

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2011

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Aude LEROUX

Présentée et soutenue publiquement le 8 décembre 2011

**PHOTOALLERGIES DE CONTACT AU KETOPROFENE
GEL : ETUDE DES REACTIONS ASSOCIEES A
L'OCTOCRYLENE A PARTIR DES CAS NANTAIS DE LA
BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE**

Président :

Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie, Faculté de Pharmacie, Nantes

Membres du jury :

Madame Gwenaëlle VEYRAC, Docteur en médecine, Centre Régional de Pharmacovigilance, Nantes

Madame Claire BERNIER, Docteur en médecine, Service de Dermatologie, CHU de Nantes

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 4 |
| 1 PRESENTATION DE LA PHOTOALLERGIE AU KETOPROFENE GEL | 5 |
| 1.1 LA PEAU | 6 |
| 1.1.1 Structure de la peau | 6 |
| 1.1.2 Les annexes cutanées..... | 10 |
| 1.1.3 Film hydrolipidique de surface..... | 11 |
| 1.1.4 Les différents types de peau | 11 |
| 1.1.5 Propriétés optiques de la peau | 13 |
| 1.2 LA PHOTOALLERGIE..... | 14 |
| 1.2.1 Une Photosensibilisation | 14 |
| 1.2.2 Mécanismes immunologiques | 17 |
| 1.3 LE KETOPROFENE GEL..... | 23 |
| 1.3.1 Molécule et pharmacologie | 23 |
| 1.3.2 Historique du kétoprofène gel à travers la pharmacovigilance. | 32 |
| 1.3.3 Réactions croisées connues. | 38 |
| 1.4 PHARMACOCINETIQUE ET FORME GALENIQUE | 38 |
| 1.4.1 Pharmacocinétique transcutanée. | 38 |
| 1.4.2 Facteurs qui influencent l'absorption percutanée :..... | 39 |
| 1.4.3 Kétoprofène gel : forme galénique..... | 42 |
| 2 ETUDE DES NOTIFICATIONS DE LA BASE | 45 |
| 2.1 Méthode..... | 46 |
| 2.2 Résultats | 48 |
| 2.2.1 Répartition des cas notifiés selon l'âge et le sexe | 50 |
| 2.2.2 Indications et site d'application du kétoprofène gel..... | 50 |
| 2.2.3 Classement des effets indésirables. | 52 |
| 2.2.4 Délai d'apparition et durée de l'effet indésirable | 55 |
| 2.2.5 Médicaments associés au kétoprofène gel..... | 55 |
| 2.2.6 Evolution et gravité de la lésion cutanée..... | 56 |
| 2.2.7 Patients ayant bénéficié d'une exploration photodermatologique..... | 57 |
| 2.3 EXPLORATIONS PHOTODERMATOLOGIQUES..... | 58 |
| 2.3.1 Principe..... | 59 |
| 2.3.2 Résultats des tests..... | 67 |

| | | |
|--------------------------------------|---|------------|
| 2.4 | Analyse des données de la littérature | 75 |
| 2.4.1 | Kétoprofène gel et photoallergies..... | 75 |
| 2.4.2 | Mécanismes immunologiques de sensibilisation au kétoprofène..... | 77 |
| 2.4.3 | Kétoprofène gel et réactions croisées..... | 79 |
| 3 | PHOTOALLERGIES ET FILTRES UV..... | 82 |
| 3.1 | Les filtres solaires..... | 83 |
| 3.1.1 | Historique..... | 83 |
| 3.1.2 | Législation et filtres anti-UV..... | 84 |
| 3.1.3 | Filtres anti-solaires et allergies..... | 91 |
| 3.2 | Octocrylène et réactions associées au kétoprofène gel..... | 94 |
| 3.2.1 | La molécule..... | 94 |
| 3.2.2 | Les réactions associées kétoprofène- octocrylène..... | 95 |
| 3.3 | L’octocrylène et l’environnement aquatique..... | 102 |
| 3.4 | Discussion..... | 104 |
| 3.4.1 | Sur les résultats..... | 104 |
| 3.4.2 | Suspension française de commercialisation et décision de non retrait de l’Europe. | 107 |
| 3.4.3 | Rôle de conseil auprès des patients atteints de photoallergie au kétoprofène gel | 109 |
| CONCLUSION..... | | 117 |
| ANNEXES..... | | 118 |
| | ANNEXE 1 : Examens photo-dermatologiques (1)..... | 118 |
| | ANNEXE 2 : Examens photo-dermatologiques (2)..... | 119 |
| | ANNEXE 3 : Formulaire Cerfa de déclaration d’effets indésirables par les professionnels de santé aux centres de pharmacovigilance..... | 120 |
| | ANNEXE 4 : Formulaire de l’AFSSAPS à donner au patient lors de la délivrance de kétoprofène gel..... | 122 |
| | ANNEXE 5 : Lettre de l’AFSSAPS aux professionnels de santé du 10/06/11..... | 124 |
| | ANNEXE 6 : Analyse des dossiers..... | 126 |
| | ANNEXE 7 : Explorations photo-dermatologiques..... | 133 |
| TABLE DES ILLUSTRATIONS | | 137 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | | 139 |

INTRODUCTION

Le kétoprofène gel, autorisé depuis 1987 en France, est délivré, dans les officines de ville, sous prescription médicale. Les spécialités le contenant avaient pour indication initiale le traitement des entorses et contusions. Au fil du temps, de nouvelles indications ont été accordées. Ces spécialités sont très utilisées, notamment par deux populations : les sportifs et patients arthrosiques.

Dès la mise sur le marché de la première spécialité de kétoprofène gel, des effets indésirables d'ordre photoallergique sont apparus, et ont été déclarés par les professionnels de santé aux différents centres de pharmacovigilance.

Ces constatations ont conduit à de nombreuses études à travers le monde, deux enquêtes françaises de pharmacovigilance ont été réalisées par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes. Elles ont amené à une prise de conscience et une réflexion européenne, avec réévaluation du bénéfice/risque des spécialités de kétoprofène gel.

La survenue de réactions allergiques croisées avec des molécules chimiquement proches du kétoprofène, comme l'acide tiaprofénique, le fénofibrate ou l'oxybenzone, est maintenant bien connue. Depuis quelques années, une autre molécule fait polémique, l'octocrylène, un filtre solaire qui apparaît comme molécule co-sensibilisante.

Au CHU de Nantes, l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance a recueilli 148 cas d'effets indésirables dus à l'application de kétoprofène gel, de 1994 à 2010. Ces cas font l'objet d'une analyse, qui a pour but d'étudier l'évolution de photoallergies au fil des années.

Dans un premier temps vous seront présentés le mécanisme des photoallergies, et la molécule de kétoprofène. La seconde partie sera consacrée à l'étude des cas nantais recueillis. Dans une dernière partie, nous nous intéresserons aux réactions associées octocrylène-kétoprofène.

1 PRESENTATION DE LA PHOTOALLERGIE AU KETOPROFENE GEL

1.1 LA PEAU

La peau est l'organe le plus important en poids (3,5 à 4,5kg) et en surface (1,5 à 2m²) du corps humain. Elle constitue une barrière anatomique indispensable contre les agressions extérieures, et une interface active avec le milieu environnant. Elle possède différentes fonctions : protection, thermorégulation, sensorielle...

1.1.1 Structure de la peau (figure 1)

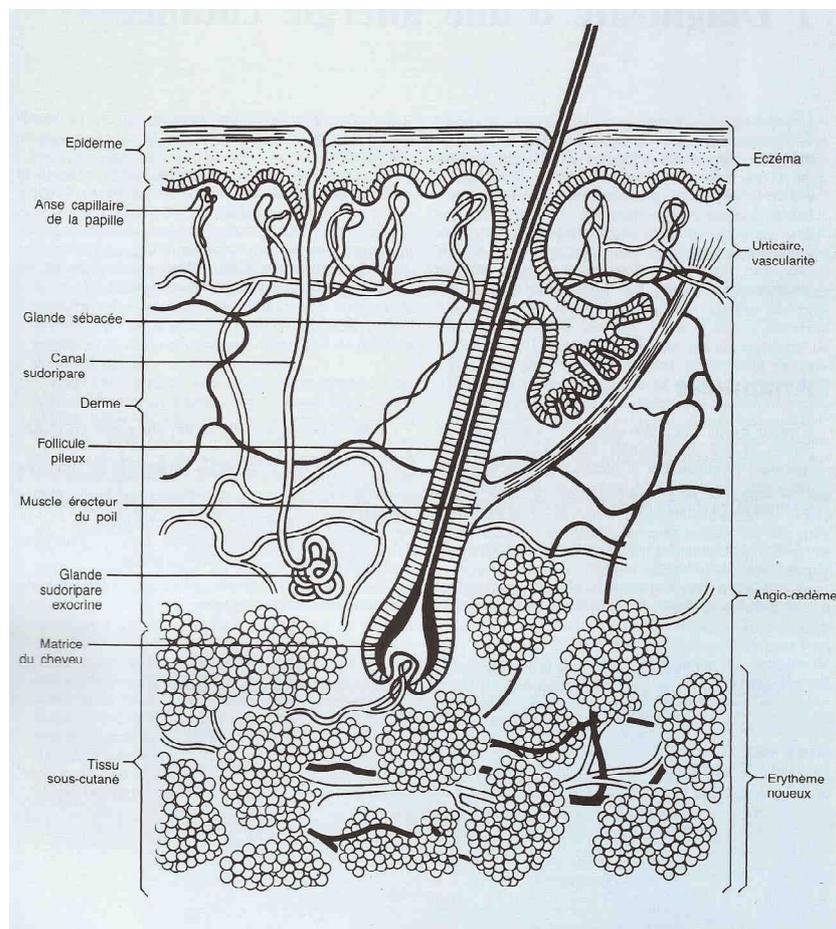


Figure 1: Section anatomique de l'épaisseur cutanée. Notez les différentes couches affectées par diverses dermatoses allergiques. [1]

1.1.1.1 *L'épiderme*

L'épiderme est un épithélium de revêtement, pavimenteux stratifié et kératinisé. D'une épaisseur moyenne de 0.10 mm, elle comprend une couche cornée et une couche germinative. On retrouve trois principaux types de cellules : les kératinocytes, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. [2]

Les kératinocytes représentent 80% des cellules de l'épiderme, et sont disposés en quatre couches superposées marquant leur évolution morphologique. La kératinisation se fait de la profondeur vers la surface de la peau, pour une migration d'une durée moyenne de 21 à 28 jours pour une peau non pathologique.

Ils assurent trois grandes fonctions : la cohésion de l'épiderme, une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur, la protection contre les radiations lumineuses.

Quatre couches se succèdent : (figure 2)

- *stratum germinatum* ou couche basale : dans laquelle les kératinocytes se multiplient en permanence et où s'intercalent les mélanocytes. Les cellules sont de forme cylindrique avec un noyau allongé.
- *stratum spinosum* ou couche épineuse, formé de cellules issues des divisions successives des kératinocytes de la couche basale. Les cellules s'aplatissent, prenant une forme polygonale.
- *stratum granulosum* ou couche granuleuse: les cellules continuent à s'aplatir, des granulations apparaissent.
- *stratum corneum* ou couche cornée, constitué de cellules kératinisées en voie de desquamation.

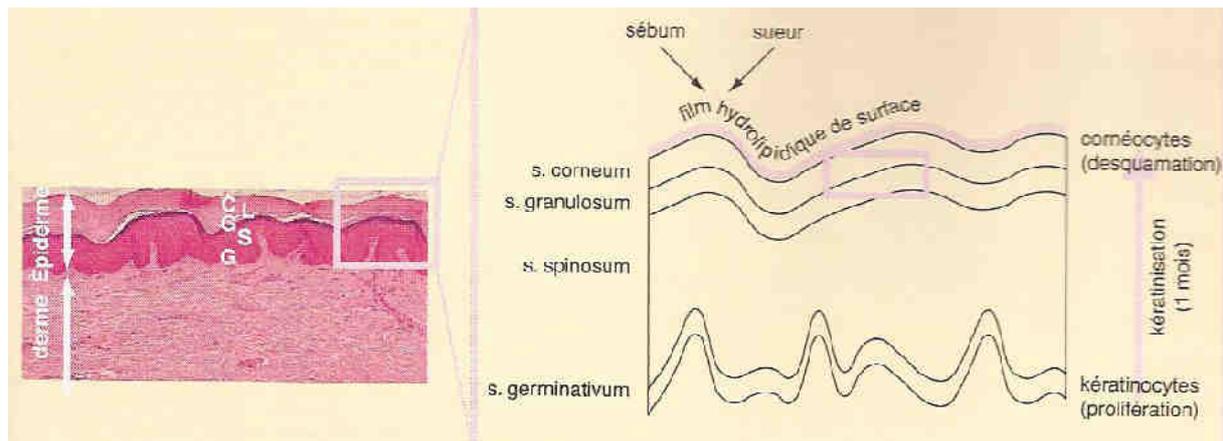


Figure 2: L'épiderme [3]

La couche cornée, principalement constituée de kératine, protéine riche en acides aminés soufrés (cystine, cystéine, méthionine) produite par les kératinocytes, joue un véritable rôle de protection à la surface de la peau. La zone superficielle desquame naturellement.

De plus, les kératinocytes secrètent de nombreuses cytokines qui peuvent induire une réaction inflammatoire locale, participant ainsi aux défenses contre les agresseurs extérieurs.

Les mélanocytes forment la deuxième grande population de cellules de l'épiderme. Ce sont des cellules dendritiques situées au niveau de la membrane basale. Une cellule est dite « dendritique » lorsqu'elle possède de longues extensions membranaires, à l'image des dendrites des cellules nerveuses. Ils ont pour fonction de synthétiser les mélanines (eumélanine et phéomélanine) dans des organites intracellulaires spécialisés appelés mélanosomes. Ces mélanosomes sont par la suite transférés aux kératinocytes par les dendrites. Selon le type de mélanine qu'ils contiennent, leur concentration en mélanine et leur répartition au niveau des kératinocytes, les mélanosomes influent sur la pigmentation de la peau.

Les cellules de Langerhans représentent environ 3 à 8 % des cellules de l'épiderme. [4] Ce sont des cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, qui forment une première barrière de défense par leur capacité à capter les antigènes extérieurs. Elles jouent donc un rôle important dans la défense immunitaire.

Ces cellules sont produites au niveau des organes hématopoïétiques, suivant la lignée myéloïde, et migrent ensuite au niveau de l'épiderme (peau) et des muqueuses. [5]

Les cellules dendritiques posent un problème : celui de savoir si elles appartiennent à la lignée monocyte/macrophage (maturation à partir d'un monocyte tardif), ou si leur développement se fait à partir d'une lignée entièrement séparée (différenciation à partir d'un précurseur myéloïde dans la moelle osseuse puis cellule immature dans le sang complétant sa maturation dans les tissus).

Dans les deux cas on retrouve un précurseur commun entre les cellules de Langerhans, les monocytes et macrophages, et de nombreux marqueurs communs entre ces trois types de cellules. [6]

Les cellules de Langerhans sont disséminées dans la matrice des cellules épithéliales de l'épiderme. Elles internalisent les antigènes rencontrés par endocytose, et migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques pour leur maturation. Elles se différencient alors en cellules dendritiques interdigitées. L'antigène est dégradé par divers processus métaboliques et présenté par les molécules de classe II du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) aux Lymphocytes T naïfs qui s'activent.

Ces cellules de Langerhans produisent également des médiateurs solubles : cytokines, Interleukine 1 (IL1), Tumor Necrosis Factor α (TNF α), ainsi que des médiateurs de l'inflammation tels que le Facteur d'Activation Plaquettaire (PAF).

Les différentes fonctions des cellules de Langerhans peuvent être modifiées par divers facteurs. Par exemple, les ultra-violets (UV) diminuent leur nombre, et leur capacité de stimulation ; les dermocorticoïdes diminuent leur nombre, la ciclosporine diminue leur capacité de présentation de l'antigène.

1.1.1.2 *Le derme*

Il s'agit d'un tissu conjonctif séparé de l'épiderme par la membrane basale, assurant un rôle de nutrition et de soutien. La présence de fibres de collagène, d'élastine et de réticuline confère à la peau son élasticité, sa résistance et sa souplesse.

L'épaisseur moyenne du derme est de 1 à 2 mm. Il est constitué de cellules appelées fibroblastes, situées dans une substance fondamentale constituée de mucopolysaccharides (MPS) très hydrophiles.

Le derme est, contrairement à l'épiderme, innervé et drainé par des vaisseaux sanguins et lymphatiques qui assurent sa nutrition. On y trouve également des fibres musculaires lisses et striées, et de nombreuses terminaisons nerveuses sensibles libres et corpusculaires.

Enfin, des éléments cutanés comme les follicules pileux, glandes sébacées et sudoripares arrivent au niveau du derme.

1.1.1.3 *L'hypoderme*

L'hypoderme est constitué d'un tissu conjonctif lâche, et de tissu adipeux dans sa partie profonde. Les adipocytes, cellules graisseuses, sont séparés par des travées conjonctivo-élastiques. Ils participent à la lipogénèse (triglycérides) et à la lipolyse (acides gras et glycérol).

L'épaisseur de l'hypoderme est variable selon les zones du corps, le tissu adipeux hypodermique étant souvent plus important chez les femmes que chez les hommes.

1.1.2 **Les annexes cutanées**

Ce sont des structures qui, traversant l'épiderme, s'implantent dans le derme. Elles regroupent les glandes cutanées et les phanères.

1.1.2.1 *Les glandes sudoripares sont de deux sortes : apocrines et eccrines.*

Les glandes sudoripares eccrines produisent et déversent la sueur à la surface de la peau par des canaux traversant le derme et l'épiderme. La partie sécrétrice de la glande est située dans le derme profond, près de la jonction dermo-épidermique. Elles sont présentes sur toute la surface du tégument, avec des zones particulièrement riches, comme la plante des pieds ou les paumes des mains.

La sécrétion sudorale est contrôlée par le système nerveux autonome (SNA).

Les glandes sudoripares apocrines sont profondes et volumineuses ; et débouchent toujours au niveau du follicule pilo-sébacé auquel elles sont annexées. Elles sont localisées dans les creux axillaires, les régions génitales et dans la région aréolaire, le scrotum, le conduit auditif externe.

1.1.2.2 *Le follicule pilo-sébacé*

Il se compose du follicule pileux, de la tige du poil, du muscle arrecteur du poil et des glandes sébacées, formant une invagination tubulaire de l'épiderme dans le derme.

1.1.2.3 *Le muscle arrecteur du poil*

C'est un muscle lisse, oblique, qui longe la face externe de la glande sébacée. Sa contraction redresse le poil, notamment dans le phénomène d'horripilation.

1.1.2.4 *Les glandes sébacées*

Elles sont attachées au follicule pileux dans lequel elles déversent le sébum, mélange complexe de lipides. Ce sont des glandes alvéolaires simples, exocrines et de type holocrines.

1.1.3 **Film hydrolipidique de surface**

Le sébum est constitué de graisses qui s'émulsionnent en surface au contact de la sueur, formant ainsi un film hydro-lipidique. Il s'agit d'une émulsion (eau dans huile) qui participe au rôle de barrière de la peau en permettant une hydratation correcte de la couche cornée. Il maintient un pH acide de 5.5, luttant ainsi contre les micro-organismes.

1.1.4 **Les différents types de peau**

1.1.4.1 *L'épaisseur de la peau*

Cette épaisseur varie chez tout individu, selon la localisation au niveau du corps. On retrouve en effet un épiderme plus épais par exemple au niveau de la plante des pieds et la paume des mains.

L'épaisseur varie également entre les individus, permettant ainsi de caractériser différents types de peau.

Les individus à teint clair bronçant difficilement ont plutôt des peaux fines. Cela entraîne une déshydratation de la couche cornée superficielle, une tendance alipidique, une sensibilité importante aux agressions extérieures (substances irritantes, allergisantes, intempéries), et souvent une présence de couperose.

A l'inverse les individus au teint mat ont souvent une peau plus épaisse, et plus résistante à toutes ces agressions. On retrouve alors généralement une déshydratation des couches profondes de la peau malgré une bonne hydratation superficielle. Cela peut être amplifié par une hyperséborrhée.

1.1.4.2 *Les phototypes*

Chaque individu est caractérisé par un phototype, estimé par un interrogatoire et un examen clinique. Ce phototype représente les moyens de défense de la peau de l'individu, naturels ou acquis.

Ils sont au nombre de sept (tableau 1), et caractérisent schématiquement les différentes capacités de la peau à réagir aux rayonnements solaires par un érythème actinique (coup de soleil), ou à se pigmenter (bronzage). Plus le phototype est faible, moins l'individu va résister aux agressions solaires.

| PHOTOTYPE | CHEVEUX | CARNATION | EPHELIDES | COUP DE SOLEIL | BRONZAGE |
|-----------|----------|-----------|-----------|----------------|---------------------|
| 0 | Blancs | Albinos | 0 | Constant +++ | 0 |
| I | Roux | Laiteuse | +++ | Constant ++ | 0 |
| II | Blonds | Claire | ++ | Constant + | Hâle léger |
| IIIA | Blonds | Claire | + | Fréquent | Hâle clair ou foncé |
| IIIB | Châtains | Mate | + | | |
| IV | Bruns | Mate | 0 | Rare | Foncé |
| V | Bruns | Mate | 0 | Exceptionnel | Très foncé |
| VI | Noirs | Noire | 0 | Absent | Noir |

Tableau 1: Paramètres du phototype. [7]

1.1.5 Propriétés optiques de la peau

Elles influencent la pénétration des rayons, et modifient son trajet par quatre processus :

- La réflexion : est due au changement d'indice de réfraction entre deux milieux. Celui-ci est maximal à l'interface entre l'air et la couche cornée. Elle est importante notamment pour les infrarouges (IR) et le visible.
- La diffraction est due aux fibres et organites cellulaires des différentes couches. Elle est plus importante au niveau des couches cornée et mélanique.
- La transmission se fait à travers l'épiderme.
- L'absorption est le seul processus qui peut induire une réaction photochimique. Elle a lieu au niveau de la kératine (absorption des UVB), de la mélanine (UV et visible), des pigments caroténoïdes (UV et visible).

L'absorption au niveau de la couche cornée est liée à la richesse de la kératine en acides aminés polaires (acide glutamique, acide aspartique, sérine), dont le spectre d'action se situe au niveau des ultraviolets B et C (UVB et UVC).

Selon leur longueur d'onde, les rayonnements ne pénètrent pas tous à la même profondeur dans la peau (figure 3) :

- La majorité des ultraviolets A (UVA) et le visible traversent la couche cornée, mais seuls 20-30% atteignent le derme, cela est dû à l'absorption par la mélanine.
- Les UVB sont à 70% arrêtés par la couche cornée, cependant 20% atteignent le corps muqueux et 10% le derme.
- L'infrarouge traverse l'épiderme et le derme, parvenant ainsi à l'hypoderme. [8]

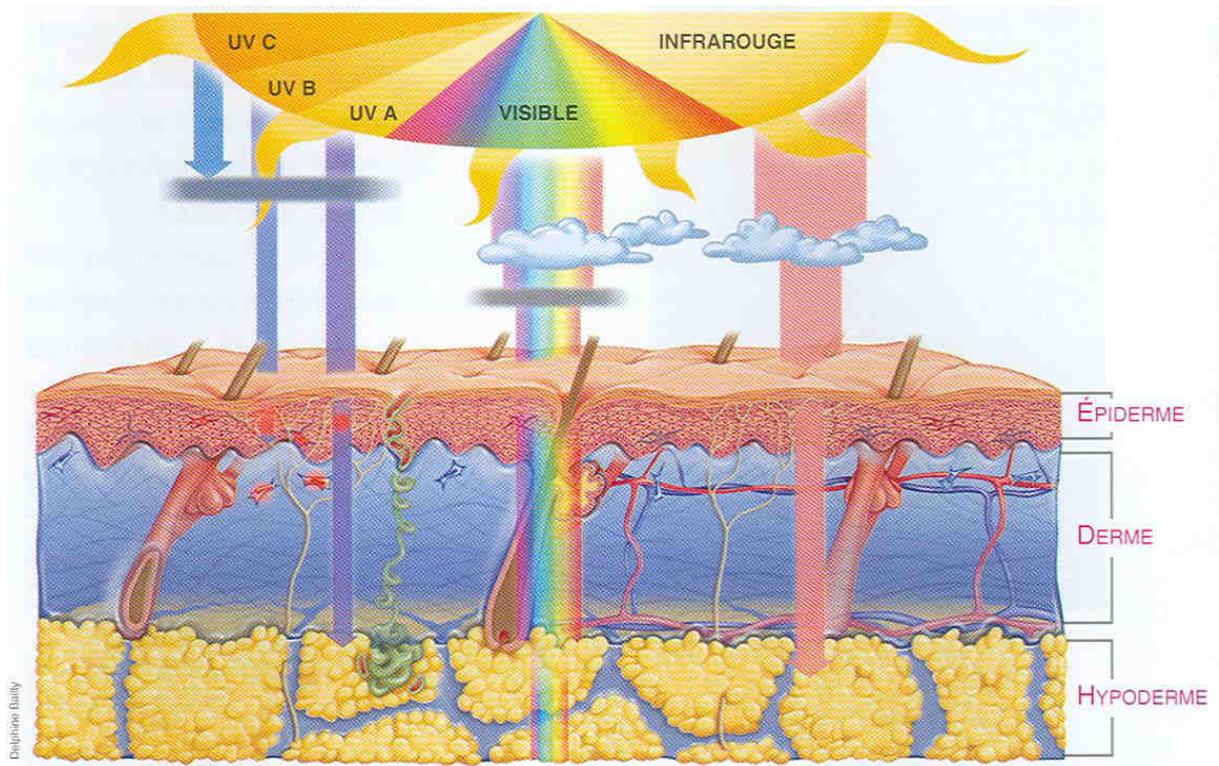


Figure 3: Pénétration des rayons solaires dans la peau. [10]

1.2 LA PHOTOALLERGIE

1.2.1 Une Photosensibilisation

Le terme de photodermatose regroupe l'ensemble des affections cutanées pour l'apparition desquelles les irradiations lumineuses jouent un rôle. [9]

Ce sont les UV qui interviennent dans ce cas :

- UVA : longueur d'onde= 320-400nm
- UVB : longueur d'onde = 290-320 nm

1.2.1.1 *Définition :*

On parle de réaction de photosensibilisation lorsque la réaction cutanée est liée à la présence anormale dans la peau d'une molécule photochimiquement activable.

Cette substance est appelée chromophore. Elle peut être d'origine endogène, par accumulation de métabolites photoactifs, exogène interne (médicaments per os) ou exogène externe (topiques médicamenteux, cosmétiques...). [11]

Définition : « Sensibilisation à la lumière (y compris les rayons ultra-violet) de la peau, dont les parties découvertes sont atteintes d'érythème sous l'influence des rayons du soleil ; elle survient chez des sujets prédisposés par l'absorption ou l'application locale de certains médicaments, ou par un trouble du métabolisme des porphyrines. » [12]

Les chromophores absorbent de façon sélective certains photons de longueur d'onde particulière, surtout au niveau des doubles liaisons insérées dans le noyau aromatique.

Il existe des cibles cutanées du rayonnement appelées chromophores physiologiques de la peau humaine : [7]

- Les bases pyrimidiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN) : réactions d'hydratation, de réduction, d'oxydation, formation de dimères de thymine ou entre thymine et cytosine.
- Les Acides Aminés aromatiques (Tryptophane, Tyrosine) : altération de certaines activités enzymatiques par modification de la structure tertiaire de la protéine.
- La mélanine (radicaux libres et ions superoxydes)
- Les stérols (cholestérol membranaire oxydé)
- Les acides gras insaturés par peroxydation lipidique

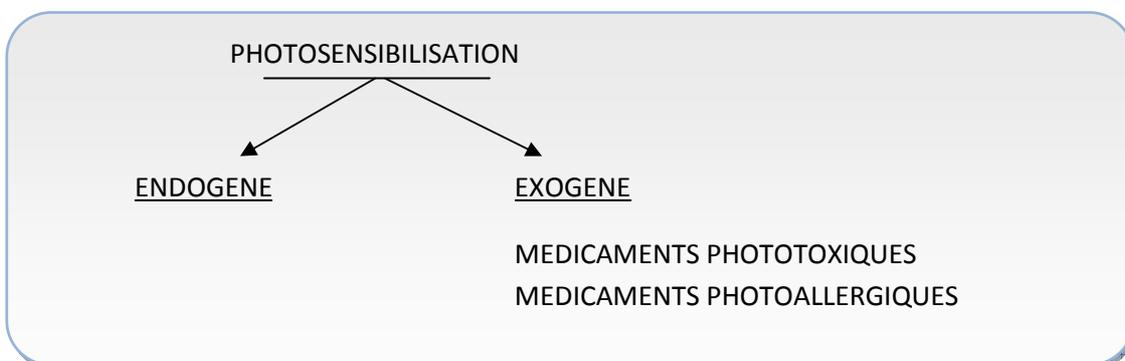


Figure 4: Différents types de photosensibilisations.

La photosensibilisation exogène se divise en deux catégories, les réactions phototoxiques et les réactions photoallergiques, qu'il convient de bien distinguer (figure 4).

1.2.1.2 *Photoallergie / Phototoxicité*

Le diagnostic d'une photodermatose s'appuie sur deux critères :

- Le rôle des rayonnements : il y a certitude d'une relation entre éruption cutanée et exposition lumineuse.
- La topographie de l'éruption : elle est située préférentiellement sur les parties découvertes, mais cependant peut s'étendre aux zones couvertes avec une intensité en général plus faible.

La phototoxicité peut se déclencher chez tous les individus si les quantités de chromophores et de rayonnements sont suffisantes.

Cela prend l'aspect d'un coup de soleil intense strictement limité aux zones exposées et en contact avec la molécule photo-active. L'évolution se fait ensuite vers une pigmentation plus ou moins durable, et est rapidement favorable. Il peut parfois y avoir une certaine photosensibilisation dans les mois suivants l'accident aigu.

Au niveau histologique, on retrouve essentiellement des lésions épidermiques, de nombreuses cellules photo-dyskératosiques, un œdème superficiel du derme, et parfois un discret infiltrat péri-vasculaire. [13]

La photoallergie n'apparaît que chez des personnes préalablement sensibilisées, après un temps de latence de 48-72h après exposition. Cette réaction est de ce fait plus rare que la phototoxicité. Tout se déroule selon une réaction d'hypersensibilité de type IV.

Son déclenchement est indépendant de la dose de chromophore ou de lumière. L'aspect typique est celui d'un eczéma aigu et l'atteinte épidermique est légère.

L'évolution est prolongée, avec une persistance des lésions longtemps après l'accident aigu, et est caractérisée par une extension de la lésion. [13]

Caractéristiques de la phototoxicité et de la photoallergie : (tableau 2)

| Critères | Phototoxicité | Photoallergie |
|---|---|--|
| Fréquence | Elevée | Faible |
| Sensibilisation préalable | Non | Oui |
| Quantité de photosensibilisant | Grande | Petite |
| Début après exposition au photosensibilisant et lumière | Minutes à heures | 24h ou plus |
| Aspect clinique usuel | « coup de soleil » | Eczéma |
| Distribution | Zones photo-exposées seulement | Zones photo-exposées. Peut diffuser aux zones couvertes. |
| Troubles pigmentaires | Fréquents | Inhabituels |
| Aspect histologique | Lésions épidermiques <i>sunburn cell</i> | Infiltrat lympho-histiocytaire péricapillaire dermique |
| Evolution à l'arrêt du photosensibilisant | Guérison rapide en 8 à 10 jours | Guérison lente en plusieurs semaines |

Tableau 2: Comparaison entre réactions phototoxiques et photoallergiques. [14]

1.2.2 Mécanismes immunologiques

1.2.2.1 Une réaction d'hypersensibilité

Pour définir précisément la réaction de photoallergie observée, il convient de connaître les mécanismes immunologiques.

La photoallergie est un type particulier de réaction d'hypersensibilité de type IV à médiation cellulaire dans laquelle l'énergie lumineuse (photonique) est essentielle à la production d'un photo-antigène capable de déclencher une réaction immunitaire. [15] (tableau 3)

Selon la classification de Gell et Coombs, il existe quatre types de réaction d'hypersensibilité :

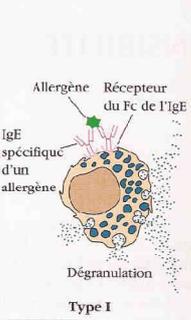
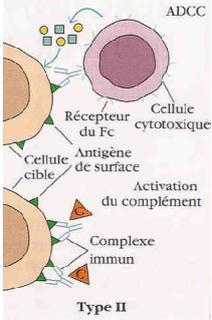
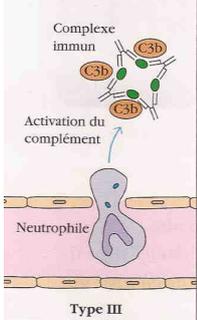
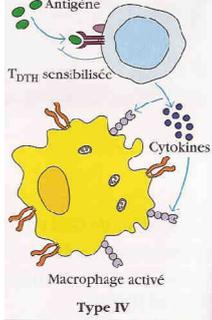
| Type I | Type II | Type III | Type IV |
|---|--|--|---|
|  <p>Diagram illustrating Type I hypersensitivity: Allergène, Récepteur du Fc de l'IgE, IgE spécifique d'un allergène, Dégranulation, Type I.</p> |  <p>Diagram illustrating Type II hypersensitivity: ADCC, Récepteur du Fc, Cellule cytotoxique, Antigène de surface, Cellule cible, Activation du complément, Complexe immun, Type II.</p> |  <p>Diagram illustrating Type III hypersensitivity: Complexe immun, C3b, Activation du complément, Neutrophile, Type III.</p> |  <p>Diagram illustrating Type IV hypersensitivity: Antigène, T_{DHT} sensibilisé, Cytokines, Macrophage activé, Type IV.</p> |
| Hypersensibilité médiée par l' IgE | Hypersensibilité cytotoxique médiée par l' IgG | Hypersensibilité médiée par un complexe immun | Hypersensibilité à médiation cellulaire |
| L'antigène induit la formation de liaisons croisées entre les IgE liées aux mastocytes ou aux basophiles avec libération de médiateurs vasoactifs | L'anticorps dirigé contre les antigènes de surface de la cellule médie la destruction des cellules par l'activation du complément ou l'ADCC* | Les complexes antigène-anticorps déposés dans divers tissus induisent l'activation du complément puis une réponse inflammatoire médiée par l'infiltration massive de neutrophiles | Les cellules T _{DHT} sensibilisées libèrent des cytokines qui activent les macrophages ou les cellules T _C qui médient une lésion cellulaire directe |
| Les manifestations typiques incluent celles de l'anaphylaxie systémique et celles de l'anaphylaxie localisée, telles que le rhume des foins, l'asthme, l'urticaire, les allergies alimentaires et l'eczéma. | Les manifestations typiques incluent les réactions transfusionnelles, l'érythroblastose fœtale et l'anémie hémolytique auto-immune. | Les manifestations typiques incluent la réaction d'Arthus localisée, telles que la maladie sérique, la vascularite nécrosante, la glomérulonéphrite, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé | Les manifestations typiques incluent la dermatite de contact, les lésions tuberculeuses et le rejet des greffes |

Tableau 3: Les quatre types de réponse d'hypersensibilité. [16]

*ADCC= destruction cellulaire par cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps. / Cellules T_C = lymphocytes T cytotoxiques / Cellules T_{DHT} = Lymphocyte delayed type hypersensitivity / Ig = Immunoglobuline

1.2.2.2 *Phase de sensibilisation.*

Le développement d'une réaction d'hypersensibilité de type IV, selon la classification de Gell et Coombs, nécessite une période de sensibilisation initiale de 1 à 2 semaines après un premier contact avec l'antigène en cause.

Le système immunitaire ne reconnaît facilement que les molécules de PM (poids moléculaire) approchant les 100 000 Da. Les substances de 5000 à 10 000 Da sont de mauvais immunogènes, c'est pourquoi très peu de médicaments (PM en général inférieur à 1000 Da) sont immunogènes par eux même. Le chromophore joue alors un rôle d'haptène, et se lie avec des protéines pour devenir un antigène complet, reconnu et mémorisé par le système immunitaire. [15]

Les rayons UV peuvent transformer le chromophore en un composé immunologiquement actif par deux mécanismes possibles :

- Le premier mécanisme correspond à l'absorption des radiations UV par la drogue située au niveau du derme, provoquant ainsi la formation de photoproduits stables. Un de ceux-ci va jouer un rôle d'haptène, et se combiner avec une molécule vectrice, formant ainsi un antigène complet capable de déclencher une réaction immunologique.
- Dans le second mécanisme, le chromophore va être élevé à un état d'excitation ($S1^*$) instable après absorption lumineuse, sans formation de photoproduits stables intermédiaires.

Lors du retour de la molécule à l'état fondamental ($S0^*$), la libération d'énergie engendrée lui permet de se combiner à une protéine vectrice, formant ainsi un antigène complet pouvant déclencher une réaction immunologique.

Durant cette phase, les cellules présentatrices de l'antigène présentent l'antigène couplé à une molécule de classe II du CMH aux lymphocytes T_H (Helper ou auxiliaires). Les cellules de *Langerhans*, cellules dendritiques retrouvées au niveau de l'épiderme, font partie de ces cellules présentatrices de l'antigène, et expriment un grand nombre de molécules de classe II du CMH. Elles internalisent les antigènes qui pénètrent à travers la peau et les présentent aux cellules T_H dans les ganglions lymphatiques. Ces cellules prolifèrent et se différencient en LT_{DTH} (lymphocytes T *delayed type hypersensitivity*) sensibilisés. [17]

Le CMH, complexe majeur d'histocompatibilité, correspond à un groupe de gènes, situé sur le chromosome 6 chez l'Homme, dont les produits jouent un rôle essentiel pour la reconnaissance intercellulaire, déterminant le Soi du non Soi. Ce complexe, appelé aussi complexe HLA (*Human leucocyte antigen*) chez l'Homme, joue un rôle essentiel dans la mise en place des réactions immunitaires humorales ou à médiation cellulaire. En effet, la majorité des cellules T ne reconnaît l'antigène que s'il est fixé à une molécule du CMH. [18]

On distingue trois classes pour les molécules du CMH : (tableau 4)

| Complexe | HLA | | | | | | | |
|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------|-------|-------|-------|
| Classe du CMH | II | | | III | | I | | |
| Région | DP | DQ | DR | C4, C2, BF | | B | C | A |
| Produit des gènes | DP $\alpha\beta$ | DQ $\alpha\beta$ | DR $\alpha\beta$ | Protéines C' | TNF α TNF β | HLA-B | HLA-C | HLA-A |

Tableau 4: Complexe HLA humain. [19]

C' = protéines du Complément

TNF = facteur de nécrose tumorale

Ce sont les molécules de classe II qui nous intéressent ici. En effet, elles sont exprimées uniquement par les cellules présentatrices de l'antigène : les cellules dendritiques, les cellules B, les cellules épithéliales du thymus.

Les gènes qui constituent le CMH sont très polymorphiques. De nombreux allèles existent au niveau de chaque locus, chaque groupe d'allèles étant appelé haplotype. La plupart des individus héritent d'un haplotype de la mère et d'un haplotype du père. [17]

1.2.2.3 Phase effectrice

Lors d'un deuxième contact avec le même antigène, les LT_{DTH} sensibilisés sont activés. Ils produisent alors des cytokines, dont IL-2, INF- α , MIF (facteur d'inhibition des macrophages), TNF- β (facteur de nécrose tumorale), qui attirent et activent les macrophages et d'autres cellules inflammatoires non spécifiques vers la zone. L'activité phagocytaire accrue et l'augmentation de concentration des enzymes lytiques libérées par les macrophages sont à l'origine d'une réaction locale par lésion des tissus. (figure 5)

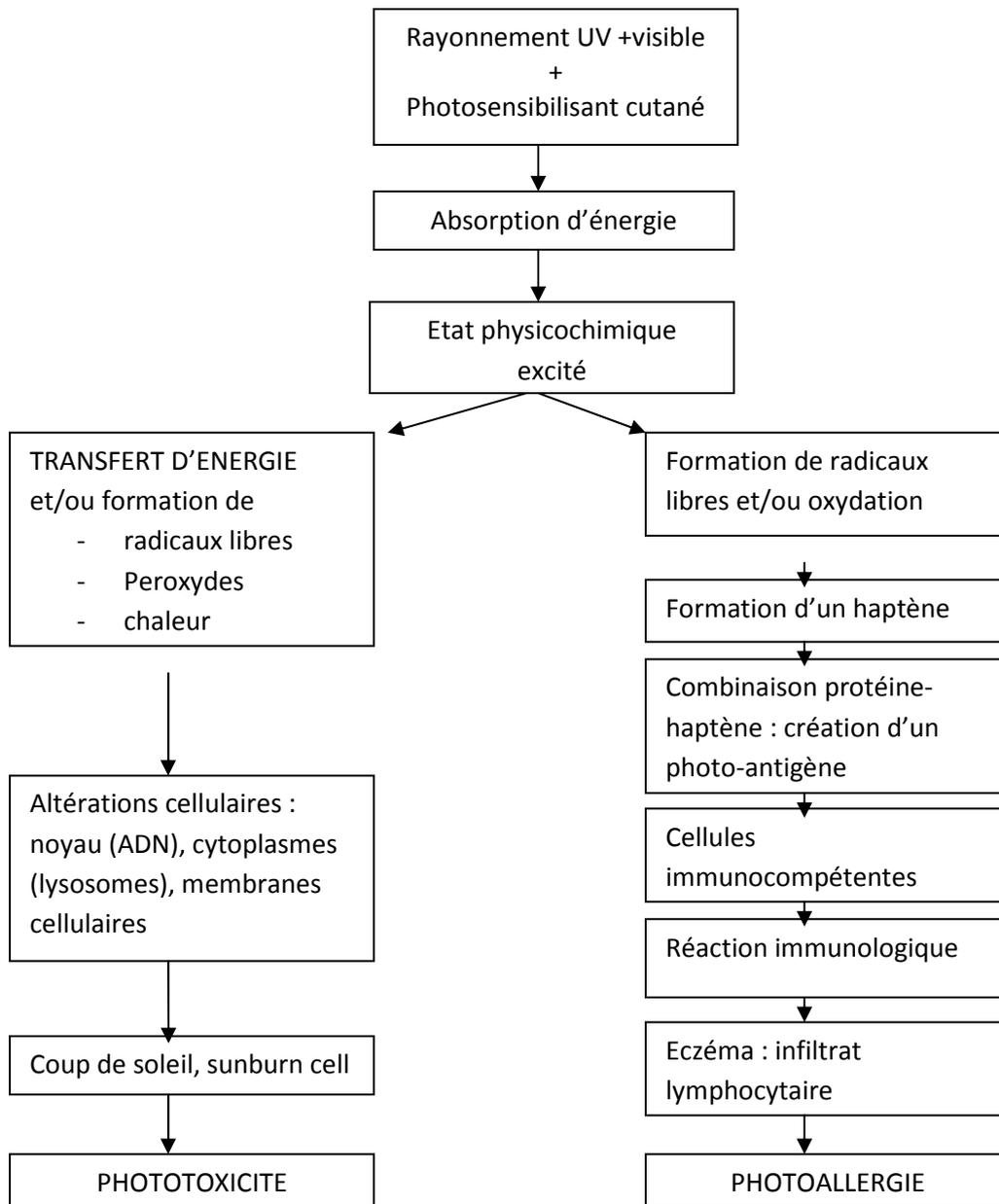


Figure 5: Mécanisme des réactions phototoxiques et photoallergiques. [20]

1.2.2.4 *Allergies croisées*

Lorsque le sujet est sensibilisé à une substance X, s'il réagit avec une substance Y de structure légèrement différente, on parle alors d'allergie croisée.

Le récepteur lymphocytaire est spécifique d'un haptène donné. L'allergie est croisée lorsque les deux haptènes occupent le même récepteur. [21]

Cependant le terme d'allergie croisée est souvent utilisé à tort, très peu de réactions croisées effectives ayant été réellement démontrées.

Deux conditions sont nécessaires pour parler d'allergie croisée : similitude structurale et similitude chimique. La reconnaissance de l'allergène présenté par une molécule du CMH aux lymphocytes présente une variabilité permettant à des allergènes répondant à ces deux critères d'activer le même récepteur. On considère que 30% des molécules allergisantes doivent subir une transformation pour devenir réactive avec les protéines.

C. Benezra et H. Maibach ont défini les situations précises permettant d'affirmer qu'il s'agit de réaction allergique croisée entre deux molécules nommées A et B:

- « A et B sont chimiquement et structurellement proches
- A est transformé en un composé chimiquement et structurellement proche de B
- B est transformé en un composé chimiquement et structurellement proche de A
- A et B sont transformés en des composés C et D chimiquement et structurellement proches
- On ne pourra donc pas parler de réactions en allergie croisée entre deux molécules A et B si :
 - A est transformé en B
 - B est transformé en A
 - A et B sont transformés en une molécule C identique. » [22]

1.3 LE KETOPROFENE GEL

1.3.1 Molécule et pharmacologie

1.3.1.1 *La molécule de kétoprofène*

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) appartenant à la famille des dérivés de l'acide arylpropionique (figure 6) :

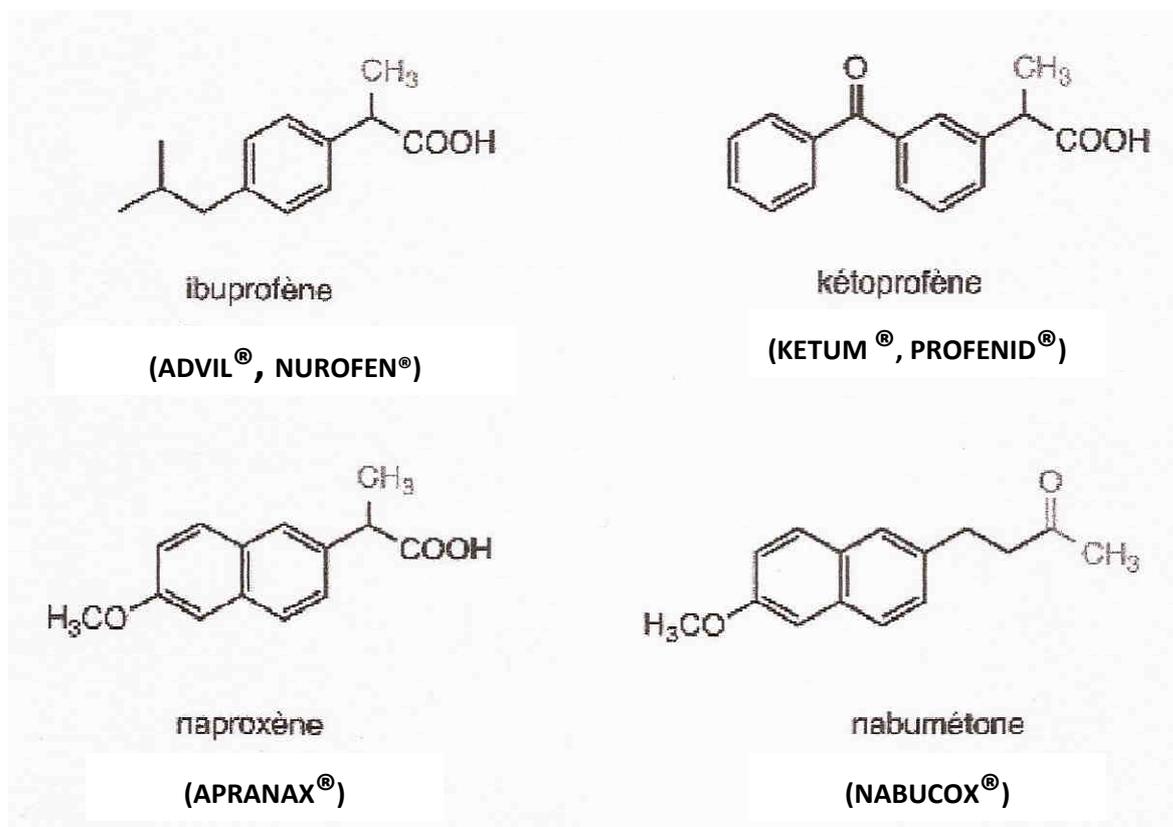


Figure 6: AINS appartenant à la famille des dérivés de l'acide arylpropionique.

Le kétoprofène est commercialisé sous forme de gel en France depuis 1993. Les spécialités en contenant sont soumises à prescription médicale, car elles sont classées en liste II des substances vénéneuses. Elles sont utilisées pour leur propriété antidouleur en rhumatologie et traumatologie bénigne, en application sur la peau.

Au total, 22 spécialités contenant du kétoprofène sont autorisées en France. (tableau 6) [17]

- KETUM 2,5 %, gel Lab. MENARINI (tube 60g)
- KETUM 2,5 %, gel Lab. MENARINI (doseur 120g)
- PROFENID 2,5 %, gel en tube Lab. SANOFI AVENTIS France
- KETOPROFENE ZYDUS 2,5%, gel
- KETOPROFENE ARROW 2,5%, gel
- KETOPROFENE BIOGARAN 2,5%, gel
- KETOPROFENE EG 2,5%, gel
- KETOPROFENE MEDIFFUSION 2,5%, gel
- KETOPROFENE MENARINI 2,5%, gel
- KETOPROFENE MYLAN PHARMA 2,5%, gel
- KETOPROFENE QUALIHEALTH 2,5%, gel
- KETOPROFENE RATIOPHARM 2,5%, gel
- KETOPROFENE RPG 2,5%, gel
- KETOPROFENE SANDOZ 2,5%, gel
- KETOPROFENE TEVA 2,5%, gel
- KETOPROFENE WINTHROP 2,5%, gel
- KETOPROFENE BGR 2,5%, gel
- KETOPROFENE MYLAN 2,5%, gel
- KETOPROFENE TEVA SANTE 2,5%, gel
- KETOPROFENE QUALIMED 2,5%, gel
- KETOPROFENE RATIO 2,5%, gel
- KETOPROFENE AGI PHARMA 2,5%, gel

Tableau 6: spécialités commercialisées contenant du kétoprofène. [23]

Deux formes commercialisées existent pour le Kétum®: les tubes de 60g, commercialisés depuis le 15 mars 1993, et les flacons doseurs (ou pompe-doseuse) de 120g, commercialisés depuis le 13 septembre 1999. Ces derniers poussent d'une certaine manière à l'automédication, car une fois le traitement fini, il reste souvent du produit dans le flacon, le patient pouvant ainsi le réutiliser sans avis médical ultérieurement.



Figure 7: Kétum® gel
<http://www.letelegramme.com>

Le Kétum® (figure 7) est commercialisé par le laboratoire Menarini. Le taux de remboursement par la Sécurité Sociale est de 30% sur la base du Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) : 2,29 € pour les tubes de 60g et 3,71 € pour les flacons doseurs de 120g.



Figure 8: Profénid® gel
<http://www.farmacia-kandil.ro>

Le Profénid® gel (figure 8), commercialisé par Sanofi Aventis, est disponible en tubes de 60g. Le taux de remboursement par la Sécurité Sociale est de 15%, sur la base d'un TFR de 2,29€. Déclaration d'arrêt de commercialisation le 31/03/11 sur le site de l'AFFSAPS.

Le Topféna® gel, en tube de 60g, du laboratoire Zydus, est remboursé à 30% sur la base d'un TFR de 2,29€. Il n'est plus commercialisé depuis mai 2011.[24]

Les indications du kétoprofène gel varient selon les princeps :

Indications du KETUM ®gel : [25]

-
- Traitement symptomatique des tendinites superficielles.
 - Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.
 - Traitement symptomatique des arthroses des petites articulations.
 - Traitement symptomatique de la lombalgie aiguë.
 - Traitement des veinites post-sclérothérapie, en cas de réaction inflammatoire intense

Indications du PROFENID® gel et du TOPFENA® gel : [25]

-
- Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions.
-

Extraits du Résumé des Caractéristiques du Produit du Kétum® [26]

❖ « Contre-indications :

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- à partir du 6ème mois de la grossesse (cf. chapitre Grossesse et Allaitement),

- antécédent d'asthme au kétoprofène ou aux substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine,
- antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène ou à l'acide tiaprofènique, au fénofibrate, à un produit solaire ou au parfum,
- antécédent d'allergie à l'un des excipients,
- peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie

Pendant le traitement et les deux semaines suivant l'arrêt, l'exposition au soleil ou aux UVA est contre-indiquée.

❖ Mises en garde et précautions particulières d'emploi :

En l'absence d'études spécifiques d'innocuité menées chez l'enfant, ce médicament est réservé à l'adulte (plus de 15ans). **Il est recommandé de protéger les zones traitées par le port d'un vêtement durant toute l'application du produit et les deux semaines qui suivent l'arrêt du traitement afin d'éviter tout risque de photosensibilisation.**

Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel.
L'apparition d'une réaction cutanée après application du gel impose *l'arrêt immédiat du traitement.*

Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.

Il est déconseillé d'appliquer le kétoprofène gel sous pansement occlusif.

❖ Effets indésirables :

- Effets indésirables liés à la voie d'administration :
 - o réactions cutanées locales à type de rougeur, prurit et sensations de brûlures.
 - o exceptionnellement, réactions à type d'eczéma bulleux ou phlycténulaire pouvant être graves et pouvant s'étendre ou se généraliser secondairement.
- Réactions d'hypersensibilité :
 - o dermatologiques, photosensibilisation.
 - o respiratoires : la survenue de crise d'asthme peut être liée chez certains sujets à une allergie à l'aspirine ou à un AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué,

o générales : réactions de type anaphylactique.

- Autres effets systémiques des AINS : ils sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif (effets digestifs, rénaux).
- En raison de la présence d'alcool, les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau. »

Extraits de la notice du Kétum® gel:

❖ « Dans quels cas ne pas utiliser ce médicament :

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- à partir du 6ème mois de la grossesse,
- antécédent d'asthme à ce médicament ou à un médicament apparenté, notamment autres antiinflammatoires non stéroïdiens, aspirine,
- antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène ou à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate (médicament destiné à baisser le taux de cholestérol), à un produit solaire ou au parfum,
- antécédent d'allergie à l'un des excipients,
- sur peau lésée, quelle que soit la lésion : lésions suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie

Pendant le traitement et les deux semaines suivant l'arrêt, ne pas s'exposer au soleil (même voilé), ni aux UVA.

❖ Mises en garde spéciales:

Ce médicament est réservé à l'adulte (plus de 15 ans), en l'absence de données chez l'enfant.

L'exposition au soleil (même voilé) ou aux UVA des zones en contact avec le gel peut provoquer des réactions cutanées plus ou moins sévères dites de photosensibilisation. Aussi, il est nécessaire :

1. de protéger les zones traitées par le port d'un vêtement durant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant son arrêt
2. de procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel afin d'éviter tout contact involontaire avec des zones susceptibles d'être exposées au soleil.

En cas d'apparition d'une réaction anormale de la peau pendant le traitement : arrêter immédiatement le traitement et avertir votre médecin.

Respecter les conseils d'utilisation :

- ne jamais appliquer une dose supérieure à celle qui est recommandée (cf. rubrique Posologie),
- ne pas appliquer sur une surface étendue du corps,
- respecter la fréquence et la durée de traitement préconisée par votre médecin.

❖ **Précautions d'emploi:**

Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.

Eviter toute application sous pansement occlusif.

❖ **Mode et voie d'administration:**

Voie locale.

Faire pénétrer le gel par un massage doux et prolongé, sur la région douloureuse ou inflammatoire.

Se laver soigneusement et de façon prolongée les mains après chaque utilisation.

❖ **Effets non souhaités et gênants:**

COMME TOUT MEDICAMENT, CE PRODUIT PEUT CHEZ CERTAINES PERSONNES ENTRAINER DES EFFETS PLUS OU MOINS GENANTS :

Peuvent survenir :

- des réactions allergiques cutanées, respiratoires (de type crise d'asthme) ou générales;
- une forte réaction cutanée lors d'une exposition au soleil ou aux U.V (cf mises en garde).
- exceptionnellement, des réactions cutanées sévères de type éruption bulleuse, cloques, pouvant s'étendre ou se généraliser secondairement.

Dans tous ces cas, arrêter immédiatement le traitement et avertir votre médecin.

Peuvent survenir également:

- des effets locaux cutanés de type rougeur, démangeaisons, sensations de brûlures.
- d'autres effets généraux des anti-inflammatoires non stéroïdiens, fonction de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée et de son état, de la durée de traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement fermé.

- des irritations et une sécheresse de la peau, en cas d'applications fréquentes (en raison de la présence d'alcool). »

Extraits de l'étiquetage du Kétum® gel :

❖ « Mises en garde spéciales:

Se laver soigneusement les mains après chaque utilisation.

Protéger les zones traitées par le port d'un vêtement afin de ne pas s'exposer au soleil (même voilé), ni aux UVA. »

Un pictogramme est présent sur le conditionnement, accompagné de la mention « Protéger les zones traitées par le port d'un vêtement afin de ne pas les exposer au soleil (même voilé) ou aux UVA ».

1.3.1.2 *Pharmacologie du kétoprofène*

La réaction inflammatoire comporte trois phases principales.

La première, la phase vasculaire, correspond à la dilatation et augmentation de la perméabilité des vaisseaux, avec libération de facteurs chimiotactiques.

La deuxième est la phase cellulaire, dans laquelle on observe un afflux de polynucléaires et de macrophages, une libération d'enzymes lysosomiales et une production de cytokines.

La troisième phase est une phase de régénération et cicatrisation, permise par la synthèse de collagène par les fibroblastes. [27]

Lors de la réaction inflammatoire aiguë sont libérés de nombreux médiateurs :

- ❖ *L'histamine*, libérée par les mastocytes et les polynucléaires basophiles, provoque une vasodilatation et une contraction des cellules endothéliales. En conséquence, une douleur et un œdème par passage du liquide plasmatique vers les tissus s'installent.
- ❖ On note une libération de *sérotonine* par les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les plaquettes. Ce médiateur prend le relais de l'histamine.

- ❖ De même, il y a libération de *kinines* provoquant une vasodilatation, prolongeant ainsi l'effet de l'histamine, et donc une douleur.
- ❖ *Les prostaglandines*, dérivées de l'acide arachidonique, provoquent une vasodilatation, augmentent la perméabilité capillaire (ce qui potentialise les effets de l'histamine et de la douleur provoquée par les bradykinines), et chimiotaxie des neutrophiles. En conséquence, une fièvre apparaît, car les PGE2 agissent au niveau de l'hypothalamus.
- ❖ *Les leucotriènes*, libérés par les macrophages et polynucléaires neutrophiles sous l'influence de la lipo-oxygénase, sont dérivés de l'acide arachidonique. Ces substances ont une activité bronchoconstrictrice et augmentent la perméabilité vasculaire. [12]
- ❖ *Les cytokines*, produites par les lymphocytes, permettent la communication intercellulaire.
- ❖ *Les radicaux libres* sont produits au cours de la synthèse des prostaglandines. Ils attaquent le tissu conjonctif et dégradent le collagène, attaquent les mucopolysaccharides, endommagent l'ADN, provoquent une dépolymérisation de l'acide hyaluronique.

Propriétés pharmacologiques (figure 9)

Action anti inflammatoire : Les AINS inhibent la synthèse de prostaglandines par inhibition réversible des cyclo-oxygénases 1 et 2 (cox1 et cox2).

Ils permettent de diminuer l'inflammation en inhibant la libération de médiateurs par les polynucléaires basophiles et les mastocytes.

Les AINS sont des agonistes des PPAR α (peroxysome proliferator-activating receptor), facteur de transcription ayant des propriétés anti-inflammatoires.

Ils agissent aussi sur les médiateurs cellulaires de l'inflammation : inhibition de la migration leucocytaire, de la libération des enzymes lysosomiales et de l'activité lymphocytaire.

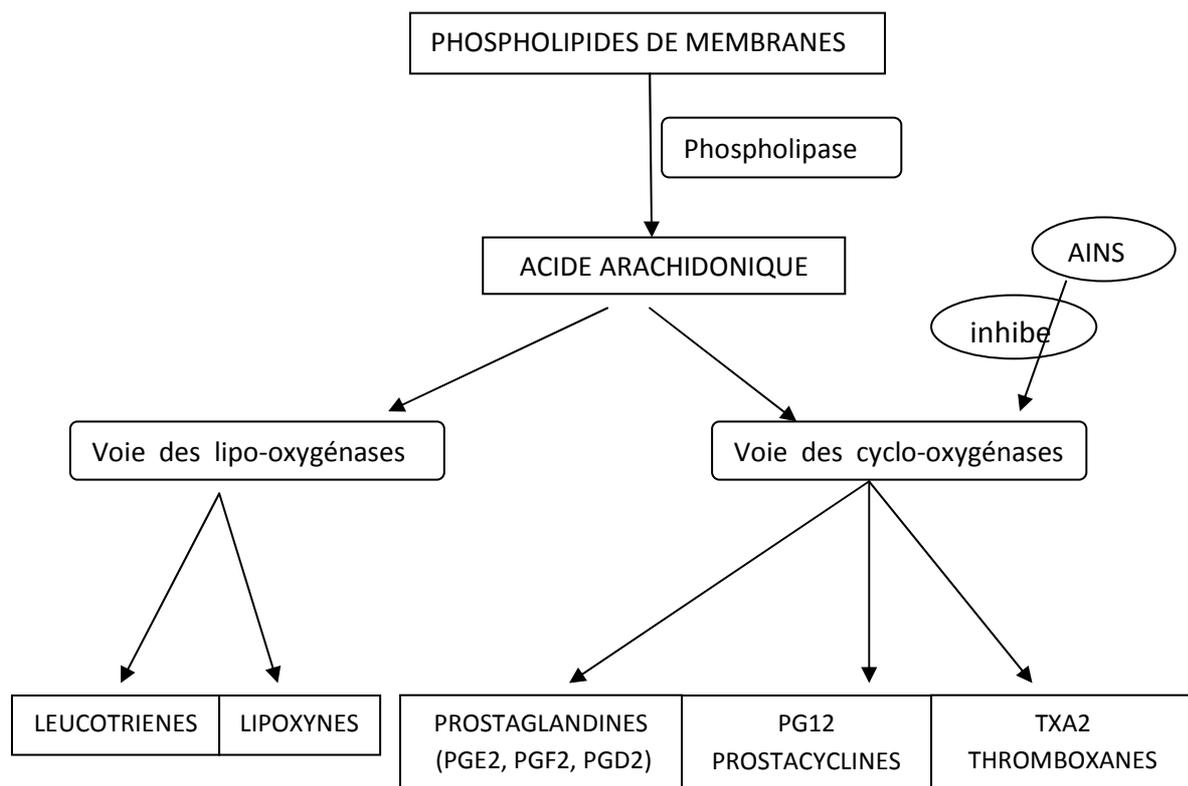


Figure 9: Diminution de la production de prostaglandine par inhibition de la cyclo-coxygénase. [28]

PG = Prostaglandines / TX = Thromboxane

Action anti-pyrétique : par inhibition des prostaglandines au niveau de l'hypothalamus, et par diminution de la synthèse de l'interleukine 1 (IL1) qui est hyperthermisante.

Action antalgique : par inhibition de la production de prostaglandines et effets anti-nociceptifs au niveau des neurones centraux et périphériques

Action anti-agrégante : par inhibition de la cyclo-oxygénase (cox) plaquettaire, blocage de la synthèse du thromboxane A2 (promoteur de l'agrégation plaquettaire) de manière définitive, empêchant toute synthèse protéique des plaquettes.

Le service médical rendu (SMR) est un caractère défini à l'aide de plusieurs indicateurs : la gravité de la pathologie concernée, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament, son efficacité et ses effets indésirables, sa place dans la

stratégie thérapeutique, les autres médicaments disponibles pour cette pathologie, et l'intérêt en santé publique. Le SMR est un critère redéfini lors de la réévaluation d'un médicament par la Commission de la Transparence.

On distingue alors 3 niveaux de SMR

- SMR majeur ou important
- SMR modéré ou faible, mais justifiant le remboursement
- SMR insuffisant, ne justifiant pas de prise en charge.

Le Kétum® a un Service Médical Rendu considéré comme étant de niveau modéré dans l'indication « traitement symptomatique des tendinites superficielles », et de niveau faible dans l'indication « traitement symptomatique de la lombalgie chronique », selon les avis de la commission de la transparence de 2001 et 2007.

Le SMR du Profénid® gel est estimé à un niveau faible pour son indication « Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions ». [24]

1.3.2 Historique du kétoprofène gel à travers la pharmacovigilance.

1.3.2.1 *Autorisation de mise sur le marché (AMM)*

Cette molécule est contenue dans des médicaments appartenant à la LISTE II des substances vénéneuses.

1978 : Première AMM en Italie.

1987 : Première AMM accordée en France pour un kétoprofène gel, à la spécialité PROFENID® gel du laboratoire SPECIA, avec l'indication : « entorses et contusions ».

1991 : AMM pour le KETUM® gel pour les indications « entorses, contusions et traitement symptomatique des tendinites superficielles ».

1992 : AMM pour le TOPFENA® gel avec l'indication : « entorses et contusions »

Le KETUM® gel bénéficie d'une extension des indications : « traitement symptomatique de l'arthrose des petites articulations ».

1993 : Commercialisation du KETUM® gel et du TOPFENA®gel

1996 : Le KETUM® gel bénéficie d'une extension des indications : « lombalgie aiguë »

1997 : Le KETUM® gel bénéficie d'une extension des indications : « veinites post sclérothérapie en cas de réactions inflammatoires intenses ».

Ces trois spécialités ont été génériquées par la suite, 22 spécialités de kétoprofène gel sont donc disponibles. [29] [24]

1.3.2.2 *Enquêtes de Pharmacovigilance.* [30]

Les effets indésirables cutanés dus au kétoprofène gel sont apparus dès sa mise sur le marché, conduisant à la réalisation de deux enquêtes de pharmacovigilance conduites par le Centre Régionale de Pharmacovigilance de Nantes (CRPVN).

La première, présentée en 1996, a porté sur les 337 cas notifiés entre le 1^{er} mars 1993 et la 31 août 1995, et a été prolongée d'un an. Elle a abouti à des modifications de l'information médicale des spécialités contenant du kétoprofène gel, et à la diffusion d'informations sur les mesures à prendre pour limiter la survenue de ces effets : « lavage des mains, pas de pansement occlusif, éviction solaire pendant le traitement et 15 jours après son arrêt ».

La seconde enquête, en 2000, étudie les 589 notifications du 1^{er} Septembre 1996 au 31 Août 2000 des 31 centres de pharmacovigilance, et notamment la persistance des effets indésirables et les résultats des photopatchtests. Cette enquête a permis d'ajouter des contre-indications concernant l'usage de certaines molécules lors d'expositions solaire en cas d'antécédents de photosensibilisation au kétoprofène.

Conséquences de ces enquêtes de pharmacovigilance :

- ❖ **En 2001** : ajout d'un pictogramme sur les conditionnements primaires, secondaires et les notices des spécialités topiques contenant du kétoprofène. (figure 10)



« Protéger les zones traitées par le port d'un vêtement afin de ne pas les exposer au soleil (même voilé) ou aux UVA »

Figure 10: Pictogramme

Cela s'accompagne d'une modification des annexes de l'AMM, notamment par élargissement des contre-indications. Les personnes ayant un « antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène ou à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, à un produit solaire ou au parfum » se voient donc contre-indiquer le médicament.

- ❖ **En 2003** : diffusion d'une lettre aux prescripteurs et d'un communiqué de presse par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) auprès des médecins et pharmaciens pour refaire le point sur le risque de photosensibilisation et les mesures préventives. Ces informations seront transmises 5 mois plus tard aux masseurs-kinésithérapeutes-rééducateurs.

Cependant, la non diminution du nombre de déclarations de cas de photosensibilisation malgré les précautions mises en place provoque la demande d'une évaluation bénéfice/risque par l'AFSSAPS. Cette évaluation conclue à un risque supérieur au bénéfice pour deux raisons : une efficacité insuffisante du produit et l'existence d'alternatives thérapeutiques. L'AFSSAPS a considéré qu'aucune mesure supplémentaire à celles déjà effectives ne pourrait augmenter la sécurité des patients lors de l'utilisation de kétoprofène gel. La décision de suspendre l'AMM en attendant l'évaluation européenne prend effet le 12 janvier 2010.

Le laboratoire MENARINI, commercialisant le KETUM® gel, médicament contenant du kétoprofène, dépose alors une requête en référé suspension au Conseil d'Etat [30]

Le 26 janvier 2010, l'ordonnance du Conseil d'Etat suspend la décision du directeur général de l'AFSSAPS, déclarant que « l'efficacité des propriétés antalgiques du gel n'est pas remise en cause » par l'étude ayant motivé la suspension de l'AMM, que « l'effet indésirable sur lequel repose la mesure litigieuse ne concerne qu'une trentaine de cas sur plusieurs millions de gels de kétoprofène vendus chaque année; que cet effet, connu depuis l'origine, semble pour une large part imputable au non-respect des précautions d'emploi ». De plus l'Etat membre de l'union européenne désigné comme co-rapporteur pour instruire la demande faite par la France « estime le bénéfice/risque du gel de kétoprofène inchangé et qu'aucun des vingt Etats consultés n'envisage le retrait de ce médicament. »

Le juge a par la suite déclaré que la décision de suspension n'est pas justifiée à son sens par une urgence de santé publique et qu'elle se révèle disproportionnée. Cela porte de plus préjudice au laboratoire Menarini dans la mesure où « le médicament Kétum® représente son deuxième chiffre d'affaires et eu égard à l'ancienneté de sa mise sur le marché, lui procure une marge supérieure à celles des autres spécialités qu'il commercialise, de sorte que l'arrêt de commercialisation risquerait de compromettre la possibilité de retrouver en 2010 un résultat positif » [31]

1.3.2.3 *Informations diffusées par l'AFSSAPS.*

L'AFSSAPS communique régulièrement sur les actualités, les décisions, et les précautions à prendre pour les patients concernant le kétoprofène gel. Par ordre chronologique :

Le 23-06-2003

Lettre aux professionnels de santé qui rappelle des précautions d'emploi des gels de kétoprofène.

Le 07-07-2003

Lettre aux prescripteurs intitulée « Gels de kétoprofène et réactions de photosensibilité »
Cette lettre donne les résultats de la deuxième enquête de pharmacovigilance, rappelle les mesures de préventions à mettre en place pour les patients, et informe des modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit du Kétum gel®.

Le 18-12-2009

L'AFSSAPS diffuse une lettre aux professionnels de santé : « Suspension de l'AMM des gels de kétoprofène », dont voici le résumé :

« Résumé :

- ❖ A la suite de la procédure nationale de réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de gel de kétoprofène, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a décidé de procéder à la suspension de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de toutes les spécialités concernées, dans l'attente des résultats de l'évaluation européenne que l'AFSSAPS a suscité, compte tenu de la présence de ces spécialités dans de nombreux pays .
- ❖ Le rapport bénéfice/risque du kétoprofène est considéré défavorable en raison du risque de survenue de réactions rares, mais grave, de photoallergie, et d'une efficacité faible à modérée.
- ❖ Le risque des réactions de photoallergie, identifié dès 1993, persiste malgré les nombreuses mesures prises (modification du Résumé des Caractéristiques du Produit et de la notice à deux reprises, ajout d'un pictogramme sur les conditionnements, envoi d'une lettre aux professionnels de santé en 2003).
- ❖ Cette suspension prend effet le 12 janvier 2010 et s'accompagne d'un rappel des lots disponibles sur le marché.
- ❖ Il est d'ores et déjà demandé aux professionnels de santé de ne plus instaurer/renouveler/délivrer de traitement par gel de kétoprofène.»

Le 18-12-2009

Un point d'information intitulé « Questions/Réponses » est disponible sur le site internet de l'AFSSAPS, concernant l'avis de retrait des médicaments contenant du kétoprofène gel faisant suite à la réévaluation du rapport bénéfice-risque des spécialités le contenant.

Le 12-01-2010

Rappel des lots des spécialités contenant du kétoprofène sous forme de gel, avec diffusion de la liste des spécialités concernées. [29]

Le 26-01-2010

Une Ordonnance du conseil d'Etat décide la suspension de la décision du 17 décembre 2009 du directeur de l'AFSSAPS. On considère qu'il n'y a pas lieu de suspendre l'AMM de tous les médicaments contenant des gels de kétoprofène. [31]

Le 12-05-2010

Point d'information : Gels KETUM contenant du kétoprofène : suspension de la décision de l'AFSSAPS, portant sur l'autorisation de mise sur le marché.

Le 27-07-2010

Un communiqué indique que les gels de kétoprofène sont maintenus sur le marché à l'issue de la réévaluation européenne par l'EMA (Agence Européenne du Médicament).

En effet, la Commission d'AMM Européenne (CHMP) conclue que le nombre de photoallergies avec ce produit dans l'Union Européenne est faible, le risque de survenue pouvant être réduit par la prise de mesures. Elle insiste sur le fait que c'est aussi le seul topique indiqué dans les douleurs aiguës du bas dos. [32]

Cependant le maintien sur le marché européen se fait avec les dispositions déjà mises en place par l'AFSSAPS pour minimiser les risques de survenue de réactions photoallergiques. Il s'agit de prévenir les professionnels de santé du risque de photoallergie, de renforcer les recommandations vis-à-vis du soleil, et de rendre accessible le kétoprofène gel uniquement sur ordonnance.

L'impact de ces recommandations sera réévalué par le CHMP 3 ans après leur mise en application.

Les 01-09-2010 et 15-11-2010

Deux lettres aux professionnels de santé intitulées « gels de kétoprofène : mesures visant à réduire le risque de photosensibilité » sont diffusées.

Le 10-06-2011

Une information est de nouveau diffusée sous forme de lettre aux professionnels de santé : « Gel de kétoprofène : Mesures visant à réduire le risque de photosensibilité. »

L'AFSSAPS donne aussi un document à destination des patients traités par kétoprofène gel, concernant les précautions à prendre avec un tel traitement.

En annexe ces deux derniers documents :

- Informations à destination des patients. [ANNEXE 4]
- Lettre aux professionnels de santé du 10/06/2011. [ANNEXE 5] [33]

1.3.3 Réactions croisées connues.

Selon l'enquête de pharmacovigilance réalisée en 2001 [34] ; il est démontré par des photoépidermotests, l'existence d'allergies croisées entre le kétoprofène et d'autres molécules : le fénofibrate, l'acide tiaprofénique, les benzophénones, le baume du Pérou, le Fragrance mix, le filtre solaire oxybenzone.

Ces molécules sont en général testées par des explorations photodermatologiques lors d'une suspicion de photoallergie au kétoprofène gel.

1.4 PHARMACOCINETIQUE ET FORME GALENIQUE

L'épiderme a un rôle majeur de protection en constituant une barrière efficace contre l'environnement, et en évitant l'assèchement cutané par limitation des pertes en eau et électrolytes. Cette barrière n'est pourtant pas absolue, et c'est ce qui est mis à profit pour le passage de médicaments à travers la peau.

Le passage d'une molécule à travers la peau, ou absorption, est intéressant s'il s'agit d'un principe actif, ayant une action thérapeutique. Mais les autres composants de la formule du médicament doivent être retenus par la barrière cutanée autant que possible. [35] [36]

1.4.1 Pharmacocinétique transcutanée.

Lorsqu'une substance est déposée sur la peau, le principe actif doit se séparer de son véhicule pour pénétrer dans la couche cornée. La quantité (Q) qui est absorbée par la peau augmente de manière linéaire au cours du temps.

La Loi de Fick, qui en général décrit le passage d'une substance à travers une membrane, peut être appliqué au passage du médicament à travers la peau. (équation 1)

$$(dQ/dT) = k \cdot (D/e).$$

Équation 1: Loi de Fick

Avec :

- (dQ/dT) = quantité absorbée par unité de temps
- K = coefficient de partage du PA
- e = épaisseur de la couche cornée
- D = coefficient de diffusion du principe actif dans la couche cornée
- S = surface d'application
- ΔC = différence de concentration de part et d'autre de la couche cornée

La plupart des molécules traversent la couche cornée en traversant la voie intercellulaire (via les espaces intercellulaires). Il existe deux autres voies : transcellulaire (au travers de l'épiderme) et par les orifices naturels de la peau (glandes sudoripares, follicules pilo-sébacées). [36] [37]

1.4.2 Facteurs qui influencent l'absorption percutanée :

1.4.2.1 La peau :

- L'épaisseur, le renouvellement et le degré d'hydratation de la peau : plus la peau est épaisse (plante des pieds), plus l'absorption est limitée. La couche kératinisée est plus ou moins importante selon les parties du corps, et les follicules pileux plus ou moins nombreux, il convient de choisir la zone d'application du topique.
- La température cutanée: lorsqu'elle augmente, lors d'une inflammation par exemple, la molécule est plus facilement absorbée.
- La vascularisation de la zone. Plus le flux sanguin est rapide, plus la molécule est vite absorbée car le gradient de concentration augmente plus rapidement.

- L'hydratation de la peau peut être influencée par la nature des excipients. Ainsi un excipient hydrophobe peut maintenir la peau sous-jacente très humide en formant une couche occlusive. En effet, l'occlusion augmente l'hydratation et la température de la couche cornée, le débit sanguin et l'effet réservoir. A l'inverse, un excipient hydrophile peut assécher la peau. [38]
- L'âge de la personne .La couche cornée du prématuré est immature, l'absorption est en conséquence très intense. De même, pour un nouveau né l'absorption est deux fois supérieure à celle d'un adulte.

Chez le nourrisson et l'enfant, la barrière cutanée est normale, mais la prudence est de mise lors de l'application d'un topique médicamenteux, car le rapport surface/poids est trois fois plus élevé que chez l'adulte.

Les sujets de plus de 60 ans ont une peau sénescence avec une déshydratation relative qui peut diminuer de manière modérée l'absorption percutanée des molécules hydrophiles.
- L'altération de la peau : une peau lésée ou irritée est beaucoup plus perméable, donc absorbante.
- Le rythme et la durée d'application La couche cornée agit comme un réservoir en relarguant pendant des heures le principe actif absorbé en surface, ne nécessitant pas de ré-application du topique dans la journée.
- Influence de l'occlusion : ce phénomène augmente la pénétration du principe actif, s'il s'agit de molécules modérément lipophiles. [39]

1.4.2.2 **La molécule et ses caractéristiques physico-chimiques** (tableau 5)

La diffusion du principe actif est possible pour les molécules de Poids Moléculaire (PM) de maximum 100 000 Dalton.

La couche cornée est hydrolipidique et permet le passage de molécules amphiphiles et moyennement lipophiles.

Le pH acide de la peau favorise l'ionisation des molécules acides forts et des bases, limitant ainsi leur absorption. La forme non ionisée diffuse en général plus facilement.

| Facteur | Absorption élevée | Absorption faible |
|----------------|---|--|
| Produits | Petites molécules (PM < 1000) Amphiphile moyennement lipophile Dose importante/surface Temps de contact important Promoteur d'absorption | Poids moléculaire élevé Hydrophilie Fixation aux protéines de la peau |
| Physiologiques | Jeune enfant, sujet âgé Faible épaisseur de la peau Lésions cutanées Hydratation Flux sanguin élevé Température | Peau épaisse (paume, plante des pieds) Sécheresse Vasoconstriction |

Tableau 5: Facteurs influençant l'absorption des principes actifs. [39]

1.4.2.3 *L'excipient*

Le principe actif est intégré au sein d'un ensemble de nombreux composants. La nature de l'excipient est essentielle pour le passage de la barrière cutanée. En effet, l'aptitude de la molécule à traverser la couche cornée dépend entre autre de son affinité pour l'excipient. Le passage sera facilité si le véhicule d'une molécule hydrophile est lipophile et inversement. La molécule aura plus de facilité à se dissocier de son support si elle a peu d'affinité pour celui-ci.

La quantité de principe actif dans l'excipient influe sur la diffusion : celle-ci augmente si la concentration en principe actif avoisine la saturation.

Les excipients pour hydrogels sont des carbomères (polymères d'acide acrylique) utilisés sous forme non modifiée, greffés à des chaînes alkyles. Il est nécessaire d'ajouter une base minérale ou organique pour avoir une gélification.

Les carbomères sont définis par la Pharmacopée européenne comme étant des « polymères d'acide acrylique de masse moléculaire élevée, réticulés, avec les éthers polyacétyliques de sucres ou de polyalcools ».

1.4.3 Kétoprofène gel : forme galénique

Le choix du véhicule et de la forme galénique se fait en fonction de la profondeur d'action recherchée. (tableau 6)

| | Niveau d'action | Effet attendu | Degré de pénétration |
|---------------------------------|-----------------|---|----------------------|
| Activité de surface | surface | Protection Antiseptique Anti-solaire | Nul |
| | Couche cornée | Emollient Exfoliant | Faible |
| Activité épidermique | Epiderme | Antiseptique Antifongique Antibiotique Antiinflammatoire Anesthésique Antihistaminique | Moyen |
| Activité dermique ou systémique | Derme | Cardiovasculaire Hormonal | Elevé |

Tableau 6: Facteurs de l'absorption et de la pénétration cutanée.[40]

Les AINS ayant une action dermique et transdermique il a été prouvé que la formulation sous forme de gel donne de meilleurs résultats de pénétration cutanée que les crèmes.

Un gel est un système galénique transparent à phase unique. Il peut être aqueux, huileux ou alcoolique. Sa consistance est obtenue par addition de polymères.

D'après la Pharmacopée européenne : « Les gels sont constitués de liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés. » [41]

Les princeps sous forme de gel contenant du kétoprofène sont formulés ainsi (tableau 7) :

| PRINCEPS | Teneur en principe actif [25] | Excipients [25] |
|--|-------------------------------|---|
| KETUM®gel Tube 60g | 1,5g | carbomère, éthanol, huile essentielle de lavandin, diéthanolamine, eau purifiée. |
| KETUM® gel Flacon doseur 120g | 3g | |
| PROFENID® gel Tube 60g Composition pour 100g | 2,5g | carbomère 980, trolamine, huile essentielle de lavande, éthanol à 96 %, eau purifiée. |

Tableau 7: Composition des princeps.

Dans ces formules galéniques, on a :

- le carbomère qui permet la gélification, neutralisé par la diéthanolamine,
- l'eau purifiée comme solvant, qui constitue la phase à gélifier,
- l'éthanol en co-solvant,
- la trolamine ou triéthanolamine, comme la diéthanolamine est un émulsifiant et un compensateur de pH.

Dans les RCP du PROFENID® gel et du KETUM® gel, on peut lire dans la catégorie « pharmacocinétique » : « Appliqué localement sous forme de gel, le kétoprofène est absorbé lentement à travers la peau. Il s'accumule peu dans l'organisme. Le passage systémique du gel par rapport à celui des formes orales de kétoprofène est de l'ordre de 5 %, ce qui permet d'obtenir un effet local. »

2 ETUDE DES NOTIFICATIONS DE LA BASE

2.1 Méthode

Les cas notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes (CRPVN) sont, après analyse, enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance, et dans une base ACCESS locale. Pour mener cette étude, nous avons recherché les cas correspondants aux termes «KETUM gel», «PROFENID» et «KETOPROFENE gel» dans cette base locale.

On obtient ainsi 148 cas recueillis du 1^{er} janvier 1994 au 31 octobre 2010 au CRPVN:

- 140 effets indésirables secondaires à l'utilisation de Kétum® 2,5% gel
- 5 effets indésirables secondaires à l'application de kétoprofène 2,5% gel génériques (dont 2 de la marque Biogaran, un de la marque Merck, et deux de marque inconnue).
- 3 effets indésirables secondaires à l'application de Profénid® gel
- Aucun effet indésirable causé par une application de Topfena® n'a été rapporté.

Les notifications ont été analysées et intégrées dans des tableaux de résultats. Les données non rapportées sont notées «non renseignées» (NR), ou NT (non testé).

On note qu'au fil des années, le nombre de notifications concernant les photoallergies au kétoprofène gel a tendance à diminuer jusqu'en 2008. Cependant on remarque un pic en 1996 et surtout une importante recrudescence en 2010, malgré les nouvelles recommandations faites aux professionnels de santé et aux patients. La diminution générale observée serait-elle due à la diminution du nombre d'effets indésirables suite à l'application des recommandations mise en place, ou à la diminution des déclarations concernant cet effet très bien connu par les professionnels de santé? (figure 11)

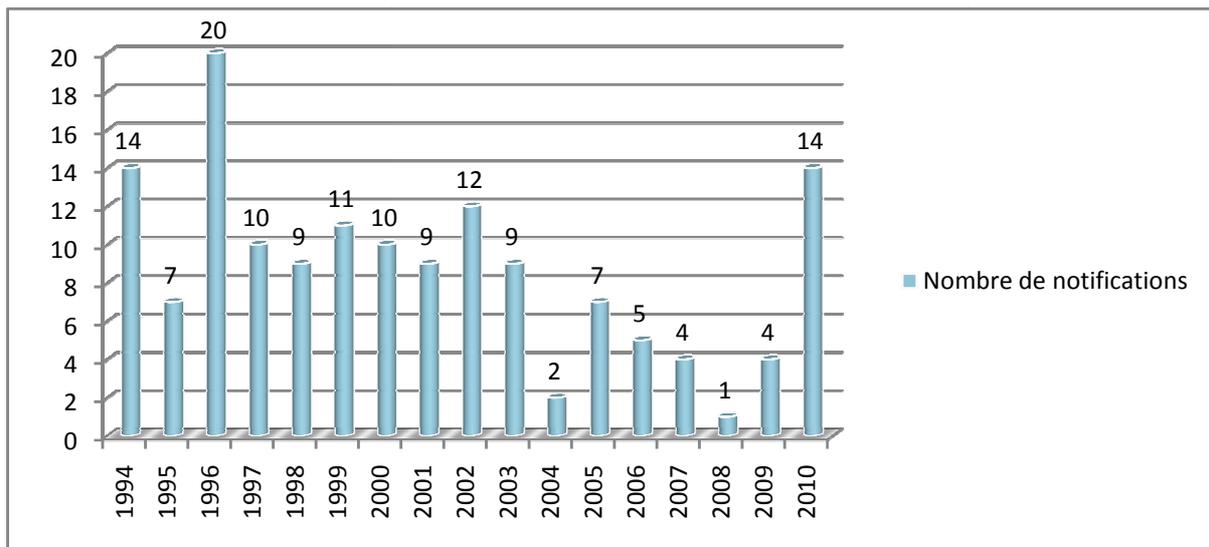


Figure 11: Classement des notifications recueillies au CRPVN par année.

Dans un premier temps, les informations suivantes ont été extraites de ces 148 cas:

[ANNEXE 6]

- L'âge et le sexe du patient
- Le motif d'utilisation du kétoprofène gel, et la partie du corps traitée
- Le délai d'apparition de l'effet indésirable, et la durée de cet effet
- L'effet indésirable dermatologique
- Les médicaments associés lors de l'épisode aigu étudié
- La gravité de l'effet
- L'évolution des lésions
- Si des explorations photodermatologiques ont été réalisées ; et si oui, les résultats des tests ont été consignés dans un second tableau [ANNEXE 7]

2.2 Résultats

Les données recensées suite à l'analyse des cas notifiés sont intégrées dans un tableau récapitulatif. (tableau 8)

| Paramètres | | Résultats | Pourcentage | Commentaires | |
|--------------------------------|--|-----------|-------------|--|--|
| Sexe | Femmes | 70 | 47,30% | | |
| | Hommes | 66 | 44,60% | | |
| | Inconnus | 12 | 8,10% | | |
| Age | Moyen | 42,09 | | | |
| | Maximum | 85 | | | |
| | Minimum | 11 | | | |
| | Inconnus | 14 | 9,46% | | |
| Indications principales | Douleur | 21 | 50,68% | | |
| | Tendinite | 37 | | | |
| | Entorses | 17 | | | |
| | Autres | 29 | 19,59% | Traumatismes, arthrose, épicondylite, arthralgies, cervicalgies... | |
| | | | | | |
| | Procuration | 4 | 2,71% | | |
| | Réaction sans application de kétoprofène gel | 6 | 4,05% | | |
| | | | | | |
| Non Renseigné (NR) | 34 | 22,97% | | | |
| Sites d'application | Cheville | 17 | 11,49% | | |
| | Genou | 17 | 11,49% | | |
| | Poignet | 9 | 6,08% | | |
| | Jambes | 10 | 6,76% | | |
| | Coudes | 15 | 10,14% | | |

| | | | | |
|-----------------------------------|-------------------|--------|--------|---|
| | Epaule | 4 | 2,70% | |
| | Autres | 25 | 16,88% | |
| | NR | 51 | 34,46% | |
| Délai d'apparition (jours) | Moyenne | 10,75 | | Deux valeurs extrêmes (196 et 112 jours) ont été retirées. Pour 18 cas cette donnée n'est pas indiquée. |
| | Maximum | 90 | | |
| | Minimum | 1 | | |
| Durée de l'effet (jours) | Moyenne | 14 ,20 | | Pour 87 cas cette donnée n'est pas renseignée |
| | Maximum | 30 | | |
| | Minimum | 1 | | |
| Médicaments associés | AINS topique | 0 | | 16,22% des cas ont une association d'AINS topique ou per os (PO) |
| | AINS PO | 19 | 12,84% | |
| | AINS PO + topique | 5 | 3 ,38% | |
| | Fénofibrate | 0 | | |
| | Autres | 19 | 12,84% | |

Tableau 8: Analyse des données (1).

2.2.1 Répartition des cas notifiés selon l'âge et le sexe

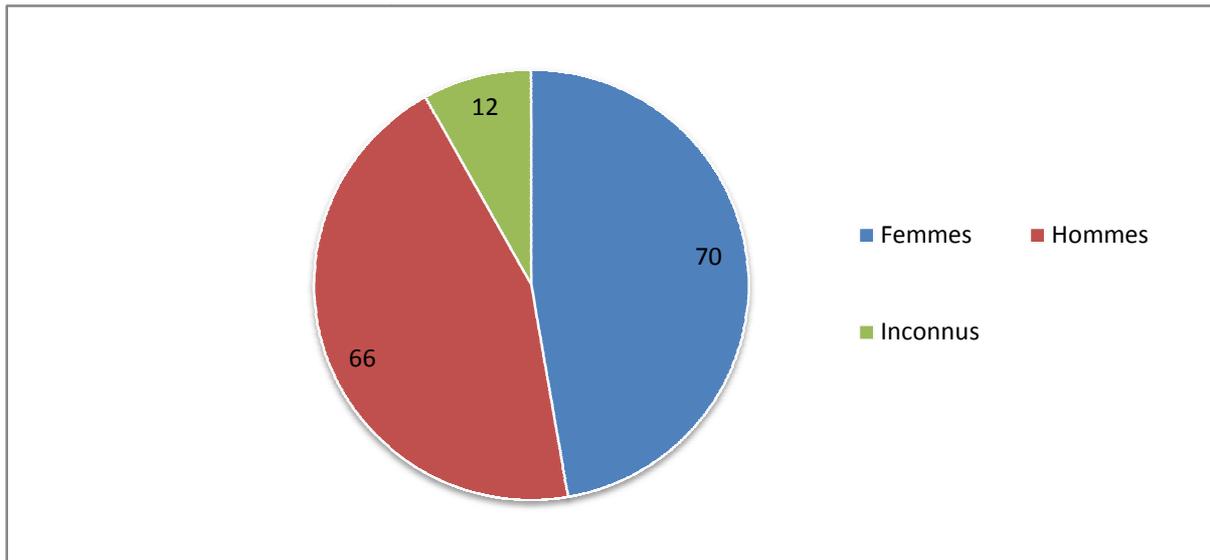


Figure 12: Répartition des cas notifiés selon le sexe.

D'après les éléments de l'étude, le sexe et l'âge des sujets n'ont pas d'incidence sur la survenue de photoallergies. (figure 12 et tableau 8) L'âge moyen des patients est de 42 ans.

2.2.2 Indications et site d'application du kétoprofène gel. (figures 13 et 14)

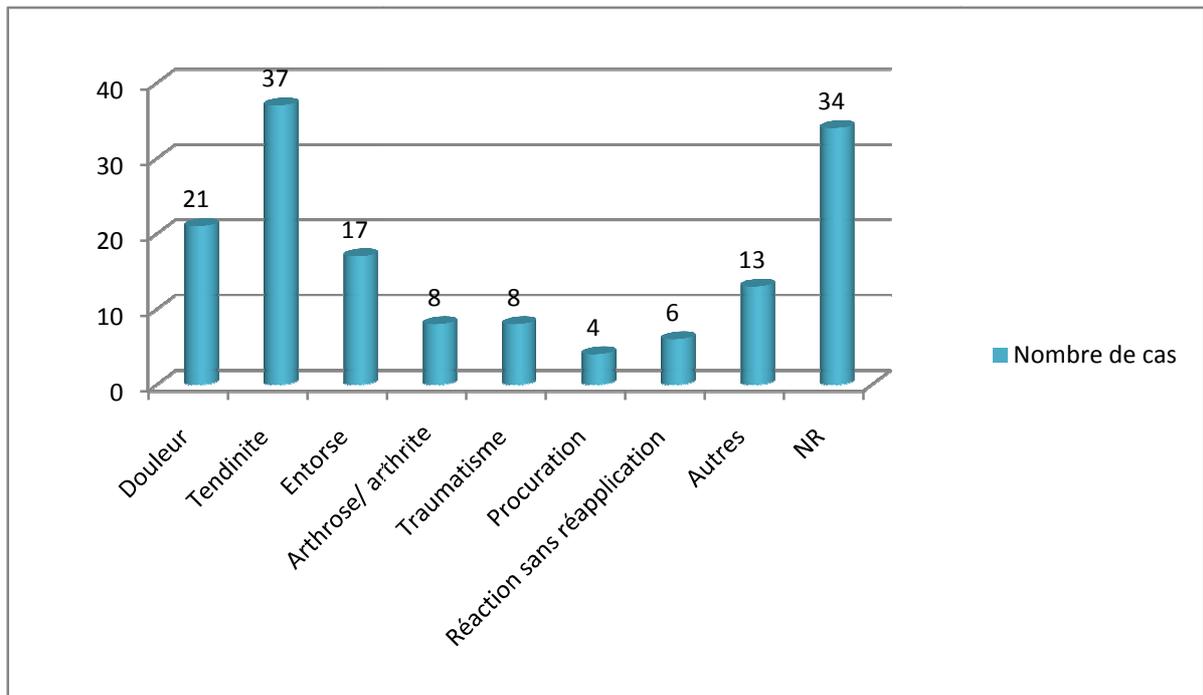


Figure 13: Motifs d'utilisation du kétoprofène gel.

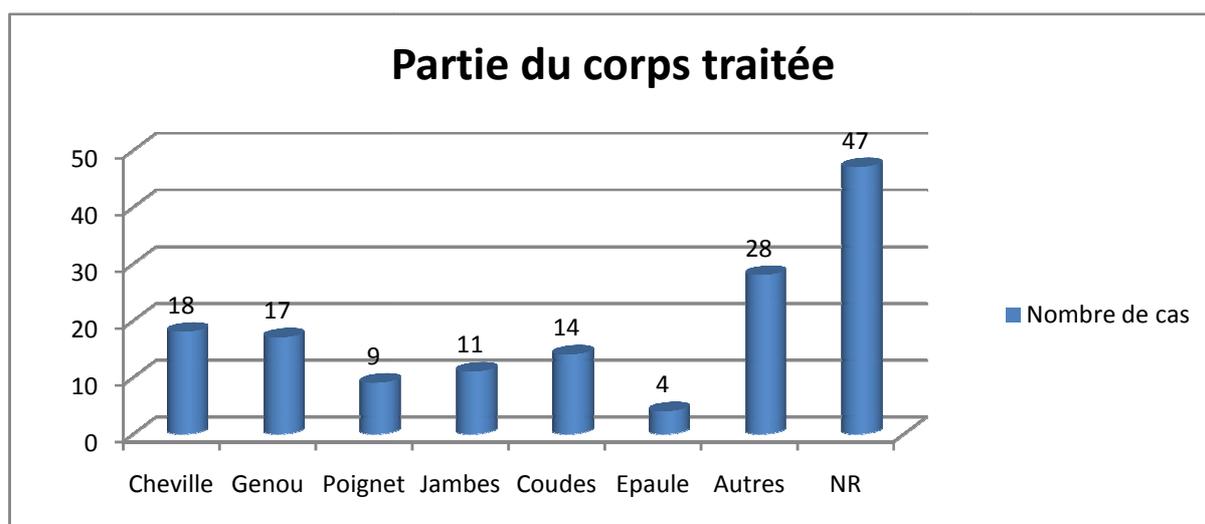


Figure 14: Partie du corps traitée par kétoprofène gel.

Les indications retrouvées sont celles du Résumé des Caractéristiques du Produit du kétoprofène gel. Aucun site d'application ne semble favoriser la survenue de réactions de sensibilisation.

Cependant on note que dans 4,05% des cas, la réaction survient lorsque le patient n'a pas appliqué de kétoprofène gel. Serait-ce donc à cause d'une rémanence du produit, ou les patients ont-ils appliqué un allergène associé ? Quelle qu'en soit la cause, on retrouve toujours la présence d'une application de kétoprofène dans les antécédents de ces patients. On remarque que certaines de ces réactions font suite à l'application de produit de protection solaire.

Si la majorité des lésions apparaît sur les zones traitées, il existe également des lésions dues à un manuportage, ainsi que des atteintes par procuration, c'est-à-dire de personnes appliquant le topique sur un tiers, provoquant souvent des réactions au niveau des mains.

2.2.3 Classement des effets indésirables.

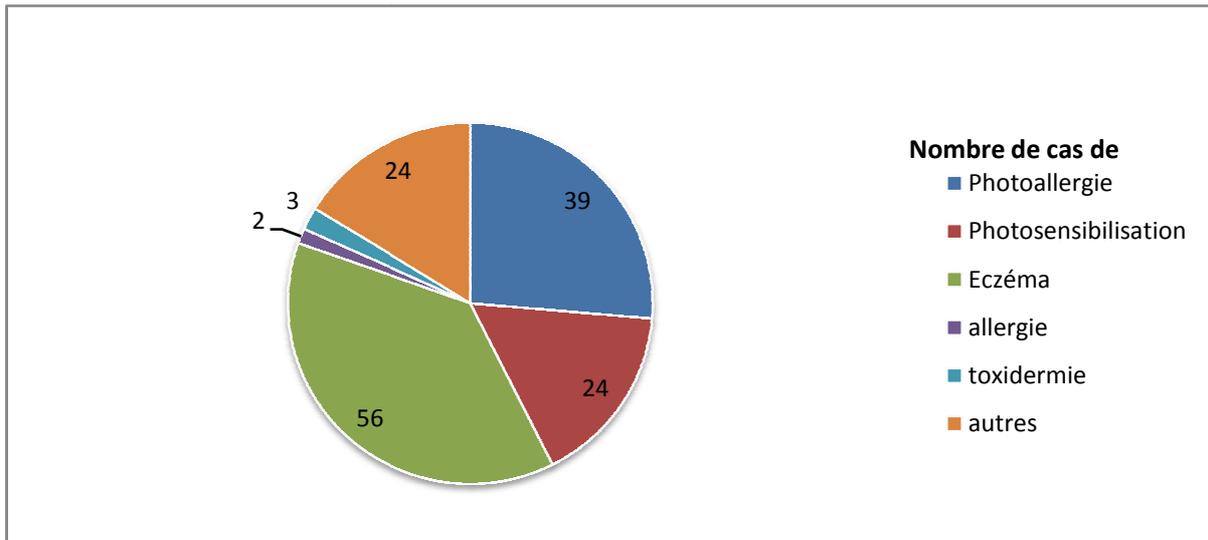


Figure 15: Effets indésirables selon l'enregistrement dans la base de pharmacovigilance (1)

Le rôle de l'exposition solaire apparaît comme étant déterminant dans la survenue de ces effets cutanés. En effet 43% d'entre eux, soit 63 cas sur 148, sont classés photosensibilisation ou photoallergie dans la base de pharmacovigilance. 38%, soit 56 cas sur les 148, sont étiquetés eczéma, plus ou moins bulleux et/ou prurigineux, celui-ci étant la principale forme clinique observée dans la photoallergie au kétoprofène. On retrouve dans la catégorie « autres » les formes cliniques plus rarement décrites: dishyrose, érythèmes, éruptions, psoriasis... (figure 15)

Sachant qu'aucune phototoxicité n'a été décrite avec le kétoprofène gel, on peut regrouper les cas étiquetés photosensibilisation avec les photoallergies. (figure 16)

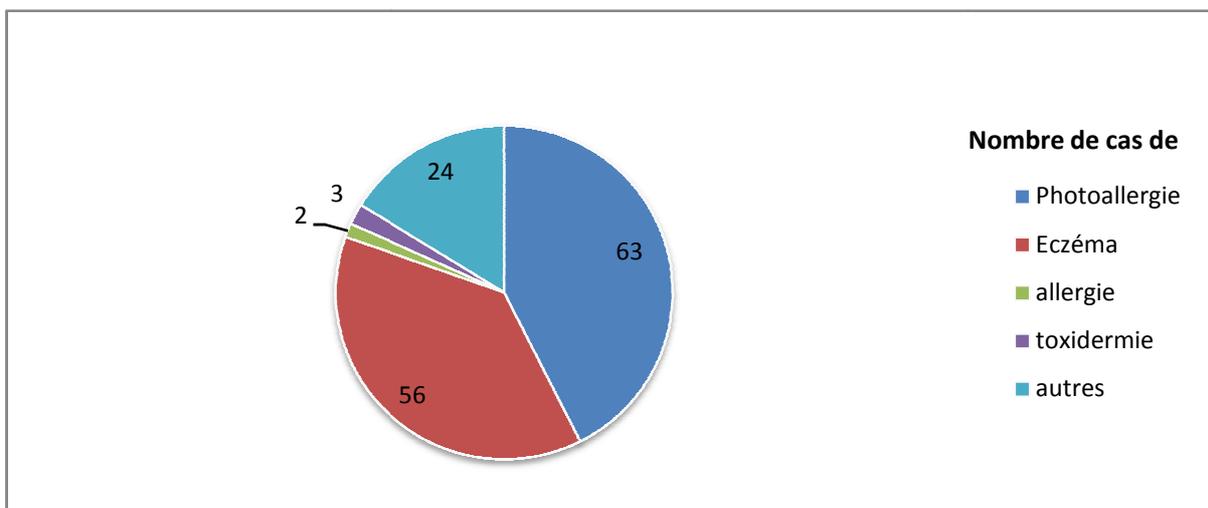


Figure 16: Effets indésirables selon l'enregistrement dans la base de pharmacovigilance (2)

Dans les dossiers, on retrouve plus de précisions concernant la forme clinique sous le terme de photosensibilisation ou de photoallergie. C'est ce qu'on entend ici par « effet dermatologique ». L'eczéma est la lésion caractéristique de ces photoallergies au kétoprofène gel (figure 17), et s'étend parfois au-delà de la zone d'application du topique. Il peut être aigu, chronique, vésiculeux. Pour un certain nombre de cas, le diagnostic clinique n'est pas précisé, mais les lésions primaires sont décrites (figure 18).

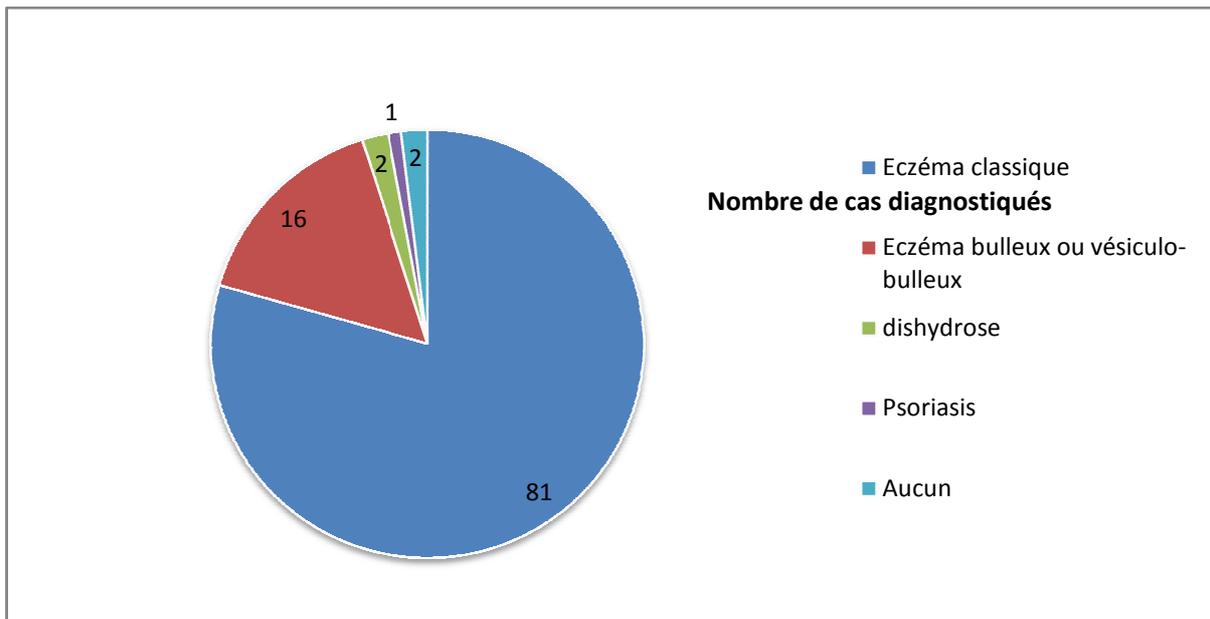


Figure 17: Effet indésirable cutané : diagnostics pour 102 cas

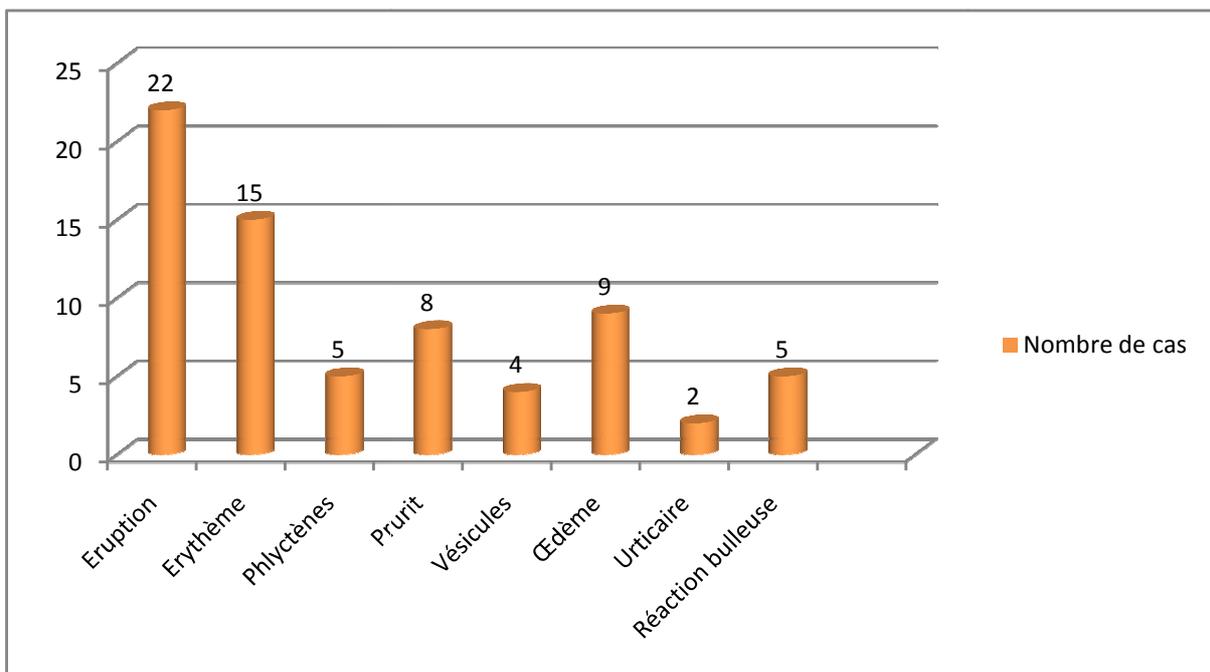


Figure 18: Lésions primaires décrites dans les 46 autres cas

Le diagnostic de l'eczéma est clinique. La lésion est érythémateuse et souvent très prurigineuse, avec un aspect en placard aux contours émiétés. (figure 19) Il peut aussi prendre un aspect œdémateux, notamment au niveau du visage.

L'eczéma évolue typiquement en quatre phases : [42] [12] [43]

- La phase érythémateuse : apparition d'un placard érythémateux
- La phase vésiculeuse : apparition de vésicules remplies d'un liquide clair, habituellement de petite taille, qui peuvent confluer en bulles (eczéma bulleux).
- La phase suintante : due à la rupture des vésicules, ce qui est favorisé par un important prurit.
- La phase croûteuse ou desquamative : le dessèchement des vésicules entraîne la formation de croûtes, suivie d'une guérison sans cicatrice.



Figure 19: Eczéma au kétoprofène gel.

Lésion histologique :

Au niveau de l'épiderme, on observe une spongiose (œdème qui, en dissociant les kératinocytes, mène à la formation de vésicules intra-épidermiques) et une exocytose lymphocytaire (infiltrat de cellules mononuclées entre les kératinocytes).

Au niveau du derme, on retrouve un œdème et un infiltrat lymphocytaire, avec dilatation capillaire. [44] [45]

Aucune biopsie n'a ici été retrouvée dans les dossiers, le diagnostic est clinique.

La dyshidrose correspond à une apparition de vésicules ou bulles très prurigineuses localisées au niveau des paumes des mains et/ou de la plante des pieds, ainsi que sur les faces latérales des doigts. La peau étant plus épaisse dans ces zones, les vésicules sont plus difficilement rompues.

2.2.4 Délai d'apparition et durée de l'effet indésirable

L'effet indésirable survient en moyenne au bout de 10,75 jours, ce qui correspondrait au temps de médiation cellulaire. La lésion disparaît en moyenne à 14,20 jours. (tableau1)

2.2.5 Médicaments associés au kétoprofène gel. (figure 20)

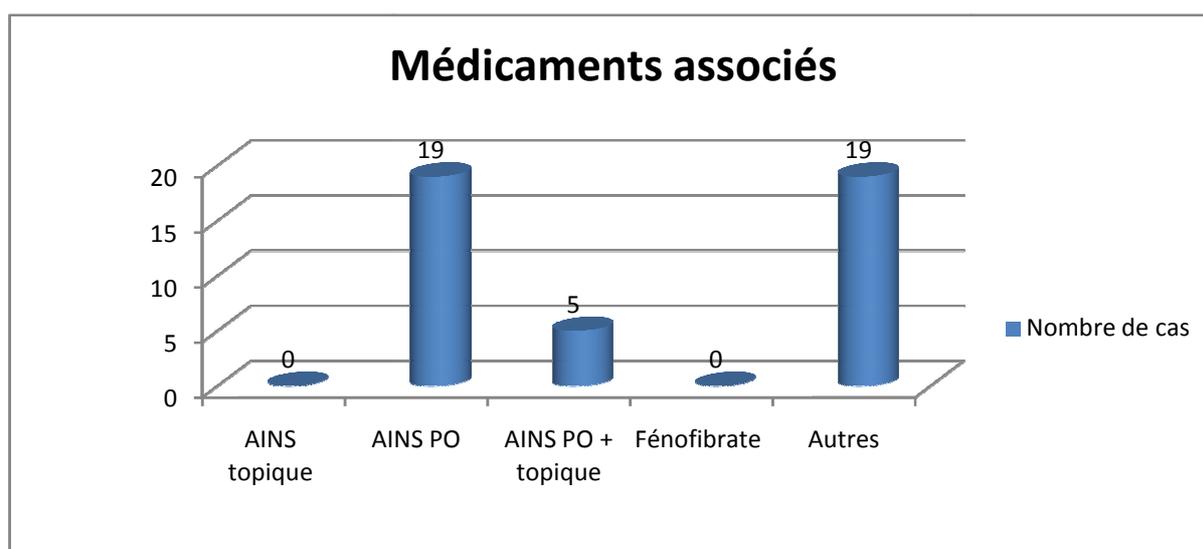


Figure 20: Médicaments associés au kétoprofène gel lors de l'épisode aigu.

Dans 16,22% des cas étudiés, le kétoprofène gel était associé à un AINS per os ou par voie topique, parfois il s'agit même d'une association de kétoprofène per os. Cependant cet item n'est pas toujours renseigné, le résultat n'est donc pas très représentatif de la population étudiée. En effet, l'information d'une association médicamenteuse est présente pour 48 cas sur les 148.

2.2.6 Evolution et gravité de la lésion cutanée.

Voyons ensuite l'évolution de ces épisodes aigus: (tableau 9)

| Paramètres | | Résultats | Pourcentages | Commentaires |
|---------------------------------|---|-----------|--------------|---|
| Gravité | Non Grave (NG) | 115 | 77,70% | |
| | Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | 24 | 16,22% | |
| | Arrêt de travail | 6 | 4,05% | |
| | Autres | 3 | 2,03% | |
| Evolution de l'épisode | Favorable: | 123 | 83,12% | Selon les critères de la base de pharmacovigilance. |
| | Inconnue | 24 | 16,22% | |
| | Guérison avec séquelles | 1 | 0,66% | |
| Exploration photodermatologique | Oui | 63 | 42,57% | |
| | Non | 85 | 57,43% | |

Tableau 9: Analyse des données (2).

Gravité des cas recensés :

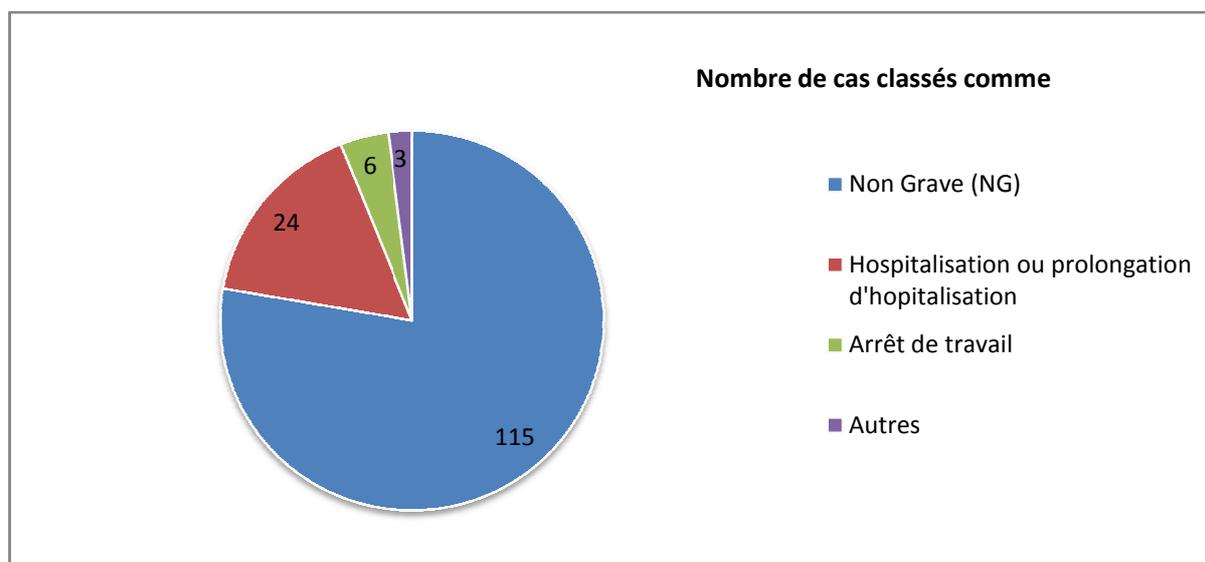


Figure 21: Gravité des cas recensés.

Les cas sont en grande majorité (à 78%) classés comme «non graves», mais on remarque souvent une extension des lésions, voire parfois une généralisation, avant de disparaître, nécessitant dans 16,67% des cas une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, et parfois un arrêt de travail. (figure 21)

On note que l'évolution est à 82,61% favorable, seul un cas de pigmentation persistante est retrouvé. (figure 22)

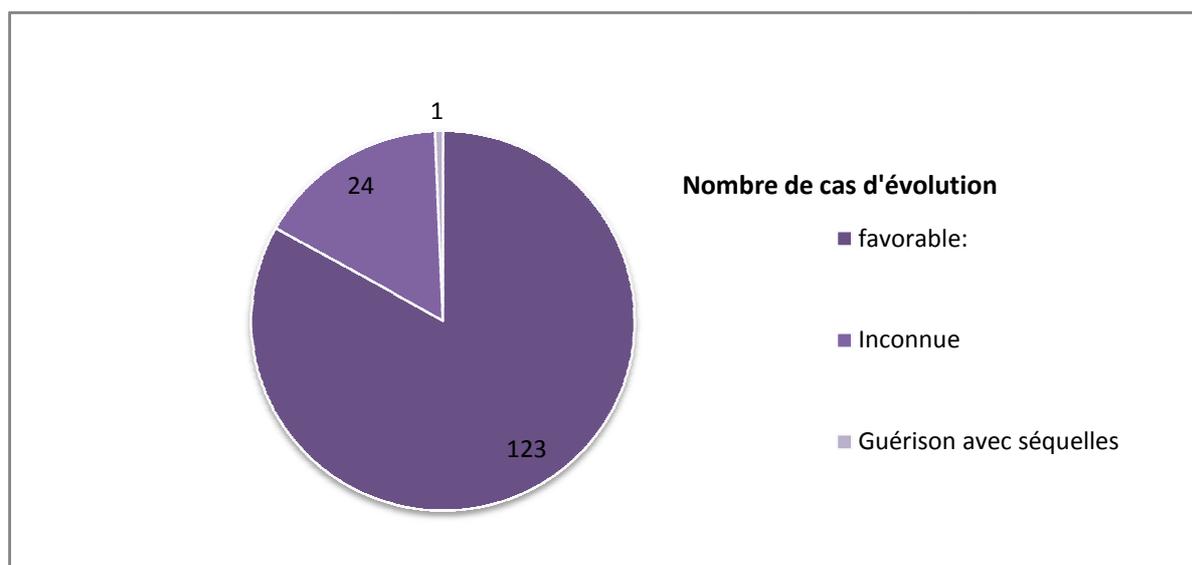


Figure 22: Evolution des lésions décrites.

2.2.7 Patients ayant bénéficié d'exploration photodermatologique

Les patients ne font pas systématiquement l'objet d'exploration photodermatologique à distance de l'épisode aigu, pour préciser le diagnostic et la responsabilité du médicament. 43% des patients étudiés, soit 64 sur 148 au total ont bénéficiés de tests photoallergologiques quelques mois plus tard. (figure 23)

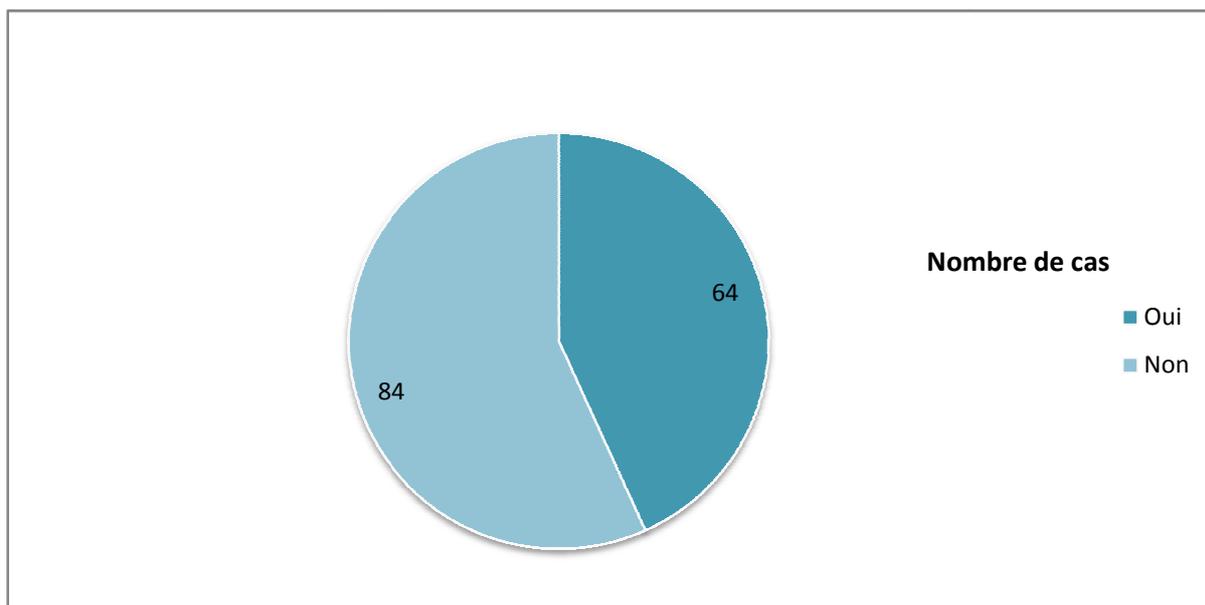


Figure 23: Nombre de cas ayant fait l'objet d'explorations photodermatologiques

2.3 EXPLORATIONS PHOTODERMATOLOGIQUES



**Figure 24:
Photoallergie au
kétoprofène gel.**

Le diagnostic d'une photoallergie repose en premier lieu sur un interrogatoire et un examen clinique.

Cet interrogatoire permet de préciser si le patient a appliqué une substance potentiellement photosensibilisante sur la peau, et les circonstances d'apparition de la réaction, soit le rôle de la lumière dans la survenue de la réaction (heure, saison, lieu d'exposition solaire, durée d'exposition, évolution selon la saison et au cours des années). L'examen clinique déterminera la topographie des lésions (zones couvertes et/ou découvertes), donnant ainsi une indication diagnostique importante. [46] (figure 24)

2.3.1 Principe.

[47] [48] [49] [50]

L'exploration photodermatologique est souvent indispensable pour confirmer le diagnostic de la photodermatose. Elle permet de mettre en évidence le rôle du soleil, qui n'est pas toujours mentionné par le patient. Ces tests nécessitent un équipement adapté : l'utilisation d'appareils performants et coûteux, réservés à certains centres hospitaliers disposant d'un laboratoire de photobiologie. En effet ces tests sont faits avec un simulateur solaire, habituellement le DermolumTM de chez Müller, équipé d'une lampe arc de xénon couplé à une lampe UVA. Le rayonnement émis est proche de celui du soleil, le spectre pouvant être modifié à l'aide de filtres, qui par exemple éliminent UVA et infrarouges. On peut également utiliser des tubes fluorescents utilisés en photothérapie, délivrant ainsi des UVB large spectre.

Cependant les allergènes réagissent le plus souvent avec les UVA, rendant l'exposition aux UVB en général beaucoup moins utile dans les tests photodermatologiques. [32] [49]

Un dosimètre permet de mesurer les UVA et UVB émis par la source. L'intensité s'exprime en mW/cm^2 , et la dose en mJ/cm^2 . (équation 2)

$$\text{Dose} = \text{Eclairement énergétique} \times \text{Temps d'exposition}$$

mJ/cm^2

mW/cm^2

secondes

Équation 2 : Calcul des doses d'UV émis par la source

On peut ainsi:

- déterminer la réaction érythémateuse au soleil (Dose Erythémateuse Minimale ou DEM)
- reproduire de manière expérimentale des lésions présentées par le malade.
 - o avec lumière seule : phototest localisé
 - o avec lumière suite à l'application du produit photosensibilisant soupçonné : photopatch test

On réalise ainsi les différents tests :

2.3.1.1 *Détermination de la DEM du patient*

Elle est en partie liée à son phototype, et témoin de sa sensibilité aux UV. Il s'agit de la plus petite dose provoquant un érythème perceptible aux contours nets pour un individu donné, 24h après irradiation.

Pour cela, on réalise le test de Saidman : on applique des doses lumineuses croissantes, correspondant à la simulation d'un spectre solaire, sans la chaleur associée, sur la peau du patient. Cela se fait généralement sur des zones peu exposées (dos, fesses). La lecture du test se fait 24h après, et s'exprime en mJ/cm^2 . La valeur sert ensuite de référence pour le choix de doses lumineuses pour les tests ultérieurs. [ANNEXE 1]

Une baisse de la DEM chez un patient atteste de la gravité de la photosensibilisation. Certaines pathologies provoquent un abaissement de la DEM, rendant les patients très sensibles à la lumière solaire.

2.3.1.2 *Les phototests*

Le but est de reproduire les lésions cliniques présentées par le malade avec la lumière seule. Pour cela deux possibilités :

- Le phototest simple, qui consiste en une irradiation lumineuse intense et unique. Il permet par exemple un diagnostic rapide d'une lucite.
- Le phototest itératif, pour lequel on irradie de manière répétitive, 3 jours de suite, la même zone cutanée, avec une dose correspondant à 10 DEM. La lecture se fait à J3 et J7 après irradiation.

Dans les cas étudiés ont été réalisé un test itératif en lumière totale à une dose de 6 DEM, puis un phototest itératif en UVA, $10 \text{ J}/\text{cm}^2$, 3 jours de suite.

Un individu normal répond par une réaction érythémateuse œdémateuse qui s'estompe en 2 ou 3 jours. On observe alors une desquamation et une pigmentation qui persiste quelques jours. Le phototest est alors dit négatif. Au niveau histologique, on retrouve des kératinocytes « brûlés », ou sunburn cells.

Le phototest est dit positif lorsque les lésions cliniques se reproduisent, permettant d'identifier le mécanisme photoallergique ou phototoxique.

2.3.1.3 *Les photopatchtests*

Ils sont réalisés si l'on suspecte une réaction de photoallergie exogène (topique médicamenteux, cosmétique...). Ils visent à reproduire les lésions en présence de l'agent photosensibilisant suspecté, permettant de confirmer le diagnostic et de préciser les polyphotosensibilisations.

On utilise la méthode des tests épicutanés : appliqués en double ou triple exemplaires sur le dos du patient, les allergènes sont mis sous occlusion (cupules métalliques appelées « Finn-chambers Epitest ») pour les protéger de la lumière, à une concentration déterminée. Une ou deux séries de patchtests seront par la suite irradiées en lumière totale ou UV seuls. On garde une série non irradiée comme « témoin ».

Les produits testés appartiennent à une batterie standard régulièrement mise à jour, et complétée en général par les produits utilisés par le patient, mis en évidence au moment de l'interrogatoire. Il faut également prendre en compte les allergènes pouvant être rencontrés dans le cadre professionnel du patient. [48] [ANNEXE 2]

La batterie standard de la Société Française de Dermatologie est systématiquement testée, depuis 1991, et est devenue européenne depuis 2003.

La batterie standard européenne contient actuellement 28 allergènes, ceux les plus fréquemment responsables d'allergies de contact. (tableau 10) Cette liste est régulièrement mise à jour.

Tableau 1 Allergènes de la batterie standard européenne en 2008.

| | Substances | Concentration % dans la vaseline (sauf indication) |
|----|---|--|
| 1 | Bichromate de potassium | 0,5 |
| 2 | 4-p-phénylène diamine base | 1 |
| 3 | <i>Thiuram-mix</i> | 1 |
| 4 | Sulfate de néomycine | 20 |
| 5 | Chlorure de cobalt | 1 |
| 6 | Benzocaïne | 5 |
| 7 | Sulfate de nickel | 5 |
| 8 | Clioquinol | 5 |
| 9 | Colophane | 20 |
| 10 | <i>Paraben-mix</i> | 16 |
| 11 | N'isopropyl-N'-phényl paraphénylène diamine (IPPD) | 0,1 |
| 12 | Lanolin alcohol ^a | 30 |
| 13 | <i>Mercapto-mix</i> | 2 |
| 14 | Résine époxy | 1 |
| 15 | <i>Myroxylon pereirae</i> ^a (baume du Pérou) | 25 |
| 16 | Résine 4-tert-butylphénol formaldéhyde | 1 |
| 17 | Mercaptobenzothiazole | 2 |
| 18 | Formaldéhyde | 1 eau |
| 19 | <i>Fragrance-mix I</i> | 8 |
| 20 | Sesquiterpène lactone-mix | 0,1 |
| 21 | Quaternium 15 ^a | 1 |
| 22 | Primine | 0,01 |
| 23 | Méthylchloroisothiazolinone-méthylisothiazolinone | 0,01 % eau |
| 24 | Budésonide | 0,01 |
| 25 | Pivalate de tixocortol | 0,1 |
| 26 | Méthyldibromoglutaronitrile | 0,5 |
| 27 | <i>Fragrance-mix II</i> | 14 |
| 28 | Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde | 5 |

^a Nomenclature *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients* (INCI) obligatoire pour les ingrédients des cosmétiques.

Tableau 10: Batterie standard de la société française de dermatologie [51]

Les allergènes testés sont contenus dans des flacons, à des concentrations différentes, dans un véhicule déterminé. Les crèmes et liquides sont testés purs ou dilués, les médicaments sont broyés et mélangés à de la vaseline. [48] (tableau 11)

Ci-dessous deux allergènes faisant partis de la batterie standard et testés régulièrement en parallèle lors de tests au kétoprofène gel :

Baume du Pérou

Il s'agit d'une substance oléorésineuse brune et épaisse, extraite de la sève d'un arbre d'Amérique centrale. [34] [52] On l'appelle aussi : *Myroxylon pereirae* selon la nomenclature internationale des ingrédients de cosmétique.

Cette substance contient de nombreux allergènes, ce qui permet de considérer le test au baume du Pérou comme une recherche d'allergies aux parfums.

On le trouve dans l'environnement de nombreux professionnels : agriculture, personnel de l'alimentation, artistes, coiffeurs, esthéticiennes, constructions, métallurgie, personnel de nettoyage, personnel de santé, vétérinaires... Il est également présent dans l'alimentation, les cosmétiques parfumés, dans certains médicaments.

Fragrance-mix

Ce mélange sert à détecter les sensibilisations aux parfums, allergie en effet très fréquente et due aux cosmétiques. Il est constitué de 7 substances chimiques bien déterminées: Amyl Cinnamal (Aldéhyde Alpha Amyl Cinnamylique), Cinnamyl Alcohol (Alcool Cinnamylique), Cinnamal (Aldéhyde Cinnamique), Eugénol, Geraniol, Hydroxycitronellal, Isoeugénol ; et d'un extrait naturel : l'absolue de mousse de chêne (Evernia Prunastri en INCI, Oak Moss en anglais). Il ne permet donc de détecter qu'une partie des allergies aux parfums.

On le retrouve dans les produits industriels et domestiques, dans des préparations pharmaceutiques, dans l'alimentation. De ce fait, beaucoup de professionnels sont concernés (personnel de l'alimentation, dentistes, métallurgie et mécanique, personnel de nettoyage, industrie du parfum, personnel de santé).

Concentration et véhicule utilisés pour chacun des allergènes de la batterie standard.

| Allergènes | Concentration en % | Véhicule |
|---|--------------------|----------|
| Baume du Pérou | 25 | vaseline |
| Benzocaïne | 5 | vaseline |
| Budésonide | 0,01 | vaseline |
| Chrome (Bichromate de potassium) | 0,5 | vaseline |
| Clioquinol | 5 | vaseline |
| Chlorure de cobalt | 1 | vaseline |
| Colophane | 20 | vaseline |
| Formaldéhyde | 1 | eau |
| Fragrance mix | 8 | vaseline |
| Alcool cinnamique | | |
| Aldéhyde cinnamique | | |
| Eugénol | | |
| Hydroxycitronellal | | |
| Amylcinnamaldéhyde | | |
| Géranol | | |
| Isoeugénol | | |
| Essence absolue de mousse de chêne | | |
| Kathon CG (methylchloroisothiazolinone/ méthylisothiazolinone) | 0,01 | eau |
| Lactones sesquiterpéniques | 0,1 | vaseline |
| Lanoline | 30 | vaseline |
| Mercaptobenzothiazole | 2 | vaseline |
| Mercapto mix | 2 | vaseline |
| Mercaptobenzothiazole | | |
| Morpholinylmercaptobenzothiazole | | |
| N-cyclohexylbenzothiazyle sulfénamide | | |
| Disulfure de dibenzothiazyle | | |
| Méthylidibromoglutaronitrile | 0,5 | vaseline |
| Néomycine (sulfate de) | 20 | vaseline |
| Nickel (sulfate de) | 5 | vaseline |
| N-isopropyl-N'-phénylparaphénylènediamine (IPPD) | 0,1 | vaseline |
| Paraben mix | 16 | vaseline |
| Parahydroxybenzoate de méthyle | | |
| Parahydroxybenzoate d'éthyle | | |
| Parahydroxybenzoate de propyle | | |
| Parahydroxybenzoate de butyle | | |
| Paraphénylènediamine | 1 | vaseline |
| Pivalate de trixocortol | 0,1 | vaseline |
| Primine | 0,01 | vaseline |
| Quaternium 15 | 1 | vaseline |
| Résine époxy | 1 | vaseline |
| Résine p-tert-butylphénolformaldéhyde | 1 | vaseline |
| Thiurames mix | 1 | vaseline |
| Monosulfure de tétraméthylthiurame | | |
| Disulfure de tétraméthylthiurame | | |
| Disulfure de tétraéthylthiurame | | |
| Disulfure de dipentaméthylthiurame | | |

Tableau 11: Concentration et véhicules utilisés pour chacun des allergènes de la batterie standard [52]

Voici le déroulement d'une exploration photo dermatologique : [48] [53] (tableau 12)

Sur les 3 batteries mises en place :

- N°1: considéré comme témoin, non irradié. (patchtest)
- N°2: une zone irradiée aux UVA 24h après la pose. La majorité des photosensibilisations est due aux UVA.
- N°3: une zone irradiée en polychromatique (0,75DEM) pour mettre en évidence le pouvoir photosensibilisant du produit en UVB.

| Jours | Interrogatoire Examen clinique | DEM | Phototests | | Photopatch test UVA et polychromatiques |
|------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--|
| | | | Polychromatique et UVA | Monochromatique et visible | |
| J1 | X | Irradiation Lecture immédiate | Irradiation Lecture immédiate | Facultatif | Application en 3 séries |
| J2 | | Lecture | Irradiation Lecture immédiate | Facultatif | Irradiation UVA et polychromatique |
| J3 | | | Irradiation | Facultatif | Lecture patch test non irradié Lecture photopatch 24h |
| J4 | | | Lecture | Facultatif | Lecture photopatch 48h |
| J8- J21 | | | Lecture | | Lecture |

Tableau 12: Déroulement d'une exploration photodermatologique. [35] [53]

Réaliser le test de manière systématique avec la batterie standard permet de mettre en évidence également les polysensibilisations, et d'ainsi déterminer quelles molécules seront à éviter par la suite pour le patient pour ne pas provoquer de récurrences d'effets cutanés.

Les réactions observées lors de la lecture du test sont codées ainsi: (tableau 13)

| | |
|-----|---|
| ?+ | léger érythème, réaction douteuse |
| + | Érythème infiltré : réaction positive faible |
| ++ | Érythème infiltré, papules, vésicules : réaction positive forte |
| +++ | Érythème papuleux-bulleux |
| - | réaction négative |
| IR | réactions d'irritation |
| NT | non testé |

Tableau 13: Lecture standardisée des tests. [52]

La lecture du test se fait par comparaison des 3 batteries, 72h après la pose, 48h après les irradiations: (tableau 14)

| | Témoin (non irradié) | Après irradiation | Conclusion |
|----------------|-----------------------------|--------------------------|--|
| Cas n°1 | - | - | Aucune réaction, ni allergie de contact, ni photosensibilisation |
| Cas n°2 | - | + / ++ ou +++ | Photoallergie |
| Cas n°3 | + | + | Allergie de contact sans photoaggravation |
| Cas n°4 | + | ++ ou +++ | Allergie de contact avec photoaggravation |

Tableau 14: Interprétation des résultats des tests.

Un photopatchtest est considéré comme étant positif si la réaction observée est de type photoallergique, c'est-à-dire eczémateuse au plan clinique et/ou histologique, d'évolution sur 48h minimum. (figure 25)

Ces tests nous permettent d'imputer ou non le médicament soupçonné de provoquer une photoallergie.

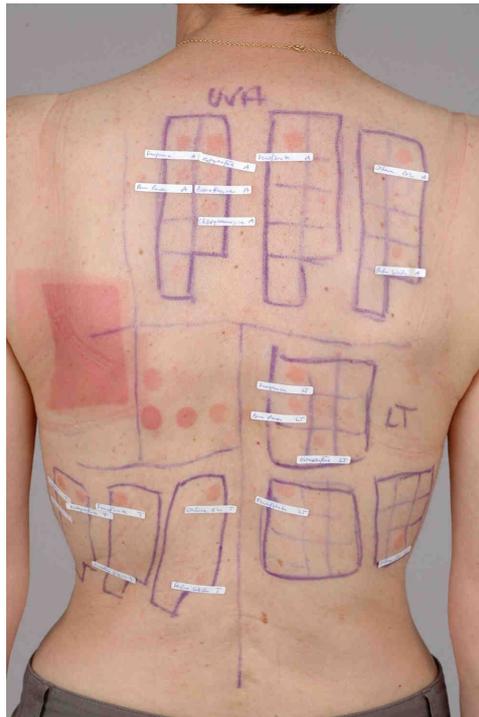


Figure 25: Tests photo-dermatologiques.

2.3.2 Résultats des tests

Les résultats des tests photodermatologiques sont présentés dans le tableau situé en ANNEXE 7.

Les données concernant les résultats de ces explorations photodermatologiques sont renseignées de manière plus ou moins complète selon les années de notification et les praticiens, en fonction notamment de l'évolution des connaissances sur le sujet.

64 cas parmi les 148 ont fait l'objet de tests photodermatologiques et sont examinés ici. Les résultats de ces tests sont plus précis depuis 2000.

NB: les cas non testés ne sont pas pris en compte dans le calcul des pourcentages.

2.3.2.1 *Phototypes*

Les patients testés sont en majorité de phototype III (62,86%) cependant pour 29 cas cette information n'est pas renseignée. (figure 26)

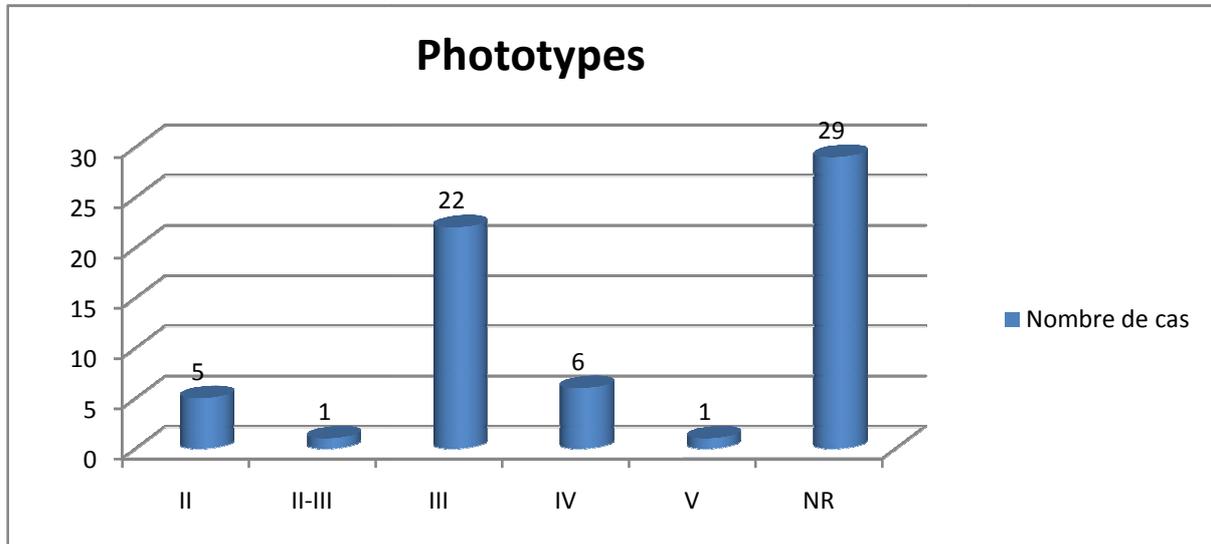


Figure 26: Phototypes des notifications étudiées.

2.3.2.2 *Résultats des phototests itératifs*

Les phototests itératifs permettent de mettre en évidence les réactions provoquées par la lumière totale seule ou les UVA seuls chez les patients. Le but est de reproduire les lésions naturellement provoquées par les rayons solaires chez ces patients. Les patients ayant des tests positifs ont généralement des résultats difficilement interprétables, voir ininterprétables lors des photopatchtests.

Cela permet également de déterminer si le patient est protégé derrière les vitres, celle-ci laissant passer uniquement les UVA.

Les phototests itératifs sont ici, en lumière totale et en UVA, très majoritairement négatifs. (figures 27 et 28)

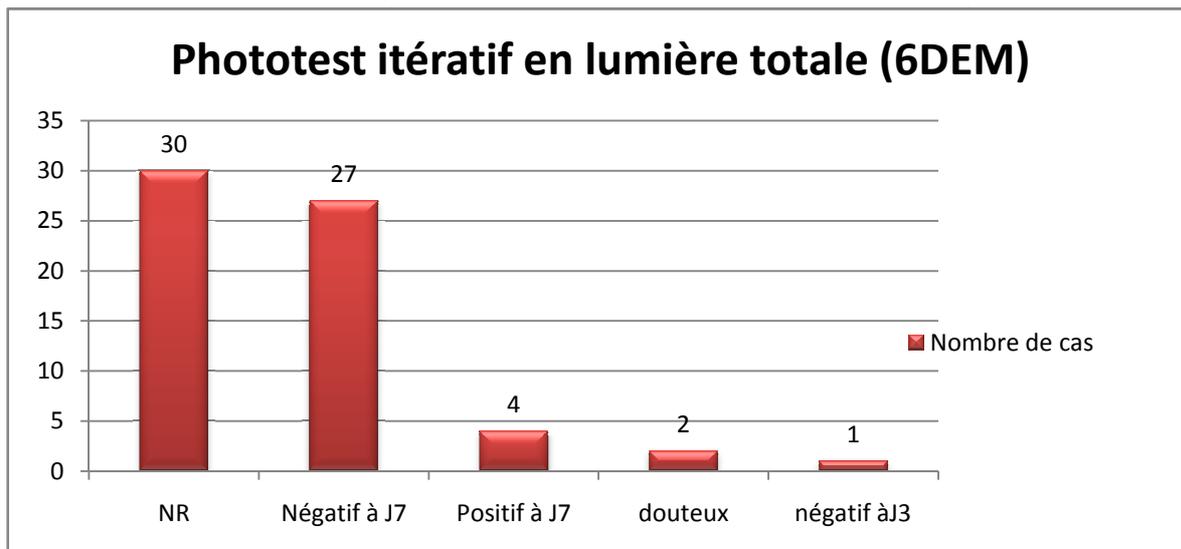


Figure 27: Résultats des phototests itératifs en lumière totale (6 DEM).

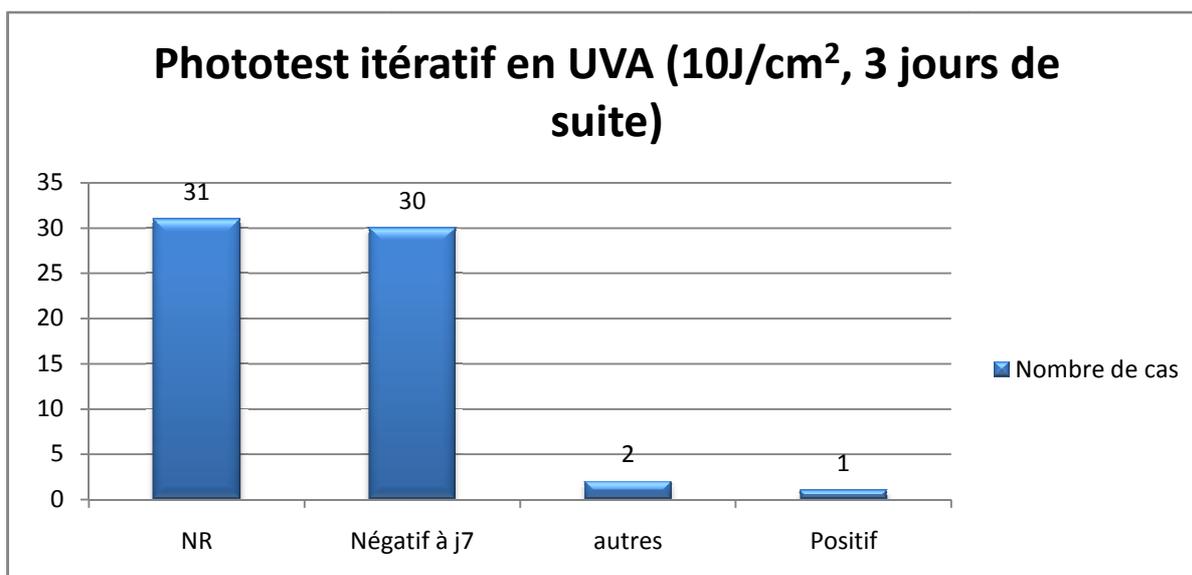


Figure 28: Résultats des phototests itératifs en UVA.

2.3.2.3 Tests au KETUM®gel

Parmi les allergènes testés, on retrouve ceux dont les réactions croisées avec le kétoprofène sont connues.

Le premier topique médicamenteux testé est le Kétum® gel, dont le principe actif est le kétoprofène. Ce médicament n'est pas testé de manière systématique. Il a surtout été réalisé de 1994 à 2004. Il contient du kétoprofène, mais aussi des allergènes tels que l'essence de lavandin. Cela implique que le résultat de ce test oriente le diagnostic, mais n'est pas spécifique de la molécule étudiée ici. (figure 29) Depuis quelques années, le Kétum® gel est peu voire non testé. Il est en effet plus intéressant de tester directement le principe actif suspecté, c'est-à-dire le kétoprofène.

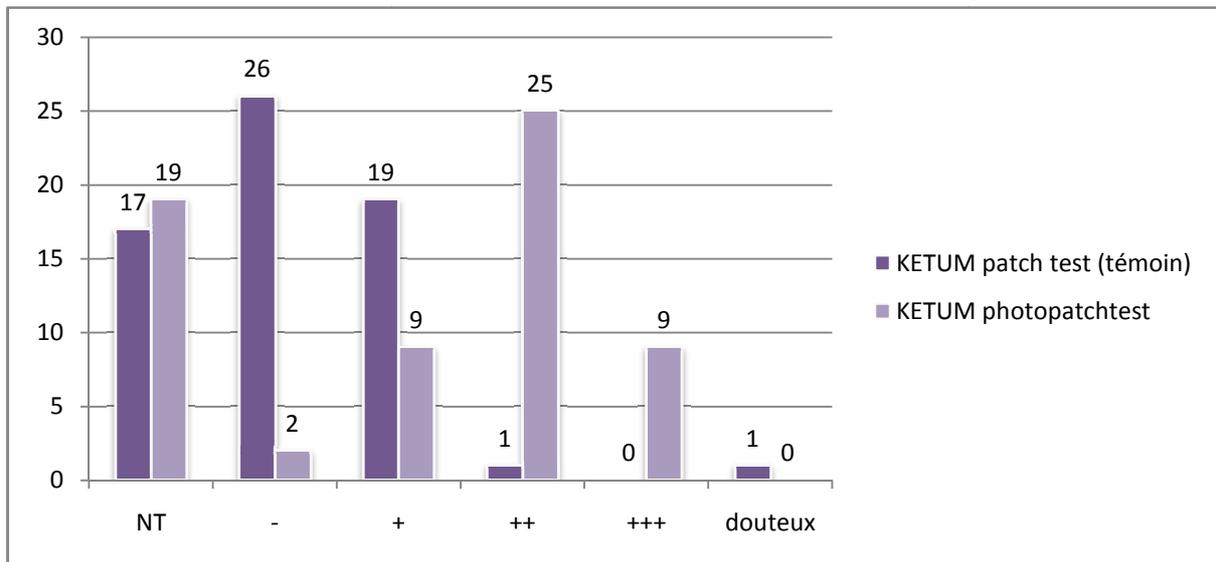


Figure 29: Résultats des tests au Kétum® gel.

Sur les 64 patients, 47 personnes ont fait l'objet de patchtests, et 45 personnes de photopatchtests au Kétum® gel.

D'après ce graphique, les patchtests, non irradiés, sont en majorité négatif (55%) ce qui permet d'exclure pour ces patients une allergie de contact au Kétum®, ou faiblement positifs (40%). Pour les sujets irradiés, on observe une très forte positivité des photopatchtests (96%), démontrant une grande fréquence de réactions de photoallergie due à ce topique médicamenteux. Parmi les photopatchtests positifs, 4 le sont uniquement aux UVA, et 2 aux UVA et UVB. Pour tous les autres cas, la réactivité UVA, UVB ou LT (lumière totale) n'est pas précisée dans le dossier.

2.3.2.4 Tests au kétoprofène gel

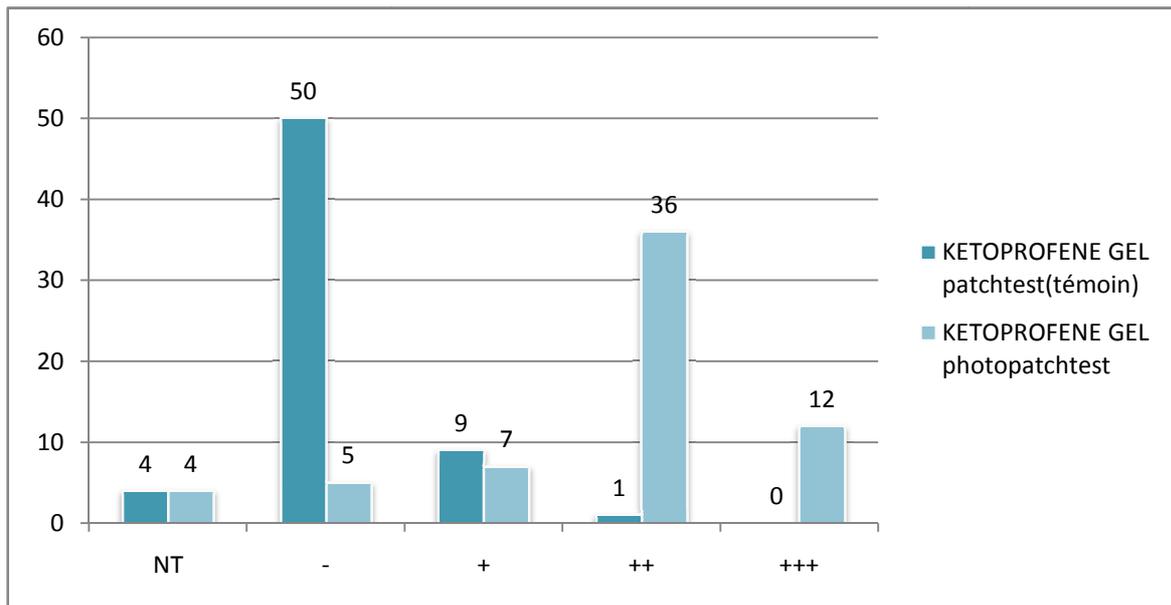


Figure 30: Résultats des tests au kétoprofène.

La plupart des patchtests au principe actif kétoprofène sont négatifs, ce qui élimine une allergie de contact au kétoprofène. On note qu'à l'inverse, les photopatchtests sont à 92% positifs, à une, deux ou trois croix, ce qui met en évidence l'existence d'une photoallergie. En effet seuls 5 cas, c'est-à-dire 8%, restent négatifs après irradiation. Parmi les tests positifs, 4 sont positifs aux UVA seuls et 2 aux UVA et UVB. Les autres dossiers ne sont pas renseignés sur ce point. (figures 30 et 31)



Figure 31: Résultat d'un photopatchtest au kétoprofène gel après irradiation en lumière totale.

2.3.2.5 Tests au fénofibrate

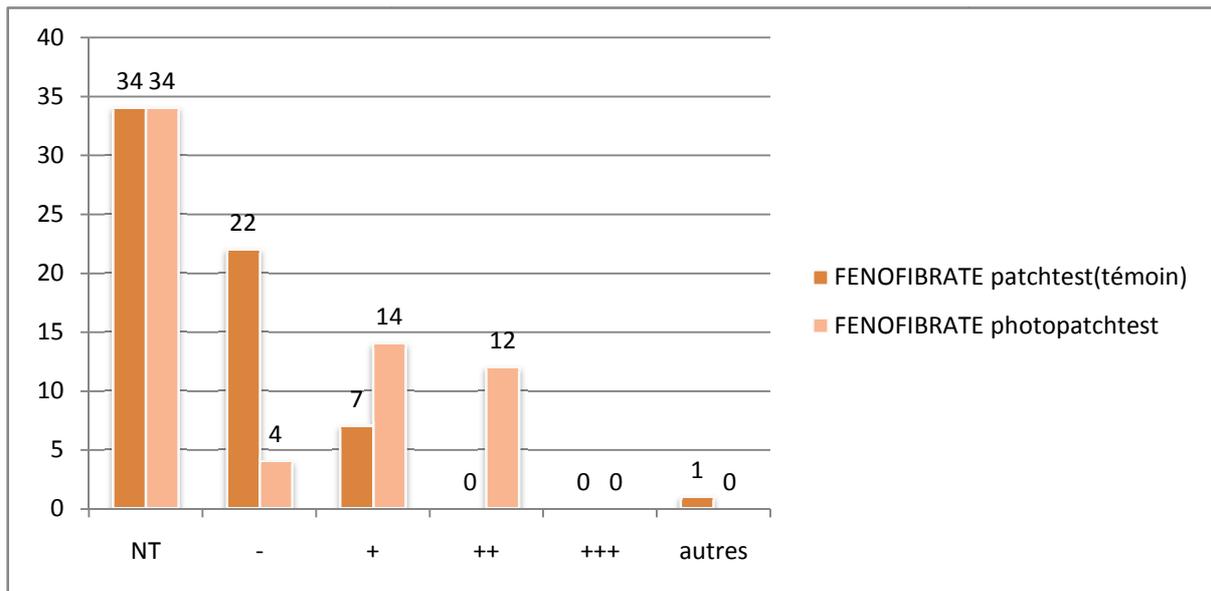


Figure 32: Résultats des tests au fénofibrate .

Le fénofibrate n'est pas régulièrement testé dans les cas étudiés, les données concernant cette molécule sont donc moins nombreuses. En ne prenant pas en compte les cas non testés, on note avec ce graphique un nombre important de témoins négatifs, et la positivité à 87% des photopatchtests, ce qui démontre là encore de nombreuses réactions de photosensibilité. (figure 32)

2.3.2.6 Tests à l'oxybenzone

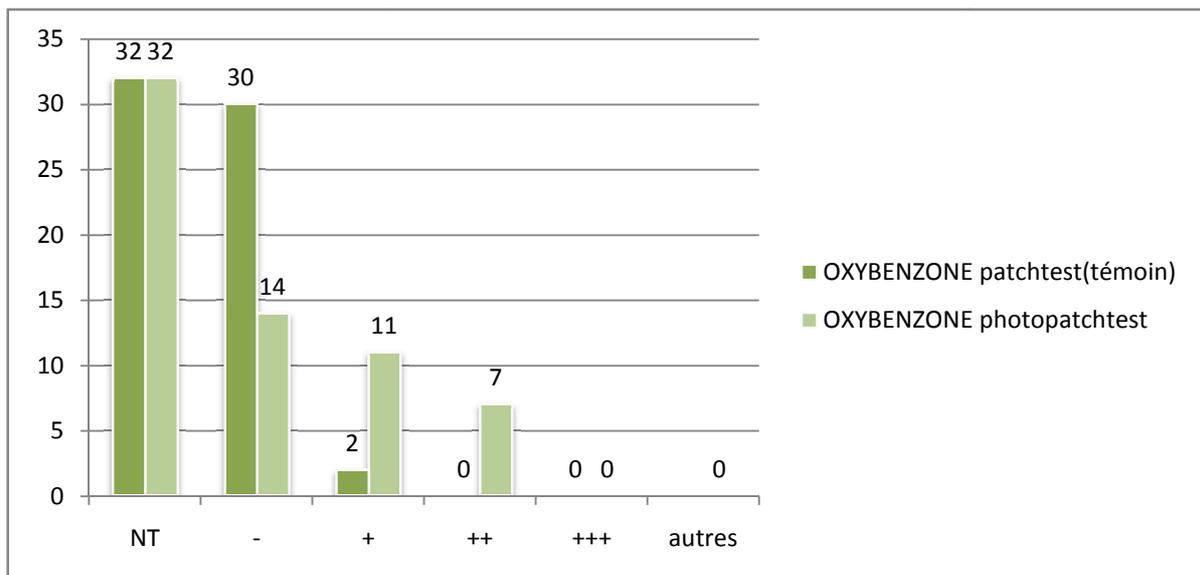


Figure 33: Résultats des tests à l'oxybenzone.

Concernant l'oxybenzone, photoprotecteur externe chimique, on note comme pour les molécules précédentes la négativité majoritaire des témoins. Cependant seul 18 cas sur les 32 renseignés pour cette molécule, c'est-à-dire 56%, sont positifs après irradiation contre 14 négatifs. La réaction croisée avec le kétoprofène n'est donc pas systématiquement effective. Parmi les cas positifs, un l'est aux UVA et B seulement. (figure 33)

2.3.2.7 Tests à l'octocrylène

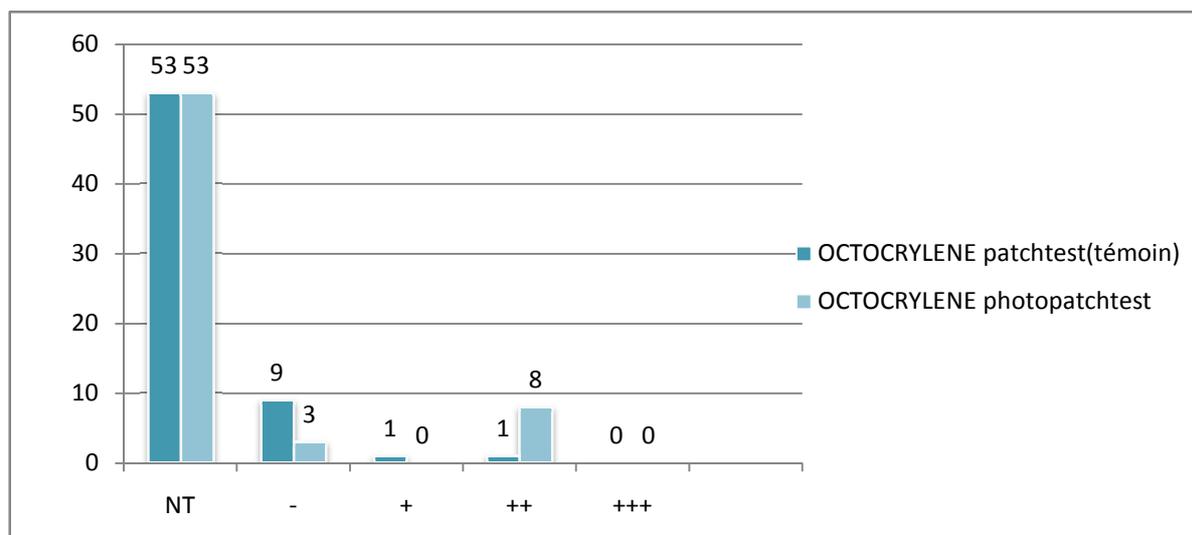


Figure 34: Résultats des tests à l'octocrylène

L'octocrylène, photoprotecteur externe chimique, est un ester de la famille des cinnamates (figure 35). Seuls 11 cas sur les 64 ont fait l'objet de tests avec cette molécule.

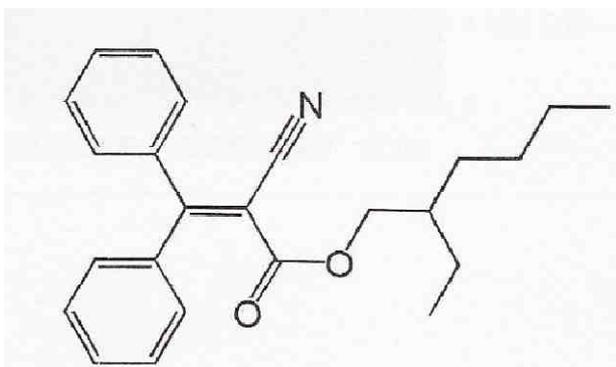


Figure 35: OCTOCRYLENE

L'apparition de réactions croisées avec le kétoprofène a été remarquée récemment, en 2003, et est donc encore peu testé dans les explorations photodermatologiques. (figure 34)

Ici on remarque que sur les 11 cas testés, 9 témoins sont négatifs; 2 cas présentent une réaction cutanée de contact. (figure 36) Après irradiation, on a 1 cas d'eczéma de contact car non photoaggravé, 7 cas de photoallergie, et 3 cas restent négatifs. Parmi les tests positifs, 1 seul cas est réactif aux UVA seuls, et 1 autre l'est aux UVA et B seuls. Les autres cas ne sont pas renseignés sur ce point.



Figure 36: Résultat d'un photopatchtest à l'octocrylène, après irradiation UVA.

2.3.2.8 Tests au Baume du Pérou et Fragrance Mix

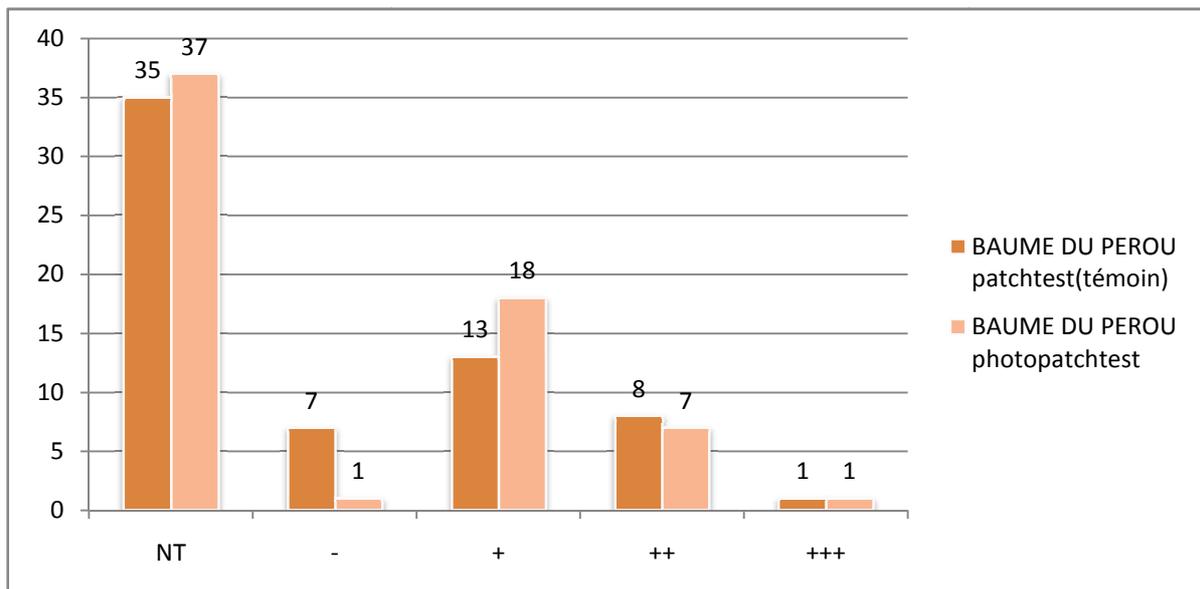


Figure 37: Résultats des tests au Baume du Pérou.

Le baume du Pérou entraîne majoritairement des allergies de contact, caractérisées ici par une positivité des témoins à 76% (22 cas sur 29 testés). Les réactions ne sont en général pas aggravées après irradiation. (figure 37)

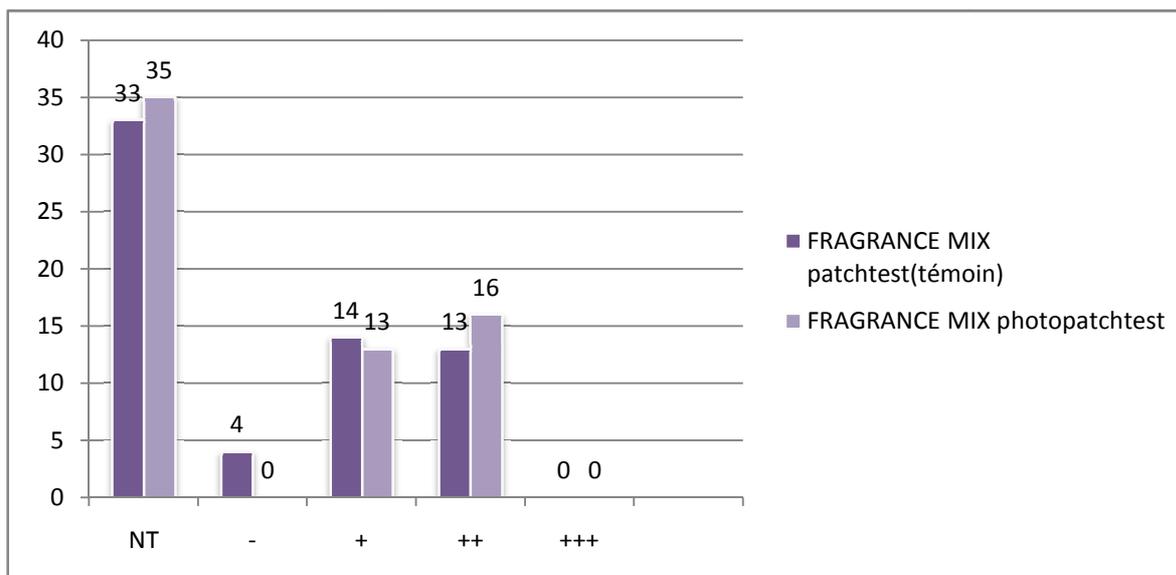


Figure 38: Résultats des tests au Fragrance mix.

De même que pour le baume du Pérou, les réactions au fragrance mix sont surtout des allergies de contact, peu photoaggravées. Les tests sont positifs à 87% pour les témoins. (figure 38)

On peut conclure que ces résultats sont conformes à ce que l'on peut retrouver dans la littérature. Dans tous ces cas de photoallergie au kétoprofène gel, on retrouve fréquemment des réactions allergiques kétoprofène, fibrates et oxybenzone. Un autre filtre solaire commence à être régulièrement testé car présente aussi des résultats dans ce sens, il s'agit de l'octocrylène.

2.4 Analyse des données de la littérature

2.4.1 Kétoprofène gel et photoallergies

Le kétoprofène topique est un AINS, inhibiteur de la synthèse des prostaglandines, utilisé pour son effet anti inflammatoire, pour soulager la douleur.

L'utilisation du topique est effective dans plus de 70 pays. Mais on observe une augmentation du nombre de photoallergie de contact (PAC) induites par le kétoprofène gel publiées depuis 1983. [54]

Une étude de pharmacovigilance espagnole démontre que le kétoprofène topique est l'AINS qui cause le plus de photoallergies, bien qu'il ne soit pas le plus vendu. [55]

Il est 79% moins utilisé que le diclofénac (qui concerne 2.1% des réactions de contact) et 12% moins utilisé que le pikétoprofène (qui est responsable de 3,6% des réactions de contact). [54]

Il apparaît donc que certains AINS entraînent plus de photoallergies que d'autres. [54]
[55]

Cela a conduit certains pays, comme la France, à modifier les conditions d'utilisation du gel de kétoprofène.

Ces photoallergies au kétoprofène induisent des symptômes cutanés souvent sévères et de longue durée. Cliniquement on observe lors des réactions aiguës: œdème, érythème, éruption papulo-vésiculeuse, bulles, prurit, érythème exsudatif.

Ces lésions apparaissent au niveau du site d'application, et dépendent de la fréquence d'utilisation du gel et de l'intensité de l'exposition solaire.

D'autres zones cutanées peuvent être touchées, par procuracy (autres membres de la famille) ou transfert (mains). Le kétoprofène peut également contaminer les habits et chaussures, ceci pouvant expliquer certaines réactions persistantes. [56] Une étude suédoise met en évidence une concentration en kétoprofène dans des bandages, qui réutilisés par les patients, en présence d'UV, on provoqué des récives de photoallergies. Pour diminuer cette concentration en kétoprofène, les bandages doivent être lavés avec une poudre détergente, dans une eau à 40°. [57]

Lorsque le patient arrête les applications de kétoprofène gel, normalement, l'éruption cutanée disparaît. Cependant il arrive que le patient développe des lésions même après l'arrêt du médicament, et il présente parfois des photo-réactions récurrentes transitoires ou persistantes peut-être dues à la rétention de la molécule dans l'épiderme. [56] [57] Ce pourrait peut-être être dû au kétoprofène exerçant ses effets pharmacologiques sur les cellules de Langerhans. [58]

Une pigmentation résiduelle peut apparaître, et dans de rares cas, une leucomélanoderme intraitable, selon la littérature japonaise. [54]

Chez les patients déclenchant une photosensibilisation due à l'interaction lumière-médicament, il y a potentiellement un risque d'augmentation de survenue de cancer cutané. [54]

2.4.2 Mécanismes immunologiques de sensibilisation au kétoprofène

Deux modèles sont avancés pour expliquer le mécanisme de photosensibilisation : celui du photo-haptène et celui du pro-haptène.

Dans la **théorie du photo-haptène**, la substance chimique photosensible et les protéines coexistent de manière non covalente, et vont se lier de manière covalente, sous l'effet de l'irradiation par les UVA.

Dans la **théorie du pro-haptène**, les UVA convertissent ce pro-haptène en haptène ordinaire, qui se lie par la suite à une protéine.

La plupart des substances photoallergisantes possèdent une fraction photo-haptène. Les photohaptènes modifiés formés sont capables d'immuniser et de susciter des réponses immunes in vivo et une prolifération de cellules T sensibilisée in vitro. De par sa capacité à se photo-coupler à une protéine, le kétoprofène est classé dans la catégorie des photo-haptènes. [54] [59] [60]

Dans les dermatites photoallergiques, les cellules de Langerhans situées au niveau de l'épiderme ont un rôle de cellules présentatrices de photo-antigènes. Elles transportent un photo-antigène donné aux ganglions lymphatiques, où il va être présenté aux cellules lymphocytaires T qui lui sont spécifiques.

Des résultats observés dans une étude suggèrent que l'association kétoprofène et UVA est immunostimulatrice. En effet, cela induit des changements morphologiques au niveau des cellules de Langerhans épidermiques et stimule la production des molécules de classe II du CMH: CD86, CD80, CD54 et CD40. Ces changements n'ont pas lieu avec kétoprofène ou UVA seuls. [54] Les cellules de Langerhans photomodifiées avec un photohaptène peuvent stimuler les cellules immunitaires quand la photomodification est réalisée avec une dose non phototoxique d'UVA. [59] De plus, la quantité de kétoprofène appliquée détermine la réponse. [54]

Comme les cellules de Langerhans, d'autres cellules présentatrices d'antigènes peuvent être sollicitées et jouer un rôle dans la sensibilisation et la survenue de photoallergie de contact. Celles-ci semblent être moins modifiées avec le kétoprofène que les cellules de Langerhans.

Cependant, contrairement aux hypersensibilisations de contact ordinaires, l'irradiation UVA est nécessaire pour la sensibilisation. [54]

On observe alors une diminution du nombre de cellules de Langerhans au niveau épidermique, et pour cela, deux explications sont possibles :

- Soit il y a maturation des cellules de Langerhans et migration jusqu'aux ganglions lymphatiques.
- Soit le kétoprofène exerce une action phototoxique sur les cellules de Langerhans, ce qui est moins probable.

De plus, le kétoprofène, par son action pharmacologique d'anti-inflammatoire non stéroïdien, peut affecter la maturation des cellules de Langerhans, en l'inhibant, induisant ainsi une immunosuppression haptène-spécifique. [54] Des études sont néanmoins nécessaires pour déterminer si cette immunosuppression est systémique ou locale. [61]

Des cellules T reg sont induites et suppriment la réponse d'hypersensibilité de contact de manière systématique. [54] [61] Les lymphocytes Treg sont des cellules T suppressives jouant un rôle important dans le maintien de l'homéostasie. Leur rôle est de contribuer à réprimer les branches humorales ou à médiation cellulaire du système immunitaire. [62]Cependant, le kétoprofène est unique dans cette capacité de suppression. [61]

Il y a donc altération de la fonction des cellules présentatrices d'antigènes. Les cellules T peuvent être aussi modifiées pour devenir des Treg sur présentation de l'antigène.

Une étude a été réalisée sur la stimulation des cellules de Langerhans avec une association kétoprofène plus UVA, chez un modèle murin ayant une photoallergie de contact induite au kétoprofène. [60]

Les résultats montrent que les cellules de Langerhans deviennent plus grandes après ce traitement.

De plus, cela induit une diminution du nombre de cellules de Langerhans de manière significative en 2 -3 jours, le nombre initial étant récupéré en 5 jours.

Une cytométrie de flux met en évidence l'augmentation de l'expression des molécules de CMH de classe II, CD86, CD80, CD54 et CD40 des cellules de Langerhans, toujours lors d'un traitement par kétoprofène et UVA. Cette augmentation est dose-dépendante.

Cette étude conclue sur le fait qu'un traitement kétoprofène-UVA active les cellules de Langerhans, au moins partiellement, par stimulation des kératinocytes, provoquant le relargage de prostaglandine E2, ce qui conduit les cellules de Langerhans à migrer vers les ganglions lymphatiques.

Pour finir, cette étude propose deux notions importantes :

- Les AINS sont capables de fonctionner comme des photo-haptènes, stimulant la maturation des cellules de Langerhans. De même, les kératinocytes sont stimulés à produire des cytokines agissant sur les cellules de Langerhans.
- Les patients répondent de manière différente aux médicaments photo-hapténiques sous exposition UVA. Une prédisposition à la photosensibilisation pourrait être présente chez les patients avec de sévères photoallergies au kétoprofène. Cette prédisposition pourrait être rapprochée de l'haplotype CMH. [60]

2.4.3 Kétoprofène gel et réactions croisées.

Il est important de faire la distinction entre la vraie réactivité croisée, pour laquelle les structures des molécules sont chimiquement proches, et la sensibilité associée, pour laquelle aucune similitude structurale n'est mise en évidence. [54]

Des réactions croisées entre kétoprofène et certaines molécules, comme l'acide tiaprofénique, le fénofibrate, l'oxybenzone, les benzophénones sont bien connues :

La structure chimique qui induirait une réponse immune spécifique après application du kétoprofène serait le groupe diphenylcétone. [60] Pour Le Coz, la structure benzophénone, et le tiophène-phénylcétone (pour l'acide tiaprofénique), ayant une similarité importante, seraient donc responsables dans la réaction de photoallergie et dans les réactions croisées. [63] (figure 39)

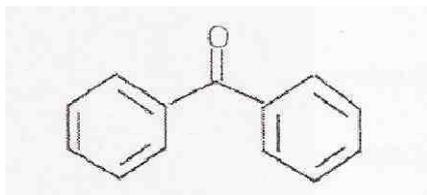


Figure 39: Structure BENZOPHENONE

D'autres hypothèses ont été proposées :

- Selon Komamura : les structures importantes dans ces réactions sont le cycle benzoïque et la structure cétonique.
- Selon Sugiura : ce n'est pas le radical benzophénone, mais le radical benzoyle qui est la structure clé de la photoallergie pour le kétoprofène et l'acide tiaprofénique. [54]

On observe fréquemment une forte réaction croisée avec l'aldéhyde cinnamique contenu dans les Fragrances mix, et avec le baume du Pérou. Ces molécules ont, comme la molécule de kétoprofène, un groupement cétonique. Cette caractéristique est retrouvée avec l'acide tiaprofénique une fois transformé. [64] [54] (figures 40, 41, 42, 43, 44)

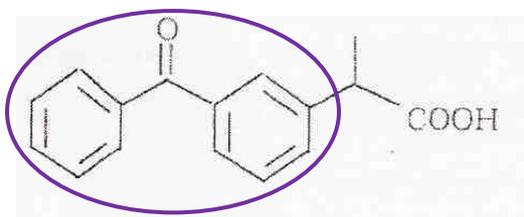


Figure 40: KETOPROFENE

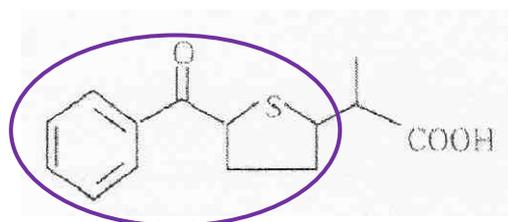


Figure 41: ACIDE TIAPROFENIQUE

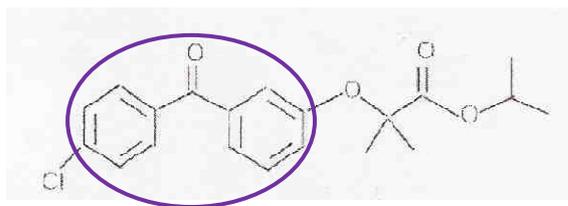


Figure 42: FENOFIBRATE

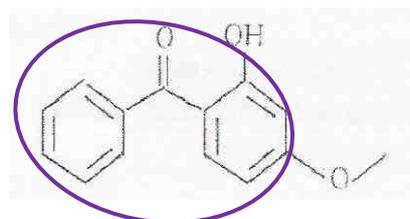


Figure 43: OXYBENZONE

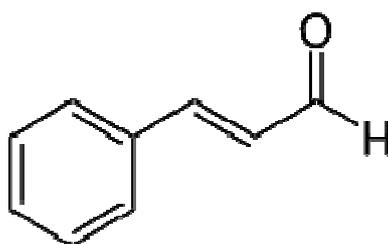


Figure 44: ALDEHYDE CINNAMIQUE

On peut ici parler de réaction croisée, du fait de la similarité de structure au kétoprofène.

Une étude avance deux hypothèses concernant la réaction croisée avec le Fragrance mix:

- La première est que le groupement aldéhyde proche d'un cycle benzénique induirait une réaction croisée entre deux substances.
- L'hypothèse de Durbize *et al* implique une haute réactivité de l'association benzène et oxygène. [56]

On remarque d'ailleurs que dans le résumé des caractéristiques du produit de la spécialité Ketum® l'«antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène ou à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, à un produit solaire ou au parfum», figure dans les contre-indications à l'utilisation du produit. [25]

Ces molécules sont de fait régulièrement testées dans les explorations photodermatologiques pour les patients suspectés de photoallergie au kétoprofène gel.

Ont été retrouvés des cas de photosensibilisation associés entre le kétoprofène et des molécules ne possédant pas de structure benzophénone, comme le Fentichlor® par exemple [65] (figure 45). Une cosensibilisation avec l'octocrylène a également été remarquée.

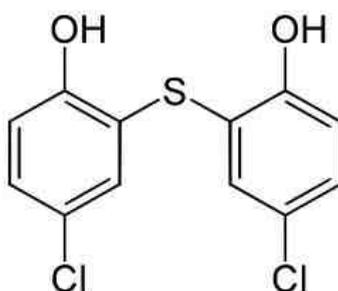


Figure 45: FENTICHLOR

3 PHOTOALLERGIES ET FILTRES UV

3.1 Les filtres solaires

3.1.1 Historique

Au cours des siècles, on observe une évolution des mœurs concernant l'exposition des peaux au soleil. Pendant longtemps, une peau laiteuse était considérée comme un gage de beauté. En effet, seuls les ouvriers et paysans, travaillant en extérieur, avaient une peau halée. Ce teint blanc caractérisait les nobles et les classes supérieures.

Cependant, un radical changement a eu lieu au début du XX^{ème} siècle, avec l'arrivée des congés payés. Avoir une peau bronzée est devenue un signe de beauté, de richesse, de santé. Découvrant les effets néfastes des rayonnements solaires pour la peau, les scientifiques ont cherché un moyen de «bronzer sans brûler» comme le disait Eugène Schueller, et ont pour cela inventé progressivement ce qui fait aujourd'hui nos filtres anti-ultra-violets. L'utilisation actuelle des produits de protection solaire a pour objectif de protéger contre la survenue de cancers cutanés et de limiter le vieillissement de la peau.

Ci dessous est présenté un historique rapide des évolutions et inventions concernant la photoprotection externe topique. (tableau 15)

| Année | Evolutions |
|--------|--|
| 1936__ | Eugène Schueller, créateur de L'Oréal, lance l'huile solaire « Ambre solaire » qui contient du salicylate de benzyle (filtre UVB). |
| 1938__ | Franz Greiter, chimiste autrichien, commercialise la « Gletscher » Crème, proposant une protection qui correspondrait aujourd'hui à un facteur de protection solaire (SPF) de 2. |
| 1943__ | Un brevet est délivré au filtre organique PABA ou acide para-amino-benzoïque. |
| 1944__ | Benjamin Green met au point le «red vet pet», produit de protection solaire, pour les soldats de la Seconde Guerre Mondiale (USA). |
| 1954__ | Jean-Charles Lissarague, pharmacien français, invente l'écran total. |

| | |
|--------|---|
| 1956__ | Le concept d'efficacité des filtres solaires est introduit par Schulze. |
| 1973__ | Roche obtient un brevet pour un filtre UVA longs: le Parsol 1789 ou avobenzone ou BMDBM (Butyl Méthox Dibenzoylméthane) |
| 1974__ | Franz Greiter propose le terme de SPF et les méthodes pour le calculer, d'après le travail de Schulze de 1956. |
| 1978__ | Le BMDBM est approuvé pour son utilisation dans l'Union Européenne. |
| 1982__ | Un brevet est délivré pour le Meroxyl SX de L'Oréal. |
| 1985__ | Premiers écrans solaires anti UVA et UVB combinés. |
| 1991__ | Premiers écrans solaires créés pour résister à la transpiration. |
| 1993__ | Premiers écrans solaires sans PABA avec du Parsol 1789. |
| 2008__ | Interdiction du PABA en Europe |

Tableau 15: Petit historique des filtres UV. [66] [67]

On observe ainsi une importante évolution au cours du temps. On passe en effet d'écrans minéraux très blancs et très pâteux dans les années soixante, à des filtres chimiques actuels avec des galéniques plus fines et plus transparentes. Ces améliorations s'accompagnent d'une stabilité plus forte dans l'eau, d'une résistance plus forte aux UV et à la chaleur.

3.1.2 Législation et filtres anti-UV

On appelle Produit de Protection Solaire (PPS) les produits destinés à protéger la peau des effets nuisibles des rayons UV du soleil. En Europe et au Japon, ces produits sont considérés comme des cosmétiques, contrairement à certains pays comme les Etats Unis, l'Australie ou le Canada où ils ont le statut de médicament. [68] Cependant même considérés comme étant des cosmétiques, ils sont soumis à une réglementation particulière.

La définition de cosmétique a été établie pour la première fois avec la loi Veil du 10 juillet 1975, faisant suite à l'affaire du talc Morhange. Cet épisode correspond à un surdosage en hexachlorophène dans du talc, ayant conduit au décès de nourrissons. Une réglementation sur la composition des cosmétiques devient alors nécessaire dans la conscience collective.

Voici donc la définition du cosmétique du Règlement européen CE n° 1223/2009 : «On entend par produit cosmétique toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.»

Plusieurs critères sont nécessaires pour qu'un produit soit reconnu en tant que PPS [68]:

- Avoir un facteur de protection solaire (SPF) supérieur à 6. Il s'agit d'un indice indiquant le niveau de protection, faible, moyenne ou haute, des PPS contre les UVB. Selon la détermination du SPF en laboratoire, les produits sont classés ainsi :

- Protection faible : SPF compris entre 6 et 14,
- Protection moyenne : SPF compris entre 15 et 29,
- Haute protection : SPF compris entre 30 et 59,
- Très haute protection : SPF à partir de 60.

- Avoir un facteur de protection UVA (FPUVA) égal à au moins 1/3 du facteur de protection solaire
- Avoir un spectre d'action suffisamment large (longueur d'onde minimale de 370nm).

En 2005, l'AFSSAPS diffuse les recommandations, approuvées par la commission de cosmétologie, pour l'harmonisation de l'étiquetage des produits solaires, qui est maintenant standardisé, pour une meilleure lisibilité et compréhension des utilisateurs.

Les conditionnements des produits sont étiquetés de manière standard selon leur SPF:

- Protection faible: 6-10
- Protection moyenne: 15-20-25
- Haute protection: 30-50
- Protection très haute: 50+

Les filtres solaires sont les principes actifs des PPS. Pour obtenir les critères déterminés ci-dessus, il faut associer dans la formulation du produit plusieurs filtres chimiques -ou organiques -(qui absorbent les UV) ou minéraux -ou inorganiques- (qui réfléchissent les UV). En effet, aucun agent photoprotecteur n'agit seul sur un spectre suffisamment large. De plus, certains filtres permettent d'en stabiliser d'autres et d'augmenter leur efficacité. Les produits de protection solaire mis sur le marché doivent revendiquer une protection associée UVA et UVB.

Ces filtres sont des agents photoprotecteurs qui doivent répondre à des caractéristiques particulières: photostables, non toxiques, résistants à l'eau et à la sueur, une bonne tolérance cutanée, et sans effets systémiques. Cependant le filtre idéal n'existe pas.

3.1.2.1 *Les filtres inorganiques*

Ce sont des substances minérales, opaques et inertes qui réfléchissent et diffusent le rayonnement solaire. Ce sont des poudres blanches à fort pouvoir couvrant, dont l'effet est conditionné par la taille des particules.

On trouve dans cette catégorie

- le Dioxyde de titane (TiO₂): le plus utilisé; possédant un large spectre d'action
- l'Oxyde de zinc (ZnO): moins efficace et moins répandu dans les formulations

Ils sont largement utilisés, notamment chez les enfants, car ils ne provoquent ni allergies ni photoallergies. Ils sont photostables et assurent une large protection dans les domaines UVA et UVB. Un défaut est cependant bien noté par les utilisateurs : le dépôt blanc inesthétique restant à la surface de la peau sur les zones d'application du produit, appelé aussi «masque de pierrot».

Pour palier à cela, une diminution de la taille des particules a été mise au point, obtenant ainsi des produits micronisés.

Comme vu précédemment, la taille des particules influe sur le passage transdermique des principes actifs. Aujourd'hui ont été développées des nanoparticules. Cependant, leur taille induit un risque, car elle leur permet de former un haptène par liaison aux protéines, et de produire des radicaux libres, ce qui rendrait donc ces écrans minéraux potentiellement mutagènes. Les nanoparticules ne traversent normalement pas la couche cornée, les PPS devant avoir une activité de surface. Il s'avère que les études ont été faites sur peau saine et non irradiée, mais qu'en est-il alors des peaux lésées et subissant une irradiation prolongée? [69]

3.1.2.2 *Les filtres organiques*

Ce sont des molécules contenant un groupement chromophore absorbant l'énergie des photons à une longueur d'onde caractéristique, chaque filtre étant sélectif d'une longueur d'onde. (tableau 16)

Filtres organique anti- UVB à spectres étroits

| | |
|-----------------|---|
| PABA et dérivés | L'acide para-amino-benzoïque (PABA) est le plus ancien filtre organique, interdit depuis 2008, car hautement allergisant. Deux dérivés sont encore utilisés : l'octyldiméthylPABA et le PEG-25 PABA |
| Cinnamates | Les plus utilisés car très efficaces. Deux molécules : - OMC= octylméthylcinnamate - Isoamyl p-méthoxycinnamate |
| Salicylates | D'efficacité médiocre mais bien tolérés. - Homosalate - Octylsalicylate |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Dérivés du benzylidène camphre | 3-Benzylidène camphor 4-Méthylbenzylidène camphor |
| Dérivés du benzimidazole | Acide phénylbenzimidazole sulfonique |
| Dérivés de l'acide acrylique | Octocrylène |

Filtres organiques anti-UVB à spectre large

| | |
|---------------|--|
| Benzophénones | La plus connue est la benzophénone-3 ou oxybenzone. Ce filtre peut être mal toléré et est soumis à des recommandations d'étiquetage particulières. |
| Triazines | Anisotriazine (Tinosorb S®) |

Filtres UVA

Buthylméthoxydibenzoylméthane (BMDBM)
Méthylanthranilate
Benzophénones

Tableau 16: Les filtres organiques

De nouveaux filtres :

Le méthylène bis-benzotriazolyl-tétraméthylbutylphénol, ou **Tinosorb M®**, est un écran organique à large spectre qu'il est nécessaire de classer séparément. Très photostable, sa concentration maximale d'emploi est de 10%. Il présente une grande sécurité d'emploi. Le **Tinosorb S®** (bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine) a également une bonne couverture spectrale UVA et UVB. Il agit en synergie avec le Tinosorb M.

D'autres filtres à large spectre sont utilisés : le **Mexoryl XL®** et le **Mexoryl SX®** brevetés par L'Oréal. Leur action s'étend dans les UVA et UVB.

Une liste positive des filtres UV autorisés en France est publiée, et leur concentration maximale d'utilisation dans les PPS est déterminée. Cette liste change régulièrement, selon l'évolution des connaissances toxicologiques sur les produits. Elle contient les filtres UVA et UVB, à spectres larges ou étroits. (tableau 17)

| SUBSTANCES | CONCENTRATION maximale autorisée | CONDITIONS D'EMPLOI et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage |
|--|-------------------------------------|--|
| Sulfate de méthyle de N, N, N-triméthyl [(oxo-2 bornylidène-3) méthyl]-4 anilinium. | 6 % | |
| Homosalate (DCI). | 10 % | |
| Oxybenzone (DCI). | 10 % | Contient de l'oxybenzone. * |
| Acide 2-phényl-benzimidazol 5 sulfonique et ses sels de potassium, de sodium et de triéthanolamine. | 8 % (en acide) | |
| 3,3'-(1,4-Phénylènediméthylidène) bis (7,7-diméthyl-2-oxo-bicyclo-[2,2,1] hept-1-ylméthanesulfonique acide) et ses sels. | 10 % (en acide) | |
| 1-(4-Tert-butylphényl)-3-(4-méthoxyphényl) propane-1,3-dione. | 5 % | |
| Acide alpha-(oxo-2-bornylidène-3)-toluène-4-sulfonique et ses sels. | 6 % (en acide) | |
| 2-Cyano-3,3-diphényl-acide acrylique, ester 2-éthylhexyl (Octocrylène). | 10 % (en acide) | |
| Polymère de N-(2 et 4)-[(2-oxoborn-3-ylidène)méthyl]-benzyl acrylamide. | 6 % | |
| Méthoxycinnamate d'octyle. | 10 % | |
| Ethyl-4-aminobenzoate éthoxylé (PEG-25 PABA). | 10 % | |
| Isopentyl-4-méthoxycinnamate (Isoamyl p-Methoxycinnamate). | 10 % | |
| 2,4,6-Trianiino-(p-carbo-2'-éthylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazine (Octyl | 5 % | |

| | |
|--|-----------------|
| Triazone). | |
| Phénol,2-(2H-benzotriazol-2-yl)- 4-méthyl-6-(2-méthyl-3-(1,3,3,3-tétraméthyl-1-(triméthylsilyl)oxy)-disiloxanyl)propyl)) (Drometrizole | 15 % |
| Trisiloxane). | |
| Acide benzoïque, 4,4-((6-(((1,1-diméthyléthyl) amino)carbonyl phényl)amino) 1,3,5, -triazine-2,4-diyl)diamino)bis-, bis(2-éthylhexyl)ester). | 10 % |
| 3-(4'-Méthylbenzylidène)-d-1 camphre (4-Methylbenzylidene Camphor). | 4 % |
| 3-Benzylidène camphre (3-Benzylidene Camphor). | 2 % |
| 2-Ethylhexyl salicylate (octyl-salicylate). | 5 % |
| 4-Diméthyl-amino-benzoate d'éthyl-2-hexyle (octyl diméthyl PABA). | 8 % |
| Acide 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone-5-sulfonique (Benzophénone-4) et son sel de sodium (benzophénone-5). | 5 % (en acide) |
| 2,2'-méthylène-bis-6- (2H-benzotriazol-2-yl)- 4-(tétraméthyl-butyl)-1,1,3,3-phénol. | 10 % |
| Sel monosodique de l'acide 2-2'-bis-(1,4-phénylène)1H- benzimidazole-4,6-disulfonique. | 10 % (en acide) |
| (1,3,5)-Triazine-2,4-bis ([4-(2-éthylhexyloxy)- 2-hydroxy]-phényl)-6-(4-méthoxyphényl) | 10 % |
| Diméthylicodiéthylbenzalmalonate (no | 10 %. |

| | |
|--|-------|
| CAS 207574-74-1). | |
| Dioxyde de titane. | 25 %. |
| Acide benzoïque 2-[-4-(diéthylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexyl-ester (nom INCI : Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate n° CAS 302776-68-7). | 10 % |

*NB: La mention «Contient de l'oxybenzone» n'est pas exigée si la concentration est égale ou inférieure à 0,5 % et si la substance n'est utilisée que pour protéger le produit.

Tableau 17: Liste positive des filtres UV que peuvent contenir les produits cosmétiques et leur concentration maximale d'utilisation. [70]

3.1.3 Filtres anti-solaires et allergies

Les molécules utilisées comme filtres UV se sont, pour certaines, révélées comme étant allergisantes.

On observe ainsi:

- Des allergies de contact dues au PABA, à l'octylPABA, au méthylbenzylidène camphre, aux benzophénones, aux cinnamates, au dibenzoyl méthane, aux salicylates et à l'octocrylène.
- Des photoallergie de contact, remarquées avec le PABA, l'octylméthylPABA, les cinnamates, et surtout les benzophénones, en particulier l'oxybenzone, du fait de sa large utilisation dans les PPS et dans les cosmétiques de soins et les produits ménagers tels que peinture, vernis ou plastiques, retrouvé aussi dans les textiles. [71] En effet, des eczémas de contact ou réactions immédiates type urticaire de contact photo-aggravé ou photo-déclenché provoqués par l'oxybenzone ont été rapportés. Ce filtre est connu comme étant allergisant depuis les années 70, dès sa commercialisation. [72]

Plus récemment, description de photoallergie de contact à l'octocrylène, utilisé dans de très nombreux PPS en remplacement de l'oxybenzone.

Le risque lié à l'utilisation de l'oxybenzone ou benzophénone-3 a été évalué lors de la commission de cosmétologie à l'AFSSAPS le 10 juin 2010 et le 15 mars 2011. Cette réévaluation fait suite à une saisine du 21 janvier 2009 par le Ministre de la santé.

L'avis de l'AFSSAPS, diffusé le 8 juillet 2011, conclue à un avis favorable quant à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques réservés aux adultes, en respectant une concentration maximale de 6% en tant que filtre UV, et de 0,5% en tant que protecteur dans les produits cosmétiques.

Il est précisé que les risques allergiques et photoallergiques liés à l'utilisation de l'oxybenzone seront évalués par la suite.

L'AFSSAPS émet un avis défavorable quant à l'utilisation de ce filtre chez les enfants de moins de 10 ans, et souhaite faire interdire la présence de benzophénone-3 dans les PPS et cosmétiques destinés aux enfants par la Commission Européenne, à qui ces conclusions ont été transmises en décembre 2010.

En attendant les modifications de réglementation, l'AFSSAPS conseille de suivre ses recommandations. [71]

Les filtres solaires chimiques sont bien connus comme inducteurs d'allergies et de photoallergies de contact. De nouveaux filtres, comme l'octocrylène sont introduits pour remplacer les plus allergisants comme l'oxybenzone (benzophénone 3). [73]

Ils font pour certains maintenant partie des molécules régulièrement testées lors des explorations allergologiques (patchtests ou photopatchtest). (tableau 18)

| Dénomination INCI (sur emballage) | Nom commerciaux | %pet | Fournisseurs <i>C= Chémotechnique</i> <i>T = Trolab</i> |
|--|---|-------------|--|
| Filtres solaires UVB | | | |
| PABA | PABA | 10% | C, T |
| Octyl diméthyl PABA | Escalol 577, Eusolex 6007 | 10% | C, T |
| Octyl methoxycinnamate | Parsol MCX, Eusolex 2292, Escalol 557, Neoheliopan AV | 10% | C, T |
| Isoamyl p-methoxycinnamate | Neoheliopan E | 10% | C, T |
| 4-méthylbenzylidène camphre | Eusolex 6300, Parsol 5000 | 10% | C, T |
| Octylsalicylate | Escalol 587 | 10% | C |
| Homosalate | Filtrasol A, Eusolex HMS | 10% | C |
| Octyltriazone | Uvinul T50 | 10% | C |
| Filtres solaires UVA | | | |
| Butylméthoxydibenzoylémthane (<i>BMDBM</i>) | Parsol 1789, Eusolex 9020 | 10% | C,T |
| Filtres solaires large spectre | | | |
| Benzophénone-3 (oxybenzone) | Escalol 567, Eusolex 4360, Neoheliopan BB, Uvinul M-40 | 10% | C, T |
| Benzophénone-4 (sulisobenzone) | Uvinul MS-40 | 2% | C |
| Benzophénone-10(mexenone) | Uvistat | 10% | C, T |
| Phényl benzimidazole sulfonic acid | Eusolex 232, PARSOL HS | 10% | C, T |
| Octocrylène | Uvinul N539 | 10% | C |
| Drometrizole trisiloxane | Meroxyl XL | 10% | C |
| Méthylène-bis-benzotriazolyl tétraméthylbutylphénol | Tinosorb M | 10% | C |
| Bis- ethylhexyloxyphenol methoxyphényl triazine | Tinosorb S | 10% | C |

Tableau 18: Filtres chimiques commercialisés pour patchtests. [74]

3.2 Octocrylène et réactions associées au kétoprofène gel

3.2.1 La molécule

L'octocrylène, ou 2-ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylate, est également appelé Escalol 597®, Eusolex OCR®, Parsol 340®, NeoHeliopan 303 ou Uvinul N539-5G®. C'est un ester apparenté à la famille des cinnamates utilisé comme photoprotecteur externe dans les produits de protection solaire. (figure 46)

Il est formé par condensation d'un diphenylcyanoacrylate avec un 2-éthylhexanol.

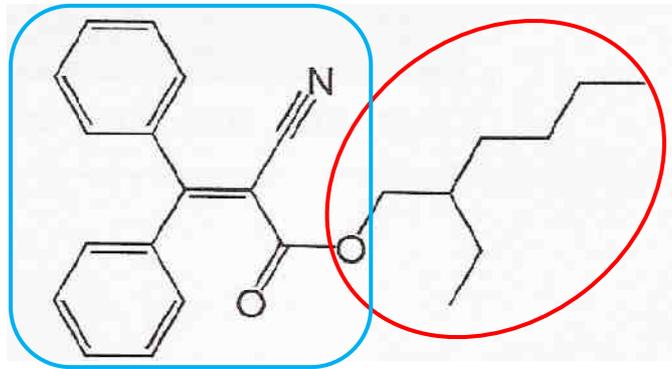


Figure 46: La molécule d'octocrylène

3.2.1.1 Propriétés

Ce filtre solaire chimique présente un large spectre d'action:

- La partie **diphénylcycanoacrylate** de la molécule absorbe les UVB et les UVA courts, soit les longueurs d'onde situées entre 250 et 360nm. (figure 46) Le pouvoir absorbant de l'octocrylène est proche de celui de l'oxybenzone.
- La partie **éthylhexanol** de la molécule a des propriétés émoullientes et hydrophobes. (figure 46) Elle a un pouvoir stabilisateur d'autres filtres solaires tel que l'oxybenzone (benzophénone 3) ou les cinnamates. L'octocrylène les protège et augmente leur action, améliorant ainsi la valeur du SPF (Sun Protection Factor) du produit concerné. Il est ainsi souvent utilisé en association dans les formules, surtout avec d'autres cinnamates ou le BMDDBM. [73]

Ce filtre est liposoluble, et a un caractère très photostable (non dégradé par la lumière), intéressant pour son utilisation dans les produits solaires. Il a de plus un faible coût.

Jusqu'en 2006, l'octocrylène est considéré comme étant une molécule non allergénique et non irritante, et n'ayant montré aucun effet mutagène. Son large spectre et sa résistance à l'eau en font un filtre de plus en plus utilisé dans le PPS et dans les produits cosmétiques. En 2007, 223 PPS étaient formulés avec de l'octocrylène. [68] Cependant il fait depuis quelques années polémique car suspecté de provoquer des allergies.

3.2.1.2 *Utilisations*

L'octocrylène fait partie de la liste positive de filtres UV que peuvent contenir les produits de protection solaire. Il peut être utilisé à concentration maximale de 10%. (tableau 18)

Pharmacocinétique de l'octocrylène :

Une étude réalisée en 2004 au CHU de Lyon sur la pénétration cutanée in vitro de l'octocrylène, à travers la peau d'oreilles de porc, révèle que :

- l'octocrylène ne pénètre pas au niveau systémique
- la quantité contenue dans les différentes couches de peau varie en fonction du temps d'application et du sens de l'émulsion
- la majorité de l'octocrylène est retrouvée en surface de la peau, une très faible quantité dans le derme et une faible quantité dans l'épiderme
- une émulsion lipophile/hydrophile est donc préférable pour limiter la pénétration cutanée de l'octocrylène.
- La rémanence de la molécule est très bonne. [75]

3.2.2 **Les réactions associées kétoprofène- octocrylène**

L'allergie aux filtres solaires chimiques a pour manifestation clinique typique un eczéma photodistribué. Cela s'explique par l'application des produits de protections solaire sur les zones photoexposées.

3.2.2.1 *Rappels concernant les études déjà réalisées sur l'octocrylène depuis 2001 :*

2001 : Deux premières observations de photoallergie sont observées chez deux adultes, dont l'un a un antécédent d'allergie au kétoprofène. Se pose alors la question de l'émergence d'un nouvel allergène. [76]

2003 : Les premiers cas d'allergie à l'octocrylène sont rapportés par une équipe de Lille. Deux cas de photoallergies sont confirmés par des photopatchtests positifs à l'octocrylène.

2005 : Deux cas sont mis en évidence. L'un des deux concerne un enfant présentant un eczéma aigu au niveau des zones d'application de la crème, le patchtest est positif à l'octocrylène. [68]

2004-2006 : Un groupe italien de photodermatologie étudie les cas de 9 patients ayant une réponse positive au photopatchtest à l'octocrylène.

2006 : L'octocrylène est ajouté à la batterie standard européenne.

2008 : Résultats d'une étude publiée dans les Nouvelles dermatologiques. [77]

Il s'agit de l'étude de 12 nouveaux cas d'eczéma de contact ou de photoallergie de contact à l'octocrylène: 4 à Angers, 2 à Montpellier, 3 à Nantes, 2 à Clermont-Ferrand, et 1 à Rennes. Parmi les patients concernés on retrouve 3 enfants et 9 adultes (de moyenne d'âge 39,2 ans).

On observe que les enfants déclarent des eczémats de contact à l'octocrylène (patchtest positifs). Huit des neuf adultes présentent des photoallergies de contact à l'octocrylène, un seul présente un eczéma de contact. Les adultes ont tous un antécédent d'allergie au kétoprofène.

Une autre publication en 2008 [78] porte sur des cas récupérés depuis mars 2007: sur les 20 patients, 8 présentent une photoallergie au kétoprofène. Parmi ces huit personnes:

- 2 présentent aussi une photoallergie à une benzophénone
- 7 présentent une photoallergie au fentichlor
- 6 présentent une photoallergie à l'octocrylène

Pour les patients n'ayant pas d'antécédent d'allergie au kétoprofène, on n'observe aucune réaction à l'octocrylène au cours des tests effectués.

Il semble donc y avoir des réactions associées entre fentichlor, benzophénone, octocrylène, et kétoprofène. D'autant plus que certains patients font des réactions allergiques après application de produit de protection solaire, réactions dues à l'octocrylène, sans application concomitante de kétoprofène gel.

Journées dermatologiques de Paris, en 2009, une nouvelle étude est présentée : [79]

Elle concerne 27 patients recensés par le REVIDAL-GERDA (réseau de vigilance en dermato-allergologie). Ces patients sont répartis en 3 groupes :

- 6 enfants
- 15 adultes avec antécédent de photoallergie de contact aux produits de protection solaire
- 6 adultes avec antécédent de photoallergie de contact au kétoprofène.

Les observations de cette publication sont les suivantes :

- Les enfants présentent une allergie de contact sévère à l'octocrylène.
- Les adultes présentent une photoallergie de contact à l'octocrylène le plus souvent.
- Lors d'antécédent de photoallergie de contact au kétoprofène, les patients présentent en général une photoallergie de contact à l'octocrylène.

Une autre étude est présentée à ces journées dermatologiques: [80]

Elle concerne 6 cas d'enfants de 4 à 18 ans. Ces enfants présentent tous des eczémas de contact non photo-aggravés à l'octocrylène, sans avoir eu de sensibilisation préalable au kétoprofène gel. De plus aucun des enfants ne réagit positivement aux tests au kétoprofène.

Cette publication confirme que l'allergie à l'octocrylène aurait un mécanisme d'action différent chez l'enfant et chez l'adulte. Les réactions chez l'enfant ont en général lieu chez de très jeunes enfants (<2ans) et sont souvent intenses.

Le nombre croissant de ces allergies chez l'enfant est sans doute dû à l'utilisation de manière assez large de l'octocrylène dans les produits solaires. Par précaution, il est donc conseillé d'utiliser des filtres minéraux pour la protection solaire des jeunes enfants.

Le Bilan 2009 de la cosmétovigilance [81] indique que sur les 232 cas notifiés, 16 cas concernaient des allergies aux filtres solaires: octocrylène, benzophénone 3 ou 10.

Un travail sur la sécurité d'emploi des produits cosmétiques formulés avec de l'octocrylène est commencé.

En 2010, une nouvelle étude présente ses résultats dans les Nouvelles dermatologiques

[82] Cette étude est réalisée sur 50 cas recensés par le REVIDAL en France et en Belgique.

Les patients sont aussi répartis en 3 groupes :

- 11 Enfants (moyenne d'âge 7 ans)
- 28 adultes avec antécédent de photoallergie de contact aux produits de protection solaires
- 14 adultes avec antécédent de photoallergie de contact au kétoprofène

Cette publication confirme que l'octocrylène est un allergène puissant. Il montre encore une fois que les réactions provoquées sont âge-dépendantes, les enfants présentant des eczémas de contact et les adultes des photoallergies de contact le plus souvent.

Bilan de ces publications:

L'octocrylène est un allergène puissant, car il existe des eczémas de contact (EC) par procuration à ce filtre. Il convient donc de le surveiller de près. De plus, le service de dermatologie d'Angers a remarqué une réaction très intense à l'octocrylène 2% après exposition aux UVA, alors que la concentration de testage recommandée est de 10%. [82]

D'autre part, les réactions engendrées sont âge-dépendantes. Il a été remarqué que les jeunes enfants déclenchent un eczéma de contact aigu, tandis que les adultes ont une plutôt une photoallergie de contact (PAC) à l'octocrylène.

Parmi les patients adultes:

- Chez ceux qui sont allergiques à l'octocrylène, on note une très grande fréquence d'antécédents de PAC au kétoprofène gel.

Un tel antécédent avec cet anti-inflammatoire serait donc un facteur favorisant dans la survenue d'allergie à l'octocrylène.

- De même, les patients ayant eu une PAC au kétoprofène ont souvent par la suite des photopatchtests positifs à l'octocrylène.
- Les patients ayant eu une PAC au kétoprofène ont souvent un photopatchtest positif à l'oxybenzone du fait de la similarité structurale des deux molécules. On retrouve un groupement commun diphénylcétone (benzophénone) qui explique l'allergie croisée.

3.2.2.2 Octocrylène- kétoprofène : une réaction associée ?

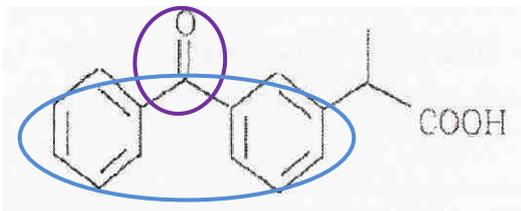


Figure 47: Kétoprofène

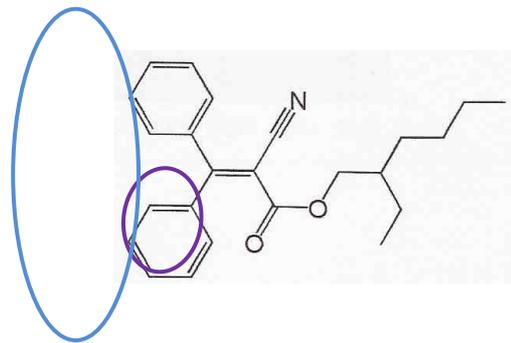


Figure 48: Octocrylène

Si un groupement diphénylcétone est commun aux molécules d'oxybenzone et de kétoprofène, ce n'est pas le cas de l'octocrylène, qui appartient à la famille des cinnamates (figures 47 et 48). La positivité aux tests réalisés n'est donc pas expliquée par ce biais. On retrouve seulement le groupement cétone, inducteur de radicaux libres (RL) qui provoquent des dommages au niveau de l'ADN des cellules concernées. [83]

Selon des publications de mai et juin 2011, la capacité de l'octocrylène à provoquer des allergies de contact serait due à une interaction entre l'octocrylène et la lysine, un acide aminé retrouvé dans différentes structures cutanée. Cette réaction a lieu en particulier lors de l'irradiation de la peau par les UV. [84] [85]

L'octocrylène est un composé carbonyle α - β insaturé, plus réactif avec les thiols qu'avec les amines. Cependant, les expériences montrent que l'octocrylène réagit de manière spécifique avec des amines comme la lysine, et ne forme pas de produit stable avec les fonctions thiols de la cystéine, qui, pourtant, étant un acide aminé soufré, est considéré comme impliqué dans la formation des complexes immunogènes haptène-protéine.

Dans ces expériences, on observe une réaction de l'octocrylène avec la benzylamine et la lysine à température ambiante par addition de Michael puis réaction rétro-aldol. [84] [85]

Ce mécanisme expliquerait les allergies de contact à l'octocrylène, mais pas les photoallergies de contact, d'autres études se révèlent donc nécessaires pour les expliquer.

Une autre publication de juin 2011, du CHU d'Angers, suggère que la photoréactivité non spécifique particulière retrouvée chez les patients allergiques au kétoprofène pourrait être la cause de ces réactions associées. [72]

3.2.2.3 Analyse des cas nantais étudiés

Cette analyse porte sur 11 cas ayant fait l'objet d'explorations photodermatologiques très complètes, avec les produits testés suivants : Kétum®, kétoprofène, fénofibrate, Fragrance mix, oxybenzone et octocrylène. Ces cas sont récents : 2 datent de 2007, 2 de 2009 et 7 de l'année 2010.

Seuls 11 de ces cas ont été testés pour l'allergie à l'octocrylène (tableau 19).

Dans ces 11 cas, on retrouve:

| N° | Kétum® | | kétoprofène | | fénofibrate | | oxybenzone | | octocrylène | | Fragrance Mix | |
|----|--------|-----|-------------|--------------------------------|-------------|----------------------|------------|----------------------|-------------|-----|---------------|-----|
| | PT | PPT | PT | PPT | PT | PPT | PT | PPT | PT | PPT | PT | PPT |
| 1 | NT | NT | - | ++ en LT et en UVA | - | + en UVA et LT | + | + en LT et UVA | - | - | + | + |
| 2 | - | NT | - | ++ | NT | NT | - | - | - | - | NT | NT |
| 3 | NT | NT | - | +++ en UVA et LT | - | ++ | - | + | - | ++ | ++ | - |
| 4 | NT | NT | - | ++ en UVA et LT | NT | NT | - | - | - | - | NT | NT |
| 5 | NT | NT | - | ++ | + | '+ | - | + | ++ | ++ | + | NT |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|-----------------|-------------------------------------|----|----|---|------------------------------|---|-------------------------------------|----|----|
| 6 | NT | NT | - | ++ en UVA et LT | | | - | ++ | - | ++ | ++ | ++ |
| 7 | NT | NT | - | +++ en UVA et LT | - | + | - | + | - | ++ en UVA et - en LT | NT | NT |
| 8 | NT | NT | - | +++ en UVA et UVB | NT | NT | - | ++ en UVA et UVB | - | ++ en UVA et UVB | + | + |
| 9 | NT | NT | + faibl e | ++ en UVA | - | + | - | + | + | ++ en UVA | + | + |
| 10 | NT | NT | - | ++ en LT, +++ en UVA | - | ++ | - | ++ | - | ++ | NT | NT |
| 11 | NT | NT | + | ++ | + | ++ | - | + en LT, - en UVA | - | + en LT, - en UVA | - | ++ |

Tableau 19: Résultats des explorations photodermatologiques des 11 cas ayant fait l'objet de tests à l'octocrylène.

*Avec PT = Patchtest et PPT = Photopatchtest, LT= Lumière totale, UVA= Ultra-violets A
UVB =Ultra-violets B*

Une remarque : Ces cas correspondent à ceux numérotés, dans l'ordre, dans l'ANNEXE 7 : 1-2-3-4-6-7-8-9-10-11-64

Observations :

Deux effets secondaires apparaissent ainsi pour les tests à l'octocrylène: l'eczéma de contact et la photoallergie de contact (tableau 20). L'eczéma de contact (cas n°5 du tableau 19) a été observé chez un homme de 35 ans, sensibilisé au kétoprofène, ce qui est inhabituel.

L'eczéma de contact apparaît, d'après les publications, usuellement chez les enfants, sans sensibilisation préalable au kétoprofène.

| Effet indésirable observé | Nombre de cas |
|--------------------------------|------------------------|
| Eczéma de contact (EC) | 1 (un homme de 35 ans) |
| Photoallergie de contact (PAC) | 7 |
| Aucun (test négatif) | 3 |

Tableau 20: Effets indésirables observés pour ces 11 cas testés à l'octocrylène.

On considère donc que 64% des cas testés montrent une photoallergie de contact. C'est une fréquence importante qu'on peut mettre en relation avec les résultats des études présentées dans les publications. On observe qu'en effet dans la majorité des cas, les patients ayant une allergie au kétoprofène gel présentent également une photoallergie de contact à l'octocrylène. Le faible nombre de patients testés à l'octocrylène ne permet pas de considérer ces résultats comme étant significatifs.

On note des résultats négatifs chez 3 sujets sans explication justificative à ce jour.

Il est ici impossible de conclure sur la différence de type de réaction entre jeunes enfants et adultes, aucun des sujets testés n'ayant moins de 3 ans.

3.3 L'octocrylène et l'environnement aquatique.

L'utilisation de produits de protection solaire a un impact inattendu dans la contamination de l'environnement. Une étude sur les plages Ligurian (Italie) montre que les écrans solaires ont une influence sur le recyclage de la matière organique. [86] Les filtres UV sont connus comme étant résistants aux bio et photodégradation. Ils sont donc susceptibles d'être retrouvés dans l'environnement aquatique. Une étude faite sur les micropolluants du lac Léman montre des taux relativement élevés d'octylméthylcinnamate et octocrylène (de l'ordre de 0,05-0,20µg/L). Ces molécules hydrophobes s'absorbent bien dans la boue, provoquant ainsi une bio-accumulation. [87]

Les filtres UV ont généré une grande attention depuis 10 ans, concernant leur impact écologique sur l'environnement aquatique. Des études ont révélé que les filtres UV, tels le 4-méthylbenzylidène camphre, la benzophénone 3 ou l'octocrylène sont retrouvés fréquemment à la surface de l'eau et dans les sédiments des rivières et lacs japonais. Les sources majeures en sont les baigneurs ou les effluents de stations d'épuration. Certaines études ont même démontré la présence de filtres UV dans des poissons. [88] Une autre étude a déterminé les concentrations en 4-méthylbenzylidène camphre et en octocrylène dans les tissus musculaires de poissons de rivières suisses recevant les eaux des stations d'épuration. Les taux retrouvés étaient respectivement de 1800 et 2400 ng/g. Ce taux est supérieur à celui étudié dans les poissons des lacs suisses. [89] La bioaccumulation des filtres varie selon la localisation.

Une autre étude montre que les filtres UV présents dans l'eau de mer provoquent une décoloration des coraux, en favorisant des infections virales.

Cela prouve donc la nécessité de surveiller les sources et le devenir de ces filtres UV, pour comprendre leur implication dans l'environnement aquatique. [88]

Cependant, les taux de filtres UV retrouvés ne paraissent pas actuellement suffisants pour entraîner une réaction allergique ou une sensibilisation à un produit.

3.4 Discussion

3.4.1 Sur les résultats

Sur les 148 cas d'allergie au kétoprofène recensés au CRPVN, 64 patients ont fait l'objet d'explorations photodermatologiques. Ces explorations ne sont pas systématiquement réalisées car :

- Elles nécessitent un matériel spécialisé, et l'orientation vers un spécialiste.
- Elles doivent être réalisées à distance de l'épisode aigu, les patients ne reviennent donc pas toujours. (ne veulent pas/ ne pensent pas à revenir)
- L'organisation est parfois difficile pour le patient, cette exploration nécessitant une consultation plusieurs jours de suite, donc des déplacements répétés à l'hôpital dans une même semaine.

Etrangement, parmi les 64 personnes testées, 4 n'ont pas fait l'objet de patchtest ou photopatchtest au kétoprofène.

Deux de ces cas datent de 1994, faisant ainsi partie des tout premiers cas déclarés. Pour le troisième cas, seul le Kétum gel® a été testé. Et pour le dernier, les résultats n'ont pas été retrouvés dans le dossier.

D'après les résultats de l'étude, on constate qu'être un homme ou une femme n'a aucune incidence sur la survenue d'une photoallergie au kétoprofène gel. Cela avait été bien mis en évidence par les enquêtes précédentes.

L'âge n'influence pas non plus la survenue de cet effet indésirable. En revanche cela influe sur le nombre d'arrêts de travail.

Le kétoprofène gel est utilisé dans la majorité des cas pour traiter une douleur ou un traumatisme bénin, indications conformes aux RCP. Cependant on remarque la survenue de réactions après application de PPS, sans ré-application récente de kétoprofène topique. Ces personnes étaient donc déjà sensibilisées au kétoprofène, et l'application d'un allergène associé à cette molécule provoque une réaction de photosensibilisation. (figure 49) Les produits de protection solaire en cause ici sont un spray solaire Avène 50+, deux Photoderm max 50 +(Bioderma), et un produit Anthélios XL fluide extrême (La Roche Posay). Après vérification, il s'avère que tous ces produits contiennent de l'octocrylène.

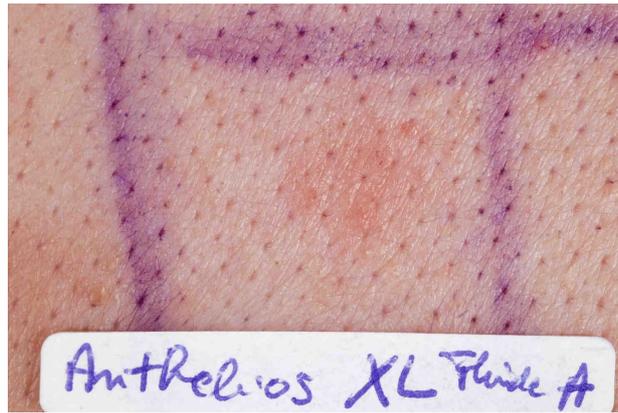


Figure 49: Résultats d'un photopatchtest à une crème solaire après irradiation UVA.

Selon les données recueillies, aucun site d'application du topique ne favorise la survenue de photoallergies de contact. On remarque cependant une forte tendance d'application au niveau des articulations, cela s'expliquant par les RCP. Le kétoprofène gel est majoritairement utilisé pour les entorses, douleurs ou tendinites.

Ces photoallergies se traduisent par des eczémas simples, aigus ou bulleux, des dyshidroses, des éruptions érythémateuses, œdémateuses ou prurigineuses.

On remarque que dans 17% des cas, un AINS per os était associé au traitement topique. Ce taux est faible comparé à celui donné par l'HAS, qui relevait un taux de coprescription d'AINS topique et per os de 40% en 2008. Or il s'agit d'une association inutile, l'intérêt des formes topiques étant de traiter localement en évitant l'administration per os de la molécule. [71] [90]

Dans la grande majorité des cas recensés, l'épisode aigu se révèle non grave, et l'évolution est favorable, après un délai de rémission plus ou moins important, nécessitant parfois l'utilisation de corticoïdes locaux pendant quelques jours. Ces données ne sont pas présentées ici, mais les précédentes enquêtes de pharmacovigilance ont montré que l'application de corticoïdes topiques n'influe pas significativement sur la durée de l'effet indésirable.

Si le kétoprofène gel est toujours actuellement autorisé à être commercialisé, il n'en reste pas moins que les effets indésirables dus à son utilisation entraînent chez certains patients un arrêt de travail ou une hospitalisation. Cela concerne certes une minorité de cas mais la question du bénéfice/risque concernant l'utilisation du kétoprofène gel peut se poser.

Il est important de constater que, jusqu'à présent, ces réactions ne mettent jamais en jeu le pronostic vital du patient, ce qui est tout de même rassurant pour un médicament topique.

Parmi ces 148 cas, seul un patient présente des séquelles physiques à type de pigmentation cutanée suite à la réaction aiguë. Mais on peut sans doute considérer que les patients ayant déclaré une photoallergie de contact au kétoprofène gel souffrent de séquelles à vie. En effet, ils doivent par la suite tenir compte des allergies croisées entre le kétoprofène et de nombreuses molécules. Selon les résultats de leurs tests photodermatologiques, ils doivent regarder la composition de tous les cosmétiques et autres produits utilisés au quotidien pour une éviction de ces molécules allergisantes. Cela leur interdit également des traitements comme le fénofibrate ou l'acide tiaprofénique. Ces réactions photoallergiques impliquent donc une perte de chance de traitement pour ces patients.

A propos des résultats des explorations photodermatologiques : ils montrent une très forte positivité des photopatchtests : 96% de photoallergie de contact au Kétum®gel, et 92% pour le kétoprofène gel. (*On rappelle que les cas non testés ne sont pas pris en compte dans les pourcentages.*)

Cette étude met bien en évidence les allergies croisées connues, conformes à celles relevées dans les publications et les enquêtes précédentes:

- Fénofibrate : Sur les tests effectués, on observe une forte fréquence de photoallergie au fénofibrate (87%).
- Oxybenzone : plus de la moitié des patients testés présente une réaction photoallergique à l'oxybenzone (56%).
- Les allergènes baume du Pérou et Fragrance mix provoquent en majorité des allergies de contact, non photo-aggravées chez les patients testés.

Les résultats de l'étude des cas nantais corroborent les données de la littérature ainsi que les résultats des deux enquêtes de pharmacovigilance de 1993 et 2000.

Concernant l'octocrylène, peu de cas ont été testés du fait de la récente intégration de la molécule dans la batterie standard. Le lien entre le kétoprofène et l'octocrylène, découvert relativement récemment, n'a pas encore été élucidé. Les résultats de l'étude montrent une fréquence importante de survenue de photoallergie de contact à l'octocrylène chez les sujets

en cas de photoallergie de contact au kétoprofène. Cependant certains tests restent négatifs sans raison évidente.

Si les mécanismes d'allergies croisées entre kétoprofène et oxybenzone, baume du Pérou, Fragrance mix ou fénofibrate sont désormais expliqués par la structure chimique, les causes de la réaction associée entre kétoprofène et octocrylène ne sont pas encore connues. Cela ne peut être expliqué par une similarité structurale.

Les publications mettent en évidence deux points:

Premier point : les enfants et adultes ne réagissent pas de la même manière à l'octocrylène, ce qui induirait des mécanismes différents. Les enfants présentent des allergies de contact sans sensibilisation préalable à l'octocrylène, les adultes, des photoallergies à l'octocrylène avec en général un historique de photoallergie de contact au kétoprofène gel. Cela n'a pas pu être démontré dans cette étude du fait de l'âge des patients.

Deuxième point : une photoallergie de contact au kétoprofène n'induit pas obligatoirement de photoallergie de contact à l'octocrylène. Cette constatation se retrouve dans cette étude, où 3 tests à l'octocrylène restent négatifs.

De nouvelles études sont donc nécessaires et importantes pour comprendre le mécanisme de ces photoallergies associées.

3.4.2 Suspension française de commercialisation et décision de non retrait de l'Europe.

La pharmacovigilance a pour but de surveiller et prévenir le risque d'effets indésirables potentiels ou avérés des médicaments après leur mise sur le marché. En France, les 31 centres régionaux de pharmacovigilance sont coordonnés par le département de pharmacovigilance de l'AFSSAPS au niveau national. Le système ainsi mis en place permet une proximité avec les professionnels de santé et les patients. Ils sont situés dans les services de pharmacologie des centres hospitalo-universitaires.

Au niveau européen, le système français dépend de l'EMA (Agence Européenne du Médicament), agence d'évaluation du médicament, créée en 1995 et implantée à Londres. Le système européen fonctionne comme le système français : les pharmacovigilances des 27 états membres sont coordonnées par l'EMA qui centralise l'évaluation, les avis ou décisions

concernant les médicaments, grâce au CHMP (Comité des Médicaments à usage Humain) et au groupe de travail européen de pharmacovigilance. Ce groupe de travail communique activement avec des organisations telles que l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), ou les autorités de santé d'autres pays (USA, Japon...). Il est composé des responsables de chaque état membre, d'un représentant de la commission européenne et du secrétariat de l'EMA.

Dans le cas du kétoprofène gel, la procédure nationale mise en place en France pour le retirer du marché n'a pas approuvé par le CHMP, le bénéfice/risque étant jugé favorable. Des mesures préventives sont, au sens de la commission européenne, suffisantes pour diminuer le phénomène. Elles sont actuellement mises en place, la surveillance est constante.

Depuis la décision de re-commercialiser ce produit, la prévention, les mises en garde contre la survenue de photoallergie sont maximales, tant par information des professionnels de santé concernés par le problème, que par les conseils donnés aux patients, ou les alertes indiquées sur la notice.

Malgré tout, des cas de photoallergies apparaissent toujours. Le mésusage ne peut pas être en permanence désigné comme responsable. Du fait de l'efficacité faible à modérée de ces médicaments topiques de kétoprofène gel et de l'existence d'alternatives thérapeutiques, il semble qu'aucune mesure supplémentaire à celles prises précédemment ne peut garantir davantage la sécurité des patients.

Au vu des études de pharmacovigilance faites en France, les médecins, notamment les dermatologues, ont réduit leur prescription de kétoprofène gel. Des traitements alternatifs doivent pouvoir être proposés aux patients, surtout lorsque les zones à traiter risquent une exposition solaire.

Les rhumatologues s'accordent à dire que le kétoprofène n'a pas d'intérêt dans le traitement de la lombalgie aiguë, or c'est une des raisons pour laquelle l'AMM du Kétum® gel est maintenue. Ce n'est donc pas un argument valable pour le maintien de la commercialisation de cette spécialité.

Le kétoprofène gel fait partie de la liste des médicaments sous surveillance renforcée diffusée et régulièrement mise à jour par l'AFSSAPS. Le motif de surveillance indiqué est «réaction photoallergique».

3.4.3 **Rôle de conseil auprès des patients atteints de photoallergie au kétoprofène gel**

3.4.3.1 *Formation continue des professionnels de santé*

Les effets du kétoprofène gel étant bien connus, il est important de réaliser une prévention efficace auprès des patients tant au moment de la prescription, par les médecins, les kinésithérapeutes, que lors de la délivrance par le pharmacien. Pour cela, il faut une information en continue des professionnels de santé concernant l'évolution de la surveillance des médicaments. Ce rôle est bien rempli par l'AFSSAPS, par l'intermédiaire d'alertes et de lettres transmises aux professionnels de santé. Cependant, ceux-ci doivent aussi chercher à s'informer par les moyens mis à leur disposition, et suivre une formation continue.

3.4.3.2 *Information aux patients*

Lors de la consultation ou lors de la délivrance de kétoprofène gel, le professionnel de santé doit s'assurer que le patient connaît les principes de base de la protection solaire.

Les précautions habituelles concernent l'utilisation d'un produit de protection solaire, en quantité suffisante, et régulièrement toutes les deux heures lors de l'exposition. Ces notions ne semblent pas encore acquises pour la plupart des gens. Le patient doit également savoir que la protection vestimentaire est la plus efficace. Le comportement face au soleil doit être adapté: éviter les expositions prolongées, éviter de s'exposer aux heures les plus chaudes de la journée (12-16h en France).

Le pharmacien doit rappeler, à chaque délivrance au patient, les consignes de précautions concernant l'utilisation du gel, et doit lui remettre le document à destination des patients conçu par l'AFSSAPS. [ANNEXE 4]

Il est indispensables que le patient, à travers les recommandations du professionnel de santé et le document de l'AFSSAPS, retienne cette notion : la zone traitée doit être en permanence protégée contre les rayons UV, par un vêtement couvrant, même lorsque le temps est nuageux, et cela jusqu'à deux semaines après l'arrêt de l'application du médicament. Le patient ne doit pas s'exposer au soleil durant toute cette durée.

Les prescripteurs devraient éviter au maximum de prescrire un gel de kétoprofène aux patients lors de saisons à plus fort ensoleillement : le printemps et l'été. De même, certaines populations, les jeunes, les sportifs, plus souvent en extérieur que des personnes âgées devraient utiliser une autre molécule anti-inflammatoire.

La deuxième notion importante pour le patient est celle du lavage des mains après application du médicament. Cela évite le manuportage du produit ou l'atteinte par procuration de tiers. Cependant, pour les personnes traitant leur arthrose au niveau des mains, le lavage paraît impossible, et l'éviction solaire alors difficilement faisable.

3.4.3.3 *Devoir de déclaration des effets indésirables*

Si des patients reviennent à la pharmacie, en présentant une réaction allergique de contact ou photoallergique, il est du devoir du professionnel de santé de déclarer l'effet indésirable au centre de pharmacovigilance dont il dépend, de manière la plus précise possible, et d'orienter le patient chez son médecin traitant, lequel décidera de l'orientation vers un spécialiste pour la réalisation de tests allergologiques. La feuille Cerfa de déclaration des effets indésirables se trouve sur le site de l'AFSSAPS. [ANNEXE 3]

Depuis juin 2011, les patients sont autorisés à déclarer les effets indésirables dus aux médicaments directement au centre de pharmacovigilance. Ils ont pour cela à leur disposition des fiches de déclaration patient Cerfa. Le pharmacien doit rester à leur disposition pour les conseiller dans cette démarche.

3.4.3.4 *Aide aux patients allergiques au kétoprofène gel*

Le kétoprofène gel étant interdit désormais aux patients déclarant ces photoallergies, il faut trouver un traitement alternatif, médicamenteux ou non, aux pathologies musculo-squelettiques de ces personnes.

Si une application d'AINS topique est conservée, on peut par exemple proposer une autre molécule, tel que le diclofénac gel (par exemple VOLTARENE® émulsion), dont les indications peuvent se recouper avec celles des kétoprofène-gels, en limitant le risque de survenue de photoallergie :

Indications du VOLTARENE® émulsion 1% gel tube [25]

-
- Tendinites des membres supérieurs et inférieurs.
 - Œdèmes post-opératoires et post-traumatiques.
 - Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse des doigts et des genoux.
-

Compte tenu des réactions croisées connues avec le kétoprofène gel, les patients ayant fait une photoallergie de contact avec cette molécule doivent prendre des précautions à vie concernant les produits cosmétiques et médicaments utilisés: le kétoprofène, le fénofibrate (LIPANTHYL®), l'acide tiaprofénique (FLANID®, SURGAM®), les benzophénones, le baume du Pérou, Fragrance mix, les produits solaires contenant de l'oxybenzone et bien sûr les cosmétiques contenant de l'octocrylène doivent être évités.

Ces patients doivent donc, pour éviter de déclencher une nouvelle allergie, regarder systématiquement la composition des produits utilisés, repérant les molécules pouvant être en cause.

3.4.3.5 *Aide aux patients allergiques à l'octocrylène*

Des patients ont présenté de nouvelles photoallergies alors qu'ils pensaient se protéger en utilisant un produit de protection solaire, ce qui au contraire a réactivé la photoallergie précédemment déclenchée par le kétoprofène gel. Il est important que les professionnels de santé leur expliquent quelle photoprotection leur est permise.

L'octocrylène étant un filtre solaire chimique, voici plusieurs gammes solaires pour lesquelles la présence ou l'absence d'octocrylène dans chaque produit de la gamme est indiquée. Ces gammes sont celles de laboratoires couramment présents dans les pharmacies d'officine.

Gamme solaire URIAGE [91] (tableau 21)

| PRODUIT | SPF | FORMULATION | |
|--|-------------|---|-------------|
| Bariésun lait et spray Enfant (>4ans) | SPF 50+ | Sans octocrylène | Sans parfum |
| Bariésun crème et spray | SPF 30 | Sans octocrylène | Parfum |
| Bariésun crème teintée dorée | SPF 50 | En cours de reformulation : sans octocrylène en 2012 | Parfum |
| Bariésun crème, lait, spray | SPF 50+ | Sans octocrylène | Parfum |
| Bariésun crème sans parfum | SPF 50+ | Sans octocrylène | Sans parfum |
| Bariésun Stick lèvres | SPF 30 | Sans filtres chimiques | Parfum |
| Bariésun, crème minérale | SPF 50 + | Sans filtres chimiques | Sans parfum |
| Bariésun, stick extra large | SPF 50+ | Sans filtres chimiques | Sans parfum |

Tableau 21: Gamme solaire URIAGE.

Gamme solaire La Roche Posay [92] (tableau 22)

| PRODUIT | SPF | FORMULATION | |
|---|---------|------------------|-------------|
| Anthelios XL Fluide Extrême | SPF 50+ | Octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios XL Fluide Extrême Teinté | SPF 50+ | Octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios XL Crème Fondante | SPF 50+ | Sans octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios XL Crème Fondante | SPF 50+ | Sans octocrylène | Parfum |
| Anthelios XL Crème Fondante Teintée | SPF 50+ | Sans octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios Spray | SPF 50+ | Octocrylène | Sans parfum |

| | | | |
|---|---------|------------------|-------------------|
| Anthelios XL Lait Velouté | SPF 50+ | Octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios XL Fluide Extrême Corps | SPF 50+ | Non renseigné | Sans parfum |
| Anthelios Stick Zones Sensibles | SPF 50+ | Octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios Stick Lèvres | SPF 50+ | Octocrylène | Sans parfum |
| | | | |
| Anthelios Dermo-Pediatrics Lait | SPF 50+ | Sans octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios Dermo-Pediatrics Spray Aérosol | SPF 50 | Octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios Dermo-Pediatrics Spray | SPF 50+ | Octocrylène | Sans parfum |
| | | | |
| Anthelios AC Fluide extrême | SPF 30 | Octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios Crème Fondante | SPF 30 | Sans octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios Spray | SPF 30 | Octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios Lait Velouté | SPF 30 | Octocrylène | Sans parfum |
| Anthelios W Gel | SPF 30 | Octocrylène | Sans parfum |
| | | | |
| Anthelios Spray | SPF 20 | Octocrylène | Parfum/ Fragrance |

Tableau 22: Gamme solaire La Roche Posay

Gamme solaire Bioderma [93] (tableau 23)

| PRODUIT | SPF | FORMULATION | |
|------------------------------------|------------------------|--------------------|-------------|
| Photoderm MaxCrème | SPF50+/ UVA 38 | Octocrylène | Sans parfum |
| Photoderm Max Crème teintée | SPF50+/UVA38 | Octocrylène | Sans parfum |
| Photoderm Max Ultra fluide | SPF 50+/ UVA 40 | Octocrylène | Sans parfum |
| Photoderm Max lait | SPf50+/UVA38 | Octocrylène | Sans parfum |
| Photoderm Max spray 400ml | SPF 50+/ UVA 35 | Octocrylène | Sans parfum |
| Photoderm Max spray 200ml | SPF 50+/UVA35 | Octocrylène | Sans parfum |
| Photoderm Ski | SPF 50+ stick et crème | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm Crème | SPF 30/UVA 16 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm Fluide | SPF 30/UVA 16 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm Spray 200ml | SPF 30/UVA 16 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm Spray 400ml | SPF 30/UVA 16 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm Crème | SPF 15/UVA10 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm Spray 200ml | SPF 15/UVA10 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm Spray 400ml | SPF 15/UVA10 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm SENSITIVE | SPF 50+/UVA40 | Sans octocrylène | Sans Parfum |
| Photoderm LASER | SPF 50+/UVA35 | Octocrylène | Sans parfum |
| Photerpès stick | SPF 50+/UVA38 | Octocrylène | Sans parfum |
| Photoderm MAX Stick | SPF 50+/UVA38 | Octocrylène | Sans parfum |

| | | | |
|---|-----------------|------------------|-------------|
| Photoderm AR | SPF 50+/UVA33 | Octocrylène | Sans parfum |
| Photoderm AKN | SPF 30/ UVA 13 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm AKN Mat | SPF 30/ UVA 13 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm KID | SPF 50+/ UVA 38 | Octocrylène | Sans parfum |
| Photoderm KID | SPF 50+/ UVA 36 | Octocrylène | Sans parfum |
| Photoderm MINERAL | SPF 50+/ UVA 22 | Sans octocrylène | Sans Parfum |
| Photoderm BRONZ FLUIDE SPF 15 | SPF 15/ UVA 10 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm BRONZ SPRAY SPF 15 | SPF 15/ UVA 10 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm BRONZ FLUIDE SPF 30 | SPF 30/ UVA 16 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm BRONZ SPRAY SPF 30 | SPF 30/ UVA 16 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm BRONZ FLUIDE SPF 50+ | SPF 50+ /UVA 35 | Octocrylène | Parfum |
| Photoderm BRONZ SPRAY SPF 50+ | SPF 50+ /UVA 35 | Octocrylène | Parfum |

Tableau 23: Gamme solaire BIODERMA.

Gamme solaire : Avène [94] (tableau 24)

| PRODUIT | SPF | FORMULATION | |
|----------------------------|---------|------------------|-------------|
| Crème 50+ THP | SPF 50+ | Octocrylène | Parfum |
| Crème 50+ sans parfum | SPF 50+ | Octocrylène | Sans parfum |
| Crème 50+ teintée | SPF 50+ | Octocrylène | Parfum |
| Emulsion 50+ | SPF 50+ | Octocrylène | Parfum |
| Emulsion 50+sans parfum | SPF 50+ | Octocrylène | Sans parfum |
| Lait 50+ | SPF 50+ | Octocrylène | Parfum |
| Crème SPF 30 | SPF 30 | Octocrylène | Parfum |
| Cleanance solaire | SPF 30 | Octocrylène | Parfum |
| Lait SPF30 | SPF30 | Octocrylène | Parfum |
| Crème 20 THP | SPF20 | Octocrylène | Parfum |
| Crème 20 THP teintée | SPF20 | Octocrylène | Parfum |
| Emulsion 20 | SPF 20 | Octocrylène | Parfum |
| Spray 20 | SPF 20 | Octocrylène | Parfum |
| Spray 10 | SPF 10 | Octocrylène | Parfum |
| Lait minéral | SPF50+ | Sans octocrylène | Sans Parfum |
| Crème minérale | SPF 50+ | Sans octocrylène | Sans Parfum |
| Crème zones sensibles | | Sans octocrylène | Sans Parfum |

Tableau 24: Gamme solaire AVENE.

Avec ces tableaux comparatifs, on remarque que seul l'un des quatre laboratoires a retiré totalement l'octocrylène de la formulation de sa gamme solaire. Ce laboratoire (URIAGE) le revendique d'ailleurs sur son site internet. [91] Les autres laboratoires ne semblent pas se pencher sur la question.

L'octocrylène est le premier filtre à déclencher autant de réactions allergiques de contact chez les jeunes enfants (<3ans). Le pharmacien préférera donc conseiller aux parents un produit de protection solaire qui n'en contient pas, et orienter plutôt vers des écrans minéraux type TiO2.

Dans la gamme Mustela, spécifiquement conçue pour les jeunes enfants, sont proposés des produits solaires formulés avec des filtres minéraux, ou des filtres chimiques, mais uniquement les Tinosorb M® ou S®, évitant ainsi l'octocrylène, allergisant de contact important chez les jeunes enfants. [95]

Un patient ayant présenté une photoallergie de contact à l'octocrylène se voit contre-indiquer à vie le kétoprofène, et doit bénéficier des conseils des professionnels de santé, tant sur les traitements qui lui sont autorisés que sur les produits de protection solaire.

CONCLUSION

Le nombre de photoallergies de contact au kétoprofène gel déclaré ne diminue pas malgré toutes les mesures de précautions mises en place par les autorités de santé françaises depuis 1993.

La Commission Européenne a validé les conclusions de l'EMA concernant le maintien sur le marché des médicaments topiques contenant du kétoprofène, contre l'avis de l'AFSSAPS. Cette décision est associée à l'envoi deux fois par an d'informations aux professionnels de santé concernant l'ensemble des mesures visant à diminuer les risques de photoallergies lors de l'utilisation de gels de kétoprofène.

L'impact de ces mesures de minimisation sera évalué par le CHMP après une période de 3 ans à partir de leur mise en place, soit en 2012.

Lors de la réévaluation du rapport bénéfice/ risque en 2010, un nouveau risque d'allergie associée survenant avec de l'octocrylène a été identifié.

Les résultats de l'étude des cas nantais permet de bien mettre en évidence les réactions associées entre kétoprofène et octocrylène.

L'octocrylène, impliqué par co-sensibilisations chez les patients avec antécédent de photoallergies de contact au kétoprofène, est très allergisant chez les jeunes enfants. Il est peu à peu retiré de la formulation des cosmétiques mais reste encore très présent, ce qui justifie une vigilance accrue. Cependant, un point important reste inconnu : le mécanisme l'impliquant dans les photoallergies. Des études supplémentaires sont nécessaires et en cours.

Les professionnels de santé doivent continuer leur mission de déclaration d'effets indésirables à l'AFSSAPS. Cela permet de suivre l'efficacité des mesures de protection mises en place. Ils doivent par les moyens mis à leur disposition et leurs conseils, prévenir les risques de survenue de photoallergie, et accompagner les patients pour leur permettre d'éviter les récurrences, et ceci tout au long de leur vie.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Examen photo-dermatologique (1).

Date :

Nom :

↪ Phototype :

↪ Dose Erythémateuse Minimale (DEM) en lumière totale

sens de lecture :

3 ← 2 ← 1
6 5 4
9 8 7

1 = 300
2 = 420
3 = 588
4 = 823
5 = 1152
6 = 1613
7 = 2259
8 = 3162
9 = 4427

Phototests itératifs :

| | | Lumière totale | UVA |
|---------|----|----------------|----------------------|
| | J1 | lundi | 10 J/cm ² |
| | J2 | mardi | 5 J/cm ² |
| | J3 | mercredi | 10 J/cm ² |
| Lecture | J7 | lundi | |

Photopatch test

- ➔ Lumière totale = 75 % DEM = J/cm²
- ➔ UVA = 5J/cm²

ANNEXE 2 : Examen photo-dermatologique (2).

Résultats PHOTOPATCHTESTS

Date :

Patient :

1^{ère} grille

| N° | Agent | Témoin | UVA | UVB |
|----|------------------------------------|--------|-----|-----|
| 1 | Fragrance mix | | | |
| 2 | Baume du Pérou | | | |
| 3 | Oakmoss absolute ou Lichen mixture | | | |
| 4 | Sesquiterpene lactone mix | | | |
| 5 | | | | |
| 6 | Ketoprofen 2 % | | | |
| 7 | Prométhazine hydrochloride | | | |
| 8 | Chloropromazine hydrochloride | | | |
| 9 | BAPA (acide para-aminobenzoïque) | | | |

2^{ème} grille

| | | | | |
|----|--|--|--|--|
| 10 | 2-ethylhexyl-4-dimethylaminobenzoate (Eusolex 6007, Escalol 507, Octyl Dimethyl - PABA) | | | |
| 11 | 2-ethylhexyl-4-methoxycinnamate (Parsol MCX, Escalol 557) | | | |
| 12 | Isoamyl-P-methoxycinnamate | | | |
| 13 | 3-(4-methylbenzyliden) camphor (EUSOLEX 6300) | | | |
| 14 | 4-tert.butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethane (Parsol 1789, Eusolex 9020) | | | |
| 15 | 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone (Eusolex 4360, Escalol 567, oxybenzone, Benzophenone 3) | | | |
| 16 | 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone-5- sulfonic acid (Sulisobenzone, Uvinyl MS40, Benzophenone 4) | | | |
| 17 | 2-phenylbenzimidazol-5-sulfonic acid (Eusolex 232, Novantisol) | | | |
| 18 | Octyl triazone | | | |

3^{ème} grille

| | | | | |
|----|--------------------------|--|--|--|
| 19 | Octocrylene | | | |
| 20 | Drometrizole trisiloxane | | | |
| 21 | | | | |
| 22 | | | | |
| 23 | | | | |
| 24 | | | | |
| 25 | | | | |
| 26 | | | | |
| 27 | | | | |

ANNEXE 3: Formulaire Cerfa de déclaration d'effets indésirables par les professionnels de santé aux centres de pharmacovigilance.



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN
MÉDICAMENT OU PRODUIT
MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150**

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-195 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). Conformément aux articles 34 et 36 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'afssaps veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisis le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV

| | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|--|
| Patient traité Nom (3 premières lettres) [][][] Prénom (première lettre) [] Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence [][] | | Date de naissance [][][][][] ou Age [][] Poids [][][] Taille [][][] | | S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : inscrire 1, 2, ou 3 | | Cachet du Praticien déclarant ou du Médecin désigné par le patient | |
| Antécédents / Facteurs favorisants : | | | | | | | |

| Produits | | | | | | |
|----------|------|-----------|-------|-----|------------|--|
| Nom | Voie | Posologie | Début | Fin | Indication | |
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| 4 | | | | | | |
| 5 | | | | | | |
| 6 | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|--|--|
| Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N° | | | | Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N° | | | |
| Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N° | | | | Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N° | | | |

| | | | |
|---|--|------------------------------------|--|
| En cas d'administration de : médicament dérivé du sang | | Indiquer son N° [] | |
| Nom du prescripteur | | Numéro de lot du produit | |
| Service hospitalier dans lequel le produit a été administré | | Pharmacie qui a délivré le produit | |

En cas d'administration de : produits sanguins labiles ► préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot

| | | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|--|--|
| Effet Département de survenue [][] Date de survenue [][][][][] Durée de l'effet [][][] Nature et description de l'effet : utiliser le cadre CI-APRES | | Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès | | Evolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli | | <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue | |
|---|--|---|--|---|--|--|--|

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-160, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-160 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5121-188
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5121-170 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 8 Janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

ANNEXE 4 : Formulaire de l'AFSSAPS à donner au patient lors d'une délivrance de kétoprofène gel.

Ce document reprend l'information adressée par les laboratoires commercialisant un gel de kétoprofène aux pharmaciens d'officine afin d'informer les patients lors de chaque délivrance, à la demande de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

GELS DE KETOPROFENE et risque de réactions de la peau en cas d'exposition au soleil:

Les précautions importantes que vous devez connaître avant de les utiliser

Ce gel de kétoprofène vous a été prescrit personnellement, vous ne devez pas le donner à une autre personne. Votre pharmacien vous a remis ce document pour attirer votre attention sur les précautions à prendre pour éviter la survenue de certains effets indésirables cutanés.

Ce médicament qui est appliqué sur la peau peut réagir avec les rayons du soleil et entraîner des réactions cutanées potentiellement graves, appelées photosensibilisation.

C'est pourquoi le pictogramme suivant est présent sur la boîte et la notice de votre médicament.



Vous devez donc respecter ces précautions importantes :

Pendant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant l'arrêt, vous devez protéger la ou les zones traitée(s) du soleil (même s'il est voilé) :

- **Portez toujours un vêtement pour couvrir la ou les zones traitée(s)**
- **Ne vous exposez pas aux rayonnements UV en solarium ou cabines de bronzage.**

Respectez la prescription de votre médecin, notamment la dose, la fréquence et la durée du traitement.

Source : Afssaps Juin 2011



Précautions pour l'application du gel :

Procédez à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque application du gel, afin d'éviter tout contact involontaire avec des zones susceptibles d'être exposées au soleil.

- N'utilisez jamais ce produit sur les muqueuses, autour des yeux, ni sur une peau irritée (type eczéma).ou en cas de plaie, de brûlure, de lésions infectées ou suintantes.
- Vous ne devez pas traiter de grandes surfaces, ni recouvrir avec un pansement occlusif.
- N'appliquez pas d'autres produits à usage dermatologique ou produits cosmétiques sur la surface traitée : il existe un risque d'allergie croisée avec les produits contenant de l'octocrylène, une substance chimique souvent retrouvée dans des produits d'hygiène et de cosmétique , et notamment des écrans solaires ou des parfums.

En cas d'apparition d'une réaction cutanée (rougeur, irritation, démangeaison):

- > arrêtez le traitement immédiatement
- > avertissez votre médecin
- > protégez cette zone du soleil même après disparition de la réaction cutanée pour éviter sa réapparition.

Nous vous rappelons que le gel de kétoprofène ne doit pas être utilisé à partir du début du 6^{ème} mois de grossesse et pendant l'allaitement.

Consultez la notice présente dans la boîte de votre médicament pour plus d'informations. Si vous avez d'autres questions, ou si vous avez un doute, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Gels de kétoprofène commercialisés en France et concernés par cette information :

KETUM 2,5 %, gel

KETOPROFENE ARROW 2,5%, gel

KETOPROFENE BGR 2,5%, gel

KETOPROFENE BIOGARAN 2,5%, gel

KETOPROFENE EG 2,5%, gel

KETOPROFENE MYLAN PHARMA 2,5%, gel

KETOPROFENE RATIO 2,5%, gel

KETOPROFENE RATIOPHARM 2,5%, gel

KETOPROFENE SANDOZ 2,5%, gel

KETOPROFENE TEVA 2,5%, gel

KETOPROFENE TEVA SANTE 2,5%, gel

ANNEXE 5 : Lettre de l'AFSSAPS aux professionnels de santé du

10/06/11.



REPUBLIQUE FRANÇAISE

mai 2011

Lettre aux professionnels de santé

Pharmacovigilance

Information destinée aux médecins généralistes, dermatologues, rhumatologues, médecins spécialistes en rééducation fonctionnelle et médecine du sport, pharmaciens, kinésithérapeutes et ostéopathes

Gels de kétoprofène : mesures visant à réduire le risque de photosensibilité

Madame, Monsieur,

Dans une lettre aux professionnels de santé adressée le 15 novembre 2010, l'Afssaps rappelait les mesures visant à réduire le risque de photosensibilité lors de l'utilisation de gels de kétoprofène. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) avait procédé à une évaluation scientifique des données concernant les médicaments à usage topique contenant du kétoprofène sur la base des cas de réactions de photosensibilité, et d'allergie associée à l'octocrylène (filtre UV). Elle avait conclu que les réactions de photosensibilité aux médicaments topiques contenant du kétoprofène étaient des réactions indésirables importantes mais que le rapport bénéfice/risque de ces médicaments reste néanmoins favorable.

Le 29 novembre 2010, la Commission Européenne a validé les conclusions de l'EMA concernant le maintien sur le marché des médicaments à usage topique contenant du kétoprofène, contre l'avis de l'Afssaps. Cependant, le maintien de cette commercialisation s'accompagne d'une harmonisation européenne du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces spécialités, en particulier pour les rubriques 4.3 Contre indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables.

De plus, cette décision est associée à l'envoi 2 fois par an d'une information aux professionnels de santé concernant les mesures visant à réduire le risque de photosensibilité lors de l'utilisation de gels de kétoprofène.

Recommandations aux professionnels de santé

Les prescripteurs doivent strictement respecter les contre-indications lorsqu'ils prescrivent un médicament topique contenant du kétoprofène. Concernant le risque de photosensibilité, les ajouts aux contre-indications en vigueur en France depuis 2001 sont soulignés :

- Antécédent de réactions de photosensibilité,
- réactions d'hypersensibilité connues telles que des symptômes d'asthme et de rhinite allergique au kétoprofène, au fénofibrate, à l'acide tiaprofénique, à l'acide acétylsalicylique ou à d'autres AINS,
- antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, aux écrans anti-UV ou aux parfums,
- antécédent d'allergie à l'un des excipients,
- peau lésée, quelle que soit la lésion : dermatoses suintantes, eczéma, lésion infectée, brûlure ou plaie
- L'exposition au soleil, même en cas de soleil voilé, ainsi qu'aux rayonnements UV en solarium, doit être évitée pendant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant son arrêt.

Les prescripteurs et les pharmaciens doivent rappeler aux patients l'importance de suivre les mesures préventives contre le risque de photosensibilité au cours d'un traitement par un topique de kétoprofène¹ :

- Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel.
- Ne pas exposer les zones traitées au soleil, même voilé, ou aux UVA pendant toute la durée du traitement et deux semaines après son arrêt.
- Protéger les zones traitées du soleil par le port d'un vêtement.
- Ne pas appliquer les gels de kétoprofène sous pansement occlusif.

¹ Ces recommandations figurent dans le RCP français de tous les gels de kétoprofène depuis 2001, sauf la mention des réactions cutanées apparaissant après co-application de produits contenant de l'octocrylène ajoutée dans les RCP suite à la validation par la Commission européenne de l'avis du Comité des Médicaments à usage Humain (CHMP) de l'EMA

- Arrêter immédiatement le traitement en cas d'apparition d'une réaction cutanée *y compris les réactions cutanées apparaissant après co-application de produits contenant de l'octocrylène*.

En effet, lors de la réévaluation du rapport bénéfice/risque, un nouveau risque d'allergie associée survenant avec de l'octocrylène² a été identifié. L'application consécutive d'un produit contenant de l'octocrylène, chez des patients ayant développé une réaction de photoallergie au kétoprofène par le passé, a conduit dans plusieurs cas à l'apparition d'un nouvel épisode de photoallergie (en l'absence d'application concomitante d'un gel contenant du kétoprofène).

Informations complémentaires de sécurité

Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). En France, le kétoprofène par voie topique est indiqué sous forme de gel en traumatologie bénigne et en rhumatologie. Les formes topiques de kétoprofène sont disponibles au sein de l'Union Européenne depuis 1978.

Les recommandations du CHMP font suite à l'évaluation des notifications d'effets indésirables cutanés parmi lesquels les réactions de photoallergie, survenues après application de formes topiques de kétoprofène. Ces réactions incluent des effets graves ayant conduit à l'hospitalisation des patients concernés. Le Comité a cependant estimé que, sur la base des informations disponibles, le bénéfice des formes topiques de kétoprofène restait néanmoins supérieur aux risques.

Dès leur lancement, il a été reconnu que les formes topiques de kétoprofène pouvaient induire des réactions d'allergie de contact dont la photoallergie.

Dans plusieurs Etats Membres, ceci a conduit à la mise en place de mesures, afin d'assurer une utilisation plus sûre des formes topiques de kétoprofène, telles que des mises à jour de l'information produit (résumé des caractéristiques du produit /notice), des communications auprès des professionnels de santé et l'ajout d'un pictogramme sur le conditionnement.

Ces mêmes mesures vont maintenant être mises en place de façon harmonisée dans tous les Etats Membres au sein de l'Union Européenne conjointement à des campagnes d'information régulièrement répétées sur l'utilisation adéquate des formes topiques de kétoprofène.

En outre, parmi d'autres mesures, le CHMP a notamment conditionné les AMM à la mise en place par les titulaires d'une étude de surveillance de la photodermatite de contact entraînant une hospitalisation en Europe avec une attention particulière portée au kétoprofène à usage local et autres AINS locaux, afin de clarifier l'incidence des réactions de photosensibilité sévères associées aux médicaments à usage local et afin d'évaluer les éventuelles séquelles.

L'impact des mesures de minimisation sera évalué par le CHMP après une période de trois ans, à compter de leur mise en place.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à l'utilisation d'un gel de kétoprofène doit être déclaré par les professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps, www.afssaps.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal).

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

Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'Afssaps

Gels de kétoprofène commercialisés en France et concernés par cette information :

| | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| KETUM 2,5 %, gel | KETOPROFENE RATIO 2,5%, gel |
| KETOPROFENE ARROW 2,5%, gel | KETOPROFENE RATIOPHARM 2,5%, gel |
| KETOPROFENE BGR 2,5%, gel | KETOPROFENE SANDOZ 2,5%, gel |
| KETOPROFENE BIOGARAN 2,5%, gel | KETOPROFENE TEVA 2,5%, gel |
| KETOPROFENE EG 2,5%, gel | KETOPROFENE TEVA SANTE 2,5%, gel |
| KETOPROFENE MYLAN PHARMA 2,5%, gel | |

² L'octocrylène est une substance chimique utilisée comme filtre solaire appartenant à la famille des cinnamates et que l'on retrouve dans plusieurs produits d'hygiène et de cosmétique afin de ralentir leur photodégradation.

| N° | Age | Sexe | Motif d'utilisation du kétoprofène gel | Effet indésirable | Effet indésirable dermato | Durée de l'effet (jours) | Délai d'apparition (jours) | Médicaments associés | Gravité | Évolution du 1er épisode | Épisode allergique à distance | Explorations photodermatologiques |
|----|-----|------|---|--|---|--------------------------|----------------------------|--|---|--------------------------|---|-----------------------------------|
| 1 | 46 | H | Entorse cheville droite | Photoallergie | Eczéma | NR | 7 | Non | arrêt de travail 15 jours | Inconnue | | Non |
| 2 | 46 | F | Douleur épaule | Réaction photoallergique | Eruption photodistribuée ? | NR | 196 | Biprofénid, fluoxétine, naproxène | NG | Favorable | Antécédants d'éruption en 2006 suite à l'application de kétum sur l'épaule | Oui |
| 3 | 59 | H | NR | Eczéma intense photoaggravé | Eczéma | NR | 28 | Non | hospitalisation ou prolongation hospitalisation | Inconnue | | Oui |
| 4 | 32 | H | NR | Réaction photoallergique / eczema | Eczéma | NR | NR | cartrex, uteplex | NG | Favorable | | Oui |
| 5 | 48 | F | Douleur coude droit | Réaction photoallergique / éruption bulleuse./éruption généralisée | Eczéma | NR | 5 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 6 | 35 | F | Tendinites coudes /épaule droite | Réaction photoallergique | Eruption | NR | NR | xénid, voltarène gel, biprofénid vo | NG | Favorable | | Oui |
| 7 | 13 | F | Procuration | Dyshidrose de la main applicatrice | Dyshidrose | NR | 2 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 8 | 35 | F | sur Entorse en 2003. Ici application d'écran solaire AVENE spray | Réaction photoallergique / éruption bulleuse | Réaction bulleuse | 12 | 3 | Non | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | réaction au kétum en 2003 suite à application sur entorse, avec hospitalisation de 10 jours | Oui |
| 9 | 42 | H | Entorse genou gauche | Réaction photoallergique/ éruption bulleuse/ oedème membre inférieur | Eruption bulleuse oedemateuse | NR | 30 | Non | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | | Non |
| 10 | 27 | F | Application de PHOTODERM MAX crème indice 50, Kétum il y a 10 ans | Photoallergie | Eczéma | NR | 1 | Non | NG | Favorable | phototalergie à l'octocrylène 10 ans après une allergie au kétoprofène | Oui |
| 11 | 36 | F | NR | Photoallergie | Eruption | NR | NR | BI-PROFENID* (Kétoprofène VO) | Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | 6 ans après une première réaction au kétum* | Oui |
| 12 | 37 | H | Douleur poignet | Photoallergie | Eruption | NR | 3 | Non | arrêt de travail 6 mois, lésion bulleuse, nécrosée, surinfection, | Favorable | | Non |
| 13 | 48 | H | application de photo-protecteurs non minéraux | Eczéma aigu | Eczéma | NR | 1 | Non | NG | Favorable | 1ère application de kétum il y a 8 ans, sur le genou | Oui |
| 14 | 59 | F | tendinite | Syndrome de type lupus | Plaques érythémateuses oedémateuses, papules érythémateuses | NR | NR | Hypérium, Naproxène, diprosone, telfast, imovane | développement d'un syndrome lupus aigu | Inconnue | | Non |
| 15 | 28 | H | traumatisme épaule | Erythème localisé puis eczéma, prurit | Eczéma | 14 | 5 | Non | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | | Non |

| N° | Age | Sexe | Motif d'utilisation du kétoprofène gel | Effet indésirable | Effet indésirable dermato | Durée de l'effet (jours) | Décalé d'apparition (jours) | Médicaments associés | Gravité | Évolution du 1er épisode | Épisode allergique à distance | Explorations photodermatologiques |
|----|-----|------|--|---|--|--------------------------|-----------------------------|--|---|--------------------------|---|-----------------------------------|
| 16 | 56 | F | Pas de réapplication de kétoprofène gel, mais application d'un photoprotecteur Anthélios | Photosensibilisation | Eruption | NR | NR | NR | NG | Favorable | sensibilisation au Profenid gel en 1996 et Ketum gel en 2001 avec réaction très forte ayant duré 2 mois | Oui |
| 17 | 43 | H | douleur cuisse | Photosensibilisation | Eczéma bulleux | NR | 3 | | NG | Favorable | | Oui |
| 18 | 30 | F | inflammation ligaments du genou | Allergie | Oedème, erythème, prurit | 15 | 9 | Votarène*, Di-antalvic*, Lamaline* | NG | Favorable | | Non |
| 19 | 30 | H | douleur tendineuse | Eruption bulleuse | Eczéma bulleux | 28 | 28 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 20 | 29 | F | NR | Eruption cutanée, prurit | Eruption cutanée pustules et vésicules, prurit | quelques semaines | 2 | Atepadène, symbicort | NG | Favorable | | Non |
| 21 | 48 | F | choc jambe droite | Toxidermie médicamenteuse | Oedème, maculeuses prurigineuses | 7 | 2 | HPBM, Biproférid, Zyrtec, Augmentin, Nurofen | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | | Oui |
| 22 | 43 | H | douleur | Nausées, vomissements, céphalées | Aucun | 1 | 2 | lxprim | NG | Favorable | | Non |
| 23 | 22 | F | Entorse | Photosensibilisation | Prurit | 3 | 28 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 24 | 64 | F | douleur dos/ cou /cotes | Allergie | Eruption | NR | 5 | Bi-péridys 20, Pariet 20, Carbolevure, trimebutine 200, bromazépam 6, paracétamol 1g, éductyl, esberiven fort, polykaraya, macrogol 10, serevent 50, tahor 20, skenan lp, cotareg 160/12,5, kardegic 75, plavix, molsidomine 4mg, bitildiem lp 90, météoxane, aldactone 75 | inconnu | Inconnue | récidive sans application 3 mois après | Non |
| 25 | 17 | H | Entorse | Erythème; oedème au point d'application | Erythème, phlyctènes, oedèmes | 28 | 1 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 26 | 38 | F | Tendinite bras | Photosensibilisation | Oedème, prurit, urticaire | 10 | 16 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 27 | 13 | F | entorse | Photosensibilisation | Eczéma | NR | 4 | Non | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | Rechallenge positif | Non |
| 28 | 23 | F | NR | Nausées, vomissements | Aucun | 2 | 1 | Zamudol LP100 (tramadol) | NG | Favorable | | Non |
| 29 | 34 | H | entorse cheville | Eruption érythémateuse, prurit | Prurit, erythème, phlyctènes | 28 | 3 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 30 | 66 | H | douleur dos | Psoriasis | Psoriasis | NR | NR | Non | NG | Inconnue | | Non |
| 31 | 56 | F | poignet | Photosensibilisation | Erythémateux, vésiculeux, bulleux | NR | 2 | Non | Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Inconnue | | Non |
| 32 | 45 | F | Procuration | Photoallergie | Eczéma | NR | 1 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 33 | 53 | H | NR | Photoallergie | Eczéma | NR | NR | Non | NG | Favorable | | Oui |

| N° | Age | Sexe | Motif d'utilisation du kétoprofène gel | Effet indésirable | Effet indésirable dermato | Durée de l'effet (jours) | Délai d'apparition (jours) | Médicaments associés | Gravité | Évolution du 1er épisode | Épisode allergique à distance | Explorations photodermatologiques |
|----|-----|------|--|------------------------------|--|--------------------------|----------------------------|------------------------------------|---|--------------------------|---|-----------------------------------|
| 34 | 57 | F | NR | Photoallergie | Papules érythémateuses | 5 | NR | Profénid | NG | Favorable | Récidives | Oui |
| 35 | 46 | H | NR | Photoallergie | Eczéma | NR | NR | Ténordate | NG | Favorable | Récidives | Oui |
| 36 | 37 | H | tendinite mollet | Eruption | Eruption | NR | 6 | NR | NG | Favorable | | Oui |
| 37 | 43 | F | prise de Kétum PO | Réaction cutanée | Eruption | NR | 4 | Non | NG | Favorable | Du à la prise de kétoprofène PO, kétoprofène gel déjà utilisé dans le passé | Non |
| 38 | 61 | F | Utilisation de Photoderm max | Photoallergie | Lésions aiguës ? | NR | 28 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 39 | 37 | H | tendinite mollet | Eczéma bulleux | Eczéma bulleux | NR | 3 | Non | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | | Oui |
| 40 | 52 | F | tendinite poignet et coude | Photoallergie | Eczéma | NR | 112 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 41 | 62 | F | douleur jambe | Photoallergie | Eruption | NR | NR | NR | NG | Inconnue | | Oui |
| 42 | 25 | F | douleur genou. Réaction sans réapplication | Réaction de photosensibilité | Eruption érythémato papuleuse prurigineuse | NR | NR | Non | NG | Favorable | 1ère réaction en 1996 au Kétum gel, 2ème en 2000, au Profenid gel, ici pas de réapplication | Oui |
| 43 | 39 | H | entorse | Eczéma | Eczéma | NR | 1 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 44 | 64 | F | tendinite coude | Photoallergie | Eczéma | NR | 7 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 45 | 37 | H | douleur cheville | Erythème, prurit | Eczéma bulleux prurigineux | NR | 12 | Non | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Inconnue | | Non |
| 46 | 49 | H | tendinite coude | Photosensibilisation | Eczéma | NR | 30 | NR | NG | Favorable | récidives | Oui |
| 47 | 42 | H | douleur musculaire | Photoallergie | Eczéma vésiculo-bulleux | NR | NR | NR | NG | Favorable | | Non |
| 48 | 52 | H | entorse | Eruption | Lésions érythémateuses | NR | 3 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 49 | 23 | F | douleur poignet | Eczéma | Eczéma | NR | 7 | Non | NG | Favorable | réapplication | Non |
| 50 | 21 | H | dos | Photosensibilisation | Eczéma | NR | 21 | Non | NG | Inconnue | | Non |
| 51 | 49 | F | main | Eczéma aigu | Eczéma | NR | 3 | Non | NG | Inconnue | | Non |
| 52 | 71 | H | douleur jambe gauche | Eruption photoallergique | Eruption | NR | 90 | slazopyrine, feldene, allochrysine | NG | Favorable | | Oui |
| 53 | 21 | F | Procuration | Photoallergie | Eczéma bulleux | NR | 8 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 54 | 30 | H | tendinite achilleen | Photoallergie | Lésions érythémateuses | 10 | 1 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 55 | 55 | F | entorse cheville gauche | Photosensibilisation | Eczéma aigu; oedème | NR | 2 | apaisyl | NG | Favorable | | Oui |
| 56 | 32 | H | tendinite avant bras gauche | Photoallergie | Eruption, dyshidrose | NR | 7 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 57 | 40 | F | douleurs cervicales | Photoallergie | Eczéma | NR | 3 | srilane pommade, diclofénac VO | NG | Favorable | | Oui |

| N° | Age | Sexe | Motif d'utilisation du kétoprofène gel | Effet indésirable | Effet indésirable dermato | Durée de l'effet (jours) | Délai d'apparition (jours) | Médicaments associés | Gravité | Évolution du 1er épisode | Épisode allergique à distance | Explorations photodermatologiques |
|----|-----|------|--|-----------------------------------|--|--------------------------|----------------------------|--|---|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 58 | 36 | H | tendinite | Eczéma, eruption bulleuse, oedème | Eczéma bulleux | 15 | 4 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 59 | 55 | F | coude gauche | Photoallergie | Eruption | NR | 4 | pariet, xanax, luteran, premarin | NG | Favorable | | Oui |
| 60 | 21 | F | main | Lésions papulovésiculeuses | Phlyctènes ,papules | NR | 4 | NR | NG | Inconnue | | Oui |
| 61 | 33 | H | tendinite creux poplité | Eczéma-vésiculobulleux | Eczéma-vésiculobulleux | NR | 8 | Non | NG | Inconnue | | Non |
| 62 | 54 | H | NR | Photosensibilisation | Eczéma, phlyctènes | 21 | NR | Non | arrêt de travail | Favorable | | Non |
| 63 | 50 | F | tendinite avant bras droit | Eruption eczématiforme | Eczéma | 14 | 3 | Non | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Inconnue | | Oui |
| 64 | 40 | F | NR | Photosensibilisation | Oedème prurigineux | 10 | 28 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 65 | 36 | H | claquage musculaire mollet | Eczéma | Eczéma | NR | 13 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 66 | 32 | H | tendinite | éruption bulleuse | Eczéma bulleux | NR | 2 | Brexin | NG | Favorable | | Non |
| 67 | 33 | H | tendinite du moyen fessier | érythème, prurit, eczéma | Eczéma | 7 | 6 | apranax, locabiotol, hexapneumine | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | récidives | Oui |
| 68 | 42 | H | claquage musculaire du solaire gauche | Eruption généralisée | Lésions bulleuses, oedémateuses, prurigineuses | 14 | 28 | nabucox | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Inconnue | | Non |
| 69 | 79 | H | jambes | Eczéma de contact | Eczéma | NR | 1 | Non | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Inconnue | | Non |
| 70 | 46 | F | NR | Rash eczématiforme | Eczéma | NR | NR | voltarene VO, lexomil | NG | Favorable | | Non |
| 71 | 42 | F | genou et cheville | Photoallergie | Eczéma | NR | 2 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 72 | 47 | F | tendinite | Photoallergie | Eczéma | 21 | NR | Non | NG | Favorable | | Non |
| 73 | 70 | H | NR | Photoallergie | Eczéma | | 2 | Non | NG | Inconnue | | Non |
| 74 | 46 | F | NR | Eczéma | Eczéma | 28 | 8 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 75 | 48 | H | entorse cheville | Eruption erythématiforme | Rash maculo-papuleux | NR | 4 | Feldène | Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | | Oui |
| 76 | 22 | F | NR | Photoallergie | Eczéma | NR | 28 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 77 | 42 | F | arthrite rhumatoïde | Photosensibilisation | Eruption erythémato bulleuse | NR | 10 | tenstaten, feldene, musclor, antadys | NG | Favorable | | Oui |
| 78 | 60 | F | cervicalgie | Urticaire | Urticaire, phlyctènes, œdème | NR | 1 | Non | NG | Inconnue | | Non |
| 79 | 24 | F | contusion cheville et pied | Eczéma, œdème | Eczéma | 10 | 8 | cozaar | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | | Oui |
| 80 | 54 | F | tendinite cuisse | Photosensibilisation | Eczéma | 28 | 35 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 81 | 85 | F | genou | Photosensibilisation | Eruption erythémateuse, prurigineuse | NR | 28 | hyperium, levothyrox, neomercazole, zestoretic | NG | Favorable | | Oui |
| 82 | 82 | F | lombo-sciatique | Eczéma | Eczéma | NR | NR | Non | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | | Non |
| 83 | 53 | F | NR | Photosensibilisation | Eczéma | 28 | 3 | Non | NG | Favorable | | Oui |

| N° | Age | Sexe | Motif d'utilisation du kétoprofène gel | Effet indésirable | Effet indésirable dermato | Durée de l'effet (jours) | Délai d'apparition (jours) | Médicaments associés | Gravité | Évolution du 1er épisode | Épisode allergique à distance | Explorations photodermatologiques |
|-----|-----|------|--|--------------------------------|--|--------------------------|----------------------------|----------------------------------|---|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 84 | 11 | F | douleur post traumatique main | Eczéma | Eczéma | 7 | 2 | foradil, proloir, maxair | NG | Favorable | | Oui |
| 85 | 30 | F | tendinite des insertions de la région du coude | Eczéma | Eczéma | NR | 21 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 86 | 38 | F | entorse cheville | Eczéma photodéclenchant | Eczéma | 21 | 6 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 87 | 52 | F | tendinite des insertions de la région du coude | Eczéma photodéclenchant | Eczéma | NR | 10 | parfenac, telfast | NG | Favorable | | Non |
| 88 | 34 | F | jambe déchirure musculaire | Rash | Erythème, œdème, vésicules | NR | 14 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 89 | 41 | F | Procuration | Eruption erythémato-pustuleuse | Eruption erythémato-pustuleuse | NR | 1 | brexin, myolastan | NG | Favorable | | Non |
| 90 | 33 | H | contusion genou et jambe | Toxidermie | Eruption purpura érythrodermie | 15 | 1 | profénid, voltarène suppositoire | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | | Non |
| 91 | 51 | H | entorse | Eruption vésiculeuse | Eruption vésiculeuse | NR | 28 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 92 | 58 | F | arthrites | Photosensibilisation | Erythème, eruption vésiculo bulleuse | NR | 1 | tenstaten, zyloric, lipanor | NG | Favorable | | Oui |
| 93 | 49 | F | phlébite superficielle | Eczéma bulleux | Eczéma bulleux | NR | 20 | clamoxyf | NG | Favorable | | Non |
| 94 | 45 | H | tendinite | Eczéma | Eczéma | NR | 2 | voltarène | NG | Favorable | | Non |
| 95 | 25 | H | tendinite poignet | Eczéma | Eczéma | 8 | 4 | niflugel | NG | Favorable | | Non |
| 96 | 31 | F | douleurs musculaires | Eczéma aigu | Eczéma | 30 | 12 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 97 | 31 | H | traumatisme genou | Eczéma | Eczéma | 30 | 15 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 98 | 25 | H | tendinite | Eczéma bulleux | Eczéma bulleux | 15 | 11 | brexin | Hospitalisation 10jours | Favorable | | Oui |
| 99 | 59 | H | tendinite coude | Photoallergie | Eczéma | 21 | 8 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 100 | 44 | H | nuque | Toxidermie | Lésions erythémato papuleuses vésiculeuses | NR | 1 | Profénid PO | NG | Favorable | | Non |
| 101 | 48 | F | entorse cheville | Erythème | Eczéma bulleux | NR | 15 | Non | Extension des lésions importante | Favorable | | Oui |
| 102 | 45 | H | fracture métatarse | Photoallergie | Eczéma | 6 | 7 | profénid PO | arrêt de travail 10 jours | Favorable | | Oui |
| 103 | 57 | H | NR | Photosensibilisation | Eruption | NR | NR | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 104 | 61 | F | arthrose genou | Photosensibilisation | Eczéma | NR | 2 | voltarène LP | NG | Favorable | | Non |
| 105 | 57 | H | douleur genou | Eczéma | Eczéma | 15 | 4 | Non | extension des lésions, NG | Favorable | | Non |
| 106 | 48 | H | arthralgies, myalgies | Eczéma | Eczéma | NR | 60 | Non | extension des lésions | Inconnue | | Non |
| 107 | 64 | F | épicondylite | Eczéma | Eczéma | NR | 5 | vasten, feldène | NG | Favorable | | Non |
| 108 | 49 | H | déchirure musculaire | Eczéma | Eczéma | NR | 7 | Non | extension des lésions | Inconnue | | Non |
| 109 | 31 | H | traumatisme cheville | Eczéma | Eczéma | NR | 7 | Non | extension des lésions | Inconnue | | Non |

| N° | Age | Sexe | Motif d'utilisation du kétoprofène gel | Effet indésirable | Effet indésirable dermato | Durée de l'effet (jours) | Délai d'apparition (jours) | Médicaments associés | Gravité | Évolution du 1er épisode | Épisode allergique à distance | Explorations photodermatologiques |
|-----|-----|------|--|----------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|---|---|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| 110 | 23 | H | tendinite cheville droite | Photosensibilisation | Réaction inflammatoire aiguë | NR | 7 | voltarène | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, généralisation des lésions | Inconnue | | Non |
| 111 | 32 | F | tendinite épaule | Eczéma | Eczéma | NR | 10 | Non | NG | Inconnue | | Non |
| 112 | 48 | H | réaction inflammatoire à un vaccin | Photosensibilisation | Eczéma | 8 | 1 | vaccin DTP + Engerix, zyloric, bricanyl, théophilline | arrêt de travail | Favorable | | Non |
| 113 | 64 | F | rhizarthrose | Eczéma | Eczéma | NR | 21 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 114 | 31 | F | tendinite cheville | Eczéma | Eczéma | NR | 21 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 115 | 30 | F | NR | Photoallergie | Eczéma | NR | 14 | Cebutid, myolastan | NG | Favorable | | Non |
| 116 | 44 | H | tendinite genou | Photoallergie | Eczéma | 15 | 10 | N | NG | Favorable | | Non |
| 117 | 41 | H | tendinite genou | Eczéma | Eczéma | NR | 5 | | NG | Favorable | | Non |
| 118 | 28 | H | tendinite | Eczéma | Eczéma | NR | 15 | | NG | Favorable | Récidives | Non |
| 119 | 18 | F | traumatisme cheville et genou | Eczéma | Eczéma | 20 | 6 | | extension des lésions | Favorable | | Oui |
| 120 | 30 | H | entorse genou | Eczéma | Eczéma | 15 | 45 | Iodine | NG | Favorable | | Oui |
| 121 | 20 | F | entorse | Eczéma | Eczéma | 1 | 15 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 122 | 48 | H | tendinite coude | Eczéma | Eczéma | 7 | 1 | Non | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | | Oui |
| 123 | 48 | H | tendinite coude | Photosensibilisation | Eczéma | NR | 1 | Non | hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | | Oui |
| 124 | 20 | H | entorse genou | Eczéma | Eczéma | 5 | 5 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 125 | 18 | F | arthralgies cheville et genou | Eczéma | Eczéma | 3 | 3 | Non | NG | guérison avec séquelles (pigmentation) | | Non |
| 126 | 39 | H | tendinite cheville | Eczéma | Eczéma | 10 | 10 | kamol, baume aroma, hexomédine | NG | Favorable | | Non |
| 127 | NR | NR | cuisse | Eczéma | Eczéma | NR | quelques | Non | NG | Favorable | | Non |
| 128 | NR | NR | coude, bras, genou | Eczéma | Eczéma | NR | 5 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 129 | NR | NR | talon, mollet | Eczéma | Eczéma | NR | 10 | kamol, héxomédine | NG | Favorable | | Non |
| 130 | NR | NR | poignet droit | Eczéma | Eczéma | NR | 2 | pyostacine, profénid, médro | Arrêt de travail | Inconnue | | Non |
| 131 | NR | NR | poignet droit puis généralisé | Photoallergie | Eczéma | NR | 2 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 132 | NR | NR | tendinite coude | Eczéma aigu | Eczéma | NR | 1 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 133 | NR | NR | piet et cheville | Eczéma | Eczéma | NR | 15 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 134 | NR | NR | epicondylite | Eczéma bulleux | Eczéma bulleux | NR | 1 | Non | Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | | Non |

| N° | Age | Sexe | Motif d'utilisation du kétoprofène gel | Effet indésirable | Effet indésirable dermato | Durée de l'effet (jours) | Délai d'apparition (jours) | Médicaments associés | Gravité | Évolution du 1er épisode | Épisode allergique à distance | Explorations photodermatologiques |
|-----|-----|------|--|---|--|--------------------------|----------------------------|--|---|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 135 | NR | NR | pieds | Eczéma bulleux | Eczéma bulleux | NR | 10 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 136 | NR | NR | arthrite inflammatoire du poignet | Eczéma suraigu | Eczéma | NR | 21 | parfénac, percutalgine, diprosone | NG | Favorable | | Oui |
| 137 | NR | NR | tendinite coude | Eczéma de contact | Eczéma | NR | 3 | | NG | Favorable | | Non |
| 138 | NR | F | tendinite genou et cheville | Eczéma | Eczéma | NR | 7 | daflon 500, estroferm, lutenyl, clamoxyl, tanakan | NG | Favorable | | Non |
| 139 | NR | NR | tendinite poignet | Photoallergie | Eczéma | NR | 28 | Non | NG | Favorable | | Oui |
| 140 | NR | F | arthrose genou | Photoallergie | Eczéma | NR | 6 | voltarène LP, oestrogel, duphaston, soprol, | NG | favorable | | Non |
| 141 | 77 | H | NR | Erythème polymorphe, purpura allergique | Erythème polymorphe, purpura allergique | NR | 90 | Ofloxacin BGR 20mg, Singulair 10mg, Spiriva 18µg, Monocrixo L.P. 200mg, Gaviscon | Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation | Favorable | Non | Non |
| 142 | 43 | H | Douleurs musculaires | Réaction photo-allergique, Vésicules | éruption vésiculeuse et photoallergie | 28 | NR | Non | NG | Favorable | Récidives | Non |
| 143 | 14 | H | Entorse cheville | Eczéma, prurit | eczéma, prurit | 9 | 8 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 144 | 70 | F | Lésion douloureuse jambe droite | Réaction photo-allergique | œdème, phlyctènes | 21 | 14 | Crestor, Uvedose | NG | Inconnue | | Non |
| 145 | 42 | H | Douleur d'un membre | Eczéma, réaction de photosensibilité | Eczéma bulleux | 21 | 15 | Non | NG | Favorable | | Non |
| 146 | 25 | H | Contracture des adducteurs | Réaction de photosensibilité | Brûlure 1er degré | 3 | 2 | feldène VO | NG | Favorable | | Non |
| 147 | 56 | H | Lumbago | Eczéma | Eczéma | 3 | 3 | Di-antalvic VO | NG | Favorable | | Non |
| 148 | 26 | F | kyste du dos de la main | Dermite de contact photoallergique | Eruption vésiculeuse, prurigineuse, phlyctènes | NR | NR | Non | NG | Favorable | | Oui |

H = Homme

F = Femme

NR = Non Renseigné

NG= Non Grave

VO= voie orale

LP= libération prolongée

| Résultats des explorations photodermatologiques | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|--------------------------------|--|---|--|-----------|-------------|----------------------|-------------|----------------|------------|------------------|-------------|------------------|----------------|----------------|-----------------------------------|---------------|---|---|------------------------|
| N° de dossier | Phototype | DEM (mJ/cm²) en lumière totale | Phototest itératif en lumière totale (dose 6DEM) | Phototest itératif en UVA (10J/cm², 3 jours de suite) | Patch test (témoin): colonnes grises / Photopatch test (photo-aggravation) : colonnes jaunes | | | | | | | | | | | | | | | Autres produits testés | Autres produits testés |
| | | | | | Kétum* | Kétum* | Kétoprofène | kétoprofène | Fénofibrate | Fénofibrate | Oxybenzone | Oxybenzone | Octocrylène | Octocrylène | Baume du pérou | Baume du pérou | Fragrance mix | Fragrance mix | | | |
| 1 | III | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | NT | NT | - | ++ en LT et en UVA | - | + en UVA et LT | + | + en LT et UVA | - | - | + | + | + | + | Lait hydratant DUOSKIN - / HYDREANE riche - / Phénothiazine, Prométhazine, Chlorpromazine - en UVA et UVB | Lait hydratant DUOSKIN + UVA et LT / HYDREANE riche + en LT, - en UVA / Phénothiazine, Prométhazine, Chlorpromazine + en UVA et UVB | |
| 2 | II | 1400 | Positif, papuleux et prurigineux à J7 | Négatif à J7 (6J/cm², 3 jours de suite) | - | NT | - | ++ | NT | NT | - | - | - | - | NT | NT | NT | NT | dexeryl, nérisone crème pain atoderm, crème atoderm, vaseline cooper, lactone mix - oakmoss+ | dexeryl, nérisone crème pain atoderm, crème atoderm, vaseline cooper -, lactone mix +, oak moss ++ | |
| 3 | II-III | 1500 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | NT | NT | - | +++ en UVA et LT | - | ++ | - | + | - | ++ | NT | NT | ++ | - | Diclofénac - | Diclofénac - | |
| 4 | IV | 3100 | Positif : papuleux et prurigineux à J7 | Négatif à J7 | NT | NT | - | ++ en UVA et LT | NT | NT | - | - | - | - | NT | NT | NT | NT | Xenid gel, diclofenac, piroxicam, acide niflumique- | Xenid gel, diclofenac, piroxicam, acide niflumique- | |
| 5 | NR | NR | NR | NR | + | NT | - | - | NT | NT | NT | NT | NT | NT | ++ | NT | fragrance mix + / fragrance mix2+ | NT | Paraben mix ++ / triclosan+/AINS - | Paraben mix ++ / triclosan+/AINS - | |
| 6 | II | 1100 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | NT | NT | - | ++ | + | + | - | + | ++ | ++ | + | NT | + | NT | Cold cream mains avène / déodorant KENZO/ parfums Coco Chanel et Angel / chlorpromazine et prométhazine - | Chlorpromazine ++ en UVA et LT / Prométhazine ++ en UVA, - en LT / cold cream AVENE, déodorant KENZO, parfums Coco Chanel et Angel ++ | |
| 7 | III | 3000 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | NT | NT | - | ++ en UVA et LT | NT | NT | - | ++ | - | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | dibenzoyléméthane - / Photoderm max 50+ :- | Photoderm max 50+ :+ / dibenzoyléméthane ++ | |
| 8 | III | 3000 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | NT | NT | - | +++ en UVA et LT | - | + | - | + | - | ++ en UVA, en LT | NT | NT | NT | NT | Diclofenac, piroxicam, ibuprofène, Lavender oil, anthélios fluide extrême - | Diclofenac, piroxicam, ibuprofène, Lavender oil, anthélios fluide extrême - | |
| 9 | III | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | NT | NT | - | +++ en UVA et UVB | NT | NT | - | ++ en UVA et UVB | - | ++ en UVA et UVB | | | + | + | spray avène 50: - | spray avène 50: + | |
| 10 | III | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | NT | NT | + faible | ++ en UVA | - | + | - | + | + | ++ en UVA | + | + | + | + | methylbenzylidène camphre + | methylbenzylidène camphre +, anthélios XL fluide extrême + | |
| 11 | III | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | NT | NT | - | ++ en LT, +++ en UVA | - | ++ | - | ++ | - | ++ | NT | NT | NT | NT | Photoscreen 50: - | Photoscreen 50 ++ | |
| 12 | IV | 1613 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | NT | NT | - | +++ (UVA) ++ (UVB) | + à J7 | ++ | - | - | NT | NT | - | + | NT | NT | Fentichlor - | Fentichlor ++ en LT | |
| 13 | II | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | - | ++ en UVA | - | ++ | - | + | - | - | NT | NT | + | + | + | ++ | | | |
| 14 | III | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | - | ++ | - | ++ | - | - | - | - | NT | NT | NT | NT | NT | NT | | | |
| 15 | III | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | - | + | - | - | - | + | - | - | NT | NT | NT | NT | NT | NT | Advil (ibuprofène) -, Piroxicam -, diclofenac - | Advil (ibuprofène) -, Piroxicam -, diclofenac - | |

| Résultats des explorations photodermatologiques | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|--------------------------------|--|---|--|------------------|-------------|----------------------|-------------|-----------------|------------|------------|-------------|-------------|----------------|----------------|---------------|---------------|--|---|------------------------|
| N° de dossier | Phototype | DEM (mJ/cm²) en lumière totale | Phototest itératif en lumière totale (dose 6DEM) | Phototest itératif en UVA (10J/cm², 3 jours de suite) | Patch test (témoin): colonnes grises / Photopatch test (photo-aggravation) : colonnes jaunes | | | | | | | | | | | | | | | Autres produits testés | Autres produits testés |
| | | | | | Kétum* | Kétum* | Kétoprofène | kétoprofène | Fénofibrate | Fénofibrate | Oxybenzone | Oxybenzone | Octocrylène | Octocrylène | Baume du pérou | Baume du pérou | Fragrance mix | Fragrance mix | | | |
| 16 | IV | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | - | ++ en UVA et UVB | - | ++ en UVA et LT | + | ++ en UVA et LT | - | - | NT | NT | NT | NT | ++ | ++ | OAK MOSS ABSOLUTE ++ / déodorant NIVEA ++ | OAK MOSS ABSOLUTE ++ / déodorant NIVEA +++ | |
| 17 | NR | NR | NR | NR | NT | NT | + | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | | | |
| 18 | III | 850 | positif à J7 | Négatif à J7 | douteux | + | - | - | douteux | + | NT | NT | NT | NT | - | + | NT | NT | Prométhazine + / Photoderm max+ / méthylbenzylidène camphre+ | Prométhazine++ / Photoderm max++ / méthylbenzylidène camphre++ | |
| 19 | NR | NR | NR | NR | + | ++ | + | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | ++ | ++ | + | + | parfenac -, indométacine -, diclofénac -, essence de lavandin -, percutalgine - | parfenac +, indométacine +, diclofénac -, essence de lavandin -, percutalgine - | |
| 20 | III | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | - | ++ | - | ++ (UVA et LT) | - | +(UVA et LT) | NT | NT | NT | NT | NT | NT | + | ++ | piroxicam -, tenoxicam -, niflumique -, diclofénac - | piroxicam -, tenoxicam -, niflumique -, diclofénac - | |
| 21 | II | 1200 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | + | ++ | + | ++ | + | ++ | - | + | NT | NT | + | + | NT | NT | triclosan +, chlorpromazine -, cervoxan + moustifluid +, catch+, lactone mix+, parfum Poison + | triclosan +, chlorpromazine +, cervoxan + moustifluid ++, catch+, lactone mix+, parfum Poison + | |
| 22 | III | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à J7 | - | ++ | - | ++ | NT | NT | - | ++ | NT | NT | NR | NR | - | + | ambre solaire 30 -, parfum Eau jeune - | ambre solaire 30 +, parfum Eau jeune + | |
| 23 | NR | NR | NR | NR | + | ++ | + | ++ | NT | NT | + | ++ | NT | NT | + | + | + | + | Piroxicam -, carbomer 940 +, diclofénac -, indométacine - | piroxicam -, carbomer 940 +, diclofénac +, indométacine + | |
| 24 | V | 3000 | douteux à J7 | Négatif à j7 | - | + | - | + | NT | NT | - | - | NT | NT | - | - | NR | NR | diclofénac -, acide niflumique -, piroxicam -, tenoxicam - | diclofénac -, acide niflumique -, piroxicam -, tenoxicam - | |
| 25 | III | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à j7 | + | ++ en UVA et LT | - | ++ en UVA et + en LT | - | + | - | - | NT | NT | + | + | ++ | ++ | triclosan + acide niflumique -, tenoxicam -, piroxicam - photoderm max -, carbomer - | triclosan + acide niflumique -, tenoxicam -, piroxicam - photoderm max -, carbomer + | |
| 26 | III | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à j7 | NT | NT | - | - | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | piroxicam -, tenoxicam -, niflumique -, diclofénac -, indométacine-cotareg - | piroxicam -, tenoxicam -, niflumique -, diclofénac -, indométacine-, cotareg - | |
| 27 | III | 3100 | Négatif à J7 | Négatif à j7 | NT | NT | - | ++ (en UVA) | - | - | NT | NT | NT | NT | - | + | ++ | ++ | lactone mix +, nickel + | lactone mix +, nickel + | |
| 28 | IV | 3200 | Négatif à J7 | Négatif à j7 | - | ++ | - | ++ | - | + | - | - | NT | NT | + | + | + | + | triclosan +, escalol 507 +, dibenzoyléméthane -, PARSOL 1789 - | triclosan +, escalol 507 +, dibenzoyléméthane +, PARSOL 1789 + | |

| Résultats des explorations photodermatologiques | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|--------------------------------|--|---|--|--------|-------------|-----------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|----------------|----------------|---------------|---------------|--|--|------------------------|
| N° de dossier | Phototype | DEM (mJ/cm²) en lumière totale | Phototest itératif en lumière totale (dose 6DEM) | Phototest itératif en UVA (10J/cm², 3 jours de suite) | Patch test (témoin): colonnes grises / Photopatch test (photo-aggravation) : colonnes jaunes | | | | | | | | | | | | | | | Autres produits testés | Autres produits testés |
| | | | | | Kétum* | Kétum* | Kétoprofène | kétoprofène | Fénofibrate | Fénofibrate | Oxybenzone | Oxybenzone | Octocrylène | Octocrylène | Baume du pérou | Baume du pérou | Fragrance mix | Fragrance mix | | | |
| 28 | IV | 3200 | Négatif à J7 | Négatif à j7 | - | ++ | - | ++ | - | + | - | - | NT | NT | + | + | + | + | triclosan +, escalol 507 +, dibenzoylémthane -, PARSOL 1789 - | triclosan +, escalol 507 +, dibenzoylémthane +, PARSOL 1789 + | |
| 29 | NR | NR | NR | NR | ++ | +++ | - | +++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | diclofénac -, tenoxicam -, indométacine -, piroxicam -, bufexamac -, corticoïdes -, apaisyl -, titanoréine + | diclofénac -, tenoxicam -, indométacine -, piroxicam -, bufexamac -, corticoïdes -, apaisyl -, titanoréine + | |
| 30 | III | 3200 | Négatif à J7 | Négatif à j7 | + | ++ | - | ++ en UVA et LT | + | ++ | - | + | NT | NT | - | + | - | + | carbomer -, benzylène camphre -, dibenzoylémthane +, anthélios -, galenic 25 -, bithionol - | carbomer +, benzylène camphre +, dibenzoylémthane -, anthélios -, galenic 25 +, bithionol + | |
| 31 | III | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à j7 | + | ++ | - | ++ | NT | NT | - | - | NT | NT | - | + | - | + | piroxicam -, acide niflumique -, tenoxicam -, diclofénac - | piroxicam -, acide niflumique -, tenoxicam -, diclofénac - | |
| 32 | IV | 1600 | Négatif à J7 | Négatif à j7 | + | ++ | - | +++ | NT | NT | - | ++ | NT | NT | ++ | ++ | ++ | ++ | diclofénac -, tenoxicam -, piroxicam -, acide niflumique -, dibenzoylémthane -, benzylidène camphre + | diclofénac -, tenoxicam -, piroxicam -, acide niflumique -, dibenzoylémthane +, benzylidène camphre + | |
| 33 | III | | Négatif à J7 | Négatif à j7 | NT | NT | - | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | ++ | ++ | ++ | ++ | flector + | flector + | |
| 34 | III | 3100 | Négatif à J7 | Négatif à j7 | + | ++ | - | ++ | - | - | - | - | NT | NT | - | + | ++ | ++ | nickel ++, parfums ++ | nickel ++, parfums ++ | |
| 35 | NR | NR | NR | NR | + | ++ | - | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NR | NR | |
| 36 | NR | NR | NR | NR | + | +++ | - | +++ | NT | NT | - | + | NT | NT | + | + | + | + | lanoline +, nickel +, isopropyl phényl PDD (caoutchouc noirs) +, indométacine + | lanoline +, nickel +, isopropyl phényl PDD (caoutchouc noirs) +, indométacine + | |
| 37 | NR | NR | NR | NR | - | + | - | + | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | diclofénac -, tenoxicam -, piroxicam -, acide niflumique - indocid - | diclofénac -, tenoxicam -, piroxicam -, acide niflumique - indocid - | |
| 38 | NR | NR | NR | NR | + | +++ | - | +++ | - | ++ | NT | NT | NT | NT | ++ | ++ | ++ | ++ | lanoline +, colophane +, Paraben +, sodium métabisulfite +, Budésoude +, Peter phénol formaldéhyde + | lanoline +, colophane +, Paraben +, sodium métabisulfite +, Budésoude +, Peter phénol formaldéhyde + | |
| 39 | II | 1500 | Positif : papuleux et prurigineux à J7 | Négatif à J7 | + | ++ | + | ++ | NT | NT | - | - | NT | NT | + | + | ++ | ++ | parfum +, musclor - | parfum +, musclor - | |
| 40 | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | |

| Résultats des explorations photodermatologiques | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|--------------------------------|--|---|--|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------------|-------------|-------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---|---|
| N° de dossier | Phototype | DEM (mJ/cm²) en lumière totale | Phototest itératif en lumière totale (dose 6DEM) | Phototest itératif en UVA (10J/cm², 3 jours de suite) | Patch test (témoin): colonnes grises / Photopatch test (photo-aggravation) : colonnes jaunes | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | Kétum* | Kétum* | Kétoprofène | kétoprofène | Fénofibrate | Fénofibrate | Oxybenzone | Oxybenzone | Octocrylène | Octocrylène | Baume du pérou | Baume du pérou | Fragrance mix | Fragrance mix | Autres produits testés | Autres produits testés |
| 41 | III | 1200 | doux à J7 à 10DEM | | - | + | - | - | - | + | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | lactones mix ++ Prométhazine - | lactones mix ++, prométhazine ++ |
| 42 | NR | | | | - | - | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | | |
| 43 | NR | | | | + | + | + | + | + | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | acide tiaprofénique ++, ensolox 4360 -, benzophénone ++ | acide tiaprofénique ++, ensolox 4360 +, benzophénone ++ |
| 44 | III | 1400 | | Négatif à 72h | - | ++ | - | ++ | - | + | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | benzophénone - | benzophénone ++ |
| 45 | III | 900 | Négatif à J7 | Négatif à j7 | | ++ en UVA | - | ++ en UVA | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | + | + | + | + | |
| 46 | NR | NR | NR | NR | - | ++ en UVA et UVB | - | ++ en UVA | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | secalip - | secalip douteux |
| 47 | NR | | | | NT | NT | ++ | ++ | - | + | - | + | NT | NT | NT | NT | NT | NT | | |
| 48 | NR | NR | NR | NR | + | +++ | - | +++ | - | - | - | - | NT | NT | + | + | + | + | profénid +, benzophénone - | profénid ++, benzophénone - |
| 49 | NR | NR | NR | NR | - | ++ | - | ++ | - | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | profénid gel, constituant n°4 du kétum (carbomère 940, alcool éthylique, diéthanolamine) | |
| 50 | NR | NR | NR | NR | + | +++ | + | +++ | - | ++ | - | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | benzophénone 4 - | benzophénone 4 ++ |
| 51 | NR | NR | NR | NR | + | ++ | - | ++ | - | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | | |
| 52 | NR | | | | - | ++ | - | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | Profénid - | profénid |
| 53 | IV | 1500 | Négatif à J3 à 10 DEM | | - | +++ en UVA et LT | - | ++ | - | + | - | + | NT | NT | NT | NT | NT | NT | parfum Carven - | parfum Carven + |
| 54 | NR | NR | NR | NR | + | + | - | + | NT | NT | NT | NT | NT | NT | ++ | ++ | ++ | ++ | cobalt+, nickel + | cobalt+, nickel + |
| 55 | NR | NR | NR | NR | - | ++ | - | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | | |
| 56 | NR | NR | NR | NR | NT | NT | - | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | | |
| 57 | NR | NR | NR | NR | - | ++ | - | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | | |
| 58 | NR | NR | NR | NR | - | +++ | - | +++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | ++ | ++ | ++ | ++ | | |
| 59 | NR | NR | NR | NR | - | - | - | + | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | | |
| 60 | NR | NR | NR | NR | - | + | - | + | NT | NT | NT | NT | NT | NT | +++ | +++ | ++ | ++ | Peroxyde de benzoyl ++, parabène +, Paratertairebutyl Phénol formaldéhyde Résine ++essence lavandin et néroli + | Peroxyde de benzoyl ++, parabène +, Paratertairebutyl Phénol formaldéhyde Résine ++essence lavandin et néroli + |
| 61 | NR | NR | NR | NR | - | + en LT | - | ++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | + | + | formol +, nickel +, kanamycine +, néomycine + | formol +, nickel +, kanamycine +, néomycine + |
| 62 | NR | NR | NR | NR | - | +++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | percutalgine -, diprosone -, parfénac - | percutalgine -, diprosone -, parfénac - |
| 63 | NR | NR | NR | NR | - | +++ | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | | |
| 64 | III | 2000 | Négatif à J7 | positif avec papules prurigineuses à J7 | NT | NT | + | ++ | + | ++ | - | + en LT, - en UVA | - | + en LT, - en UVA | + | + | - | ++ | Uriage spray fluide 50 - ; Chlorpromazine - | Uriage spray fluide 50 - en LT, chlorpromazine + en LT |

NT= Non Testé / NR= Non Renseigné/ LT= Lumière totale/ UVA= Ultra-violet A/ UVB= Ultra-violet B

TABLE DES ILLUSTRATIONS

EQUATIONS

| | |
|--|----|
| Équation 1: Loi de Fick..... | 39 |
| Équation 2 : Calcul des doses d'UV émis par la source..... | 59 |

FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1: Section anatomique de l'épaisseur cutanée. Notez les différentes couches affectées par diverses dermatoses allergiques. [1]..... | 6 |
| Figure 2: L'épiderme [3]..... | 8 |
| Figure 3: Pénétration des rayons solaires dans la peau. [10]..... | 14 |
| Figure 4: Différents types de photosensibilisations..... | 15 |
| Figure 5: Mécanismes des réactions phototoxiques et photoallergiques. [20]..... | 21 |
| Figure 6: AINS appartenant à la famille des dérivés de l'acide arylpropionique..... | 23 |
| Figure 7: Kétum® gel..... | 25 |
| Figure 8: Profénid® gel..... | 25 |
| Figure 9: Diminution de la production de prostaglandine par inhibition de la cyclo-coxigénase. [28] | 31 |
| Figure 10: Pictogramme | 34 |
| Figure 11: Classement des notifications recueillies au CRPVN par année..... | 47 |
| Figure 12: Répartition des cas notifiés selon le sexe..... | 50 |
| Figure 13: Motifs d'utilisation du kétoprofène gel..... | 50 |
| Figure 14: Partie du corps traitée par kétoprofène gel..... | 51 |
| Figure 15: Effets indésirables selon l'enregistrement dans la base de pharmacovigilance (1) | 52 |
| Figure 16: Effets indésirables selon l'enregistrement dans la base de pharmacovigilance (2) | 52 |
| Figure 17: Effet indésirable cutané : diagnostics pour 102 cas | 53 |
| Figure 18: Lésions primaires décrites dans les 46 autres cas | 53 |
| Figure 19: Eczéma au kétoprofène gel..... | 54 |
| Figure 20: Médicaments associés au kétoprofène gel lors de l'épisode aigu..... | 55 |
| Figure 21: Gravité des cas recensés..... | 56 |
| Figure 22: Evolution des lésions décrites..... | 57 |
| Figure 23: Nombre de cas ayant fait l'objet d'explorations photodermatologiques..... | 58 |
| Figure 24: Photoallergie au kétoprofène gel..... | 58 |
| Figure 25: Tests photo-dermatologiques..... | 67 |
| Figure 26: Phototypes des notifications étudiées..... | 68 |
| Figure 27: Résultats des phototests itératifs en lumière totale (6 DEM)..... | 69 |
| Figure 28: Résultats des phototests itératifs en UVA..... | 69 |
| Figure 29: Résultats des tests au Kétum® gel..... | 70 |
| Figure 30: Résultats des tests au kétoprofène..... | 71 |
| Figure 31: Résultat d'un photopatchtest au kétoprofène gel après irradiation en lumière totale..... | 71 |
| Figure 32: Résultats des tests au fénofibrate | 72 |
| Figure 33: Résultats des tests à l'oxybenzone..... | 72 |
| Figure 34: Résultats des tests à l'octocrylène | 73 |
| Figure 35: OCTOCRYLENE | 73 |

| | |
|---|-----|
| Figure 36: Résultat d'un photopatchtest à l'octocrylène, après irradiation UVA. | 74 |
| Figure 37: Résultats des tests au Baume du Pérou. | 74 |
| Figure 38: Résultats des tests au Fragrance mix..... | 75 |
| Figure 39: Structure BENZOPHENONE..... | 79 |
| Figure 40: KETOPROFENE Figure 41: ACIDE TIAPROFENIQUE..... | 80 |
| Figure 42: FENOFIBRATE Figure 43: OXYBENZONE..... | 80 |
| Figure 44: ALDEHYDE CINNAMIQUE..... | 80 |
| Figure 45: FENTICHLOR..... | 81 |
| Figure 46: La molécule d'octocrylène..... | 94 |
| Figure 47: Kétoprofène Figure 48: Octocrylène..... | 99 |
| Figure 49: Résultats d'un photopatchtest à une crème solaire après irradiation UVA..... | 105 |

TABLEAUX

| | |
|---|-----|
| Tableau 1: Paramètres du phototype. [7]..... | 12 |
| Tableau 2: Comparaison entre réactions phototoxiques et photoallergiques. [14]..... | 17 |
| Tableau 3: Les quatre types de réponse d'hypersensibilité. [16] | 18 |
| Tableau 4: Complexe HLA humain. [19]..... | 20 |
| Tableau 5: Facteurs influençant l'absorption des principes actifs. [39] | 41 |
| Tableau 6: Facteurs de l'absorption et de la pénétration cutanée.[40] | 42 |
| Tableau 7: Composition des principes..... | 43 |
| Tableau 8: Analyse des données (1)..... | 49 |
| Tableau 9: Analyse des données (2)..... | 56 |
| Tableau 10: Batterie standard de la société française de dermatologie [51] | 62 |
| Tableau 11: Concentration et véhicules utilisés pour chacun des allergènes de la batterie standard [52] | 64 |
| Tableau 12: Déroulement d'une exploration photodermatologique. [35] [53] | 65 |
| Tableau 13: Lecture standardisée des tests. [52] | 66 |
| Tableau 14: Interprétation des résultats des tests. | 66 |
| Tableau 15: Petit historique des filtres UV. [66] [67] | 84 |
| Tableau 16: Les filtres organiques | 88 |
| Tableau 17: Liste positive des filtres UV que peuvent contenir les produits cosmétiques et leur concentration maximale d'utilisation. [70]..... | 91 |
| Tableau 18: Filtres chimiques commercialisés pour patchtests. [74]..... | 93 |
| Tableau 19: Résultats des explorations photodermatologiques des 11 cas ayant fait l'objet de tests à l'octocrylène. | 101 |
| Tableau 20: Effets indésirables observés pour ces 11 cas testés à l'octocrylène. | 102 |
| Tableau 21: Gamme solaire URIAGE..... | 112 |
| Tableau 22: Gamme solaire La Roche Posay..... | 113 |
| Tableau 23: Gamme solaire BIODERMA. | 115 |
| Tableau 24: Gamme solaire AVENE. | 116 |

BIBLIOGRAPHIE

- [1] CERIO R., JACKSON W.F.
Allergies cutanées, 1992, Shering Plough International : 6
- [2] DUBOIS J.
La peau, de la santé à la beauté ; Privat ; 2010 : 17-26
- [3] Les entretiens du Carla
La peau sèche de l'atopique (hors eczéma atopique), 3 et 4 juillet 2003 ; n°4 : 27
- [4] SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE
Histologie et physiologie de la peau et de ses annexes ; Dans : *Annales de dermatologie et de vénéréologie: Comprendre la peau* ; Masson, Paris ; 2005 ; 132 :8S₅-48,
- [5] GOLDSBY R.A., KINDT T.J. OSBORNE B.A.
Immunologie: le cours de Janis Kuby ; Beaume-les-dames ; Dunod ; 2003 : 46
- [6] DOUTRE M.S.
La réponse immune des cellules impliquées ; *Immuno-dermatologie* Ellipse ; 1994 : 14
- [7] JEANMOUGIN M.
Explorations paracliniques ; *Photodermatoses et photoprotection* ; Roche ; DELTACOM : 52
- [8] JEANMOUGIN M.
La photoprotection naturelle ; *Photodermatoses et photoprotection* ; Roche ; DELTACOM : 21
- [9] BEANI/ BOURRAIN
Les photoallergies ; Dans : DOUTRE M.S. *Immuno-dermatologie* ; Ellipse ; 1994 : 129-49
- [10] L'OREAL
Produits solaires: de la cosmétique à la santé publique. Site, disponible sur : http://www.institut-entreprise.fr/fileadmin/Docs_PDF/travaux_reflexions/Recherche_et_Innovation/LOREALcas.pdf (site consulté le 07/09/11)
- [11] BEANI J.C.
Les photosensibilisations graves ; *Annales de dermatologie et de vénéréologie* ; janvier 2009 ; 136 : 76-83
- [12] Dictionnaire médical GARNIER DELAMARRE 28^{ème} édition
- [13] BEANI/ BOURRAIN
Les photoallergies ; Dans : DOUTRE M.S. *Immuno-dermatologie* ; Ellipse ; 1994 : 131

- [14] MARGUERY M.C.
Photosensibilisation- Réaction phototoxique et photoallergique, principaux agents photosensibilisants ; *Société Française de dermatologie –Photodermatologie* ; Arnette :76
- [15] BEANI J.C.
Notions fondamentales de biochimie, Dans : Société française de Dermatologie ; *Annales de dermatologie et de vénéréologie: Comprendre la peau* ; Masson ; Paris ; 2005 ; 13-22
- [16] GOLDSBY R.A., KINDT T.J., OSBORNE B.A.
Réactions d'hypersensibilité ; *Immunologie: le cours de Janis Kuby* ; Dunod ; Beaume-les-dames; 2003 : 396
- [17] GOLDSBY R.A., KINDT T.J., OSBORNE A.B.
Réactions d'hypersensibilité, *Immunologie: le cours de Janis Kuby* ; Dunod ; Beaume-les-dames ; 2003 : 417-18
- [18] GOLDSBY R.A., KINDT T.J., OSBORNE A.B.
Complexe majeur d'histocompatibilité ; *Immunologie: le cours de Janis Kuby* ; Dunod ; Beaume-les-dames, 2003 : 173-75
- [19] GOLDSBY R.A., KINDT T.J., OSBORNE A.B.
Complexe majeur d'histocompatibilité ; *Immunologie: le cours de Janis Kuby* ; Dunod ; Beaume-les-dames ; 2003 : 174
- [20] JEANMOUGIN M.
Photo-toxicité et photoallergie ; *Photodermatoses et photoprotection* ; Roche ; DELTACOM : 48
- [21] LE COZ C.J., SASSEVILLE D.
Interprétation et pertinence des patch-tests : faux positifs et faux négatifs, allergies composées, allergies croisées, Dans : annales de dermatologie et de vénéréologie 2009 ; 2009 ; 136 : 610-16
- [22] LEPOITTEVIN J.P.
L'allergie croisée : mythe ou réalité ; *Dans : Progrès en dermato- allergologie, Strasbourg 2010, tome XVI Gerda* ; 2010 : 79-82
- [23] AFFSAPS
Annexe 1- lettre du 18 décembre 2009 ; Site disponible sur <http://www.AFSSAPS.fr/> (consulté le 03/07/11)
- [24] THERIAQUE
Site disponible sur <http://www.theriaque.org/> (consulté le 10/10/11)
- [25] Dictionnaire Vidal 2011
- [26] AFFSAPS
Annexe 2- lettre du 18 décembre 2009 ; Site disponible sur <http://www.AFSSAPS.fr/> (consulté le 03/07/11)

- [27] TALBERT M., WILLOQUET G., *GERVAIS R.*
Analgésie rhumatologie, AINS, *Guide Pharmaco : étudiants et professionnels paramédicaux* ; 8ème édition ; Rueil-Malmaison ; Lamarre ; 2008 : 143-59
- [28] TALBERT M., WILLOQUET G., *GERVAIS R.*
Analgésie rhumatologie, AINS ; *Guide Pharmaco : étudiants et professionnels paramédicaux* ; 8ème édition ; Rueil-Malmaison ; Lamarre ; 2008 : 145
- [29] AFSSAPS
Site disponible sur <http://www.AFSSAPS.fr/> (consulté le 07/07/11)
- [30] Editorial ; Ketum remis «de force» sur le marché. Quel est le prix d'un effet indésirable grave. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* ; Esclavier Masson SAS ; 2010 ; 137 :175-76 ;
- [31] LEGIFRANCE
Conseil d'Etat ; n°335102 ; Site disponible sur : www.Legifrance.gouv.fr (consulté le 03/07/11)
- [32] AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT (EMA)
Site disponible sur <http://www.ema.europa.eu>; 22 July 2010 ; EMA/465107/2010 ; EMEA/H/A-107/001259 ; (consulté le 04/09/11).
- [33] AFSSAPS
Lettre aux professionnels de santé de *mai 2011* ; Site disponible sur <http://www.AFSSAPS.fr/> (consulté le 03/07/11)
- [34] VEYRAC G., PAULIN M., MILPIED B., *et al*
Bilan de l'enquête nationale sur les effets indésirables cutanés du kétoprofène gel enregistrés entre le 01/09/1996 et le 31/08/2000 ; *Société Française de Pharmacovigilance- Thérapie volume 57 n°1 –janvier-février 2002*; 2002
- [35] SOCIETE FRANCAISE DE DERMATOLOGIE
Les grandes fonctions de la peau ; *Annales de dermatologie et de vénéréologie: Comprendre la peau* ; Ann Dermatol Vénéreol 2005 ; Masson ; Paris ; 2005 :132 :8S₄₉-68 ;
- [36] Site disponible sur
http://www.therapeutique-dermatologique.org/article_main.php?article_id=402
(consulté le 13/07/11)
- [37] Site disponible sur :
http://pemphigus.viabloga.com/files/C_Lemercier_application_locale_nov_07.pdf
(consulté le 13/07/11)
- [38] LE HIR A., CHAUMEIL J.-C., BROSSARD D.
Pharmacie galénique : BP de fabrication des médicaments ; 9 ème édition ; MASSON ; 2009 : 358
- [39] FATTAL E.,
Formes Galéniques pour l'administration cutanée et percutanée ; UMR CNRS 8612 ; Laboratoire de Pharmacie Galénique ;
Site disponible sur : www.galenique.info (consulté le 07/09/11)

- [40] Site disponible sur
<http://www.pharmaetudes.fr/ressources/3-annee-pharmacie/galenique/Formes-pharmaceutique.pdf> (consulté le 07/09/11)
- [41] WEHRLE P.
 Gels., Formes galéniques appliquées sur la peau/ suppositoires ; *Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique* ; MALOINE, 2007 : 201
- [42] Collège des enseignants en dermatologie de France
Dermatologie: connaissances et pratique ; Masson ; 4^{ème} édition ; 2008 : item 114, 137-40
- [43] *TOURAINÉ R., REVUZ J.*
Dermatologie clinique et vénéréologie ; Masson ; 4^{ème} édition ; 1997 : 17
- [44] Collège des enseignants en dermatologie de France
 Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : eczéma de contact ; *Dermatologie, connaissances et pratique* ; 3^{ème} édition ; MASSON ; 2005 : 120 -21
- [45] CERIO R., JACKSON W.F.
 Eczéma et dermatites ; *Allergies cutanées* ; Shering Plough International ; 1992 : 113 et 119
- [46] Peyron J.-L.
 Diagnostic d'une photodermatose ; Dans : Société Française de photodermatologie ; *Photodermatologie, Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie* ; Arnette ; 2003 : 65-71
- [47] BEANI J.-C., BOURRIAIN J.-L.
 Les photoallergies ; Dans: DOUTRE M.-S., *Immuno dermatologie* ; Ellipse ; 1994 : 129-44
- [48] THOMAS P., BONNEVALLE A.
 Photoallergies médicamenteuses : comment les explorer ? ; *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 48; 2008 : 487-89
- [49] AVENEL-AUDRAN M.
 Photopatch testing ; Dans: *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2009 : 136, 626-629
- [50] JEANMOUGIN M.
 Photo-toxicité et photoallergie ; *Photodermatoses et photoprotection* ; Roche ; DELTACOM :48-58
- [51] RAISON-PEYRON N.
 Méthodologie des patch-tests : supports et allergènes
 Patch-test methods: Materials and allergens ; 2009; *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2009 : 136, 585—591

- [52] INRS
Site disponible sur :
[http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/TA%2077/\\$file/ta77.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/intranetobject-accesparreference/TA%2077/$file/ta77.pdf) (consulté le 10/01/11)
- [53] PEYRON J.-L.
Diagnostic d'une photodermatose ; Dans : *Société Française de dermatologie – Photodermatologie* ; Arnette ; 2003 : 70
- [54] CANTISANI C., GRIECO T., FAINA V. , *et al.*
Ketoprofen Allergic Reactions; *Recent Patens on Inflammation and Allergy Drug Discovery* : 201, 4, 58-64
- [55] DIAZ R. L., GARDEAZABAL J., MANRIQUE P., *et al.*
Greater allegernicity of topical ketoprofen in contact dermatitis confirmed by use ; *Contact Dermatitis 2006* : 54, 239-243
- [56] FOTI C., BONAMONTE D. ; CONSEVA A., *et al.*
Allergic and Photoallergic Contact Dermatitis from Ketoprofen: Evaluation of Cross-Reactivities by a combination of Photopatch Testing and Computerized Conformational Analysis; *Current Pharmaceutical Design*; 2008: 14, 2833-39
- [57] HINDSEN M. ISAKSSON M. PERSSON L., *et al*
Photoallergic contact dermatitis from kétoprofène induced by drug-contaminated personal object; Meeting of the Swedish Society of Medicine; 2002: 215-19
- [58] IMAI S., ATARASHI K., IKESUE K., *et al.*
Establishment of murine model of allergic photocontact dermatitis to ketoprofen and characterization of pathogenic T cells ; *Journal of Dermatological Science* ; 2006: 41, 127-136
- [59] TOKURA Y.
Immune responses to photohaptens: implications for the mechanisms of photosensitivity t exogenous agents; *Journal of Dermatological Science 23 Suppl.1*; 2000: S6, S9
- [60] ATARASHI K., KABASHIMA K., KATSUHIKO A., TOKURA Y.
Stimulation of Langerhans cells with ketoprofen plus UVA in murine photocontact dermatitis to kétoprofène; *Journal of Dermatological Science* ; 2007: 47, 151-59
- [61] ATARASHI K., MORI T., YOSHIKI R., *et al.*;
Skin application of ketoprofen systemically suppresses contact hypersensitivity by inducing CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells; *Journal of Dermatological Science 53*; 2009: 216-21
- [62] GOLDSBY R.A., KINDT T.J., OSBORNE A.B.
Cellules et organes du sytème imunitaire, *Immunologie: le cours de Janis Kuby* ; Dunod ; Beaume-les-dames ; 2003 : 40
- [63] LE COZ CJ., BOTTLAENDER A. ; SCRIVENER Jn *et al*
Photocontact dermatitis from ketoprofen et tiaprofenic acid ; cross-reactivity study in 12 consecutive patients ; *Contact dermatitis* ; 1998 : 38, 251-55

- [64] PIGATTO P., BIGARDI A., LEGORI A., *et al*
Cross-reactions in patch-testing and photopatch testing with ketoprofen , thiaprofenic acid and cinnamic aldehyde. *Am J Contact dermat.* ; 1996 : 7, 200-03
- [65] MARTINET *et al.*, et VIGAN *et al*
Dans : Etude multicentrique 1991-2001 de la batterie standard des photopatch-tests de la Société française de photodermatologie, *Annales de dermatologie et vénéréologie* 2005-2009
- [66] L'OREAL
Site disponible sur :
http://www.institut-entreprise.fr/fileadmin/Docs_PDF/travaux_reflexions/Recherche_et_Innovation/LOR_EALcas.pdf; (Consulté le 21/09/11)
- [67] Site disponible sur
http://www.randomhistory.com/2009/04/28_sunscreen.html; (Consulté le 21/09/11)
- [68] AVENEL-AUDRAN M.,
Produits de protection solaire : trouver l'allergène, *Progrès en dermato-allergologie* ; Bordeaux ; 2009 ; Tome XV : 221-28
- [69] THOMAS P.,
Bénéfice/risque des anti-solaires ; *Réalités thérapeutiques en dermato-vénéréologie* #207 ; juin 2011 : 11-15
- [70] LEGIFRANCE
Arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques ; NOR: MESP0120410A ; Version consolidée au 27 juin 2009 ; Site disponible sur :
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000755182&categorieLien=cid> (consulté le 10/09/11)
- [71] AFFSAPS
Avis de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé relatif à l'utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques ? Site disponible sur <http://www.AFSSAPS.fr/> (consulté le 23/07/11)
- [72] AVENEL-AUDRAN M.
Produits de protection solaire : quel risque allergique ? ; *Les Nouvelles dermatologiques* ; juin 2011 : 30- 337-340
- [73] AVENEL-AUDRAN M., DUTARTRE H., COMTE C., *et al*
Octocrylene : an emerging (photo)allergen; *Arch Dermatol.* ; 2010 : 146(7):753-757
- [74] AVENEL-AUDRAN M.
Produits de protection solaire : trouver l'allergène. ; *Progrès en dermato-allergologie.* Bordeaux ; 2009 : Tome XV, 224.
- [75] JOMAND M.
Etude de la pénétration cutanée in vitro d'un filtre solaire: l'octocrylène, à travers la peau de porc ; Thèse Dr. Pharmacie, Lyon I, 2004

- [76] CARROTTE-LEFEBVRE, BONNEVALLE A., THOMAS P.
Photo-allergies à l'octocrylène : deux premières observations. ; *Journées Nationales de Photodermatologie, Actualités et controverses 14-15 juin 2001. Nouvelles dermatologiques n°6 du 01/06/2001*
- [77] AVENELLE-AUDRAN M., COMTE C., DUTARTRE H., *et al*
Vigilance activée sur l'octocrylène. ; *Nouvelles dermatologiques n°6 du 01/06/2008*
- [78] BONNEVALLE A., THOMAS P.
Réactions croisées entre le kétoprofène et l'octocrylène. ; *Nouvelles dermatologiques, n°6 ; du 01/06/2008*
- [79] AVENEL-AUDRAN M.-J., DUTARTRE H., COMTE C., *et al*
Un nouveau (photo)allergène: l'octocrylène; *Toxidermie et allergologie ; Journées dermatologiques de Paris 2009 ; Elsevier Masson*
- [80] GINGUENE, BERNIER, DUTARTRE, *et al*
Six nouveaux cas d'eczéma de contact à l'octocrylène chez l'enfant. *Journées dermatologiques de Paris 2009 ; Elsevier Masson*
- [81] VIGAN M.
Bilan 2009 de la cosméto-vigilance ; Dermatovigilance ; *Nouvelles dermatologiques n°4 du 01/04/2010*
- [82] LY S.
L'Octocrylène : un photo-allergène émergent ? *Nouvelles dermatologiques n°7 du 01/09/2010, d'après AVENEL-AUDRAN M., DUTARTRE H., GOOSENS A., et al, Octocrylene, an emerging photoallergen.*
- [83] BONNIVALLE, THOMAS
Réactions croisées entre le kétoprofène et l'octocrylène. *Clinique dermatologique CHU de Lille (France)*
- [84] IONESCU M.-A.
Filtres chimiques et minéraux : quoi de neuf ? *Nouvelles dermatologiques ; 2011 : 30 , 392-97*
- [85] KARLSSON I., VANDEN BROECKE K., MARTENSSON J., *et al*
Clinical and experimental studies of octocrylène's allergenic potency. *Dermatochemistry and Skin Allergy; Contact dermatitis ; 2011 ; 64 , 343-52*
- [86] MISIC C., COVAZZI HARRIAGUE A.,
Organic matter recycling in a beach environment influenced by sunscreen products and increased inorganic nutrient supply (Sturla, Ligurian Sea, NW Mediterranean); *Science of the Total Environment 409 2011: 1689-96*
- [87] EDDER P., ORTELLI D., KLEIN A. *et al*
Métaux et micropolluants organiques dans les eaux et sédiments du Léman. Rapp. Comm. Int. Prot. eaux Léman contre pollution; Campagne 2007, 2008 : 5784

- [88] KAMEDA Y., KIMURA K., MIYAZAKI M., *et al*
Occurrence and profiles of organic sun-blocking agents in surface waters and sediments in Japanese rivers and lakes.; *Environmental Pollution* 159 ; 2011 : 1570-76
- [89] BUSER HR., BALMER ME., SCHMID P., *et al*
Occurrence of UV filters 4-methylbenzylidene camphor and octocrylene in fish from various Swiss rivers with inputs from wastewater treatment plants. *Source Agroscope FAW, Swiss Federal Research Station, Plant Protection Chemistry, CH-8820 Wädenswil, Switzerland.*
- [90] Haute Autorité de Santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS DE LA COMMISSION, 17 octobre 2001 ; site disponible sur :
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010741.pdf>
(consulté le 12/09/11)
- [91] LABORATOIRES URIAGE
Site internet disponible sur <http://www.labo-uriage.com>
(consulté le 4 septembre 2011)
- [92] LA ROCHE POSAY
Site internet disponible sur <http://www.laroche-posay.fr/>.
(consulté le 9 septembre 2011)
- [93] BIODERMA
Site internet disponible sur www.bioderma.com/fr
(consulté le 9 septembre 2011)
- [94] AVENE
Site internet disponible sur <http://www.eau-thermale-avene.com>
(consulté le 9 septembre 2011)
- [95] MUSTELA
Site internet disponible sur <http://www.mustela.com>
(consulté le 9 septembre 2011)

Les photos correspondant aux figures 19-24-25-31-36-49 sont celles de patients du service de Dermatologie du CHU de Nantes.

Vu, le Président du jury,

Laurence COIFFARD

Vu, le Directeur de thèse

Gwenaëlle VEYRAC

Vu, le directeur de l'UFR

Nom –Prénom : LEROUX Aude

Titre de la thèse : Photoallergies de contact au kétoprofène gel : étude des réactions associées à l'octocrylène à partir des cas nantais de la base nationale de pharmacovigilance.

Résumé de la thèse :

Le kétoprofène gel est un anti-inflammatoire non stéroïdien commercialisé en France depuis 1993, avec pour indication initiale le traitement des entorses et contusions. Dès sa mise sur le marché des effets indésirables à type de photoallergies de contact ont été déclarés aux centres de pharmacovigilance (CRPV), entraînant la mise en place de deux enquêtes confiées au CRPV de Nantes, la première de 1993 à 1995, la seconde de 1996 à 2000, puis après une réévaluation du bénéfice-risque, une suspension de l'AMM des gels de kétoprofène par l'AFSSAPS en janvier 2010. En novembre 2010, la Commission Européenne valide le maintien sur le marché des gels de kétoprofène, mais assorti de mesures de minimisation. Les réactions croisées entre le kétoprofène gel et de nombreuses molécules comme le fénofibrate ou l'acide tiaprofénique sont maintenant bien connues. Depuis quelques années, une autre molécule fait polémique, l'octocrylène, un filtre solaire qui apparait comme molécule co-sensibilisante ; provoquant eczéma de contact chez les enfants, et photoallergie de contact chez les adultes ayant un antécédent de photoallergie de contact au kétoprofène gel. L'étude des 148 cas nantais de photoallergies de contact au kétoprofène gel permet de mettre en évidence ce lien entre l'octocrylène et le kétoprofène gel. Cependant, malgré les hypothèses avancées, le mécanisme de cette réaction associée n'est toujours pas élucidé. Cela conduit les professionnels de santé à rester vigilants et à prodiguer des conseils concernant le traitement et la protection solaire pour ces patients.

MOTS CLÉS : KETOPROFENE GEL, OCTOCRYLENE, PHOTOALLERGIE, PHARMACOVIGILANCE , REACTIONS ASSOCIEES

JURY :

PRÉSIDENT : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de Cosmétologie, Faculté de Pharmacie, Nantes

ASSESEURS : Madame Gwenaëlle Veyrac, Docteur en médecine, Centre Régional de Pharmacovigilance, Nantes

Madame Bernier, Docteur en médecine, Service de dermatologie, CHU de Nantes
