

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
PAR
Claire PASQUIER

Présentée et soutenue publiquement le : 20 Septembre 2004

Photosensibilisation par voie systémique.
Place du pharmacien et rôle dans la
photoprotection.

Président : Monsieur A. PINEAU, Professeur de toxicologie
Membres du jury : Monsieur C. OLIVIER, Maître de conférences de toxicologie
Madame P. JOLLIET, Professeur de pharmacologie
Madame C. PERVIER, Pharmacien

A Monsieur A. PINEAU,

Professeur de toxicologie.

Qui nous fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude, ainsi que nos sincères remerciements.

A Monsieur C. OLIVIER,

Maître de conférences de toxicologie.

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour avoir guidé ce travail.

Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

A Madame P. JOLLIET,

Professeur de pharmacologie.

Qui nous a fait l'honneur de participer à ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Madame C. PERVIER,

Pharmacien.

Avec toute mon amitié et ma sympathie pour avoir accepté de participer à ce jury.

En souvenir d'agréables moments passés ensemble.

A Monsieur H. DUTARTRE,

Praticien hospitalier en dermatologie.

Pour votre aimable collaboration et votre disponibilité, trouvez ici tous mes remerciements.

A Marc,

Merci pour ta patience et ton amour.

A notre nouvelle vie.

A mes parents,

Je vous dédie ce travail, en remerciement de vos encouragements tout au long de ces études.

Merci pour votre aide et votre soutien.

A ma grand-mère,

Merci pour ta présence et d’avoir toujours suivi mes études.

A Jean- Luc, Patricia, Laurent, Véronique, Emilie, Arthur,

Avec toute mon affection.

A toute ma famille.

A Nolwenn, Anne, Bénédicte,

Merci pour votre amitié et votre soutien pendant ces années d’études.

A mes amis qui ont toujours été à mes côté, merci.

A la famille Rakotomalala,

Merci pour votre confiance.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 12

PEAU ET SOLEIL 16

1

Le rayonnement solaire.....

16

2

Facteurs de variation de l'ensoleillement reçu.....

17

2.1

Le rayonnement solaire direct.....

18

2.1.1

L'épaisseur de la couche d'ozone

18

2.1.2

La hauteur du soleil dans le ciel.....

19

a.

L'heure du jour.....

19

b.

La saison.....

19

c.

La latitude.....

20

2.1.3

L'altitude

20

2.2

Le rayonnement diffusé par le ciel.....

20

2.3

Le rayonnement réfléchi par le sol.....

21

3

Le rayonnement solaire et peau humaine.....

22

3.1

La peau.....

22

3.1.1

Structure

22

a.

L'épiderme

23

b.

Le derme.....

23

c.

L'hypoderme

23

3.1.2

Propriétés optiques de la peau

24

3.1.3

Rôle de barrière

26

a.

La pilosité.....

26

b.

La barrière cornée.....

26

c.

La barrière mélanique.....

27

d.

La protection antiradicalaire.....

29

e.

Les pigments caroténoïdes

29

f.

Les systèmes de réparation de l'ADN

29

g.

La notion de phototype.....

32

3.2

Les effets délétères du soleil sur la peau.....

33

3.2.1

Processus d'attaque du soleil : l'érythème solaire.....

33

3.2.2

L'insolation et le coup de chaleur

35

3.2.3

La photoimmunodépression

35

3.2.4

L'héliodermie

35

3.2.5

Les photocarcinogénèses.....

35

3.3	L’initiation photochimique de changement dans la peau.....	36
3.3.1	Action des rayonnements sur la matière vivante.....	36
3.3.2	Les réactions photochimiques de la peau.....	36
a.	La notion de chromophores.....	36
b.	La réaction photochimique primaire :	37
c.	La réaction photochimique secondaire :	38
3.4	La notion de réponse : la photosensibilisation.....	41
3.4.1	Les acteurs de l’interaction lumière-matière : les chromophores.....	41
a.	Chromophores normaux.....	41
b.	Chromophores anormaux: la photosensibilisation cutanée.....	42
4	Les photodermatoses exogènes.....	43
4.1	Caractéristiques générales de la photosensibilisation.....	44
4.1.1	La phototoxicité.....	44
a.	La notion de dose dépendance.....	44
b.	Fréquence, délai d’apparition et circonstance de survenue.....	44
c.	Spectre d’action de la réaction phototoxique.....	45
4.1.2	La photoallergie.....	45
a.	Une réaction non dose dépendante.....	45
b.	Fréquence, délai d’apparition et circonstance de survenue.....	45
c.	Le spectre d’action.....	45
4.2	Les mécanismes de photosensibilisation.....	46
4.2.1	Mécanismes phototoxiques.....	46
a.	Les réactions photodynamiques oxygène dépendantes.....	46
b.	Les réactions non-photodynamiques.....	47
c.	Facteurs de variation des réactions phototoxiques.....	47
4.2.2	Mécanismes de la réaction photoallergique.....	48
a.	Les aspects photochimiques de la réaction photoallergique :.....	48
b.	Les aspects immunologiques.....	50
4.3	Les aspects cliniques, histologiques de la photosensibilisation.....	53
4.3.1	Expression clinique et évolution de la phototoxicité.....	53
4.3.2	Aspect histologique de la réaction phototoxique.....	55
4.3.3	Aspects cliniques et évolution de la photoallergie.....	55
a.	Des éruptions très variées.....	55
b.	Le pseudo-lichen plan.....	56
c.	Dermatite actinique chronique (DAC) ou « persistant light réaction ».....	56
4.3.4	Aspect histologique de la réaction photoallergique.....	56
5	Diagnostic.....	57
5.1	L’orientation diagnostique : l’interrogatoire.....	58

5.1.1	Détermination du rôle de l'exposition lumineuse.....	58
5.1.2	Les circonstances d'apparition et l'évolution de l'éruption	59
5.1.3	Recherche de l'usage d'une substance photosensibilisante.....	59
5.2	Le diagnostic clinique	60
5.2.1	La topographie de l'éruption photoinduite ou photoaggravée	60
5.2.2	L'aspect de l'éruption.....	61
5.3	Le diagnostic différentiel	62
5.4	La confirmation diagnostique : l'exploration photobiologique.....	62
5.4.1	L'équipement	62
a.	Les sources lumineuses	62
b.	Les dosimètres	63
c.	Le sensitomètre	64
5.4.2	Les méthodes d'études	64
a.	La détermination des doses érythémateuses minimales (DEM) : test de SAIDMAN	64
b.	La reproduction expérimentale des lésions	65
c.	Le bilan biologique.....	72
d.	Les biopsies cutanées	72
5.4.3	Conclusion.....	73

LES AGENTS RESPONSABLES : LES MEDICAMENTS PAR VOIE SYSTEMIQUE75

1	Les psoralènes	77
2	Les tétracyclines.....	81
3	Les sulfamides	84
4	Les phénothiazines.....	86
5	Les quinolones et fluoroquinolones.....	89
5.1	Cas de la loméfloxacin (Logiflox®) :	91
5.2	Cas de la sparfloxacin	93
6	Les AINS.....	95
7	Les anti-arythmiques.....	100
7.1	Amiodarone (Cordarone®)	100
7.2	Quinidines	101
7.3	Inhibiteurs calciques	102
8	Les anti-psychotiques, anti-dépresseurs et anxiolytiques	103
8.1	Anti-psychotiques	103

8.2	Anti-dépresseurs	103
8.2.1	Les antidépresseurs tricycliques et dérivés de l'imipramine	103
8.2.2	Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	104
8.3	Anxiolytiques	104
9	Normolipémiants	105
9.1	Fibrates.....	105
9.2	Statines.....	105
10	anti-hypertenseurs.....	107
10.1	IEC	107
10.2	Anti-hypertenseurs centraux	107
11	Les anticancéreux	108
11.1	Anti-mitotiques	108
11.2	Antiandrogènes	108
12	Antiinfectieux.....	109
12.1	Antituberculeux.....	109
12.2	Antipaludéens	109
12.3	Antifongiques.....	109
13	conclusion	112

PREVENTION DES PHOTSENSIBILISATIONS : LA PHOTOPROTECTION ET LE CONSEIL OFFICINAL..... 115

1	La photoprotection externe.....	115
1.1	La photoprotection vestimentaire.....	116
1.1.1	Les facteurs affectant la photoprotection vestimentaire:	116
1.1.2	Moyens de «mise à l'ombre» apparentés aux vêtements.....	117
1.1.3	Avantages de la photoprotection vestimentaire.....	118
1.2	La photoprotection externe par les produits solaires.....	118
1.2.1	Définition, historique	118
1.2.2	Les actifs photoprotecteurs.....	119
a.	Les filtres chimiques	119
b.	Les écrans minéraux	123
1.2.3	Les actifs complémentaires	127
a.	Des actifs anti-radicalaires	127
b.	Céramides, lipides	127
c.	L'excipient	128

1.2.4	Les critères d'un photoprotecteur idéal	128
a.	Innocuité: (voir effets indésirables des PAS)	128
b.	Cosmétologiquement acceptable	129
c.	Actif.....	129
d.	Résistant ou rémanent	130
e.	Efficace	130
1.2.5	Le coefficient ou indice de protection	131
a.	Le coefficient de protection anti-U.V.B : Le Facteur de Protection Solaire FPS.....	131
b.	Le coefficient de protection anti-U.V.A.....	132
c.	La protection vis-à-vis du visible et I.R.	133
d.	Mesure des altérations du génome	133
1.2.6	Risques des produits solaires.....	134
a.	Absorption cutanée.....	134
b.	Allergie et photoallergie	134
c.	Inhibition de la synthèse de la vitamine D	134
1.2.7	Classification des produits solaires	134
2	Place de la photoprotection interne.....	136
3	Prévention et conseil officinal.....	138
3.1	Informé du risque de photosensibilisation	138
3.2	La première règle : l'éviction solaire	139
3.3	Quelques règles à respecter, l'éducation solaire des patients.....	139
3.3.1	La photoprotection vestimentaire	139
3.3.2	Savoir apprécier le niveau d'exposition solaire.....	140
a.	Rappel des caractéristiques des U.V aux patients	141
b.	La climatologie (qualité et quantité du rayonnement solaire)	141
c.	Notion d'index U.V.....	142
3.3.3	Prendre conscience de la fragilité de chacun face à l'irradiation	144
3.4	Le choix du photoprotecteur	145
3.4.1	Adapter en fonction de l'intensité ensoleillement	145
3.4.2	Adapter les précautions à l'individu.....	145
a.	En fonction de son phototype.....	145
b.	En fonction de la région cutanée à protégée.....	146
c.	En fonction de la sensibilité individuelle	146
d.	En fonction de la forme galénique	146
3.4.3	Rappel des modalités d'utilisation.....	148
3.4.4	Choix de l'indice	149
a.	Chez le sujet adulte non photosensible.....	149
b.	La photoprotection externe des porteurs de photosensibilisations	150

3.5	Rappel de quelques commandements dans l'exposition et mises en gardes	151
a.	Lors de transport en voiture :	151
b.	Lors d'activités professionnelles :	151
c.	Lorsque le ciel est voilé :	152
d.	Lors de vacances à la mer ou d'activités nautiques :	152
e.	Lors de vacances à la montagne :	153
f.	Lors d'activités sportives, ludiques en plein air :	153
g.	Lors de voyages à l'étranger :	153
CONCLUSION.....		158
LEXIQUE.....		160
BIBLIOGRAPHIE		168
ANNEXE		178

LISTE DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES

A.D.N	: Acide désoxyribonucléique
A.I.N.S	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
A.R.N	: Acide ribonucléique
C.I.S	: Conversion intersystème
D.A.C	: Dermite actinique chronique
D.E.M	: Dose érythémateuse minimale
E.R.O	: Espèces réactives de l'oxygène
ECVAM	: European Center for the Validation of Alternative Methods
F.D.A.	: Food and Drug Administration
FPS	: Facteur de protection solaire
FPU	: Facteur de protection ultraviolets
HP	: Haute protection
I.D.R.	: Intradermoréaction
I.E.C.	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
I.P.	: Indice de protection
I.P.D.	: Immediate Pigmentation Darkening
I.R.S.S.	: Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
PABA	: Acide para-aminobenzoïque
PAS	: Produits anti-solaire
P.P.D.	: Persistent Pigmentation Darkening
PPT	: Photopatchtest
R.V.	: Relaxation vibrationnelle
THP	: Très haute protection
TMP	: Trimethyl-psoralène
U.V.	: Ultraviolets
5-FU	: 5-fluorouracile
5-MOP	: 5-methoxy-psoralène
8-MOP	: 8-methoxy-psoralène
®	: Marque déposée
>>	: Très supérieur

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : pourcentage de rayonnement réfléchi en fonction de la nature du sol	21
Tableau 2 : paramètres du phototype	32
Tableau 3 : classification de l'intensité de l'érythème actinique	34
Tableau 4 : caractères différentiels des mécanismes phototoxiques et photoallergiques	51
Tableau 5 : déroulement de l'exploration photobiologique	69
Tableau 6 : batterie standard de la Société Française de Photodermatologie	70
Tableau 7 : risque phototoxique <i>in vitro</i> de 17 AINS (d'après Berthod)	95
Tableau 8 : médicaments systémiques photosensibilisants	110
Tableau 9 : les principaux filtres solaires	126
Tableau 10 : classification des antisolaires	135
Tableau 11 : caractéristiques des U.V.	141
Tableau 12 : caractéristiques des doses d'irradiation reçues sur la peau	142
Tableau 13 : index U.V. et érythème actinique	143
Tableau 14 : classification des phototypes	144
Tableau 15 : écrans solaires à conseiller en cas de photosensibilisation.....	154

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : transmission de la lumière du soleil à la peau	17
Figure 2 : la lumière reçue à la surface de la terre	18
Figure 3 : structure de la peau	22
Figure 4 : schéma illustrant les propriétés optiques de la peau	25
Figure 5 : illustration du degré de pénétration des différentes radiations de la peau	25
Figure 6 : schéma simplifié de la synthèse des mélanines	28
Figure 7 : systèmes de réparation de l'ADN	31
Figure 8 : niveaux énergétiques potentiels d'une molécule	37
Figure 9 : la réaction photochimique primaire	38
Figure 10 : les trois réactions majeures de photosensibilisation	40
Figure 11 : mécanisme de formation du photoantigène	49
Figure 12 : formation d'un photoproduit	49
Figure 13 : conjugaison photochimique du composé photosensible à une protéine	50
Figure 14 : respect du fond des plis et du décolleté	53
Figure 15 : brûlure exagérée au soleil	54
Figure 16 : les différents éléments diagnostiques	58
Figure 17 : photosensibilisation au Largactil : signe de la casquette	60
Figure 18 : photopatchtests	67
Figure 19 : arbre de décision des tests de photosensibilisations	76
Figure 20 : formation moléculaire des psoralènes.....	77
Figure 21 : monoaddition monofonctionnelle	78
Figure 22 : monoaddition bifonctionnelle	79
Figure 23 : photodégradation du furosémide	85
Figure 24 : phototoxicité aux neurotropes.....	86
Figure 25 : structures de diverses quinolones	91
Figure 26 : photodégradation de la loméfloxacin.....	92
Figure 27 : photodéhalogénéation de la sparfloracin	94
Figure 28 : photodécarboxylation des anti-inflammatoires dérivés de l'acide propionique	96
Figure 29 : structures de l'acide méfénamique, de la namébutone et du naproxène.....	97
Figure 30 : parentés structurales du piroxicam et de l'acide thiosalicylique	98
Figure 31 : molécules possédant la structure benzophénone.	99
Figure 32 : hyperpigmentation due à l'amiodarone	101

INTRODUCTION

Le soleil tient aujourd’hui une place privilégiée dans notre mode de vie, le bronzage étant un signe de bonne santé physique et psychique. De plus, l’augmentation du temps de loisirs et de vacances, notamment dans les pays ensoleillés sont sources d’expositions excessives.

Si le soleil est indispensable à la vie, son énergie potentiellement dangereuse impose une certaine discipline pour savoir s’en protéger. Ainsi, depuis quelques années, l’attention est portée sur les effets néfastes du soleil et la photoprotection. Cependant, même si la mode du bronzage perd ses adeptes, un bon nombre de personnes continue à vouer au soleil un culte déraisonné.

L’absorption de l’énergie photonique du soleil par certaines molécules présentes dans la peau, est responsable de la création d’éléments réactifs induisant ou aggravant certaines maladies appelées photodermatoses.

La modification de notre comportement vis-à-vis du soleil, de notre mode de vie et la présence d’agents photosensibilisants de plus en plus nombreux, expliquent l’augmentation de la fréquence des photodermatoses. Nous nous intéresserons aux photosensibilisations exogènes et plus particulièrement aux photosensibilisations par voie systémique car, même si les substances en contact direct avec la peau sont le plus souvent incriminées, la multiplicité des traitements, l’émergence de nouvelles molécules, l’automédication, multiplient les risques de développement de photosensibilisations médicamenteuses par voie systémique ; ce type de risque étant, de plus, difficile à appréhender pour la population.

La réaction de photosensibilisation systémique correspond à l’ensemble des phénomènes pathologiques cutanés induits par l’interaction d’un rayonnement de longueur d’onde efficace et d’une molécule photosensibilisante arrivant à la peau par voie systémique. Après avoir évoqué les processus de déclenchement de telles réactions dans la peau, nous développerons les caractéristiques générales, les aspects cliniques, diagnostiques et les mécanismes de ces photodermatoses médicamenteuses.

Le déclenchement de telles réactions, phototoxiques ou photoallergiques, concerne tout un panel de molécules. Ainsi, nous nous limiterons à l’étude des molécules les plus fréquemment impliquées.

Dans ce contexte de photosensibilisation médicamenteuse, à côté du médecin, le pharmacien d’officine a un rôle d’information à jouer, un rôle de détection et d’orientation médicale (notamment face à une photoréaction déclenchée en période estivale et pouvant passer

pour un simple érythème actinique), ainsi qu'un rôle de conseil. Son rôle d'information sur les moyens de prévention de ces accidents est fondamental. Les mesures de photoprotection chimiques ou physiques, même si elles ne sont pas spécifiques à ces accidents, relèvent ici d'une grande importance. C'est pourquoi nous évoquerons dans un dernier temps les moyens de photoprotection et la place du conseil officinal dans la prévention de tels accidents ou de leurs récurrences.

PEAU ET SOLEIL

PEAU ET SOLEIL

Comprendre et conseiller une bonne photoprotection que ce soit pour un utilisateur de médicament photosensibilisant ou pour prévenir les atteintes liées au soleil, passe par une connaissance de l'interaction peau / soleil.

1 LE RAYONNEMENT SOLAIRE

Outre la présence d'une substance photoactivable au niveau cutané, le facteur essentiel dans le déclenchement de toute réaction de photosensibilisation exogène est la délivrance au niveau cutané d'un quantum d'énergie suffisant. Cette énergie provenant du rayonnement solaire, l'ensemble des facteurs conditionnant la nature et les variations de ce rayonnement sont à prendre en compte dans le déclenchement de telles réactions.

La lumière est constituée de radiations électromagnétiques se propageant dans le vide sous forme d'une onde caractérisée par une période (Hertz) et une longueur d'onde (en nanomètre). La lumière se propage en ligne droite sous forme de particules d'énergie : les photons. Deux types de rayonnement sont à distinguer : le rayonnement monochromatique pour lequel tous les photons ont la même longueur d'onde et le rayonnement polychromatique (6).

Le soleil émet un rayonnement polychromatique et continu subdivisé en trois grands domaines classés par ordre décroissant de puissance énergétique : les radiations ionisantes (rayons cosmiques, gamma et X), le rayonnement optique, et les ondes hertziennes (micro ondes, ondes radar, télé et radio) (figure 1). Le rayonnement optique s'étend de 200 nm à 5000 nm allant des ultraviolets (U.V.) (200-400 nm) à l'infrarouge (800-5000 nm) avec un rayonnement dans le visible (400-800 nm) (37).

Seule une partie du rayonnement solaire parvient à la surface de la terre grâce à la filtration par l'ozone stratosphérique. La couche d'ozone agit comme un bouclier protecteur en arrêtant les radiations ionisantes et les rayonnements de très courtes longueurs d'ondes. Ainsi, seul le rayonnement optique parviendra au niveau du sol avec : 55% d'I.R., 40% de lumière visible et 5% d'ultraviolets (5).

Ce sont principalement les rayonnements ultraviolets qui vont agir au niveau de la peau induisant notamment l'érythème et la pigmentation. Ils se divisent en général en trois zones :

- **Les ultraviolets longs ou U.V.A** dont la longueur d'onde est comprise entre 320 et 400 nm. Ils sont subdivisés en U.V.A2 (320-340 nm) et U.V.A1 (340-400 nm). Ils atteignent en grande quantité la surface terrestre car ils sont peu absorbés par l'atmosphère. Ils pénètrent profondément le derme mais sont moins énergétiques que les U.V.B. Ils traversent le verre, atteignent le derme et provoquent une pigmentation directe dite immédiate, sans érythème (37).

- **Les ultraviolets moyens ou U.V.B** dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 320 nm. Une infime portion de ces U.V. atteint la surface terrestre mais ils sont très énergétiques. Ils traversent le quartz, atteignent l'épiderme et sont dit érythématogènes. Outre l'érythème, ils provoquent une pigmentation retardée appelée bronzage ainsi qu'un épaissement de la peau (36).

- **Les ultraviolets courts ou U.V.C** dont la longueur d'onde est comprise entre 230 et 290 nm. Ils sont également érythématogènes mais n'atteignent pas la surface de la terre car ils sont totalement arrêtés par la coque d'ozone (6).

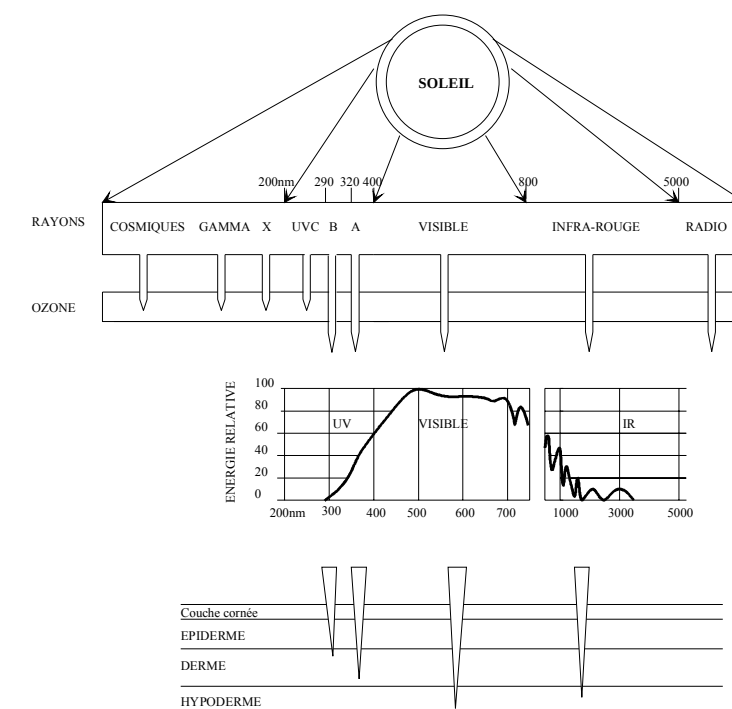


Figure 1 : transmission de la lumière du soleil à la peau (36)

2 FACTEURS DE VARIATION DE L'ENSOLEILLEMENT REÇU

L'ensoleillement reçu à la surface de la terre est la résultante (figure 2) (6) :

- Du rayonnement solaire direct ;
- Du rayonnement diffusé par le ciel ;
- Du rayonnement réfléchi par le sol.

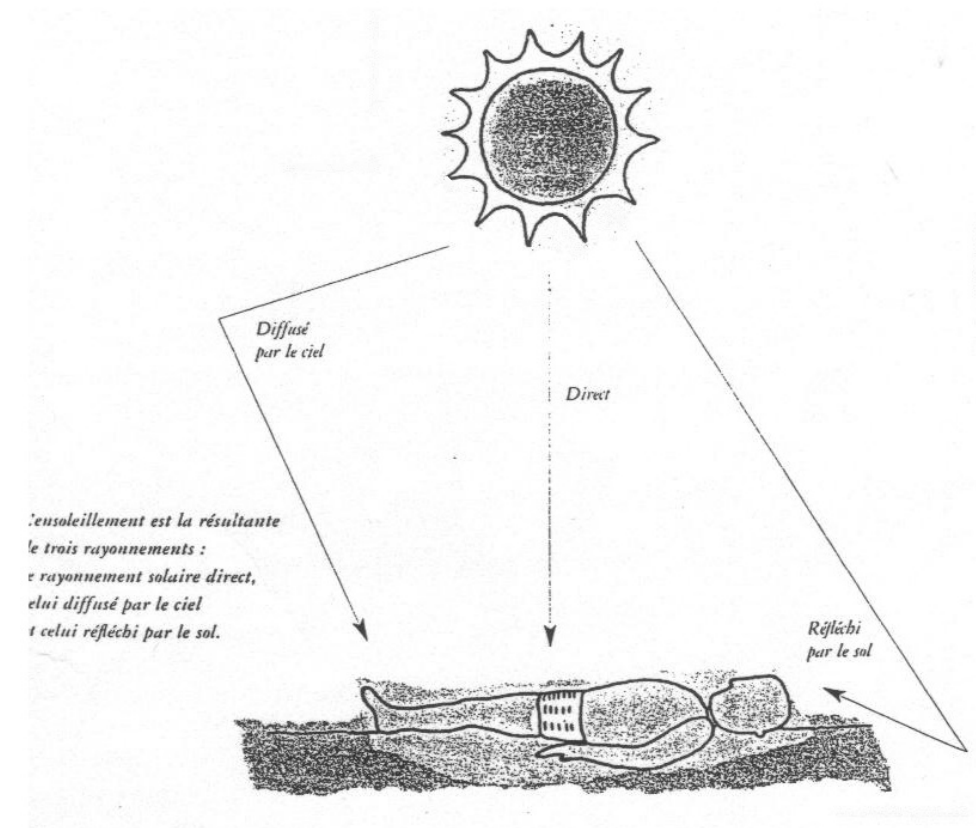


Figure 2 : la lumière reçue à la surface de la terre (66)

2.1 Le rayonnement solaire direct

La qualité et l'intensité du rayonnement reçu à la surface terrestre et donc le quantum d'énergie délivré dans la peau varient en fonction de divers facteurs. En effet, plus la longueur du trajet effectuée par les rayons sera faible, plus ceux-ci seront riches en U.V.B et donc dangereux (36).

2.1.1 L'épaisseur de la couche d'ozone

La couche d’ozone, entourant la terre, est située à une distance de 15 à 35 km de la surface du globe. Elle forme alors un véritable bouclier naturel, arrêtant les rayonnements les plus dangereux, les U.V.C et U.V.B les plus courts (63).

Or ces dernières années, un appauvrissement de cette couche protectrice a pu être constatée, dû notamment à l’émission de certains produits industriels, les chlorofluorocarbones (CFC) (36).

Une diminution de 1% de l’épaisseur de ce filtre induirait une augmentation de 2% de l’intensité des U.V.B au sol. Une exposition accrue aux U.V. aurait des effets néfastes sur la santé humaine, provoquant de façon générale une augmentation des pathologies cutanées et d’affections photoinduites notamment une augmentation de l’incidence des cancers cutanés, des affections oculaires (cataractes) (5)...

2.1.2 La hauteur du soleil dans le ciel

Elle varie en fonction de l’heure du jour, de la saison et de la latitude.

a. L’heure du jour

L’angle d’incidence du soleil dans le ciel joue un rôle important : plus le soleil est bas dans le ciel, plus les rayons U.V. traversent une épaisse couche d’atmosphère et d’ozone. L’intensité du rayonnement qui en résulte est donc plus faible. Inversement, lorsque le soleil est au zénith (à midi, heure solaire), la quantité d’U.V. reçue atteint son maximum. Dans nos régions, le spectre est alors particulièrement riche en U.V.B entre 11h et 14h (87).

b. La saison

Elle est due à l’inclinaison de l’axe de rotation de la terre sur la trajectoire qu’elle décrit autour du soleil. Sous nos climats, cette énergie est maximale en période estivale début juillet, lorsque le nombre d’heures d’ensoleillement est maximal (5).

Les U.V.B sont moins forts au printemps et à l’automne et encore moins en hiver. En effet, le pouvoir érythématogène dû aux U.V.B est environ cent fois plus intense en été qu’en hiver (36).

c. La latitude

L'intensité sera maximale sous les tropiques, en effet le rayonnement à ce niveau étant vertical, l'épaisseur de la couche d'ozone à traverser sera plus faible et donc les U.V. seront moins absorbés (37).

2.1.3 L'altitude

L'intensité des U.V. croît en raison de l'altitude, celle-ci réduisant le parcours des radiations.

Ainsi, la quantité d'U.V.B augmente de 4% lorsque l'on s'élève de 300 mètres. En haute montagne, le rayonnement U.V. sera par conséquent beaucoup plus violent (36).

2.2 Le rayonnement diffusé par le ciel

Il dépend de la couverture nuageuse et de la pollution atmosphérique.

Le quantum d'énergie reçu par la peau va donc varier selon les conditions atmosphériques. Les longueurs d'onde les plus courtes sont diffusées par les gouttelettes contenues dans les nuages et les particules en suspension dans l'atmosphère. Plus le temps est sec, plus l'intensité des radiations atteignant la peau sera importante. L'ensoleillement est donc dû en partie à la taille des particules en suspension (87).

Ainsi les alto-cumulus laissent passer peu d'U.V. contrairement aux cirrus (voile nuageux d'altitude) qui laissent passer presque autant d'U.V. qu'un ciel clair (6).

Les poussières et les fumées soulevées par le vent atténuent le rayonnement visible et les U.V.A (5).

2.3 **Le rayonnement réfléchi par le sol**

La réflexion par la surface du sol constitue la troisième résultante de l’ensoleillement. Elle varie selon les différents types de sols (tableau 1) (37).

Surface	% de rayonnement rétro-diffusé
Neige	50 à 90
Sable	15 à 25
Eau de mer en mouvement	20
Eau calme de piscine	10
Surface labourée	4
Gazon et herbe	0.5 à 4
Asphalte gris	3
Lave noire	2

Tableau 1 : pourcentage de rayonnement réfléchi en fonction de la nature du sol (37)

3 LE RAYONNEMENT SOLAIRE ET PEAU HUMAINE

Même si seulement une partie du rayonnement solaire parvient à la surface cutanée, l'incidence de ce rayonnement sur la peau induit un certain nombre de réactions et de manifestations, malgré une organisation fonctionnelle visant à protéger des effets du soleil.

3.1 La peau

3.1.1 Structure

La peau constitue une véritable enveloppe protectrice vis-à-vis des agressions extérieures en particulier vis-à-vis du soleil. Elle est formée de trois couches assurant des fonctions qui leur sont propres (figure 3). On distingue :

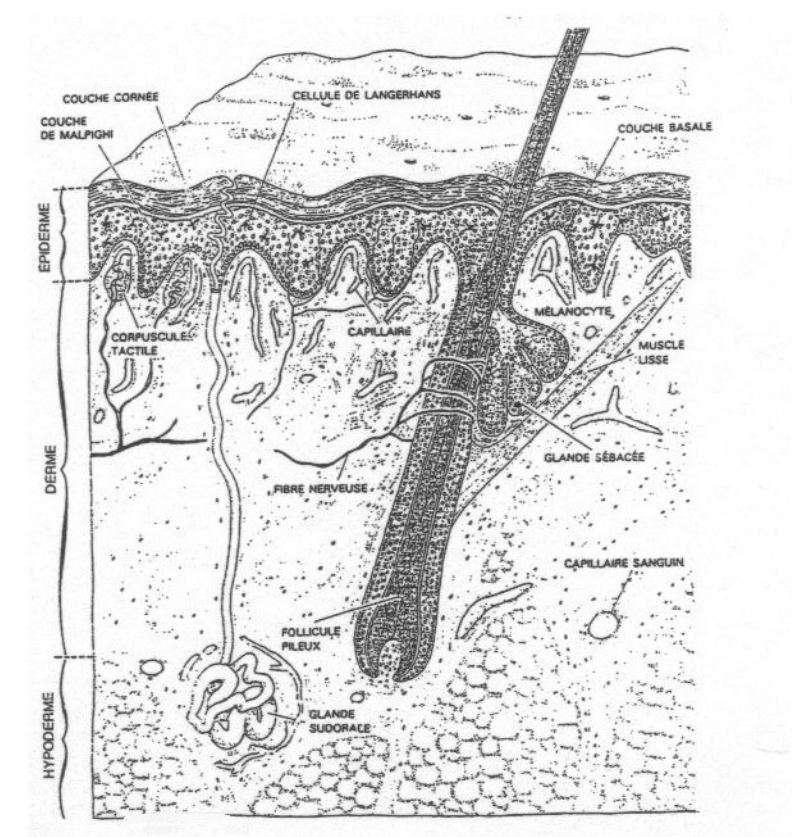


Figure 3 : structure de la peau (63)

a. L'épiderme

Il s'agit de la zone la plus superficielle. Elle est constituée de nombreux kératinocytes formant un épithélium stratifié, de cellules de Langerhans (cellules immunologiques), et de mélanocytes. Elle est ainsi formée de plusieurs couches (5) :

- **La couche cornée**, constituée d'une superposition de cornéocytes issues de la différenciation des kératinocytes. Cette couche est régulièrement renouvelée par desquamation ;
- **La couche granuleuse** ;
- **Le corps muqueux de Malpighi**, constitué de cellules filles des kératinocytes migrant vers la couche cornée et se différenciant et de cellules de Langerhans ;
- **La couche germinative**, au niveau de laquelle se divisent constamment les kératinocytes et, où des cellules pigmentaires, les mélanocytes s'intercalent.

b. Le derme

Il s'agit d'un tissu conjonctif assurant un rôle de soutien. Les fibroblastes qui le composent assurent la synthèse des différents constituants de ce tissu : le collagène qui donne la résistance à ce tissu, les fibres élastiques (l'élastine) qui lui confèrent l'élasticité, les glycosaminoglycanes et les glycoprotéines de structures. Ces fibroblastes, peu nombreux baignent dans une substance fondamentale donnant à la peau sa souplesse. Au niveau du derme on trouve également des cellules immunitaires telles que des macrophages et des lymphocytes. Le derme est un tissu vascularisé et innervé (5).

c. L'hypoderme

Il s'agit d'un tissu adipeux richement vascularisé qui est constitué de cellules riches en graisse : les adipocytes. Il assure ainsi une protection contre les chocs et un isolement thermique (5).

3.1.2 Propriétés optiques de la peau

La pénétration du rayonnement solaire dans la peau va dépendre de la longueur d'onde du rayonnement. La peau, ayant une structure hétérogène, va présenter des propriétés optiques diverses modifiant ainsi le trajet et l'intensité du rayonnement (figure 4). Ce sont ces propriétés qui détermineront la potentialité de la réaction photochimique dans la peau. On observe ainsi différents phénomènes (6) :

- **La réflexion** : elle est due aux variations des indices de réfraction des différents milieux rencontrés. Celle-ci s'effectue principalement au niveau de la couche cornée et concerne essentiellement les courtes longueurs d'onde : visible et U.V.A ;
- **L'absorption** : elle s'exerce à tous les niveaux de la peau s'effectuant également en fonction des longueurs d'onde. Ainsi, 70% des U.V.B seront absorbés par la couche cornée notamment grâce à la kératine. La mélanine, les caroténoïdes absorbent l'U.V. et le visible et, l'hémoglobine, le visible. Ce phénomène sera responsable des réactions photochimiques et d'une dispersion de l'énergie ;
- **La dispersion** : elle s'effectue par diverses structures : molécules, filaments, organites cellulaires, membranes, et surtout par la couche cornée et la mélanine qui diffusent les courtes longueurs d'onde. Les changements de direction s'accompagnent alors de pertes d'énergie ;
- **La transmission** : elle correspond à la partie du rayonnement pénétrant dans la peau.

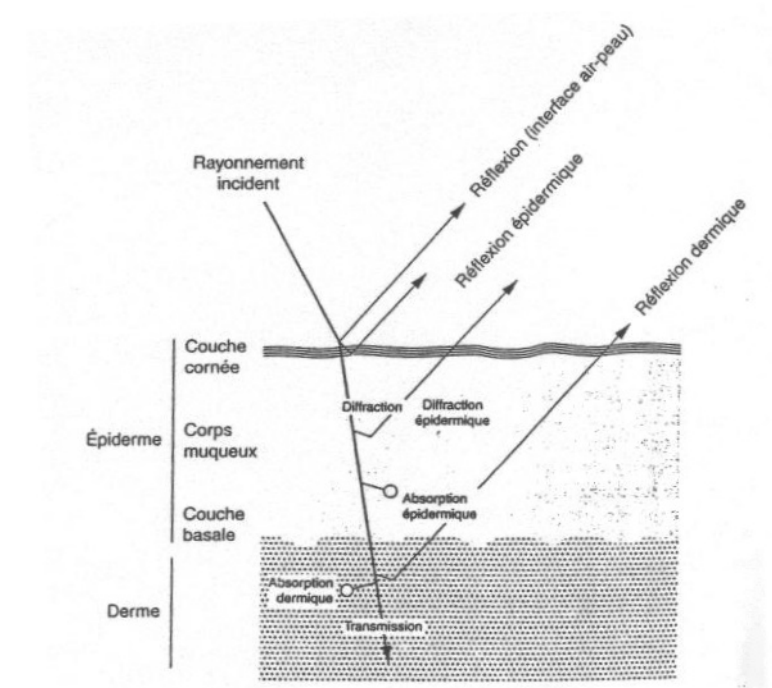


Figure 4 : schéma illustrant les propriétés optiques de la peau (95)

Ainsi, 20% du rayonnement U.V.B atteint les corps muqueux de Malpighi et moins de 10% le derme. La majorité du rayonnement U.V.A et visible traverse l'épiderme, mais seulement 20 à 30% atteignent le derme grâce à l'absorption par la mélanine. Le rouge et l'I.R. vont eux, atteindre l'hypoderme (figure 5).

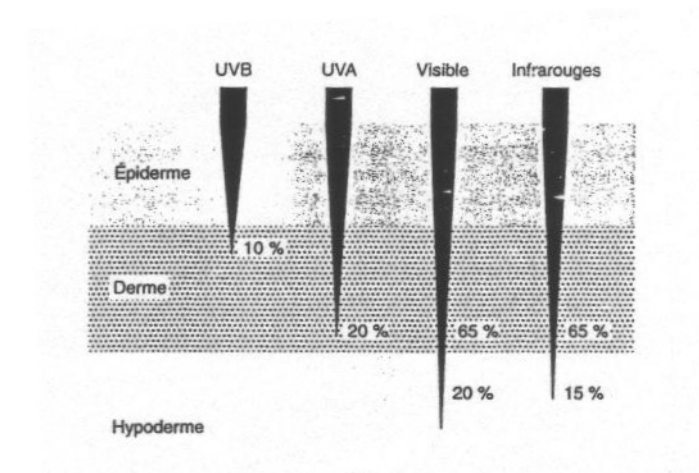


Figure 5 : illustration du degré de pénétration des différentes radiations de la peau (95)

3.1.3 Rôle de barrière

De part sa structure et sa composition, la peau va présenter de nombreux moyens de défense lui permettant de lutter contre l’agression des radiations solaires.

a. La pilosité

L’homme n’a conservé ce moyen de protection qu’au niveau du cuir chevelu, ce qui lui permet d’assurer la protection du crâne qui reçoit le maximum du rayonnement du fait de la station debout (1).

b. La barrière cornée

Elle constitue la première barrière face à l’agression des rayonnements solaires. Par divers mécanismes, cette couche photoprotectrice va s’opposer à la pénétration des radiations optiques au niveau cutané. Ce rôle protecteur est évoqué par l’absence de coup de soleil au niveau des paumes et plantes, zones naturellement hyperkératosiques et par l’abaissement de la dose érythémateuse minimale ou D.E.M. après abrasion de la couche cornée (36).

La photoprotection assurée par la couche cornée résulte essentiellement de deux mécanismes :

- **la réflexion** pour le spectre visible et infra-rouge, assurée par les filaments de kératine ;
- **L’absorption** des radiations lumineuses (notamment des U.V.B) par les lipides de surface (action modeste), l’acide urocanique sécrété par la sueur qui agit comme un filtre solaire (rôle discuté), mais surtout par la richesse en acides aminés polaires de la kératine.

De plus, face à des expositions répétées, la peau va s’adapter par le déclenchement d’une hyperépidermopoïèse dont l’aboutissement est une hyperkératose, augmentant ainsi l’efficacité photoprotectrice de la couche cornée. La D.E.M. initiale pourra ainsi être multipliée par un facteur 2 à 4 (37).

c. La barrière mélanique

La pigmentation mélanique constitue le mécanisme de protection le plus important : la mélanine absorbe en effet plus de 90% des U.V. ayant franchi la couche cornée.

➤ Mélanocytes et mélanogénèse

Les mélanines sont des pigments portés par des organites intracellulaires, les mélanosomes. Elles se forment dans des cellules de la peau appelées mélanocytes, se situant à la jonction dermo-épidermique. Les mélanines vont être transférées des mélanocytes aux kératinocytes via des dendrites, sous forme de mélanosomes. Un mélanocyte prend en charge 36 kératinocytes, c'est ce qu'on appelle l'unité épidermique de mélanisation (36).

Cette défense pigmentaire est très variable d'un individu à l'autre. S'il n'y a pas plus de mélanocytes chez le sujet noir, la différence de photoprotection résulte, dans l'activité des mélanocytes et dans la taille et la répartition des grains de mélanines (49).

➤ Les mélanines

Les mélanines se forment à partir de la tyrosine qui, oxydée par une enzyme clef, la tyrosinase se transforme en dopa puis en dopaquinone, et suit alors deux voies aboutissant à deux qualités de pigments (figure 6) :

- **Les eumélanines** noires ou brunes présentes chez les sujets mats ;
- **Les phaeomélanines** jaune rouge ou marrons clairs présentes chez les sujets roux ou à peaux claires (5).

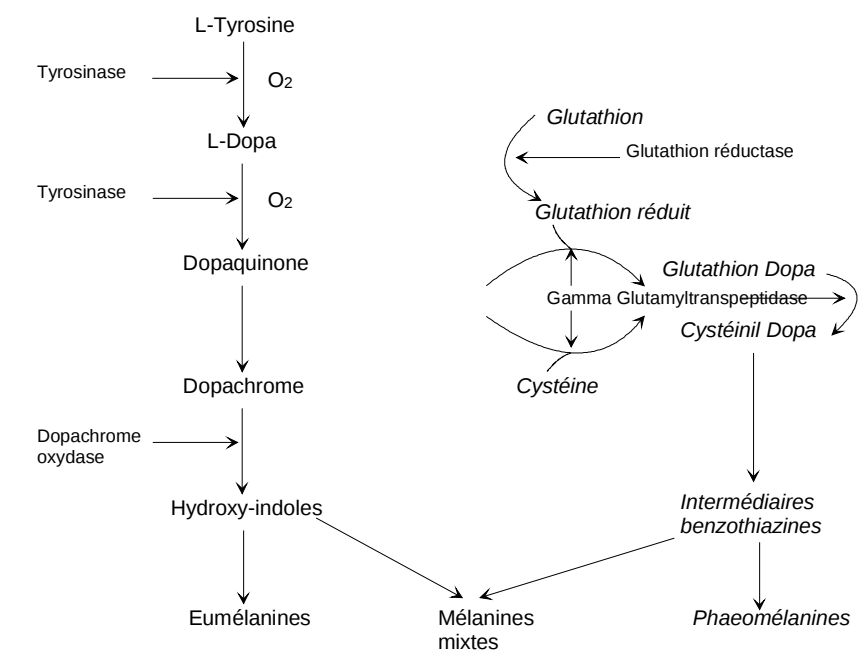


Figure 6 : schéma simplifié de la synthèse des mélanines (87)

Le nombre de phaeomélanines de chaque individu est déterminé génétiquement : les peaux claires présentant souvent des tâches de rousseurs, synthétisent essentiellement des phaeomélanines peu protectrices. Ces personnes bronzent très difficilement voire pas du tout.

Les personnes qui bronzent facilement fabriquent d'avantage d'eumélanines de couleur foncée qui constitue un filtre U.V. efficace.

Le rôle photoprotecteur de la mélanine s'explique par trois mécanismes :

- La diffraction : la mélanine possède un pouvoir de diffraction du rayonnement incident en fonction de la taille des mélanosomes ;
- L'absorption des photons notamment U.V. et I.R. : Ceci est en partie utilisé par l'oxydation de la prémélanine (pigmentation immédiate) et l'énergie absorbée est restituée sous forme de chaleur ;
- La prévention de la formation des radicaux libres qu'elle permet : Ce rôle « tampon » est beaucoup plus important pour les eumélanines (36).

L'eumélanine, de composition chimique différente de la phaeomélanine a la propriété de piéger les radicaux libres générés par les U.V.. La phaeomélanine, plus riche en molécules soufrées ne piègera pas les radicaux libres mais va jouer un rôle amplificateur de la propagation

de ces molécules toxiques. Ce facteur explique la fragilité des peaux claires ou rousses face au soleil (49).

d. La protection antiradicalaire

La peau est fortement exposée aux agressions de l'environnement, notamment par les U.V.A et U.V.B. Ceux-ci engendrent des espèces réactives de l'oxygène, nocives pour les cellules du derme et de l'épiderme. Heureusement, celles-ci possèdent un certain nombre de systèmes de défense antioxydants. Les cellules disposent ainsi (5) :

- D'enzymes antioxydantes comme les glutathionperoxydases, les superoxydes dismutases, les catalases et les thiorédoxines réductases ;
- De piègeurs de radicaux libres tels que les vitamines E et C, le bêta carotène, le glutathion, l'acide urique et les acides aminés soufrés ;
- De cytokines et de protéines de stress.

Ainsi, lors d'irradiations, l'activité de ces systèmes va être augmentée. Cependant, ces systèmes de défense sont vite débordés face à des irradiations trop fréquentes, laissant alors les radicaux libres dégrader les structures cutanées (5).

e. Les pigments caroténoïdes

Ces pigments, de couleur jaune-orangé à rouge comme le bêta-carotène ou la canthaxanthine absorbent entre 450 et 750 nm et sont donc inefficaces contre les U.V.. Présents essentiellement dans l'hypoderme, ils jouent un rôle antiradicalaire (1). Ils agiraient comme des accepteurs d'énergie provenant de l'oxygène singulet lors des réactions de photosensibilisation et inhiberaient la formation de radicaux libres. Ainsi, ils préviendraient de la dégradation des membranes cellulaires en offrant une protection contre la peroxydation des lipides (36).

f. Les systèmes de réparation de l'ADN

Les photons créent des dégâts au niveau du matériel génétique. Ayant échappés aux autres moyens de défense cutanée, ces systèmes sont ceux de dernier recours. Il s'agit de systèmes enzymatiques présents dans les kératinocytes et les fibroblastes capables de reconnaître et de réparer certaines altérations (37).

Il existe trois systèmes principaux (figure 7) :

➤ **Le système de photoréactivation**

Une enzyme, la photolyase, se fixe aux photoliasons et après absorption de lumière visible catalyse la transformation du dimère à l'état antérieur de monomère (45) ;

➤ **Le système d'excision-réplication**

La lésion est reconnue, puis le brin d'ADN est clivé de part et d'autre de la lésion par une endonucléase, la zone altérée est excisée par une exonucléase, puis la synthèse complémentaire du brin d'ADN est effectuée par une ADN polymérase, et le brin est refermé par une ligase. Ce processus fonctionne sans erreur (45) ;

➤ **Le système de réparation post-réplivative**

C'est un mécanisme d'urgence qui consiste, lorsqu'une cellule en division est lésée par les U.V., à ne pas réparer la partie endommagée mais à la sauter lors de la réplication. La lacune sera comblée ultérieurement à partir du brin paternel symétrique. Cependant, ce système peut engendrer des erreurs (87).

Il existe également un système SOS qui intervient quand l'ADN est très endommagé. Il permet d'attendre l'intervention d'autres systèmes, en sauvegardant la viabilité de la cellule.

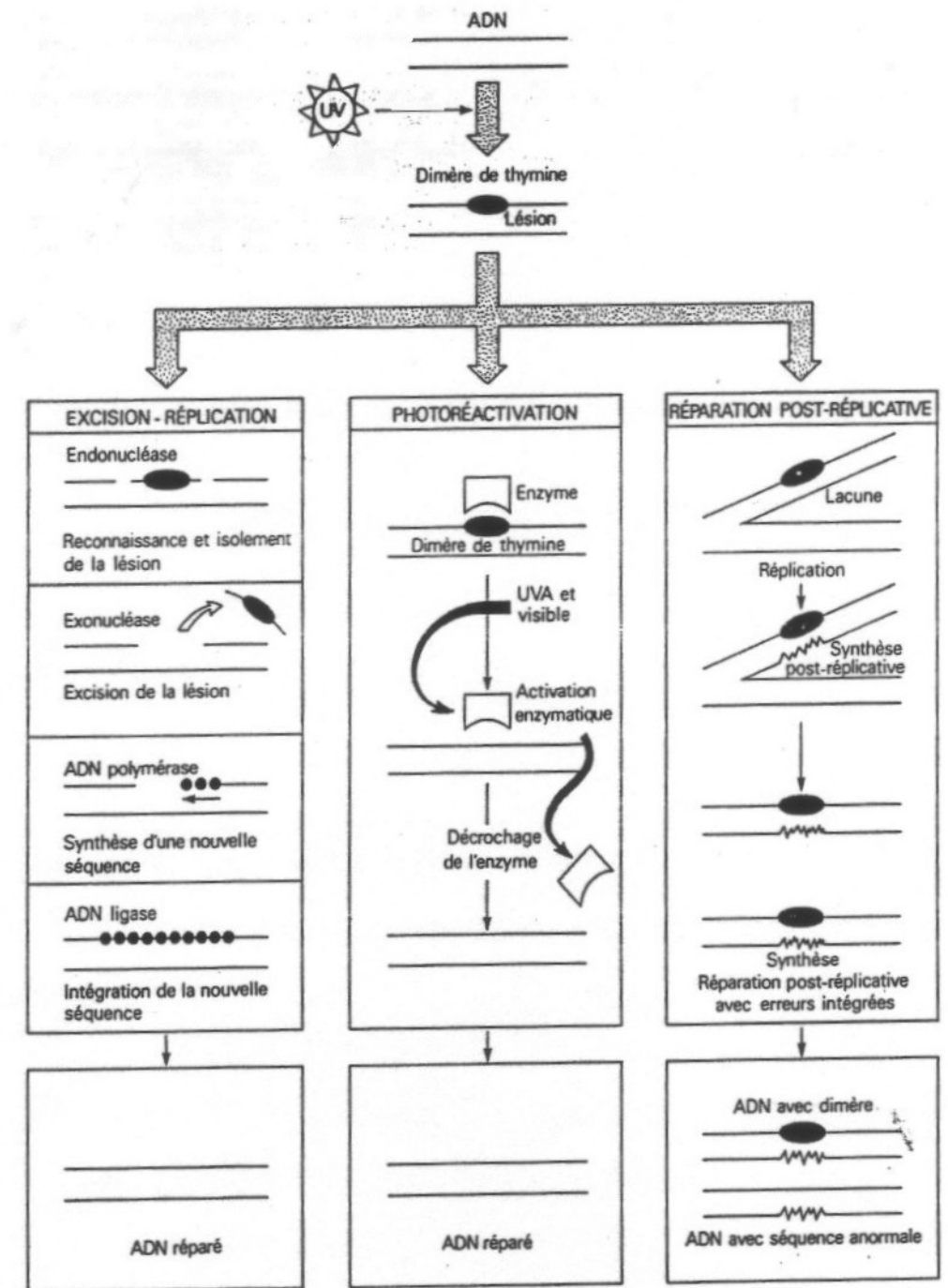


Figure 7 : systèmes de réparation de l'ADN (87)

g. La notion de phototype

Chaque individu possède une photosensibilité qui lui est propre caractérisée par son phototype. Dans la mesure où le phototype intervient dans la différence de protection individuelle par rapport aux effets du soleil, il semble important de l'évoquer dans le cadre des réactions photoinduites. Le phototype, génétiquement déterminé, est évalué à partir de critères physiques : couleur de cheveux et de la peau, présence d'éphélides (tâches de rousseurs) et par l'interrogatoire. L'aptitude à l'érythème solaire ou « coup de soleil » et au bronzage en découlent (tableau 2) (5).

Phototype	Photosensibilité constitutionnelle				Dose érythémale minimale		Photoprotection acquise	
	Cheveux	Carnation	Ephélides	Coup de soleil 1 ^{ère} exposition	UVB MJ/cm2	UVA J/cm2	Bronzage	Coup de soleil après 3 semaines d'exposition
0	Blancs	Albinos	0	Constant +++	< 15	< 20	0	Constant +++
1	Roux	Laitéuse	+++	Constant ++	15-30	20-35	0	Constant ++
2	Blonds	Claire	++	Constant +	25-30	30-45	Hâlé	Fréquent
3	Blonds à Châtains	Claire à mate	+ à 0	Fréquent Rare	30-50	40-55	Clair à moyen	Fréquent à rare
4	Bruns	Mate	0		45-60	50-80	Foncé	Exceptionnel
5 (méditerranéen)	Bruns	Brune	0	Exceptionnel	60-100	70-100	Très foncé	Absent
6 (peau noire)	Noirs	Noire	0	Absent	> 100	> 100	Noir	Absent

Tableau 2 : paramètres du phototype (5)

Il existe donc une inégalité de protection face aux agressions solaires. Ce sont les phototypes les plus élevés qui résistent le mieux à l'agression solaire et qui vont bronzer.

3.2 Les effets délétères du soleil sur la peau

L'exposition solaire est certes indispensable à l'organisme (action antirachitique, antidépressive action thérapeutique...), mais elle doit cependant être modérée car tout dépassement d'un seuil individuel, fonction du phototype, s'accompagnera d'accidents aigus (érythème solaire) ou chronique à long terme tel que l'héliodermie ou la carcinogénèse qui témoignent de la perte du capital solaire personnel. De plus, la peau est le siège de tout un ensemble d'atteintes résultant de l'interaction du rayonnement solaire avec des constituants naturels ou exogènes présents au niveau cutané.

3.2.1 Processus d'attaque du soleil : l'érythème solaire

La connaissance de l'aspect clinique et des circonstances de survenue de l'érythème actinique, peuvent permettre de faire la distinction entre un simple « coup de soleil » et une photoréaction. C'est pourquoi il sera important d'évoquer le processus d'apparition de l'érythème solaire et d'en décrire ses aspects cliniques.

La majorité des changements cutanés induits par l'exposition solaire sont délétères. Le coup de soleil ou érythème actinique, survient quelques heures après l'exposition solaire et est maximal en 24 heures. Cliniquement, il se caractérise par l'apparition d'un érythème plus ou moins douloureux allant d'une teinte légèrement rouge à une brûlure du deuxième degré qui se caractérise par des phlyctènes. Son intensité et sa survenue varient selon divers paramètres (36) :

- L'intensité de l'irradiation ;
- La durée d'irradiation ;
- Le phototype de la personne : le sujet brun ou mat sera moins sensible que le sujet blond, développant facilement une pigmentation plus durable que ce dernier.

Les altérations histologiques sont essentiellement épidermiques avec notamment l'apparition de cellules photodyskératosiques : les sunburn cells. Ces cellules nécrotiques illustrent l'intensité de l'agression génomique après exposition brutale, avec des conséquences cellulaires ultérieures. Ces modifications épidermiques sont faibles pour les U.V.A, intenses pour les U.V.B (37).

Au niveau du derme on note une vasodilatation importante des artérioles et veinules, accompagnée d’œdème et de douleur. Cela se traduit par la rougeur cutanée.

On distingue quatre degrés d’intensité de l’érythème (tableau 3) :

	1 ^{er} degré	2 ^{ème} degré	3 ^{ème} degré	4 ^{ème} degré
Délai d’apparition	Apparaît entre la 6 ^{ème} et la 24 ^{ème} heure	Apparaît entre la 2 ^{ème} et la 12 ^{ème} heure	Apparaît entre la 2 ^{ème} et la 6 ^{ème} heure	Apparaît entre la 6 ^{ème} et la 12 ^{ème} heure
Aspect	Erythème rosé Peu douloureux	Erythème rouge vif, chaud et douloureux	Erythème violacé et oedémateux Sensation de cuisson intense	Erythème sévère avec décollement bulleux et signes généraux(fièvre, nausées céphalées)
Evolution	Disparaît sans desquamation ni pigmentation	Disparaît sans desquamation, laissant une pigmentation transitoire	Evolue vers une desquamation exfoliatrice, laissant une pigmentation durable dès le 4 ^{ème} jour	Evolue vers une desquamation intense sans pigmentation résiduelle. C’est une brûlure du 2 ^{ème} degré
Durée	1 à 2 jours	2 à 3 jours	4 jours	4 à 6 jours

Tableau 3 : classification de l’intensité de l’érythème actinique (37, 26)

Le spectre d’action de l’érythème actinique se situe majoritairement dans l’U.V.B. Les U.V.A sont également érythématogènes mais nécessitent des doses 1000 fois supérieures pour déclencher un érythème. Cependant, la dose d’U.V.A reçue lors d’exposition naturelle est 100 fois plus supérieure à celle des U.V.B. On admet que l’intensité érythémale est due pour 80% aux U.V.B et 20% aux U.V.A. Le soleil de fin de journée pauvre en U.V.B et riche en U.V.A est donc susceptible d’aggraver un coup de soleil reçu à midi (67).

3.2.2 L’insolation et le coup de chaleur

L’effet calorique du soleil, se traduisant par un érythème immédiat et une élévation de la température cutanée, est dû aux rayons I.R.. Face à une exposition excessive, les possibilités de thermorégulation sont dépassées ce qui conduit à l’insolation puis au coup de chaleur (26).

3.2.3 La photoimmunodépression

De nombreuses études démontrent que les U.V. en particulier les U.V.B ont un effet supprimeur sur le système immunitaire. Ainsi, on observe une diminution des réactions d’hypersensibilité de contact et retardées. Les U.V.B peuvent induire une immunodépression locale ou systémique (37).

Les U.V. induisent donc un véritable état de tolérance immunitaire. Cette photoimmunodépression facilite également la tolérance et la prolifération des cellules anormales participant ainsi par absence de rejet de ces cellules à la photocarcinogénèse (37).

3.2.4 L’héliodermie

L’héliodermie ou vieillissement cutané photoinduit est un vieillissement précoce de la peau induit par des expositions solaires chroniques, qui s’ajoute au vieillissement physiologique de la peau. Ce vieillissement résulte des effets cumulés et synergiques entre les U.V.B, les U.V.A et les I.R. sur les cellules dermiques et épidermiques, entraînant des modifications cliniques et histologiques (37). On parle également d’élastose solaire.

3.2.5 Les photocarcinogénèses

La surexposition solaire est un des principaux facteurs responsables des cancers cutanés. La photocarcinogénèse est un processus complexe attribué essentiellement aux U.V.B, mais les U.V.A sont également reconnus depuis quelques années comme ayant des effets oncogènes. Les U.V. agissent en induisant une altération progressive des systèmes de réparation de l’ADN et une libération répétée d’enzymes nocives pour l’ADN. Ainsi, des mutations apparaissent,

conduisant à la cancérisation. De plus ce processus est accentué par la photoimmunodépression, facilitant la prolifération des cellules anormales (37).

3.3 L’initiation photochimique de changement dans la peau

Le rayonnement absorbé par la peau va être à l’origine de réactions photochimiques faisant intervenir des constituants endogènes ou des substances exogènes stockées au niveau cutané.

3.3.1 Action des rayonnements sur la matière vivante

Les radiations solaires sont constituées de photons dont l’énergie est comparable à celle d’une liaison d’une molécule organique. L’énergie fournie par des radiations U.V. semble suffisante pour casser une liaison organique et, d’après la loi de Grothus-Draper établie en 1818, seules les radiations absorbées peuvent avoir un effet photochimique. L’absorption du rayonnement par la matière fournit l’énergie nécessaire au déclenchement des réactions photochimiques, à l’origine des effets biologiques. Malgré ces conditions réunies, certains rayonnements absorbés n’entraînent aucun effet photobiologique. Le spectre d’absorption d’une molécule est donc important pour déterminer les longueurs d’ondes pour lesquelles elle est sensible (67).

Certaines substances chimiques ayant des propriétés d’absorption dans l’U.V., peuvent être présentes au niveau cutané, et donc être susceptibles d’initier un processus photochimique.

3.3.2 Les réactions photochimiques de la peau

a. La notion de chromophores

Un chromophore est une molécule capable d’absorber un photon. Seuls les photons d’une certaine longueur d’onde pourront être absorbés, on parle du spectre d’action du chromophore. Celui-ci peut se situer dans l’U.V.B, l’U.V.A, le visible ou correspondre à une association de plusieurs bandes. L’énergie ainsi absorbée peut initier des réactions photochimiques ou immunologiques responsables de lésions cutanées (25).

b. La réaction photochimique primaire :

Lorsqu'une molécule absorbe l'énergie lumineuse d'un photon de longueur d'onde appropriée, elle passe d'un état énergétique initial stable à un niveau d'énergie plus élevé correspondant à l'état excité singulet. On parle de réaction photochimique primaire (figure 8).

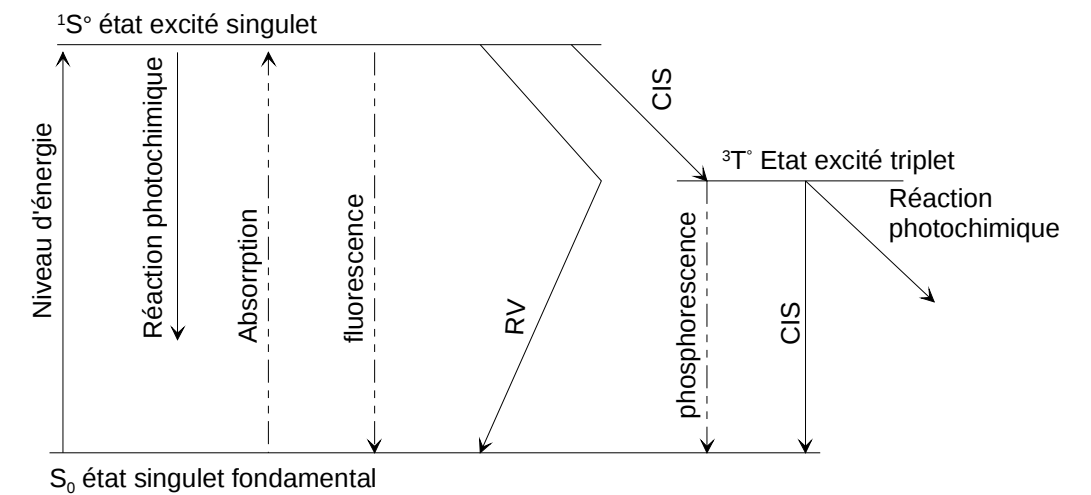


Figure 8 : niveaux énergétiques potentiels d'une molécule (87)

Suite à l'absorption d'un photon, un électron est expulsé sur une orbite plus lointaine à un niveau d'énergie supérieur (figure 9). Dans l'état excité singulet, de durée de vie très courte, les deux électrons sont toujours de spins opposés. Si l'électron se met à tourner en sens opposé, alors on a un déséquilibre magnétique, il s'agit de l'état excité triplet. Cet état, responsable de la majorité des réactions photochimiques est beaucoup plus durable mais est de niveau énergétique moindre. Cette simple excitation moléculaire peut aboutir à une dissociation moléculaire avec formation de deux radicaux libres ou le plus souvent à une désactivation de l'état excité par transfert d'énergie. La production de radicaux libres et le transfert d'énergie sont à l'origine d'interaction avec des constituants présents localement dans la peau (67).

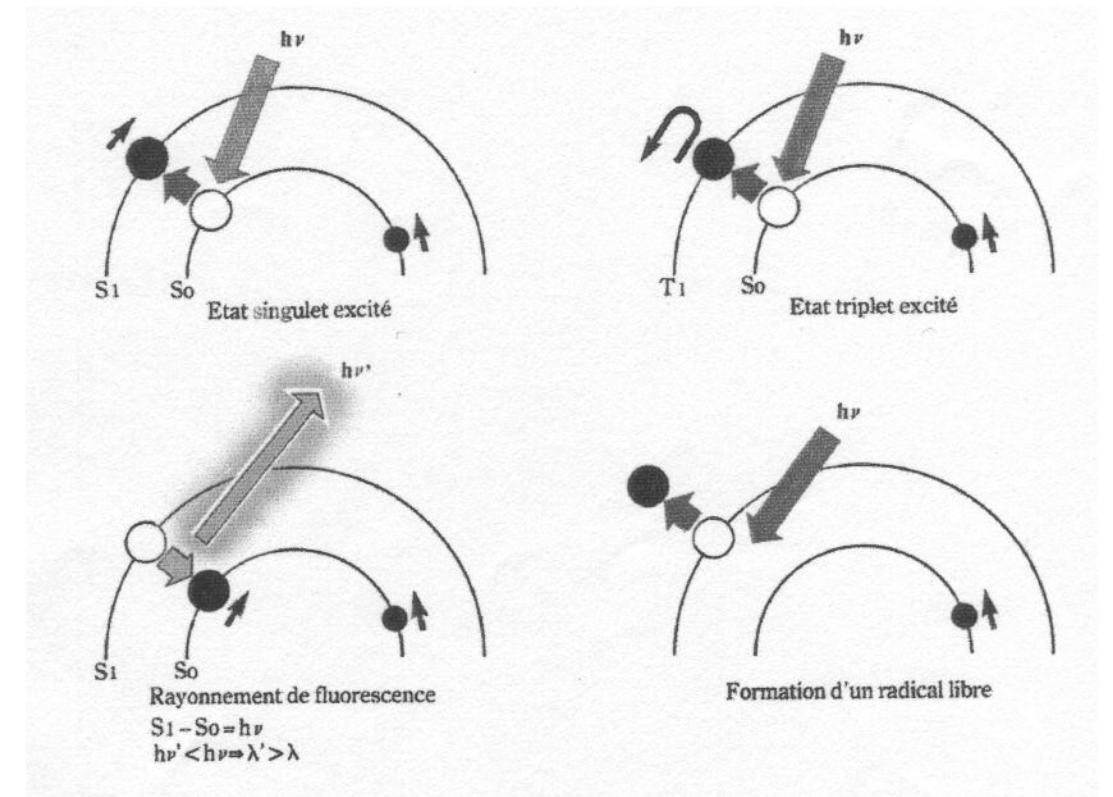


Figure 9 : la réaction photochimique primaire (36)

c. La réaction photochimique secondaire :

La désactivation des états excités constitue la réaction photochimique secondaire. Elle est engendrée par transfert d'énergie suivant des voies variées (6) :

- Emission thermique ;
- Emission de rayonnement de fluorescence (à partir de l'état singulet) ;
- Emission d'un rayonnement de phosphorescence (à partir d'un état moléculaire triplet) ;
- Conversion interne de l'énergie électronique en énergie vibrationnelle pouvant conduire à la dissociation en radicaux libres ;
 - Ejection d'un électron avec formation du cation A^+ ;
 - Et surtout par conversion intersystèmes. On a transfert d'énergie conduisant à des réactions dites sensibilisées avec l'oxygène moléculaire formant ainsi l'oxygène singulet ou, avec un composé ou substrat présent au niveau cutané qui passe à son tour à un état excité.

On distingue deux types de réactions photochimiques :

➤ **La réaction photochimique directe**

Après l'absorption photonique, le chromophore est modifié dans sa structure par réarrangement moléculaire, isomérisation, cyclisation ou dégradation formant ainsi des photoproduits stables. Ce type de réaction est lié à l'état singulet qui du fait de sa durée de vie brève ne permet que la modification du chromophore (87).

Le chromophore peut également établir des liaisons stables avec des molécules environnantes telles que des réactions d'addition. L'état triplet est alors l'état excité le plus impliqué dans ce type de réaction du fait de sa durée de vie relativement longue. Cependant l'état singulet, dans le cas où les molécules seraient suffisamment proches peut également induire de telles réactions.

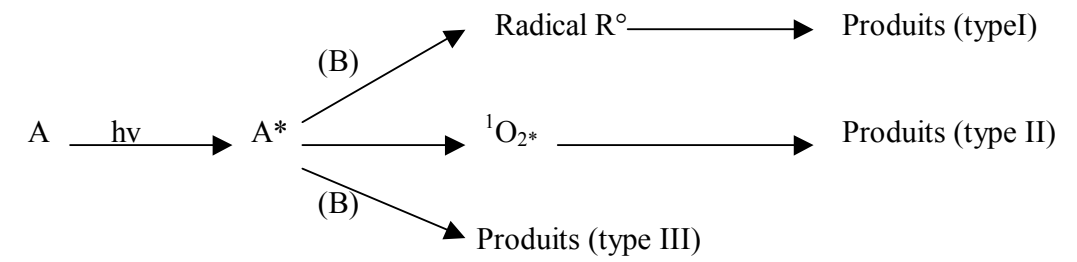
➤ **Les réactions de photosensibilisation**

Il s'agit ici d'une implication indirecte du chromophore ou photosensibilisant. Celui-ci est alors un transmetteur d'énergie ou de charge vers des molécules voisines. Il est restitué en fin de réaction et peut à nouveau intervenir dans une réaction photochimique (6)

On distingue deux grands types de réactions dites photosensibilisées :

▪ **Les réactions photodynamiques oxygène dépendantes (6, 87)**

Il s'agit de photo-oxydations, ces réactions nécessitent l'intervention à divers niveaux de l'oxygène. Ces réactions aboutissent à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) telles que l'anion superoxyde, l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, l'ion hydroxyle et le radical hydroxyle. Ces ERO du fait de leur haute capacité oxydative sont particulièrement agressifs pour certaines structures cellulaires.



A : photosensibilisant

A* : Photosensibilisant excité

B : Substrat

$^1\text{O}_2^*$: oxygène singulet

Figure 10 : les trois réactions majeures de photosensibilisation (28)

Parmi ces réactions deux types sont à distinguer (28) (figure 10) :

- **les réactions photodynamiques de type 1** : il s'agit de photo-oxydations par des radicaux. Le photosensibilisant A réagit avec le substrat B par transfert de charge ou d'électron pour former des radicaux libres qui eux-même activent l'oxygène moléculaire. Cette réaction donne lieu à la formation d'espèces réactives comme l'ion superoxyde ou des peroxydes à l'origine de lésions cellulaires ;

- **les réactions photodynamiques de types 2** : il s'agit de photo-oxydations par l'oxygène singulet. L'interaction entre l'agent photosensible à l'état triplet et l'oxygène à l'état triplet (état fondamental de l'oxygène) mène à la formation d'oxygène singulet (état excité de l'oxygène) par transfert d'énergie.

- **Les réactions non oxygène dépendantes ou de type 3** (figure 10)

Le chromophore à l'état excité peut réagir avec des doubles liaisons d'un composé formant ainsi des produits d'addition stables. L'exemple le plus connu est la monoaddition d'un psoralène activé par les U.V.A avec une base d'un brin d'ADN (6).

3.4 La notion de réponse : la photosensibilisation

La photosensibilisation est une réaction résultant de l'interaction du rayonnement solaire avec un constituant endogène ou exogène présent dans la peau. Parmi celle-ci, la photosensibilisation exogène résulte de la combinaison de l'accumulation d'une substance exogène (médicaments, substances alimentaires...) et d'une exposition lumineuse.

Les réactions de photosensibilisations sont induites par un domaine délimité du spectre électromagnétique, incluant la lumière visible et les U.V.. Le spectre U.V. est arbitrairement divisé en trois parties : U.V.A, U.V.B, U.V.C; or seul les U.V.A et U.V.B sont impliqués dans les réactions de photosensibilisation; les U.V.C étant bloqués par la couche d'ozone. Les radiations U.V. vont pénétrer dans la peau, continuellement exposée aux U.V. et à la lumière visible avant d'être transmises ou absorbées par des molécules (92).

3.4.1 Les acteurs de l'interaction lumière-matière : les chromophores

a. Chromophores normaux

Les chromophores normaux sont des molécules contenues physiologiquement dans la peau. Par l'absorption de photons selon leur spectre d'action, ils vont induire un certain nombre de conséquences biologiques liées à l'exposition solaire. Ce sont des photoréactions cutanées «normales» (87).

On parle alors de cibles cutanées au rayonnement. Ces chromophores «directs» sont :

- **L'ADN** (acide desoxyribonucléique), il s'agit de la cible la plus importante. Les dommages de l'ADN portent essentiellement sur la thymine avec notamment la création de dimères de type cyclo-butane entre deux molécules de thymine d'une même chaîne de l'ADN. Sans processus de réparation, cette modification entraîne une mutation (6) ;
- **L'acide urocanique**, sécrété dans la sueur subit après absorption d'UVB une photo-isomérisation de trans vers cis ;
- **Les protéines**, notamment celles contenant une grande quantité d'acides aminés aromatiques. Par absorption de photons, la structure tertiaire de la protéine est modifiée altérant alors l'activité de cette protéine ;
- **Les mélanines et kératines**, par leurs propriétés d'absorption, de diffraction et de réflexion des photons, jouent un rôle de photoprotection (6) ;

- **Les stérols** : outre leur rôle dans la synthèse du cholécalciférol, les U.V. vont également entraîner l'oxydation du cholestérol membranaire entraînant une altération de cette structure, voire une destruction ;

- **les lysosomes** : les U.V. vont entraîner par création de radicaux libres en présence d'oxygène, une peroxydation lipidiques des acides gras insaturés de la membrane lysosomiale, entraînant par la suite une instabilité membranaire.

b. Chromophores anormaux: la photosensibilisation cutanée

Dans certaines situations, certaines molécules réactives peuvent s'accumuler dans la peau, on parle de chromophores anormaux. Ceux-ci peuvent être de deux origines (6) :

- **Endogènes** par accumulation de métabolites photoactifs suite à un déficit enzymatique, (porphyrines, protoporphyrines). On parle alors de *photosensibilisation endogène* ;

- **Exogènes** comme les cosmétiques, les végétaux, les médicaments. On parle alors de *photosensibilisation exogène*.

Ces chromophores encore appelés *photosensibilisants* augmentent le risque de réactions photochimiques cutanées. De plus leur présence anormale dans la peau caractérise la photosensibilisation.

4 LES PHOTODERMATOSES EXOGENES

Les photodermatoses sont des réactions anormales de la peau au rayonnement solaire (U.V.A, U.V.B, visible). Parmi celles-ci, la photosensibilisation correspond à l'ensemble des manifestations pathologiques induites par l'activation de chromophores anormalement présents dans la peau par certaines radiations lumineuses, de longueur d'onde efficace. Les substances réactives peuvent être d'origine endogène ou exogène, arrivant à la peau après application de médicaments topiques, de cosmétiques ou de végétaux ou par voie systémique (1). Ce dernier cas, malgré sa plus faible fréquence par rapport aux substances mises en contact avec la peau, concerne tout particulièrement le pharmacien car se sont très majoritairement les molécules médicamenteuses qui sont en cause. Le conseil officinal peut jouer tout son rôle.

Deux mécanismes physiopathologiques expliquent ses manifestations cutanées indésirables (87) :

- **La phototoxicité** où l'interaction matière-lumière met en jeu uniquement des processus physico-chimiques ;
- **La photoallergie** où la lumière intervient dans la formation d'un photoantigène.

Le déclenchement de la réaction de photosensibilisation nécessite (3) (6) :

- la présence de chromophores anormaux ou photosensibilisants au niveau cutané. Ainsi, dans le cas des photosensibilisations par voie systémiques la teneur intra-cutanée de médicaments administrés par voie systémique ou d'un de ses métabolites dépendra de sa cinétique d'absorption, de sa métabolisation et de sa répartition tissulaire ;
- de lumière de longueur d'onde appropriée afin de pénétrer jusqu'au chromophore. Les radiations U.V. les plus souvent incriminées étant les U.V.A, mais aussi les U.V.B ;
- de photons pouvant être absorbés par le photosensibilisant ayant un spectre d'absorption qui lui est propre.

4.1 Caractéristiques générales de la photosensibilisation

4.1.1 La phototoxicité

La phototoxicité résulte de mécanisme photochimique. Elle se distingue de la photoallergie par des notions de dose dépendance, de fréquence, délai d'apparition, d'aspect clinique ...

a. La notion de dose dépendance

Les réactions phototoxiques sont doses dépendantes aussi bien pour les médicaments qui sont les agents photosensibilisants que pour l'exposition solaire ou irradiation qui doit être en quantité suffisante.

Elles peuvent donc survenir chez tous les individus à condition qu'ils s'exposent à une radiation solaire de longueur d'onde efficace et à dose suffisante, et présentant au niveau cutané un chromophore à concentration suffisante (25).

b. Fréquence, délai d'apparition et circonstance de survenue

La phototoxicité est l'atteinte la plus fréquente (25), n'étant pas de mécanisme immunologique, cette réaction peut survenir dès la première exposition si les conditions de dose dépendance sont rassemblées (92). La réaction survient donc d'emblée, sans période réfractaire chez tous les individus, sans prédisposition particulière.

Le délai d'apparition court permet de distinguer une réaction dite immédiate qui apparaît lors de l'exposition solaire ou quelques heures après et, une réaction retardée apparaissant 24 à 72 heures après (1).

En reproduisant les mêmes conditions de déclenchement de la réaction, l'intensité de la réaction sera toujours identique. La réaction ne cessera qu'à l'arrêt de l'exposition solaire et lorsque le chromophore sera en quantité insuffisante.

c. Spectre d'action de la réaction phototoxique

Parmi les agents capables de causer des réactions phototoxiques *in vitro*, évalués par irradiation directe, beaucoup absorbent dans l'U.V.A et U.V.B. Par contre, il est beaucoup plus rare en clinique qu'une réaction phototoxique soit causée par des radiations U.V.B (30).

4.1.2 La photoallergie

a. Une réaction non dose dépendante

La réaction photoallergique est une réaction photoimmunologique pouvant être engendrée par des doses très faibles de médicaments et peut ne nécessiter qu'un faible ensoleillement (65).

b. Fréquence, délai d'apparition et circonstance de survenue

La photoallergie est une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire qui nécessite une sensibilisation préalable. Elle ne survient que chez certains sujets prédisposés, avec un temps de latence variable. L'incidence de ces réactions est donc plus faible que celles des réactions phototoxiques car elles impliquent un phénomène de réaction immunitaire (56).

c. Le spectre d'action

La plupart des photoallergènes sont activés par des radiations de l'U.V.A, cependant, le spectre d'action de certains produits peut s'étendre aux U.V.B (57).

4.2 Les mécanismes de photosensibilisation

4.2.1 Mécanismes phototoxiques

Les réactions phototoxiques sont des réactions photochimiques. La substance accumulée en quantité suffisante dans la peau, absorbe à certaines longueurs d'onde. Elle passe alors de son état fondamental à un état excité conduisant à un transfert d'énergie vers des macromolécules ou organelles cellulaires; et devient alors capable de léser les structures cellulaires et tissulaires (6).

Comme nous l'avons vu précédemment, les réactions phototoxiques sont divisées en deux types (figure 10) :

- **Les réactions oxygène dépendantes ou photodynamiques** comprenant deux sous types de mécanismes de type 1 et 2 ;
- **Les réactions non oxygène dépendantes ou non photodynamiques** (réactions de type 3).

a. Les réactions photodynamiques oxygène dépendantes

La plupart des réactions phototoxiques sont des réactions photodynamiques. En absorbant la lumière U.V.. La molécule photosensibilisante passe de son état fondamental à un état excité singulet de forte énergie mais de courte durée de vie. Rapidement elle va perdre de l'énergie pour former un composé à l'état triplet de plus longue durée de vie.

- **La réaction de type 1 : photooxydation par des radicaux**
- **La réaction de type 2 : photooxydation par l'oxygène singulet**

Ce processus photodynamique induit une production massive d'espèces réactives de l'oxygène à l'origine d'altérations nucléaires, cytoplasmiques ou membranaire mais également l'induction d'un effet cytotoxique par des processus d'oxydation ou de peroxydation.

b. Les réactions non-photodynamiques

La réaction phototoxique peut également être indépendante de l'oxygène pour certaines molécules. Certains dommages résultent en effet de la formation de liaisons stables entre les états excités du photosensibilisant et un constituant cellulaire. C'est le cas avec les psoralènes qui réalisent une cycloaddition avec la thymine de l'ADN. Il peut également se créer des photoproduits toxiques pour la cellule. Ainsi, la chlorpromazine après excitation conduit à un photoproduit stable entraînant l'hémolyse.

c. Facteurs de variation des réactions phototoxiques

Théoriquement, tout patient exposé à une quantité suffisante de médicament et de radiation lumineuse susceptible d'être phototoxique devrait développer les signes et symptômes de la dite réaction. Cependant, il existe des facteurs environnementaux et individuels qui influencent la réaction (30) :

- La quantité de médicament présent au niveau de la peau varie selon :
 - la voie d'administration,
 - l'absorption gastro-intestinale,
 - la distribution dans l'organisme (liée aux propriétés physico-chimiques),
 - le métabolisme du médicament.
- L'intensité et la durée d'exposition.
- La quantité de radiations traversant la peau. Celle-ci variant selon :
 - le phototype. ainsi les personnes de phototype 1 et 2 semblent moins bien protégées que celles de phototype 4,
 - l'épaisseur de la couche cornée,
 - les conditions environnementales lors de l'exposition :
 - l'humidité,
 - la température,
 - le vent.

Les caractéristiques des médicaments influent sur la réaction proprement dite (30) :

- La biodisponibilité d’abord,
 - Les médicaments appliqués sur la peau sont plus susceptibles d’endommager les kératinocytes car plus concentrés à leur niveau,
 - Ceux administrés par voie orale ou parentérale lèsent plutôt les mastocytes ainsi que les cellules endothéliales du derme.

- La liposolubilité fait varier l’élément cellulaire lésé :
 - les substances hydrophiles lèsent préférentiellement les membranes cellulaires,
 - les agents lipophiles endommagent le cytoplasme ou les constituants des noyaux.

4.2.2 Mécanismes de la réaction photoallergique

La réaction photoallergique ou photoimmunologique relève d’un processus mettant en jeu le système immunitaire. Il s’agit le plus souvent d’une réaction d’hypersensibilité à médiation cellulaire dans laquelle l’énergie lumineuse est nécessaire pour produire un photoantigène, induisant par la suite une réaction immune. Elle nécessite donc une sensibilisation préalable. Des concentrations faibles sont alors suffisantes pour induire le phénomène (57).

a. Les aspects photochimiques de la réaction photoallergique :

Les radiations lumineuses vont permettre d’induire la réaction photoallergique par la formation d’antigène (figure 11). Les photons peuvent être absorbés par un agent photosensible ou par un composé de la peau réagissant ensuite avec l’agent photosensible (30).

L’antigène peut se former selon trois mécanismes moléculaires :

- La formation d’un photoproduit qui va agir comme un allergène de contact ;
- La conjugaison photochimique du composé photosensible avec une protéine et production d’un antigène ;
- L’altération photochimique d’une protéine.

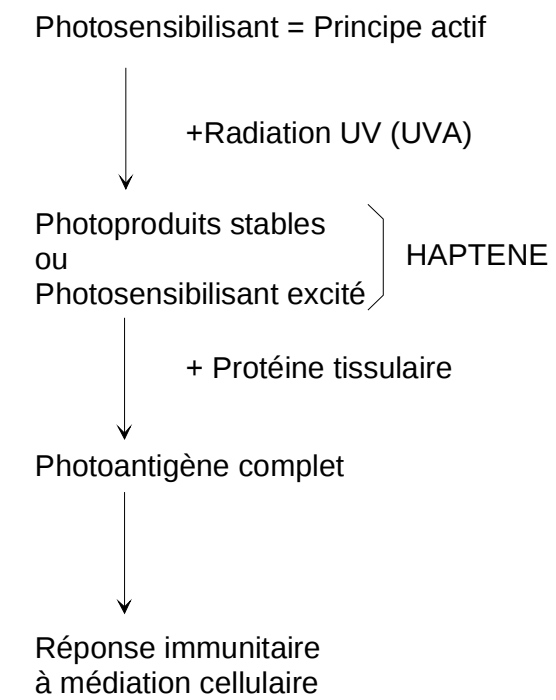


Figure 11 : mécanisme de formation du photoantigène (57)

➤ **Formation d'un photoproduit (allergène de contact) (figure 12)**

Dans ce cas, l'absorption des photons par le composé photosensible provoque son altération et la formation d'un autre composé stable l'haptène.

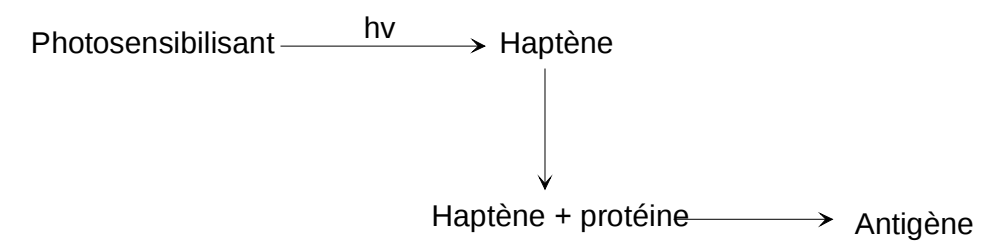


Figure 12 : formation d'un photoproduit (28)

Sans irradiation supplémentaire, l'haptène se combine alors à une protéine et forme ainsi l'antigène comme dans toute allergie de contact ordinaire.

➤ **Conjugaison photochimique du composé photosensible à une protéine**

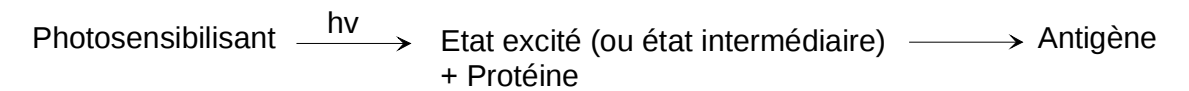


Figure 13 : conjugaison photochimique du composé

photosensible à une protéine (28)

Dans ce cas, le chromophore à l'état excité ou dans un état intermédiaire de demi-vie courte réagit avec une protéine porteuse pour former un antigène (figure 13).

Selon les chromophores, les radicaux sont produits par photoréactions comme par exemple, le clivage halogène-carbone (production de radicaux halogénés), la perte d'un groupement aminé (pour les composés amino-substitués...) (28).

La chlorpromazine, l'acide para-aminobenzoïque et les salicylanilides halogénés entraînent une réaction photoallergique selon ce mécanisme et peuvent se combiner avec des protéines comme l'albumine (57).

Cependant, le mécanisme précis de la liaison de covalence induite entre les protéines et les composés photochimiques n'est pas encore bien élucidé .

➤ **Altération photochimique d'une protéine**

Il s'agit du cas où une protéine est directement altérée par l'agent photosensibilisant après absorption de radiation. La protéine altérée devient l'antigène. Cette dernière hypothèse a rarement été vérifiée (28).

Les hypothèses actuelles retiennent les deux premiers mécanismes de formation de photoantigène (57).

b. Les aspects immunologiques

Dans le cas de la photoallergie, après formation de l'antigène complet par l'un des mécanismes évoqués précédemment, il semble que la réaction soit identique à une dermatite allergique de contact. L'antigène est alors capté, dégradé et réexprimé à la surface des cellules de Langerhans de l'épiderme, en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2. Les cellules de Langerhans migrent ensuite jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux où

vont être activés les lymphocytes T de façon spécifique. Les cellules T vont alors proliférer, se différencier, et se diriger vers les sites où le photosensibilisant est photoexposé. Ces cellules vont induire une réaction inflammatoire afin d’éliminer le photohaptène (29).

Critères	Phototoxicité	Photoallergie
Fréquence	Collective	Individuelle
Survenue	Dès la première exposition	A partir de la deuxième exposition ou les suivantes
Dose du photosensibilisant	Forte	Faible
Intensité lumineuse nécessaire	Forte	Faible
Topographie	Strictement limitée aux parties découvertes	Atteinte possible des régions non exposées
Délai de sensibilisation	Court : quelques heures	Long : plusieurs jours
Aspect clinique	Monomorphe « Coup de soleil » ou pigmentation résiduelle	Polymorphe Eczéma, éruption lichénoïde, urticaire
Pigmentation	Fréquente	Rare
Histologie	Œdème du derme Présence de cellules dyskératosiques dans l’épiderme	Infiltrat lympho-plasmocytaire dermique à prédominance périvasculaire
Durée de sensibilisation	Courte	Persistante
Photopatchtests	Type brûlure Réaction bien délimitée	Type allergique Réaction mal délimitée
Réactions croisées	Non	Oui
Evolution après arrêt de l’irradiation	Rapide à l’arrêt de la prise du médicament Pigmentation résiduelle possible	Lente avec possibilité de photosensibilité rémanente

Tableau 4 : caractères différentiels des mécanismes phototoxique et photoallergique (87, 29)

4.3 Les aspects cliniques, histologiques de la photosensibilisation

Les réactions de photosensibilisation étant dépendantes de la lumière, les sites les plus fréquemment impliqués sont les zones photoexposées comme le visage, le décolleté, la nuque, les avants-bras, le dos des mains et le bas des jambes.

Les régions généralement épargnées sont les paupières supérieures, sous le menton, derrière les oreilles, au niveau du cuir chevelu, au niveau de la paume des mains, de la plante des pieds, et du fond des plis (58) (figure 14).



Figure 14 : respect du fond des plis et du décolleté

4.3.1 Expression clinique et évolution de la phototoxicité

➤ Aspect clinique habituel

La réaction phototoxique peut survenir chez tous les individus. D'apparition rapide, elle se traduit par une exagération de la réponse cutanée normale au soleil. On observe ainsi un érythème intense violacé, plus ou moins œdémateux, parfois bulleux. Les brûlures sont géographiquement limitées aux zones découvertes et imprégnées par la substance photosensibilisante (figure 15). Cet érythème est accompagné d'une sensation de cuisson douloureuse. Ce coup de soleil est dit « pathologique » car il apparaît pour un temps d'exposition solaire minime ou sous l'action d'un rayonnement habituellement non érythématogène (UVA) (36). Ceci peut attirer l'attention du pharmacien à l'interrogatoire d'un client de l'officine demandant conseil pour un « coup de soleil » en période estivale.



Figure 15 : brûlure exagérée au soleil

Ce sont des lésions d'apparition et de disparition rapide. L'érythème disparaît en quelques jours à quelques semaines à l'arrêt du médicament responsable ou dès l'arrêt de l'exposition, avec une desquamation fine. Cependant, une pigmentation peut persister (56).

➤ **Formes cliniques particulières**

- *La dermite des prés* : elle survient après une baignade chez des sujets s'allongeant sur l'herbe au soleil. Une éruption érythématovésiculeuse ou bulleuse apparaît, dessinant la forme du végétal incriminé. Cette éruption évolue vers la guérison mais une pigmentation résiduelle persiste (6).
- *La dermite pigmentaire en breloque* : la réaction phototoxique aiguë passe dans un premier temps quasiment inaperçue mais une hyperpigmentation en coulée apparaît plus tardivement et s'accroît à chaque nouvelle exposition. Cette réaction est secondaire à l'essence de bergamote ou d'autres furocoumarines (85).
- *La photo-onycholyse* : il s'agit d'un décollement distal et latéral de l'ongle commençant par le bord libre et s'étendant ensuite à la matrice et pouvant aboutir à la chute de l'ongle. Elle concerne les ongles des mains, parfois des pieds et s'accompagne souvent d'une éruption phototoxique des zones découvertes. Cet aspect a été décrit avec la doxycycline, les psoralènes, le chloramphénicol, le mercapto-6-purine, les fluoroquinolones, le benoxaprofène, les contraceptifs oraux et la quinine (85).
- *Des dyschromies* (74) : des pigmentations anormales peuvent s'installer lentement et persister durant plusieurs mois après guérison de la photosensibilisation aiguë. Elles sont souvent gris-ardoise ou gris-bleuté ou brun-doré, et localisées aux zones exposées. Elles sont

secondaires à des dépôts de certaines substances ou de leurs photoproduits (85). De telles pigmentations sont observées avec la chlorpromazine, la desipramine, l'amiodarone et l'argent.

- *Des aspects de pseudoporphyrie* sont également rencontrés (56, 30) : il s'agit de la forme la plus sévère de phototoxicité. Elle ressemble à la porphyrie cutanée tardive cliniquement et histologiquement. Cette forme atteint préférentiellement le dos des mains avec une éruption bulleuse et une fragilité cutanée accrue avec apparition de plaies au moindre traumatisme après exposition à de petites doses de lumière. On observe un infiltrat lymphocytaire modéré. Elle disparaît parfois lentement après l'arrêt du médicament. Elle se rencontre avec de nombreux composés tels que le naproxène, l'acide nalidixique, les tétracyclines, le furosémide...

4.3.2 Aspect histologique de la réaction phototoxique

Les signes observés sont similaires à ceux décrits pour l'érythème actinique. Les lésions vont essentiellement toucher l'épiderme présentant alors des kératinocytes nécrosés appelés cellules dyskératosiques ou les « sunburn cells ».

Au niveau du derme, un œdème superficiel est observé et, plus rarement un léger infiltrat périvasculaire (87).

4.3.3 Aspects cliniques et évolution de la photoallergie

Les réactions photoallergiques induisent principalement une éruption de type eczéma aigu avec des lésions vésiculeuses, suintantes et généralement prurigineuses. Les lésions débutent et prédominent aux zones découvertes mais peuvent s'étendre au-delà (87).

Dans les réactions phototoxiques, l'évolution est favorable en une à deux semaines. Par contre, il faut généralement un délai de trois mois après arrêt du traitement photosensibilisant pour retrouver une sensibilité normale au soleil au cours d'accidents photoallergiques et pour certaines molécules, la symptomatologie peut être persistante (25).

a. Des éruptions très variées

Elles ont des aspects vésiculeux, maculopapuleux, eczématiforme avec un prurit plus ou moins important et plus rarement, des formes urticariènes (œdème) ou à type de prurigo (papule érythémateuse hémisphérique et ferme), et des éruptions lichénoïdes peuvent être observées (74).

b. Le pseudo-lichen plan

Les lésions ont alors un aspect violacé à brun papulosquameux. Cette réaction est généralement restreinte aux zones photoexposées et n'est pas associée à des lésions buccales comme dans le lichen plan idiopathique (74). Cette forme se rencontre avec divers composés tels que la demeclocycline (plus commercialisée), l'hydrochlorothiazide, l'enalapril, la quinine et quinidine, la chloroquine et l'hydrochloroquine (6). Des réactions de type lupus érythémateux ont également été décrites.

c. Dermate actinique chronique (DAC) ou « persistant light réaction »

Les réactions photoallergiques provoquent des lésions généralement transitoires et disparaissant progressivement quelques semaines à plusieurs mois après l'arrêt du médicament photosensibilisant. Cependant, cette réaction persiste parfois avec certains médicaments : on parle alors de photosensibilisation rémanente ou de « persistant light réaction » (56). Elle touche peu d'individus, essentiellement des hommes d'une cinquantaine d'années. Dans la plupart des cas, la photosensibilisation initiale est une photosensibilisation de contact (27). Elle nécessite des traitements immunosuppresseurs lourds ne permettant pas toujours de restaurer une tolérance normale au soleil. Les traitements de la DAC sont commencés seulement un an après l'éviction du photoallergène initial car il y a possibilité de régression spontanée de la photosensibilité au fil des mois, après son arrêt (85).

4.3.4 Aspect histologique de la réaction photoallergique

Les signes majeurs sont ceux retrouvés dans tout eczéma aigu à savoir un infiltrat lymphoplasmocytaire dermique. Contrairement aux réactions de phototoxicité, les modifications au niveau de l'épiderme sont peu marquées ; on note une exocytose et une légère exosérose (87).

5 DIAGNOSTIC

Même si le diagnostic final revient au médecin, le pharmacien d'officine se retrouve confronté à la demande de conseils et de produits conseils pour des lésions cutanées qui lui sont présentées. L'interrogatoire tient une place majeure et le pharmacien pour bien conseiller et orienter doit connaître les éléments essentiels.

Devant une éruption photodistribuée, l'hypothèse de photosensibilisation exogène doit être évoquée, surtout si l'on est dans un contexte de prise médicamenteuse. Le diagnostic repose sur l'identification d'une photodermatose exogène c'est à dire la mise en évidence du caractère indispensable de la lumière et l'implication d'un élément exogène (médicaments systémiques par exemple).

Le diagnostic repose d'abord sur l'interrogatoire (figure 16), permettant une orientation diagnostic, et l'examen clinique si le patient est vu en phase aigüe. Une exploration photobiologique, permettra la confirmation diagnostic et précisera la cause de la photodermatose.

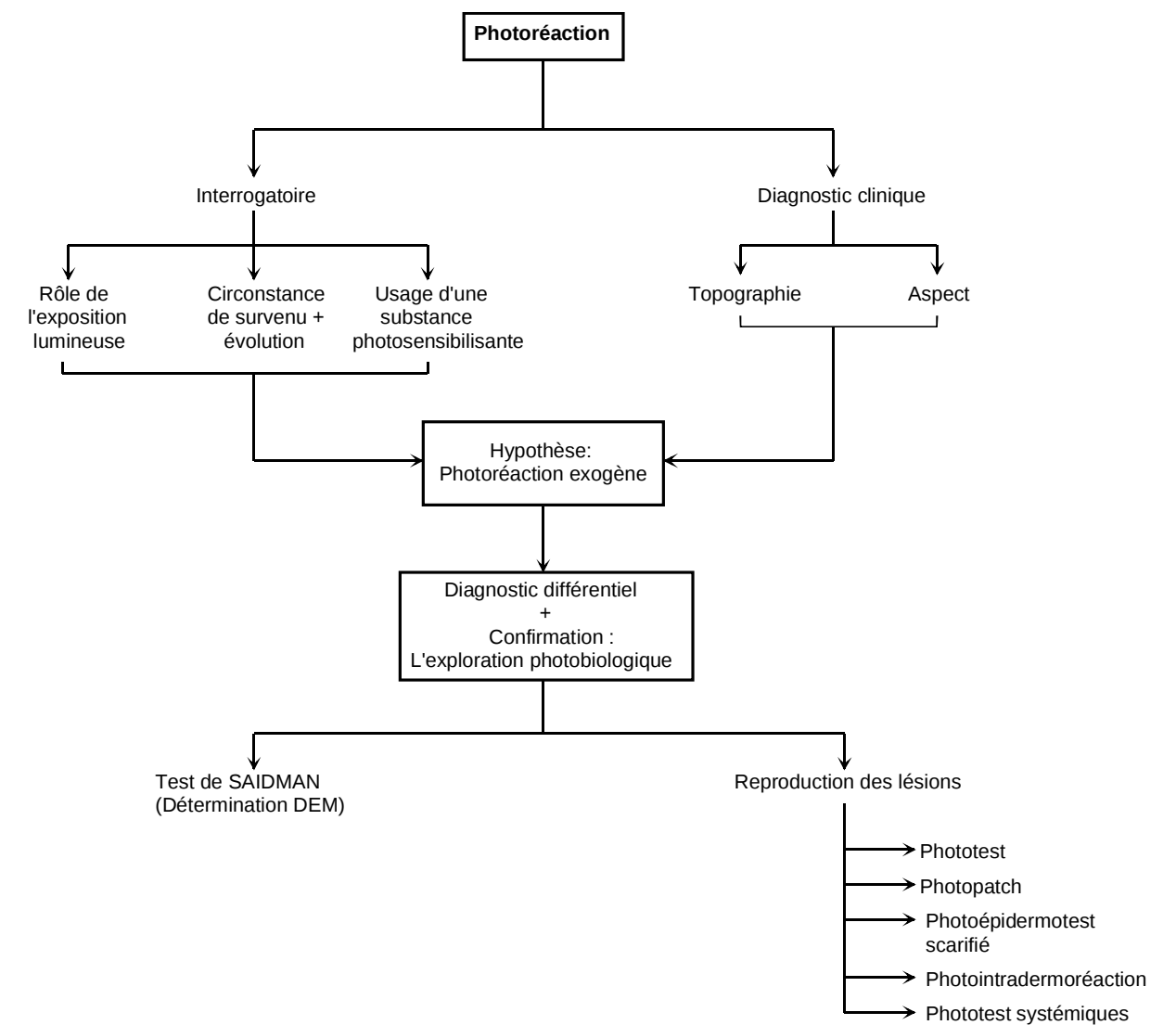


Figure 16 : les différents éléments diagnostiques

5.1 L'orientation diagnostique : l'interrogatoire

5.1.1 Détermination du rôle de l'exposition lumineuse

L'interrogatoire est un élément essentiel pouvant permettre de relier facilement l'éruption cutanée à une exposition lumineuse. Cependant le rôle de la lumière est parfois difficile à mettre en évidence car la lumière ne veut pas seulement dire « soleil éclatant ». Un certain nombre de pièges sont à éviter (6) :

- Le rôle potentiel du rayonnement réfléchi par le sol, sans exposition directe ainsi que la diffusion lumineuse à travers les nuages. Le patient peut avoir l'impression de ne pas s'être

exposé et donc omet la lumière en tant que facteur déclenchant. A l’officine, il faudra savoir évoquer un changement : sortie à la plage ou en mer, vacances au ski, à l’étranger..., dans un contexte habituel de prise médicamenteuse sans problème ;

- Le rôle fondamental des U.V.A qui traversent les verres de vitre (baie vitrée, pare-brise par exemple) et sont encore en quantité importante l’été au coucher du soleil, ce que le patient ignore ;
- L’exposition possible, bien que rarement incriminée, à une source d’U.V. artificielle, domestique ou professionnelle.

De plus, le patient ne discerne pas toujours le rôle purement calorique du soleil à l’origine de pathologies liée à la chaleur ou d’un phénomène purement irritatif aggravant un prurit d’autre origine.

5.1.2 Les circonstances d’apparition et l’évolution de l’éruption

Cela permet d’orienter le diagnostic en indiquant (87) :

- La durée de l’exposition déclenchante qui peut être très variable allant du bain de soleil à la simple exposition dans les conditions de la vie courante voire même de la simple rencontre avec la lumière ;
- Le délai d’apparition de l’éruption variant de quelques minutes à quelques jours ;
- Le délai de disparition de l’éruption après suppression de l’exposition ;
- L’évolution au cours de la même saison et avec les années.

(Cf. tableau 4)

5.1.3 Recherche de l’usage d’une substance photosensibilisante

La recherche méthodique d’une substance réputée photosensibilisante est mise en place en pensant aux médicaments courants et aux traitements pris par le patient (en application ou *per os*, à l’automédication), aux produits d’hygiène, aux plantes ainsi que des produits manipulés au niveau professionnel. Il est important de questionner le patient sur ses activités de loisir et professionnelles dans les derniers jours.

Il est important de déterminer l’âge où est apparu l’affection pour la première fois, le caractère familial de la maladie et le sexe pour établir un diagnostic différentiel (87).

5.2 Le diagnostic clinique

Celui-ci ne relève pas de l'officine et du pharmacien. Il s'agit d'un élément conjoint à l'interrogatoire dans le diagnostic de photodermatose exogène pour le médecin. L'examen en phase aigüe est évidemment le plus évocateur, mais les patients consultent souvent après, le pharmacien ayant pu être le premier à voir les lésions peut alors apporter quelques éléments.

5.2.1 La topographie de l'éruption photoinduite ou photoaggravée

L'éruption siège principalement sur les parties découvertes et sa limitation précise par les vêtements (figure 17) est admise comme un des meilleurs critères diagnostiques.



Figure 17 : photosensibilisation au Largactil : signe de la casquette

L'analyse des lésions du visage est instructive avec respect des zones d'ombre (derrière les oreilles, sous le menton, la région sous nasale, les paupières supérieures, la lisière du cuir chevelu). Les atteintes du dos des mains, des pieds, des avant-bras, la nuque et le décolleté sont évocatrices. Une inégalité d'exposition entraîne une asymétrie clinique, c'est le cas de l'atteinte de l'avant bras reposant sur la portière lors d'un voyage en voiture (36).

L'éruption peut s'étendre secondairement aux régions couvertes en étant moins intense mais prédomine toujours sur les régions exposées. Le débordement des lésions par rapport aux territoires irradiés est en faveur d'un mécanisme photoallergique (36).

La difficulté peut naître d’une éruption localisée à certaines zones soit parce que le contact avec le photosensibilisant a été limité (topiques), soit du fait d’une exposition lumineuse partielle. C’est le cas principalement lors d’une atteinte limitée au visage où il conviendra d’éliminer (8) :

- *Les dermites infectieuses du visage* comme l’érysipèle, la staphylococcie (éliminer grâce au contexte infectieux) ;

- *Les eczémas de contact localisés au visage* : les circonstances de survenue particulières et une analyse de la topographie permettront de trancher car il y a atteinte des zones peu exposées (paupières, plis, rides). Cependant deux tableaux trompeurs sont à signaler : Les allergies aux filtres solaires provoquant un eczéma au niveau des régions découvertes et sur lesquelles les photoprotecteurs externes ont été appliqués et les eczémas de contact avec photoaggravation ;

- *Les dermatoses aéroportées* : le diagnostic est délicat car les circonstances de survenue sont les mêmes et l’éruption peut concerner toutes les parties découvertes. Cependant l’atteinte des paupières supérieures, des plis du visage, des régions sous narinaires, sous mentonnière et retro articulaires, orientent vers un mécanisme aéroporté (gaz, vapeurs, produits volatils, poussières ou particules solides). Une enquête sur les activités professionnelles et de loisirs, et des tests épicutanés, permettront d’identifier l’irritant ou l’allergène aéroporté.

5.2.2 L’aspect de l’éruption

L’aspect des lésions est varié et va permettre de distinguer les mécanismes de photosensibilisation (93) :

- **L’aspect monomorphe** comme un érythème à type de coup de soleil tourne le diagnostic en faveur d’une réaction phototoxique ;

- **L’aspect polymorphe** (avec des lésions urticariennes, papuleuses, vésiculeuse, lichenoïdes...) sera en faveur d’une photoallergie.

5.3 Le diagnostic différentiel

Le diagnostic de photosensibilisation est souvent posé suite à l’interrogatoire du patient et l’examen clinique, mettant en évidence deux éléments essentiels : le rôle de l’ exposition lumineuse et la topographie localisée ou prédominante aux zones exposées. Cependant, certaines éruptions ne sont pas des photodermatoses et le diagnostic peut alors se révéler délicat (6).

C’est le cas avec les eczémas de contact localisés au visage ainsi que les dermatoses aéroportées (comme nous l’avons évoqué précédemment).

Dans le cadre des photodermatoses, la plus délicate à différencier d’un accident de photosensibilisation est la lucite polymorphe surtout dans son expression eczématiforme, pouvant alors prêter à discussion avec une photoallergie traînante, d’autant que l’image histologique est voisine.

5.4 La confirmation diagnostique : l’exploration photobiologique

L’exploration photobiologique occupe une place prépondérante dans le bilan d’une photodermatose, car elle permet de confirmer le diagnostic en reproduisant les lésions (phototest), de préciser le mécanisme (phototoxique ou photoallergique), d’identifier un éventuel agent photosensibilisant et de déterminer le spectre d’action (87). Elle s’avère souvent indispensable lorsque le patient est vu à distance de son éruption (85).

5.4.1 L’équipement

Il semble intéressant pour un pharmacien de connaître quelques éléments de l’exploration diagnostique, pour expliquer parfois, voire rassurer ou compléter les informations du médecin.

a. Les sources lumineuses

➤ Le stimulateur solaire

Ce dispositif va permettre de reproduire le spectre solaire. Il est constitué d’une lampe à vapeur de xénon haute pression qui émet un spectre continu de 240 à 1100 nm avec une répartition équivalente en U.V. visible et I.R. à celle du soleil. Cependant, pour être conforme au spectre solaire, il faut ajuster le spectre à ses deux rayonnements U.V.B courts pour être

conforme à l'effet filtrant de l'ozone atmosphérique; et ajouter un filtre à eau, absorbant les rayons I.R. du xénon. Le rayonnement émis par le stimulateur comprend des U.V.B, U.V.A et de la lumière visible. Il s'agit d'une source de puissance élevée permettant l'obtention d'un effet biologique en quelques minutes (87).

➤ **Les lampes à vapeur de mercure haute pression**

Elles permettent de délivrer de très fortes doses d'U.V.A en peu de temps. Il faut les combiner à une filtration spécifique. Le spectre d'émission se situe entre 340 et 440 nm (87).

➤ **Les lampes à vapeur de mercure basse pression (lampes fluorescentes)**

Elles sont utilisées dans les cabines ou modules de photothérapie. Leur spectre d'émission peut être maximal dans les U.V.B ou dans les U.V.A. Cependant, elles nécessitent des temps d'exposition prolongés (87).

➤ **Les projecteurs de diapositives**

Ce système est couplé à un filtre Schott WG450 et permet l'irradiation en lumière visible (6).

➤ **Les filtres et monochromateur**

Pour l'étude du spectre d'action, un sélecteur de longueurs d'onde est nécessaire avec les stimulateurs solaires. En effet, les effets biologiques ne sont pas dus à l'ensemble du spectre solaire. On va donc utiliser différents filtres pour sélectionner certaines bandes spectrales. L'utilisation d'un monochromateur permet des études plus fines, en sélectionnant des bandes plus étroites (87).

b. Les dosimètres

La reproductibilité des tests et la connaissance des doses lumineuses délivrées imposent la mesure précise de l'énergie du rayonnement reçu. La dose exprimée en millijoules/cm² est égale à l'énergie du rayonnement en milliwatts/cm², multipliée par le temps d'exposition exprimé en secondes. L'énergie lumineuse reçue va être quantifiée par un dosimètre. Il peut s'agir d'une thermopile permettant de mesurer tout ou partie du rayonnement indépendamment

de la longueur d'onde émise; ou d'un appareillage permettant la mesure séparée de l'énergie U.V.A ou U.V.B (59).

c. Le sensitomètre

Il permet de délivrer des doses lumineuses selon une progression géométrique (la plus utilisée) ou arithmétique grâce à une série d'orifices qui seront progressivement fermés, permettant de réaliser des temps d'exposition progressivement croissants et donc de délivrer des doses croissantes. Ainsi, on pourra déterminer le seuil de sensibilité actinique en U.V.B ou U.V.A appelé dose érythémateuse minimale (DEM) (59).

5.4.2 Les méthodes d'études

L'exploration photobiologique comportent plusieurs étapes.

a. La détermination des doses érythémateuses minimales (DEM) : test de SAIDMAN

Le test de Saidman consiste à administrer à l'aide d'une source U.V., sur la peau du dos des patients des doses croissantes de rayonnement. Cela permet de déterminer la DEM qui représente la dose lumineuse capable d'induire un érythème visible sur toute la surface d'irradiation à la 24^{ème} heure (6). La DEM se définit par :

- **La DEMB** ou dose érythémateuse minimale après irradiation polychromatique qui est la plus petite dose (mJ/cm²) donnant un érythème aux contours nets perceptible à la 24^{ème} heure. Elle est systématique, car elle constitue un paramètre indispensable à la réalisation ultérieure de l'exploration photobiologique (58) ;

- **La DEMA** ou dose érythémateuse minimale après irradiation U.V.A qui est la plus petite dose (J/cm²) fournissant un érythème perceptible à la 6^{ème} heure (58).

Ces deux paramètres varient selon le phototype du sujet (cf. tableau 2).

La diminution des DEMA et DEMB alors que le patient est en phase aigüe permet de confirmer le diagnostic de photodermatose médicamenteuse (56).

b. La reproduction expérimentale des lésions

➤ Les phototests simple et itératif

Le but de ces tests est de reproduire expérimentalement les lésions par la lumière seule en administrant de fortes doses d'irradiation, permettant d'apporter des éléments diagnostiques (36).

L'irradiation lumineuse intense peut être unique en U.V.A (13 J/cm²), on parle alors de phototest simple. Cette irradiation est délivrée en une seule fois sur un site circulaire du dos de 5,5 cm. Ce test est systématiquement réalisé. La lecture s'effectue 24 heures après. Le test est négatif en cas de pigmentation et positif en cas d'érythème et permet alors de déterminer la DEM en U.V.A, qui sera utilisée pour la réalisation des photopatchtests (58).

Le test peut être itératif. L'irradiation est alors répétitive, l'administration d'une dose équivalente à 10 DEM est réalisée sur trois jours consécutifs. La taille de la surface irradiée (au minimum 25 cm²) et sa localisation (zone couverte ou zone antérieurement atteinte) constituent des facteurs déterminants de sa fiabilité.

La lecture est réalisée 24 heures après chaque irradiation (J2 J3 J4) puis à J6 ou J8 ou plus tardivement (58).

Chez un sujet normal, on obtient une réaction phototoxique. Il présente un érythème oedémateux s'atténuant en 3 ou 4 jours, accompagné d'une desquamation et d'une pigmentation retardée. Le test est alors dit négatif (87).

Le phototest est positif s'il reproduit cliniquement les lésions spontanées du patient. L'interprétation est facile quant il existe des vésicules ou une éruption papuleuse, plus difficile en cas d'érythème retardé (87).

Dans les cas douteux, l'examen histologique de la biopsie du phototest peut utilement compléter la lecture clinique. Quand le phototest est positif, l'étude précise du spectre d'action peut être réalisée par sélection de certaines longueurs d'onde au moyen de filtres appropriés ou de monochromateur (87).

➤ **Les photopatch-tests**

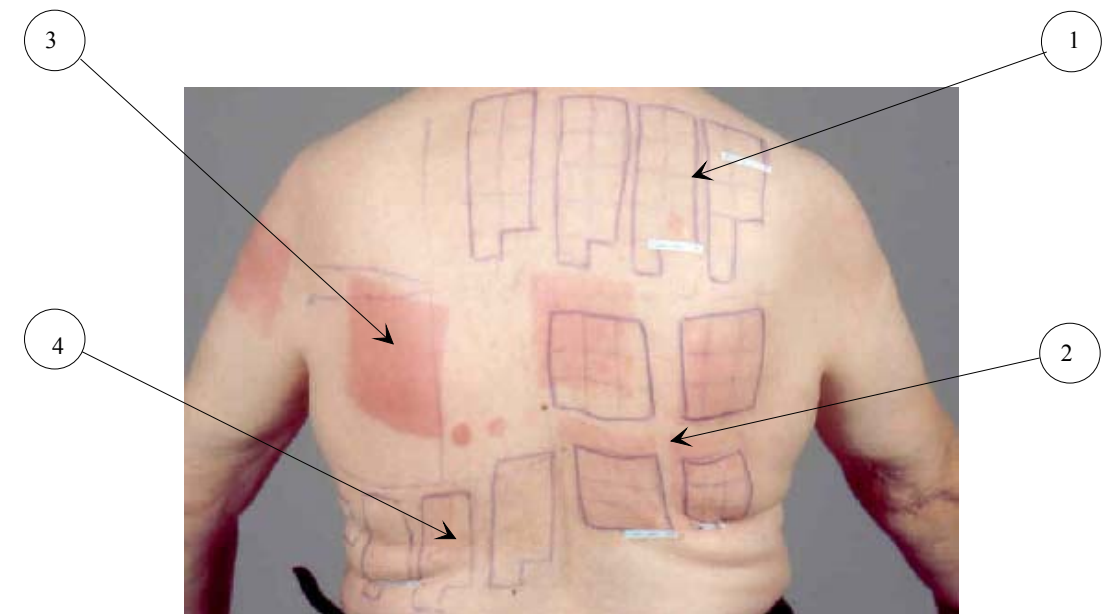
Ils ont pour but de reproduire expérimentalement une réaction de photosensibilisation à un agent exogène suspecté et recherché méthodiquement lors de l’interrogatoire, notamment de photoallergie de contact. La liste des produits suspectés à tester est complétée par une batterie standard de la Société Française de Photodermatologie contenant 28 photoallergènes (59) (tableau 6).

▪ **Le premier jour** : (57)

✓ **Détermination de la DEMB** : il s’agit d’un paramètre indispensable pour la réalisation de ces tests. Elle est parfois abaissée (la valeur normale est de 25mJ/cm²) en cas de photosensibilisation exogène de contact ou systémique et en cas de persistance de la photosensibilité malgré l’éviction de l’agent incriminé. La persistance de la photosensibilité au-delà de 6 semaines (délai correspondant à la régression de la réaction photoallergique) permet de distinguer : - la réaction transitoire à la lumière,
- la dermite actinique chronique, si la persistance est supérieure à un an.

✓ **Le phototest U.V.A** : une dose standard de 13 J/cm² d’U.V.A est appliquée sur une surface circulaire de 6 cm de diamètre. La lecture s’effectue à 24 heures. La réponse normale est une pigmentation. La présence d’un érythème signe une sensibilité anormale aux U.V.A; celle-ci peut se rencontrer lors de photosensibilisations médicamenteuses et de dermite actinique chronique. Lorsqu’il y a positivité du test, la DEMA est alors déterminée.

✓ **Les photopatchtests** sont généralement réalisés sur le dos, sur une peau non bronzée. Les produits sont mis dans un véhicule : soit à 10% dans l’eau ou à 10% dans la vaseline. Trois batteries de photoallergènes identiques sont alors posées dans le dos grâce à des cupules : les « Haye’s test chamber ». La batterie standard est systématiquement appliquée. Après interrogatoire, des photopatchtests avec les produits suspects sont réalisés.



1: itératif, 2 : polychromatique, 3 : U.V.A, 4 : témoin

Figure 18 : photopatchtests

▪ **Le deuxième jour :**

✓ **Lecture de la DEMB et du phototest U.V.A.**

✓ **Découverte et irradiation de deux des trois batteries :**

- la première batterie est irradiée en U.V.A à 5 J/cm² et il conviendra en cas de photosensibilité dans l'U.V.A de déterminer la DEMA puis de délivrer une dose d'U.V.A située à 50% de la DEMA ;
- la deuxième batterie est irradiée en U.V.B à la dose de 0,75 DEMB ;
- la troisième batterie reste en place 48 heures et n'est pas irradiée. Il s'agit de la batterie témoin.

▪ **Le troisième jour :**

✓ **La première lecture à 24 heures est réalisée :** les réactions sont alors quantifiées :

- + érythème,
- ++ érythème, papules,
- +++ érythème, papules, vésicules,
- ++++ bulles.

Les réactions photoallergiques sont positives à partir de la cotation + et surtout si la réaction s'aggrave ou persiste au fil des jours.

Les réactions photoallergiques se caractérisent par un érythème simple accompagné ou non d'un œdème et s'atténuant avec le temps.

✓ **Décollement et lecture à 48 heures de la batterie témoin.**

▪ **Le quatrième jour :**

✓ **Lecture à 48 heures des batteries irradiées et à 72 heures de la batterie témoin.**

▪ **L'interprétation :**

Par comparaison des trois batteries, on différencie :

✓ **La sensibilisation de contact** (eczéma de contact dermite caustique) lorsque les trois tests indiquent une positivité. De plus, une photosensibilisation aggravée (eczéma photoaggravé) est décelée s'il existe une réaction positive des patchtests irradiés nettement majorée par rapport à celle du témoin.

✓ **La photosensibilisation au produit étudié.** On a alors une positivité isolée du photoépidermotest en U.V.A ou U.V.B et une négativité du patch témoin.

▪ **La fiabilité :**

Un photopatchtest est dit positif quand la réaction est de type photoallergique, c'est à dire de type eczémateux au plan clinique et/ou histologique. La simple réaction phototoxique ne témoigne que du pouvoir photoréactif du produit testé, mais ne peut renseigner sur une éventuelle photoréactivité anormale du sujet et donc ne permet pas de connaître l'imputabilité de la molécule dans l'accident présent (8).

L'irradiation plus faible en U.V.A (5 J/cm²) proposée par la Société Française de Photodermatologie a permis de limiter les faux positifs qui restent cependant mal expliqués. La concentration des produits testés doit également être adaptée.

La fiabilité est excellente pour les photoallergies de contact permettant de confirmer ou de découvrir l'agent responsable. Par contre les résultats sont beaucoup plus aléatoires pour les

photoallergies médicamenteuses systémiques; les faux négatifs sont en effet fréquents et la responsabilité du médicament suspect ne peut être évincée (56). En effet, un métabolite du médicament peut être à l’origine de la réaction de photosensibilisation, c’est le cas pour le fénofibrate rapidement transformé en acide fénofibrique (57). La négativité du test peut aussi s’expliquer par une mauvaise diffusion cutanée du médicament.

Si la présomption clinique est importante, d’autres méthodes peuvent être utiles comme la réalisation de photopatch-test scarifiés ou dans la mesure du possible de phototests systémiques après réintroduction du médicament suspect (41).

	Interrogatoire Examen clinique	DEM	Phototests		Photopatch tests UVA et polychromatique
			Polychromatique et UVA	Monochromatique e et visible	
J1	Oui	Irradiation Lecture immédiate	Irradiation Lecture immédiate	Facultatif	Application en 3 séries
J2		Lecture	Irradiation Lecture immédiate	Idem	Irradiation : UVA polychromatique
J3			Irradiation	Idem	Lecture patch non irradié Lecture photopatch 24 h
J4			Lecture	Idem	Lecture photopatch 48 h
J8-J21			Lecture		Lecture

Tableau 5 : déroulement de l’exploration photobiologique (85)

Antiseptiques	Triclosan (Igrasan DP 300) 2% vaseline Tetraclorosalicylanilide 0.1% vaseline Tribromosalicylanilide 1% vaseline Hexachlorophène 1% vaseline Bithionol 1% vaseline Fentichlor 1% vaseline
Cosmétiques	Fragrance mix 8% vaseline (cinnamic alcohol, cinnamic aldéhyde, hydroxycitronellal, eugénol, isoeugénol, géraniol, oak moss absolue, amylcinnamaldéhyde) Musc ambrette 5% Vaseline 6-méthylcoumarine 1% vaseline
Végétaux	Acide usnique 0.1% vaseline Oak moss absolute 2% vaseline ou lichen mixture 16% vaseline Lactone mix 0.1% vaseline <i>Frullania dilatata</i>
Médicaments	Prométhazine 1% vaseline Chmorpromazine 0.1% vaseline Sulfanilamide 5% vaseline Quinidine 1% vaseline Kétoprofène 1% vaseline
Filtres solaires UVB	PABA (acide para-aminobenzoïque) 10% vaseline Escalol 507 (2-éthylhexyl-‘-diméthyl-aminobenzoate) 10% vaseline Parasol MCX (2-éthylhexil paraméthoxycinnamate) 10% vaseline Isoamyl P méthoxycinnamate 10% vaseline Eusolex 6300 (4-méthylbenzylidène) camphre 10% vaseline
Filtres solaires UVA	Parasol 1789 (butylméthoxydibenzoylméthane) 10% vaseline Eusolex 4360 (oxybenzone) 10% vaseline Méxénone (2-hydroxy-méthoxyméthylbenzophénone) 10% vaseline Benzophénone-4 10% vaseline Eusolex 232 (é-phényl-5 benzimidazol sulfate acide) 10% vaseline

Tableau 6 : batterie standard de la Société Française de Photodermatologie (85)

➤ **Photoépidermotest scarifié**

Ils sont en particulier utilisés pour les agents photosensibilisants par voie systémique. La peau est préalablement scarifiée pour faciliter la pénétration du photoallergène. La technique est ensuite identique à celle du photopatch-test. L'évaluation de cette méthode reste à faire mais son intérêt a été confirmé pour des principes actifs en particulier la loméfloxacin à faible absorption cutanée, conduisant à des faux négatifs avec les photopatch-tests (56)

➤ **Photo-intradermoréaction**

Cette méthode est utilisée pour les agents photosensibilisants par voie systémique. Le protocole de référence est celui proposé par Kaidbey et Kligman (43). Cinq intradermoréactions (IDR) sont réalisées avec le produit à tester à la concentration de 0,1% dans le sérum physiologique. Trois serviront de témoin : un site sera non irradié, les deux autres, des IDR au sérum physiologique, seront irradiés en U.V.A et U.V.B. Enfin, les deux autres tests seront irradiés, l'un en spectre total à 0,75 DEM, l'autre en U.V.A. (10 à 20 J/cm²)

La lecture est faite immédiatement, puis à 6 heures et 24 heures selon le principe des photopatch-tests.

La réaction positive se traduit par une réaction positive à savoir un érythème oedémateux (6).

Cette technique reste délicate et est limitée à certains produits (85).

➤ **Phototest systémique**

Cette méthode, utilisée pour le diagnostic des photosensibilisations systémique, consiste à réaliser un phototest après réintroduction systémique du médicament supposé responsable. Ils sont quelques fois utilisés pour établir le diagnostic de photosensibilisation médicamenteuse, que le mécanisme soit phototoxique ou photoallergique.

Le médicament est administré selon son mode habituel mais à des doses correspondant à 2 à 3 fois la dose thérapeutique habituelle (56).

La technique utilise la comparaison de la DEMA ou de la DEMB avant et après la réintroduction médicamenteuse. Le test est positif si l'abaissement de la DEM est significatif. Une autre modalité consiste à réaliser des irradiations ultraviolettes A (10 J/cm²) ou B (0,5 DEM) sur des sites limités du dos avant la prise médicamenteuse puis à des intervalles déterminés après la prise (immédiatement et de 30 min à 8 heures en fonction de la cinétique du médicament) (6). Cependant, le phototest systémique, à priori test de choix dans les

photoallergies médicamenteuses a malheureusement une fiabilité dépendante de la pharmacocinétique du médicament (7) Il est également délicat à réaliser en pratique en raison de sa durée. De plus, il nécessite que le patient ne prenne qu'un seul principe actif, ce qui est rarement le cas chez les sujets âgés polymédicamentés (85). Ce test n'est pratiquement jamais réalisé en France.

c. Le bilan biologique

Ce bilan est limité en fonction de l'orientation clinique.

Certains examens sont courants : Numération de Formule Sanguine, Vitesse de Sédimentation, électrophorèse des protéines, recherche d'anticorps antinucléaire en cas de suspicion de lupus ...

D'autres nécessitent un laboratoire spécialisé comme le dosage des porphyrines dans les urines, les selles ou les érythrocytes (36).

d. Les biopsies cutanées

➤ La biopsie des lésions

Elle permet généralement de différencier les lésions phototoxiques des lésions photoallergiques, par la présence d'infiltrat lymphocytaire entre autres (87).

➤ La biopsie des tests

Elle permet la confirmation de la positivité du phototest (reproduction histologique des lésions) et facilite l'interprétation d'un PPT simplement érythémateux.

Cette biopsie est utilisée dans les photosensibilités persistantes et les photoallergies médicamenteuses dans lesquelles l'image histologique de photoallergie est constante alors que l'aspect clinique est douteux (87).

5.4.3 Conclusion

Devant une éruption photo-induite, l'hypothèse de photosensibilisation exogène doit toujours être évoquée d'autant plus que la réaction est d'apparition brutale. La clinique et l'interrogatoire, devant être suffisamment bien conduit pour retrouver l'usage d'un médicament, topique ou systémique réputé photosensibilisant, ont une place fondamentale dans le diagnostic (6). Lors de photosensibilisation systémique, l'identification du médicament responsable est beaucoup plus difficile. Il faut alors répertorier tous les médicaments pris par le patient avec, si possible, les posologies et les dates d'introduction. Ensuite, tous les médicaments appartenant à des classes potentiellement photosensibilisantes seront individualisés (50).

La découverte de l'usage d'un photosensibilisant est l'argument décisif dans le diagnostic d'une photosensibilisation exogène. L'exploration photobiologique permettra de confirmer le diagnostic (6).

Parmi les tests réalisés en France, les phototests itératifs et les photopatch-tests permettent une bonne exploration. Cependant, les résultats obtenus sont variables d'une molécule à l'autre. Des résultats positifs permettent généralement de confirmer le rôle photosensibilisant, par contre un résultat négatif n'exclut en rien son potentiel photosensibilisant (50).

Lors de la mise en place d'une exploration photobiologique, il faudra rappeler au patient que les tests se déroulent sur plusieurs jours consécutifs et ne s'effectuent qu'en milieu hospitalier. Les tests pourront faire l'objet d'une hospitalisation ou être réalisés en ambulatoire.

Des fiches d'informations sur le déroulement des tests et surtout sur les précautions à prendre sont alors distribuées au patient (il peut être important pour le pharmacien d'officine de connaître ces informations afin de répondre à d'éventuelles questions ou de rassurer le patient) (CF Annexe).

**LES AGENTS RESPONSABLES :
LES MEDICAMENTS PAR VOIE
SYSTEMIQUE**

LES AGENTS RESPONSABLES : LES MEDICAMENTS PAR

VOIE SYSTEMIQUE

La photosensibilisation correspond aux phénomènes pathologiques liés à l'interaction de la lumière avec une substance photosensibilisante qui s'accumule dans la peau soit par voie sanguine (médicaments systémiques), soit après application locale. (médicaments topiques, cosmétiques et végétaux).

Les photosensibilisations médicamenteuses sont de plus en plus fréquentes. De nombreuses substances, de classes thérapeutiques diverses sont impliquées dans des phénomènes phototoxiques ou photoallergiques. Et, même si en fréquence les accidents par application locale domine, la liste des agents incriminés s'allonge chaque jour et ne peut donc être exhaustive.

Nous aborderons dans ce travail les photosensibilisations médicamenteuses systémiques de plus en plus nombreuses (tableau 7), en développant les classes les plus fréquemment impliquées et celles reconnues récemment comme photosensibilisantes. Cet aspect de la photosensibilisation semble être important à développer et à connaître, en effet les patients n'associent pas l'idée de prise *per os* et de photoréaction cutanée et encore moins celle de photosensibilisations croisées entre un topique et un traitement habituel par voie orale. La connaissance des agents systémiques incriminés est donc indispensable pour inciter à la plus grande prudence quant aux prescriptions et à la délivrance de ces molécules notamment en période estivale.

De plus, le potentiel photosensibilisant des agents systémiques est moins bien connu que celui des agents de contact. En effet, la réglementation européenne conduit à tester les molécules à usage local pour la phototoxicité, mais aucune obligation n'existe concernant les molécules à usage systémique. Des tests de photosensibilité sont mis en œuvre en cas d'analogie structurale avec une famille déjà connue comme étant photosensibilisante ou en cas de structure évocatrice. Des criblages après synthèse chimique permettent d'évaluer le comportement de la molécule vis à vis des U.V. et la persistance tissulaire de la molécule (figure 19). Cependant, ce criblage n'est pas une garantie absolue de protection. Les limites des tests *in vitro* et de l'extrapolation de l'animal à l'homme, laissent un risque possible (24).

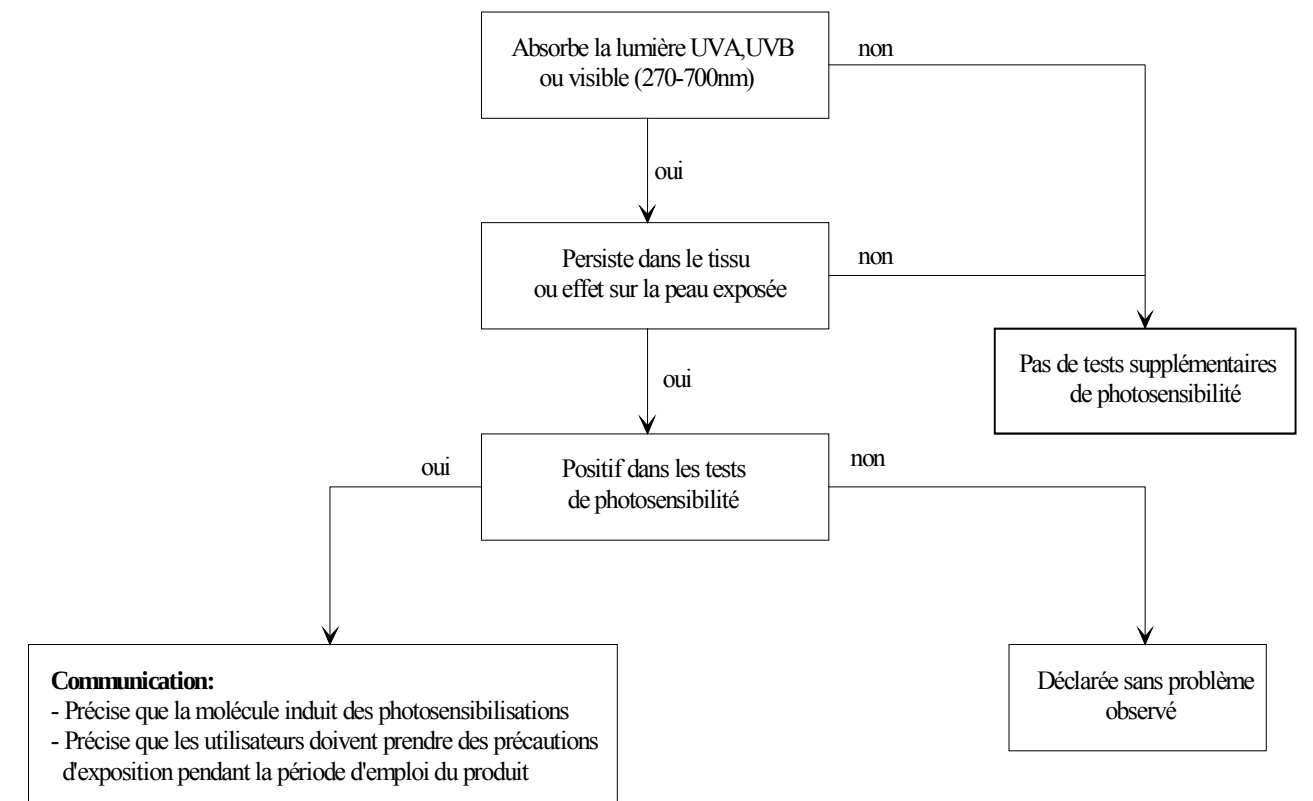
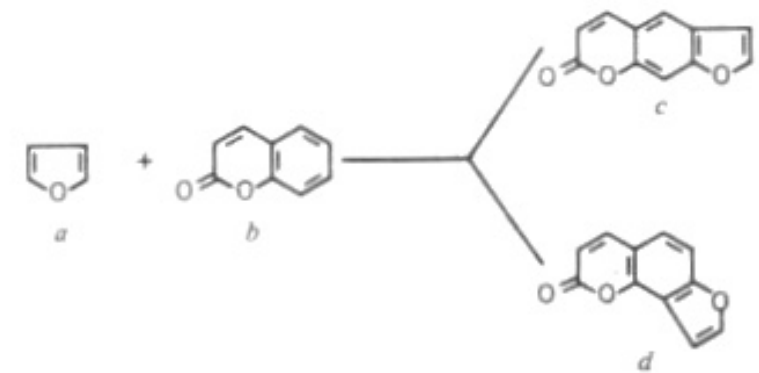


Figure 19 : arbre de décision des tests de photosensibilisations.

1 LES PSORALENES

Les psoralènes appartiennent à la famille des furocoumarines résultant de la fusion d'un cycle furanne et d'un noyau coumarine (figure 20). Leurs propriétés photosensibilisantes, notamment phototoxiques ont été mises en évidence en 1959 et sont aujourd'hui utilisées dans le traitement de pathologies cutanées telles que le psoriasis, en association avec les U.V.A : On parle de PUVA-thérapie. Deux types de psoralènes sont à distinguer :

- **Les isopsoralènes ou angélicines** de structure angulaire, monofonctionnels ;
- **Les psoralènes linéaires**, généralement bifonctionnels comme le 8 méthoxypsoralène (8MOP, Meladinine®), le 5 méthoxypsoralène (5 MOP, Psoraderm®) et le triméthylpsoralène (TMP) qui sont les plus actifs (figure 19).



a : cycle furanne, b : noyau coumarine, c : psoralène linéaire et bifonctionnel, d : psoralène angulaire, monofonctionnel.

Figure 20 : formation moléculaire des psoralènes (4)

Les psoralènes sont présents à l'état naturel dans 4 familles de végétaux : les Ombellifères, les Rutacées, les Légumineuses et les Moracées (4).

Seuls les psoralènes linéaires sont utilisés en PUVA-thérapie. Leur activité thérapeutique est depuis longtemps associée à leur réactivité, sous les radiations U.V., avec l'ADN des cellules dermiques et épidermiques. La molécule de psoralène s'intercale dans l'ADN et suite à l'irradiation par les U.V.A, deux types de photoréactions se produisent :

- Une *monoaddition fluorescente* (figure 21) entre la double liaison 4'-5' du noyau furanne et la double liaison 5-6 de la base pyrimidique correspondante ;
- Une *monoaddition non fluorescente* entre la double liaison 3-4 du psoralène et la double liaison 5-6 de la base pyrimidique correspondante.

Les psoralènes peuvent également subir une *mono-addition bifonctionnelle* (figure 22) si la photoréaction des deux doubles liaisons (3-4, 4'-5') se réalise avec deux bases pyrimidiques opposées sur la double hélice d'ADN, réalisant ainsi un pontage entre les acides nucléiques.

Ce sont les psoralènes se liant à l'ADN par une monoaddition bifonctionnelle tels que le 8MOP, le 5MOP et le TMP qui ont l'activité photosensibilisante la plus élevée (36).

Les psoralènes peuvent également être photoconjugués à l'ARN. Ce type de cycloaddition se produirait également avec les acides gras insaturés et les acides aminés (4).

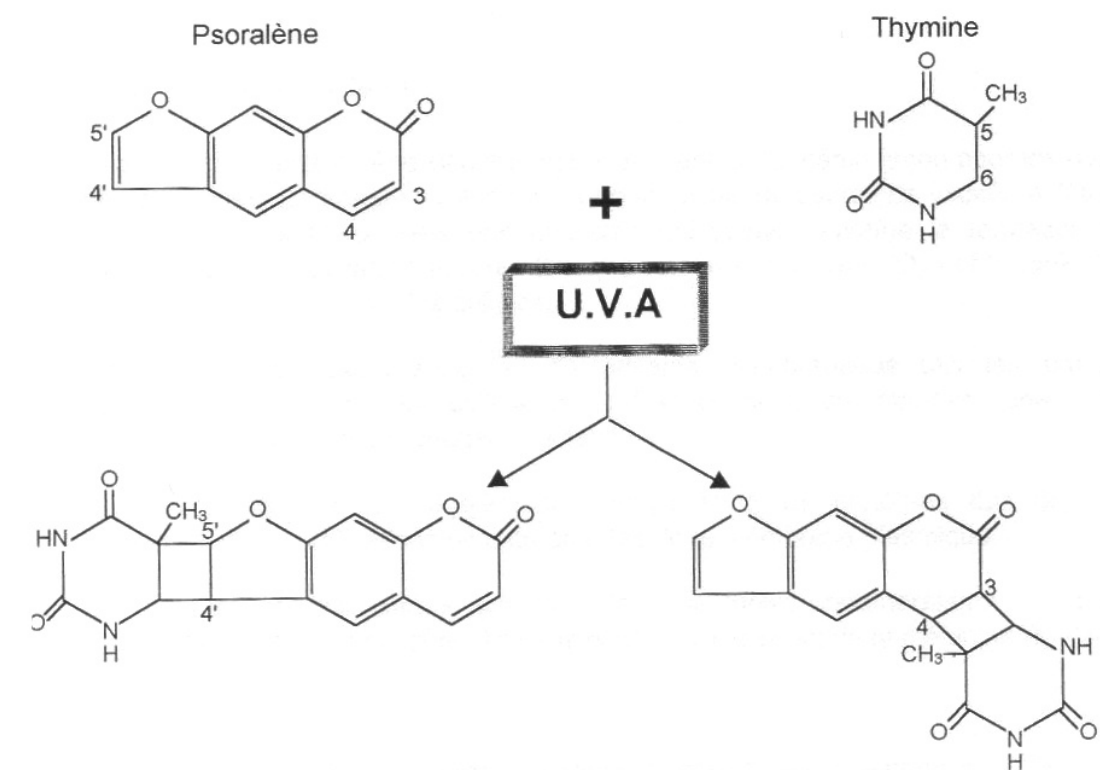


Figure 21 : monoaddition monofonctionnelle (36)

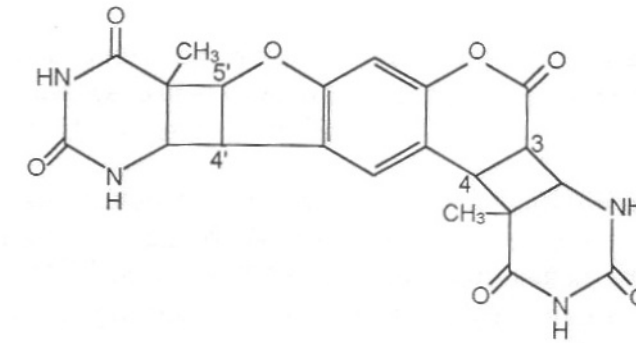


Figure 22 : monoaddition bifonctionnelle (36)

La PUVA-thérapie expose à un risque de brûlure cutanée se caractérisant par un érythème violacé, oedémateux, parfois bulleux et extrêmement douloureux. Elle peut être suivie d'un prurit sévère pendant plusieurs semaines (36). Dans la majorité des cas, l'apparition d'une éruption phototoxique doit faire rechercher un surdosage en dose d'ultraviolets ou en chromophore. Le plus souvent, il s'agit d'un surdosage en U.V., la dose de psoralène administrée étant standardisée en fonction du poids. Ce surdosage s'explique généralement par une mauvaise appréciation du phototype et de la photosensibilité naturelle de l'individu. Il est également important de s'assurer, avant toute prescription de PUVA-thérapie qu'il n'y ait pas de prise concomitante de médicament photosensibilisant (40).

Les psoralènes induisent des réactions de photosensibilisation non oxygène dépendante apparaissant dans un délai de 36 à 72 heures après l'exposition aux U.V.A. Une hyperpigmentation post-inflammatoire, due à l'augmentation du taux de mélanine dans les kératinocytes et les macrophages dermiques survient ensuite et peut durer pendant des semaines ou des mois. Dans des cas sévères, des boursouflures peuvent apparaître accompagnées de fièvre, nausées et vomissements (30).

Des cas de photoallergies ont été décrits notamment avec le 8-methoxypsoralène, mais ils restent rares. L'allergène du 8-MOP n'est pas connu, mais on sait qu'il existe des réactions croisées avec certains psoralènes naturels tels que le 6-méthylcoumarine et le triméthylpsoralène (68).

Des cas de photo-onycholyse associés à la prise de psoralènes ont également été décrits (74).

Le véritable danger repose sur l'utilisation détournée des psoralènes dans le but de favoriser le bronzage. Cependant leur délivrance n'est possible que sur prescription médicale, le Psoraderm® et la Méladinine® étant inscrits à la liste 1 (100). Les personnes sous psoralène notamment pour le traitement du psoriasis doivent être mises en garde du danger. Plusieurs cas de brûlures graves, nécessitant une hospitalisation et laissant des séquelles cutanées ont été observées suite à la prise *per os* ou en solution de psoralènes (74). Dans un centre de traitement des brûlés, une équipe française a recensé, sur une période de 6 ans, 14 observations de patientes hospitalisées après avoir utilisé des psoralènes aux doses indiquées pour activer le bronzage et après une exposition en moyenne de 4 heures au soleil ou de 15 minutes en cabine de bronzage (15). Ces patientes présentaient des brûlures très étendues (77% de la surface corporelle) du 1^{er} ou 2nd degré. De plus des séquelles esthétiques, caractérisées par une pigmentation anormale et des cicatrices (en particulier sur les seins) ont été observées dans deux cas sur les six qui ont été suivis (74). Parmi ces patientes aucune n'était traitée avec des psoralènes. Elles s'étaient procurées les médicaments auprès d'amis ou y avaient accès professionnellement. Dans deux cas, les psoralènes avaient été obtenus sur prescription médicale sans indication dermatologique. Ceci pose donc le problème de l'usage détourné à des fins cosmétiques.

2 LES TETRACYCLINES

Les cyclines sont des antibiotiques largement prescrits, notamment pour l'acné. Leur caractère photosensibilisant est connu depuis longtemps. La réaction aux U.V. est de type phototoxique. Le potentiel phototoxique des différentes tétracyclines est variable en fonction de la structure de la drogue (30). La demeclocycline à la réputation d'être le plus fort photosensibilisant du groupe, mais il n'est désormais plus utilisé en France (67). Des expérimentations *in vitro* sur des érythrocytes, des fibroblastes et des lymphocytes ont montré que la doxycycline (Tolexine®), la diméthylchlortétracycline et la chlortétracycline sont les plus photoactives. La tétracycline (Tétracycline diamant®), l'oxytétracycline (Terramycine®), la métacycline (Physiomycine®) et la lymécycline (Tetralysal®) sont moins photosensibilisantes. Le pouvoir photosensibilisant de la minocycline (Mynocine®) est non démontré (10).

L'importance des réactions phototosensibilisantes aux cyclines est dépendante des concentrations sériques et intracellulaires de la molécule. Elle est donc dépendante de la dose administrée (62). Une étude sur 106 patients (46) a ainsi montré que les patients traités avec une dose de 200 mg de doxycycline présentaient 2 fois plus de réactions de photosensibilisation (42%) que ceux traités avec un dosage de 150mg (20%) (74).

Les U.V.A sont principalement responsables des réactions de photosensibilisation aux tétracyclines. Cependant, il semble que les U.V.B ont un rôle non négligeable, agissant comme un cofacteur potentialisant l'action phototoxique de ces molécules (10).

Les mécanismes moléculaires sont encore mal étudiés. L'ensemble des auteurs s'accordent pour incriminer un mécanisme oxygène dépendant faisant intervenir la production de radicaux libres d'oxygène toxiques par les cyclines photoactivées. Le processus de formation de ces espèces réactives est complexe et fait intervenir une désamination d'un des noyaux des cyclines (62).

L'interaction des U.V.A avec la molécule entraîne la formation de photoproduits qui interviendraient dans le processus de phototoxicité. Il a été démontré *in vitro* que l'activité phototoxique de la doxycycline est en partie liée à un des photoproduits : la lumidoxycycline (68).

La photosensibilisation aux cyclines se traduit par une atteinte de la membrane cellulaire et des ribosomes. Les phénomènes de photosensibilisation surviennent peu de temps après

l'exposition, ce qui est en faveur d'une atteinte membranaire. De même, la photohémolyse (test d'évaluation *in vitro* d'un mécanisme photoactif oxygène dépendant) des globules rouges, induite par les cyclines, témoigne des lésions membranaires (62).

Il semble également que les cyclines interagissent avec des cibles moléculaires telles que l'ADN, l'ARN, l'albumine circulante, et les mitochondries. Cependant, l'importance de ces constatations dans le déclenchement de la photosensibilisation est inconnue (62).

Les manifestations cliniques sont variées :

- **Les éruptions phototoxiques** sont les plus fréquentes. Elles se traduisent par un érythème aigu des régions découvertes, accompagné parfois d'œdème et de bulles. Une pigmentation résiduelle est souvent observée. Dans certains cas, malgré l'arrêt du traitement une photosensibilité peut persister pendant quelques mois (voire deux ans) (36) ;

- **Les éruptions lupus-like** réalisent une variante de la forme précédente avec une disposition en vespertilo de l'érythème du visage (36) ;

- **Les éruptions porphyrie-like** sont proches des porphyries cutanées tardives. On observe essentiellement une atteinte du dos des mains avec des bulles, une érosion post-bulleuse, une fragilité cutanée. La bulle est sous-dermique avec dépôts d'immunoglobulines à la jonction dermoépidermique et en manchon périvasculaire. Le dosage des porphyrines est normal. Il s'agit d'une réaction phototoxique intéressant les U.V.B. La guérison nécessite plusieurs mois après l'arrêt du traitement (87) ;

- **Les éruptions lichénoïdes** sont exceptionnelles (87) ;

- **La photoonycholyse** apparaît 3 à 6 semaines après l'administration de la drogue et débute par le bord distal d'un ou plusieurs ongles. La portion d'ongle décollée affecte une forme semi-lunaire. Cette onycholyse peut s'étendre et aboutir à la chute de l'ongle. L'arrêt des tétracyclines permet une repousse normale de l'ongle en quelques mois. Cette manifestation peut survenir avec toutes les tétracyclines, mais la doxycycline (prescrite majoritairement dans les acnés polymorphes juvéniles) semble être la molécule la plus incriminée.

La photo-onycholyse des tétracyclines accompagne souvent une éruption phototoxique des régions découvertes. Cependant elle peut également être isolée et être la seule manifestation de photosensibilisation aux tétracyclines. Les tétracyclines peuvent aussi être à l'origine de chromonychies: hémorragies en flammèches, coloration jaune ou brune de la lame unguéale (36).

En conclusion, ces incidents font que l'on doit, si possible, éviter la prescription de tétracyclines pendant l'été, en particulier lors de traitement au long cours, notamment pour l'acné. Si l'administration est nécessaire durant cette période, il est important d'associer une protection solaire et d'éviter les cyclines les plus photosensibilisantes en donnant la préférence à la tétracycline base (36). Les deux cyclines qui semblent présenter le risque minimum de photosensibilisation sont la minocycline (Minocycline®) et la lymécycline (Tetralysal®) (62). Cependant, on conseille une bonne photoprotection avec la minocycline même si la preuve d'une réelle photosensibilisation n'a jamais été faite (9). Apprécier le risque de phototoxicité est surtout important chez les adolescents dans le cadre d'un traitement au long cours de l'acné car ils sont souvent amenés à s'exposer. Mais les faibles doses administrées en traitement d'entretien, semblent permettre une relative protection de ce risque. Le traitement anti-acnéique à faible dose n'est pratiquement pas photosensibilisant, sauf en cas d'ensoleillement extrême (haute montagne), les règles et moyens de photoprotection devront alors être rappelés au patient lors de la prescription ou lors de la délivrance (52). Il n'a donc pas lieu de réfuter son utilisation ou d'arrêter la prescription pendant la période ensoleillée sous réserve d'adapter la posologie et d'éviter une surexposition. Cependant il semble important d'alerter le patient et de le sensibiliser au risque lors de toute délivrance d'un tel traitement anti-acnéique.

La délivrance de la doxycycline (Doxypalu®, 200mg/jour) dans la chimioprophylaxie du paludisme en cas de méfloquino-résistance, de contre-indication à la méfloquine ou de séjours longs, dans des pays de fort ensoleillement (Thaïlande, Cambodge) (100), doit être accompagnée de conseils de photoprotection : le port de vêtements longs et l'utilisation de photoprotecteurs topiques adaptés. Cependant peu d'accidents de photosensibilisation sont rencontrés avec ce traitement.

3 LES SULFAMIDES

Le pouvoir photosensibilisant des sulfamides a été rapporté en 1937 par Epstein avec le sulfonilamide, agent antibactérien utilisé actuellement par voie locale. Les accidents de photosensibilisations des sulfamides sont fréquents et bien connus.

Le tableau clinique est le plus souvent photoallergique se manifestant par un eczéma aigu des régions découvertes régressant en quelques jours après l'arrêt du traitement. Plus rarement des réactions de phototoxicité sont observées (36).

La difficulté du conseil officinal repose sur la grande hétérogénéité des indications thérapeutiques (antibactériens, hypoglycémiants ou diurétiques).

Le spectre d'action se situe dans l'U.V.B avec une extension à l'U.V.A.

Tous les types de sulfamides sont concernés (92) :

- **Les sulfamides antibactériens:** sulfadiazine (Adiazine®), sulfaguanidine (Litoxol®, Enteropathyl®), sulfamethoxazole (Bactrim®) ;

- **Les sulfamides hypoglycémiants:** tolbutamide (Dolipol®), chlorpropamide (Diabinèse®), carbutamide (Glucidoral®), glibenclamide (Daonil®), Glicazide (Diamicron®)

Des réactions de type lupus érythémateux subaigu like ont été décrites avec des éruptions érythématosquameuses annulaires des faces d'extension des bras (7) ;

- **Les sulfamides diurétiques:** chlorothiazine, hydrochlorothiazide (Moduretic), bumétamide (Burinex®), furosémide (Lasilix®)

Sur le plan clinique, les dérivés thiazidiques donnent de préférence des éruptions lichénoides ou purpuriques. En ce qui concerne le furosémide, des éruptions bulleuses sont observées. Le furosémide est également responsable de pseudoporphyries, le premier cas a été rapporté chez un patient sous furosémide pendant une dialyse péritonéale (16). La réaction photochimique principale du furosémide serait à l'origine de ces réactions de photosensibilisation. Il s'agit d'une déhalogénéation (perte de chlore) associée à une photohydrolyse (72) (figure 23).

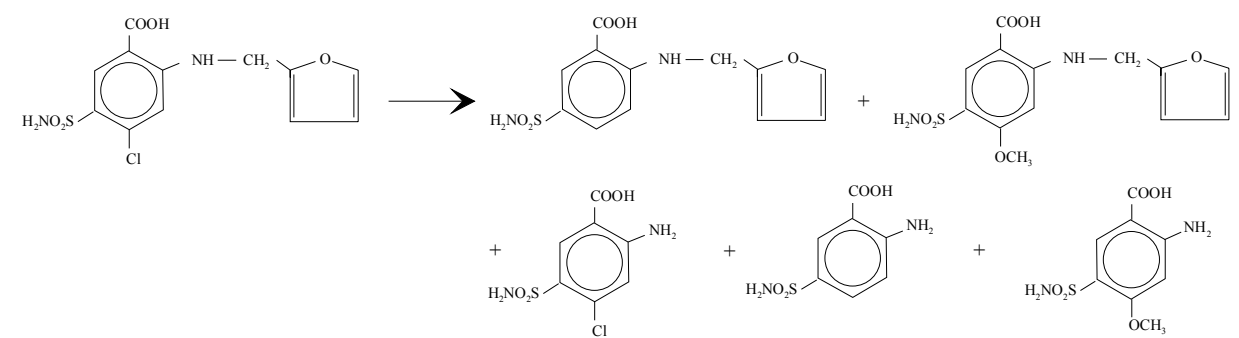


Figure 23 : photodégradation du furoséide (72)

4 LES PHENOTHIAZINES

Les phénothiazines sont très photosensibilisantes. Elles entrent classiquement dans la composition de spécialités en neuropsychiatrie pour leurs propriétés hypnotiques et tranquillisantes. Il faut noter cependant que l'on peut les retrouver dans des médicaments anti-tussifs et anti-émétiques, sources d'automédication. La très grande hétérogénéité des familles thérapeutiques multiplie les risques.

Le plus souvent, elles peuvent déclencher des réactions phototoxiques (figure 24) mais des réactions photoallergiques sont également possibles (52). Ces effets secondaires remarqués dès 1940 ne prirent de l'ampleur que lors de la mise sur le marché de la prométhazine (Phenergan®) et surtout de la chlorpromazine (Largactil®). Le pouvoir photosensibilisant des phénothiazines est variable selon les molécules. Bien que l'incidence réelle de réactions de photosensibilité induites par la chlorpromazine soit inconnue, il a été rapporté qu'elle affecterait 16 à 25 % des patients traités par ce médicament (32).



Figure 24 : phototoxicité aux neurotropes.

Toutes les phénothiazines peuvent être considérées comme photosensibilisantes. Le noyau phénothiazine consiste en deux cycles benzéniques reliés entre eux par un atome de soufre. Trois groupes sont à distinguer en fonction de la nature de la chaîne latérale.

- **Groupe des molécules portant une chaîne diéthylaminopropyl**, ce sont les plus nombreuses :

- la chlorpromazine (Largactil®),
- la prométhazine (Phenergan®),
- la chlorproéthazine (Neuripège®),
- l'alimémazine (Theralène®) ;

- **Groupe des molécules portant une chaîne pipéridine**

- la thioridazine (Melleril®), groupe plus rarement incriminé ;

- **Groupe de molécules portant une chaîne pipérazine**, (moins incriminé)

- la thioproérazine (Majeptil®),
- la trifluopérazine (Terfluzine®),
- la perphénazine (Trilifan®).

Cette famille représente un groupe chimique important, ayant une multiplicité d'actions pharmacologiques. Elle est utilisée en tant que neuroleptiques, tranquillisants, antihistaminiques, anti-émétiques ou insecticides (36).

La photosensibilisation se traduit par trois aspects cliniques :

- **Une photodermatose allergique :**

Elle peut se manifester chez des sujets traités par la chlorpromazine ou prométhazine, ceci indépendamment de la dose ingérée. Elle se traduit par des lésions érythémato-bulleuses et suintantes des zones photoexposées avec un débordement possible aux zones couvertes. Elle est reproduite par les photopatchtests et l'évolution vers une photoallergie rémanente est possible.

Les radiations responsables se situent dans l'U.V.B (maximum d'absorption à 310 nm) et les U.V.A (320-400). Dans les photosensibilisations persistantes, une extension au spectre visible a été rapportée (36).

- **Une photodermatose phototoxique :**

Elle peut survenir chez des patients absorbant de fortes doses, supérieures à 400 mg par jour. On observe souvent une réaction à type de «super coup de soleil» (figure 17) laissant une pigmentation résiduelle (32) mais aussi des éruptions eczémateuses et bulleuses.

Le pic d'intensité maximal de la réponse phototoxique se situe à la 24^{ème} heure. Le spectre d'action se situe dans l'U.V.B et l'U.V.A (36).

▪ **La mélanodermie des phénothiazines :**

Il s'agit d'une pigmentation gris-bleuté des parties découvertes. Elle survient lors de traitements prolongés et intensifs (doses supérieures à 800 mg par jour pendant au moins un an) (7).

La pigmentation débute par un aspect hâlé ou légèrement brun pendant les mois d'été. Puis, en quelques mois, le visage, le cou et les mains acquièrent une coloration gris bleuté. Après plusieurs années cette coloration vire au violet et persiste parfois après l'arrêt du traitement (7).

On observe également, des dépôts pigmentés dans la cornée, le cristallin (cataracte) ou la rétine. Des dépôts viscéraux notamment au niveau hépatique ont été signalés. Les radiations responsables se situent dans les U.V.A (>320 nm) (36).

Histologiquement, la quantité de mélanine dans la couche basale de l'épiderme peut être normale ou augmentée. Néanmoins, on trouve une accumulation considérable d'un pigment, qui a les mêmes propriétés de coloration que la mélanine, au niveau des macrophages périvasculaires dermiques. Des études au microscope électronique ont révélé la présence de corps électroniquement denses dans les macrophages de la peau, les cellules endothéliales et les péricytes, interprétés comme des complexes chlorpromazine-mélanine. Il est acquis que l'action phototoxique du soleil, agissant sur une grande quantité de chlorpromazine accumulée dans la peau, conduit à une réaction où la chlorpromazine se lie avec la mélanine. Dans cette interaction chimique, le produit agit comme un électron donneur et la mélanine comme l'accepteur. L'usage prolongé de chlorpromazine peut ainsi produire une coloration gris-bleu ou violette des zones photoexposées. Ceci est le résultat d'un dépôt dermique de mélanine ou de métabolites de la chlorpromazine ou d'une combinaison des deux (32).

5 LES QUINOLONES ET FLUOROQUINOLONES

La première quinolone, l'acide nalidixique (Negram®) a été introduit comme antiseptique urinaire dans les années 60. Peu de temps après, une forte incidence de réactions de photosensibilisation a été notifiée chez des patients traités par cette molécule.

Les autres quinolones appartenant à la même génération : l'acide pipémidique (Pipram®), l'acide oxolinique (Urotrate®) et la rosoxacin (Eracine®) présentent des propriétés de photosensibilisation similaires (92).

Cliniquement, les réactions rapportées les plus fréquentes pour ces quinolones sont des réactions de phototoxicité. Elles se traduisent généralement par une éruption érythématobulleuse du dos des mains et des avant-bras et surtout du dos des pieds et des jambes, respectant le visage et le décolleté (36). Ces lésions cutanées, principalement à type de pseudoporphyries ont été attribuées à une réaction phototoxique dans laquelle des radicaux libres et l'oxygène singulet semblent impliqués (71). L'éruption survient habituellement au cours de la première semaine de traitement, mais parfois après plusieurs semaines. Dans tous les cas, le facteur déclenchant est une exposition solaire intense. Les signes cliniques disparaissent en 3 à 6 semaines avec ou sans arrêt du traitement, à condition qu'il y ait éviction stricte du soleil (36).

De nouvelles générations de quinolones ont été introduites : les fluoroquinolones. Cette classe d'antibiotiques relativement récente est intéressante de part son large spectre d'action. Cependant, la photosensibilisation étant l'un des effets indésirables le plus important de ces drogues, l'utilisation de certaines molécules a été limitée (67).

Ces nouveaux agents sont caractérisés par la substitution par un atome de fluor. Ils entraînent majoritairement des réactions phototoxiques caractérisées par une rougeur cutanée, des cloques et une desquamation ultérieure des zones photoexposées (27). Des photo-onycholyse ont également été décrites avec des fluoroquinolones (péfloxacin, ofloxacin) ainsi qu'avec des quinolones (fluméquine Apurone®) (74). Cependant quelques cas de photoallergie ont été rapportés, notamment avec l'enoxacin (92), mais également avec la loméfloxacin. De plus, Tokura *et al* (89) ont également montré la possibilité pour certaines fluoroquinolones (loméfloxacin : Logiflox®, ciprofloxacine : Ciflox®, norfloxacine : Noroxine®, levofloxacine, fleroxacin, enoxacin : Enoxor® et sparfloxacine : Zagam®) de se comporter comme des photohaptènes attestant de leur photoallergénicité (70).

L'incidence de ces réactions de photosensibilisation dépend du type de fluoroquinolones. Ainsi, d'après des études cliniques et expérimentales, l'enoxacine et la fleroxacine seraient majoritairement responsables de réactions photoallergiques, alors que la sparfloxacine semble d'avantage phototoxique (70) (Figure 25).

Il existe une forte corrélation entre la structure des fluoroquinolones et leur potentiel phototoxique. En général, les quinolones présentant un halogène, en particulier un atome de fluor en position 8 sont beaucoup plus phototoxiques (61).

L'effet phototoxique des quinolones est strictement dose dépendant. Cependant, d'autres facteurs contribuent à l'incidence et à l'intensité de la réaction phototoxique. Ainsi, les composés avec une demi-vie longue ou une meilleure biodisponibilité semblent être plus phototoxiques que les formulations rapidement métabolisées. Ainsi, les fluoroquinolones substituées en 8 par un groupement methoxy semblent avoir un potentiel phototoxique diminué, ayant une concentration moins importante dans la peau et le plasma qu'une molécule substituée par un fluor en 8 (92).

Enfin, la modification structurale joue sur la photostabilité : les fluoroquinolones substituées en 8 par un Fluor ou un H se photodécomposent plus facilement que celles substituées par un groupement methoxy, elles sont plus phototoxiques (61) (figure 25).

Le mécanisme de phototoxicité des quinolones implique un transfert d'énergie du chromophore excité vers une molécule d'oxygène générant des espèces réactives de l'oxygène telles que le peroxyde d'hydrogène ou l'oxygène singulet (61).

La phototoxicité des fluoroquinolones est généralement due aux U.V.A (86). Cependant, *in vitro*, la fleroxacine (Quinodis, non commercialisée en France) semble être plus active dans l'U.V.B (92).

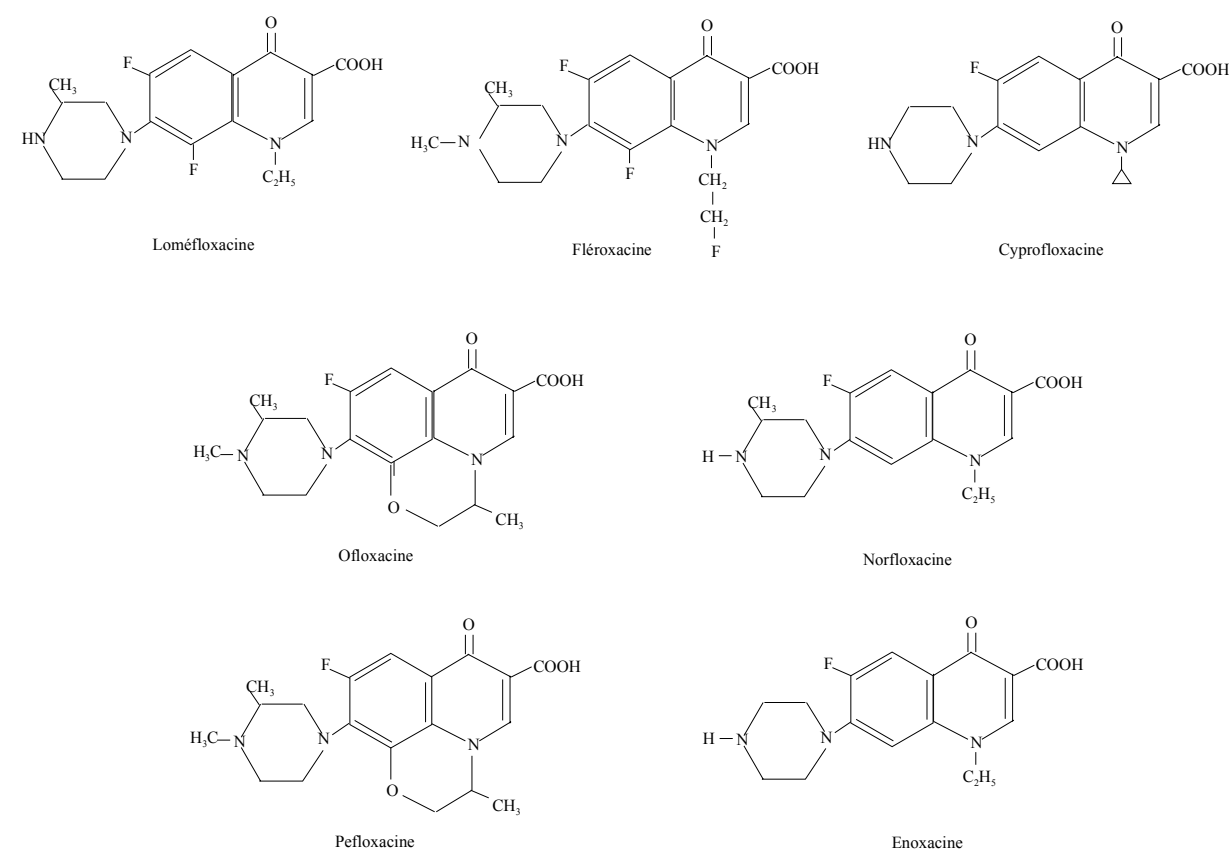


Figure 25 : structures de diverses quinolones

5.1 Cas de la loméfloxacin (Logiflox®) :

La loméfloxacin présente une photosensibilité de type phototoxique et photoallergique (71).

La photodégradation de la loméfloxacin se traduit par une déhalogénéation (Figure 26) par perte de l'atome de fluor en position 8, s'accompagnant d'un réarrangement des substituants portés par la fonction amine (72).

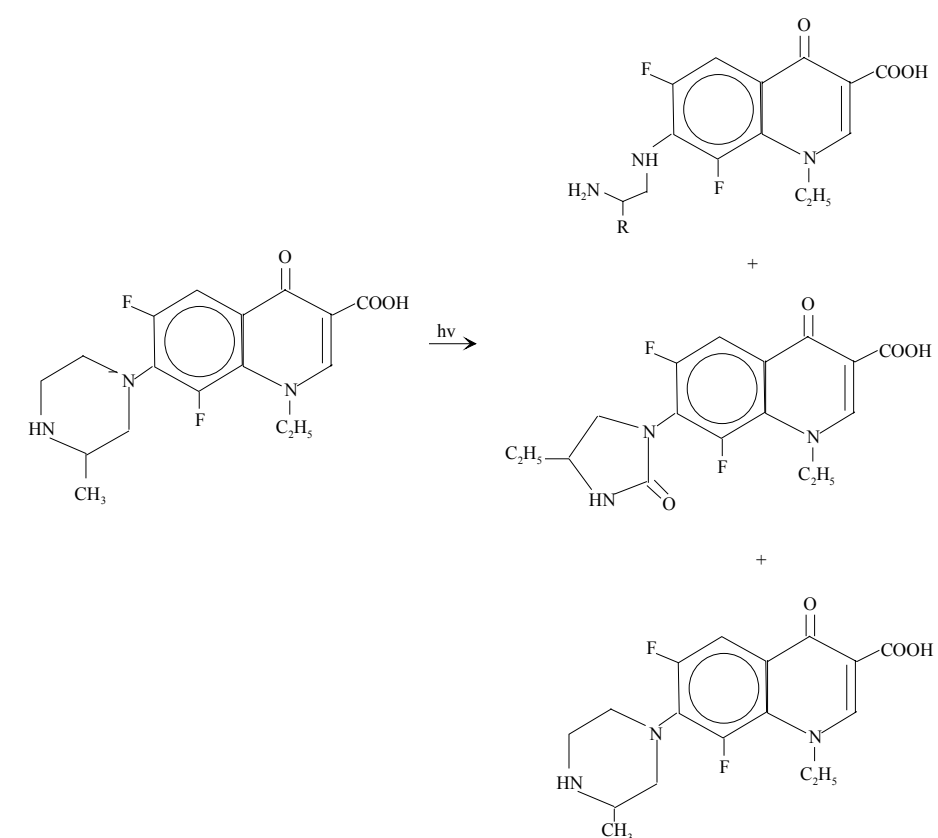


Figure 26 : photodégradation de la loméfloxacin (72)

Des réactions de photosensibilisations croisées ont été décrites avec la ciprofloxacine et la fleroxacin de structures voisines (44).

L'efficacité photosensibilisante de la loméfloxacin est supérieure à celle de la fleroxacin, elle-même supérieure à celle de la ciprofloxacine.

L'étude de la structure de la loméfloxacin et des autres fluoroquinolones permet de comprendre leur potentiel phototoxique (72).

Comme on peut le constater sur la figure 25, la loméfloxacin et la fleroxacin sont bifluorées en position 6 et 8 alors que la ciprofloxacine est monofluorée en position 6. Or le fluor en position 8 est moins stable que celui en 6 et donc, la liaison est plus fragile. Le rendement de déhalogénéation est 100 fois plus grand quand le fluor est fixé en position 8 qu'en 6. Cela expliquerait la capacité beaucoup plus grande de la loméfloxacin à induire des réactions phototoxiques.

Cependant, il a été également montré que l'accumulation au niveau cutané et au niveau du plasma est d'autant plus grande que la molécule est moins fluorée.

Ainsi, bien que la concentration de la ciprofloxacine soit supérieure à celle de la loméfloxacine après trois semaines de traitement, sa réactivité photochimique moindre fait qu'elle induit moins de photodermatoses (72).

5.2 Cas de la sparfloxacine

La sparfloxacine (Zagam®) mise sur le marché en France en 1994, a rapidement été incriminée dans des réactions phototoxiques. Au bout de 8 mois de commercialisation, une enquête de pharmacovigilance a révélé une fréquence et une gravité accrues des réactions phototoxiques observées par rapport aux autres fluoroquinolones, conduisant à son retrait en 2001. Le plus souvent des réactions limitées à un coup de soleil ont été observées, mais la fréquence des réactions sévères semblait inhabituelle : dans 15,6% des observations notifiées, des brûlures du second degré ont été décrites, et 8,2% des cas ont nécessité une hospitalisation, présentant une récupération lente laissant parfois des séquelles (76). De plus, la phototoxicité de cette quinolone était remarquable par le caractère modéré de l'exposition déclenchante (39).

Suite à ces enquêtes de pharmacovigilance, le rapport bénéfice/risque a été réévalué. L'Agence Française du Médicament a alors adopté des mesures visant à limiter les indications et prescriptions de la sparfloxacine et à « proscrire toute exposition au soleil, à la lumière vive et aux U.V., pendant le traitement et trois jours après la fin » (76). De plus le résumé des caractéristiques de cet antibiotique mettait en avant le risque sévère de réactions phototoxiques et les précautions à prendre pour les éviter (75).

Suite à une étude (31) portant sur 13 patients sous sparfloxacine, des réactions de type lichénoïdes ont été observées. Ces réactions lichénoïdes sont caractérisées par une inflammation cutanée spécifique avec lyse des kératinocytes et infiltration de lymphocytes induisant une pigmentation persistante due à un dépôt de mélanine. Sur les 13 patients, 6 ont présenté une dermatite aiguë avec infiltrat épidermique de cellules CD4+ qui a disparu au bout de 12 jours et les 7 autres ont présenté une réaction lichénoïde persistante avec un infiltrat de cellules CD8+, disparaissant au bout de 45 jours. Ces réactions de photosensibilité cutanées seraient dues à la réactivité photochimique de la sparfloxacine qui sous irradiation, subit une déhalogénéation, avec perte du fluor en position 8 (figure 27). La différence de manifestations cliniques entre les deux groupes de patients serait due à la durée du traitement, les cas de dermites aiguës étant observés après deux semaines de traitement, alors que les réactions de type lichénoïde ne sont apparues qu'après un traitement beaucoup plus long (72).

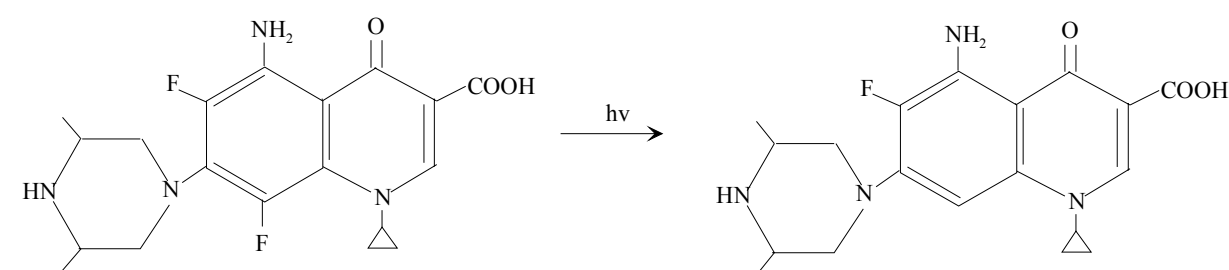


Figure 27 : photodéhalogénéation de la sparfloxacin (72)

Lors de la prise de sparfloxacin, la vigilance et l'information au patient du risque de phototoxicité était primordiale. Des précautions telles que la prise du médicament le soir, et l'interdire toute exposition, naturelle ou artificielle, pendant la durée du traitement et cinq jours après l'arrêt étaient indispensables (39).

Toutes les quinolones exposent au risque de réactions phototoxiques, aussi bien les «anciennes» quinolones comme l'acide nalidixique que toutes les autres fluoroquinolones plus récemment commercialisées. Parmi ces dernières, la sparfloxacin semble entraîner des réactions plus fréquentes, d'où son retrait. Il est donc important de signaler ce potentiel phototoxique aux patients traités par cette classe d'antibiotiques. Un classement des différentes fluoroquinolones a été établi selon leur potentiel phototoxique chez l'homme permettant une graduation du risque (61) :

Fleroxacin*>lomefloxacin,pefloxacin>>ciprofloxacin>enoxacin,norfloxacin, ofloxacin

* : molécule non commercialisée en France

6 LES AINS

Parmi les effets secondaires des AINS, les photosensibilisations sont classiques notamment avec les formes par voie générale. Ils entraînent préférentiellement des réactions phototoxiques par voie systémique et des réactions photoallergiques par voie topique. De nombreux accidents sont décrits, mais ils restent faibles par rapport à l’ampleur de leur utilisation (7); cependant, cela ne doit pas dispenser de conseils officinaux. Ils forment un groupe hétérogène. Des éruptions d’aspects variés, vésicobulleuses, bulleuses, eczématiformes ont été rapportés (74). Dans la grande majorité des cas, le mécanisme est phototoxique avec un spectre d’action dans l’U.V.A. Une étude a permis de hiérarchiser le risque phototoxique de différentes molécules (tableau 7).

Très phototoxiques	Kétoprofène Acide tiaprofénique Fantiazac* Diclofénac Indométacine Oxamétacine*
Moyennement phototoxiques	Naproxène Ibuprofène Flurbiprofène Pirpofène* Fenbufène* Alminoprofène
Peu ou pas phototoxiques	Acide méfénamique Acide niflumique Sulindac Ténoxica Piroxicam

* : Molécule non commercialisée en France

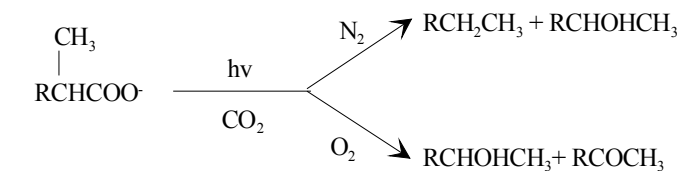
Tableau 7 : risque phototoxique *in vitro* de 17 AINS (d’après Berthod) (68)

Parmi ces AINS on trouve différentes classes :

- Les dérivés aryl-carboxyliques : tous sont photosensibilisants mais à des degrés différents ;
- Les oxicams : de nombreux cas ont été décrits notamment avec le piroxicam ;
- Les pyrazolés : la phototoxicité est faible ;
- Les fénamates : peu photosensibilisants.

D'autres tableaux cliniques ont été rapportés, notamment une observation de lichen lié au diflunisal (Dolobis®) (74).

Des pseudoporphyries sont également décrites lors de traitements avec des dérivés de l'acide propionique tel que le naproxène (Apranax®) qui sous irradiation donnent des réactions radicalaires de photodécarboxylation (figure 28) (72).



**Figure 28 : photodécarboxylation des anti-inflammatoires
dérivés de l'acide propionique (72)**

Un cas présentant les caractéristiques cliniques et histologiques des pseudoporphyries a été signalé avec la namébutone (Nabucox®) (91). La nabumétone est photoactivable et passe facilement à un état excité, elle peut générer de l'oxygène singulet mais se décompose difficilement, étant beaucoup plus stable photochimiquement que le naproxène dont la structure est voisine (figure 29). L'apparition de la pseudoporphyrie dans ce cas est liée à la posologie élevée de 2 grammes par jour.

D'autres AINS tels que l'acide méfénamique (Ponstyl®) ont été impliqués dans la survenue de pseudoporphyries, mais avec une fréquence très faible. Cet AINS a une structure beaucoup plus stable photochimiquement du fait de son groupement carboxylique lié directement au noyau aromatique (figure 29). La réaction décrite dans le cas rapporté est due à différents facteurs favorables : une posologie élevée (500 mg/jour, 4 jours/mois) et une exposition solaire d'un mois. Cette réaction, compte tenu de la photostabilité de l'acide

méfénamique, pourrait être provoquée par ses métabolites ou par la formation photosensibilisée d’oxygène singulet et non directement par ce médicament (72).

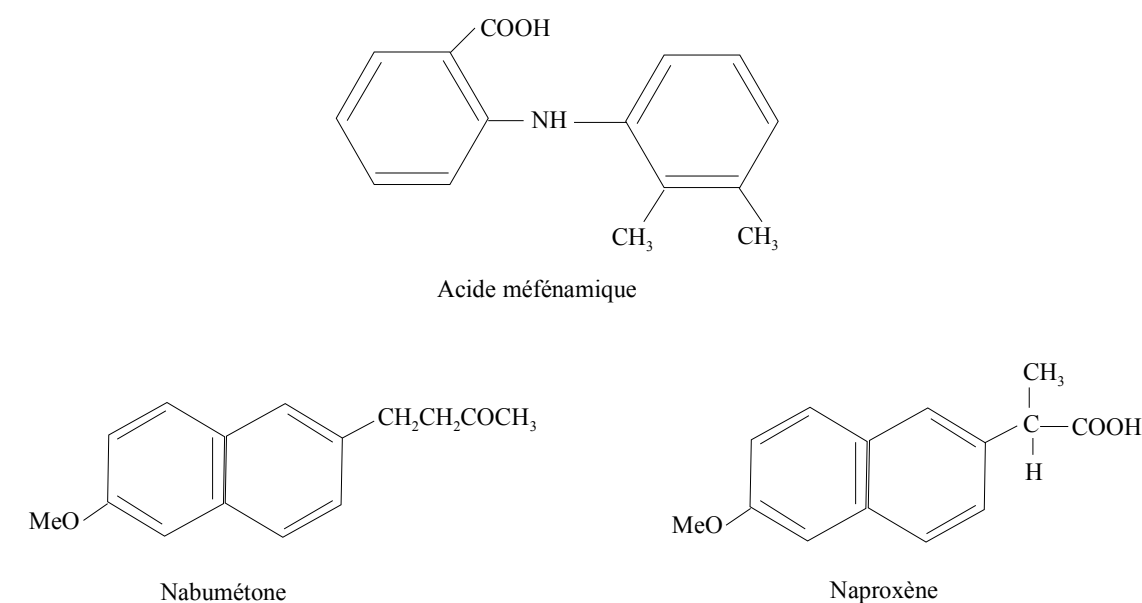


Figure 29 : structures de l’acide méfénamique, de la namébutone et du naproxène (72)

Des tableaux de photoallergies ont été rapportés notamment avec le piroxicam (Feldène®). De nombreux auteurs rapportent des photoallergies croisées entre le piroxicam et le thiomersal (antiseptique : Dermachrome®...) (68). Le thiomersal est constitué d’un composé organique mercuriel et de l’acide thiosalicylique. C’est ce dernier qui sensibilise le patient par voie locale. Du fait de la parenté de structure moléculaire (figure 30) entre l’acide thiosalicylique et le piroxicam, le patient va pouvoir, dès la première prise, développer une réaction photoallergique (68). Cirne de Castro *et al* (21) ont conclu que la similarité chimique entre les photoproduits, formés à partir du piroxicam et de la L-cystéine (amino-acide présent dans la peau), et l’acide thiosalicylique pourrait être responsable des réactions croisées (90). La prise de piroxicam sera donc contre-indiquée à toute personne présentant une allergie de contact au thiomersal (6).

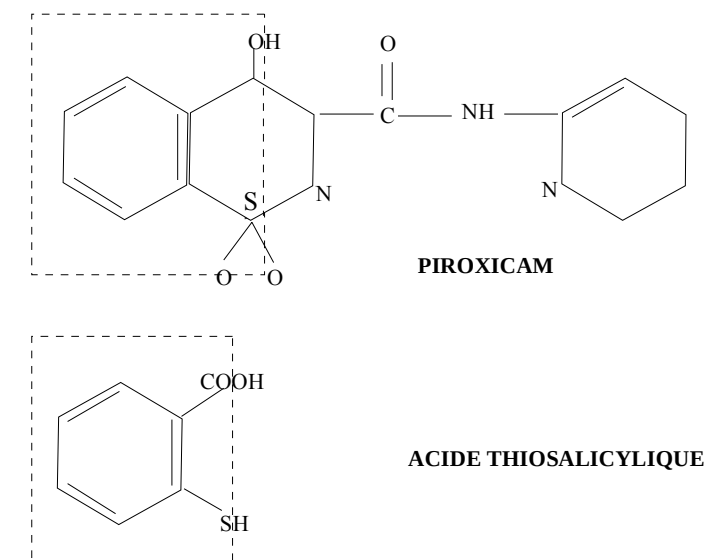


Figure 30 : parentés structurales du piroxicam

et de l'acide thiosalicylique (68)

Une observation de photoallergie au droxicam (non commercialisé en France) a été rapportée chez un patient présentant un photopatch test négatif au droxicam et positif avec le piroxicam. Le droxicam est une prodrogue du piroxicam qui est rapidement transformé dans le tractus gastro-intestinal en piroxicam, ce qui expliquerait la sensibilité croisée entre ces deux molécules (90).

Jusqu'à maintenant, dans ces cas de réactions croisées, le tenoxicam (Tilcotil®) considéré sans risque était utilisé chez des personnes ayant présenté des photoallergies au piroxicam. Cependant, il a été démontré récemment des réactivités croisées entre les différents oxicams chez un patient présentant une photodermatose au piroxicam et ayant une allergie de contact au thiomersal. C'est pourquoi dans les cas de photodermatoses induites par des oxicams, tous les oxicams doivent être évités afin d'échapper à une possible réaction croisée (90).

Le kétoprofène (Ketum®), d'utilisation locale induit également des réactions de type photoallergique avec des réactions croisées avec le fénofibrate (Lipanthyl®), l'acide tiaprofénique (Surgam®), l'oxybenzone par le biais d'une structure moléculaire proche, de type benzophénone, ou de structure très proche thiophène-phénylcétone de l'acide tiaprofénique (85) (figure 31). Il n'y a pas de réaction croisée avec les dérivés arylpropioniques sans fonction benzophénone tel que le naproxène ou l'ibuprofène. Ces molécules peuvent donc être utilisées

chez des patients photosensibilisés à l'acide tiaprofénique (6). Il sera donc important de se méfier de l'introduction du fénofibrate ou de l'acide tiaprofénique chez un patient déjà photosensibilisé au kétoprofène.

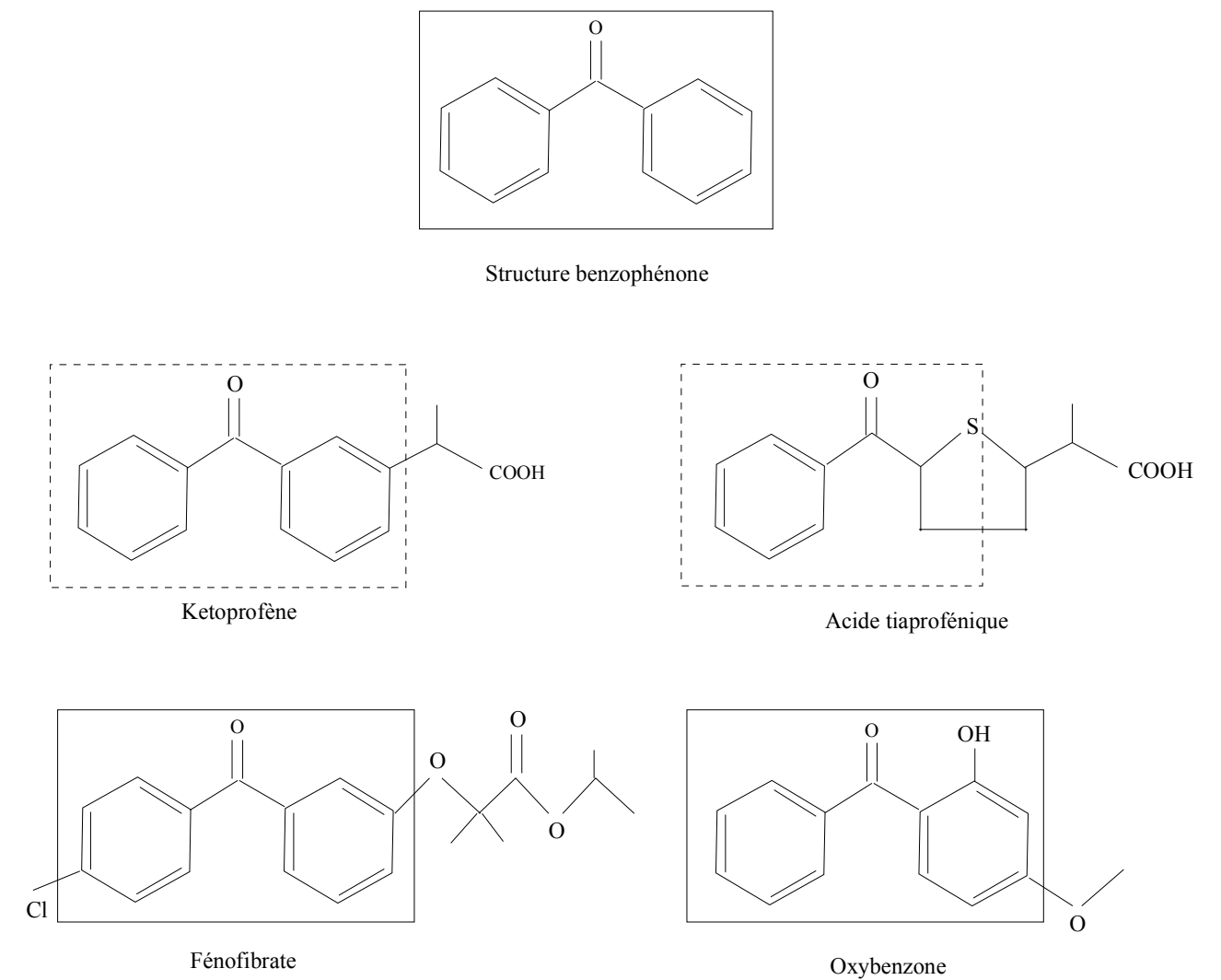


Figure 31 : molécules possédant la structure benzophénone. (85)

Une photosensibilisation au diclofénac (Voltarène®) à type de granulome annulaire a été rapportée. Selon l'examen histologique, il pourrait s'agir d'une photoallergie (6). Cependant, le risque avec ce type de molécule reste très faible.

7 LES ANTI-ARYTHMIQUES

7.1 Amiodarone (Cordarone®)

Le chlorhydrate d'amiodarone est un dérivé benzofuranique biiodé utilisé dans l'insuffisance coronarienne. La photosensibilité de cet agent est fréquente, apparaissant avec une incidence de 40 à 60% (27).

Cette photosensibilité se manifeste généralement comme une réaction phototoxique type, se caractérisant par un érythème accompagné d'une sensation de brûlure des zones photoexposées. Elle apparaît rapidement, au cours d'une exposition lumineuse habituellement bien tolérée par le patient.

L'intensité des symptômes liée à la lumière chez des patients traités par l'amiodarone semble être corrélée à la dose quotidienne (74). Ainsi, une réduction de dosage peut être suffisante pour limiter les réactions et donc permettre de continuer le traitement (30).

De plus, il semble que la dose cumulée intervienne également. C'est pourquoi les premières manifestations d'intolérance à la lumière apparaissent souvent après plusieurs mois de traitement (74).

Les symptômes régressent dans les 48 heures, mais la demi-vie de l'amiodarone étant longue, la photosensibilité peut persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement (27).

Beaucoup plus rarement, une hyperpigmentation peut apparaître au niveau des zones photoexposées lors d'un traitement prolongé à l'amiodarone (figure 32). Il peut s'agir d'une coloration brun-doré apparaissant avec des dosages de 100 à 200 mg par jour ou une pigmentation ardoisée gris-bleuté pouvant se développer chez des patients recevant de fortes doses (74). Celle-ci est très lentement réversible en plusieurs mois ou années après l'arrêt du traitement. Elle serait due à un dépôt d'amiodarone ou de l'un de ses métabolites dans le derme. L'amiodarone et ses métabolites potentiels deséthylamiodarone sont phototoxiques quand ils sont exposés aux U.V.A. Les membranes cellulaires semblent être leurs cibles privilégiées (30).

Le traitement ne peut généralement pas être arrêté et compte-tenu du délai d'élimination très long l'arrêt du traitement ne servirait à rien. Il sera important pour ces patients d'éviter les expositions et de leur conseiller un filtre protégeant dans l'U.V.A.



Figure 32 : hyperpigmentation due à l'amiodarone

7.2 Quinidines

Les quinidines (quinines : Langacor® et hydroquinidine : Serecor®) sont responsables de rares cas de photosensibilité.

L'éruption des régions découvertes peut être eczématiforme, lichénoïde voire livido réticulée (coloration bleu-foncé à disposition réticulaire), et disparaît en quelques semaines après arrêt du traitement.

Le mécanisme de photosensibilisation est de type photoallergique et les radiations responsables se situent dans l'U.V.A (36).

Le diagnostic de ces photosensibilisations est difficile, les photopatchtests étant souvent négatifs. Le diagnostic est posé par le simple effondrement de la DEM U.V.A après réintroduction du médicament (68).

Il semble exister une photoallergie croisée entre ces dérivés quinidiniques et la quinine.

7.3 Inhibiteurs calciques

De rares cas de photosensibilisations aux inhibiteurs calciques sont observés notamment avec la nifédipine (Adalate®) et le diltiazem (Tildiem®).

La nifédipine a été mise en cause dans plusieurs cas de photosensibilisation (88). Cependant, d'après des études la nifédipine n'est phototoxique qu'à des doses très élevées, jamais atteinte *in vivo*. Mais, il ne faut pas exclure la possibilité que des photoproduits puissent être actifs à de faibles concentrations (68).

Le diltiazem a également été incriminé dans quelques cas d'éruption après exposition au soleil. Depuis, peu des cas d'hyperpigmentation photodistribuée ont été rapportés, associés à une administration prolongée de diltiazem (8 mois) (81).

8 LES ANTI-PSYCHOTIQUES, ANTI-DEPRESSEURS ET ANXIOLYTIQUES

De nombreux cas de photosensibilité dus aux agents anti-psychotiques et anti-dépresseurs ont été rapportés. Bien que la majorité des recherches ait été focalisée sur le potentiel photosensibilisant de la chlorpromazine, d'autres molécules ont provoqué des réactions de photosensibilité (32). Leur large utilisation en fait un élément important du conseil officinal.

8.1 Anti-psychotiques

Cf paragraphe 4 : phénothiazines

8.2 Anti-dépresseurs

Par la fréquence de leur emploi dans la population, les antidépresseurs tiennent une place importante dans la prévalence globale (2 à 5%) des effets secondaires cutanés incluant la photosensibilité.

Les antidépresseurs connus comme photosensibilisants sont les tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS) pouvant induire :

- Des réactions de phototoxicité se traduisant par un érythème, un œdème et des bulles apparaissant quelques heures après l'exposition solaire ;
- Des réactions photoallergiques survenant 5 à 21 jours après la première prise. On observe des éruptions érythémateuses, oedémateuse ou eczématiforme débordant des zones photoexposées (14).

Le spectre d'action s'étend dans les U.V.B (36).

8.2.1 Les antidépresseurs tricycliques et dérivés de l'imipramine

Parmi ses antidépresseurs sont incriminés, la protriptyline première molécule incriminée en Angleterre, l'amitriptyline (Laroxyl®), la nortriptyline (Motival®), ou encore l'imipramine (Tofranil®), la doxépine (Quitaxon®) a également été rapportée comme étant photosensibilisante. Il s'agit de réactions phototoxiques (36).

L'éruption consiste en des plaques érythémateuses avec une coloration s'étendant sur le visage, la poitrine et le dos. Elle disparaît quelques semaines après l'arrêt du traitement (32).

L'imipramine a été incriminée dans l'apparition d'une hyperpigmentation gris-argenté de la peau suite à un traitement prolongé, similaire à celle provoquée par la chlorpromazine et desipramine, de structure chimique proche. Du fait de la structure chimique proche de l'imipramine avec la chlorpromazine et de son métabolite la desipramine, il semble possible que l'imipramine produise cet effet cutané par un mécanisme similaire à celui de la chlorpromazine (2).

8.2.2 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les IRSS sont de plus en plus prescrits dans le traitement de la dépression car ils présentent une efficacité similaire à celle des tricycliques avec un profil de tolérance supérieur. Cependant la survenue d'effets indésirables cutanés est possible. Des cas de photosensibilisation à la fluoxétine (Prozac®) ont été rapportés (79).

Récemment des cas ont été rapportés avec la paroxétine (Deroxat®) (94, 79) se traduisant notamment par des lésions érythémato-papuleuses avec sensation de cuisson des zones photoexposées, apparaissant un mois après le début du traitement. Les lésions régressent après arrêt du traitement et éviction solaire. Un cas de photopigmentation au niveau des zones photoexposées a également été décrit avec le citalopram (Seropram®) (35).

8.3 Anxiolytiques

Il s'agit essentiellement des benzodiazepines, avec notamment le clobazam (Urbanyl®), le clorazepate (Tranxène®), l'alprazolam (Xanax®) ou encore le diazepam (Valium®). L'alprazolam est rarement incriminé, il induit des réactions photoallergiques dues aux U.V.A, il semble qu'une longue durée de prise soit nécessaire pour induire une réaction de photosensibilisation (6). Ces molécules représentent peu de risque, les personnes atteintes ayant généralement des doses administrées très importantes.

9 NORMOLIPEMIANTS

9.1 Fibrates

Les normolipémiants, dérivés de l'acide fibrique sont reconnus comme inducteurs de photosensibilisations, de mécanisme photoallergique. Des notifications de photosensibilisations au ciprofibrate (Lipanor®), au bésafibrate (Béfizal®), au clofibrate (Lipavlon®), et au gemfibrozil (Lipur®) ont été relevées, mais restent rares (68). Les fenofibrates (Lipanthyl®, Secalip®) entraînent souvent au printemps des réactions de photosensibilisation, confirmées par l'exploration photobiologique (84). Suite à une étude l'hypothèse initiale selon laquelle la photoallergie déclenchée par cette classe médicamenteuse était liée à leur groupement benzophénone commun est mise en doute (68).

La photoallergie croisée entre le kétoprofène et le fénofibrate s'explique par la présence d'un groupe benzoylcétone commun (figure 31) (68). Il sera donc important d'éviter l'administration de fénofibrate chez un patient ayant présenté une photosensibilisation au kétoprofène.

Cliniquement, l'éruption des zones découvertes est d'aspect éczématiforme, vésiculeuse ou bulleuse, accompagnée d'un prurit. Cette éruption apparaît quelques semaines après le début du traitement, et régresse suite à son arrêt (48). Le spectre d'action se situe dans les U.V.A mais les U.V.B peuvent intervenir.

L'observation d'une réaction photoallergique persistant 4 mois après l'arrêt du traitement peut faire craindre une photosensibilisation rémanente. Un cas inhabituel de sensibilisation au fénofibrate présentant une éruption lichénoïde avec anomalies immunologiques a été décrit. Les auteurs ne peuvent conclure entre un lichen plan photo-induit, un lichen plan actinique ou un lupus induit (68).

9.2 Statines

Les statines sont des molécules récemment mises sur le marché et dont le comportement photochimique n'est pas connu.

Des observations de photosensibilisation non encore élucidées avec des statines ont été rapportées. La pravastatine (Elisor®, Vasten®) est à l'origine d'une porphyrie cutanée tardive

(82). Deux cas de dermatite actinique chronique associée à une photosensibilité systémique ont été rapportés (77, 34).

Les mécanismes en cause ne sont pas connus, la simvastatine pourrait aussi bien induire des réactions phototoxiques caractérisées par un coup de soleil exagéré, que des réactions photoallergiques se manifestant comme une dermatite actinique chronique (34).

10 ANTI-HYPERTENSEURS

10.1 IEC

Les inhibiteurs d'enzyme de conversion ou IEC sont fréquemment responsables de réactions cutanées polymorphes, mais peu de réactions de photosensibilisation ont été décrites. Deux cas de photoallergie au captopril (Lopril®) et un cas de photoallergie aux U.V.A au perindopril (Coversyl®) ont été rapportés (47). L'exploration photobiologique a permis de confirmer l'imputabilité de ces molécules, cependant les photosensibilisations aux IEC restent exceptionnelles et de mécanismes physiopathologiques encore inconnus (47).

10.2 Anti-hypertenseurs centraux

La rilménidine (Hyperium®) a été imputée dans un cas de phototoxicité (6).

11 LES ANTICANCEREUX

11.1 Anti-mitotiques

Certains antimitotiques sont responsables de réactions phototoxiques apparaissant quelques heures après l'administration du produit. Ces accidents phototoxiques ont été décrits essentiellement avec (6) :

- Actinomycine D,
- Bléomycine,
- 5-fluorouracile,
- Méthotrexate,
- Vinblastine,
- Dacarbazine.

Cependant peu de cas sont recensés.

Des phénomènes de photoréactivation ont été décrits. Cela consiste en une photoréactivation par le médicament d'un coup de soleil reçu quelques jours plus tôt, sans que le patient ne se soit exposé au soleil. Ce type de brûlure solaire a été rapporté avec le méthotrexate (Ledertrexate®). Des érythèmes phototoxiques ont été décrits survenant quand le patient s'est exposé dans les 4 jours précédents l'injection (74). Ces phénomènes ont également été observés avec le 5-FU (52). Chez un patient sous méthotrexate, il sera important de lui rappeler de ne pas s'exposer trois jours avant la prise et on lui préconisera l'utilisation d'une photoprotection majeure.

11.2 Antiandrogènes

Quelques cas de photosensibilisations ont été rapportés avec le flutamide (Eulexine®), antiandrogène non stéroïdien utilisé dans les néoplasies de la prostate. Il est responsable de photoallergie à type d'eczéma et d'éruption lichénoïde. Son spectre d'action est plus souvent dans l'U.V.A que dans l'U.V.B (11). Un cas de pseudoporphyrie a également été rapporté avec cette molécule qui est relativement stable photochimiquement. Les effets observés, qui pourraient être dus à son métabolite actif, l'hydroxyflutamide sont associés dans ce cas à des fortes doses (250mg 3 fois par jour) (13).

12 ANTIINFECTIEUX

12.1 Antituberculeux

L'isoniazide (Rimifon®, Rifater®) est responsable de réactions de type lichénoïde photodistribuées. Du fait de la faible incidence et de la longue période d'incubation, le mécanisme mis en cause est photoallergique (72).

12.2 Antipaludéens

La quinine, habituellement utilisée comme anti-pyrétique pour traiter des crampes nocturnes est également utilisée dans le paludisme résistant à la chloroquine. Cette molécule est responsable d'accidents de type phototoxique, le spectre d'action allant de 300 à 370 nm (7). Des pseudolichens et des photoonycholyses ont été décrits (74).

L'hydroxychloroquine et la chloroquine sont des antipaludéens de synthèse dérivés de la quinine, connue pour être photosensibilisants. Le risque de photosensibilité avec ces molécules est mentionné dans divers ouvrages de pharmacologie, mais le mécanisme reste encore non élucidé. Peu d'accidents de photosensibilisation à l'hydroxychloroquine ont été rapportés alors que les cas de photosensibilisations à la chloroquine sont nombreux (64).

Pour les voyageurs on préconisera donc une bonne photoprotection vestimentaire et l'utilisation d'écran adapté et on leur conseillera d'éviter les conditions d'ensoleillement les plus dangereuses. L'utilisation de la doxycycline dans la chimioprophylaxie du paludisme impose également l'application de ces précautions.

12.3 Antifongiques

Des réactions phototoxiques ont été décrites avec la griséofulvine et le kétoconazole. La griséofulvine peut être responsable de poussées chez les malades atteints de lupus érythémateux ou de porphyrie cutanée (6).

Agents	Molécules responsables	Potentiel photosensibilisant	Phototoxicité	Photoallergie	Photorémanence d'action	Spectre	
Antidépresseurs	Imipramine	+	+	+		UVB	
	Clomipramine	±		±			UVA
	Désipramine	+		+		UVB	
	Amitryptiline	+		+		UVB	
	Fluoxétine	±	±				UVA
AINS	Acide	+	+	±			UVA
	Tiaprofénique						
	Carprofène	+	+	±			UVA
	Diclofénac	±	±	±			UVA
	Ibuprofène	±	±	±			UVA
	Kétoprofène	++	±	++	+	UVB	UVA
	Naproxène	±	±				UVA
	Piroxicam	+	+	+	+	UVB	UVA
Antimitotiques	Actinomycine D	+	+			UVB	UVA
	Bléomycine	+	+			UVB	UVA
	Dacarbazine	+	+			UVB	UVA
	Fluorouracil	+	+			UVB	UVA
	Méthotrexate	+	+			UVB	UVA
	Vinblastine	+	+			UVB	UVA
Cyclines	Doxycycline	++	+			UVB	UVA
	Oxytétracycline	+	+			UVB	UVA
	Tétracycline	+	+			UVB	UVA
	Lymécycline	±	±			UVB	UVA
Inhibiteurs calciques	Diltaziem	±		±			UVA
	Nifédipine	±		±		UVB	
Phénothiazines	Chlorpromazine	++	++	+	+	UVB	UVA
	Prométhazine	++	++	+	+	UVB	UVA
	Alimémazine	+	+			UVB	UVA
	Lévomépromazine	+	+			UVB	UVA
	Pérazines	+	+			UVB	UVA
	Thiorédazine	+	+	+	+		UVA
	Cabarnazépine	±		±		UVB	UVA
	Diphénhydramine	±		±		UVB	UVA
Psoralènes	8MOP, 5-MOP,TMP	+++	+++	±			UVA

± : exceptionnel ; + : rare ; ++ : fréquent ; +++ : constant. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; TMP : triméthyl-psoralène ; 5-MOP : 5-méthoxypsoralène ; 8-méthoxypsoralène.

Tableau 8 : médicaments systémiques photosensibilisants (85)

Agents	Molécules responsables	Potentiel photosensibilisant	Phototoxicité	Photoallergie	Photorémanence d'action	Spectre	
Quinolones	Acide nalidixique	+	+				UVA
	Acide oxolinique	±	±				UVA
	Acide pipémidique	±	±				UVA
	Fluméquine	±	±				UVA
	Péfloxaxine	+	+				UVA
	Ciprofloxacine	+	+				UVA
	Enoxacine	±	±				UVA
	Norfloxacine	±	±				UVA
	Ofloxacine	±	±				UVA
	Sparfloxacine	++	++				UVA
Sulfamides	Sulfonamide	+	+	+	+	UVB	UVA
	Chlorothiazide	±	±			UVB	UVA
	Hydrochlorothiazide	+	+	+	+	UVB	UVA
	Furosémide	±		±		UVB	UVA
	Bumétanide	±	±			UVB	UVA
	Chlortanidone	±		±		UVB	UVA
	Tolbutanide	±		±		UVB	
	Chlorpropamide	±		±		UVB	
	Carbutamide	±		±		UVB	
Divers	Alprazolam	±		±			UVA
	Amiodarone	++	++			UVB	UVA
	Captopril	±		±			UVA
	Choldiazépoxyde	±	±				UVA
	Fénofibrate	+		+	+	UVB	UVA
	Flutamide	±		±		UVB	UVA
	Griséofulvine	+	+				UVA
	Hématoporphyrine	+++	++				UVA
	Isoniazide	±		±			UVA
	Pyridoxine	±		±			UVA
	Pyriithinol	±		±			UVA
	Quinine	+		+			UVA
	Ranitidine	±		±			UVA
	Ribavirine	±		±		UVB	
	Rilmenidine	±	±				UVA
	Tiopronine	±		±			UVA
	Trifusal	±		+		UVB	UVA

± : exceptionnel ; + : rare ; ++ : fréquent ; +++ : constant. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; TMP : triméthyl-psoralène ; 5-MOP : 5-méthoxypsoralène ; 8-méthoxypsoralène.

Tableau 8 (suite) : médicaments systémiques photosensibilisants (85)

13 CONCLUSION

De nombreuses classes sont impliquées dans les phénomènes de photosensibilisations médicamenteuses. Certaines substances sont bien connues comme agents photosensibilisants, mais d'autres induisent rarement une sensibilité accrue au soleil et donc rendent le diagnostic difficile.

A côté de molécules classiquement responsables de photosensibilisation comme les psoralènes, les psychotropes avec les phénothiazines, les sulfamides et les anti-infectieux avec les fluoroquinolones et les tétracyclines ; d'autres médicaments sont plus rarement reconnus comme photosensibilisants : les antidépresseurs, les antiarythmiques, les AINS, certains antibiotiques...

Parmi les agents photosensibilisants par voie systémique, certaines plantes consommées ont été incriminées : le céleri, le figuier, le citron et le millepertuis.

Il serait souhaitable, avant d'autoriser la mise sur le marché d'un nouveau médicament destiné à la voie *per os* ou parentérale, d'étudier l'existence du pouvoir photosensibilisant au delà de la simple évaluation de la capacité d'absorption dans l'U.V. et de la diffusion tissulaire. Même si les cas recensés de photosensibilisation sont généralement rares par rapport au nombre de prescriptions, cette éventualité est importante à prendre en compte, ne serait-ce que pour conseiller l'éviction solaire au malade pendant le traitement.

Le nombre de médicaments photosensibilisants doit inciter à la plus grande prudence quant aux prescriptions. Des précautions sont prises en diminuant les posologies ou en arrêtant le traitement (si le traitement le permet) pendant la période estivale.

Cependant, cela ne doit pas dispenser de conseils pharmaceutiques. En effet les risques sont souvent liés au contexte de l'emploi : la surexposition liée à la mode du bronzage et à l'augmentation des vacances (voyage à l'étranger, ski..), mais aussi à l'automédication (phénothiazines présentes dans les antitussifs, les antiémétiques et antihistaminiques) et à l'usage détourné des médicaments (psoralènes), pouvant être détectés par le pharmacien.

Le rôle du pharmacien repose également sur la prévention des réactions croisées. Certaines réactions croisées sont bien établies :

- kétoprofène / fénofibrate/ acide thiaprofénique/ oxybenzone
- thiomersal, acide thiosalicylique /piroxicam

Ainsi, après toute réaction photoallergique au kétoprofène (Ketum®), l'utilisation de fénofibrate (Lipanthyl®) et d'acide thiaprofénique (Surgam®) sera contre-indiquée. De même, le piroxicam (Feldène®) sera contre-indiqué chez toute personne ayant développée une photoallergie au thiomersal.

De plus, l'absence de signalétique alertant du potentiel photosensibilisant doit inciter le pharmacien à éveiller l'attention du patient sur le risque encouru et à rappeler les informations générales sur la conduite à tenir face à tout risque potentiel. Il sera important de rappeler que la variation de l'intensité lumineuse est un élément majeur dans l'induction de la réaction.

**PREVENTION DES
PHOTOSENSIBILISATIONS :
LA PHOTOPROTECTION ET LE CONSEIL
OFFICINAL**

PREVENTION DES PHOTSENSIBILISATIONS : LA

PHOTOPROTECTION ET LE CONSEIL OFFICINAL

Le respect des grands principes de photoprotection (photoprotection vestimentaire, application de topiques photoprotecteurs) peut prévenir les effets indésirables de photosensibilisation ou leur récurrences. Mais la prévention passera aussi par l'information au patient qui reste essentielle, notamment en période estivale. Même si la fréquence des accidents reste faible, le rôle de conseil de santé du pharmacien reste prépondérant face à la multiplication des situations à risque (voyage, automédication...).

Le rôle du pharmacien lors de la délivrance sera avant tout préventif, en informant et éduquant le patient sur les situations à risque et en rappelant les moyens de photoprotection efficaces dans le cadre d'une prise médicamenteuse à risque ou d'une photosensibilisation rémanente.

La photoprotection correspond à l'ensemble des moyens capables de s'opposer aux dommages cutanés induits par le rayonnement solaire. En dehors de la photoprotection naturelle (développée dans la première partie) insuffisante pour protéger une peau saine surexposée ou une peau anormalement photosensible, une photoprotection artificielle externe et interne peuvent être indiquée (1). Les conseils décrits ne sont pas spécifiques aux photosensibilisations par voie systémique mais s'inscrivent dans les conseils généraux de prévention des risques liés au soleil. Il existe cependant quelques différences, car la notion de surexposition n'est pas systématique et les conseils de prévention tiendront compte, ici, des variations de la lumière plus que de la surexposition.

1 LA PHOTOPROTECTION EXTERNE

La photoprotection externe dépasse le domaine de la cosmétologie pour entrer dans celui de la médecine qu'elle soit préventive (protection visant à réduire l'incidence des cancers cutanés et l'apparition des phénomènes de photosensibilisation exogène par exemple) ou curative (protection des malades intolérants à la lumière) (38).

1.1 La photoprotection vestimentaire

La photoprotection vestimentaire a longtemps été sous-estimée. Pourtant il est important de ne pas la négligée car elle offre une protection simple et efficace contre les rayonnements du soleil que ce soit les U.V.B, les U.V.A ou le visible. Ce moyen de photoprotection peut donc être important dans certaines photodermatoses dont le spectre d'activité peut s'étendre aux U.V.A1 et au visible dans lequel, l'efficacité des topiques photoprotecteurs est restreinte (42). Cependant, le niveau de protection d'un vêtement contre les U.V. est très variable en fonction de divers facteurs et a récemment été quantifié.

Ainsi, par analogie avec le facteur de photoprotection solaire, le FPS des produits topiques anti-solaires, faisant l'objet d'une normalisation internationale, un facteur de protection anti-U.V. pour les vêtements a été proposé : le FPU (22).

1.1.1 Les facteurs affectant la photoprotection vestimentaire:

- La maille

Le caractère serré du tissage est un facteur essentiel pour un FPU élevé. Plus le tissage est serré, moins les radiations U.V. sont transmises (17).

- La couleur

Le rôle de la couleur d'un tissu est significatif. A poids et structure identiques, les tissus foncés transmettent moins de rayonnements U.V. que les tissus clairs (17).

- Le poids

Le poids du matériel est un facteur relativement mineur si le maillage est identique entre deux tissus. Cependant, des tissus à maille serrée de poids léger peuvent procurer une protection contre les U.V. plus importante que des tissus lourds à mailles lâches (17).

- L'étirement

Certains tissus, comme le lycra® sont extrêmement extensibles, ils présentent alors des variations considérables de FPU en fonction de leur état relaxé ou étiré : un FPU de 200 devient 20 (17).

- L'eau et l'humidité

Les tissus humides ou mouillés transmettent significativement plus de rayonnements U.V. (17).

- La porosité

Les FPU mesurés à différents emplacements du tissu peuvent montrer des différences de l'ordre de 30 à 40%. Or un produit de bonne qualité doit présenter des variations inférieures à 10%, le contrôle qualité s'avère donc un facteur important (17).

- La nature des fibres

Certaines fibres artificielles laissent passer énormément de rayons U.V., même lorsqu'elles sont tissées de manières serrées. Les tissus composés de ces fibres ont un FPU bas. La viscose sera inadaptée en cas de photosensibilité (17).

- Substances absorbant les U.V.

Ces substances comme le Tinosorb® peuvent être soit directement incorporées dans les fibres, soit ajoutées aux poudres de lavage et au liquide de rinçage afin d'augmenter le FPU de ces tissus. Ces procédés d'introduction récente sur le marché sont promis à un grand avenir. En effet, ils permettent d'envisager une très bonne photoprotection avec des tissus légers et avec un maillage lâche (17).

Récemment, aux USA, des tissus hautement photoprotecteurs (SPF>30) ont été commercialisés : ces nouveaux matériaux pourraient être intéressants chez les individus photosensibles (42).

1.1.2 Moyens de «mise à l'ombre» apparentés aux vêtements

Outre les vêtements proprement dits, il existe certains accessoires : chapeau à larges bords, gants, foulards, lunettes opaques (pour l'œil, les paupières, et la région péri-orbitaire) offrant une photoprotection.

D'autres accessoires permettent aussi une photoprotection : ombrelles, parasols mais il faut tenir compte de la réflexion. Selon les conditions extérieures, l'efficacité de ce type de protection est relative (1).

Cependant, il est important de signaler que dans des conditions à risques associant un traitement photosensibilisant et une exposition aux U.V., ces éléments possèdent certaines limites d'efficacité et ne sont que des adjuvants de la photoprotection.

1.1.3 Avantages de la photoprotection vestimentaire

La photoprotection vestimentaire apporte sécurité et innocuité. En effet, un tissu de FPU 15 donne réellement ce niveau de photoprotection. A l'inverse, le niveau de photoprotection d'un produit solaire est fonction de divers paramètres : quantité appliquée, type de crème, fréquence d'application, résistance à l'eau et à l'abrasion par le sable, lieu d'application, si bien que la photoprotection obtenue est généralement égale au tiers (ou moins) du coefficient de photoprotection du produit utilisé.

Ce type de protection est de plus dénué d'effets indésirables (en dehors d'allergies vestimentaires via les colorants) (60).

1.2 La photoprotection externe par les produits solaires

1.2.1 Définition, historique

Les produits antisolaires (PAS) sont des topiques composés de l'association de principes actifs (les filtres et les écrans) solubilisés ou dispersés dans un excipient. Leur but est de protéger les structures de la peau contre les effets nocifs du rayonnement solaire. Ils agissent en empêchant les radiations solaires d'atteindre leurs cibles cutanées par absorption ou dispersion du rayonnement. Ainsi, ils multiplient le temps de photoprotection naturelle par un facteur appelé le coefficient de protection (87).

Pendant longtemps, les cosmétiques solaires utilisés ont eu pour but essentiel d'éviter des coups de soleil pénibles en permettant de mieux bronzer. Il s'agissait surtout de produits anti-U.V.B. Puis, leurs objectifs se sont étendus. Ils sont aujourd'hui destinés à éviter le coup de soleil mais aussi à ralentir les effets du photovieillissement, à contribuer à réduire les risques de cancers cutanés et, enfin à prévenir le risque de photosensibilisation. Pour obtenir une telle efficacité, un photoprotecteur doit donc posséder un spectre d'action le plus large possible, obtenus avec des filtres U.V.A, mais il doit aussi posséder une bonne tolérance, une bonne résistance à l'eau, et être photostable et donc, ne pas entraîner lui-même des photoréactions (12).

1.2.2 Les actifs photoprotecteurs

Deux types de photoprotecteurs composent les formules solaires :

a. Les filtres chimiques

Les filtres sont des molécules chimiques, d'origine synthétique, riches en doubles liaisons qui assurent une photoprotection par absorption de l'énergie de certains photons. Selon leur nature, ils n'absorbent que certaines longueurs d'onde (tableau 9) (42).

Le mécanisme d'action est d'ordre physico-chimique. Du fait de sa structure chimique, riche en double liaisons, le filtre agit comme un chromophore, absorbant de façon sélective l'énergie de certains photons de longueurs d'onde déterminées. Ils ont donc une efficacité dépendante de leur spectre d'absorption lumineuse. Les filtres absorbent l'énergie en surface de l'épiderme, passant d'un état stable à excité, permettant ainsi de préserver les tissus sous-jacents.

Cependant, les filtres sont petit à petit altérés en absorbant les U.V. à la surface de la peau, entraînant une diminution d'efficacité dans le temps. Plus un filtre sera photostable, plus il sera efficace (5).

➤ Les filtres sélectifs U.V.B

Les plus employés en Europe:

- Les cinnamates

Ce sont des esters de l'acide cinnamique très fréquemment utilisés. Ils entrent dans la composition de nombreux produits actuellement sur le marché, notamment l'éthylhexyl méthoxycinnamate (Parasol MCX®) retrouvé dans environ la moitié des produits solaires (78) (Photoscreen® : Ducray, Polysianes® : Klorane).

Leur maximum d'absorption se situe entre 290 et 310 nm. Utilisés seuls, ils ne permettent pas d'obtenir un coefficient de protection élevé car leur stabilité photochimique est médiocre. On

les associe donc à des filtres à plus large spectre ou à des écrans pour atteindre une protection élevée (73).

Ils ont l'avantage d'associer efficacité et tolérance (rares réactions de photoallergie) et permettent une utilisation sous différentes formes car ils ont une compatibilité aisée avec différents véhicules, bien que moins efficaces dans une base huileuse (78).

- Le benzylidène camphre et ses dérivés (73)

Ce sont d'excellents filtres U.V.B qui permettent d'atteindre un coefficient de protection élevé avec de faibles concentrations. Leur maximum d'absorption se situe vers 300 nm.

Ils possèdent une bonne stabilité photochimique, sont liposolubles et sont bien tolérés par l'épiderme.

Le dérivé le plus utilisé est le méthylbenzylidène camphre (Eusolex 6300®) (Photoderm Max® : Bioderma).

- Les benzimidazoles (73)

Ils font partis des rares filtres hydrosolubles efficaces dans l'U.V.B permettant de l'associer à des filtres liposolubles dans la formulation d'émulsion.

Le dérivé le plus utilisé est l'acide phénylbenzimidazole sulfonique (Eusolex 232®), il absorbe avec un maximum de 302 nm (crème solaire protection extrême Onagrine®).

Les filtres moins couramment utilisés :

- L'acide para-aminobenzoïque et ses esters (78)

Le PABA est un des filtres les plus connus, utilisés essentiellement aux USA. Bien qu'ayant un excellent pouvoir photoprotecteur dans l'U.V.B, son utilisation est maintenant marginale du fait de sa tolérance médiocre. En effet, il est source d'allergie croisée notamment avec les dérivés para-aminés et, de photoallergie. De plus, il tâche les vêtements, prenant une coloration jaune par photo-oxydation (73).

Par contre, il possède une bonne rémanence (résistent à la baignade et à la sudation) et une bonne substantivité (se lie aux protéines de la couche cornée).

Les dérivés du PABA, ont moins d'effets secondaires mais leur efficacité est moindre

- Les dérivés de l'acide salicylique

Ils font partie des filtres U.V. les plus anciens. Il s'agit de médiocres photoprotecteurs U.V.B, altérés par l'air et la lumière. Ils sont actuellement abandonnés car ils nécessitent de fortes concentrations pour être efficaces.

- L'octocrylène (60)

Filtre issu d'une nouvelle famille, les acrylates, l'octocrylène est U.V.B photostable (dont le spectre déborde vers les U.V.A courts), et est utilisé pour potentialiser l'action des cinnamates (Photoscreen® : Ducray).

➤ Les filtres à large spectre

- Les dérivés de la benzophénone (73)

Les benzophénones sont des filtres U.V.B, pouvant absorber dans le domaine de l'U.V.A. Ils possèdent deux pics d'absorption, l'un dans l'U.V.B vers 290 nm et l'autre dans l'U.V.A vers 330 nm, leur conférant une large bande d'absorption. Ce sont des filtres efficaces avec une photostabilité excellente, employés avec des filtres U.V.B complétant leur spectre d'action.

Ils sont mal tolérés. Le dérivé le plus connu, l'oxybenzophénone (Eusolex 4360®), très utilisé autrefois a été responsable d'accidents d'allergies de contact, de photoallergie et phototoxicité, d'où son arrêt d'utilisation dans les produits solaires pharmaceutiques. Il est cependant encore utilisé dans d'autres produits cosmétiques (1).

- Les dibenzoylméthanes (78)

L'isopropyldibenzoylméthane (eusolex 8020®) et le butylméthoxydibenzoylméthane (Parasol 1789®) sont très efficaces mais photoinstables.

Ces molécules sont de médiocres filtres U.V.B, mais sont d'excellents photoprotecteurs vis à vis des U.V.A longs. Ce sont les premiers véritables filtres U.V.A couvrant toute la bande spectrale de l'U.V.A. Leur absorption maximale se situe aux environs de 370 nm.

Du fait de leur absorption médiocre en U.V.B et de leur médiocre photostabilité, ces molécules sont associées à des filtres U.V.B comme les dérivés lipophiles du benzylidène camphre ou de l'octocrylène (85), permettant d'obtenir des formulations hautement protectrices d'une bonne acceptabilité cosmétique (Anthelios XL® : La Roche Posay) (73).

Ce genre de produit est utile lorsque l'on veut prévenir des réactions de photosensibilité et pour les personnes atteintes de maladies exacerbées par le rayonnement solaire (23).

L'Eusolex 8020 a été retiré du marché en 1993 suite à des cas d'allergie et de photoallergie de contact.

➤ Nouveaux filtres

- Le drométrisol trisiloxane ou Mexoryl XL®
(Anthelios® : La Roche Posay, Capital soleil® : Vichy)

Il est issu de la famille des hydroxybenzotriazoles. Il s'agit d'un filtre photostable. Deux groupements de sa structure lui confèrent ses propriétés :

- le 2-hydroxyphénylbenzotriazole très photostable ayant un pouvoir d'absorption s'étendant des U.V.B aux U.V.A2 (avec deux pics d'absorption maximale à 303 et 340 nm).
- une chaîne siloxanique courte lui procurant ses propriétés de liposolubilité (85).

- L'acide téréphtalidène dibornanone sulfonique ou Mexoryl SX® (69).

Il s'agit d'un filtre U.V.A court, introduit en 1993, dérivé du benzyldène camphre, qui a un pic d'absorption à 345 nm. Son spectre d'absorption s'étend également aux U.V.B. Il peut être associé à un dérivé du dibenzoylméthane pour accroître la photoprotection U.V.A (69).

Il a l'avantage d'être photostable, hydrosoluble, non photosensibilisant, non allergisant.

On l'utilise avec des filtres U.V.A, U.V.B afin de formuler des écrans à large spectre (Anthelios® : La Roche Posay, Capital soleil® : Vichy).

Sa grande photostabilité permet le maintien de la protection grâce à la prévention de sa photodégradation (69).

- Le Tinosorb M (55)

Cette molécule (méthylènes dibenzotriazol tétraméthylbutylphénol), dérivé du benzotriazole a été mise sur le marché en 2000 (Minesol® : Roc, crème ultra haute protection Avène®, Photoderm Max® : Bioderma). Elle associe le mécanisme d'un écran minéral en réfléchissant la lumière et d'un filtre solaire en absorbant le rayonnement, lui permettant d'avoir une couverture spectrale très large des U.V.B à l'ensemble des U.V.A avec deux pics d'absorption à 303 et 358 nm. Son ratio U.V.B/U.V.A est proche de 1, ce qui signifie qu'elle apporte une protection équivalente dans l'U.V.B et l'U.V.A.

Sa relative faiblesse dans l'U.V.A court peut être corrigée par l'association d'une molécule le renforçant dans ce domaine, telle que le Parasol MCX (octylméthoxycinnamate) qu'elle stabilise.

Sa haute photostabilité est liée à sa conformation : la molécule tourne sans changer de structure moléculaire quand elle absorbe les U.V.

Il agit comme photoprotecteur par réflexion et diffraction, du fait de sa faible granulométrie et par absorption des rayonnements U.V par sa fonction de filtre.

- Le Tinosorb S

Cette molécule (bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine) est un nouveau filtre organique ayant une bonne couverture spectrale U.V.B et U.V.A . Il s'agit d'un filtre liposoluble efficace et très photostable. Il est peut être utilisé pour améliorer la photostabilité et l'efficacité de certains filtres comme le Parasol 1789 et l'ethylhexyl methoxycinnamates (Crème solaire protection extrême Eucerin®) (20).

De plus il agit en synergie avec le Tinosorb M, permettant le renforcement de la protection anti-U.V.B et anti-U.V.A (Ultra haute protection 60 Avène®).

b. Les écrans minéraux

Ce sont des substances particulières, le plus souvent d'origine minérale, très finement divisées, sous forme de poudres inertes, blanches le plus souvent, et à fort pouvoir couvrant (42).

Les écrans assurent une photoprotection physique, c'est à dire qu'ils agissent en diffractant ou réfléchissant le rayonnement dans toutes les longueurs d'onde du spectre solaire.

Les différentes molécules utilisées sont :

- l'oxyde de zinc,
- le dioxyde de titane,
- l'oxyde de magnésium,
- l'oxyde de fer,
- le talc,
- le kaolin,
- des pigments à base de mica recouverts d'oxyde de titane et d'oxyde de fer.

Ces molécules réfléchissent et diffusent plus de 90% du spectre solaire.

Les agents écrans classiques, constitués de particules de la taille voisine du micron, ont un spectre large, mais leur efficacité dépend de leur concentration. Or, compte tenu de leur aspect opaque, la concentration dépasse rarement 5%. Si l'on réduit leur concentration, l'aspect cosmétique est meilleur mais le coefficient de protection diminue (38).

Récemment, la réalisation de poudres micronisées, contenant des particules de tailles inférieures a permis d'améliorer l'acceptabilité cosmétique (permet d'éviter le « masque de pierrot ») Le spectre d'action de ces poudres est alors déplacé vers les longueurs d'onde les plus courtes (U.V.B, U.V.A), donnant un aspect transparent très intéressant au niveau cosmétique (1).

➤ **Avantages (33) :**

- Ils ont un large spectre couvrant à la fois dans l'U.V.A et l'U.V.B ;
- Ils sont photostables et ont un effet protecteur constant (inertie biologique) ;
- Bonne substantivité ;
- Bonne tolérance. Ils n'entraînent pas de phénomènes de sensibilisation ou de photosensibilisation (87) ;
- Ils ont un effet de surface, donc il y a absence de passage transcutané. Ils peuvent donc être utilisés chez les jeunes enfants et les personnes présentant des photodermatoses ;
- Ils sont utiles chez les personnes ne tolérant pas les agents chimiques.

➤ **Inconvénients** (87) :

- Ils sont peu acceptables sur le plan cosmétique (masque de « pierrot », ils forment un film opaque à la surface de la peau) ;
- Ils colorent les vêtements ;
- Leur caractère occlusif peut être à l’origine de sudamina (rétention sudorale) d’acné, ou de folliculite (inflammation d’un follicule pileux).

➤ **Utilisations** (78) :

Les écrans minéraux peuvent être utilisés individuellement, notamment chez les patients présentant des photoallergies de contact aux filtres ou en association avec des filtres U.V.A ou U.V.B. L’association permet d’accroître la protection U.V. de l’écran, notamment U.V.A, et on obtient ainsi des formules hautement photoprotectrices (MPI-SORB® : Avène, Anthelios XL® : La Roche Posay, Photoscreen 60® : Ducray). Ils sont généralement utilisés pour les régions brûlant facilement : lèvres, nez. Ils sont à conseiller dans la photoprotection de l’enfant et chez les sujets sous traitements photosensibilisants dans des conditions d’expositions aux rayonnements U.V. (voyage à l’étranger ou au ski).

Famille		Dénomination commune internationale	Pic d'absorption	Nom commercial
UVB purs	Cinnamates	2-éthylhexyl p-méthoxycinnamate (octylméthoxycinnamate) Isoamyl-p-méthoxycinnamate	310nm	Escalol 557 Eusolex 2292 Parsol MCX Néo-héliopan E1000
	Dérivés camphrés	3-(4'méthylbenzylidène) camphre 3-benzylidène camphre	290-300nm	Unisol S22 Ultren BK
	Acide para-amino-benzoïque (PABA) et dérivés	PABA 2-éthylhexyl p-diméthylamino-benzoate (octyl diméthyl PABA) Amyldiméthyl PABA Monoglycéryl PABA	310nm	Escalol 507 Eusolex 6007 Padimate 0 Escalol 506 Padimate A Escalol 106
	Salicylates	Homomenthyl salicyclate (homosalate) Octylsalicyclate (2-éthylexylsalicylate)	300nm	Eusolex HMS Escalol 587
	Benzimidazolés	Acide 2-phénylbenzimidazole 5-sulfonique	308nm	Eusolex 232 Parsol HS
	Triazolés	Octyltriazone		Univul T150
Large spectre	Benzophénones (BZP)	Oxybenzone (BZP3 ou 2-hydroxy-4 méthoxybenzophénone) Sulisobenzone (BZ04 ou acide 2-hydroxy 4-méthoxy-benzophénole 5-sulfonique	288 et 330nm	Eusolex 4360 Escalol 567 Escalol 577
	Dibenzoylméthane	Butylméthoxy-dibenzoylméthane	356nm (Pas d'absorption UVB)	Parsol 1789 Eusolex 8020 (retiré du marché en 1993)
	Acrylates	Octorylène		(Introduit en 1995)
	Benzylidène camphre	Acide terephtalydène dibornanone (dicamphro) sulfonique Drométrizole trisiloxane (silatrisole)	345nm 303 et 304nm	Mexoryl SX (introduit en 1993) Mexoryl XL (introduit en 1998)
	Benzotriazoles	Dibenzotriazole	306nm 348nm 378nm	Tinosorb M (Introduit en 1999)

Tableau 9 : les principaux filtres solaires (85)

1.2.3 Les actifs complémentaires

Certains produits sont destinés à limiter l’agression photonique au niveau cutané (5) :

a. Des actifs anti-radicalaires

Les formes activées de l’oxygène (oxygène singulet) et les radicaux libres (anion superoxyde, radical hydroxyle) sont des espèces chimiques instables, très réactives attaquant les acides gras insaturés des phospholipides membranaires, les acides nucléiques et les protéines.

Ces radicaux libres sont incriminés dans la plupart des dommages cutanés induits par l’exposition solaire (lésions à long terme et à court terme)

Ainsi, les radicaux libres semblent être responsables de la formation de « sunburn cells, des altérations des fibres élastiques et de collagène (héliodermie) (38).

Les industriels associent donc très fréquemment aux écrans et filtres des agents anti-radicalaires. Les plus utilisés sont :

- Des vitamines : vitamine E, vitamine C ;
- Des oligo-éléments: sélénium, cuivre, zinc, manganèse ;
- Des caroténoïdes: béta-carotène ;
- Des flavonoïdes ;
- Des extraits végétaux: polyphénols du thé vert, *Ginko biloba* ;
- Certaines eaux thermales.

Si l’impact marketing de ces piègeurs de radicaux libres est en pleine expansion, leur intérêt chez l’homme n’est actuellement pas démontré par des études scientifiques contrôlées. De plus leur photoprotection est très basse. Ils doivent donc être considérés uniquement comme des adjuvants de la photoprotection.

b. Céramides, lipides

Ce sont des éléments constitutifs du ciment intercellulaire et permettent de renforcer la fonction barrière de la couche cornée.

D'autres actifs visent à augmenter les qualités cosmétologiques du produit afin de limiter les effets de surface dus aux expositions solaires (xérose, hyperkératose) ou d'adapter le produit à un type de peau (peau sèche, peau grasse) comme :

- Des actifs hydratants (NMF = Natural Moisturing Factor et acides aminés, glycérol etc...) ;
- Des acides gras essentiels (huiles de germe de blé, d'avocat, d'onagre, de bourrache, de pépin de cassis, etc...) ;
- Des émollients (huiles végétales et animale) ;
- Parfums et conservateurs (pouvant être à l'origine d'allergie).

c. L'excipient

Outre son rôle de véhicule des différents actifs, l'excipient joue un rôle important :

- Il intervient dans l'acceptabilité cosmétologique ;
- Il modifie les propriétés filtrantes d'une molécule ;
- Il conditionne la substantivité et la rémanence du produit ;
- Il permet l'étalement des principes actifs en couche uniforme sur la peau.

1.2.4 Les critères d'un photoprotecteur idéal

Un photoprotecteur doit répondre à un certain nombre d'exigences. En fait, la totalité de ces critères est rarement présente pour un produit donné. Idéalement, il devrait répondre aux critères suivant (53) :

a. Innocuité: (voir effets indésirables des PAS)

Un photoprotecteur devrait posséder une parfaite innocuité générale (toxicologique et cutanée). Il devrait posséder une absence de pouvoir irritant, allergisant, photosensibilisant.

➤ Toxicité des écrans et filtres minéraux :

L'innocuité est maximale pour les écrans minéraux qui sont des agents inertes ne traversant pas l'épiderme. Par contre les filtres peuvent avoir une pénétration cutanée avec

passage systémique (PABA, oxybenzone) et sont capables *in vitro* d'interagir avec l'ADN (formation de dimères) (60). Cependant, peu d'études font état de leur toxicité.

➤ **Allergies et photoallergies aux constituants des photoprotecteurs**

b. Cosmétologiquement acceptable

Pour obtenir une bonne compliance, il est indispensable de choisir la galénique en fonction du site d'application (53). Le rôle du pharmacien officinal est à ce titre essentiel :

- Pour les zones pileuses, un gel, un lait voire une lotion seront préférés en sachant que la substantivité sera moins bonne et donc que cela nécessitera des applications plus fréquentes et plus importantes. Ces formes galéniques seront donc conseillées pour la photoprotection des bras et jambes des hommes.

- Pour les zones de peau glabre ou sèche, les crèmes sont préférables. Elles seront conseillées chez les enfants.

- Des sticks seront mieux adaptés sur des zones circonscrites (lèvres, cicatrices).

c. Actif

➤ **Par substantivité :**

La substantivité d'un produit solaire est sa capacité à se fixer au niveau de la couche cornée pour assurer une photoprotection durable dans le temps (1).

➤ **Par photostabilité :**

La photostabilité peut être définie comme le maintien de l'efficacité d'un filtre sans dégradation de celui-ci sous l'effet de la lumière (83). Un produit solaire photostable procure ainsi une photoprotection identique dans le temps.

D'après des études *in vitro*, les filtres théoriquement photostables sont les dérivés du méthylbenzylidène camphre (Eusolex 6300, Mexoryl SX), les benzimidazolés (eusolex 232), l'octyl triazone (Uvinul T150), alors que le dibenzoylméthane (Parasol 1789) et certains

cinnamates sont photoinstables. Ces études doivent cependant être tempérées car elles ne tiennent pas compte des diverses interactions entre les molécules du produit fini, entre elles et avec les structures épidermiques.

Le calcul du facteur de photoprotection solaire (FPS) semble faire intervenir la notion de photostabilité. En effet, celui-ci est mesuré *in vivo* pour des irradiations puissantes, correspondant parfois à plusieurs heures d'exposition.

d. Résistant ou rémanent

La rémanence, c'est à dire la capacité de conserver son efficacité dans les conditions normales d'utilisation, doit être évaluée par les tests de résistance à l'eau et à la sudation, effectués en laboratoire (immersion en piscine ou dans une baignoire à eau pulsée, sudation provoquée en sauna) et en plein air (38).

e. Efficace

Un bon photoprotecteur doit être à la fois efficace contre les rayonnements U.V.A, U.V.B, I.R., et visible. C'est à dire idéalement, une crème solaire devrait prévenir aussi bien des effets néfastes aigus du rayonnement solaire que prévenir des effets chroniques (53).

Un photoprotecteur doit protéger contre :

...à *court terme* : Le coup de soleil (érythème) et les photoréactions exogènes en particulier liées aux traitements systémiques.

L'érythème actinique est dû pour 85% aux U.V.B et 15% aux U.V.A.

L'efficacité d'un photoprotecteur externe est déterminée par la mesure du « Facteur de Protection Solaire ».

...à *long terme* : Le photovieillissement et la photocarcinogénèse

On a longtemps rapporté le photovieillissement aux U.V.A et la photocarcinogénèse aux U.V.B.

Aujourd'hui, on s'aperçoit que les U.V.B et les U.V.A, voire le visible et les I.R., ont non seulement une action synergique mais aussi une action propre, délétère sur les structures cutanées : une protection ciblée de manière excessive sur une longueur d'onde donnée provoque

une surexposition par les autres longueurs d’onde, avec effets néfastes sur la peau. Ainsi, les FPS trop élevés dans l’U.V.B et l’U.V.A court provoque une surexposition relative aux U.V.A longs (voire visible et I.R.)

...et enfin les photodermatoses (38)

Les photoprotecteurs externes bien que nécessaires, demeurent souvent insuffisants dans la prévention des photodermatoses. Car leur spectre d’action ne correspond qu’à une partie de la frange spectrale déclanchante de la photodermatose. Le choix doit être dirigé vers des produits associant des écrans physiques (mica-titane) et des filtres bien tolérés, protégeant contre les U.V.B et la majeure partie des U.V.A. Les produits à conseiller sont de la catégorie « protection majeure » (tableau 10).

1.2.5 Le coefficient ou indice de protection

Le coefficient ou indice de protection correspond au rapport entre la dose de rayonnement responsable d’un effet donné sur la peau recouverte d’un photoprotecteur et la dose responsable du même effet sur la peau non protégée (38).

Il correspond au facteur multiplicatif de la durée d’exposition personnelle sans coup de soleil.

Pour le déterminer, des expérimentations humaines en laboratoire (utilisation de loupes) et plein air sont effectuées. Il est déterminé dans des conditions rigoureuses et standardisées, définies et recommandées par des organismes nationaux (FDA aux USA), supranationaux (ECVAM, COLIPA pour l’Europe) (18).

a. Le coefficient de protection anti-U.V.B : Le Facteur de Protection Solaire FPS

C’est le rapport de la dose érythémale minimale (DEM) de la peau protégée sur la peau non protégée. Il ne renseigne pas sur le degré de protection contre les rayonnements U.V.A (54).

L’érythème étudié est induit par 85% d’U.V.B et 15% d’U.V.A. C’est pourquoi on ne parle plus d’indice de protection U.V.B mais de FPS. Habituellement, il est déterminé chez 20 volontaires sains. Différentes méthodes ont été élaborées. La méthode COLIPA proposée par l’industrie cosmétique européenne est ainsi utilisée dans le but d’unifier les mesures de FPS entre les différents fabricants de photoprotecteurs externes. Cette méthode offre une meilleure

standardisation de la source lumineuse et de la technique d'application de la crème solaire, utilisée à la dose de 2 mg/cm².

Le calcul du FPS se fait grâce :

- au calcul du FPS du produit pour un sujet : FPS_i. C'est le rapport de la DEM avec photoprotecteur et la DEM sans photoprotecteur ;
- au calcul du FPS moyen : C'est une moyenne arithmétique des différents FPS individuels.

Cependant, la valeur obtenue n'est qu'indicative car divers paramètres peuvent être modifiés en pratique (38) :

- Il est rarement mesuré dans les conditions d'utilisation ;
- Il est hautement influencé par l'épaisseur du produit appliqué. L'épaisseur utilisée pour les tests est rarement celle qu'applique le consommateur ;
- Il diminue progressivement après application du produit et exposition solaire ;
- Il correspond à un «indice de protection moyen» protégeant 50% des volontaires étudiés. Il serait donc préférable d'indiquer un «IP minimal» permettant une protection de 95% des sujets.

b. Le coefficient de protection anti-U.V.A

La détermination de l'IP U.V.A n'est pas standardisée. Il est plus délicat à évaluer chez l'homme et fait appel à deux méthodes *in vivo* et une méthode *in vitro* (60) :

➤ **La méthode phototoxique :**

Elle consiste à déterminer la dose minimale phototoxique avec ou sans photoprotecteur suite à une prise orale ou application cutanée de 8-méthoxypsoralène suivie d'une irradiation U.V.A de la peau, à des doses croissantes.

➤ **La méthode photo-oxydative :**

Elle est basée sur la pigmentation immédiate induite par les U.V.A à doses croissantes, avec détermination des doses pigmentaires minimales avec ou sans photoprotecteur.

➤ **La méthode par spectrophotométrie de transmission :**

Elle consiste à mesurer le spectre d'absorption du produit solaire, appliqué sur un support (plaque de quartz ou épiderme humain, puis de calculer la protection offerte vis-à-vis des U.V.A2 (5).

La valeur de l'IP U.V.A est fonction de la méthode utilisée et du temps de lecture. Si des méthodes différentes de détermination de l'IP ont été utilisées, il est impossible, en l'absence de standardisation de comparer l'IP U.V.A de différents photoprotecteurs si les méthodes de détermination sont différentes. La méthode photo-oxydative est la plus employée.

c. La protection vis-à-vis du visible et I.R.

Elle est peu étudiée.

d. Mesure des altérations du génome

Les filtres et écrans doivent pouvoir protéger l'ADN cellulaire des agressions engendrées par les U.V..

Deux tests sont utilisés pour évaluer l'efficacité des produits solaires à ce niveau (60) :

➤ Le test de la protéine p53

Il s'agit d'une étude immunohistochimique ou par western-blot de l'expression de la protéine p53 : lorsque l'ADN est endommagé sous l'action du soleil, la protéine p53 est produite en quantité massive afin de réparer les dégâts; lorsque la filtration est efficace, un taux de p53 est presque nul témoigne d'une parfaite protection solaire (33).

➤ Le test de la comète

Il permet la détection des cassures simples brin de l'ADN. Après irradiation, l'ADN extrait est migré sur un gel d'électrophorèse. En cas de cassures de l'ADN, la migration réalise un aspect en « queue de comète ».

1.2.6 Risques des produits solaires

a. Absorption cutanée

Certains filtres peuvent avoir une pénétration cutanée avec passage systémique, d’autant plus que la peau est lésée et chez le jeune enfant (1).

b. Allergie et photoallergie

Des cas de photoallergie à des filtres solaires ont été rapportés avec en particulier l’oxybenzone et l’isopropyl-dibenzoylméthane. Ce dernier a été retiré du marché, l’oxybenzone est toujours présent dans de nombreux cosmétiques mais a été retirée de la constitution des produits solaires vendus en pharmacie. Les autres filtres ont un pouvoir allergisant très faible.

Des réactions allergiques de contact sont également à noter. Elles sont dues à certains conservateurs (Kathon), certains excipients (armerchol L101), ou parfum (fragrance mix), ou émulsifiant (triéthanolamine) (1).

c. Inhibition de la synthèse de la vitamine D

Il s’agit d’un risque théorique, particulièrement chez la personne âgée pour qui la synthèse épidermique de vitamine D est diminuée. Des études récentes infirment l’hypothèse d’une carence en vitamine D chez les utilisateurs réguliers de produits solaires, en zones ensoleillées. Cependant des taux normaux ont été constatés chez des patients porteurs de xeroderma pigmentosum et assurant une photoprotection externe rigoureuse (1).

1.2.7 Classification des produits solaires

Les « combats » que se livrent certains fabricants se traduisent par une surenchère des coefficients de protection, ce qui rend aléatoire leur compréhension par le grand public et particulièrement difficile le choix du consommateur.

Pour guider le choix, il est possible de classer les produits anti-solaires en 5 classes (tableau 10) :

- Protection minimale ;
- Protection modérée ;
- Haute protection (HP) ;
- Très haute protection (THP) ;
- Protection maximale.

Le FPS (Facteur de protection solaire) ne représente qu’une moyenne (les variations peuvent être importantes selon les laboratoires et la quantité appliquée).

L’appellation «écran total» est injustifiée car les produits ainsi dénommés n’arrêtent jamais totalement la lumière. Au mieux, ils protègent de la majorité des U.V.B et d’une partie des U.V.A lorsqu’ils viennent d’être appliqués en couche épaisse.

Force de l’antisolaire	Catégorie de photoprotection	Indice FPS moyen	Indication en fonction de l’index UV
Classe 1	Protection maximale	≥ 50	9 et 10
Classe 2	Très haute protection	30 (≥20 et <50)	7 et 8
Classe 3	Haute protection	15 (≥12 et <20)	5 et 6
Classe 4	Protection modérée	8 (≥6 et <12)	3 et 4
Classe 5	Protection minimale	4 (≥2 et <6)	1 et 2
Dénomination « sun-block » : indice supérieur à 30 et comprenant une protection anti-UVA			

Tableau 10 : classification des antisolaires (5)

2 PLACE DE LA PHOTOPROTECTION INTERNE

La photoprotection interne consiste à remplacer ou à seconder les mécanismes de photoprotection naturelle défaillants ou insuffisants. Il s'agit d'une méthode particulièrement intéressante pour les malades atteints de photodermatoses quand la photoprotection topique s'avère insuffisante (85). Elle correspond à la prise orale d'agents médicamenteux de classes très diverses et dont le mécanisme d'action est souvent mal connu.

L'arsenal thérapeutique est large s'étendant des vitamines (vitamine PP) aux immunosuppresseurs en passant par les anti-inflammatoires et l'acide para-aminobenzoïque. Les antipaludéens de synthèse et les caroténoïdes sont les principaux agents.

Si leur efficacité a été démontrée dans le traitement de nombreuses photodermatoses : lucite polymorphe, lucite estivale bénigne, urticaire solaire, pellagre..., ces alternatives thérapeutiques ne trouvent pas leur place et n'offrent en générale aucun intérêt dans la prévention des photosensibilisations.

En cas de **photosensibilisation rémanente**, la photosensibilisation interne trouve sa place. La PUVA-thérapie associée ou non à une corticothérapie et l'aziathioprine s'avèrent efficaces dans la prévention des photosensibilisations rémanentes.

- **La PUVA-thérapie** permet d'augmenter la tolérance solaire et la reprise d'une vie normale.

Le mécanisme exact de l'effet de la PUVA-thérapie dans la protection des patients atteints de photodermatose n'est pas bien connu. Ce traitement induit une hyperkératinisation (augmentation de l'épaisseur de l'épiderme) ainsi qu'une pigmentation importante. On observe également un effet sur les cellules de Langerhans et une immunodépression (85).

La PUVA-thérapie consiste en la prise de psoralènes, le 8-méthoxy-psoralène (Méladinine®) à la dose de 0.6 mg/kg, deux heures avant l'irradiation U.V.A. La dose initiale d'U.V.A. sera fondée sur la DEM aux U.V.A déterminée préalablement. Si la DEM est inférieure à 1.5 J/cm², alors la dose initiale utilisée sera inférieure à la DEM; si elle est supérieure, la dose initiale sera de 1.5 J/cm². La dose est ensuite augmentée de 20% deux fois par semaine (chaque lundi et vendredi). Le nombre de séances requises varie de 16 à 26 ; ce qui correspond à 6 à 9 semaines de traitement (soit une dose cumulée moyenne de 73 J/cm²) (85).

- Une **cortico-PUVA-thérapie** peut être mise en place afin d'éviter des problèmes en début de traitement. Elle consiste en l'administration de 1mg/kg/jour en prednisolone huit jours avant le début de l'irradiation. La dose est ensuite progressivement diminuée après 4 semaines de PUVA-thérapie (85).

- Une autre alternative à la prévention de la dermite actinique chronique (DAC) est l'utilisation d'**immunosuppresseurs** :

- l'azathioprine (Imurel®) à la dose de 150 mg/jour entraîne une rémission dans plus de 60% des cas au bout de 6 mois de traitement (85). La survenue d'hépatite toxique limite son utilisation (60).

- la ciclosporine (Neoral®) est utilisée en cas d'échec de l'azathioprine (85), à la dose de 2.5 à 5 mg/kg/jour. Un traitement prolongé est nécessaire devant la récurrence fréquente de la photosensibilité à l'arrêt du traitement (60).

3 PREVENTION ET CONSEIL OFFICINAL

Le traitement des photosensibilisations médicamenteuses reste essentiellement préventif. Le rôle de conseiller du pharmacien prend ici toute son importance. Nous développerons les conseils généraux. La connaissance et le respect des grands principes de photoprotection (port de vêtements, applications répétées de produits solaires...) permet en effet de diminuer les comportements à risque face à l'exposition solaire et peut prévenir ces effets indésirables de photosensibilisation aux médicaments.

3.1 Informer du risque de photosensibilisation

De nombreux accidents de photosensibilisation pourraient être évités si l'information au patient était correctement faite lors de la prescription et la délivrance. Même si la fréquence des accidents de photosensibilisations médicamenteuses par voie systémique reste beaucoup plus faible que par voie locale, les conseils et l'information du patient restent essentiels.

Les pharmaciens sont parfois mal informés du potentiel photosensibilisant de certaines molécules, notamment de molécules pourtant souvent incriminées telles que le kétoprofène et le fénofibrate (51). Leur risque photosensibilisant n'a été notifié dans le Vidal que depuis peu : respectivement en 1998 et 2001. De plus le nombre de molécules incriminées ne cesse d'augmenter.

Or la prévention ne peut s'exercer que s'il y a connaissance du risque; ce qui n'est pas le cas pour un grand nombre de traitements. Cela doit donc inciter à aménager l'information.

Or, l'absence de signalisation claire du risque de photosensibilisation pour les médicaments systémiques ne permet pas une bonne mise en garde face au risque.

Il serait nécessaire, pour les molécules les plus incriminées d'apposer sur le conditionnement externe un pictogramme mettant en garde contre toute exposition au soleil. Ceci n'a été réalisé pour le moment que pour les spécialités topiques contenant du kétoprofène (avis de la commission d'AMM n°315 du 8 mars 2001), et devrait concerner prochainement tous les médicaments photosensibilisants à usage local. Mais pour les médicaments systémiques aucune mesure n'est encore prise. Seul le Zagam® (sparfloxacin), aujourd'hui retiré avait fait l'objet d'une telle prévention avec des vignettes à coller sur la boîte au moment de la délivrance.

Si la prévention et l'information peuvent facilement être envisagées pour des médicaments ayant un pouvoir photosensibilisant connu, il n'en est pas de même pour un grand nombre de traitements.

3.2 La première règle : l'éviction solaire

Dans la mesure du possible, il faut éviter la prise de médicaments connus pour leur potentiel photosensibilisant pendant la période estivale, éviter toute exposition pendant le traitement et parfois plusieurs jours à quelques semaines selon les molécules. La simple exposition des mains ou du décolleté peut suffire à déclencher la réaction.

L'éviction est donc fortement conseillée dès qu'un traitement expose à un risque de photosensibilisation, notamment pour les traitements de courte durée, tels que les traitements antibiotiques. Il est important d'aborder la question avec le médecin qui pourra le cas échéant modifier la prescription par un médicament non photosensibilisant ou éventuellement s'il n'existe pas de médicament équivalent, envisager une diminution de posologie ou un arrêt momentané du traitement. Cependant, cela paraît plus difficile chez des sujets sous traitement à long terme notamment des traitements antiarythmiques ou antihypertenseurs. Pour les sujets atteints de dermite actinique chronique (DAC), l'éviction solaire est indispensable, la dose lumineuse nécessaire au déclenchement de la réaction étant très faible.

Si la prise médicamenteuse photosensibilisante ne peut être évitée, il faut alors respecter un certain nombre de règles et avoir recours à des moyens de photoprotection efficaces comme la mise à l'ombre et la photoprotection vestimentaire.

3.3 Quelques règles à respecter, l'éducation solaire des patients

3.3.1 La photoprotection vestimentaire

La photoprotection vestimentaire est un élément indispensable à ne pas négliger car elle offre une bonne protection, étant efficace dans l'U.V.B et dans l'U.V.A, et une parfaite sécurité (53). Elle prend une place importante dans la prévention du risque de photosensibilisation ou sa récurrence.

Il faut rappeler que divers facteurs influencent la transmission :

- La texture : plus la trame est serrée, plus la protection vis-à-vis des U.V. est grande ;
- L'humidité : un vêtement humide arrête moins les U.V. qu'un vêtement sec ;
- La couleur: une couleur foncée assure une protection contre les U.V. et le visible,

tandis qu'une couleur claire protège contre les I.R.

La protection vestimentaire idéale devrait comporter à chaque fois que possible : un tee-shirt à manches longues et un pantalon en coton, une casquette à visière, le port de lunettes arrêtant les U.V.. La photoprotection par les produits solaires ne devraient être utiles théoriquement que pour les zones ne pouvant pas être couvertes.

3.3.2 Savoir apprécier le niveau d'exposition solaire

Chez les personnes présentant des réactivités spécifiques, révélant une phototoxicité, une photoallergie ou une photoaggravation, les réactions anormales sont déclenchées par de très faibles quantités de rayonnement U.V., bien en dessous du seuil provoquant un érythème chez des sujets normaux (81).

Les personnes doivent donc être sensibilisées pour pouvoir évaluer les conditions d'ensoleillement.

a. Rappel des caractéristiques des U.V aux patients

Type	Longueur d'onde	Caractéristiques
U.V.C	200-290	- Hautement absorbés par la couche d'ozone - Les plus dangereux compte tenu de la diminution de 4 à 6 % de la couche d'ozone par tranche de 10 ans
U.V.B	290-320	- Forte intensité entre 10 et 14 heures - Intensité moindre l'hiver et croissante près de l'équateur - Ne traverse ni le verre ni le plastique - 90 % sont absorbés par l'épiderme - Responsable des coups de soleil (à 90%), du photovieillissement, carcinogénèse cutanée, cataracte.
U.V.A	320-400	- Intensité forte toute la journée - Intensité semblable d'une saison à l'autre et d'une région à l'autre - Traversent le verre - Accentue l'effet des U.V.B - 50 % se rendent au moins à la couche basale de l'épiderme - Responsable du photovieillissement, de la photosensibilité, de la kératose actinique

Tableau 11 : caractéristiques des U.V. (23)

b. La climatologie (qualité et quantité du rayonnement solaire)

La climatologie permet d'évaluer les conditions d'ensoleillement, les doses d'irradiations reçues sur la peau. Le risque de déclenchement d'une réaction de photosensibilisation repose essentiellement sur les variations des conditions d'ensoleillement alors que le traitement n'a pas changé ni en type ni en dose. La connaissance des différents paramètres de la climatologie permettra de diminuer les risques grâce à une prise de conscience par le patient des dangers d'une exposition lumineuse (tableau 12).

Comme nous l'avons étudié en première partie, la quantité d'U.V. reçue varie en fonction de différents paramètres (altitude, latitude, saison, nature du sol...)

Elle doit être expliquée, permettant ainsi au sujet de s’adapter, pour un phototype donné, à un mode d’exposition et de photoprotection adéquat; et surtout, d’avoir connaissance des conditions aggravantes : altitude, neige, plan d’eau, sable, nébulosité, notamment pour les personnes présentant un risque de photosensibilisation (53).

Type d’exposition	Qualité et quantité de l’ensoleillement
<i>Ensoleillement direct</i>	Altitude : augmentation de 4 % des U.V. tous les 400 m Latitude : diminution (surtout des U.V.) avec l’éloignement de l’équateur Saison : efficacité érythémale 130 fois plus importante en été qu’en hiver Journée : maximum d’énergie entre 11 et 13 heures solaires
<i>Ensoleillement diffus</i>	Ciel bleu : maximum d’énergie dans les U.V. courts (U.V.B, U.V.A courts) Temps brumeux : diffusion identique pour toutes les longueurs d’ondes
<i>Ensoleillement réfléchi</i>	Neige : 80 % Sable : 5 à 25 % Océan : 20 %, eau de piscine : 5 % Herbe : 3 %
<i>Activité professionnelle (Europe du Nord)</i>	Extérieur : 400 DEM par an Mixte : 130 DEM par an Intérieur : 60 DEM par an
<i>Vacances</i>	3 semaines en méditerranée : 100 DEM

Tableau 12 : caractéristiques des doses d’irradiation reçues sur la peau (53)

c. Notion d’index U.V.

Les organisations mondiales de la santé et de la météorologie ont décidé d’alerter la population sur la notion de risque solaire. Une échelle universelle, l’index U.V. a donc été mise au point pour quantifier l’intensité du rayonnement U.V. et le risque qu’il représente. Il permet de matérialiser l’intensité et les variations d’un rayonnement. Il varie en fonction de divers paramètres notamment en fonction de: l’heure du jour, le date, l’altitude, la latitude (96). Ainsi :

- Il y a 3 fois plus d’U.V. à 14H qu’à 10H (heure française d’été).
- C’est au solstice d’été qu’il y a le plus d’U.V. dans l’hémisphère nord.
- L’index U.V. est identique au mois de mai et au mois d’août.
- L’été, l’index U.V. atteint des niveaux 2 fois plus élevés en Guadeloupe qu’en France métropolitaine et 3 fois plus élevés qu’en Suède.
- L’index U.V. augmente de 10% environ pour 1000 m d’élévation.

De plus, ces prévisions à 24 heures doivent pour être crédibles intégrer les prévisions d’ennuagement (96).

La connaissance de l’index U.V. à un moment donné permet d’évaluer le risque de coup de soleil et de choisir une photoprotection adaptée. Il s’étend de 1 à 15, mais est, en général, exprimé sur une échelle de 0 à 10 et complété par un terme descriptif (tableau 13).

Index U.V.	Puissance du soleil	Durée d’exposition entraînant un coup de soleil chez un sujet de phototype clair
1 et 2	Faible	> 1 heure
3 et 4	Moyenne	40 minutes
5 et 6	Forte	30 minutes
7 et 8	Très forte	20 minutes
9 et 10	Extrême	15 minutes

Tableau 13 : index U.V. et érythème actinique (5)

En France, l’index U.V. connaît de fortes variations dues essentiellement à la saison. Ainsi, l’été, il peut atteindre 8 au bord de mer, alors qu’il ne dépassera pas le niveau 1 en hiver. Avec l’altitude et la réverbération il peut atteindre 5-6 en février et peut dépasser 10 dès le printemps. Plus près des tropiques, aux Antilles par exemple, l’index U.V. observé au midi solaire descend rarement au-dessous de 5-6 en hiver et atteint 15 au solstice d’été (96).

Les informations sur l’index U.V. sont retrouvées dans la « météo solaire » en été sur certaines chaînes et dans certains journaux, accompagnées le plus souvent de conseils de protection pratiques. Ces informations sont aussi disponibles sur minitel : « 3615 sécurité solaire » ou sur Internet : <http://www.club-internet.fr/sécurité-solaire/>. Ce serveur assure

également des réponses aux questions concernant le risque phototoxique de certains médicaments et les manifestations cutanées anormales lors d'expositions solaires (5).

La connaissance de la photoclimatologie permet d'éviter les situations solaires à risques. Il faut savoir en tant qu'officinal, orienter l'attention des personnes à risque sur l'utilisation de ces sources d'informations.

3.3.3 Prendre conscience de la fragilité de chacun face à l'irradiation

Si l'exposition solaire est en générale bienfaitrice pour le bien-être du sujet, elle est également agressive pour les structures cutanées.

Il est important que les patients connaissent leur phototype (tableau 14) ainsi que leur sensibilité à la lumière, pour leur permettre d'être plus vigilants face aux expositions et d'adapter leur photoprotection. Un phototype clair synthétisant des phaeomélanines ne développera jamais de bronzage photoprotecteur. Il faut pratiquer des expositions d'autant plus progressives que le phototype est clair (53).

phototype	carnation	Erythème actinique	pigmentation
1	Blanche	toujours	Nulle
2	Claire	Toujours	Faible
3	Claire	Souvent	Modérée
4	Mate	Fréquent	Forte
5	Foncée	Rare	Très forte
6	noire	Très rare	noire

Tableau 14 : classification des phototypes (53)

3.4 Le choix du photoprotecteur

Lors de la prescription d'un produit anti-solaire ou d'un conseil donné par un membre de l'équipe officinal, certains points sont à prendre en considération :

Le phototype, l'âge, l'indication, la région à protéger, pour choisir le photoprotecteur avec un indice de protection adapté.

Face à un risque phototoxique, la prévention par les photoprotecteurs externes prend toute son importance. Par contre ce type de prévention s'avère non suffisant dans la prévention des photoallergies, la dose lumineuse nécessaire étant très faible.

De plus, dans le cadre des photosensibilisations, le choix du photoprotecteur doit tenir compte du spectre d'action de la molécule qui se situe souvent dans l'U.V.A.

Il est important de souligner aux patients que le but des antisolaires n'est pas d'augmenter le nombre total d'heures d'exposition, mais de permettre une exposition raisonnable, en contrôlant les risques (38).

3.4.1 Adapter en fonction de l'intensité ensoleillement

L'intensité de l'ensoleillement fera choisir un indice de protection d'autant plus élevé que le risque photoclimatologique sera plus élevé (cf. climatologie) (38).

3.4.2 Adapter les précautions à l'individu

a. En fonction de son phototype

Le phototype correspond à la photosensibilité de l'individu. Il faudra adapter l'indice de protection à la sensibilité de chacun (38).

Pour les premières expositions, l'indice du photoprotecteur sera d'autant plus élevé que le phototype sera clair

Au cours des expositions, l'indice pourra progressivement être abaissé en fonction de la pigmentation acquise par certains phototypes. En effet, après agression de la peau par les U.V., une photoprotection acquise se développe chez l'individu, d'une par grâce à un épaissement de l'épiderme permettant de multiplié par un facteur trois la photoprotection de l'individu, et,

d'autre part grâce à une augmentation de la quantité de mélanines permettant d'augmenter la photoprotection initiale par un facteur 0 à 3 selon le phototype (5).

Mais on aura toujours intérêt quel que soit le phototype à conserver un indice assez élevé. Devant tout risque de réaction de photosensibilisation, on ne tiendra compte ni de la photoprotection innée ni de la photoprotection acquise, la protection solaire restera maximale.

b. En fonction de la région cutanée à protégée

Afin de prévenir les atteintes des zones les plus photoexposées, le visage, le cou, le dos des mains et le décolleté constamment exposés doivent être protégés (38) :

- quotidiennement d'avril à septembre avec des indices élevés,
- pendant les activités de loisirs en plein air.

Dans ces zones surexposées, la photoprotection U.V.A prend tout son intérêt.

Le reste du corps n'étant habituellement découvert que pendant les vacances, celui-ci requiert essentiellement chez un sujet sain, une photoprotection contre les U.V.B responsables du coup de soleil. Par contre chez le sujet photosensible ou ayant un traitement à risque, la photoprotection dans l'U.V.B devra toujours être associée à une bonne protection vis-à-vis des U.V.A, responsables de la majorité des photosensibilisations.

c. En fonction de la sensibilité individuelle

Selon la sensibilité cutanée du sujet, on sera amené à conseiller différentes formulations de crèmes solaires; par exemple, en cas d'antécédent d'allergie à un produit solaire on conseillera un écran physique, plus sécurisant qu'un filtre chimique. Chez les sujets photosensibles, on conseillera d'avantage les écrans minéraux plus photoprotecteurs ou un photoprotecteur majeur associant filtres chimique et minéral.

d. En fonction de la forme galénique

En fonction du site d'application, on choisira une forme galénique qui permettra une utilisation aisée et une durée d'action optimale (5). Ces critères sont essentiels dans le conseil pour un produit d'utilisation quotidienne dont l'emploi constitue déjà une astreinte pour le patient.

➤ **Les émulsions**

Elles existent sous forme de crèmes et de laits. Les crèmes seront plutôt destinées aux petites surfaces comme le visage et les laits, plus facile à appliquer (du fait de leur faible viscosité), seront préférés pour le reste du corps.

Elles sont très utilisées car elles permettent d’associer entre eux des filtres lipophiles et hydrophiles, et des filtres organiques et minéraux. Elles peuvent ainsi optimiser l’efficacité des filtres. Elles permettent ainsi une bonne protection et seront indiquées chez la personne photosensible ou présentant un risque de photosensibilisation.

- *Les émulsions huile dans eau (H/E)* favorisent une bonne facilité d’application mais s’éliminent rapidement avec l’eau et la sueur, leur application devra donc est renouvelée fréquemment.

- *Les émulsions eau dans huiles (E/H)* assurent une meilleure rémanence. On les conseillera pour les peaux sèches.

➤ **Les gels**

Comportant peu de phase grasse, l’incorporation de certains filtres lipophiles nécessitent alors une solubilisation dans l’alcool, pouvant être responsable de tiraillement lors de l’application. Ils sont peu stables à l’eau, leur application devra donc être renouvelée fréquemment. On les conseillera pour les peaux grasses pour la protection du visage et corps, mais ne seront pas indiqués dans la prévention du risque de photosensibilisation.

➤ **Les huiles et gels gras**

Ils sont d’application facile et résistent bien à l’eau, mais ils ont un faible pouvoir photoprotecteur. Du fait de leur très faible protection vis-à-vis du rayonnement solaire, ils seront à proscrire dans un cas de photosensibilisation.

➤ **Les sticks**

Ils ne comportent qu’une phase grasse solide donc sont très rémanents mais difficile à appliquer. On les utilisera donc pour des zones cutanées limitées comme les lèvres, le nez, les pommettes et les cicatrices. Ils sont très photoprotecteurs car ils contiennent une forte proportion d’écran physique..

3.4.3 Rappel des modalités d'utilisation

Pour une protection optimale, il est important de rappeler quelques règles d'utilisation des topiques photoprotecteurs (33).

- Appliquer le produits 30 minutes avant de s'exposer.

Pour que le produit se fixe aux protéines de la peau et soit ainsi plus stable, il faut respecter ce délai. Les risques de brûlures sont plus grand s'il est appliqué immédiatement avant l'exposition, car l'effet protecteur optimal n'est obtenu qu'après 30 minutes (23).

- *Bien répartir le produit sur le corps en quantité suffisante et de la façon la plus homogène possible* en insistant sur les zones à plus haut risque: visage, dos, bras, mains, sans oublier la nuque et les oreilles.

Pour que la protection soit équivalente à celle indiquée sur le flacon, il faut appliquer 2mg/cm² soit environ 30 ml pour couvrir tout le corps d'un adulte de taille moyenne. Or en moyenne les utilisateurs n'appliquent que 0,5 à 1,3 mg/cm² de crème solaire (soit 7,5 à 19,5 ml) (23).

- Appliquer le produit sur une peau bien sèche
- Appliquer le produit toutes les 2 heures et après chaque baignade ou douche, et s'il y a eu transpiration abondante (s'assurer que le produit est résistant à l'eau en cas de baignades)

La sudation et l'immersion dans l'eau diminuent la photoprotection et ce même si le produit est dit «résistant à l'eau».

- *Eviter de réutiliser un tube de crème ouvert l'année précédente*, les actifs ayant pu être dégradé en fonction des conditions de conservations.

3.4.4 Choix de l'indice

a. Chez le sujet adulte non photosensible

Chez le sujet sain, on choisira un produit associant filtres et écrans et qui protège de manière quasi équivalente contre l'U.V.A et l'U.V.B. On recommandera pour tous un FPS d'au moins 15 (23).

- Au début de l'exposition (53) :

Le choix d'un photoprotecteur externe de FPS 15-30 (protection extrême) paraît présenter le meilleur équilibre entre une bonne photoprotection et l'absence de surexposition dans l'U.V.A, visible et I.R., par excès d'absorption ou de réflexion des U.V.B.

- Après quelques jours d'exposition (53) :

- Phototype mat: ils développent un hâle photoprotecteur, grâce à la synthèse d'eumélanines. On pourra diminuer le FPS de 50%

- Phototype clair : Il existe une synthèse prédominante de phaeomélanines devant conduire à garder le même FPS.

- Chez le sujet prenant un traitement à risque :

On conseillera pendant toute l'exposition un écran solaire de protection maximale (tableau) couvrant aussi bien les U.V.A et les U.V.B, le spectre d'action étant souvent dans l'UVA. Le hâle photoprotecteur n'offrant pas de sécurité face au risque de photosensibilisation et la dose de lumière nécessaire au déclenchement de la réaction étant très faible, le FPS ne sera pas diminué

Les photoprotecteurs de FPS mineurs (protection faible) ne devrait pas être conseillés : du fait d'une application en quantité insuffisante, la photoprotection obtenue risque d'être négligeable.

Pour certaines activités comme le bateau ou la haute montagne et dans des conditions d'ensoleillement extrême (index U.V. 9-10), les crèmes ne suffisent pas, il est nécessaire d'associer la photoprotection vestimentaire.

Les écrans d'indice 60 sont parfaitement justifié lorsqu'il existe un facteur de risque ou des conditions extrêmes : au bord de la mer, à la neige, en bateau.

b. La photoprotection externe des porteurs de photosensibilisations

La prévention des photodermatoses est une indication revendiquée par de nombreux produits de «protection extrême». Les produits utilisés contiennent des filtres organiques, biens tolérés et des écrans minéraux (mica-titane), les premiers permettant de couvrir spécifiquement le spectre U.V.A le plus souvent responsable des photodermatoses. On obtient ainsi des IP U.V.A et U.V.B extrêmement élevés (38).

La quantité de rayonnement U.V. capables d'induire des réactions anormales est minime. Il est donc conseillé d'utiliser des photoprotecteurs de très haute protection ou de protection maximale.

Pour les personnes présentant des facteurs de risques supplémentaires comme la prise de médicament photosensibilisant, une protection FPS 30 minimum doit être conseillée.

Les FPS 60 et plus, sont généralement réservés aux personnes allergiques aux rayons U.V. ou aux personnes devant s'exposer aux rayonnements U.V. bien qu'elles aient déjà manifesté une réaction phototoxique ou photoallergique à un médicament mais dont la prise ne peut être cesser (23).

Les crèmes et laits Photoderm max® SPF 100 (Bioderma), Crème écran extrême® 60B-60A (Avène), Photoscreen® 60 (Ducray), Anthélios XL® SPF 60 (La Roche Posay)...seront adaptés au risque de photosensibilisation (tableau 15).

Cependant, la photoprotection externe ne suffit pas à elle seule à prévenir les photodermatoses et s'avère insuffisante chez le sujet photosensible. Les précautions habituelles telles que la photoprotection vestimentaire, chapeau, lunettes, l'éviction des expositions (surtout entre 12 et 16 heures) sont indispensables.

Ce sont les patients sous traitement à long terme qui sont le plus concernés, l'éviction complète étant plus facile à réaliser lors de traitement court (antibiotiques).

3.5 Rappel de quelques commandements dans l'exposition et mises en gardes

Dans le contexte à risque des traitements avec des médicaments potentiellement photosensibilisants, il est important de donner des conseils visant à réduire les expositions au soleil lorsque l'intensité du rayonnement est maximale, soit entre 12h et 16 h en France. Il faut éviter les expositions lors de ces heures qui sont les plus agressives, et conseiller le port de vêtements appropriés, de lunettes et de chapeau (19). Cependant, il faut également être vigilant lors d'exposition en fin d'après-midi où le spectre solaire est proportionnellement beaucoup plus riche en U.V.A. En cas de dermite actinique chronique, cette tranche horaire sera étendue entre 10h et 18h, la dose de lumière nécessaire étant infime.

L'intensité solaire favorisant la survenue des réactions de photosensibilisation, la prévention est particulièrement importante dans certaines situations, notamment en période estivale ou lors de voyage en pays tropicaux.

Il faut avertir les patients de certaines situations à risques et leur conseiller de porter une vigilance particulière :

a. Lors de transport en voiture :

En effet, les vitres n'arrêtent pas de la même façon les U.V.B et les U.V.A. Un pare-brise d'automobile arrête 90% des U.V.B mais n'arrête que 30% des U.V.A. Il est donc conseillé de fermer ses vitres pour empêcher les U.V.B de pénétrer, sans oublier le risque existant du fait de la pénétration des U.V.A.(5). On conseillera donc un produit solaire actif dans l'U.V.A. : Photoscreen 60 (Ducray), crème écran extrême 60B-60A (Avène)...

b. Lors d'activités professionnelles :

Un individu travaillant à l'extérieur reçoit des doses d'U.V. dix fois plus élevées (25%) qu'un individu travaillant à l'abri (3%) (5). Il faudra donc orienter les personnes ayant une activité extérieure : marins, agriculteurs, métiers du bâtiment et des travaux publics, entretien des espaces verts, vers une protection efficace. La protection vestimentaire est indispensable et doit si possible contenir le port d'un chapeau et doit être complétée pour les zones non protégées par l'utilisation de produits solaires ayant une résistance à l'eau et à la sudation. On conseillera des photoprotecteurs à large spectre sous forme de stick pour les petites surfaces comme les lèvres,

le nez (Roc Minésol haute protection : stick labial FPS 20...), et des crèmes de protection maximale pour le visage et avant bras (Anthélios XL 60+ : crème ou lait écran intolérance solaire, Photoderm max : extrême protection IP>75,...)

c. Lorsque le ciel est voilé :

Les nuages d'altitude donnent en effet une fausse impression de sécurité car ils réduisent fortement l'intensité lumineuse sans réduire significativement l'intensité des U.V. (96).

d. Lors de vacances à la mer ou d'activités nautiques :

Il est important de se méfier de la réflexion des U.V. sur le sable qui peut atteindre 40%. Cette réflexion explique que l'utilisation d'un parasol sur une plage ne constitue pas une protection totale. Il faut avoir recours en plus à la photoprotection vestimentaire et à celle par les topiques photoprotecteurs.

Il ne faut pas oublier que 40% des U.V. pénètrent l'eau à une profondeur de 50 cm, si bien que lors de nages prolongées, les baigneurs peuvent prendre des coups de soleil d'autant que le rafraîchissement provoqué par l'immersion inhibe le signal calorique. Il sera important de bien se sécher après une baignade car la peau humide est plus perméable aux U.V. et de réappliquer de la crème après chaque bain même si elle est «résistante à l'eau».

En bateau, l'écume de mer, le sillage du bateau, les voiles réfléchissent de grandes quantités d'U.V. (60%). De plus le vent et les embruns apportent une sensation de sécurité en diminuant la sensation calorique. Il est donc recommandé d'être vigilant, de ne surtout pas négliger la photoprotection vestimentaire et d'appliquer de forts indices régulièrement sur les zones photoexposées (97).

Pour toutes ses activités on conseillera des produits avec une bonne rémanence et une photoprotection maximale, entre autre dans un contexte de prise médicamenteuse à risque. Cependant le frottement (sable), la sudation, l'immersion dans l'eau diminuent la protection même si le topique photoprotecteur est dit résistant (23). La réapplication toutes les deux heures et après chaque baignade est donc indispensable.

e. Lors de vacances à la montagne :

Il faut tenir compte de l'augmentation de l'intensité des rayonnements U.V. avec l'altitude. En effet, la quantité d'U.V. augmente de 4% tous les 300m. Ainsi, à 3000 m elle est supérieure de 40 % par rapport à celle au niveau de la mer.

Lors de vacances au ski, la réverbération des rayons sur la neige peut augmenter très fortement les quantités d'U.V. reçues. La neige fraîche peut réfléchir 90 % des U.V. qu'elle reçoit.

Il sera donc conseillé, dans un contexte de prise médicamenteuse à risque de prendre des produits solaires ayant une bonne tenue sur la peau (substantivité et rémanence) du fait des variations thermiques, de la sudation lors de randonnées ou de ski et surtout de ne pas négliger la protection vestimentaire (5). Il sera important de réaliser des applications fréquentes et ne pas oublier le port de lunettes de soleil. On choisira pour l'efficacité, plutôt une crème qu'un spray ou qu'un lait, la texture plus épaisse de la crème permettant d'appliquer plus de produits. On n'hésitera pas à utiliser des sticks pour les lèvres et les zones les plus exposées (nez, oreille) (97).

f. Lors d'activités sportives, ludiques en plein air :

Il sera important de conseiller une photoprotection vestimentaire et un photoprotecteur de protection maximale lors de diverses activités de plein air : jardinage, pêche, sport.

g. Lors de voyages à l'étranger :

Les conseils seront adaptés en fonction du lieu de séjour

Il est recommandé de s'assurer de la position du soleil au zénith par rapport à l'heure légale du lieu de séjour. L'intensité du rayonnement étant maximale entre 10 et 14 Heure solaire.

Des baisses significatives de l'épaisseur de la couche d'ozone sont à noter dans certaines régions tempérées (Canada, Europe du nord, Nouvelle Zélande...) laissant craindre une augmentation des U.V. reçus au sol (96).

De plus il faut rappeler que l'intensité des U.V.B est croissante à mesure que l'on se rapproche de l'équateur. Ainsi, l'efficacité « brûlante » des U.V. est multipliée par 5 lorsque l'on passe de l'Europe du nord aux Tropiques.

Dans les pays tropicaux, le taux d'humidité élevé et les fortes températures entraînent une hypersudation. Il sera donc conseiller d'augmenter la fréquence d'application des photoprotecteurs et d'utiliser des produits avec une très bonne rémanence.

154	Laboratoires	Produits	Protection	Actifs photoprotecteurs	
	AVENE	> Gamme orange au MPI-SORB : Ultra haute protection 60 : - crème peaux sèches - lait - émulsions peaux normales à mixtes - spray Très haute protection 40 : - stick	60B, 60A 40B, 40A	MPI-SORB : - Ecrans minéraux brevetés : dioxyde de titane (8%), oxyde de zinc (2,5%) - Complexe Tinosorb M+S	- Peaux hyperse - Favorise la p - Diminution d - Exposition à t pays tropicau
		> Gamme blanche 100% minérale Peaux intolérantes, peaux fragiles de l'enfant. Très haute protection 50 : - crème - crème zones sensibles	50B, 15A	- Ecrans minéraux brevetés ultrafins	- Peaux allerg - Allergies au - Protection d (lèvres, nez,
	BIODERMA	Photoderm max : - lait - fluide - crème	SPF 100 IP UVA 30 (PPD)	- Tinosorb M - Butylméthoxy-dibenzoylméthane - Benzylidène camphre - Octyltriazone	- Photoprotect - Photoprotect d' exposition - Photosensib
	DUCRAY	Photosreen SPF 60 protection extrême: - crème - lait	SPF 60	Crème : - Cinnamate 10% - Tinosorb M 6% - Tinosorb S 2% - Octocrylène 1% Lait: - Cinnamate 10% - Tinosorb M 8% - Octocrylène 1% - Dioxyne de titane 3%	- Peaux intolé - Peaux hyper - Photosensib

Tableau 15 : écrans solaires à conseiller en cas de photosensibilisation (99)

Laboratoires	Produits	Protection	Actifs photoprotecteurs	
EUCERIN	Crème solaire protection extrême SPF60	IP 60	- Tinosorb S - Dioxyde de titane - Acide phénylbenzimidazole sulfonique - Diéthylhexylbutamido Triazone - Ethylhexyl Triazone - Ethylhexyl Methoxycinnamate	- Peaux in - Troubles - Lucite e - <i>Photosen</i> - Masque - Ensoleil
ROC	Minesol crème IP60	IP 60	- Ethylhexyl Methoxycinnamate - Méthylbenzylidène camphre - Tinosorb M - Dioxyde de titane - Tinosorb M + S	- Photopro - Intolérar
ROCHE- POSAY	Anthelios XL IP60+ : - crème - lait	SPF 60 UVA IPD 80, PPD 28	- Octocrylène - Dioxyde titane - Butylméthoxy-dibenzoylméthane (Parasol 1789) - Mexoryl XL - Mexoryl SX	- Protectio des peau - Allergie - <i>Photosen</i> - Protectio - Masque - Adapté
	Anthelios XL fluide extrême	SPF 60 UVA IPD 100 PPD 25	- Octocrylène - Dioxyde de titane - Butylméthoxy-dibenzoylméthane (Parasol 1789) - Mexoryl XL - Ethylhexyl triazone	
	Anthelios stick IP50	SPF 50 UVA 30	- Octocrylène - Dioxyde de titane - Parasol 1789 - Mexoryl XL + SX	- Protectio (nez, por
	Antherpos SPF 50	SPF 50 UVA 50 (IPD)	- Octocrylène - Dioxyde de titane - Parasol 1789 - Mexoryl SX	

Tableau 15 (suite) : écrans solaires à conseiller en cas de photosensibilisation (9)

Laboratoires	Produits	Protection	Actifs photoprotecteurs	
VICHY	Capital soleil : - lait écran extrême	IP 60 UVA 16	- Mexoryl SX - Mexoryl XL - Octocrylène - Parasol 1789 - Dioxyde de titane	- Protection
SVR	Crème peaux sensibles SVR 100B	SPF 100 IPD 110 PPD 40	- Tinosorb M - Dérivé du cinnamate - Dérivé du dibenzoyl méthane - Octyltriazone - Dérivé du benzylidène camphre - Dioxyde de titane - Oxyde de zinc	- Préventio - Préventio - Adapté au
	Lait peaux photosensibles 60B	SPF 60 IPD 60 PPD 25		
	Crème peaux intolérantes 50B	SPF 50 IPD 45 PPD 20	- Dioxyde de titane - Oxyde de zinc	
URIAGE	Crème protection extrême SPF 90	IP 90, IR	- Complexe organo-minéral: . dioxyde de titane . oxyde de zinc - Octylmethoxycinnamate	- Peaux all - Peaux int - Ensoleille - Traiteme
	Crème minérale SPF 60	IP 60, IR	- Dioxyde de titane - Oxyde de zinc	
	Stick extrême SPF 60			

Tableau 15 (suite) : écrans solaires à conseiller en cas de photosensibilisation (9

CONCLUSION

Les photosensibilisations médicamenteuses sont de plus en plus nombreuses, qu'elles soient de contact ou systémiques. Le risque de photosensibilisation par l'utilisation de topiques est souvent mieux connu et surtout mieux compris par les patients que celui induit par des molécules systémiques. Les patients n'associent en effet pas l'idée d'une prise *per os* et d'une photoréaction cutanée. La connaissance des agents systémiques incriminés et l'information au patient est alors indispensable.

La fréquence des accidents de photosensibilisation ne cesse de croître. Certaines molécules sont connues comme ayant un pouvoir photosensibilisant important, alors que certaines ne sont que rarement incriminées. Cependant, on peut craindre une sous-estimation du nombre d'accidents. De nombreux cas de photosensibilisations ne sont sûrement pas rapportés, échappant au diagnostic. En effet, la reconnaissance d'une photosensibilisation médicamenteuse peut être ignorée, surtout en période estivale, la réaction étant souvent attribuée à un banal coup de soleil, objet d'un simple conseil officinal. Ainsi, toute réaction cutanée excessive en regard de l'exposition solaire rapportée, devrait conduire à la recherche d'une prise médicamenteuse (par un interrogatoire à l'officine et au cabinet médical) et à sa notification au réseau de pharmacovigilance.

Le grand nombre et la diversité des molécules photosensibilisantes systémiques (phototoxiques ou photoallergiques), dont l'utilisation échappe parfois à tout contrôle médical (automédication, usage détourné) ainsi que l'existence de réactions croisées, multiplient les risques. Pour lutter contre les réactions de photosensibilisation, la prévention reste essentielle. Ainsi, il faudrait dans la mesure du possible éviter la prescription des médicaments connus pour leur potentiel photosensibilisant en cas d'exposition solaire prévisible. Or si certains traitements peuvent être arrêtés ou substitués, d'autres ne le peuvent pas.

Le rôle du pharmacien sera avant tout préventif. Lors de la délivrance d'un médicament, il devra informer et mettre en garde le malade si un phénomène de photosensibilisation est à craindre. Le pharmacien devra mettre l'accent sur la nécessité de ne pas s'exposer lors d'un tel traitement ou chez une personne déjà photosensible, rappeler au patient quelques règles simples contribuant à limiter les risques. Il lui faudra bien dissocier la notion de surexposition de celle d'une exposition inhabituelle mais suffisante pour induire des accidents de photosensibilisation. L'intensité de l'exposition solaire favorisant la survenue des réactions de photosensibilisation, la

bonne connaissance du niveau d'exposition solaire et des situations à risques est essentielle. La mode du bronzage, le style de vie actuel (loisirs, voyages en pays tropicaux) rendent d'autant plus important ces mises en garde.

La prévention consiste à recommander l'éviction solaire ou à éviter toute exposition par une photoprotection efficace (mise à l'ombre et port de vêtements couvrants). Le pharmacien devra également orienter vers l'utilisation d'un topique photoprotecteur de « protection majeure » couvrant les U.V.B et les U.V.A, en rappelant les modalités d'application afin de garantir la bonne efficacité de la protection. Cependant, les photoprotecteurs externes, même d'indice de protection élevé et appliqué correctement, ne doivent pas dispenser des moyens de photoprotection vestimentaire, offrant une meilleure sécurité. Ces moyens de photoprotection sont facilement mis en application lors de traitement court, mais deviennent contraignant lors d'un traitement au long cours

Cependant, si la prévention peut facilement être appréhendée pour des médicaments ayant un pouvoir photosensibilisant connu, celle-ci est beaucoup plus difficile dans un contexte de polymédication, d'automédication ou de conditions d'exposition variées.

LEXIQUE

Bulle : Soulèvement épidermique circonscrit et de grande taille rempli d'un liquide séreux ou hémorragique.

Caroténoïde : Se dit de substances contenant du carotène.

COLIPA : Association européenne regroupant les fabricants et les importateurs de produits cosmétiques.

Collagène : Protéine (scléroprotéine) la plus abondante du corps humain, responsable de la cohésion des tissus. Le collagène est un constituant majeur du tissu conjonctif dont il assure la résistance mécanique.

Conjonctif (tissu) : Tissu de connexion dérivé du mésenchyme. Il comprend une substance fondamentale, des fibres et des cellules.

Cytokine : Protéine sécrétée par une cellule et allant se fixer sur une autre cellule pour y déclencher divers phénomènes tels la division ou la différenciation ; par exemple les lymphokines, les monokines, les interleukines.

Dyskératose : Nom donné à différents troubles de la kératinisation des téguments cutanés ou muqueux. Les dyskératoses se rencontrent dans deux types d'affections, héréditaires ou acquises. Les affections acquises sont précancéreuses, cancéreuses, virales ou dues à l'exposition solaire (lucite phototoxique).

Eczéma : Lésion cutanée caractérisée par un placard rouge vif, prurigineux, légèrement surélevé, sur lequel apparaissent rapidement des groupe de petites vésicules transparentes qui crèvent vite, laissant suinter une sérosité qui empêche le linge. Cet écoulement, issu des puits de Devergie, dure plus ou moins longtemps, pendant qu'apparaissent de nouvelles poussées. Il aboutit à la formation de croûtes, qui précède la réparation des lésions.

Elastine :	Une des scléroprotéines du tissu conjonctif.
Elastose :	Altération du tissu élastique du derme.
Emollient :	Qui relâche et ramollit les tissus enflammés.
Ephélide :	Nom donné à de petites taches brunes observées sur les parties découvertes de la peau et dues à l'action du soleil et de l'air. Les éphélides, couramment appelés « tâches de rousseurs », siègent surtout sur le nez et les joues d'individus à peaux claires (phototype 1 et 2). Elles se multiplient en été et diminuent durant l'hiver. On les considère comme le résultat d'une hyperstimulation des mélanocytes par les U.V..
Epithélioma :	Tumeur maligne formée par la prolifération désordonnée d'un épithélium, le tissu néoformé n'ayant pas tendance à reproduire un organe défini (glande). Cette tumeur présente de nombreuses variétés, suivant le type d'épithélium reproduit (spinocellulaire, basocellulaire, cylindrique ou glandulaire), et suivant la disposition des cellules (lobulé, tubulé, perlé).
Epithélium :	Tissu de recouvrement de la surface et des cavités internes de l'organisme.
Erysipèle :	Inflammation aiguë des téguments caractérisée par un placard (la plaque érysipélateuse) rouge, surélevée, limitée par un bourrelet, siégeant le plus souvent à la face ; elle s'accompagne de signes généraux sévères. Elle traduit une réaction de l'organisme au streptocoque hémolytique.
Erythème :	Nom générique d'une série d'affections cutanées qui ont pour caractère clinique commun une rougeur plus ou moins intense des téguments disparaissant par la pression.
Excipient :	Véhicule d'un médicament ; substance à laquelle on incorpore les principes actifs pour les rendre plus facilement absorbables.

Exocytose :	Présence, dans les lésions épidermiques de l'eczéma (spongiose et vésicules), de cellules mononucléées, lymphocytes et histiocytes, issues du derme ; elle accompagne l'exosérose.
Exosérose :	Envahissement de l'épiderme par des liquides séreux. Une exosérose s'observe au cours de l'eczéma, avec production de liquide qui dissocie d'abord les cellules de l'épiderme (spongiose), puis forme des vésicules et s'écoule au dehors par rupture de celles-ci.
Fibroblaste :	Cellules fusiformes provenant des cellules conjonctives en voie de prolifération.
Granulome annulaire :	Dermatose bénigne caractérisée par les élevures ou tubercules rose pâle, indolores, groupées en anneaux. Considérée autrefois comme une tuberculide, cette maladie paraît être d'origine allergique.
Hyperkératose :	Nom donné au groupe des dermatoses caractérisées par une hyperplasie de la couche cornée de l'épiderme (ichtyose, kératodermie, porokératose, verrue).
Kératine :	Scléroprotéine présentes dans les phanères.
Kératinisation :	Transformation des couches superficielles de la peau ou d'une muqueuse qui s'infiltrant de kératine.
Kératinocytes :	Toute cellule de l'épiderme, de l'assise basale aux couches les plus superficielles, qui évolue vers la maturation kératosique.
Langerhans (cellule) :	Cellule des couches moyennes de l'épiderme munie de prolongement dendritiques et qui, pour certains , dériverait des mélanocytes. Pour d'autres, la cellule de Langerhans serait une variété de macrophage dont le rôle dans les réactions immunologiques serait plus important que son action phagocytaire.

Lichen plan : Dermatoses d'évolution chronique, caractérisée par des papules polygonales de couleur violine, aplaties et brillantes, isolées ou groupées en plaques d'étendue variables et parcourues de fins réseaux blanchâtres. Ces lésions sont plus ou moins prurigineuses et apparaissent symétriquement à la face antérieure des poignets, sur le dos des mains et des avant-bras, parfois dans le dos et sur les chevilles. Le lichen plan peut atteindre le cuir chevelu, les ongles et les muqueuses (muqueuse buccale).

Lichénoïde : Qui ressemble au lichen.

Lucite polymorphe : Affections déclenchées par l'exposition de la peau au soleil, elles peuvent revêtir différents aspects cliniques.

Lupus : Terme générique désignant toute éruption sur le visage siégeant symétriquement sur les ailes du nez et les joues.

Lupus érythémateux chronique : Dermatose caractérisée par une plaque limitée rouge, légèrement infiltrée, plus ou moins squameuse et s'atrophiant au centre. Elle siège sur les régions découvertes : nez, joues (vespertilio), oreilles, cuir chevelu, mains et sur la muqueuse buccale. C'est une affection tenace, récidivante, généralement bénigne ; son évolution vers le lupus érythémateux disséminé est rare. Sa nature est inconnue.

Lupus érythémateux disséminé : Affection caractérisé par une éruption de placards érythémateux violacés, finement squameux, siégeant au visage (vespertilio) et aux mains, par des arthralgies, une fièvre, une asthénie et un amaigrissement. Des localisations viscérales multiples, surtout rénales, cardiaques, nerveuses, pleuro-pulmonaire montrent bien qu'il s'agit d'une maladie générale. C'est une maladie inflammatoire d'origine auto-immune, dont l'évolution est fatale en quelques mois ou quelques années. La thérapeutique par les corticoïdes ou les immunosuppresseurs a amélioré son pronostic. *Syn. Lupus érythémateux systémique, maladie lupique.*

Lymphocyte :	Cellule du système immunitaire, responsable des réactions de défense de l'organisme. Les lymphocytes appartiennent à la famille des leucocytes (globules blancs). Leur diamètre varie de 9 à 15 µm (grand lymphocyte) et de 6 à 9 µm (petit lymphocyte). Leur noyau, foncé, ovale, est entouré d'une étroite couronne de cytoplasme hyalin, basophile, pâle, riche en ribosome. Il existe plusieurs types de lymphocytes, définis à la fois par leurs fonctions et leurs marqueurs membranaires. Les lymphocytes B sont responsable de la réponse immunitaire humorale, les lymphocytes T de la réponse immunitaire de type cellulaire.
Lysosome :	Particule présente dans le cytoplasme des cellules, entourée d'une membrane lipoprotéique et contenant des enzymes variées du type hydrolases, la lysozyme et d'autres agents bactéricides protéiques. Ces substances digèrent les déchets du métabolisme cellulaire, et si possible les corps étrangers tels les bactéries. Les lysosomes sont les agents de la défense cellulaire et de la phagocytose : les granulations des leucocytes polynucléaires neutrophiles et des macrophages sont des lysosomes.
Macrophage :	Grande cellule (phagocyte) ayant la propriété d'englober et de détruire les corps étrangers (cellules altérées, microbes). Le noyau unique est plus ou moins arrondi ; le cytoplasme, bleuté, contient des grains azurophiles et de très nombreuses particules étrangères ingérées. On les rencontrent dans tous les tissus, en particulier le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques, les muqueuses ; en fonction de leur localisation, ils sont connus sous différentes appellations (histiocytes dans le tissu conjonctif, cellule de Küppfer dans le foie, etc.). Ils sont très nombreux dans les lésions inflammatoires. Ils interviennent dans les mécanismes immunitaires.
Macule :	Lésion élémentaire de la peau consistant en une tache rouge de dimensions variables, ne faisant pas de saillie notable à la surface des téguments et qui disparaît momentanément par la pression du doigt.

Mélanine :	Nom donné aux différentes variétés de pigments de couleurs foncée, allant du noir au brun roussâtre, se trouvant à l'état normal en différents points de l'organisme (choroïdes, peau où ils augmentent sous l'influence des rayons ultraviolets, etc.) et à l'état pathologique dans différentes tumeurs dites mélaniques. La mélanine est essentiellement constituée par une substance aminosoufrée.
Mélanocyte :	Cellule de forme étoilée dérivée de la crête neurale, spécialisée dans la synthèse du pigment mélanique et siégeant dans l'épiderme, le derme et la région sacrée (tache mongolique), la rétine, la choroïde et les méninges.
Mélanodermie :	Coloration foncée de la peau due à l'infiltration de pigment dans la couche profonde de l'épiderme. Il s'agit le plus souvent d'une abondance pathologique du pigment cutané normal, la mélanine.
Mélanome :	Néoplasme développé au dépens des cellules du système pigmentaire.
Mélanosome :	Organite cytoplasmique synthétisé par le mélanocyte dans lequel la mélanisation est complète et l'activité thyrosinase nulle, et qui représente l'aboutissement des différentes étapes de la biosynthèse de la mélanine.
Œdème :	Infiltration séreuse de divers tissus et en particulier du tissu conjonctif du revêtement cutané ou muqueux. Au niveau de la peau, l'œdème se révèle par un gonflement indolore et sans rougeur, qui garde quelque temps l'empreinte du doigt (godet).
Papule :	Lésion élémentaire de la peau, caractérisée par une élévation solide, de forme variable (conique, hémisphérique, à facettes), d'une taille inférieure à 1 centimètre, de couleur rose, rouge, ou plus rarement brune, formée par une infiltration de la couche superficielle du derme.

Pellagre :	Maladie due à un déséquilibre nutritionnel particulier qui abouti en une carence en acide nicotinique (vitamine PP ou antipellagreuse) apportée, absorbée ou utilisée de manière insuffisante. Elle est endémique dans les régions où l'alimentation est riche en maïs et pauvre en protéines animales (acides aminés, tryptophane en particulier) ; il semble qu'à côté de la carence en vitamine PP, il en existe d'autre en diverses vitamines du groupe B elle est caractérisée cliniquement par un érythème siégeant sur les parties découvertes (cou, face, dos des mains), des troubles digestifs (langue rouge, aphtes, diarrhée), souvent des troubles mentaux, de la porphyrinurie et elle peut évoluer vers la cachexie et la mort. Elle guérit rapidement par l'administration de vitamine PP et par un régime équilibré.
Péricyte :	Cellules formant la tunique externe du capillaire ou périthélium.
Phlyctène :	Soulèvement de l'épiderme, rempli de sérosité transparente. Ce mot désigne à la fois la vésicule et la bulle.
Pityriasis versicolor :	Dermatose caractérisée par le développement de tâches jaunes ou fauves, légèrement squameuses, occupant de préférence le tronc et dues à la germination dans l'épiderme d'un champignon parasite, le <i>Microsporon furfur</i> .
Prurigo :	Nom générique donné à certaines affections de la peau, caractérisée par l'existence de papules assez volumineuses, recouvertes le plus souvent d'une croûte noirâtre due aux excoriations produites par le grattage.
Prurit :	Trouble fonctionnel des nerfs de la peau, produisant des démangeaisons et ne dépendant pas de lésions cutanées prémonitoires appréciables.
Psoriasis :	Affection de la peau caractérisée par l'apparition, en certains point d'élection (coudes, genoux, cuir chevelu, région sacrée) et parfois sur tout le corps, d'éléments arrondis, formés de squames sèches, brillantes et nacrées, s'enlevant aisément par le grattage (signe de la tâche de bougie) et laissant au-dessous d'elles une surface rouge, luisante et saignant facilement (signe de la rosée sanglante ou signe

	d'Auspitz).
PUVA-thérapie	Type de photochimiothérapie associant un photocatalyseur (par exemple psoralène) administré <i>per os</i> ou en applications locales et de rayons ultraviolets de type A délivrés en plusieurs séances. On l'utilise dans le traitement du psoriasis et de certaines autres affections dermatologiques.
Urticaire :	Eruption cutanée prurigineuse constituée de papule érythémateuses à centre blanc et à contours nets, identiques aux lésions créées par le contact des orties. C'est une manifestation d'hypersensibilité anaphylactique ou immédiate à l'égard de divers antigènes. On distingue les urticaires aiguës, liées le plus souvent à une intolérance alimentaire ou médicamenteuse ou bien aux piqûres d'insectes ; les urticaires chroniques, comprenant en outre les urticaires physiques (urticaires au froid, au chaud, urticaire solaire, etc.), les urticaires de contact avec divers produits chimiques, des urticaires génétiques, des urticaires de maladies de systèmes (vascularite urticarienne).
Vésicule :	Lésion élémentaire de la peau, consistant en un soulèvement circonscrit de l'épiderme contenant une sérosité transparente.
Vespertilio :	Variété de lupus érythémateux chronique qui se développe symétriquement sur les pommettes et la face dorsale du nez, donnant ainsi l'aspect d'une chauve-souris aux ailes déployées.

BIBLIOGRAPHIE

1. **AMBLARD P.**
Photodermatoses. Photoprotection.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pédiatrie, 4-115-A-10,2001, 10p..
2. **ANGEL T. A., STALKUP J.R., HSU S.**
Photodistributed blue-gray pigmentation of the skin associated with long-term imipramine use.
International Journal of Dermatology, 2002, 41 (6) : 327-329.
3. **AUBIN F.**
Les photosensibilisations médicamenteuses : aspects pharmacologiques des photosensibilisations médicamenteuses.
Nouv. Dermatol. , 2000, 19 : 140-143.
4. **AUBIN F., MANTEAUX A.**
Mécanismes de photoréaction des psoralènes.
Ann. Dermatol. Venereol., 1990, 177 : 931-936.
5. **AVRIL M.F. et coll.**
Soleil et peaux : bénéfices risques et prévention.
Paris : Ed Masson , 279 p..
6. **BEANI J-C**
Photodermatoses.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Dermatologie, 98-785-A-10, 2001, 24p..
7. **BEANI J-C, AMBLARD P.**
Eczémas liés à la lumière.
In : Les eczémas. Paris : Doin, 1992 : 81-103.
8. **BEANI J-C., BOURRAIN J-L**
Les photoallergies.
In : Doutre M-S.. Immuno-dermatologies. Ellipses, 1994, 129-144.
9. **BERNIER C., DRENO B.**
Minocycline.
Ann. Dermatol. Venereol, 2001, 128 (5) : 627-637.
10. **BJELLERUP M., LJUNGGREN B.**
Differences in phototoxic potency should be considered when tetracyclines are prescribed during summer time. A study on doxycycline and lymecycline in human volunteers, using an objective method for recording erythema.
Br. J. Dermatol., 1994, 130 (3) : 356-360.

11. **BONNETBLANC J.M.**
Les photosensibilisations médicamenteuses : annuaire des photosensibilisations médicamenteuses.
Nouv. Dermatol., 2000, 19 : 133-134.
12. **BORDAT P.**
Entretiens d'Avène 2003.
La photoprotection externe : du point de vue de la formulation.
Nouv. Dermatol., 2003, 22, n°6 cahier 1 : I-VI.
13. **BORRONI G., BRAGELLI V., BALDINI E., BORGHINIE E. et al.**
Flutamide induced pseudoporphyria.
Br. J. Dermatol., 1998, 138 : 711-712.
14. **BRAHAM C., PAQUET P., PITCHOT W., PIERARD-FRANCHIMONT C., PIERARD G.E.**
Réactions cutanées indésirables aux antidépresseurs.
Revue Médicale de Liège, 2003, 58 (1) : 22-24.
15. **BRAYE F. et coll.**
Extensive burns caused by the abusive use of photosensitizing agents.
J. Burn. Care Rehabil., 1997, 18 (4) : 321-325.
16. **BREIER F., FELDMANN R., PELZL M., GSCHNAIT F.**
Pseudoporphyria tarda induced by furosemide in a patient undergoing peritoneal dialysis.
Dermatology, 1998, 197 : 271-273.
17. **CESARINI J-P.**
La photoprotection vestimentaire.
Nouv. Dermatol., 2001, 20, suppl. 2 : 4-7.
18. **CESARINI J-P.**
Les indices de photoprotection : moyen d'évaluation.
Objectif Peau, 1997, 5 : 172-174.
19. **CESARINI J-P.**
Photobiologie. La photoprotection locale.
Objectif Peau, 1995, 435-438.
20. **CHATELAIN E., GABARD B.**
Photosensitization of Butyl methoxydibenzoylmethane (Avobenzone) and ethylhexyl methoxycinnamate by bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (Tinosorb S), a new UV broadband filter.
Photochemistry and photobiology, 2001, 74 (3), 401-406.
21. **CIRNE de CASTRO J.L., FREITAS J.P., MENEZES BRANDAO F., THEMIDO R.**
Sensitivity to thiomersal and photosensitivity to piroxicam.
Contact Dermatitis, 1991, 24 : 187-192.

22. **DIFFEY B.L.**
Sun protection with clothing.
Br. J. Dermatol., 2001, 144 : 449-451.
23. **DIONE A., LAMOUREUX J.**
Les filtres solaires.
Québec Pharmacie, vol 47, n°10, novembre-décembre 2000.
24. **Directive 2000/33/CE** de la commission du 25 avril 2000.
Journal officiel n°L 136 du 08/06/2000 p.0090.
25. **DUTARTRE H., MILPIED B., LITOUX P.**
Photosensibilisations médicamenteuses.
Thérapeutiques, 1995, 7 : 17-21.
26. **FALLET C.**
Bronzer sans danger.
Le Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, 1993, cahier pratique n°2034.
27. **FERGUSON J.**
Photosensitivity due to drugs.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 2002, 18 : 262-269.
28. **FORLOT P.**
Photosensitization chemically induced : mechanisms and clinical aspects.
In : Skin pharmacology and toxicology recent advances.
Galli L. 1990 : 211-228.
29. **GEORGET S., MANGIN A.**
Les photosensibilisations d'origine médicamenteuse.
Pharmacie Hospitalière Française, 1995, 112 : 109-116.
30. **GOULD J.W., MERCURIO M.G., ELMETS C.A.**
Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agent.
J. Am. Acad. Dermatol., 1995, 33 (4) : 551-576.
31. **HAMANADA H., MIZUTANI H., SHIMIZU M.**
Sparfloxacin-induced photosensitivity and the occurrence of lichenoid tissue reaction after prolonged exposure.
J. Am. Acad. Dermatol., 1998, 38 : 945-949.
32. **HARTH Y., RAPOPORT M.**
Photosensitivity associated with antipsychotics, antidepressants and anxiolytics.
Drug Safety, 1996, 14 (4) : 252-259.
33. **HERVE N.**
La protection solaire.
Le Moniteur des pharmacies et des Laboratoires, 1997, cahier pratique n°2216.

34. **HOLME S.A., PEARSE A.D., ANSTEY A.V.**
Chronic actinic dermatitis secondary to simvastatin.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 2002, 18 : 313-314.
35. **INALOZ H.S., KIRTAK N., HERKEN H., OZGOZTAZI O. AYNACIOGLU A.S.**
Citalopram induced photopigmentation.
J. Dermatol., 2001 28 : 742-745.
36. **JEANMOUGIN M.**
Photodermatologie et photoprotection.
Ed. Roche, 1983.
37. **JEANMOUGIN M.**
Peau et Soleil.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-060-A-10, 2000, 8p..
38. **JEANMOUGIN M.**
La photoprotection externe.
Rev. Prat., 1992, 42, 11 : 1369-1373.
39. **JEANMOUGIN M.**
La sparfloxacin : une nouvelle fluoroquinolone hautement photosensibilisante.
Nouv. Dermatol., 1996, 15 : 376-377.
40. **JEANMOUGIN M.**
Eruptions bulleuses induites par les photothérapies.
Ann. Dermatol. Venereol., 1995, 122 : 124-128.
41. **JOURNE F. et coll.**
Intérêts et résultats des photopatchs tests lors de l'exploration biologique.
Allergies et immunologies, 1997, vol. 24, 7 : 202.
42. **JOURNE F., MARGUERY M.C.**
La photoprotection. Principes et bases de la photoprotection.
Objectif Peau, 1997, 5 : 165-168.
43. **KAIDBEY K.H., KLIGMAN A.M.**
Identification of systemic phototoxic drugs by human intradermal assay.
J. Invest. Dermatol. ,1978, 70 : 272-274.
44. **KIMURA M., KAWADA A**
Photosensitivity induced by lomefloxacin with cross photosensitivity to ciprofloxacin and fleroxacin.
Contact dermatitis, 1998, 38 : 180.
45. **LACOUR J.P.**
Le soleil, les UV et la photoprotection naturelle de l'enfant.

Nouv. Dermatol., 2001,20, 299-302.

46. **LAYTON A.M., CUNLIFFE W.J.**
Photosensitive eruptions to doxycycline. A dose related phenomenon.
Br. J. Dermatol., 1992, 127 (suppl 40) : 31.
47. **LE BORGNE G., LEONARD F.**
Photosensibilité aux UVA induite par le perindopril (Coversyl) : 1^{er} cas rapporté.
Nouv. Dermatol., 1996, 15 : 378-380.
48. **LEENUTAPHONG V., MANUSKIATTI W.**
Fenofibrate-induced photosensitivity.
J. Am. Acad. Dermatol.,1996 ; 35 : 775-777.
49. **LEGENNE S., SIMMONIN M-L**
Le soleil et la peau.
Les cahiers de cosmétologie ROC. 1997.
50. **LEONARD F., LEROY D.**
Les photopatch tests sont-ils utiles dans l’exploration d’une photosensibilisation?
Nouv. Dermatol., 2001, 20 (suppl. 2) : 49-50.
51. **LEROY D . MEUNIER L., MICHEL M., PENVEN K., DOMPMARTIN A.**
Les pharmaciens sont-ils bien informés des risques de photosensibilisation médicamenteuse?
Nouv. Dermatol., 2003, 22 : 371-372.
52. **LOESCHE C., PODGLAJEN O., THOMAS P.**
Agents photosensibilisants exogènes.
Rev. Prat. (Paris), 1992, 42 (11) : 1359-1363.
53. **MANCIET JR.**
Les éléments de choix d’un photoprotecteur externe.
Bull. Esth. Dermatol. Cosmétol., 1997, 5, 4 : 140-147.
54. **MANCIET JR.**
Les indices de protection solaire.
Bull. Esth. Dermatol. Cosmétol., 1998, 6, 6 : 186-193.
55. **MANCIET JR.**
Quoi de neuf en photoprotection externe.
Réalités Thérapeutiques en Dermato-vénérologie, mai 2000, n°98 : 7-12.
56. **MARGUERY M.C.**
Photodermatoses médicamenteuses.
Rev. Prat., 2000, 50 : 1315-1319.
57. **MARGUERY M.C.**
La reaction photoallergique : mécanisme d’apparition et technique d’exploration.

Rev. Fr.Allergol.,1998, 38, 4 : 394-400.

- 58. MARGUERY M.C.**
Quand demander une exploration photobiologique?
Le Concours Médical, Formation, 2002,124 (22) : 1521-1527.
- 59. MARGUERY M.C.**
Exploration d'une photoallergie de contact.
Ann. Dermatol. Venereol., 1999, 126 : 280-284.
- 60. MARGUERY M.C.**
Photoprotection (interne et externe).
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Dermatologie, 3, 98-944-A-10-4, 2001 : 11p..
- 61. MARTINEZ L.J., SIF R.H., CHIGNELL C.F.**
Fluoroquinolone antimicrobials : Singlet oxygen, Superoxide and Phototoxicity.
Photochem. Photobiol., 1998, 67 (4) : 399-403.
- 62. MAZER J.M.**
Photosensibilités induites par les cyclines : mécanismes physiopathologiques.
Réalités thérapeutiques en Dermato- vénérologie,1995, 46 : 21-24.
- 63. MELISSOPOULOS A., LEVACHER C.**
La peau : structure et physiologie.
Paris : Ed Médicale Internationale, 1998.
- 64. METAYER I., BALAGUERIE X., COURVILLE P., LAUNAY P., JOLY P.**
Toxidermies photoinduites par l'hydroxychloroquine : 4 cas.
Ann. Dermatol. Venereol., 2001, 128 (6/7) : 729-731.
- 65. MEUNIER L.**
Actualités sur les photodermatoses : current issues in photodermatitis.
Thérapie, 2002, 57 (3) : 257.
- 66. MEYNADIER J., MEUNIER C.**
Peau et soleil.
Toulouse : Ed Privat,1999 (collection les classiques santé).
- 67. MOORE Douglas E.**
Drug-induced cutaneous photosensitivity : incidence, mechanism, prevention and management.
Drug Safety, 2002, 25 (5) : 345-372.
- 68. MOREAU A., LEROY D.**
Photosensibilisations médicamenteuses: Actualités.
Objectif Peau, 1995, 411-415.
- 69. NOCERA T.**

La photoprotection.
Objectif Peau, 1997, 5, 4p..

70. **OHSIMA A., SEO N., TAKIGAWA M., TOKURA Y.**
Formation of antigenic quinolone photoadducts on Langerhans cells initiates photoallergy to systemically administered quinolone in mice.
J. Invest. Dermatol., 2000, 114 (3) : 569-575.
71. **OLIVEIRA HS., GONCALO M., FIGUEIREDO A.C.**
Photosensitivity to lomefloxacin. A clinical and photobiological studie.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 2000, 16: 116-120.
72. **PAILLOUS N.**
Les photosensibilisations médicamenteuses : l’avis du photochimiste sur les nouvelles photosensibilisations.
Nouv. Dermatol., 2000, 19 : 135-139.
73. **POELMAN M.C.**
La photoprotection externe.
Ann. Dermatol. Venereol., 1986, 113 : 1259-1269.
74. **PRESCRIRE REDACTION**
Les photodermatoses dues aux médicaments : certains médicaments justifient des précautions systématiques.
La Revue Prescrire, 2000, 20 (205) : 283-290.
75. **PRESCRIRE REDACTION**
Zagam, profil bas.
La Revue Prescrire, 1996, 16 (163) : 455.
76. **PRESCRIRE REDACTION**
Phototoxicité due à la sparfloxacin.
La Revue Prescrire, 1995, 15 (156) : 751-752.
77. **RODRIGUEZ G., GRANADOS M.T., DE LA TORRE C., CRUCES M.J., PINEIRO G.**
Chronic actinic dermatitis due to simvastatin.
Contact Dermatitis, 1998, 38 : 294-295.
78. **ROELANDTS R.**
La photoprotection : les photoprotecteurs externes.
Objectif Peau, 1997, 5 : 172-174.
79. **RICHARD M.A., FISZENSON F., JREISSATI M., JEAN PASTOR M.J.**
Toxidermies aux antidépresseurs sérotoninergiques : 2 cas.
Ann. Dermatol. Venereol., 2001, 128 (6/7) : 759-761.
80. **SAMSOEN M.**

Journées nationales provinciales de dermatologie. Symposium Uriage.
La protection solaire : Pratiques sécuritaires.
Nouv. Dermatol., 2001, 20 : 264-268.

81. **SCHERSCHUN L., LEE M.W., LIM H.L**
Diltiazem-Associated Photodistributed Hyperpigmentation. A review of 4 cases.
Arch. Dermatol., 2001, 137 (2) : 179-182.
82. **SCHINDL A., TRAUTINGER F., PERNERSTORFER-SCHON H., KONNARIS C.**
Porphyria cutanea tarda induced by the used of pravastatine.
Arch. Dermatol., 1998, 134 : 1305-1306.
83. **SCHMIDT B.**
Photoprotecteur anti-UVA. Intérêt des filtres photostables.
Bull. Esth. Dermatol. Cosmétol., 1995, 3, 6 : 295-298.
84. **SCHMUTZ J.L.**
Vingt ans de photodermatologie.
Nouv. Dermatol., 2001, 20 : 477-480.
85. **SCHMUTZ J.L et coll.**
Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie.
Société Française de Photodermatologie.
Ed Arnette. 2003 : 377 p..
86. **SELVAAG E., PETERSON A.B., GNIADECKI R., THORN T., WULF H.C.**
Phototoxicity to diuretics and antidiabetics in the cultured keratinocyte cell line HaCaT :
evaluation by clonogenic assay and single cell gel electrophoresis Comet assay.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 2002, 18 : 90-95.
87. **THOMAS P., AMBLARD P.**
Photodermatologie et photothérapie.
Paris : Ed. Masson , 1988.
88. **THOMAS S.E.**
Photosensitivity reactions associated with nifedipine.
Br. Med. J., 1986, 292 : 992.
89. **TOKURA et al**
Photohaptenic proprieties of fluoroquinolones.
Photochem. Photobiol., 1996 b, 64 : 838-844.
90. **TRUJILLO M.J., DE BARRIO M., RODRIGUEZ A., MORENO-ZAZO M.,
SANCHEZ I., PELTA R., TORNERO P., HERRERO T.**
Piroxicam induced photodermatitis. Cross reactivity among oxicams. A case report.
Allergol. Immunopathol., 2001, 29 (4) : 133-136.
91. **VARMA J., LANIGAN S.W.**

Pseudoporphyria caused by nabumetone.
Br. J. Dermatol., 1998, 138 : 549-550.

92. **VASSILEVA S.G., MATEEV G., PARISH L. C.**
Antimicrobial photosensitive reactions.
Arch. Intern. Med., 1998, 158 (18) oct 12 : 1993-2001.
93. **VEYRAC G., CHIFFOLEAU A., BOURIN M., JOLLIET P.**
Photosensibilité exogène liée à la prise d’AINS sous forme topique.
La Lettre du Pharmacologue, Boulogne, 2002, 16 (6) : 161-166.
94. **VILAPLANA J., BOTEY E., LECHA M., HERRERO C., ROMAGUERA C.**
Photosensitivity induced by paroxetine.
Contact dermatitis, 2002, 47 (2) : 118-119.
95. **WALLACH D.**
Photodermatologie
In Guide Pratique de Photodermatologie.
Paris : Ed. Médicales Spécialisées, 1998 : 189-199 (collection médiguides).

Sites internet

96. **JOURNEE SOLEIL 2000**
Prévention primaire
http://www.sante.gouv.fr/HTM/actu/34_000620.htm
97. **SECURITE SOLAIRE**
<http://www.infosoleil.com>

Dictionnaires

98. **DICTIONNAIRE DE MEDECINE FLAMMARION**
Ed. Flammarion, 1991.
99. **DICTIONNAIRE VIDAL**
Ed. Vidal, 2004.
100. **DOROSZ PH.**
Guide pratique des médicaments, 23^{ème} édition.
Ed. Maloine, 2003.
101. **GARNIER M., DELAMARE J., DELAMARE T., DELAMARE V.**
Dictionnaire des termes de médecine, 23^{ème} édition.
Ed. Maloine, 1992.

102. LAROUSSE MEDICAL
Ed. Larousse, 1996.

ANNEXE



FICHE D'INFORMATION SUR L'EXPLORATION PHOTODERMATOLOGIQUE

Document établi en Mars 2001, validé par la Société Française de Photodermatologie

Document à l'intention des patients.

- L'exploration photodermatologique est un examen complémentaire important quand on soupçonne une photodermatose devant une éruption localisée ou prédominante sur les zones cutanées découvertes, nettement rythmée par les expositions solaires.

- L'exploration photodermatologique se déroulera sur plusieurs jours consécutifs et pourra comporter plusieurs types de tests :

- La détermination de votre sensibilité cutanée au soleil par exposition aux rayons ultraviolets à l'aide d'un simulateur solaire (reproduisant l'exposition naturelle du soleil) et/ou d'une source spéciale délivrant des UVA. Cette exposition provoque des petits coups de soleil transitoires sur des zones limitées de la peau. Votre sensibilité au soleil sera mesurée par le « coup de soleil minimum » déclenché par ces lumières artificielles ;
- L'irradiation plusieurs jours de suite sur une zone cutanée de 10 cm² (par une dose de lumière équivalente à 2 – 3 « coups de soleil minimum » à chaque fois). La lecture se fera le dernier jour. Chez les sujets à peau foncée, une pigmentation résiduelle transitoire peut persister durant quelques semaines ;
- L'irradiation plusieurs jours de suite du corps entier ou du décolleté par des UVA émis par une source spéciale ou une cabine de photothérapie. La lecture se fera le dernier jour ;

- Des photopatchtests cutanés : application sur le dos pendant 24 à 48 heures de différentes substances réputées pour entraîner des réactions au soleil (batterie standard mise au point par la Société Française de PhotoDermatologie), de différentes matières premières ou produits finis susceptibles d’être en contact avec la peau et de déclencher une réaction lors d’une exposition au soleil (filtres solaires, ingrédients, produits cosmétiques,...). Ces substances sont gardées sous occlusion pendant 24 à 48 heures puis seront exposées aux ultra-violets. La lecture se fera le dernier jour ;
- Des phototests UVB et/ou UVA après réintroduction par voie orale d’un médicament suspect de photosensibilisation.
- Ces tests seront prescrits par le médecin consultant et effectués sous sa responsabilité, avec l’aide éventuelle d’un(e) infirmier(e). Un compte-rendu sera adressé à votre médecin et éventuellement à vous-même à la fin de l’exploration.

Le médecin est à votre disposition pour répondre à toutes vos questions.

PRECAUTIONS A PRENDRE

AVANT LES TESTS

- Ne pas prendre de médicament anti-allergique.
- Dès le premier jour des tests, apporter tous les médicaments, pommades et cosmétiques antérieurement utilisés. Dans le doute, apporter le maximum de produits, la sélection sera faite par le médecin.

PENDANT LES TESTS

- Ne pas prendre de douche ni de bain.
- Ne pas pratiquer d'activité physique importante (sport) en raison de la transpiration (risque de décollement des tests).
- Ne pas porter de vêtement neuf ou fragile qui pourrait être taché lors des tests (utilisation du feutre pour repérer l'emplacement des tests).
- Ne pas s'exposer au soleil. En cas de réintroduction d'un médicament, éviter toute exposition solaire, (y compris le visage), pendant quelques jours.

APRES LES TESTS

- Les tests, surtout s'ils sont positifs, entraînent des démangeaisons localisées qui peuvent être calmées par des dermocorticoïdes.

Nom-Prénom : PASQUIER Claire
Titre de la thèse : Photosensibilisation par voie systémique.
Place du pharmacien et rôle dans la photoprotection.

Résumé de la thèse :

Le soleil tient aujourd’hui une place privilégiée dans notre vie. Cependant, ses effets néfastes nous imposent une certaine discipline pour s’en protéger.

L’absorption de l’énergie photonique du rayonnement solaire par certaines molécules présentes au niveau cutané est responsable de la création d’espèces réactives induisant certaines réactions : les photodermatoses.

Notre comportement vis-à-vis de soleil, notre mode de vie et la présence d’agents photosensibilisants (phototoxiques ou photoallergiques) de plus en plus nombreux, expliquent l’augmentation de la fréquence des photosensibilisations. Même si les substances en contact direct avec la peau sont le plus souvent incriminées, la multiplicité des traitements, l’émergence de nouvelles molécules, l’automédication, multiplient les risques de photosensibilisations médicamenteuses.

Dans le domaine des photosensibilisations médicamenteuses, le pharmacien, à côté du médecin à un rôle d’information sur les risques liés à certains traitements, et de conseil sur les moyens de photoprévention primaires et secondaires disponibles.

MOTS CLES :

- PHOTSENSIBILISATION
- PHOTOTOXICITE
- PHOTOALLERGIE

- AGENTS PHOTSENSIBILISANTS
- PHOTOPROTECTION

JURY :

PRESIDENT : Monsieur A. PINEAU, Professeur de toxicologie
ASSESSEURS : Monsieur C. OLIVIER, Maître de conférences de toxicologie
Madame P. JOLLIET, Professeur de pharmacologie
Madame C. PERVIER, Pharmacien
