire. Ce sont les UVA et les UVB qui atteignent la peau. Les médicaments photosensibilisants sont nombreux et touchent diverses classes médicamenteuses. Les plus connus sont les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. On trouve des classes moins connues pour leur effet photosensibilisant mais intéressantes à étudier car elles sont délivrées au quotidien par le pharmacien d'officine : les médicaments photosensibilisants cardiovasculaires. Ces derniers sont souvent prescrits en traitement chronique. Cela implique que le patient prenne un médicament photosensibilisant pendant des mois ou des années par exemple, passant ainsi par plusieurs saisons et conditions d'ensoleillement (montagne en hiver, plage en été...). Il est nécessaire que le pharmacien d'officine ait un rôle de prévention auprès de ces patients afin de réduire les risques au maximum. La prévention passe par différents conseils comme la protection vestimentaire, l'éviction solaire et/ou l'association d'un produit de protection solaire pour les zones exposées qui ne peuvent être couvertes par exemple. Le pharmacien essaiera de conseiller au mieux le patient afin de choisir un produit de protection solaire adapté au phototype du patient et à son lieu d'exposition.

Mots clés : photosensibilisation, médicaments, cardiovasculaires, prévention, solaire, pharmacien.

Title : Photosensitising cardiovascular drugs : an example of prevention by the pharmacists with sun protection products.

Abstract : Drug-induced photosensitisation is caused by the presence of a photosensitising substance (a drug) and exposure to ultraviolet rays. Ultraviolet rays most often come from sunlight. UVA and UVB rays are the ones that reach the skin. There are many photosensitising drugs belonging to various pharmaceutical classes. The best known are antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Some other classes of drugs are less known for their photosensitising effect, yet they are interesting to study because they are dispensed by pharmacists on a daily basis: cardiovascular photosensitising drugs. These are often prescribed as chronic treatments. This means that the patient takes a photosensitising drug for months or years, for example, passing through several seasons and sunlight conditions (mountains in winter, beach in summer, etc.). The dispensing pharmacist must play a preventive role with these patients in order to reduce the risks as much as possible. Prevention involves various forms of advice, such as protective clothing, avoiding sun and/or combining a sun protection product for exposed areas that cannot be covered. The pharmacist will try to give the patient the best possible advice on choosing a sun protection product that is suited to the patient's phototype and exposure location.

Keywords : photosensitisation, medication, cardiovascular, prevention, suncare, pharmacist.
