

Année universitaire 2013-2014

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

HUET Damien

né le 6 Avril 1987 au Mans (72)

soutenue publiquement le 28 Février 2014

**Sujet : Photodermatoses médicamenteuses : revue de la littérature
et analyse des cas notifiés dans la Base Nationale de
Pharmacovigilance du 1^{er} Janvier 2010 au 30 Juin 2012. Place du
pharmacien d'officine.**

JURY :

Président : Monsieur Olivier DUVAL
Directeur : Madame Pascale LAINE-CESSAC
Co-directeur : Monsieur Sébastien FAURE
Membre : Monsieur Yannick LE CORRE





ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e),
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :

Année Universitaire 2013-2014

Liste des enseignants

Département Pharmacie

<i>PROFESSEURS</i>	<i>Disciplines</i>
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

<i>PAST</i>	<i>Disciplines</i>
BRUNA Étienne	Industrie

<i>MAITRES DE CONFERENCES</i>	<i>Disciplines</i>
ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
CORVEZ Pol	Communication - Sémiologie
DERBRÉ Séverine	Pharmacognosie-
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie Physiologie
FLEURY Maxime	Immunologie
GUILLET David	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Disciplines

HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
LARCHER Gérald	Biochimie
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

A.H.U.

Disciplines

BRIS Céline	Biochimie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

***PRCE (Professeurs certifiés affectés
dans l'enseignement supérieur)***

Disciplines

GENARD Nicole	Anglais
---------------	---------

***ATER (Assistants Enseignement
Supérieur et Recherche).***

Disciplines

DESHAYES Caroline	Bactériologie
LEONETTI Daniella	Toxicologie
PACE Stéphanie	Biophysique - Biostatistiques

Liste des enseignants

Département ISSBA

PROFESSEURS

	<i>Disciplines</i>
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES

	<i>Disciplines</i>
BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BILLAUD Sandrine	Immunologie - Parasitologie
CALVIGNAC Brice	Génie des procédés bioindustries
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
MILTGEN-LANCELOT Caroline	Management, gestion des organisations de santé
OGER Jean-Michel	Chimie
RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles

PRAG (Professeurs Agrégés)

	<i>Disciplines</i>
HANOTTE Caroline	Economie – Gestion
ROUX Martine	Espagnol

PRCE

*(Professeurs certifiés affectés dans
l'enseignement supérieur)*

	<i>Disciplines</i>
LECOMTE Stéphane	Anglais
MEENTS Ulrike	Allemand

PAST

	<i>Disciplines</i>
DIDIER Alain	Systèmes d'information santé
BERGER Virginie	Sureté de fonctionnement des études cliniques
BLOUIN Laurence	Management des structures des soins
DELOUIS Anne-Laure	Prévention des risques et sécurité
MASSOT Odile	Prévention des risques, ingénierie bâtiment
MATHIEU Éric	Ingénierie de projets dans les domaines de santé

POURIAS Marie-Annick
VERBORG Soisik

Projets professionnels – Formation continue
Management – Qualité

*ATER (Assistants Enseignement
Supérieur et Recherche).*

FATEH Talal

Disciplines

Hygiène Sécurité – Environnement santé

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur Olivier Duval,

En tant que Doyen de la faculté de Pharmacie, merci de l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Merci aussi d'avoir amené un peu de dynamisme à cette faculté en encourageant le développement d'évènements.

A ma directrice de thèse, Madame Pascale Lainé-Cessac,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre emploi du temps chargé. Mon passage en Pharmacovigilance aura été très enrichissant.

A mon co-directeur, Monsieur Sébastien Faure,

Pour avoir accepté de co-diriger ce travail, pour vos nombreuses relectures et pour vos conseils. Merci aussi pour vos enseignements enrichissants durant ces années de fac. Votre charisme et votre sens de la répartie en auront fait trembler plus d'un et fait bien rire d'autres. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

Au membre du jury, Monsieur Yannick Le Corre,

Pour avoir accepté de faire partie du jury, veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

Cette thèse clôture la fin de ces très belles années d'étudiant. C'est donc pour moi l'occasion de saluer tous ceux que j'ai pu côtoyer à la fac et tous ceux qui m'ont permis d'en arriver là.

Je dédie donc cette thèse...

A mes parents,

Merci d'avoir subvenue à mes besoins tout au long de mes études et pour les quatre déménagements qui en ont découlés ! Maintenant profitez bien du temps libre que vous avez et voyagez !

A mes grands-parents,

J'espère que, là-haut, vous êtes fiers de moi.

Aux autres membres de la famille : oncles, tantes, cousins et cousines de Nantes, du Mans et d'ailleurs.

A la famille Rabiller dans son ensemble : Roland, Marie-Thérèse, Jacky, Marie-Christine, Laurianne, Yohann, Christelle, Valérie, Johnny, Franck et les plus jeunes,

Pour m'avoir bien accueilli et intégré dans votre Vendée chérie ! Pêche, sorties, karting, bowling et nombreux gueuletons en votre compagnie !

A tout le noyau dur de copains de la fac : Jeff, Big Boy, Rob, PA et Jean Teube,

Nos histoires pourraient faire l'objet d'un mémoire mais faisons bref car secret professionnel oblige...

Skis, galas, call of, blur, WEI, pokers, risks, soirées révisions BU, « dîners » au RU, Londres, apéros, TP, cours, pétanques et les « quelques » soirées passées ensemble... Je n'oublierai jamais tous nos délires et bien d'autres moments nous attendent encore. Sacrée TDL !

Aux copines : Hélène, Camille, Julie, Astrid, Claire,

Toujours partantes et présentes dans les mauvais coups, vous avez su apporter une petite touche de féminité (quoique...) !

Et puis à tous les autres artistes rencontrés durant ces folles années...

A Johanna,

Ma « villageoise » préférée, 5 années ont passés et nous revoilà là où tout a commencé !

Et enfin à mon chat, Cachou,

Tu t'en fous mais ça aurait été dommage te t'oublier !

Sommaire

Liste des abréviations	- 13 -
Introduction	- 15 -
Partie 1 : La peau et le soleil	
I. La peau	- 16 -
1. Introduction	- 16 -
2. Constitution des différentes couches de la peau [2] [3] [4].....	- 17 -
2.1. L'épiderme	- 17 -
2.2. Le derme.....	- 19 -
2.3. L'hypoderme.....	- 20 -
3. Rôles physiologiques de la peau [3] [4]	- 21 -
3.1. Protection vis-à-vis du milieu extérieur.....	- 21 -
3.2. Maintien de la température corporelle.....	- 21 -
3.3. Perception de l'extérieur	- 21 -
3.4. Participation à l'immunité.....	- 21 -
3.5. Réserve sanguine	- 22 -
3.6. Synthèse de la vitamine D	- 22 -
3.7. Modulation thymique.....	- 22 -
4. Les annexes	- 22 -
4.1. Les glandes	- 22 -
4.2. Les phanères.....	- 23 -
II. Le soleil	- 24 -
1. Introduction	- 24 -
2. Le rayonnement solaire.....	- 24 -
2.1. Les UVA.....	- 25 -
2.2. Les UVB	- 25 -
2.3. Les UVC.....	- 25 -
3. Paramètres environnementaux du rayonnement [13]	- 25 -
3.1. Horaire	- 25 -
3.2. Nuages	- 25 -
3.3. Altitude.....	- 25 -
3.4. Réverbération.....	- 26 -
3.5. Pollution.....	- 26 -
3.6. Latitude	- 26 -

3.7. Ozone	- 26 -
4. Autres sources d'UV	- 26 -
III. Effets du soleil sur la peau	- 27 -
1. Pigmentation immédiate de la peau	- 27 -
2. Pigmentation adaptative	- 27 -
3. Epaissement de l'épiderme.....	- 27 -
4. Erythème actinique [16].....	- 27 -
5. La Photogénotoxicité	- 28 -
6. Photocancérogénèse	- 28 -
7. Diminution des défenses immunitaires	- 28 -
8. Vieillessement	- 28 -
9. Production de vitamine D.....	- 29 -
10. Atteinte oculaire.....	- 29 -
IV. La photodermatose	- 30 -
V. La photosensibilisation	- 30 -
1. Généralités.....	- 30 -
2. La photoallergie	- 31 -
3. La phototoxicité	- 32 -
VI. Diagnostic d'une photosensibilisation	- 34 -
1. Interrogatoire.....	- 34 -
2. Examen clinique.....	- 34 -
3. Exploration photobiologique [22] [23]	- 34 -
3.1. La DEM ou test de Saidman	- 35 -
3.2. Le photopatch-test [25].....	- 35 -
3.3. Le phototest.....	- 37 -
VII. Lésions cutanées	- 38 -
1. Les lésions élémentaires	- 38 -
2. Les lésions de surface	- 39 -
3. Les changements de couleur	- 39 -
4. Autres.....	- 39 -

Partie 2 : Etude des cas de photodermatoses médicamenteuses répertoriés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) du 1^{er} Janvier 2010 au 30 Juin 2012

I. Méthodologie	- 40 -
1. Sources de données	- 40 -
2. Critères de sélection	- 40 -
2.1. La chronologie.....	- 41 -
2.2. La sémiologie.....	- 41 -
3. Saisie des données	- 42 -
3.1. La gravité.....	- 42 -
3.2. La classification.....	- 43 -
II. Résultats	- 44 -
1. Profil général de l'étude	- 44 -
2. Profil clinique	- 46 -
2.1. Nature et topographie des lésions	- 46 -
2.2. Gravité	- 47 -
2.3. Délai d'apparition	- 48 -
2.4. Evolution	- 49 -
3. Profil médicamenteux.....	- 49 -
3.1. Revue globale.....	- 49 -
3.2. Voie d'administration.....	- 50 -
3.3. Revue détaillée.....	- 51 -
3.4. Tests de diagnostic.....	- 56 -
III. Discussion	- 57 -
1. Profil médicamenteux.....	- 57 -
1.1. Le kétoprofène [29] [30].....	- 57 -
1.2. Les quinolones	- 61 -
1.3. Les tétracyclines.....	- 63 -
1.4. Les statines	- 64 -
1.5. Les fibrates	- 65 -
1.6. Les antiarythmiques	- 67 -
1.7. Les antidépresseurs.....	- 68 -
1.8. Les azolés	- 68 -
1.9. Buféxamac et chlorproéthazine	- 69 -
1.10. Les diurétiques.....	- 70 -

Partie 3 : Prise en charge et moyens de prévention des photodermatoses médicamenteuses : place du pharmacien d'officine

I. Les traitements	- 71 -
1. Traitements symptomatiques.....	- 71 -
1.1. La corticothérapie.....	- 71 -
2.1. Les soins locaux.....	- 71 -
3.1. Autres.....	- 71 -
2. Traitements étiologiques	- 72 -
3. Traitements préventifs	- 72 -
II. La photoprotection naturelle	- 73 -
1. La barrière cutanée.....	- 73 -
2. Le système pigmentaire	- 73 -
3. Les caroténoïdes	- 74 -
4. Les antioxydants	- 74 -
III. La photoprotection interne	- 76 -
1. Apport d'antioxydants.....	- 76 -
2. Photoprotection diététique	- 76 -
IV. La photoprotection externe	- 77 -
1. La photoprotection vestimentaire.....	- 77 -
2. Les produits de protection solaires (PPS) [71] [77] [78]	- 79 -
2.1. Les filtres solaires.....	- 79 -
2.2. Les écrans minéraux.....	- 81 -
V. Prévention à l'officine	- 90 -
Conclusion.....	- 93 -
Bibliographie.....	- 94 -
Annexes.....	- 101 -

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATC : Anatomique, thérapeutique et chimique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BNPV : Base nationale de pharmacovigilance

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

DAC : Dermatite actinique

DEM : Dose érythémateuse minimale

EECDRG : *European Environmental and Contact Dermatitis Research Group*

EMA : Agence européenne du médicament

ERO: Espèces réactives de l'oxygène

GERDA: Groupe d'étude et de recherché en dermato-allergologie

ICAM-1 : *InterCellular Adhesion Molecule* de type 1

ICDRG : *International Contact Dermatitis Research Group*

IDR : Intradermoréaction

IL : Interleukine

INCI : *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*

IR : Infrarouge

IRS : Inhibiteur de la recapture de sérotonine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPS : Produits de protection solaire

PPT : Photopatch-test

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SPF: *Sun Protection Factor*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor alpha*

TP : Topique photoprotecteur

UPF: *Ultra Protection Factor*

UV : Ultraviolet

Introduction

Chaque individu sera exposé au soleil de manière plus ou moins importante tout au long de son existence. S'il s'avère indispensable à la vie, il peut aussi représenter un danger. Les modifications de comportements vis-à-vis du soleil et des modes de vie ont entraîné une augmentation de la fréquence des accidents cutanés ces dernières années. L'étude de ces effets néfastes a conduit à la découverte d'interactions soleil/médicaments jusque-là inconnues. En effet, la prise de certains médicaments, et ce quel que soit la voie d'administration, couplée à une exposition aux rayons du soleil peut provoquer des réactions cutanées. Ces réactions portent le nom de photosensibilisation médicamenteuse. Elles peuvent être banales mais aussi très violentes et graves. L'augmentation de la prise de médicaments et la naissance de nouvelles molécules ne font qu'augmenter la fréquence de ces effets indésirables. De plus, il est maintenant certain qu'il existe des réactions croisées entre molécules de structure chimique semblable et que les cosmétiques utilisés quotidiennement peuvent contenir des substances potentiellement photosensibilisantes.

L'étude réalisée au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) du Centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Angers a pour but de faire état des cas de photodermatoses médicamenteuses notifiés entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 30 Juin 2012. Ceci permettra de recenser les molécules photosensibilisantes déjà connues et de dresser un bilan des dernières études réalisées sur de nouvelles substances suspectes.

Cette étude révèle qu'il existe encore des accidents cutanés avec des molécules connues pour être photosensibilisantes depuis des dizaines d'années. Ses résultats montrent aussi que les fréquences d'effets indésirables rapportées peuvent être en décalage avec celles indiquées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Après une présentation des généralités sur la peau et le rayonnement solaire, sera développée la photosensibilisation, de la physiopathologie au diagnostic afin de comprendre le fonctionnement de ces réactions. En conclusion, un rappel des moyens de photoprotection et des rôles que peut jouer le pharmacien d'officine, notamment dans la prise en charge globale, la prévention et l'information aux patients sera abordé.

Partie 1 : La peau et le soleil

I. La peau

Une réaction de photosensibilisation nécessite un rayonnement solaire. La peau, par son exposition quotidienne, et ce malgré une organisation structurale et fonctionnelle l'en protégeant, est le siège principal de ces affections cutanées.

1. Introduction

La peau est un organe composé de plusieurs couches superposées de tissus. L'ensemble peau plus phanères (ongles et poils) forme le système tégumentaire de l'organisme c'est-à-dire son enveloppe externe. Chez l'adulte, la peau représente environ 2 mètres carrés de la surface corporelle pour un poids d'environ 5 kilogrammes, ce qui en fait l'organe le plus important et le plus lourd du corps humain. [1]

La structure de la peau est complexe. Elle se subdivise en 3 zones superposées qui sont de la superficie vers la profondeur l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 1). L'épiderme en surface est un épithélium non vascularisé kératinisé. Le derme se poursuit en profondeur par l'hypoderme. Tous les deux sont des tissus conjonctifs très vascularisés.

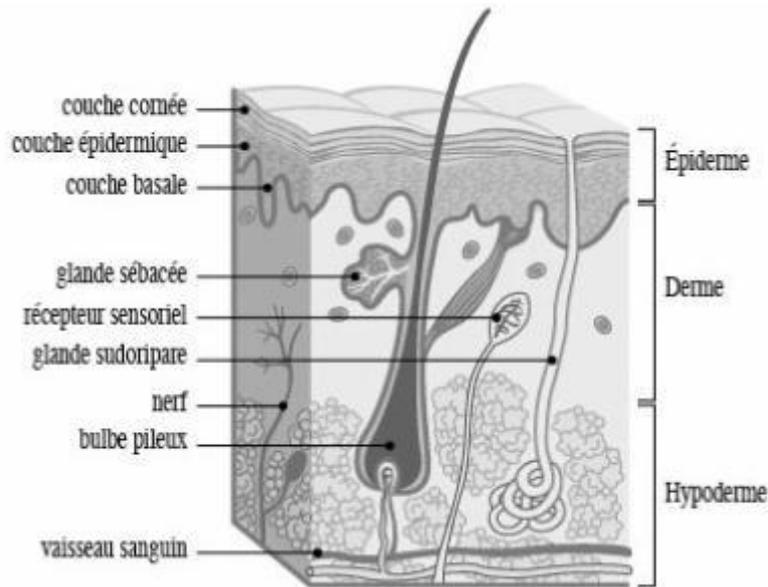


Figure 1 : Représentation schématique de la peau [1]

L'épaisseur de la peau est de 3 mm en moyenne. Une peau est dite épaisse ou fine suivant l'épaisseur de son épiderme. Seules les paumes et les plantes ont une peau épaisse ainsi définie (4 mm) tandis que les paupières ont une peau fine (1 mm).

2. Constitution des différentes couches de la peau [2] [3] [4]

2.1. L'épiderme

Couche superficielle de la peau dont la surface est formée de cellules mortes kératinisées, l'épiderme en constant renouvellement est la première barrière de l'organisme. Il est défini comme étant un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé.

Quatre couches cellulaires constituent son architecture, de l'extérieur vers l'intérieur (figure 2) :

- la couche cornée ou *stratum corneum*
- la couche granuleuse ou *stratum granulosum*
- la couche de Malpighi ou *stratum spinosum*
- la couche basale ou *stratum germinativum*

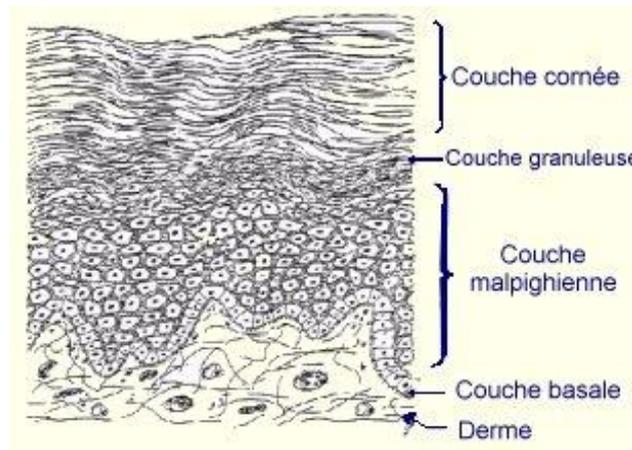
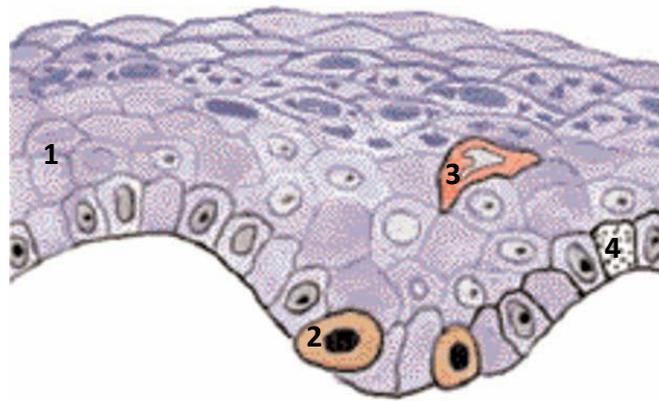


Figure 2 : Représentation schématique d'un épiderme [1]

Les trois étages inférieurs sont constitués de kératinocytes vivants tandis que le supérieur ne comporte que des cellules mortes qui desquament sans arrêt.

Les glandes sébacées produisent du sébum qui va recouvrir l'épiderme. Ceci constitue un film hydrolipidique dont le rôle est de protéger des agressions extérieures.

Les kératinocytes représentent 80 % des cellules de l'épiderme, les 20 % restant étant constitués par les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel (figure 3). [1]



Légende :

1. kératinocyte
2. mélanocyte
3. cellule de Langerhans
4. cellule de Merkel

Figure 3 : Représentation schématique des quatre populations cellulaires de l'épiderme [1]

➤ les kératinocytes

Durant leur migration, ces cellules définissent la morphologie de l'épiderme. Les kératinocytes ont un cycle de vie particulier. Ils naissent de la division d'une cellule de la couche basale puis se déplacent au fil des jours vers la surface tout en sécrétant et en accumulant de la kératine. Enfin, ils arrivent dans la couche cornée où ils meurent et s'éliminent par desquamation. Ils expriment aussi des antigènes de classe II et certaines molécules d'adhésion comme ICAM-1 (*InterCellular Adhesion Molecule*) leur conférant une activité de cellules présentatrices d'antigènes. Pour finir, ils produisent un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines de type 1, 6 et 8 (IL-1, IL-8, IL-6).

Trois à quatre semaines sont nécessaires aux cellules pour migrer et atteindre leur maturation dans la peau. Les facteurs intervenant dans ce processus sont la race et le sexe. Si cela se produit en moins de deux semaines ou plus de quatre semaines on considère que la croissance est anormale.

➤ les mélanocytes

Ils constituent la deuxième population cellulaire de l'épiderme derrière les kératinocytes. Cellules produisant de la mélanine, pour former des mélanosomes, et qui apporte la pigmentation cutanée ; les phénolamines étant des pigments jaune-rouge et les eumélanines des pigments brun-noir. La distribution de ces pigments est à l'origine du phototype. Leur nombre est identique aussi bien chez les individus noirs que blancs. Cependant, chez les populations noires, ces cellules se répartissent dans toutes les couches de l'épiderme jusqu'à la zone de desquamation, au contraire des populations blanches où la répartition des cellules se limite aux couches les plus profondes de l'épiderme.

➤ les cellules de Langerhans

Elles constituent la troisième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes au lymphocyte T CD4+ qui siègent dans la couche de Malpighi. Elles prennent naissance dans les organes hématopoïétiques puis se déplacent vers l'épiderme.

Leur rôle est de capturer les antigènes dans l'épiderme, de les endocyter et de les réexprimer à leur surface avec des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité.

➤ les cellules de Merkel

Elles constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuroépithéliales issues des cellules souches de l'épiderme fœtal et qui font office de mécanorécepteur. Elles sont principalement localisées au niveau de la couche basale des lèvres, de la pulpe des doigts et du dos des pieds.

2.2. Le derme

Le derme est un tissu de type conjonctif. Selon les régions du corps son épaisseur varie. Il garantit à la peau sa résistance mécanique et son apport sanguin.

Le derme comporte deux zones :

– la zone superficielle ou “derme papillaire” qui est formée de tissu conjonctif lâche. Elle se compose de fibres de collagène, fines, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale.

– la zone plus profonde ou “derme réticulaire” qui est constituée d'un tissu conjonctif dense. Les fibres de collagène sont plus épaisses et organisées en faisceaux. Les fibres élastiques s'entrecroisent dans des plans parallèles à la surface cutanée. Cette partie du derme contient aussi de petites artérioles et veinules, des petits nerfs, des follicules pilo-sébacés (sauf au niveau des paumes et des plantes) et les canaux excréteurs des glandes sudorales.

Son caractère conjonctif vient de sa composition :

- des macromolécules de type protéique, en particulier fibres de collagène, élastine et de fibronectine conférant à la peau souplesse, élasticité et assise.

- des mucopolysaccharides, sorte de gel dans lequel baignent les macromolécules. Ce gel est formé de protéines (glycosaminoglycanes) qui vont capter l'eau dans le derme et ainsi servir de réservoir d'hydratation.

- de nombreuses cellules dont les fibroblastes, les lymphocytes, les mastocytes et les macrophages tissulaires.

Le derme est irrigué par le sang. Il prend en charge la nutrition de l'épiderme par diffusion à travers la couche basale. Le derme joue également un rôle essentiel dans la thermorégulation et la cicatrisation. Enfin, la sueur permet l'élimination des produits toxiques.

Le derme se continue ensuite par l'hypoderme sans vraie limite.

2.3. L'hypoderme

C'est la couche la plus profonde de la peau. Sa composition en tissus adipeux et conjonctifs lui confère une grande souplesse.

L'un de ses rôles est d'assurer la liaison entre la peau et les structures situées en dessous (muscles, tendons, ligaments,...). Grâce à des coussinets de graisse, il protège aussi l'organisme contre les chocs. Cette réserve de graisse pourra être réquisitionnée par le corps en cas sous-alimentation et joue également un rôle très important de manteau thermique.

L'hypoderme, qui présente une épaisseur variable selon les zones corporelles, représente 15 à 30 % du poids corporel. Il s'étire jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostés, sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins.

Il est formé de lobes subdivisés en lobules graisseux séparés par des cloisons interlobulaires conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.

3. Rôles physiologiques de la peau [3] [4]

3.1. Protection vis-à-vis du milieu extérieur

La peau est une barrière physique, en particulier contre les microorganismes mais également face aux liquides extérieurs, grâce à des caractéristiques de semi-perméabilité. Enfin, sa pigmentation permet d'assurer une certaine protection de l'organisme face aux rayons du soleil.

3.2. Maintien de la température corporelle

La température du corps est en partie contrôlée par la sudation. Celle-ci s'avère plus ou moins forte suivant l'augmentation ou non de la température interne. Une importante sécrétion de sueur assure une sensation de rafraîchissement par évaporation de surface.

3.3. Perception de l'extérieur

Les terminaisons nerveuses sont très présentes au niveau de la peau. Principalement à l'extrémité des doigts ce qui permet à la peau d'être sensible à la température, à la pression ainsi qu'à la douleur. Cette sensibilité est permise grâce à de nombreux récepteurs. Il existe 5 types de récepteurs réagissant en fonction de différents stimuli :

Récepteurs Merkel : ils sont superficiels et réagissent aux pressions lentes et localisées.

Récepteurs Meissner : ils sont localisés sous l'épiderme et réagissent aux pressions rapides superficielles.

Récepteurs Ruffini : ils sont situés dans le derme et sont sensibles à la chaleur et à l'étirement de la peau.

Récepteurs Pacini : ils sont présents dans le derme et réagissent aux vibrations rapides.

Récepteurs Krause : ils sont sensibles aux baisses de température.

Ces terminaisons nerveuses se terminent dans la racine postérieure du nerf rachidien. Les récepteurs communiquent à la moelle épinière et au tronc cérébral les influx qui sont finalement amenés au cerveau.

3.4. Participation à l'immunité

Comme expliquée auparavant, les cellules de Langerhans possèdent un rôle important dans la protection immunitaire.

3.5. Réserve sanguine

Le derme est particulièrement riche en vaisseaux sanguins. Cette vascularisation élevée concentre à elle seule, près de 10% du volume sanguin total chez un adulte. Durant un effort physique, la vasoconstriction des vaisseaux assure un apport sanguin suffisant aux muscles.

3.6. Synthèse de la vitamine D

La peau participe à la synthèse de la vitamine D, grâce à l'exposition aux ultraviolets de type B (UVB). La vitamine D permet l'équilibre calcique de l'organisme.

3.7. Modulation thymique

L'action des UV provoquent la production d'endorphines par les kératinocytes. Ces endorphines interviennent dans la régulation de la thymique des individus. [5]

4. Les annexes

Elles regroupent les glandes cutanées ainsi que les phanères.

4.1. Les glandes

Les glandes cutanées regroupent les glandes sudoripares eccrines, les glandes sudoripares apocrines et les glandes sébacées.

Ces dernières sont rattachées aux poils constituant ainsi le follicule pilosébacé. Elles sécrètent le sébum, une substance riche en corps gras qui sert à lubrifier le poil, hydrater et imperméabiliser la peau.

Les glandes sudoripares apocrines sont associées aux follicules pilosébacés dans plusieurs zones de l'organisme (plis axillaires, inguinaux, inter fessiers). Leur sécrétion est de type opaque et alcaline.

Les glandes sudoripares eccrines sont indépendantes des poils et s'ouvrent directement à la surface de la peau. Leur sécrétion est de type aqueux, incolore et salée. C'est ce qui est couramment appelé la sueur. La sueur comprend 99% d'eau, des sels minéraux avec principalement du chlorure de sodium et des déchets.

4.2. Les phanères

Les phanères regroupent les ongles et les poils

Le poil présente un cycle pileux constitué de 3 phases : [1]

- la phase anagène qui dure 2 à 3 ans chez l'homme et 6 à 8 ans chez la femme. C'est la phase de croissance où le follicule est profond et a une activité kératogène. Durant cette période, le poil s'allonge de 0,2 à 0,5 millimètre par jour.
- la phase catagène qui dure 3 semaines. La partie profonde du follicule pileux se résorbe
- la phase télogène qui dure 3 à 6 mois. Le poil est alors au repos, puis un nouveau follicule anagène se reforme et le poil télogène tombe définitivement.

En règle générale, 85 à 90 % des cheveux sont en phase anagène. [1]

La racine du poil est implantée dans l'épaisseur du derme par le bulbe pileux ou follicule pileux avec la glande sébacée.

L'ongle est constitué de deux parties, une partie visible appelé le corps de l'ongle et une partie cachée appelé la racine.

II. Le soleil

Avant d'aborder les effets du soleil sur la peau, il paraît nécessaire d'aborder le rayonnement solaire et les facteurs exerçant une influence sur celui-ci.

1. Introduction

Il est l'étoile centrale de notre système planétaire. Cet astre est d'une grande importance pour l'homme et sa vie. Grâce à la quantité énorme d'énergie et à l'émission d'un flux de particules accélérées (protons, électrons, ions), il permet la vie et la photosynthèse. [6]

2. Le rayonnement solaire

La lumière est constituée de radiations électromagnétiques se propageant dans le vide sous forme d'une onde selon deux paramètres, la période (exprimée en Hertz) et la longueur d'onde (exprimée en nanomètre). La lumière se propage toujours en ligne droite sous formes de particules d'énergie : les photons. [6]

Le soleil est la première source d'exposition aux UV pour la plupart des êtres vivants. Le rayonnement solaire subit des phénomènes d'absorption et de diffusion dans les couches les plus externes de l'atmosphère, puis dans la stratosphère et la troposphère avant d'atteindre la surface du globe. L'absorption par l'oxygène moléculaire (O₂) et l'absorption par l'ozone (O₃) constituent les phénomènes les plus importants. [7]

Les rayons du soleil sont divisés selon leur longueur d'onde, courte (≤ 290 nm) ou longue (> 290 nm).

Ceux à longueur d'onde courte comprennent les rayons X, bêta, gamma et ultraviolets de type C (UVC). Ils sont très néfastes mais sont stoppés par la couche d'ozone.

Les rayons à grande longueur d'onde entrent dans l'atmosphère terrestre et sont au nombre de trois dans les rapports suivants : [8]

- 56 % de rayons infrarouges (IR) : 800-5000 nm, responsables de la sensation de chaleur sur la peau.
- 39 % de rayons visibles : 400-800 nm, responsables de la lumière et de la couleur, ils sont donc visibles à l'œil nu.
- 5 % de rayons ultraviolets A et B (UVA et UVB) : 290-400 nm, qui pénètrent plus ou moins profondément dans la peau, ils sont invisibles à l'œil nu.

Le rayonnement solaire UV est un rayonnement électromagnétique non ionisant, formé de photons, et défini par des longueurs d'ondes situées entre 100 et 400 nm.

Il est traditionnellement partagé en 3 groupes selon la longueur d'onde :

- UVC : 100-280 nm
- UVB : 290-320 nm
- UVA : 320-400 nm

Plus la longueur d'onde est courte plus l'énergie du photon est grande. Les UVC et les UVB courts sont donc les plus énergétiques. [9]

2.1. Les UVA

Représentent 95 % des UV arrivant à la surface de la terre. Les moins puissants atteignent le derme profond. Il en existe deux types, les UVA-1 (340-400 nm) et les UVA-2 (320-340 nm). [10]

Les UVA induisent une pigmentation immédiate fugace par oxydation de la mélanine préformée. Ils sont aussi responsables d'effets nocifs à plus long terme comme : le vieillissement de la peau et le développement de cancers cutanés. Il est à noter qu'ils traversent le verre de vitre et sont présents du lever au coucher du soleil. [11]

2.2. Les UVB

Représentent 5 % des UV arrivant à la surface de la terre. Ils sont arrêtés au niveau du derme superficiel et sont responsables des coups de soleil, de l'épaississement de la peau, du bronzage et interviennent aussi dans les cancers cutanés. Les UVB sont stoppés par le verre de vitre. [12]

2.3. Les UVC

Ce sont les plus nocifs et sont en grande partie absorbés par la couche d'ozone. Ils ne sont pas présents dans le spectre solaire naturel au sol.

3. Paramètres environnementaux du rayonnement [13]

La quantité d'UVB varie selon la saison, l'heure de la journée et l'altitude. En revanche, la quantité d'UVA reste constante.

3.1. Horaire

Entre 12 h et 16 h (heures d'été), le soleil est à son zénith. Les UVB traversent une épaisseur moins importante d'atmosphère et d'ozone que lorsque le soleil est plus bas dans l'horizon. Les UVB sont donc moins filtrés. Au final, plus le soleil est élevé dans le ciel, plus le rayonnement UV est intense.

3.2. Nuages

La quantité d'UVB filtrée par les nuages dépend de la nature de ces derniers : un épais nuage filtre jusqu'à 70 % des rayons, alors qu'un ciel voilé laisse passer jusqu'à 95 % du rayonnement, tout en réduisant l'impression de chaleur.

3.3. Altitude

En altitude, la distance parcourue par les UVB est plus faible. Ils sont donc plus présents, la sensation de fraîcheur étant trompeuse.

3.4. Réverbération

Certaines surfaces augmentent la quantité d'UVB reçue par la peau par phénomène de réverbération (tableau 1).

Tableau 1 : Réverbérations des UVB selon la nature du sol.

Surface	% de rayonnement réfléchi
Neige	80
Ecume	25
Sable	15
Herbe, terre, eau calme	< 10

3.5. Pollution

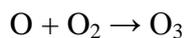
La poussière, le gaz et la fumée absorbent les UV.

3.6. Latitude

L'intensité des rayons du soleil est plus élevée au niveau des régions équatoriales.

3.7. Ozone

La couche d'ozone absorbe une partie du rayonnement solaire. Elle est elle-même produite par les UV à partir d'oxygène en libérant de l'oxygène atomique. [15]



La déplétion de la couche d'ozone entraîne une augmentation des UVB mais a peu d'impact sur les UVA.

4. Autres sources d'UV

Il existe d'autres sources que le soleil qui peuvent émettre des UV parmi lesquelles : le soudage à l'arc, les lampes actiniques, les tubes à lumière noire et les lampes à bronzer. Ces sources artificielles sont très dangereuses car elles émettent un spectre UV très différent de celui émis par le soleil. En effet, il est retrouvé de nombreux pics d'exposition aux UVC qui sont les plus nocifs pour la peau. [9]

III. Effets du soleil sur la peau [4] [12] [14]

1. Pigmentation immédiate de la peau

Aussi appelée phénomène de Meirovsky. Elle découle de l'action des UVA qui favorisent l'oxydation des précurseurs de la mélanine présente au niveau de l'épiderme. Ceci s'accompagne d'une élévation du nombre de transferts de mélanosomes dans les kératinocytes et de leur dispersion au sein de ces cellules. L'intensité de la pigmentation résulte de la quantité de mélanine utilisable dans l'épiderme avant l'exposition donc du phototype de la personne. Une seule petite quantité d'UVA est nécessaire pour obtenir cette pigmentation immédiate. Le résultat de ce phénomène se manifeste par un effet « bonne mine » qui ne persiste que durant la journée d'exposition avant de disparaître dès le lendemain si l'exposition n'est pas renouvelée.

2. Pigmentation adaptative

C'est ce qui est couramment appelé le bronzage. Cette pigmentation due à l'action des UVA et des UVB est visible dès les premiers jours de l'exposition au soleil et persiste durant 3 à 4 semaines. Il s'agit d'une réaction à une agression de la peau par les UV, qui pour se défendre synthétise de nouvelles quantités de mélanine. En cas d'expositions chroniques, l'intensité de la pigmentation est augmentée. Cette intensité dépend aussi du phototype.

3. Epaissement de l'épiderme

Il apparaît quelques jours après une exposition aux UVB. C'est un mécanisme de défense de la peau qui permet, comme le bronzage, de garantir une photoprotection pour les expositions ultérieures. Les kératinocytes de la couche basale se divisent intensivement entraînant un épaissement général de la peau. L'épaisseur de l'épiderme peut ainsi doubler. Sans une nouvelle exposition, il y a un retour progressif à l'épaisseur d'origine par desquamation des cellules de la couche cornée.

Les UVA n'entraînent pas d'épaissement de la peau.

4. Erythème actinique [16]

Il survient quelques heures après l'exposition aux UV avec une force et une durée proportionnelles à la quantité d'UV reçue. Dans le langage courant, c'est ce qui est appelé « coup de soleil ». L'intensité érythémale des UVB est très supérieure à celle des UVA. Il s'agit d'un signal d'alerte résultant d'une exposition exagérée aux UV.

Il est classiquement distingué :

- **Trace d'érythème** : rougeur à peine visible, mal limitée.
- **Erythème 1+** : rougeur légère à bords nets, non douloureuse.
- **Erythème 2+** : rougeur nette, légèrement sensible.

- **Erythème 3+** : rougeur importante s'accompagnant d'œdème, nettement inconfortable, empêchant le sommeil.

- **Erythème 6+** : cet érythème intense, violacé s'accompagnera rapidement de l'apparition de phlyctène (bulle). C'est une véritable brûlure qui laissera des séquelles cicatricielles et pigmentaires.

5. Photogénotoxicité

Sous l'action des UVB et des UVA, des altérations de la structure chimique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) peuvent être observées. Ces modifications de structure sont en partie prises en charge par les systèmes de réparation de la cellule. Si les capacités de ces systèmes sont insuffisantes, les cellules amorcent un processus de mort cellulaire programmée, l'apoptose. Dans le cas où des cellules mal réparées survivent et se divisent, la réplication de l'ADN peut amener à l'apparition de mutations et de tumeurs.

6. Photocancérogénèse

L'exposition au UVA et UVB favorise le développement de carcinomes cutanés (épidermoïdes ou basocellulaires) et de mélanomes cutanés. Les expositions occasionnelles provoquant des carcinomes basocellulaires et des mélanomes alors que l'apparition des carcinomes épidermoïdes semble lié à des expositions plus régulières.

Il est d'ailleurs constaté que les carcinomes basocellulaires et les mélanomes sont le plus souvent diagnostiqués sur le tronc tandis que les carcinomes épidermoïdes occupent le dos des mains.

7. Diminution des défenses immunitaires

Les défenses immunitaires cutanées sont altérées pour de faibles doses UVB et UVA. Les UVB diminuent le nombre de cellules de Langerhans et réduisent leur capacité de présentation des antigènes aux lymphocytes T. par ailleurs, l'exposition aux UV induit la libération de différentes cytokines (IL-10, TNF- α , prostaglandines...) intervenant dans la photo-immunosuppression. Cette dépression est réversible et sa restauration nécessite 3 semaines environ.

8. Vieillissement

Les UVA s'introduisent dans le tissu conjonctif dermique et modifient son élasticité. Les UVB y contribuent de façon moins importante. Les manifestations d'un vieillissement cutané ne sont visibles que 10 à 20 ans après l'exposition et se manifestent par des rides, une sécheresse cutanée, des télangiectasies et des troubles de la pigmentation au niveau des zones les plus exposées (visage, mains, avants bras). Ces taches hyper et/ou hypopigmentées sont dues à un dérèglement dans la production et la répartition de la mélanine à la surface de l'épiderme.

9. Production de vitamine D

Après exposition aux UVB ou un apport alimentaire, elle est nécessaire à la fixation du calcium sur les os. Lors de l'exposition solaire, l'irradiation de la peau par les rayonnements UVB provoque la photolyse d'un constituant des membranes cellulaires, le 7-déhydrocholestérol (provitamine D3) et le transforme en cholécalciférol. Le cholécalciférol est ensuite hydrolysé par le foie et les reins en vitamine D active. L'exposition des seules zones habituellement découvertes 10 à 15 minutes, 2 à 3 fois par semaine l'été, suffit à assurer les besoins en vitamine D.

10. Atteinte oculaire

Il y a actuellement dans le monde quelque 16 millions de personnes aveugles à la suite de cataractes et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que, pour 20 % d'entre eux, la pathologie résulte d'une exposition aux UV. [13]

Le soleil exerce donc des effets à court terme et à long terme sur la peau (tableau 2) par le biais des UVA et des UVB.

Tableau 2 : Effets des UV sur la peau à court et long terme

Effets à court terme des UV	
Production de vitamine D	UVB
Pigmentation immédiate	UVA à faible dose
Pigmentation adaptative	UVB et UVA à forte dose
Erythème actinique	UVB et UVA à forte dose
Epaississement de l'épiderme	UVB
Photogénotoxicité	UVA et UVB
Diminution des défenses immunitaires	UVB à faible dose et UVA à faible dose
Effets à long terme des UV	
Photocarcinogénèse	UVA et UVB
Vieillesse cutané	UVA et UVB
Cataracte	UVA et UVB

IV. La photodermatose

La photodermatose est une dermatose où il existe une sensibilité exagérée et anormale à la lumière solaire, appelé photosensibilité. Ce terme est à différencier de celui de photosensibilisation ou ensemble des phénomènes pathologiques liés à la rencontre au niveau cutané d'une substance photosensibilisante et d'une longueur d'onde efficace. [17]

V. La photosensibilisation

1. Généralités

Une photosensibilisation correspond à l'interaction entre une longueur d'onde efficace et une substance photosensibilisante (chromophore), laquelle après absorption du rayonnement lumineux va se trouver activée. La peau étant naturellement exposée aux rayons du soleil, elle est le siège le plus fréquent des réactions de photosensibilisation. La substance photosensibilisante peut provenir d'un trouble métabolique responsable d'une photosensibilisation endogène ou d'une substance introduite dans l'organisme, par voie systémique ou de contact, entraînant une photosensibilisation exogène. Les photosensibilisations systémiques sont essentiellement dues à des médicaments administrés *per os* ou injectés et, accessoirement, à des aliments. Les photosensibilisations de contact sont dues à des médicaments sous forme de topiques, à des cosmétiques ou à des plantes.

Des réactions cutanées médicamenteuses sont observées chez 2 à 3% des patients hospitalisés, dont la plupart prennent de nombreux médicaments. Il est donc nécessaire d'avoir la connaissance de ceux responsables de tels effets indésirables. [18]

Ils peuvent être pris pendant des semaines ou même des années sans avoir entraîné d'effet indésirable cutané. Mais après sensibilisation, une réaction peut se manifester dans les 24 à 48 heures voire même dans les quelques minutes suivant l'exposition aux UV.

De plus, des médicaments chimiquement voisins peuvent interagir chez un patient sensibilisé à un médicament, causant une réaction croisée.

La prise en charge thérapeutique d'un tel effet indésirable se déroule en trois phases. En premier lieu, il faut s'assurer qu'il s'agit bien d'une photosensibilisation exogène. Puis, identifier la substance responsable de la réaction et enfin en faire l'éviction.

Il existe deux principaux types de photosensibilité :

- La photoallergie
- La phototoxicité

2. Photoallergie

La photoallergie est une réaction photo-immunologique qui fait intervenir, comme dans l'eczéma de contact, le système immunitaire du patient. C'est une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire qui nécessite au préalable une sensibilisation par un premier contact avec la substance photosensibilisante [19]. L'activation lumineuse du photosensibilisant permet sa liaison à des protéines ou à l'albumine pour former un composé immunologiquement actif appelé photoantigène. [20]

Deux hypothèses actuelles retiennent deux mécanismes de formation du photoantigène (figure 4). Dans le premier mécanisme, l'absorption des rayons UV (le plus souvent UVA) par l'agent photosensibilisant conduit à la formation de photoproduits stables. L'un de ces photoproduits sert alors d'haptène et peut se lier avec une protéine tissulaire, ce qui le rend antigénique.

Dans le deuxième mécanisme, la drogue après absorption lumineuse passe dans un état excité, instable. Lorsque la molécule retourne à son état fondamental, de l'énergie est libérée, facilitant sa conjugaison avec une protéine porteuse comme l'albumine. Un antigène complet est ainsi formé.

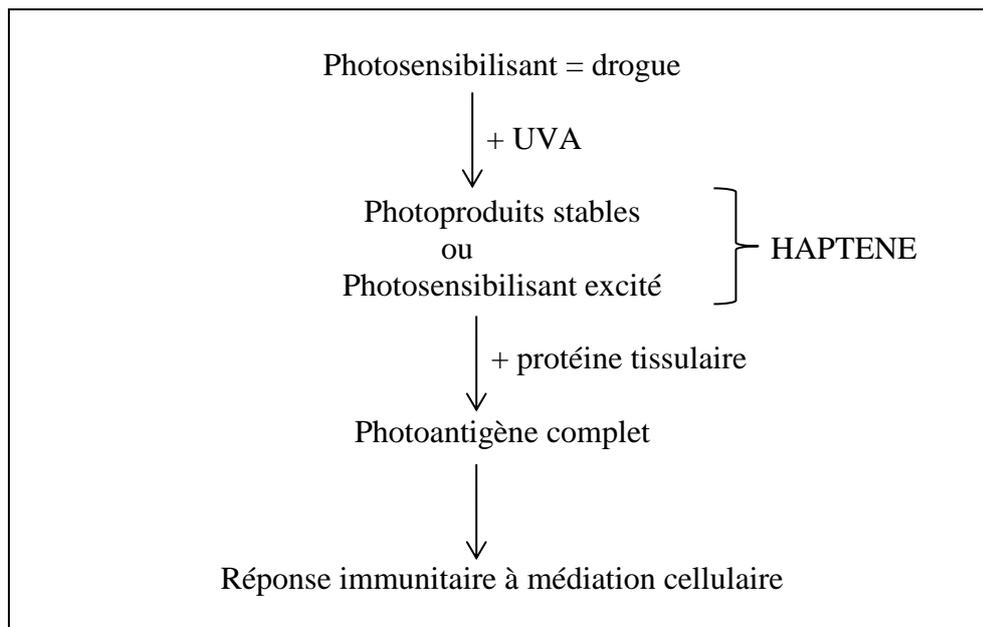


Figure 4 : Mécanisme de formation du photoantigène [19]

La photoallergie se manifeste soit comme un coup de soleil soit comme une réaction allergique classique eczématiforme. Les parties du corps exposés ainsi que les zones non exposées aux UV peuvent être atteintes. Cette réaction est plus rarement observée dans la mesure où elle ne survient que chez certains sujets prédisposés. La guérison est lente, jusqu'à 2 à 3 semaines, et nécessite parfois un traitement symptomatique par des corticoïdes locaux associés ou non à des antihistaminiques par voie orale. Dans certains cas, les symptômes peuvent réapparaître suite à une exposition minimale aux UV même si le médicament responsable a été arrêté, du fait de la persistance du photo-antigène dans la peau. [21]

Si l'éruption persiste plusieurs mois mais moins d'un an après l'arrêt, il s'agit d'une réaction transitoire à la lumière. Les termes de photoallergie rémanente ou dermatite actinique chronique (DAC) sont employés si la réaction dure au-delà d'un an après l'arrêt du médicament. La DAC (photo 1) correspond à la forme la plus sévère de photosensibilité, cependant elle reste très rare. [21]



Photo 1 : DAC [11]

3. Phototoxicité

La phototoxicité est une réaction photochimique qui aboutit à la formation de photo-produits toxiques pour les cellules environnantes. Elle est systématique pour une dose donnée et se manifeste soit comme des coups de soleil soit par un érythème intense avec décollements bulleux dans les heures voire même les minutes qui suivent l'exposition aux UV. L'évolution est rapide, environ 8 à 10 jours, et peut laisser des séquelles pigmentées, notamment avec les parfums ou les plantes. La phototoxicité ne concerne que les parties du corps découvertes car c'est une réaction qui a lieu dans la peau sous l'influence des UV. De ce fait elle pourra être observée chez un grand nombre d'individus.

De nombreux médicaments sont connus comme étant photosensibilisants avec un mécanisme le plus souvent phototoxique [24].

Lors d'un ensoleillement minime, une réaction cutanée de type coup de soleil doit toujours faire penser à une réaction de phototoxicité. Même si le diagnostic n'en n'est pas toujours évident, le professionnel de santé a à sa disposition des outils permettant d'y parvenir (tableau 3).

Tableau 3 : Principales différences entre phototoxicité et photoallergie

Phototoxicité	Photoallergie
Coup de soleil intense, douleurs, brûlures, pigmentation	Eczéma aigu, éruption lichénoïde sous forme de papules
Zones exposées au soleil	Zones exposées et non exposées au soleil
Limites nettes des lésions	Extension à distance des lésions
Dose dépendante de la lumière	Pas dose dépendante de la lumière
Tous les individus	Petit nombre de patients
Apparition dès la 1 ^{ère} exposition, le plus souvent en quelques minutes à quelques heures	Délai de sensibilisation
Guérison à l'arrêt du produit photosensibilisant	Photosensibilisation parfois rémanente
Photopatches-tests +	Photopatches-tests +++
 <p>[11]</p>	 <p>[31]</p>

VI. Diagnostic d'une photosensibilisation

1. Interrogatoire

L'interrogatoire va permettre d'établir un diagnostic étiologique. Il est mené de façon à rechercher l'usage éventuel d'une substance photosensibilisante. Si le diagnostic final revient au médecin, le pharmacien d'officine peut être confronté au comptoir à des personnes atteintes sans le savoir de photosensibilisation. Le pharmacien peut alors mener un interrogatoire afin de conseiller et d'orienter les patients vers des structures de soins adaptées si nécessaire.

Il doit renseigner sur :

- l'âge du début de la réaction
- l'aspect de l'éruption (monomorphe ou polymorphe)
- la topographie des lésions (visage, jambes, décolleté, avant-bras, dos des mains)
- le caractère familial ou non de l'affection
- la situation précise du déclenchement
- le délai d'apparition de l'éruption après la fin des expositions
- la notion de récurrence
- l'évolution lors de la répétition des expositions au cours des années
- la prise de médicaments, cosmétiques, crème...

2. Examen clinique

Il est parfois difficile à établir quand les patients ne consultent pas dès l'apparition des éruptions ou lorsqu'ils consultent en dehors des poussées.

3. Exploration photobiologique [22] [23]

L'exploration photobiologique, réalisée *a posteriori* de l'épisode aigu, est essentiel pour établir un diagnostic. Son apport est irremplaçable.

Elle exige l'utilisation d'un simulateur solaire, le plus utilisé étant le Dermolum-Müller. Ce simulateur est équipé d'une lampe à arc de xénon et d'une lampe UVA émettant un rayonnement proche de celui du soleil. Il est aussi doté d'un filtre qui arrête les UVC et les IR.

L'exploration photobiologique comprend deux types de tests :

- Avec la lumière seule :

- détermination de la Dose Erythémateuse Minimale (DEM) pour quantifier la sensibilité aux UV
- réalisation d'un phototest pour recréer des lésions sur une zone non atteinte. Ces tests sont réalisés en polychromatique (UVA + UVB) et en UVA seuls

- Avec la lumière et l'allergène suspecté :

- réalisation d'un photopatch-test (PPT) qui utilise la batterie standard de la Société Française de Photodermatologie (annexe 1) qui comporte 32 allergènes appartenant aux cosmétiques, médicaments, filtres solaires, antiseptiques... Ce test associe, le contact de la peau pendant 24 heures avec les photoallergènes suspectés, et une irradiation par UVA et UVB

3.1. La DEM ou test de Saidman

Le test de Saidman consiste à calculer les doses érythémateuses minimales en UVB (DEMB) et UVA (DEMA), c'est à dire la plus petite dose lumineuse capable de provoquer un érythème visible sur toute la surface d'irradiation et ceci 24 heures après l'irradiation. Cela permet de mesurer la sensibilité actinique de l'individu en fonction de son phototype. Plus l'affection est grave plus la DEM baisse

a) Déroulement

A J1, le dos non bronzé est exposé à des doses graduellement croissantes d'UV en spectre total et en UVA.

La lecture s'effectue à J2, la DEM est la plus petite dose donnant un érythème net, occupant toute la surface exposée.

Les résultats fluctuent pour la DEM en polychromatique de 1 à 3 j/cm² selon le phototype. Une DEM inférieure à 1 j/cm² est considéré pathologique. La DEM en UVA est anormalement basse en dessous de 30 j/cm². Lors d'une réaction de phototoxicité, la DEM diminue, puis revient à la normale en une à deux semaines. Il est à noter que la DEM est effondrée en cas de dermatite actinique chronique.

L'intérêt fondamental de la DEM est de fixer une valeur objective définissant la sensibilité du sujet, utilisable pour l'évolution des explorations biologiques.

3.2. Le photopatch-test [25]

Il permet d'étudier les réactions de type eczéma qui sont déclenchées par l'exposition aux UV et suite à la prise d'une molécule (médicament ou autre). Ce test est donc très utilisé dans les cas de photosensibilisation médicamenteuse et plus particulièrement les photoallergies.

La molécule de départ n'est pas sensibilisante. C'est le photométabolite qui est formé grâce aux UV qui peut l'être, à condition que le patient y soit sensibilisé. Les mécanismes immunologiques en cause dans l'allergie aux photométabolites sont une hypersensibilité cellulaire retardée. Pour reproduire ce mécanisme, des photopatch-tests sont réalisés. La technique consiste à poser dans le dos, sous un matériel adéquat, les allergènes à tester.

a) Déroulement

A J1, les batteries sont appliquées en trois exemplaires dans le haut du dos : une sert de témoin non irradié, une est exposée aux UVA à une dose de 5 j/cm², la dernière est exposée aux UVB à une dose équivalente à 0,75 DEM, cela afin d'éviter qu'un érythème solaire ne vienne perturber la lecture des tests. Les batteries sont laissées 24 heures sur la peau sans aucune irradiation afin d'obtenir une concentration cutanée adéquate. Du fait de la nécessité d'appliquer la batterie en trois exemplaires, il est indispensable de cibler au préalable les allergènes suspectés. D'autres allergènes n'appartenant pas à la liste de la batterie standard comme des cosmétiques et des crèmes solaires utilisés par le patient peuvent être ajoutés. La lecture se fait selon la cotation de l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG), avec une lecture comparative des trois batteries (tableau 4).

b) Résultats

Deux lectures sont possibles :

- Après 48 heures, une demi-heure après ablation des patchs
- Après 72 heures

De plus, une lecture tardive vers le 7^{ème} jour est recommandée ainsi qu'une lecture dans les minutes qui suivent l'exposition aux UV, car certains allergènes comme l'oxybenzone ou la prométhazine peuvent être responsables d'une urticaire de contact photodéclenchée.

Si les tests sont négatifs sur les trois batteries, c'est qu'il n'y a pas d'allergie de contact, ni de photosensibilisation.

Si le témoin est négatif et le test irradié en UVA et/ou UVB positif, c'est qu'il y a une photoallergie en UVA et/ou en UVB.

Si le témoin est positif et le test irradié nettement plus positif, c'est qu'il y a une allergie de contact avec photo-aggravation.

Si le témoin et le test irradié sont positifs de façon comparable, c'est qu'il y a une allergie de contact simple sans photo-aggravation.

Tableau 4 : Cotation ICDRG des tests

+ ?	Erythème simple : réaction douteuse
+	Erythème et œdème : réaction positive faible
++	Erythème, œdème, papules et vésicules : réaction positive forte
+++	Réaction positive très intense avec des bulles
-	Réaction négative
IR	Réaction d'irritation
NT	Non testé

En principe, une réaction phototoxique donne un érythème plus ou moins œdémateux type coup de soleil qui s'atténue avec le temps tandis qu'une réaction photoallergique se caractérise par l'apparition d'un eczéma vésiculeux qui peut persister dans le temps.

3.3. Le phototest

Il s'agit de la reproduction expérimentale des lésions, soit avec la lumière seule (lorsque l'origine est endogène), soit après ingestion d'un médicament systémique. On parle de phototest simple lorsque l'irradiation lumineuse est unique en UVA (13 J/cm²) ou de phototest itératif lorsque l'irradiation lumineuse est répétitive sur 3 jours successifs.

a) Déroulement

Le phototest itératif avec le simulateur solaire est réalisé selon le protocole suivant :

Irradiation d'une dose équivalente à 10 DEM à J1, J2 et J3 d'une surface équivalente à 20 à 25 cm².

La lecture se fait 24 heures après chaque irradiation (J2, J3, J4) puis à J8.

La lecture faite à J8 permet de différencier une phototoxicité simple (qui évolue vers la pigmentation ou la disparition) d'une photoallergie (qui évolue vers les croûtes ou la desquamation).

Chez un sujet normal, on obtient une réaction phototoxique simple, c'est-à-dire qu'il y a apparition d'un érythème qui s'atténue en quelques jours, accompagné d'une desquamation et d'une pigmentation. Dans ce cas le test est négatif.

Le test est dit positif s'il reproduit cliniquement les lésions spontanées du patient.

L'ensemble du protocole mis en place après une réaction de photosensibilisation est résumé dans un tableau synthétique (tableau 5).

Tableau 5 : Récapitulatif général du déroulement de l'exploration photobiologique

	Interrogatoire Examen clinique	DEM	Phototests	Photopatch tests
J1	oui	Irradiation et lecture immédiate	Irradiation	Application en 3 séries
J2		Lecture	Irradiation Lecture de J1	Irradiation Lecture immédiate
J3			Irradiation Lecture de J2	
J4			Lecture de J3	Lecture
J8 - J21			Lecture de J4	Lecture

VII. Lésions cutanées [26]

Avant d'aborder l'étude, il paraît nécessaire de faire un rappel sur les différents types d'affections cutanées. En effet, il existe un lexique verbal précis lorsqu'il s'agit de parler de lésions dermatologiques. Les lésions de photosensibilisations peuvent prendre de nombreux aspects et chaque terme employé dans la description des affections cutanées a son importance.

1. Les lésions élémentaires

Vésicule : élévation cutanée saillante de petite taille remplie d'un liquide citrin (herpes, bouton de fièvre)

Bulle : saillie hémisphérique tendue ou flasque remplie d'un liquide citrin ou séro hématisé. C'est une vésicule en plus gros (pemphigoïde bulleuse)

Papule : lésion en relief solide le plus souvent superficielle (urticaire)

Pustule : soulèvement dermo épidermique sur peau normale dont le contenu est trouble (acné, impétigo)

Nodule : lésion cutanée ou muqueuse bien délimitée, de forme sphérique et palpable. Les nodules sont soit superficiels (épiderme, derme) soit profonds (hypoderme)

2. Les lésions de surface

Squame : fragment de substance cornée s'éliminant de la surface de la peau.

Ulcération : processus caractérisé par une perte de substance de la peau ou d'une muqueuse

Excoriation : perte partielle de l'épiderme secondaire au grattage

Lichénification : épaissement de l'épiderme avec exagération des lignes normales de la peau, souvent conséquence du prurit.

Hyperkératose : épaissement localisé ou généralisé de la couche cornée.

3. Les changements de couleur

Macule : toute tache cutanée non saillante. Le plus souvent elle est rouge, petite ou grande, unique ou multiple. Elle peut être de sortes différentes : érythème, purpura, télangiectasie.

Erythème : rougeur diffuse non infiltrée disparaissant à la vitropression (coup de soleil, allergie) contrairement au purpura.

Exanthème : éruption érythémateuse généralisée à l'ensemble du corps.

Télangiectasie : dilatation permanente d'un petit vaisseau situé dans le derme formant une traînée linéaire mince très rouge disparaissant à la vitropression.

Rash : éruption cutanée transitoire ou fugitive.

4. Autres

Dress syndrome : éruption cutanée généralisée, une fièvre élevée, des troubles hématologiques (éosinophilie, lymphocytose) et pouvant présenter une atteinte viscérale (hépatite, néphrite, pneumonie, péricardite et myocardite).

Eczéma : lésion élémentaire la vésicule, qui précède l'érythème. Evolue vers croûtes. Prurit intense.

Pemphigoïde bulleuse : érythème + bulles.

Syndrome de Lyell : fièvre, dysphagie, sensations de brûlures oculaires. Des bulles et des décollements épidermiques surviennent dans les 1 à 2 jours. Une atteinte des muqueuses respiratoires, digestives, buccales et/ou vaginales est presque toujours associée.

Partie 2 : Etude des cas de photodermatoses médicamenteuses répertoriés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) du 1^{er} Janvier 2010 au 30 Juin 2012

I. Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective des cas de photosensibilisations médicamenteuses notifiés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) qui regroupe les déclarations d'effets indésirables médicamenteux enregistrées par les 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) en France du 1^{er} Janvier 2010 au 30 Juin 2012.

1. Sources de données

Les notifications de photosensibilisation proviennent de la BNPV qui regroupe les observations saisies par les professionnels de santé des différents CRPV après évaluation, imputation et validation.

Les notifications d'effets indésirables peuvent provenir :

- des professionnels de Santé (médecins, pharmaciens, sage-femme, chirurgien-dentiste) ;
- des centres antipoison ;
- des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ;
- des patients.

Elles sont rédigées sur des feuilles cerfa n°10011*03 (annexe 2) disponibles sur le site de l'ANSM. Les éléments clés de chaque notification sont ensuite enregistrés informatiquement sous forme de fiche résumée appelée « fiche dense » (annexe 3).

Pour rappel, tous les professionnels de Santé ont le devoir de déclarer au CRPV dont ils dépendent tout effet indésirable médicamenteux grave ou inattendu, mais aussi tout effet jugé pertinent de déclarer, dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique.

2. Critères de sélection

Les notifications ont été sélectionnées à partir des critères suivant :

- effets indésirables comportant le terme « photodermatose » ;
- date de notification comprise entre le 01/01/2010 et le 30/06/12.

En pharmacovigilance, l'imputabilité intrinsèque détermine le rôle joué par le médicament dans la réaction de photosensibilisation. Il existe cinq niveaux d'imputabilité intrinsèque :

- I₀ : exclue ;
- I₁ : douteuse ;
- I₂ : plausible ;

- I₃ : vraisemblable ;
- I₄ : très vraisemblable.

L'imputabilité intrinsèque est le résultat de la combinaison de deux paramètres, la chronologie et la sémiologie.

2.1. La chronologie

Les critères chronologiques renseignent sur la prise du médicament, l'arrêt et une éventuelle réadministration.

Les informations retenues sont donc :

- le délai entre la première prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable. Il est soit « très suggestif », « compatible » ou incompatible ».
- l'évolution de l'effet suite à l'arrêt du médicament. Elle est « suggestive », « non concluante » ou « non suggestive ».
- les conséquences d'une éventuelle réintroduction du médicament. La réadministration est « positive », « négative » ou « absente ».

La combinaison de ces informations conduit à un score d'imputabilité chronologique avec quatre niveaux :

- C₀ : incompatible ;
- C₁ : douteuse ;
- C₂ : plausible ;
- C₃ : vraisemblable.

2.2. La sémiologie

Elle renseigne sur les autres explications non médicamenteuses possibles et sur les examens complémentaires réalisés :

- sémiologie « évocatrice » du rôle du médicament ou non ;
- effet indésirable dû à une autre explication non médicamenteuse, elle sera donc « absente » ou « possible » ;
- examen complémentaire spécifique et fiable « positif », « négatif » ou « non réalisé ».

Dans les réactions de photosensibilité, les photopatch-tests sont les examens spécifiques et fiables.

La combinaison de ces informations conduit à un score sémiologique à trois niveaux :

- S₁ : douteuse ;
- S₂ : plausible ;
- S₃ : vraisemblable.

Une imputabilité notée C₁S₁ conduit à une imputabilité intrinsèque douteuse, c'est-à-dire jugée non significative du rôle joué par le médicament dans l'effet indésirable notifié. De ce fait, sont exclus de l'étude, tous les cas dont l'imputabilité est scorée C₁S₁. Ceci permet de ne conserver que les médicaments avec une plus forte imputabilité et considérés comme suspects. Ont également été retirés de l'étude les cas trop peu informatifs ou illogiquement classés dans la catégorie « photodermatose ».

Par ailleurs, il peut y avoir plusieurs médicaments suspects pour un même cas et un même cas peut mentionner plusieurs effets indésirables.

3. Saisie des données

L'ensemble des données nécessaires à la bonne compréhension de cette étude ont été enregistrées sur informatique grâce au logiciel Excel[®] à savoir :

- le numéro national d'observation (2 lettres et 8 chiffres) ;
- l'âge des patients ;
- le sexe ;
- la gravité de l'effet indésirable ;
- le ou les médicaments imputés ;
- la classe médicamenteuse mise en cause selon la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) ;
- la voie d'administration ;
- l'imputabilité ;
- la date de saisie de l'effet indésirable ;
- la date de survenue de l'effet indésirable ;
- le délai de survenue ;
- la description du cas ;
- les antécédents d'allergie des patients ;
- les examens photobiologiques ;
- l'évolution des lésions cutanées (guérison sans séquelles, guérison avec séquelles, décès où l'EI a pu être contributif, décès en rapport avec l'EI, guérison en cours, sujet non encore rétabli, évolution inconnue).

3.1. La gravité

En pharmacovigilance, un effet indésirable est dit grave lorsqu'il entraîne soit :

- le décès ;
- la mise en jeu du pronostic vital ;
- une invalidité ou une incapacité significative ;
- une hospitalisation ;
- une anomalie ou une malformation congénitale (dans le cas d'un médicament pris par la mère pendant ou avant la grossesse).

Toutes les autres situations sont classées comme « non graves ».

3.2. La classification

Le système de classification ATC est utilisé pour diviser en différents groupes les médicaments selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent. C'est le *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de l'OMS qui le contrôle.

Dans ce système, les médicaments sont classés en groupes avec cinq niveaux différents :

1^{er} niveau : il est basé sur une lettre qui code le groupe anatomique (en tout, il y en a 14) :

- A : Système digestif et métabolisme ;
- B : Sang et organes hématopoïétiques ;
- C : Système cardio-vasculaire ;
- D : Dermatologie ;
- G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles ;
- H : Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines ;
- J : Anti-infectieux (usage systémique) ;
- L : Antinéoplasiques et agents immuno-modulants ;
- M : Système musculo-squelettique ;
- N : Système nerveux ;
- P : Produits antiparasitaires, insecticides et répellants ;
- Q : Médicaments à usage vétérinaire ;
- R : Système respiratoire ;
- S : Organes sensoriels ;
- V : Divers.

2^{ème} niveau : groupe thérapeutique principal (deux caractères numériques)

3^{ème} niveau : sous-groupe thérapeutique/pharmacologique (un caractère alphabétique)

4^{ème} niveau : sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique (un caractère alphabétique)

5^{ème} niveau : sous-groupe pour la substance chimique (deux caractères numériques)

Par simplicité, seuls les deux premiers niveaux sont utilisés au cours de l'étude.

II. Résultats

1. Profil général de l'étude

La méthode de sélection des dossiers permet de faire ressortir 468 lignes de médicaments imputés à des cas de photosensibilité pour un total de 367 notifications (il peut y avoir plusieurs médicaments suspects pour un seul dossier).

Sur les 468 lignes de médicaments enregistrés, 417 sont conservées pour l'étude ce qui représente 322 déclarations (annexe 4). Pour rappel, toutes les notifications dont l'imputabilité est scorée C₁S₁ sont exclues de l'étude ainsi que tous les dossiers trop succincts.

Sur les 322 déclarations enregistrées, la moyenne d'âge est de 50 ans (extrêmes 3-92, médiane 52 ans) et 11 âges sont inconnus.

57,45% des cas (soit 185) concernent des femmes, 42,24% (soit 136) concernent des hommes et pour 0,31% (soit 1 cas) le sexe du patient n'est pas renseigné. La répartition montre une petite prédominance féminine.

L'étude s'étend sur deux ans et demi (1^{er} Janvier 2010 au 30 Juin 2012). Le graphique suivant renseigne sur le nombre de déclarations recensé selon le mois de l'année de survenue de l'effet indésirable. Il a pour but de voir s'il existe un lien entre période de l'année et apparition d'une réaction de photosensibilisation.

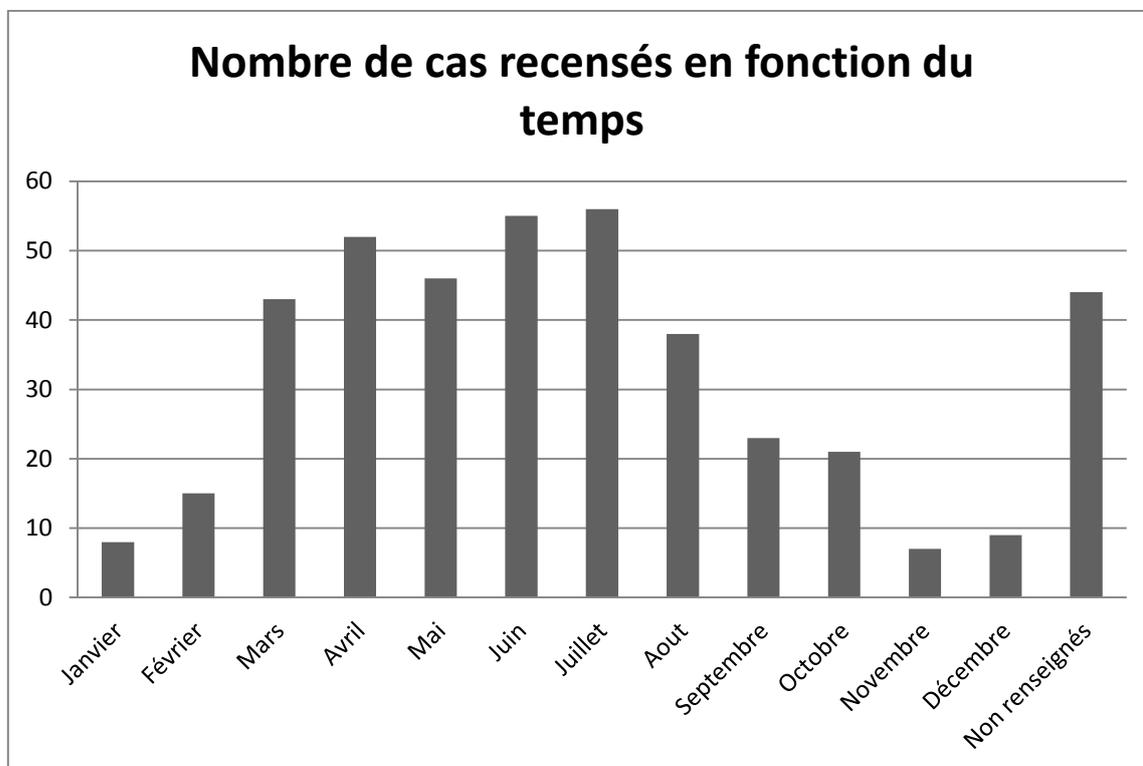


Figure 5 : Représentation graphique du nombre de cas selon les mois de l'année.

Les cas sont plus nombreux dans la période estivale et printanière, là où le soleil est le plus présent. Mais il est à noter que durant toute l'année, des cas sont notifiés. Le développement des voyages à l'étranger et les séjours au ski en sont sûrement l'explication.

Parmi les « non renseignés », figurent 10 déclarations dont ni le mois ni l'année de survenue ne sont indiqués et 34 déclarations où seulement l'année est renseignée.

Dans l'étude, il y a 92 notifications dont la date de 1^{ère} survenue d'affection cutanée est antérieure à 2010. C'est-à-dire qu'une atteinte cutanée a déjà été signalée dans le passé et que ces patients en sont victimes d'une nouvelle. Ces déclarations correspondent pour la plupart à des cas de rémanence. Ceux-ci sont dus à la réutilisation d'un produit photosensibilisant ou à des mécanismes de réactions croisées (qui seront abordées par la suite). Parmi ces 92 notifications, 71 concernent les AINS (principalement le kétoprofène et l'acide tiaprofénique), 10 pour les azolés (exclusivement le voriconazole), 3 pour les diurétiques et 3 pour les hypolipidémiants.

La période d'étude des réactions de photosensibilisation a été découpée en cinq semestres (tableau 6).

Tableau 6 : Nombre de déclarations de photosensibilisation en fonction du temps.

Périodes	Nombre de déclarations
1 ^{er} semestre 2010	40
2 ^{ème} semestre 2010	96
1 ^{er} semestre 2011	70
2 ^{ème} semestre 2011	73
1 ^{er} semestre 2012	43

Un pic du nombre cas est constaté lors du 2^{ème} semestre de l'année 2010.

Le tableau suivant met en évidence la proportion des cas impliquant le kétoprofène.

Tableau 7 : Nombre et proportion des cas de photosensibilisation sous kétoprofène déclarés entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 30 Juin 2012.

Période	Nombre de cas	%
1 ^{er} semestre 2010	27	67,5
2 ^{ème} semestre 2010	63	65,6
1 ^{er} semestre 2011	18	25,7
2 ^{ème} semestre 2011	19	26
1 ^{er} semestre 2012	12	27,9

Le nombre de notifications est plus élevé lors du 2^{ème} semestre 2010. Cela concorde avec les données du tableau 1. Il y a donc une importante augmentation des signalements de cas de photosensibilisation au kétoprofène due à la notoriété du problème durant cette période.

2. Profil clinique

2.1. Nature et topographie des lésions

Au vu du grand nombre de termes dermatologiques utilisé pour définir la nature des lésions observées, un regroupement a été effectué afin de différencier les lésions phototoxiques des lésions photoallergiques.

Ont ainsi été regroupées sous le terme de « phototoxicité », toutes les notifications faisant état des lésions suivantes : « éruption érythémateuse, éruption érythémateuse plus prurit, éruption cutanée plus prurit, éruption maculopapuleuse ». Les observations décrivant des éruptions limitées aux zones photoexposées, mais sans en préciser la nature avec l'un des termes ci-dessus, ont aussi été classées dans « phototoxicité ».

Les déclarations comportant les termes suivant : « eczéma, éruption bulleuse, eczéma bulleux, éruption vésiculeuse, érythème vésiculo-bulleux, eczéma vésiculo-bulleux, éruption érythémateuse vésiculo-bulleuse, éruption vésiculeuse plus prurit, érythème vésiculo-pustuleux plus prurit », ont été regroupées sous le terme « photoallergie ». Les observations décrivant des éruptions s'étendant aux zones non photoexposées, mais sans en préciser la nature avec l'un des termes ci-dessus, ont aussi été classées dans « photoallergie ».

Les observations utilisant d'autres termes inclassables dans ces deux groupes se retrouvent sous l'appellation « autres lésions » parmi lesquelles : « brûlure, photosensibilisation, urticaire, rougeur, chéilite, dermite chronique, inconnue... ».

Sur les 322 déclarations, 139 sont considérées comme étant des réactions de type phototoxique, 111 de type photoallergique et 72 ne sont pas classables.

2.2. Gravité

La gravité de chacune des 322 déclarations est retrouvée dans le graphique suivant (figure 6).

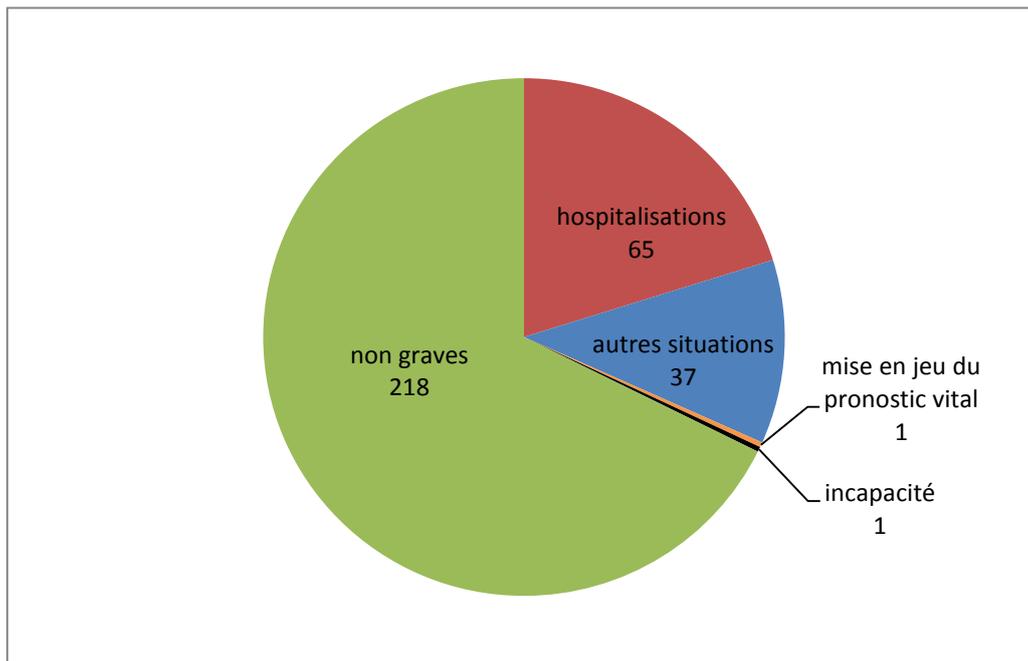


Figure 6 : Représentation graphique de la gravité des effets indésirables observés.

La seule déclaration où une mise en jeu du pronostic vital a été décrite est due à l'application d'une crème à base d'hydroquinone à visée dépigmentante sur une personne d'origine africaine. Cette crème a entraîné « une fasciite nécrosante du tiers antérieur de la jambe droite nécessitant une greffe cutanée ».

Concernant l'incapacité, il s'agit de l'apparition de lésions vésiculeuses et fissuraires au niveau des mains, de l'avant-bras et du bras droit, puis extension au visage avec un important œdème suite à l'application de Geldène[®] gel 0,5% chez une personne ayant déjà fait une réaction cutanée sous Voltarène[®] gel dans le passé.

2.3. Délai d'apparition

La majorité des lésions apparaît dans un délai inférieur à un mois après la première administration du ou des médicaments mis en cause (figure 7).

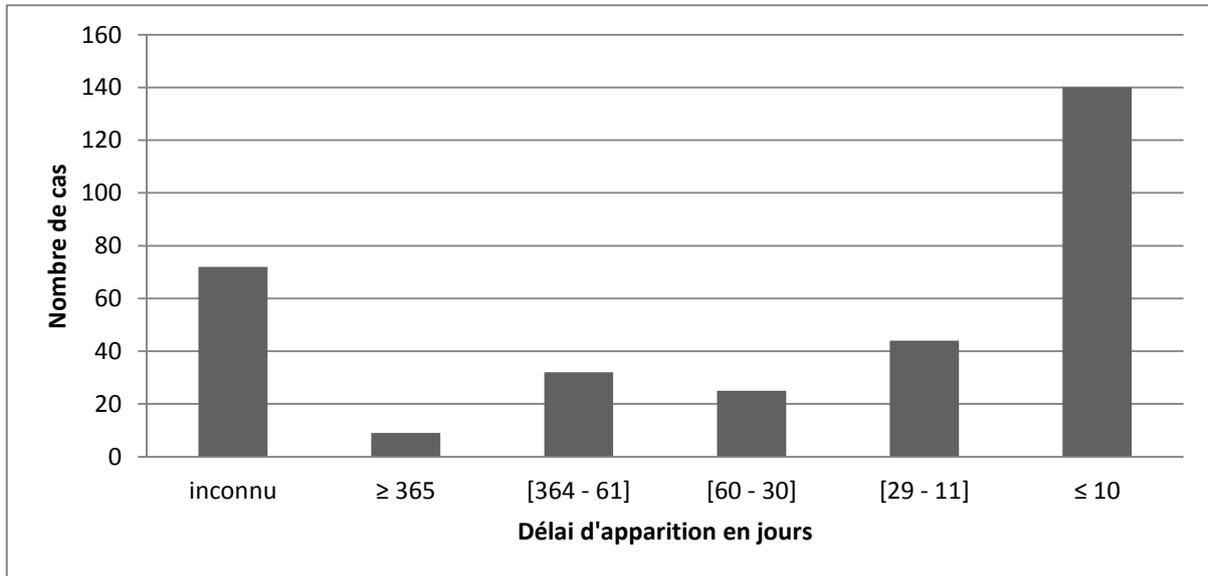


Figure 7 : Représentation graphique du nombre de cas en fonction du délai d'apparition.

Les délais supérieurs à 61 jours sont majoritairement des dossiers où figurent des phénomènes de rémanence.

Le constat est qu'une grande partie des accidents de photosensibilisation arrive dans les deux premiers mois de l'instauration du traitement, dont une majorité dans les dix premiers jours. Les médicaments entraînant une photosensibilisation apparaissant dans ce délai sont principalement les AINS, les quinolones et les fibrates.

82 cas sur les 108 cas de photoallergies (soit 76 %) apparaissent dans les 15 premiers jours. Les délais deviennent plus longs lorsqu'il s'agit de phototoxicité.

2.4. Evolution

La majorité des affections cutanées évolue vers une guérison sans séquelles soit directement après l'arrêt du traitement responsable de la photosensibilisation soit après mise en route d'un traitement symptomatique (figure 8).

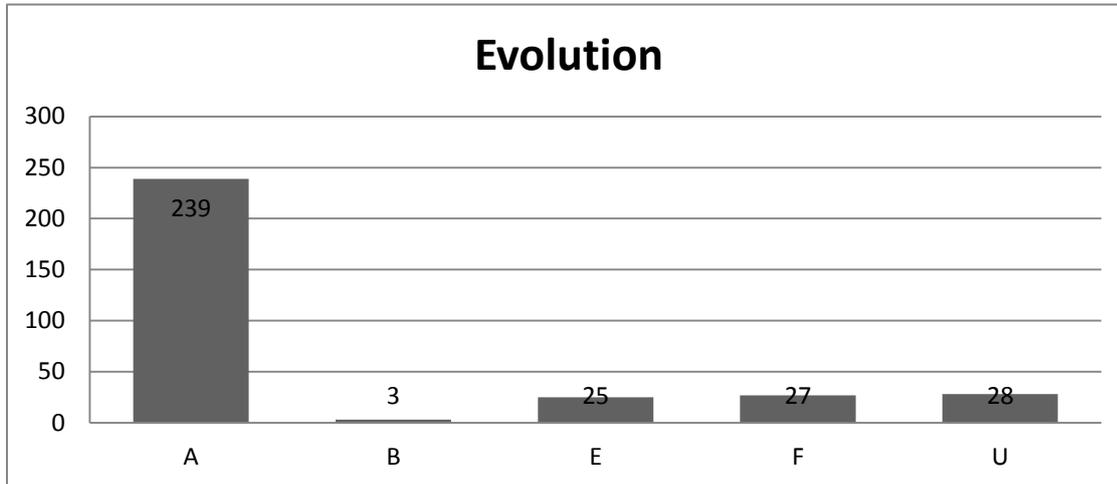


Figure 8 : Représentation graphique de l'évolution des réactions de photosensibilisation.

Légende :

- A : guérison sans séquelles
- B : guérison avec séquelles
- C : décès où l'EI a pu être contributif
- D : décès en rapport avec l'EI
- E : guérison en cours
- F : sujet non encore rétabli
- U : évolution inconnue

3. Profil médicamenteux

3.1. Revue globale

Cette étude permet de refaire sortir sept groupes de médicaments qui représentent près de 75% des 417 lignes de médicaments imputés (tableau 8). Pour faciliter les analyses, plusieurs familles sont parfois regroupées.

Tableau 8 : Top 7 des familles médicamenteuses les plus citées comme « suspect » au cours de l'étude.

Classes ATC médicamenteuses	Familles	Nombre de notifications	%
M01/M02	anti-inflammatoires, antirhumatismaux, topiques pour douleurs articulaire et musculaire	182	43,6
J01/J02	antibactériens et antimycosiques à usage systémique	59	14,2
C10	hypolipidémiants	23	5,5
C03	diurétiques	18	4,2
C01	médicaments en cardiologie	13	3,1
N06	psychoanaleptiques	11	2,6
N05	psycholeptiques	6	1,4

3.2. Voie d'administration

La répartition des voies d'administration se fait de la manière suivante :

- orale : 194 (60,25%) ;
- cutanée : 118 (36,65%) ;
- intra-veineuse : 6 (1,86%) ;
- sous-cutanée : 2 (0,62%) ;
- rectale : 1 (0,31%) ;
- inconnue : 1 (0,31%).

La voie cutanée n'est pas la plus représentée contrairement à ce que l'on pourrait s'attendre. Les affections cutanées sont souvent parmi les effets indésirables les plus fréquents d'un médicament donné quelle que soit sa voie d'administration.

3.3. Revue détaillée

Les données suivantes, regroupées sous forme de tableaux, permettent d'approfondir pour chacune des classes médicamenteuses, l'importance jouée par les différentes molécules dans les réactions de photosensibilisation ainsi que les types de lésions observés. Elles permettent aussi de mettre en parallèle les données officielles des résumés des caractéristiques du produit (RCP) et celles récoltées lors de l'étude.

➤ Classe M01/M02

182 notifications imputent les médicaments de cette famille, dont 138 dues à l'utilisation du kétoprofène (tableau 9).

Tableau 9 : Répartition des cas et imputabilité selon chaque molécule de la classe.

Classe ATC : M01/M02			
<i>Principe actif</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Imputabilité</i>	<i>Fréquence RCP</i>
Kétoprofène	138	vraisemblable à très vraisemblable	fréquent
Diclofénac	11	plausible	cas isolés
Acide tiaprofénique	13	plausible à vraisemblable	exceptionnelle
Ibuprofène	6	douteuse	aucune
Piroxicam	4	douteuse à plausible	connue
Naproxène	2	plausible	connue
Célécoxib	2	plausible	rare
Nimésulide	2	douteuse à vraisemblable	aucune
Bufexamac	1	très vraisemblable	aucune
Acide niflumique	1	plausible	aucune
Méloxiam	1	plausible	rare

Il y a donc 44 affections cutanées secondaires à l'utilisation d'autres médicaments entraînant principalement des eczémas, des éruptions vésiculeuses, des éruptions bulleuses ou vésiculo-bulleuses, caractéristiques des photoallergies.

Cependant, quelques lésions érythémateuses accompagnées de prurit sont retrouvées avec l'acide tiaprofénique, l'ibuprofène et le diclofénac, signes cliniques des phototoxicités.

Le mécanisme de photosensibilisation de cette classe semble donc être à la fois phototoxique et photoallergique.

Les délais d'apparition des lésions sont très souvent inférieurs à une semaine et l'évolution tend vers une guérison sans séquelles dans la majorité des cas.

Dans le cas du kétoprofène, eczémas et éruptions bulleuses sont les deux principales affections cutanées décrites caractéristiques des réactions photoallergiques. Dans 79 cas sur les 138 impliquant le kétoprofène, soit 57,25%, la réaction de photosensibilisation apparaît dans les dix premiers jours.

L'imputabilité intrinsèque de ces molécules est élevée. En effet, par 24 fois celle-ci est de I₄ et 38 fois I₃. Sur ces 24 notifications scorées I₄, 22 concernent le kétoprofène dont 20 pour la forme gel. L'imputabilité intrinsèque du kétoprofène est 18 fois I₁, 66 fois I₂ et 34 fois I₃, ce qui en fait le médicament le plus imputé au cours de l'étude.

➤ Classe J01/J02

58 notifications sont recensées, dont 33 pour le voriconazole. Sont abordées ici les azolés, les tétracyclines ainsi que les quinolones (tableau 10)

Tableau 10 : Répartition des cas et imputabilité selon chaque molécule de la classe.

Classe ATC : J01/J02			
<i>Principe actif</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Imputabilité</i>	<i>Fréquence RCP</i>
Voriconazole	33	douteuse à plausible	fréquent
Loméfloxacin	7	plausible à très vraisemblable	connue
Doxycycline	6	douteuse à plausible	connue
Lévofloxacine	4	douteuse à plausible	très rarement
Ciprofloxacine	3	douteuse à plausible	rare
Norfloxacine	2	douteuse	connue
Ofloxacine	1	douteuse	rare
Déméclocycline	1	plausible	rare
Acide pipémidique	1	plausible	connue

Les lésions observées avec le voriconazole sont essentiellement des éruptions érythémateuses et des brûlures donc des accidents de type phototoxique. Ils sont nombreux sous voriconazole mais l'imputabilité intrinsèque est souvent faible. En effet, sur les 33 cas, elle est seulement 2 fois à I₃, 10 fois à I₂ et 21 fois à I₁.

Les quinolones semblent avoir à la fois un mécanisme photoallergique et phototoxique puisque apparaissent d'un côté des éruptions bulleuses (une sous norfloxacine et une sous ofloxacine) et de l'autre des éruptions érythémateuses associées à des rougeurs ou brûlures (phototoxicité). Mais une nette prédominance pour le deuxième mécanisme est observée. Le délai d'apparition des lésions est inférieur à une semaine dans 12 cas sur 18 soit 67% des cas. L'évolution est toujours favorable après arrêt du médicament et mise en place d'un traitement symptomatique.

Les tétracyclines paraissent suivre le même mécanisme que les quinolones, avec les notifications de brûlures et d'éruptions érythémateuses. Néanmoins, les délais d'apparition des lésions sont plus longs (supérieurs à 15 jours). De ce fait, le score d'imputabilité ne dépasse pas I₂.

➤ Classe C03

Sont ici regroupés les diurétiques (tableau 11).

Tableau 11 : Répartition des cas et imputabilité selon chaque molécule de la classe.

Classe ATC : C03			
<i>Principe actif</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Imputabilité</i>	<i>Fréquence RCP</i>
Hydrochlorothiazide	12	douteuse à vraisemblable	peu fréquent
Furosémide	3	douteuse à plausible	exceptionnelle
Indapamide	2	douteuse à plausible	connue
Bumétanide	1	plausible	exceptionnelle

Le mécanisme de photosensibilisation de l'hydrochlorothiazide et de l'indapamide semble phototoxique car ne sont retrouvées que des éruptions érythémateuses et 1 seul cas d'eczéma (hydrochlorothiazide).

Au contraire, seuls des eczémas et une seule éruption maculopapuleuse (furosémide) sont observés avec le furosémide et le bumétamide, ce qui laisse penser à un mécanisme photoallergique.

Les délais d'apparition des lésions sont assez longs, puisque 13 des 16 réactions cutanées n'arrivent qu'après 30 jours de traitement. Ceux de l'indapamide sont inconnus. Cependant il

est à noter que ce délai est de 8 jours pour un cas mettant en cause le furosémide et de 2 jours pour le cas du bumétanide.

➤ Classe C01

13 cas concernent les antiarythmiques (tableau 12).

Tableau 12 : Répartition des cas et imputabilité selon chaque molécule de la classe.

Classe ATC : C01			
<i>Principe actif</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Imputabilité</i>	<i>Fréquence RCP</i>
Amiodarone	9	douteuse à plausible	très fréquemment
Dronédarone	4	douteuse à plausible	peu fréquent

Eruptions érythémateuses et brûlures sont les lésions observées sous antiarythmiques (phototoxicité). Leur délai d'apparition est long (supérieur à 100 jours). Le score d'imputabilité est toujours faible.

Le RCP de ces produits renseignent déjà sur le risque de photosensibilisation. Cependant des cas sont encore observés.

➤ Classe C10

23 déclarations ont été sélectionnées concernant les hypolipémiants (tableau 13).

Tableau 13 : Répartition des cas et imputabilité selon chaque molécule de la classe.

Classe ATC : C10			
<i>Principe actif</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Imputabilité</i>	<i>Fréquence RCP</i>
Fénofibrate	11	douteuse à vraisemblable	peu fréquent
Atorvastatine	6	douteuse à plausible	aucune
Simvastatine	3	douteuse	aucune
Rosuvastatine	2	douteuse à plausible	aucune
Bézafibrate	1	douteuse	exceptionnelle

Les affections cutanées sont de type phototoxique sous statines avec des érythèmes et des éruptions maculopapuleuses. Les délais d'apparition sont au minimum de 60 jours. Les scores d'imputabilité intrinsèques ne dépassent pas I₂.

Il est aussi noté un décalage entre la fréquence indiquée dans le RCP et les résultats observés avec les statines.

Sous fibrates, il est notifié deux eczémas, une éruption bulleuse et deux « photoallergie » (sans renseignement plus précis) caractéristiques d'une réaction photoallergique. Les autres lésions tendent vers une phototoxicité (éruption érythémateuse, maculopapuleuse, brûlure). Trois photopatch-tests ont été réalisés, ils sont tous positifs. Le délai d'apparition des lésions est inférieur à 15 jours dans 6 cas sur les 8 renseignés.

Comme pour les statines, les renseignements du RCP diffèrent avec les résultats de l'étude.

➤ Classe ATC N06

Cette classe regroupe tous les différents antidépresseurs (tableau 14).

Tableau 14 : Répartition des cas et imputabilité selon chaque molécule de la classe.

Classe ATC : N06			
<i>Principe actif</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Imputabilité</i>	<i>Fréquence RCP</i>
Escitalopram	3	douteuse à plausible	aucune
Duloxétine	3	douteuse	peu fréquent
Paroxétine	2	plausible	très rare
Venlafaxine	1	douteuse	peu fréquent
Miansérine	1	douteuse	aucune
Fluvoxamine	1	plausible	peu fréquent

Les molécules appartiennent à la classe des inhibiteurs spécifiques de de la recapture de la sérotonine, et aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Les lésions cutanées observées sont des érythèmes, des rougeurs et des brûlures, ce qui laisse penser à un mécanisme phototoxique. Dans 75 % des cas, le délai de survenue est supérieur à 30 jours. L'imputabilité intrinsèque est toujours faible. L'évolution est favorable après la mise en route d'un traitement symptomatique.

➤ Classe N05

6 notifications ressortent pour cette classe qui regroupe les phénothiazines (tableau 15).

Tableau 15 : Répartition des cas et imputabilité selon chaque molécule de la classe.

Classe ATC : N05			
<i>Principe actif</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Imputabilité</i>	<i>Fréquence RCP</i>
cyamémazine	2	douteuse à vraisemblable	rare
chlorproéthazine	2	douteuse à vraisemblable	connue
oxomémazine	1	douteuse	connue
alimémazine	1	vraisemblable	connue

Toutes les affections cutanées sauf une suivent un mécanisme phototoxique, à savoir l'apparition d'une éruption érythémateuse et de rougeurs. Un eczéma bulleux est notifié sous chlorproéthazine avec un photopatch-test positif. Les photosensibilisations sous phénothiazines sont connues mais les cas restent rares.

➤ Autres

Viennent ensuite les antiépileptiques (6 fois notifiés), les antidiabétiques oraux (6), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (4), les inhibiteurs calciques (4), les psoralènes (2)...

3.4. Tests de diagnostic

77 tests ont été réalisés (soit un peu moins d'une fois sur cinq), 76 photopatchs et 1 test épicutané. Ils sont tous positifs. Aucun résultat négatif n'est enregistré.

Parmi ces 76 photopatchs, 69 concernent les AINS, 4 pour les fibrates, 2 pour les phénothiazines, 1 pour les inhibiteurs calciques. Le seul test épicutané réalisé concerne une quinolone.

L'exploration photobiologique n'est donc pas systématique pour le diagnostic des photosensibilisations.

III. Discussion

1. Profil médicamenteux

1.1. Le kétoprofène [29] [30]

Le kétoprofène est un AINS dérivé de l'acide arylcarboxylique utilisé aussi bien par voie cutanée que par voie orale. En France, la première autorisation de mise sur le marché (AMM) du kétoprofène gel a été accordée en 1987 aux Laboratoires SPECIA pour la spécialité Profénid[®] gel dans les indications entorses et contusions. Profénid[®] est commercialisé depuis 1989. La spécialité Topfena[®] a été autorisée en 1992 et commercialisée en 1993 dans les mêmes indications.

Un autre gel de kétoprofène, Ketum[®] gel, a obtenu une AMM en France le 22 janvier 1991 (commercialisé en 1993).

Des génériques de ces trois spécialités ont par la suite été autorisés et commercialisés. Au total, 22 spécialités, toutes soumises à une prescription médicale, sont à base de kétoprofène gel.

Par une lettre adressée aux professionnels de santé le 18 Décembre 2009 faisant suite à la procédure nationale de réévaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de gels de kétoprofène, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) devenue aujourd'hui l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), décide de procéder à la suspension de l'AMM de toutes les spécialités de kétoprofène gel devant le nombre important d'effets indésirables observés (photo 2). Cette suspension prend effet le 12 janvier 2010 et s'accompagne d'un rappel de tous les lots disponibles sur le marché.



Photo 2 : photosensibilisation de contact sous kétoprofène gel [31]

La survenue de cas de photoallergie, bien connue, a fait l'objet d'une surveillance dès la commercialisation de la spécialité Ketum[®] gel. Deux enquêtes nationales de pharmacovigilance portant sur les effets indésirables cutanés de Ketum[®], avec élargissement aux spécialités Profenid[®] et Topfena[®], ont été réalisées entre 1993 et 2000.

La première (1^{er} Mars 1993 au 31 Août 1995) porte sur 337 cas. Elle a conduit à prendre des mesures pour limiter les affections cutanées en apportant un complément de mesures

préventives: « lavage des mains, pas de pansement occlusif, éviction solaire pendant le traitement et 15 jours après son arrêt ».

La deuxième enquête date de 2000 et porte sur 589 notifications (1^{er} Septembre 1996 au 31 Août 2000). Elle renseigne sur la persistance des réactions cutanées malgré les recommandations de la précédente enquête et sur les risques de réactions croisées avec certaines molécules.

Ces deux enquêtes ont conduit à des modifications du résumé des caractéristiques du produit, à l'ajout d'un pictogramme sur le conditionnement (figure 9) suite à l'avis de la commission d'AMM n° 315 du 8 mars 2001, ainsi qu'à l'envoi d'une lettre aux professionnels de santé (médecins généralistes, dermatologues, rhumatologues, kinésithérapeutes et pharmaciens) en 2003 pour les informer du risque de réactions cutanées graves lors de l'exposition au soleil, même voilé. Cela accompagne aussi un élargissement des contre-indications aux personnes ayant un « antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène ou à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, à un produit solaire ou au parfum ».



Figure 9 [32]

Mais le risque de survenue de réaction de photosensibilité, identifié depuis la première enquête, persiste. Les observations rapportées mettent en évidence le non-respect des recommandations. Selon les données de sécurité disponibles au moment de la réévaluation en 2009, 371 cas d'effets indésirables dont 62% étaient graves (en raison d'une hospitalisation ou d'un arrêt de travail) ont été rapportés de janvier 2001 à février 2009 chez des patients traités par kétoprofène gel. Parmi les effets indésirables graves, 44% sont des réactions de photoallergie [33]. Aucun décès n'a été signalé. Cette dernière étude permet d'identifier l'octocrylène comme produit susceptible de provoquer des réactions croisées avec le kétoprofène.

En dépit de toutes ces données d'effets indésirables, une décision du Conseil d'Etat, saisi par le laboratoire commercialisant Ketum[®] gel, a annulé le 7 Juillet 2010 la suspension de l'AMM des gels de kétoprofène pour défaut d'urgence [34]. Il est considéré que l'effet indésirable ne concerne qu'un faible nombre de patients au vue du nombre de gels de kétoprofène vendus chaque année.

Parallèlement, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) décidait de maintenir en Europe les médicaments topiques contenant du kétoprofène en renforçant l'information sur le risque de photosensibilité et en rendant leur prescription médicale obligatoire [33] (annexe 5). Le risque de photosensibilisation est d'ailleurs mentionné dans la partie « mises en garde et précautions particulières d'emploi » du RCP. La délivrance de ce produit doit maintenant s'accompagner de la remise d'une fiche d'information au patient (annexe 6).

Dans la continuité de cette décision et faisant suite à une incompréhension des professionnels de santé, un renforcement des déclarations de pharmacovigilance a été observé. Ceci explique la forte augmentation des cas notifiés durant le 2^{ème} semestre 2010. Mais ce nombre croissant de déclarations est ensuite retombé dans des valeurs plus habituelles (tableau 2).

Au final l'histoire du kétoprofène est parsemée d'enquêtes et de décisions de justice que l'on peut résumer ainsi :

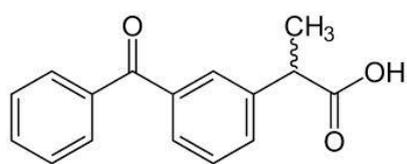
- 1987 : première AMM en France pour le kétoprofène
- 1993 : commercialisation de Ketum[®]
- 1996 : première enquête rapportant 337 cas d'effets indésirables cutanés
→ « lavage des mains, pas de pansement occlusif, éviction solaire pendant le traitement et 15 jours après son arrêt »
- 2000 : deuxième enquête rapportant 589 cas d'effets indésirables cutanés
→ élargissement des contre-indications aux personnes ayant un « antécédent d'allergie cutanée au kétoprofène ou à l'acide tiaprofénique, au fénofibrate, à un produit solaire ou au parfum »
→ ajout du pictogramme (photo 2)
→ lettre d'information aux professionnels de santé sur les risques d'effets indésirables cutanés
- 2009 : troisième enquête rapportant 371 cas
- 18 Décembre 2009 : suspension de l'AMM par l'Afssaps
- Janvier 2010 : annulation de la suspension de l'AMM par décision du Conseil d'Etat
- Juillet 2010 : maintien sur le marché des gels de kétoprofène sur décision de l'EMA
→ renforcement de l'information sur les risques de photosensibilisation
→ prescription médicale obligatoire

Depuis la décision de l'EMA en Juillet 2010, 112 cas de photosensibilisation ont été déclarés aux CRPV de France en deux ans soit une moyenne de 56 par an. Ce chiffre était de 46,6 avant le retrait des lots de gel de kétoprofène (371 cas en huit ans).

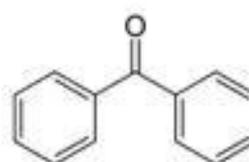
Malgré la demande du comité de la mise en place dans toute l'Europe d'un dispositif de minimisation des risques, avec notamment une prescription médicale obligatoire et un renforcement de l'information des prescripteurs, des pharmaciens et des patients sur le risque provoqué par une exposition au soleil même voilé, le constat est que le nombre de notifications ne baisse pas pour le kétoprofène gel. Pire, aucune solution ne semble envisagée pour les années à venir.

Deux enquêtes nationales menées par le CRPV de Nantes entre 1993 et 2000 en collaboration avec le GERDA (Groupe d'étude et de recherche en dermato-allergologie) montrent que la réaction de photosensibilisation prend le plus souvent la forme d'un eczéma vésiculo-bulleux, caractéristique des photoallergies. Cette réaction peut se généraliser à tout le corps et durer jusqu'à quatre semaines après l'arrêt du traitement [33]. Ces données confirment celles recueillies dans notre étude.

Le mécanisme conduisant à une photoallergie sous kétoprofène est connue. A la suite d'une absorption photonique, le kétoprofène subit une dégradation par décarboxylation, entraînant la formation de diphenylcétone ou benzophénone. La liaison de ce photoproduit avec des molécules biologiques conduit à former un haptène entraînant une réaction de type photoallergique. La structure similaire de certaines molécules avec la diphenylcétone explique l'origine des réactions croisées.

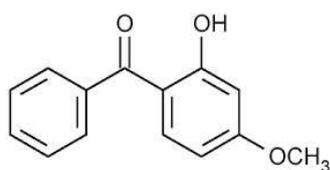


kétoprofène

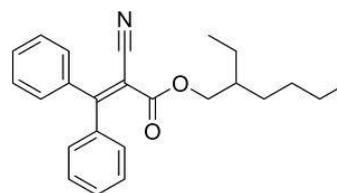


benzophénone

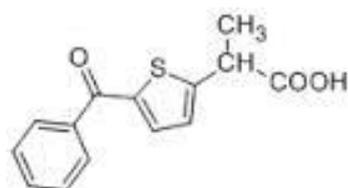
37 notifications sur les 138 impliquant le kétoprofène abordent la notion de réaction croisée en préconisant, comme conduite à tenir, de ne plus utiliser les molécules ayant une structure proche de celle de la benzophénone telles que l'acide tiaprofénique, les filtres solaires à base d'oxybenzone, d'octocrylène, le baume du Pérou et la fragrance mix. D'ailleurs, au vu des résultats, la fréquence des cas de photosensibilisation sous acide tiaprofénique jugée « exceptionnelle » dans le RCP mériterait d'être réévaluée au vue des résultats de l'étude même s'il ne s'agit que de cas de réactions croisées.



oxybenzone



octocrylène



acide tiaprofénique

Ces molécules sont fréquemment testées dans les examens photobiologiques chez les patients victimes de photoallergie au kétoprofène. Mais dans l'étude, sur les 138 cas, seulement 62 photopatch-tests ont été réalisés ce qui montre que leur utilisation n'est pas systématique. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'examen doit être entre autre réalisé par un spécialiste avec du matériel spécifique (pas disponible dans toutes les villes) et effectué quelques temps après l'épisode aigu pendant plusieurs jours à l'hôpital (il arrive que les patients ne veulent pas ou ne peuvent pas venir).

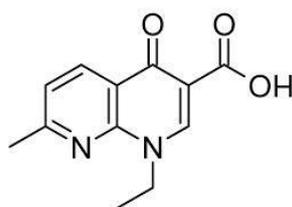
L'octocrylène est un ester de la famille des cinamates qui est retrouvé depuis 1995 dans les produits de protection solaire pour son pouvoir photoprotecteur. La partie acrylate offre une protection contre les UVB et UVA courts tandis que la partie alcool gras donne un pouvoir émoullient et une résistance à l'eau [35]. Il est aussi appelé Eusolex OCR[®], Parsol 340[®], Escalol[®]. Il est de moins en moins utilisé dans les PPS et les produits cosmétiques du fait des allergies qu'il peut entraîner. Une étude réalisée en 2008 montre 12 cas d'eczéma imputés à l'octocrylène, confirmés par des photopatch-tests. Sur ces 12 cas, 9 sont des patients avec un antécédent d'allergie au kétoprofène [36]. Une autre publication de 2008 informe que sur 8 patients développant une réaction au kétoprofène, 6 présentent une allergie à l'octocrylène [37]. Le pouvoir allergisant de l'octocrylène n'est donc plus à démontrer surtout pour son implication dans les réactions croisées avec le kétoprofène.

C'est aussi ce qu'une étude récente a voulu montrer. Le CRPV de Nantes a recueillie 148 cas de photoallergies au kétoprofène entre 1994 et 2010. Dans 43 % des cas seulement, des explorations photobiologiques ont été réalisées. Ceci a permis de mettre en évidence une réaction croisée avec l'octocrylène dans 7 cas sur les 11 testés. [38]

Au final, il y a peu d'examens photobiologiques qui utilisent l'octocrylène, peut-être parce que cette molécule n'a été intégrée que récemment à la batterie standard et qu'elle n'est pas encore très connue. Il est donc indispensable d'être vigilant dans la délivrance de PPS chez des personnes ayant des antécédents de réactions cutanées sous kétoprofène afin de privilégier les formes sans octocrylène.

1.2. Les quinolones

L'acide nalidixique, utilisée dans les années 60 dans les infections urinaires, est la première des quinolones. Peu après son introduction, elle a entraîné des réactions de photosensibilisation d'aspect phototoxique.



acide nalidixique

Les fluoroquinolones sont apparues en 1978 par la découverte de la norfloxacine, se caractérisant par la substitution par un atome de fluor en position 6 (figure 10).

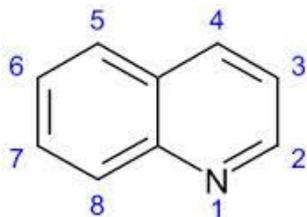
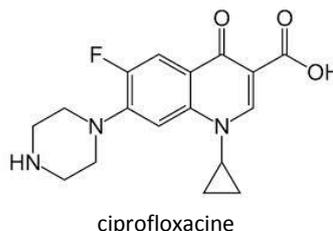
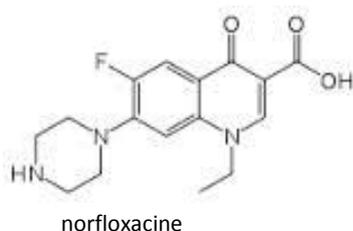


Figure 10 : structure générale des quinolones

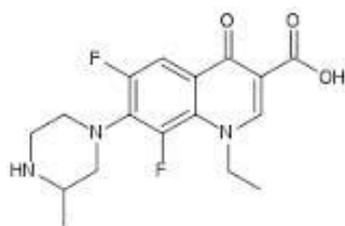
Les fluoroquinolones sont intéressantes par leur large spectre d'action antibactérien, mais leur pouvoir photosensibilisant est l'un de leurs effets indésirables le plus important. Il existe plusieurs générations de quinolones, les quinolones de 1^{ère} génération et les quinolones de 2^{ème} génération ou fluoroquinolones. Les agents de la 3^{ème} génération, possèdent un spectre englobant les bactéries Gram positives, Gram négatives ainsi que les bactéries atypiques. [39] [40]



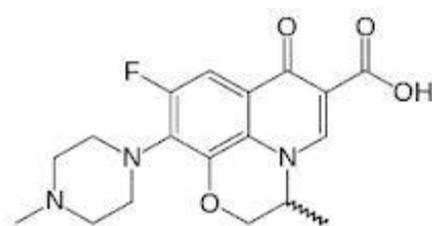
Le risque de réaction de photosensibilisation est bien connu pour cette famille d'antibiotique, il s'agit d'un effet de classe. La fréquence d'apparition de troubles cutanés serait de 0,5 % à 2 % [39]. Le mécanisme est principalement de type phototoxique (lié à la production d'espèces réactives de l'oxygène), conduisant à l'apparition d'érythèmes et de brûlures du 2^{ème} voire du 3^{ème} degré pour les composés bifluorés au niveau des zones photoexposées (dos des mains, avant-bras, jambes). En effet, le risque est différent selon les molécules considérées. Il existe un lien entre la structure des fluoroquinolones et l'importance de l'effet indésirable. La présence d'un atome de fluor en position 8 augmente sensiblement la phototoxicité. Il en est de même pour toutes molécules de cette famille possédant un halogène en position 8. En terme de phototoxicité, un classement croissant des fluoroquinolones peut être établi : O-CH₃ < C-H < N < C-Cl < C-F [41] [42].

Ce qui revient à classer les molécules comme ceci : ofloxacine, lévofloxacine < norfloxacine, ciprofloxacine < loméfloxacine.

Mais le risque est également lié à la demi-vie et à la biodisponibilité des molécules. Le temps de demi-vie de la loméfloxacine est d'environ 8 heures alors que celui de l'ofloxacine est de 4 heures. En additionnant les critères structure et temps de demi-vie, il n'est donc pas surprenant que, dans l'étude, la loméfloxacine soit la quinolone la plus de fois notifiée et ce avec une imputabilité élevée, tandis que l'ofloxacine n'est citée qu'une seule fois.



loméfloxacine



ofloxacine

Le nombre de cas de photosensibilisation sous lévofloxacin apparaît curieux. En effet cette molécule n'est que l'énantiomère S de l'ofloxacin mais elle se retrouve impliquée dans 4 cas (ce qui reste néanmoins rare). Une étude randomisée a tenté d'évaluer le potentiel photosensibilisant de la lévofloxacin. Il en ressort que sur 30 patients sains traités par lévofloxacin (500 mg par jour pendant 5 jours), aucune réaction cutanée n'apparaît après exposition aux UVB. Une réaction positive, mais de faible intensité, est retrouvée chez 10 de ces patients après exposition aux UVA et chez 3 des 6 patients ayant ingéré le placebo. L'étude conclue donc que la lévofloxacin exerce un faible pouvoir photosensibilisant [43]. La différence observée entre l'ofloxacin et la lévofloxacin n'est peut être due qu'au fait que cette dernière est plus prescrite par les médecins.

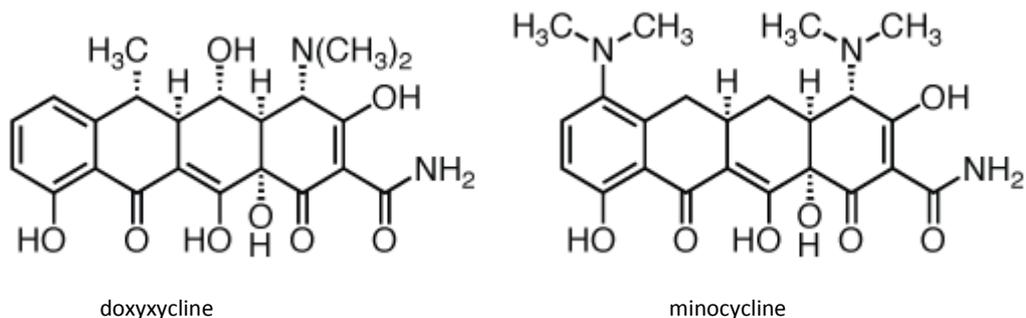
Le délai de survenue étant très rapide (en moyenne moins de 10 jours dans l'étude), il est important de mettre en garde les patients dès la prescription, puis au moment de la délivrance, afin qu'ils soient vigilants à l'apparition de rougeurs ou de plaques sur la peau. Le facteur déclenchant étant le soleil, l'éviction de toute exposition reste le meilleur moyen de prévention pour lutter contre les photosensibilisations aux quinolones. Enfin les données bibliographiques ainsi que les résultats de l'étude indiquent que la loméfloxacin est une fluoroquinolone à fort risque photosensibilisant. Un switch de cette molécule par une autre est recommandé lorsque cela est possible.

1.3. Les tétracyclines

Au même titre que les quinolones, les tétracyclines sont des molécules reconnues pour le pouvoir photosensibilisant. Elles sont principalement retrouvées dans les prescriptions contre l'acné et dans le traitement préventif du paludisme, donc le plus souvent chez une population jeune qui passe ou va passer du temps en extérieur, exposée aux rayons du soleil. Sur les 6 cas étudiés, 4 touchent des personnes de moins de 30 ans. Ces prescriptions de cycline sont en plus souvent associées à des topiques (dans le cadre de l'acné) également photosensibilisants.

Le mécanisme phototoxique retrouvé dans l'étude (érythème, brûlures) rejoint les données bibliographiques. Il est aussi noté que la doxycycline est la molécule au pouvoir photosensibilisant le plus fort dans cette famille, cela explique la répartition des cas dans l'étude (6 déclarations pour la doxycycline, 1 pour la déméclocycline et aucune déclaration pour les autres molécules de la famille).

L'activité phototoxique de la doxycycline est liée à un de ses photoproduits : la lumidoxycycline.



L'importance des réactions de photosensibilisation aux cyclines est également dépendante des concentrations sériques et surtout intra-tissulaires de la molécule, donc elle varie selon la dose administrée. Les patients traités avec une dose de 200 mg par jour de doxycycline présentent plus de réactions cutanées par photosensibilisation que ceux traités à un dosage de 50 mg par jour où aucun cas n'est rapporté.

En période estivale, il semble donc plus prudent de privilégier des molécules dont le pouvoir photosensibilisant n'est pas prouvé ou de diminuer les dosages. Cependant, si l'administration du traitement habituel est incontournable, la délivrance devra s'accompagner d'un message de prévention ainsi que la remise d'une fiche conseil sur les moyens de photoprotection possibles. Dans la pratique, de nombreux médecins préfèrent ne pas interrompre les traitements mais plutôt de les adapter. Ils préconisent par exemple de diminuer les doses de doxycycline à 50 mg par jour avec une prise le soir, de façon à minimiser les concentrations sanguines et tissulaires du lendemain. [44]

1.4. Les statines

Les statines sont des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase responsable de la transformation hépatique intracellulaire de HMG-CoA en mévalonate, précurseur du cholestérol. [45]

Les atteintes musculaires, digestives et hépatiques sont les principaux effets indésirables connus de cette classe médicamenteuse. Cependant, il est retrouvé plusieurs cas de photosensibilisations dans la littérature sous rosuvastatine [46] [47]. Dans le premier, une phototoxicité est mise en évidence, 3 ans après l'instauration du traitement, avec apparition d'un érythème bien limité aux zones photoexposées (dans le cas présent, il s'agit d'une séance de photothérapie en cabine UVB à spectre large réalisée 3 jours auparavant pour traiter un psoriasis). Il est rapporté un abaissement de la DEM mais les photopatch-tests réalisés sont négatifs. Le rayonnement solaire reçu est fortement diminué dans les UVB ce qui pourrait expliquer pourquoi ce patient n'avait jamais fait de réaction sous rosuvastatine depuis 3 ans. Dans le deuxième cas, une photoallergie est diagnostiquée suite à l'apparition d'un eczéma évolutif sur les zones non photoexposées 3 jours après l'instauration du traitement. De nouveau la DEM s'est retrouvée abaissée avec des photopatch-tests négatifs. Les 2 cas notifiés lors de l'étude sont eux caractéristiques d'une réaction phototoxique avec brûlures, érythèmes et phlyctènes limitées aux zones exposées au soleil. Il n'est pas mentionné dans les observations la réalisation d'examen photobiologique pour confirmer le rôle joué par la

rosuvastatine. L'absence de résultats positifs aux examens photobiologiques ne permet pas de conclure de conclure qu'il s'agit de réaction de photosensibilisation.

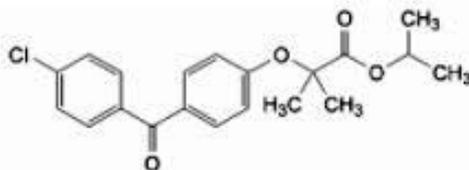
Le cas de la simvastatine est un peu différent. En effet, un cas de photoallergie et deux cas de dermatite actinique chronique sont rapportés dans la littérature [48]. Mais les 3 cas retrouvés dans l'étude n'apportent que peu d'informations complémentaires pour conclure à des cas de photosensibilisation. L'imputabilité est en effet très faible et le délai de survenue non renseigné. Cependant, son possible effet photosensibilisant ne peut être ignoré.

Bien que rares, les réactions de photosensibilisation semblent exister sous statines, ce qui mériterait peut être de réévaluer la fréquence « aucune » indiquée dans le résumé des caractéristiques du produit des molécules composant cette famille.

1.5. Les fibrates

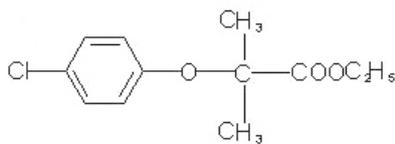
La fréquence des réactions cutanées sous fénofibrate est estimée à 2 % sur un échantillon européen de 3000 patients consultés pour affections de la peau [49]. Les lésions sont de type photoallergique avec des éruptions vésiculo-bulleuses et des eczémas. Une revue des données bibliographiques permet de recenser 28 cas de photosensibilisation sous fénofibrate entre 1966 et 2007. L'analyse menée sur ces 28 cas montre que sur les 23 photopatch-tests réalisés, 12 sont positifs, témoignant d'une photoallergie [49] [50]. Cependant, la négativité des autres photopatches ne permet pas d'exclure ce diagnostic.

La structure du fénofibrate expliquerait son implication dans les réactions croisées avec d'autres molécules semblables.

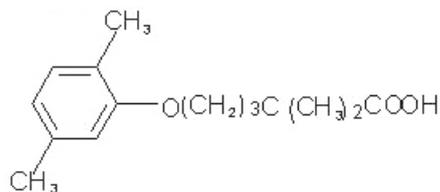


fénofibrate

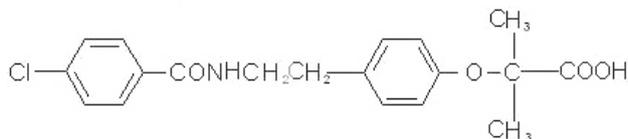
En effet, il comporte une structure proche de la benzophénone aussi retrouvée dans le kétoprofène par exemple. Il est le seul de sa famille à avoir cette structure. C'est pour cela que les autres molécules telles que le ciprofibrate, le clofibrate ou le gemfibrozil n'apparaissent pas dans les réactions de photosensibilité. Un seul cas est retrouvé avec le bézafibrate. Ce dernier ressort d'un dossier succinct. L'observation fait état un « eczéma violent des parties découvertes » sans mentionner ni le délai d'apparition ni un éventuel bilan allergologique, d'où une imputabilité douteuse. D'ailleurs, le bézafibrate n'est que cité dans les différentes études et son pouvoir photosensibilisant n'est pas démontré.



clofibrate



gemfibrozil



bézafibrate

Cinq cas de l'étude semblent suivre ce mécanisme photoallergique (réaction croisée), avec la notification de brûlures, d'une éruption bulleuse, d'une éruption papuleuse et de deux « photoallergie ».

Dans le premier cas, l'éruption arrive avec un délai très court (2 jours), sans exposition préalable au soleil mais chez un patient avec antécédent de réaction cutanée sous kétoprofène.

Dans le cas de l'éruption bulleuse, le délai de survenue est inconnu. Mais il est rapporté une photosensibilité passée sous kétoprofène et la présence d'un photopatch-test positif confirme le diagnostic de photoallergie.

Dans le troisième cas, le délai d'apparition est court (15 jours) et un photopatch-test positif pour le kétoprofène vient confirmer la photoallergie.

Enfin dans les deux derniers cas, il s'agit d'éruption apparaissant après exposition au soleil lors d'un traitement associant fénofibrate et kétoprofène. Un délai est de 3 jours et l'autre inconnu. Les photopatch-tests confirment la photoallergie.

Les cinq autres dossiers impliquant le fénofibrate n'apportent pas les renseignements nécessaires pour diagnostiquer une réaction croisée avec des dérivés de la benzophénone.

L'implication du radical diphénylcétone dans les photoallergies explique donc les réactions croisées qui existent avec d'autres molécules de structures semblables. D'ailleurs, dans l'étude, deux notifications (sur les douze impliquant les fibrates) concluent que l'utilisation d'écrans solaires à base d'octocrylène et d'oxybenzone doit être proscrite à titre préventif afin d'éviter tout phénomène de rémanence. Il est curieux de constater que seulement deux observations abordent le cas des réactions croisées. Il semble acquis que le kétoprofène ne doit plus être utilisé chez ces patients mais il n'en est pas de même pour les autres dérivés de la benzophénone. Soit est-ce une information jugée non utile à noter dans l'observation par les rédacteurs, soit est-ce par ignorance de ces réactions. Sur les 12 cas concernant les fibrates dans l'étude, seulement 4 photopatch-tests ont été réalisés.

Le fénofibrate est donc la molécule photosensibilisante à retenir dans cette famille. L'intérêt de sa prescription doit être évalué lorsqu'un évènement d'affection cutanée a été signalé chez le patient.

En cas de photosensibilisation antérieure au kétoprofène, il faut donc contre-indiquer l'acide tiaprofénique, le fénofibrate, la plupart des écrans solaires chimiques et utiliser une crème de protection solaire d'indice élevé, sans octocrylène, à base d'écrans minéraux pour prévenir les photorémanences.

1.6. Les antiarythmiques

Les antiarythmiques sont répartis en quatre classes selon la classification de Vaughan-Williams, avec pour chacune leur propre mécanisme d'action. Les antiarythmiques appartenant à la classe III (amiodarone, dronedarone, sotalol) sont bien connus pour provoquer des réactions de photosensibilisation (10% des patients traités [51]). Ce pourcentage atteint presque 50% pour l'amiodarone et il est aussi noté des phénomènes d'hyperpigmentation gris-bleu (1 à 2 %) au niveau des zones exposées [52]. Ces derniers sont liés à des dépôts d'amiodarone et de ses métabolites (accumulation de lipofuscine au niveau des cellules de Langerhans). Cette pigmentation est lentement réversible et disparaît environ 10 à 24 mois après l'arrêt du traitement.

La nature des réactions observées dans l'étude est en adéquation avec les données bibliographiques. La photosensibilité est de type phototoxique avec apparition d'érythèmes et des sensations de brûlure le plus souvent au niveau des mains et du visage.

Ces réactions ont lieu pour la plupart dans un délai supérieur à 100 jours ce qui explique que l'imputabilité trouvée est faible. Les symptômes régressent rapidement. Mais la photosensibilité peut durer encore longtemps après l'arrêt du médicament car, dans le cas de l'amiodarone, le délai d'élimination est tellement long qu'il faut au minimum 4 à 5 mois pour que la molécule soit totalement éliminée de l'organisme.

Il y aurait un rapport entre dose quotidienne, dose cumulée et intensité des symptômes. Mais les données sont assez pauvres sur le sujet. Cependant par précaution, il est recommandé de prescrire l'amiodarone avec une fenêtre thérapeutique de 5 jours sur 7 afin d'en limiter l'accumulation dans l'organisme. Dans les faits, il semble que cette recommandation soit rarement respectée, ce qui augmente significativement le risque d'effets secondaires (cutanés, oculaires, pulmonaires...). Dans les 9 cas concernant l'amiodarone, le respect de la fenêtre thérapeutique n'est jamais mentionné.

Il est difficile de lutter contre les photosensibilisations provoquées par les antiarhythmiques car le traitement ne peut être arrêté sans entraîner des risques cardiaques.

Ces réactions sont fréquentes, d'où l'importance de la prévention aussi bien par le médecin que par le pharmacien.

1.7. Les antidépresseurs

Le nombre de prescriptions a considérablement augmenté ces dernières années. Près de 15 % des plus de 75 ans en consomment. Leurs effets secondaires cutanés sont peu fréquents et le plus souvent bénins. Néanmoins, il est rapporté dans la littérature plusieurs cas de photosensibilisation. Ces cas portent principalement sur les IRS qui sont les molécules les plus prescrites dans le traitement de première intention de la dépression.

Sous paroxétine, des eczémas avec exploration photobiologique positive ainsi qu'un cas de phototoxicité sont décrits [53] [54]. Les 2 déclarations de l'étude tendent vers un mécanisme phototoxique avec description d'érythème et d'œdème régressant à l'arrêt du traitement, tandis que les données bibliographiques pencheraient plus pour un mécanisme photoallergique.

Ont également été rapportés, des réactions érythémateuses sous fluoxétine, un eczéma vésiculo-bulleux sous fluvoxamine, des érythèmes sous citalopram. Au total il y aurait 14 cas de photosensibilité avérés selon la base *Public Library of Medicine, Medline*. [54] [55] [56] [57] [58]

Il est à noter que la réaction décrite sous fluvoxamine n'a pas été déclenchée par le soleil mais par une lumière artificielle au néon. La photosensibilité a été démontrée par un examen photobiologique et l'eczéma a régressé à l'arrêt du traitement et de l'exposition à l'éclairage [53]. Dans l'étude, le seul cas concernant la fluvoxamine est aussi décrit comme étant de type photoallergique avec extension sur tout le corps des lésions.

D'après les différentes publications et les résultats de l'étude, les manifestations cutanées sous antidépresseurs sont à la fois de type phototoxique et photoallergique. La possibilité d'observer ce type d'effet indésirable avec les antidépresseurs semblent sous-évaluée. Elle apparaît pourtant dans le RCP de la plupart des médicaments. Seules des explorations photobiologiques peuvent permettre le diagnostic.

1.8. Les azolés

Le cas de cette classe médicamenteuse est à mettre à part. En effet le voriconazole est très connu pour entraîner des réactions cutanées qui toucheraient près de 8 % des patients. [59] Dans l'étude, les effets indésirables cutanés signalés sont principalement des érythèmes type coup de soleil et quelques éruptions bulleuses sont à signaler. Les délais d'apparition sont longs puisque la moyenne est de 130 jours soit environ 4 mois.

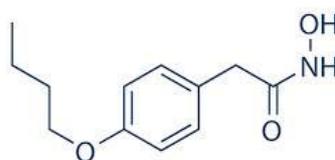
Une observation de 2006 sur 7 cas se rapproche des résultats de l'étude. Des érythèmes dans 5 cas et 2 éruptions bulleuses sont rapportées. Ce type d'éruption laisse penser à des réactions phototoxiques. Les délais d'apparition rapportés vont de 1 à 14 mois et toutes les réactions font suite à une exposition solaire même minime. Les manifestations persistent tant que le voriconazole est maintenu, et disparaissent rapidement à son arrêt. [60]

Le mécanisme de photosensibilisation du voriconazole est essentiellement de type phototoxique avec quelques cas de photoallergie. La phototoxicité est directement liée au voriconazole ou à l'un de ses métabolite de forme N-oxyde. Sous l'effet des rayons UV, une production de radicaux libres va altérer l'ADN des cellules. [60]

L'étude VORPEAU-RETRO recensant les cas d'affections cutanées entre 2002 et Décembre 2011 fait état de 62 notifications, toutes font part de manifestations phototoxiques limitées aux zones photoexposées [61]. Les délais de survenue des réactions cutanées vont de 1 à 6 mois et une guérison est observée soit à l'arrêt du voriconazole soit grâce à une photoprotection efficace. Cette étude démontre aussi le risque d'apparition de carcinomes épidermoïdes parfois agressifs chez un patient sur quatre.

1.9. Bufexamac et chlorproéthazine

Le bufexamac, qui était notamment retrouvé dans Parfenac[®], était indiqué dans le traitement symptomatique des prurits. La survenue d'allergies de contact, souvent graves et nécessitant une hospitalisation a conduit à en limiter l'utilisation. Plusieurs enquêtes de pharmacovigilance ont été rapportées depuis 1990. Elles ont mené à la contre-indication du bufexamac dans l'eczéma de contact, la dermatite atopique et les brûlures, puis à son inscription sur la liste II. [62]

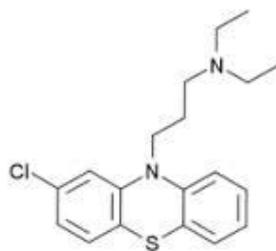


bufexamac

Un seul cas datant de 2006 est retrouvé au cours de l'étude pour cette molécule. Le patient a déclaré un prurit derrière les oreilles suite à l'utilisation d'un parfum. L'application de Parfenac[®] (sur prescription médicale) derrière les oreilles a entraîné l'apparition d'un eczéma localisé au visage, aux oreilles, au cou et au décolleté. Une corticothérapie a permis de guérir le patient. Un test allergologique (réalisé en 2010 et de nature non précisée) s'est révélé positif pour le bufexamac.

Malgré les mesures de prévention, l'utilisation du bufexamac était assez répandue en France et le plus souvent sans avis médical. Une évaluation européenne a conclu à un rapport bénéfique/risque défavorable en raison du risque élevé d'allergies de contact potentiellement graves, et de données très limitées sur l'efficacité du bufexamac. Un retrait du marché européen de ces médicaments a été décidé le 27 Juillet 2010. [62]

La chlorproéthazine est une phénothiazine utilisée dans les douleurs musculaires. Elle se retrouve dans Neuriplège[®] crème.



chlorproéthazine

Deux enquêtes nationales de pharmacovigilance (entre 1996 et 2000) ont mis en évidence des eczémas de contact liées à l'application de la crème. Ces enquêtes ont donné lieu à des modifications du rcp et à une demande de réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette spécialité en 2006. La conclusion a été que le bénéfice du médicament n'était pas suffisant au regard des risques d'affections cutanées. Le retrait de l'AMM de cette spécialité a été décidé en février 2007. [63]

Les 2 cas recensés dans l'étude rejoignent les données bibliographiques. Il est observé des éruptions de type eczématiforme sur les zones photoexposées. Dans les 2 cas, des photopatch-tests positifs confirment le diagnostic. L'évolution est favorable à l'arrêt de Neuriplège® et sous traitement symptomatique.

Malgré leur récent retrait du marché ils apparaissent l'étude. Il s'agit en fait de dossiers réactualisés par des résultats de tests allergologiques.

Il est aussi curieux de constater que très peu de cas concernent les phénothiazines durant l'étude. Pourtant, elles sont connues pour entraîner ce genre d'effets indésirables.

1.10. Les diurétiques

Les réactions de photosensibilisation aux diurétiques ne concernent que ceux ayant une structure sulfamide (furosémide, bumétanide, hydrochlorothiazide, indapamide) comme retrouvé dans l'étude. D'après les résultats, il semble que la fonction sulfamide soit impliquée dans les réactions de photosensibilisation. En effet, des cas sont aussi observés avec les sulfamides hypoglycémifiants et les sulfamides antibactériens (sulfaméthoxazole).

La réaction photochimique principale du furosémide semble être à l'origine des réactions de photosensibilisation. Il s'agit d'une déshalogénéation (perte de chlore) associée à une photohydrolyse. [64]

Les lésions rapportées sont type photoallergique avec des eczémas régressant après arrêt du traitement.

Il y a peu de données bibliographiques sur cette classe médicamenteuse et les sulfamides en général, mais le risque de photosensibilisation semble bien réel.

Partie 3 : Prise en charge et moyens de prévention des photodermatoses médicamenteuses : place du pharmacien d'officine

Le rôle du pharmacien d'officine est surtout préventif. Il se doit d'informer et éduquer les patients des situations à risque liées à l'exposition solaire en rappelant les différents moyens de photoprotection lors de la délivrance de médicaments dits photosensibilisants. Il doit aussi être particulièrement vigilant lorsque ces traitements s'adressent à des patients dits à risque comme les enfants, les immunodéprimés ou ceux traités par immunosuppresseurs. Ses conseils doivent être adaptés en fonction du phototype des patients.

I. Les traitements

Les traitements s'avèrent efficaces dans la régression des symptômes cutanés dus à des réactions de photosensibilisation. Les deux éléments nécessaires pour que se produise une photosensibilisation sont, la présence d'une substance photosensibilisante et le rayonnement solaire. Le but est donc d'éliminer l'un ou l'autre pour permettre la guérison, le plus facile étant de supprimer l'apport de la substance photosensibilisante mais cela n'est pas toujours possible lorsqu'il s'agit d'un médicament indispensable.

Il convient de bien différencier les traitements symptomatiques, étiologiques et préventifs.

1. Traitements symptomatiques

1.1. La corticothérapie

S'il s'agit d'une réaction photoallergique, l'application de dermocorticoïdes permet de soulager rapidement le patient. Cependant, la corticothérapie se révèle inefficace si la substance responsable de la photosensibilisation n'a pas été éliminée. Pour les prurits très intenses, une corticothérapie *per os* de courte durée peut être envisagée. [65]

2.1. Les soins locaux

Des gestes simples permettent de réduire les symptômes. En cas d'eczéma, il est préconiser de se laver le visage à l'eau avec des compresses humides et d'utiliser un savon non parfumé ou un pain surgras pour le reste du corps.

L'arrêt de tous les produits cosmétiques qui sont potentiellement irritants voire allergisants est indispensable.

3.1. Autres

Les antihistaminiques, les antipaludéens de synthèse, le bêta-carotène, les mélanges poly-vitaminés et les topiques apaisants après-soleil sont peu efficaces.

2. Traitements étiologiques

La solution la plus simple reste l'éviction du ou des allergènes responsables plutôt que de supprimer l'exposition solaire. Ceci implique une lecture soigneuse des emballages des cosmétiques, une connaissance des codes INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*) des allergènes et enfin des réactions croisées possibles. Le sigle INCI est un langage mondial qui permet de répertorier les noms des ingrédients mentionnés sur les emballages des produits cosmétiques. Cette nomenclature est obligatoire en Europe depuis 1998 : « *tous les cosmétiques doivent donner sur leur emballage la liste complète des ingrédients dans l'ordre décroissant (poids ou volume) et sous leur dénomination INCI* ». [66]

L'éviction du topique ou du médicament responsable doit entraîner une amélioration des symptômes voire la guérison. S'il s'agit d'une photosensibilisation de contact, il est important d'arrêter toute application de topique jusqu'à la réalisation des photopatch-tests.

Dans le cas d'une photosensibilisation systémique, il faut remplacer (quand cela est possible) le médicament suspecté responsable par un médicament d'une autre classe pharmacologique.

S'il s'agit d'une réaction photoallergique, l'éviction du médicament est indispensable car l'éruption va s'étendre aux zones non photoexposées et pourra se reproduire même en cas de faible ensoleillement.

Si il s'agit d'une réaction phototoxique (dose-dépendante, nécessitant une exposition UV intense et une forte concentration du médicament au niveau de la peau), le risque d'éruption cutanée peut être diminué en réduisant la posologie et/ou en prescrivant la prise du médicament le soir afin que sa concentration cutanée soit plus faible dans la journée.

Si le médicament responsable n'a pas été identifié ou si plusieurs médicaments sont suspects, l'éviction successive des divers médicaments doit être envisagée. La photosensibilité ne diminue pas immédiatement après l'arrêt du médicament suspect mais il existe un décalage entre l'amélioration clinique ressentie par le patient et la normalisation des DEM. La photosensibilité peut persister plusieurs semaines après l'éviction du médicament responsable et même être réactivée à distance sans réintroduction du médicament. [65]

3. Traitements préventifs

En plus de ce qui a été cité ci-dessus, une photoprotection efficace doit être mise en place.

La photoprotection est une méthode mettant en œuvre des moyens physiques ou chimiques, naturels ou artificiels, pour obtenir une protection de la peau contre les effets délétères du rayonnement solaire. [67]

La peau est équipée naturellement de moyens de photoprotection, mais ils deviennent vite insuffisants pour protéger une peau normale surexposée ou une peau photosensible. Ils doivent alors être renforcés par une photoprotection artificielle.

Cette dernière peut se concevoir de plusieurs façons :

- la photoprotection adaptative ;
- la photoprotection interne ;
- la photoprotection externe.

II. La photoprotection naturelle

Par des mécanismes de réparation cellulaire et grâce à la couche cornée et au système pigmentaire, la peau est capable de se défendre seule contre les agressions des rayons UV.

1. La barrière cutanée

Constituée de kératine, qui possède d'importantes capacités de réflexion, de diffraction et d'absorption photoniques, la peau reste néanmoins un moyen de photoprotection très minime. L'irradiation lumineuse entraîne une hyperkératose augmentant l'efficacité photoprotectrice. En effet, l'augmentation de l'épaisseur de la peau va la rendre plus ou moins imperméable aux agressions physiques et chimiques. [68]

C'est ainsi qu'il est très rare de constater un coup de soleil au niveau des paumes des mains ou des plantes de pieds.

2. Le système pigmentaire

Les mélanines, en particulier l'eumélanine, disposent d'une capacité de diffraction, de réflexion (effet écran) et d'absorption photonique (effet de filtres) ainsi que de piéger les espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les mélanines absorbent environ 90 % des UV ayant franchi la couche cornée [69]. La densité et la répartition de la mélanine sont donc des critères importants.

La mélanine est produite par les mélanocytes épidermiques. La synthèse des mélanines dans la peau est sous la dépendance de plusieurs gènes dont un est particulièrement important : le gène MC1-R codant pour le récepteur à l'*alpha melanocyte stimulating hormone* (α -MSH). La liaison de l' α -MSH au récepteur MC1-R stimule l'eumélanogénèse. En cas de mutation de ce récepteur, fréquente chez les sujets roux, il y a synthèse de phaéomélanines qui ne piègent pas les radicaux libres et qui savèrent toxiques pour les cellules. Elles pourraient se comporter comme des photosensibilisateurs. [70]

Le rapport eumélanine/phaéomélanine est donc essentiel ; il détermine la couleur de la peau et sa photoprotection naturelle. Chez les individus à peau noire, les mélanosomes sont nombreux, de grande taille et sont distribués dans tous les kératinocytes, même ceux des couches superficielles de la peau. Ceux des individus à peau claire sont peu nombreux, de petite taille et présent aléatoirement dans les kératinocytes. [70]

Les mécanismes d'adaptation de l'organisme aux agressions des UV sont le bronzage précoce (activation passagère des précurseurs de la mélanine provoquée par les UVA et les UVB), le bronzage rémanent (augmentation de la synthèse de mélanine, prolongée dans le temps et provoquée par les UVA et les UVB) et les adaptations de la peau (épaississement progressif de la couche cornée provoquée par les UVB). [71] [72]

3. Les caroténoïdes

Ils absorbent entre 470 et 700 nm et sont donc inefficaces pour stopper les UV. Par contre, ils exercent une activité antiradicalaire et augmentent la DEM.

4. Les antioxydants

Outre une action directe sur l'ADN, les UV génèrent des ERO qui induisent un intense stress oxydatif dans la cellule.

La cellule est dotée d'une défense antioxydante endogène faite d'enzymes (superoxyde dismutase, catalase, peroxydases) et de piègeurs d'ERO (thiols, vitamines E et C, bêta-carotène, oligo-éléments), dont le rôle est de maintenir le potentiel red/ox lors d'un stress oxydatif.

Cependant, la capacité de ces systèmes est limitée et ils deviennent dépassés en cas de surproduction d'ERO observée lors d'une exposition excessive aux UV ou lors d'une photosensibilisation.

L'efficacité de la photoprotection naturelle d'un individu dépend essentiellement de sa pigmentation constitutionnelle et de sa capacité à l'augmenter après une exposition solaire. Le phototype qualifie la photosensibilité individuelle. De nombreux paramètres ont été proposés pour définir le phototype.

La classification la plus souvent retenue est celle de Fitzpatrick, modifiée par Fitzpatrick et Cesarini (Tableau 15). Elle s'accompagne, pour chaque phototype, de recommandations de photoprotection.

Tableau 15 : Classification des phototypes selon Fitzpatrick et Cesarini.

Phototype	Carnation	Érythème actinique	Pigmentation	Protection mélanique
I	Blanche	Toujours	Nulle	Mélanocompromis
II	Claire	Toujours	Faible	Mélanocompromis
III	Claire	Souvent	Modérée	Mélanocompétent
IV	Mate	Fréquent	Forte	Mélanocompétent
V	Foncée	Rare	Très forte	Mélanocompétent, mélanoprotégé
VI	Noire	Très rare	Noire	Mélanoprotégé

III. La photoprotection interne

Ce moyen de photoprotection consiste en l'apport par voie interne de molécules susceptibles d'inhiber les effets nocifs des UV.

Les effets néfastes des rayons UV peuvent être en partie compensés par des mécanismes de protection et d'adaptation cutanée. Comme vu précédemment, le système pigmentaire permet cette protection.

Les lésions de l'ADN survenant malgré tout peuvent être corrigées par une réparation enzymatique (photoréactivation, réparation par excision) ; le *xeroderma pigmentosum* est la maladie consécutive aux anomalies de ces mécanismes naturels.

1. Apport d'antioxydants

Chez l'Homme, plusieurs études ont montré que l'alpha-tocophérol ou l'acide ascorbique utilisé seul n'était pas efficace ou possédait une efficacité faible dans la prévention de l'érythème et de l'œdème. L'association des deux molécules offre une meilleure protection contre le coup de soleil mais celle-ci reste mineure. [73]

Le bêta-carotène, dont l'intérêt est suscité par son faible coût et sa faible toxicité à haute dose, n'a pas non plus montré d'efficacité significative.

2. Photoprotection diététique

Elle rejoint la photoprotection antiradicalaire, mais concerne directement la prise alimentaire.

Il est rapporté que l'apport de graisse, de poisson et d'oméga 3 a un effet préventif sur la survenue de pathologies liées au soleil comme la leucite estivale par exemple. [74]

Il en est de même pour l'apport, sous forme d'ampoules par exemple, d'oligo-éléments antiradicalaires tels que le sélénium, le cuivre, le manganèse.

L'administration de plantes riches en flavonoïdes comme le thé, la vigne rouge ou le *Gingko biloba* est aussi bénéfique en termes de photoprotection.

IV. La photoprotection externe

Elle regroupe les protections apportées par le port de vêtements et par l'utilisation de topiques photoprotecteurs. C'est à ce moment que le pharmacien d'officine doit apporter des conseils adaptés à chaque patient.

1. La photoprotection vestimentaire

La réduction de l'énergie rayonnante est la solution lorsque l'agent responsable de la photosensibilisation n'a pas été identifié ou lorsqu'il s'agit d'un médicament qui ne peut être arrêté. Le port de vêtements opaques aux UV et la protection du visage est indispensable.

Le coefficient de protection des vêtements est défini par l'indice UPF (*Ultra Protection Factor*) qui est un facteur de protection UV des tissus, équivalent du SPF (*Sun Protection Factor*) pour les produits solaires. Cet indice reflète la protection anti-UVA et anti-UVB. [75]

Tous les vêtements procurent plus ou moins une protection contre les rayons UV. Les consommateurs devraient vérifier sur l'étiquette le facteur de protection UPF et surtout faire attention aux allégations telles que : « protection pour toute la journée », « aucun écran solaire nécessaire » et « arrête tous les rayons UV ».

Plus le facteur UPF est élevé, plus la protection est grande. L'étiquette volante fixée sur un vêtement avec protection UV indique le niveau de protection UV de la manière suivante (tableau 16).

Tableau 16 : Classification des vêtements selon l'indice UPF.

UPF	Protection	% UVA et UVB arrêtés
15	Bonne	93,3
20	Bonne	95,0
25	Très bonne	96,0
30	Très bonne	96,7
35	Très bonne	97,1
40	Excellente	97,5
45	Excellente	97,8
50	Excellente	98,0
50+	Excellente	>98,0

L'UPF dépend du tissage, du type des fibres, de la couleur, des degrés d'humidité, d'étirement et d'usure du vêtement. [76]

Le polyester a un haut indice de protection contre les UVB mais sa perméabilité aux UVA est beaucoup plus grande que celle du coton, de la viscose ou du lin. Les tissus les plus protecteurs sont la serge de coton, la soie puis le polyester. Les vêtements foncés sont les plus efficaces mais ils absorbent les IR entraînant une sensation de chaleur ce qui les rend inconfortables en été contrairement au blanc qui rejette les IR.

Le coefficient de protection peut ainsi varier de 2 pour une robe en polyester à plus de 1 000 pour un *jean* [69]. Les vêtements au maillage serré sont à privilégier.

Les vêtements mouillés (transpiration, baignade) offrent une plus faible protection contre les UV. De plus, une étude montre que la nature du lavage et de la teinture d'un *tee-shirt* peut modifier le coefficient UPF. En effet, le lavage à l'eau ou avec un détergent l'augmente faiblement par le rétrécissement induit, et l'addition d'un filtre solaire (Tinosorb®) au détergent dans la machine à laver le fait s'élever de manière significative. [77]

Il a été aussi souligné l'amélioration de la photoprotection par le prétraitement du vêtement avec du dioxyde de titane qui s'incorpore de manière stable aux fibres synthétiques.

Le port de chapeaux à large bord reste préférable aux casquettes qui ne protègent ni les oreilles ni la nuque. Les gants et les foulards sont de bon protecteurs mais contraignant à porter en période estivale. Sur la plage, le parasol protège des rayons UV directs mais ne protège pas cependant contre le rayonnement réfléchi par le sable.

Il faut aussi privilégier les lunettes de catégorie 3 (forte luminosité solaire), voire 4 (luminosité solaire exceptionnelle, mais non compatible avec la conduite). Les vitres de voiture peuvent aussi être équipées de filtres solaires.

2. Les produits de protection solaires (PPS) [72] [78] [79]

Ils occupent une place centrale dans la photoprotection. Selon le cadre réglementaire, un PPS est un produit cosmétique. Il est défini comme étant toute préparation destinée à être mise en contact avec la peau humaine dans le but exclusif ou principal de la protéger du rayonnement ultraviolet en absorbant et/ou en réfléchissant ce rayonnement.

Les PPS contiennent deux types de principes actifs : les filtres et les écrans. Le produit fini est souvent composé d'une association de ces molécules, de façon à étendre le spectre de protection. Ils ont récemment suscité auprès des consommateurs des doutes sur leur efficacité et des craintes sur leurs dangers potentiels en particulier pour l'octocrylène.

La liste des photoprotecteurs admis dans les cosmétiques figure au niveau de l'annexe VII de la XXVI^{ème} directive européenne (76/768/CEE) : cette liste comporte 27 filtres chimiques ou organiques et un écran minéral, le dioxyde de titane. Cette liste est commune à tous les pays de l'Union européenne. Pour chaque substance, la concentration maximale autorisée dans les formules est précisée. Il n'existe pas de PPS offrant une protection totale et qui puisse empêcher une réaction de photosensibilisation, mais leur application permet néanmoins de limiter la pénétration des UV dans la peau. De plus, les photoprotecteurs ne doivent être utilisés qu'en complément des autres méthodes de protection abordées.

2.1. Les filtres solaires

Ils regroupent les filtres chimiques et le seul représentant des filtres organiques : Tinosorb M[®].

➤ Filtres chimiques

Ces filtres sont des substances chimiques de synthèse riches en doubles liaisons qui absorbent soit les UVB (spectre étroit), soit les UVB et les UVA (spectre large). L'énergie absorbée est ensuite restituée sous forme de rayonnement. Le domaine d'absorption des UVA est plus ou moins étendu (UVA court, UVA long), d'où la nécessité d'associer plusieurs types de filtres pour couvrir la plus grande partie du spectre UV.

➤ filtres organiques

Le seul représentant actuel est Tinosorb M[®]. Il s'agit d'une molécule (le méthylènebis-benzotriazolyl tetrabutylphénol) hautement photostable assurant une protection large couvrant les UVB et UVA. Tinosorb M[®] absorbe les UV comme les filtres classiques mais agit aussi en réfléchissant et en diffusant le rayonnement.

Il possède un poids moléculaire élevé et forme un maillage à la surface de la couche cornée. La molécule ne pénètre pas à travers la peau, d'où une très bonne tolérance.

Tableau 17 : Liste des principaux filtres solaires. [69]

UVB purs Famille	Dénomination commune internationale	Pic d'absorption	Noms commerciaux	Photostabilité
Cinnamates	2-éthylhexyl p-méthoxycinnamate (octylméthoxycinnamate Isoamyl-p-méthoxycinnamate	310 nm	Escalol 557 Eusolex 2292 Parsol MCX Neo heliopan E1000	Non
Dérivés camphrés	3-(4' méthylbenzylidène) camphre 3-benzylidène camphre	290-300 nm	Unisol S22 Ultren BK	Oui
Acide para-aminobenzoïque (PABA) et dérivés	PABA 2-éthylhexyl p-diméthylamino-benzoate (octyl diméthyl PABA) Amyldiméthyl PABA Monoglycéryl PABA	310 nm	Escalol 507 Eusolex 6007 Padimate o Escalol 506 Padimate A Escalol 106	Non
Salicylates	Homomenthyl salicylate (homosalate) Octylsalicylate (2 éthylexylsalicylate)	300 nm	Eusolex HMS Escalol 587	Mal évaluée
Benzimidazolés	Acide-2phénylbenzimidazole 5-sulfonique	308 nm	Eusolex 232 Parsol HS	Mal évaluée
Triazolés	Octyltriazone	303 nm	Uvinul T150	Oui
Acrylate	Octocrylene			Oui
Large spectre Famille	Dénomination commune internationale	Pic d'absorption	Noms commerciaux	
Benzophénones (BZP)	Oxybenzone (BZP ₃ ou 2 hydroxy-4 méthoxybenzophénone) Sulisobenzone (BZO ₄ ou Ac 2-hydroxy 4-méthoxy-benzophénole 5-sulfonique	288 et 330 nm	Eusolex 4360 Escalol 567 Escalol 577	Non
Dibenzoylméthane	Butylméthoxy-dibenzoylméthane	356 nm (pas d'absorption UVB)	Parsol 1789 ; Avobenzone Eusolex 8020 (retiré du marché en 1993)	Non
Phényl Benzotriazoles	Acide terephtaldène dibornanone (dicamphro) sulfonique Drométrizole trisiloxane (silatrizole) Dibenzotriazole Anisotriazine	345 nm 303 et 344 nm 306, 348, 378 nm 310 et 340 nm	Mexoryl SX 1 Mexoryl XL Tinosorb M Tinosorb S	Oui Oui Oui Oui

L'exposition aux UVA étant la cause principale des réactions de photosensibilisation, il est préférable d'utiliser des PPS ayant un indice de protection UVA le plus élevé possible dans la catégorie « Très Haute Protection 50 + ».

Cependant, comme il a été abordé dans la partie précédente, les filtres chimiques peuvent être responsables de réactions photoallergiques. Les dérivés du dibenzoylméthane (avobenzone), les esters de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) et les dérivés de la benzophénone sont allergisants. D'ailleurs, la présence d'oxybenzone doit être signalée par la mention « contient de l'oxybenzone » si la concentration utilisée dépasse 0,5%. L'octocrylène est également impliqué dans des réactions de photoallergie. De plus, les filtres chimiques sont absorbés au niveau de l'épiderme. Il existe donc un risque d'effet systémique et quoi doivent être évités chez les bébés, les femmes enceintes et les personnes à peau à tendance atopique.

Parmi les PPS ne contenant pas d'octocrylène, peuvent être cités les crèmes, laits et sprays Bariésun® de la gamme Uriage, les crèmes Anthélios® XL de la gamme La Roche Posay, la crème minérale et le lait minéral de la gamme Avène. [80]

2.2. Les écrans minéraux

Les écrans sont constitués de poudres inertes faites de petites particules de dioxyde de titane, de kaolin, d'oxyde de zinc ou de mica, qui agissent en réfléchissant et dispersant toutes les radiations solaires, quelle que soit leur longueur d'onde, sans engendrer d'allergie ni de photoallergie.

Le dioxyde de titane est souvent associé à l'oxyde de zinc pour augmenter l'efficacité du produit fini. Mais son effet « blanc » sur la peau et ses difficultés d'application plaisent peu auprès des clients. La taille des particules a donc été réduite (dites nanoparticules si leur taille est inférieure à 100 nm selon la définition de l'Union Européenne) grâce aux techniques de micronisation et d'encapsulation. Les nanoparticules améliorent la transparence, la fluidité et la facilité d'application. [75]

Les écrans minéraux présentent une bonne tolérance. Ils sont photostables et n'induisent que très peu d'allergie.

La question de la pénétration transcutanée des nanoparticules de titane est soulevée par certains experts. En effet, les nanoparticules sont surtout contestés parce qu'il n'existe pas suffisamment d'informations sur la toxicité potentielle pour l'homme et l'environnement. Jusqu'à présent, aucun effet mutagène ou cytotoxique n'a été démontré. A partir de juillet 2013, les fabricants auront l'obligation d'indiquer la présence de nanoparticules dans la liste des ingrédients (liste INCI) avec la mention « nano ». Les solaires labélisés BDIH®, Nature & Progrès®, Cosmébio® ou Ecocert® interdisent les filtres chimiques et l'utilisation de nanoparticules. Ces labels garantissent des cosmétiques dits « Bio ». Par exemple, la chartre Cosmébio® indique que le produit renferme au minimum 95 % d'ingrédients naturels ou d'origine naturelle. [81]

Mais ces labels autorisent aussi l'ajout d'additifs et de produits de synthèse. Il n'est donc pas impossible de retrouver des réactions allergiques à ces produits. Le choix de remplacer les

conservateurs par des huiles essentielles ou de l'alcool est à risque d'allergie ou d'irritation. Sur les 26 allergènes d'étiquetage obligatoire pour les cosmétiques (annexe 7), 16 se retrouvent dans certaines huiles essentielles. [82]

En dehors des écrans et des filtres, sont retrouvées diverses molécules jouant des rôles plus ou moins importants dans la confection des PPS. Des additifs et des excipients sont ajoutés.

- Les additifs

Des additifs très variés sont retrouvés avec plus ou moins d'intérêts :

– la dihydroxyacétone provoque un effet bronzage mais ne possède pas de propriétés photoprotectrices.

– des molécules anti-inflammatoires (acide β -glycyrrhétinique, extraits de *Centella asiatica*, d'*Enterobacter hafniae*...). Elles vont modifier le coefficient de protection qui va être artificiellement augmenté.

– l'ajout de molécules antioxydantes est fréquent mais aucune étude n'a montré que l'association filtres et antioxydants était bénéfique.

- Les excipients

L'excipient joue un rôle important. Il détermine, la puissance du produit en conditionnant les concentrations maximales en filtres, les propriétés d'étalement (élément important car l'épaisseur du produit sur la peau influe directement sur sa puissance) et la substantivité (capacité d'adhérence à la couche cornée) dont dépend la rémanence. Pour arriver à ces propriétés, l'incorporation d'huiles végétales (de coco, d'olive, d'arachide...) est fréquente en raison de leurs propriétés d'adhérence et de viscosité. Mais leur pouvoir photoprotecteur est quasiment nul.

L'excipient contient également des conservateurs, des colorants et des parfums qui peuvent être à l'origine d'effets secondaires du type allergie ou irritation.

2.3. Formes galéniques

Le choix se fait en fonction de la surface à protéger et du confort d'application. La galénique est très variée :

- Les solutions

Elles sont souvent huileuses et faciles à étaler. Les solutions ont un faible potentiel protecteur car elles ne permettent pas l'incorporation d'un système filtrant performant.

- Les émulsions

Elles représentent le système de formulation le plus universellement utilisé actuellement. Elles sont élaborées à partir de mélanges d'huiles et d'eau stabilisés par des agents d'émulsification,

elles permettent l'obtention d'une grande variété de textures (lait, crème). Elles concilient facilité d'étalement et qualités cosmétiques tout en permettant des associations de filtres liposolubles et hydrosolubles et, donc, l'optimisation des capacités filtrantes.

Les émulsions huile dans eau présentent un bon étalement mais sont peu rémanentes ; les émulsions eau dans huile possèdent une bonne rémanence mais sont grasses donc moins cosmétiques.

- Les gels

Les gels constituent une solution de remplacement aux émulsions. Il existe différents types de formulation : gels aqueux, alcooliques et micro-émulsions.

- Les sprays

Très prisés des consommateurs par leur facilité d'utilisation sur de grande surface mais limitant pour le moins la quantité réellement appliquée.

- Les sticks

Les sticks ont toujours un fort SPF car ils contiennent des écrans en grande quantité. Ils sont bien adaptés pour des applications localisées comme le nez, le contour des yeux et, surtout, les lèvres.

2.4. Qualités physico-chimiques

Elles regroupent :

- La photostabilité [83]

L'exposition au soleil des PPS peut entraîner une dégradation des filtres utilisés. Cette irradiation peut entraîner une modification des propriétés protectrices du produit. Pour la sécurité des utilisateurs il est donc nécessaire de vérifier la photostabilité de la formule solaire. La Commission Européenne recommande de vérifier cette efficacité « *Les produits de protection solaire devraient garantir un niveau minimum de protection et tenir compte de la photodégradation. La préférence devrait être accordée aux méthodes in vitro.* » (section 3 9 - J. O. de l'Union Européenne 26.9.2006)

L'étude de la photostabilité d'un produit de protection solaire consiste à déterminer son efficacité résiduelle après irradiation.

L'efficacité résiduelle est déterminée :

- par la mesure du SPF et de la P-UVA après irradiation selon le protocole spectrophotométrique *in vitro* ;
- par la mesure relative de la dégradation des filtres organiques par chromatographie liquide.

Un filtre est dit photostable s'il ne se dégrade pas sous l'effet de l'irradiation et si, à la suite de l'absorption photonique, il ne génère pas de photoproduits. Il doit donc procurer une protection égale dans le temps. [69]

Certains filtres comme le dibenzoyl-méthane sont photo-instables et perdent jusqu'à un tiers de leur pouvoir protecteur après une heure d'exposition. L'addition d'autres filtres comme le benzydilène camphre ou l'octocrylène permet cependant d'en améliorer la photostabilité.

La photostabilité doit, de ce fait, toujours être évaluée sur le produit fini.

- La rémanence

La rémanence évalue la capacité d'un produit antisolaires à conserver son efficacité dans les conditions normales d'utilisation (chaleur, humidité...). Elle se mesure par des tests de résistance à l'eau et à la sudation, qui consistent à évaluer le coefficient de protection avant et après baignade et après passage en sauna. La mention « résistant l'eau » indique que les filtres offrent une photoprotection après 40 minutes de baignade et sans séchage.

Les tests peuvent aussi être réalisés dans les conditions réelles d'utilisation mais la reproductibilité est quasiment impossible.

La détermination de la rémanence est essentielle pour obtenir une bonne efficacité du PPS en utilisation pratique.

- Le coefficient de protection (CP)

Le CP est un facteur multiplicateur du temps d'exposition nécessaire pour avoir, après application du TP, une lésion cutanée égale à celle induite par le soleil sur une peau non protégée.

La hauteur de protection d'un TP a été longtemps qualifiée par un seul critère, le FPS ou SPF, mesurée à partir de la protection contre le coup de soleil avec comme paramètre la dose érythémateuse minimale. Le concept de SPF a été inventé par Franz Greiter en 1962 et est devenu la référence pour mesurer l'efficacité des écrans. [74]

Cette mesure est standardisée selon des normes définies par le Comité de liaisons des associations européennes de la parfumerie (COLIPA). Il est appliqué sur des volontaires sains une dose de 2 mg/cm² de produit. Ensuite, ils sont exposés à une source artificielle d'UV dont le rayonnement se rapproche au mieux du rayonnement solaire. Le FPS est obtenu par le rapport de la DEM sur peau protégée (DEMp) sur la DEM sur peau non protégée (DEMnp). Soit : $FPS = DEMp / DEMnp$. Mais depuis 2009 la méthode *in vivo* a laissé place à une méthode *in vitro* plus fiable.

Le SPF ne renseigne donc que sur les dommages induits par les UVB. Or, la manière avec laquelle ces valeurs sont présentées au public laisse supposer que le SPF qualifie une protection globale lors d'une exposition solaire naturelle. Le SPF n'informe que sur la

protection offerte contre les UVB et devrait être qualifié simplement de coefficient de protection UVB.

Les études ayant démontrée le rôle joué par les UVA dans l'apparition de lésions liée aux expositions solaires, un facteur de protection contre les UVA (FPA) est apparu. Mais cette mesure du FPA n'est pas encore standardisée.

En France, le paramètre le plus utilisé est la protection contre la pigmentation immédiate persistante mesurée de manière retardée par rapport à son apparition (dite PPD pour *persistent pigmentation darkening*). Cette méthode *in vivo* mesure la pigmentation induite par les UVA deux heures après irradiation. Le spectre d'action de la PPD étant plutôt dans les UVA courts (UVA2) et les effets délétères à long terme essentiellement le fait des UVA longs (UVA1), il apparait que le FPA mesuré sur le seul paramètre de la PPD n'offre pas une garantie suffisante d'efficacité contre les effets à long terme.

Un autre paramètre doit ainsi identifier que le TP offre bien une protection s'étendant vers les UVA1 ; il a été choisi pour cela la mesure de la longueur d'onde critique (Lc). Plus la Lc est élevée meilleure est la protection contre les UVA1. Elle doit être au minimum égale à 370 nm. La norme veut que les industriels indiquent cette protection au niveau de l'étiquetage par le logo suivant :



La protection UVA offerte correspond au 1/3 du SPF indiqué sur l'emballage du produit.

Au final, seuls les produits réunissant l'ensemble des trois critères suivants pourront porter le qualificatif de PPS:

- un SPF d'au moins 6, mesuré selon la méthode COLIPA ;
- une valeur du facteur de protection UVA inférieure ou égale à 3 ; mesurée à partir de la PPD ;
- une longueur d'onde critique minimale de 370 nm.

2.5. Efficacité photoprotectrice

Les chiffres de SPF peuvent largement dépasser 50. En théorie, l'application d'un tel PPS permettrait de multiplier par 50 la durée passée au soleil sans risque d'érythème. Cela veut dire que, si l'application du produit est rigoureuse, il est quasiment impossible de prendre un coup de soleil puisque la durée permise d'exposition dépasse celle d'ensoleillement d'une journée. La valeur minimale du SPF est de 6.

Cependant, une telle protection supposerait une formulation correcte du produit avec une protection minimale contre les UVA, car une protection unique contre les UVB laisserait

passer suffisamment d'UVA en cas d'exposition prolongée pour provoquer des lésions. En synthèse, une bonne photoprotection, garantissant un même niveau de protection contre tous les effets négatifs du soleil nécessite une protection contre les UVA (surtout les UVA1) et une protection contre les UVB.

Un groupe d'experts a été réuni par l'ANSM pour établir des recommandations définissant les critères pour qu'un TP puisse raisonnablement être considéré comme ayant une réelle efficacité protectrice. [83]

Ces recommandations ont ensuite été validées par la Commission Européenne du 22 septembre 2006 sous le titre : « *Recommandations relatives aux PPS et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité* ».

Elles précisent les critères nécessaires pour qu'un TP puisse revendiquer le qualificatif de produit de protection solaire (PPS) en termes :

- de qualités intrinsèques : la photostabilité du produit fini doit être établie ;
- de rémanence : elle est évaluée par des mesures des FP dans les conditions reproduisant les conditions normales d'utilisation du produit ;
- d'efficacité dans la photoprotection.

Ces recommandations encadrent l'étiquetage de manière à faciliter la lisibilité et guider le consommateur pour le choix du produit. Les PPS sont ainsi classés en quatre catégories, avec sur l'emballage une limitation des possibilités d'affichage pour la valeur du SPF (tableau 17).

Tableau 17 : Simplification de la comparaison entre PPS. [84]

Niveau de protection	Indices FPS
Faible	indices FPS affichés de «6», «10»
Moyen	indices FPS affichés «15», «20», «25»
Haut	indices FPS affichés «30», «50 »
Très Haut	indice FPS affiché «50+»

Cependant, au vue des dernières études réalisées en début d'année 2013, il semblerait que les valeurs indiquées sur les étiquettes des produits ne reflètent pas le véritable indice de protection. Sur 17 produits formulés entièrement à base de filtres minéraux, le SPF déterminé par méthode *in vitro* s'avère inférieur à celui affiché sur l'emballage soit 100% de non-conformité. Pour ceux contenant des mélanges de filtres organiques et/ou minéraux, le pourcentage de conformité est de 71 % et atteint 77 % lorsque sont uniquement considérés ceux vendus en pharmacie (annexe 8). [85] [86]

Bon usage des PPS [87]

Seul un bon usage peut garantir l'efficacité d'un PPS répondant aux critères de l'AFSSAPS. Ces critères font appel à :

- La quantité appliquée

L'idéal est de se rapprocher de 2 mg/cm^2 de peau soit environ 36 g, quantité qui sert pour définir les facteurs de protection étiquetés.

En effet, plusieurs études montrent que le SPF se réduit de manière exponentielle en cas de diminution de cette quantité appliquée. Des SPF de 8 et 16 pour une application de 2 mg/cm^2 se réduisent respectivement à 1,4 et 2 lors d'une application de $0,5 \text{ mg/cm}^2$. Des SPF de 16 et 27 pour une application de 2 mg/cm^2 deviennent respectivement 6 et 11 après une application de 1 mg/cm^2 . [88] [89]

Cette quantité idéale à appliquer devrait être exprimée sous une forme aisément compréhensible par le public, par exemple, à l'aide de pictogrammes, de graphiques, de termes descriptifs (« une noix », « un bouchon », « une cuillère à café »,....) ou encore de doseur fourni avec le produit.

- La régularité des applications

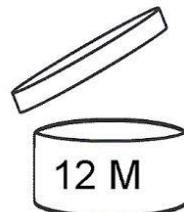
C'est un élément majeur dans la prévention des effets chroniques du soleil.

Des chercheurs ont analysés les dommages histologiques provoqués par les UV après des irradiations successives (quatre jours consécutifs). Les résultats montrent que le saut d'un jour fait perdre le bénéfice des trois autres jours d'application et l'utilisation quotidienne d'un PPS à large spectre de SPF 15 procure une protection supérieure à celle offerte par un produit de SPF double mais utilisé de manière intermittente. [90]

Les écrans doivent être appliqués environ 30 minutes avant l'exposition.

- La limite de consommation

Il est important de respecter la date de péremption si elle est indiquée sur l'emballage du produit de protection solaire (« A utiliser de préférence avant fin ... ») et de respecter la « période après ouverture » après la première utilisation du produit de protection solaire, si elle indiquée sur l'emballage par le logo suivant :



Ne pas utiliser un produit de protection solaire qui a changé d'aspect et/ou d'odeur après une certaine période d'utilisation.

Bien refermer un produit de protection solaire après son utilisation.

- L'information et l'éducation des consommateurs

Une information claire et parfaitement compréhensible sur les qualités photoprotectrices du produit peut améliorer la quantité appliquée mais peut aussi avoir des effets pervers car les sujets qui pensent avoir une peau résistante au soleil s'orientent vers les produits de très basse protection solaire.

Le coût des produits est un facteur limitant le bon usage des PPS, avec des applications plus systématiques et moins de coups de soleil chez les sujets à qui le PPS est donné par rapport aux sujets qui doivent l'acheter.

L'éducation au bon usage des PPS reste assez décevante. En effet, la quantité appliquée est souvent trop faible (environ 40% de la quantité idéale). De plus, il y a des zones oubliées comme les oreilles, les tempes, les faces latérales et postérieures du cou et, si l'application est faite sans une aide, le dos, le bas des pieds, la zone proche du maillot.

Effets secondaires des PPS [86] [91]

- Tolérance locale

Depuis longtemps, les filtres solaires sont connus pour entraîner des allergies de contact, et des dermatites irritatives. Un usage quotidien pendant sept mois conduit à 16 % de réactions d'intolérance locale [69]. La répétition des applications majore ces risques.

Les filtres retrouvés dans ces effets indésirables sont les benzophénones (surtout l'oxybenzone), le butylméthoxydibenzoylméthane, le méthoxycinnamate, le méthylbenzylidène-camphre et le PABA. De ce fait, leur incorporation est réduite dans la confection des PPS mais pas forcément dans les autres cosmétiques.

Comme abordé dans la partie précédente, l'octocrylène est à l'origine de sensibilisation et de photosensibilisation. Trois profils de patients distincts peuvent être dégagés : les jeunes enfants, qui présentent un eczéma de contact et chez lesquels les épidermotests permettent d'imputer l'octocrylène ; les adultes intolérants à un PPS sous forme d'eczéma photoaggravé et qui ont des antécédents de photoallergie au kétoprofène ; les adultes photoallergiques au kétoprofène chez qui sont mis en évidence, des photo-épidermotests positifs à l'octocrylène. [92] [93] [94]

Au final, compte tenu de la très large utilisation, les effets indésirables locaux restent très peu fréquents et les PPS ne posent pas de problème majeur de tolérance cutanée.

Le risque de photosensibilisation avec les filtres minéraux est réputé nul, ce qui conduit à les proposer en premier lieu chez le jeune enfant. Mais, comme abordé précédemment, le problème soulevé est l'utilisation de nanoparticules de dioxyde de titane (TiO₂) et d'oxyde de zinc (ZnO). Elles sont suspectées d'avoir les capacités à modifier le système immunitaire, à

former des complexes avec les protéines et à créer des radicaux libres qui pourraient être à l'origine de lésions de l'ADN. Mais tout ceci n'est encore que des hypothèses.

A la suite d'un recours de la Direction Générale de la Santé, l'Afssaps a réalisé une analyse bibliographique des données scientifiques disponibles relatives à la pénétration cutanée, à la génotoxicité et à la cancérogenèse du TiO₂ et du ZnO sous forme nanoparticulaire et un rapport d'évaluation du risque a ainsi été rendu public. [95]

En préambule à ce rapport il est rappelé que le ZnO ne peut pas être utilisé en tant que filtre UV car actuellement il n'est pas inscrit à l'annexe VII relative aux filtres UV de la directive cosmétique 76/768/CEE ; à l'inverse, cette directive autorise le TiO₂ comme filtre UV. Le rapport conclut que la pénétration du TiO₂ et du ZnO sous forme nanoparticulaire semble limitée aux couches supérieures de la peau saine mais qu'il n'est pas possible d'exclure formellement un passage systémique, surtout pour les nanoparticules de ZnO, après application sur peau lésée.

V. Prévention à l'officine

L'information orale lors de la délivrance d'un médicament photosensibilisant associée à la remise d'une fiche d'information paraît être le conseil idéal (annexe 9).

L'éviction solaire est la première méthode à mettre en œuvre pour se protéger des UV. En particulier, il convient d'éviter toute exposition entre 12 heures et 16 heures (en France métropolitaine), moment où les radiations sont les plus verticales, donc les plus intenses. L'ombre n'offre pas une totale sécurité aux individus. Sous un parasol, jusqu'à 50% des UV ambiants peuvent être présents.

L'index-UV est un outil destiné à la communication vers le grand public. Il résulte d'un travail commun entre l'OMS, le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (UNEP), l'Organisation Météorologique Internationale (WMO) et la Commission Internationale de la Protection contre les Rayonnements Non-Ionisants (ICNIRP).

Il est conçu pour indiquer les effets potentiellement nocifs du soleil sur la santé et pour encourager les personnes à s'en protéger. Cet index-UV est régulièrement diffusé sur les médias au cours de l'été pour informer la population des risques de coup de soleil.

Il est standardisé par ISO/CIE et exprime l'intensité du rayonnement UV solaire qui atteint la surface terrestre (tableau 18). Il s'accompagne de conseils de photoprotection. [95]

L'intensité du rayonnement ultraviolet a été évaluée sur une échelle de 0 (en l'absence de soleil) à plus de 11 (intensité extrême). Dans les tropiques, l'indice UV peut atteindre une valeur de 15 en milieu de journée.

Tableau 18 : Index-UV et unité érythémale (SED).

Index-UV	Puissance du soleil	Durée de l'exposition correspondant à l'unité érythémale (SED)
1	Faible	2h20
2	Faible	1h10
3	Moyenne	45 min
4	Moyenne	35 min
5	Fort	30 min
6	Fort	25 min
7	Très fort	20 min
8	Très fort	18 min
9	Extrême	16 min
10	Extrême	14min
11	Extrême	12 min

Plus l'index-UV est élevé, plus le risque d'apparition de lésions cutanées et oculaires est grand et plus le temps qu'elles mettent à se manifester est court. Il faut se protéger du soleil dès que

l'indice UV atteint ou dépasse 3. Mais plusieurs enquêtes montrent que la population n'en tient pas forcément compte. Une étude allemande effectuée en 2007 chez 1501 personnes montre que 17 % des sujets ont reconnu avoir tenu compte de cet index pour modifier leur comportement solaire. Seules 27 % des personnes interrogées déclaraient avoir entendu parler de cet index et 10 % connaissaient la signification de ses différentes valeurs. En Angleterre en 2008, sur 466 personnes interrogées, 60 % admettent que la connaissance de l'Index-UV ne modifie pas leur comportement vis-à-vis du soleil. [97]

Des campagnes de prévention auprès du grand public sont régulièrement mises en place, notamment par l'Organisation mondiale de la santé (figure 11). [98]

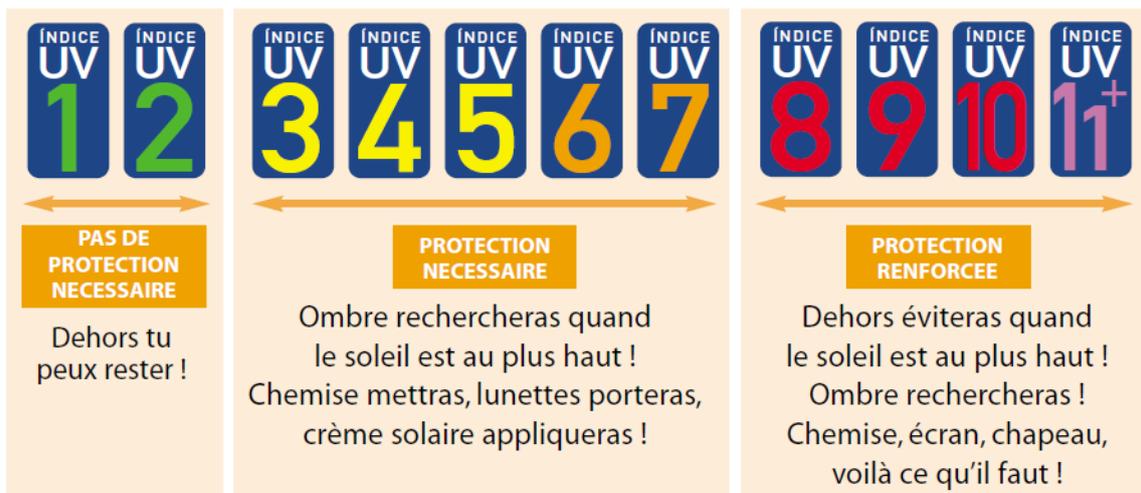


Figure 11

Comment choisir son produit de protection solaire et pour quelles circonstances d'exposition ?

Une étude randomisée montre que l'utilisation d'une très haute protection est rarement nécessaire, d'autant qu'elle peut induire un mésusage des produits. Des vacanciers ont utilisé soit un produit de SPF 40 étiqueté haute protection, soit un produit de SPF 12 étiqueté protection basique soit un produit de SPF 40 volontairement étiqueté protection basique. Le résultat est que les vacanciers à qui a été attribué le produit de SPF 40 trompeusement étiqueté protection basique perçoivent le piège de l'étiquetage car ils ne bronzent pas. Ils adaptent alors la quantité de produit appliquée à leur objectif de bronzage. La quantité totale utilisée pendant la durée des vacances est de 110 g pour le produit de SPF 12 contre 30 g pour les deux produits de SPF 40, soit 3,6 fois moins. Les vacanciers ont adapté la quantité de PPS appliqué en fonction du bronzage voulu indépendamment des valeurs de SPF indiquées. [99]

Une autre étude, prenant en compte l'ensoleillement et le phototype, conclu par calcul qu'un PPS de SPF 10 est suffisant pour éviter tout coup de soleil à un sujet de phototype I lors de vacances au sud de l'Europe, et un SPF 15 en cas de vacances sous les tropiques. Par contre en tenant compte de la quantité réellement appliquée par les consommateurs, un phototype II doit utiliser des SPF respectivement de 30 et 45 lors de vacances au sud de l'Europe et sous les tropiques. [100]

Le choix de la classe du PPS doit aussi prendre en compte les conditions d'exposition (intenses : glacier, tropiques ; importantes : plages, activités extérieures de longue durée ; modérées : vie au grand air, jardinage) et le phototype du sujet. Il va de soi que plus la peau est claire, plus il est nécessaire de se protéger du soleil.

Les recommandations européennes conseillent ainsi pour le choix de la classe :

- sujets extrêmement sensibles au soleil (phototype I) : protection haute pour les expositions modérées, très haute pour les expositions importantes et intenses ;
- sujets sensibles au soleil (phototype II) : protection moyenne pour les expositions modérées, haute pour les expositions importantes et très haute pour les expositions intenses ;
- sujets de sensibilité intermédiaire (phototype III) (majorité de la population française) : photoprotection faible pour les expositions modérées, moyenne pour les expositions importantes et haute pour les expositions intenses ;
- pour les peaux résistantes (phototypes IV et V) : photoprotection faible pour les expositions modérées et importantes, et moyenne pour les expositions intenses.

Quand faut-il renouveler l'application d'un PPS ?

Il a été montré qu'une seule application pouvait procurer une protection suffisante contre les coups de soleil pendant toute une journée dans des conditions réelles d'utilisation. La diminution du SPF mesurée dans cette étude est, pour un PPS à base de filtres minéraux, de 38% après 4h et 55% après 8h et, pour un PPS à base de filtres chimiques, de 41% après 4h et 58% après 8 h. [101]

Malgré tout, il est recommandé de renouveler l'application des PPS après chaque baignade, activité physique ou sudation intense.

Quelles sont les instructions de l'ANSM ?

Les recommandations de bon usage des produits solaires sont consultables sur le site internet de l'ANSM. Il s'agit de conseils généraux sur les comportements à adopter lors d'expositions solaires : porter des vêtements, ne pas prolonger les expositions sous prétexte d'avoir mis un PPS, ne pas exposer les jeunes enfants et les bébés, ne pas réduire la quantité appliquée sous prétexte d'avoir choisi un très haut SPF, utiliser une protection même en cas nuages...

Quant au choix du produit, la préférence est pour les crèmes. Il est préférable d'éviter les formes spray car la quantité appliquée est moindre. Eviter les produits qui ne contiennent que des filtres minéraux qui, par ailleurs, ne doivent pas être utilisés sur une peau lésée ou après un coup de soleil. Les produits contenant de l'oxybenzone ou de l'octocrylène sont à éviter.

Pour le choix de la classe, il est conseillé d'utiliser pour les enfants avant sept ans systématiquement des PPS de très haute protection, et de se référer au tableau général de l'ANSM pour le reste de la population.

Conclusion

Cette étude rappelle que les photosensibilisations médicamenteuses sont nombreuses. Bien que certaines classes médicamenteuses soient connues des professionnels de santé pour entraîner ce type d'effet indésirable, les cas restent fréquents. Le kétoprofène en est la preuve. Malgré toutes les mesures prises, il reste le médicament le plus imputé. D'autres médicaments, peu connus pour entraîner des photosensibilisations ou dont leur fréquence est sous-estimée, sont incriminés. C'est le cas des fibrates, de l'acide tiaprofénique, des antidépresseurs et des diurétiques. Peut-être existe-t-il encore d'autres cas non rapportés. En effet, la reconnaissance d'une photosensibilisation médicamenteuse peut échapper à un diagnostic. La réaction cutanée pouvant être diagnostiquée comme un banal coup de soleil en été, et en hiver l'effet néfaste des rayons du soleil est sous-estimé.

La notion de réaction croisée ne paraît pas être acquise par tous les professionnels de santé. Elle reste trop peu souvent abordée dans les observations. Cependant, il semble que les recommandations de ne pas utiliser de cosmétiques à base d'octocrylène, chez les personnes ayant des antécédents de réactions cutanées sous kétoprofène notamment, soit de plus en plus connue.

De plus, l'étude fait ressortir que les tests de diagnostic sont rarement réalisés. En regard d'une prise médicamenteuse, toute réaction cutanée anormale faisant suite à une exposition solaire devrait entraîner la réalisation de photopatch-tests.

Pour lutter contre les réactions de photosensibilisation, la prévention reste essentielle. C'est le rôle du pharmacien d'officine qui dans sa délivrance doit informer soit oralement soit par la remise d'une fiche d'information le caractère photosensibilisant des médicaments qu'il remet aux patients. Cela implique aussi une actualisation de ses connaissances dans le domaine. Malgré les dernières études mettant en doute l'efficacité des produits de protection solaire, ceux-ci restent toujours la référence en termes de photoprotection. Le pharmacien doit proposer un produit adapté en rappelant les bonnes pratiques d'application afin de garantir une protection optimale. Il doit aussi rappeler que l'utilisation de photoprotecteurs doit s'accompagner d'une photoprotection vestimentaire adaptée. Enfin, devant un patient se présentant à l'officine pour une réaction cutanée, il est important de ne pas exclure une origine médicamenteuse. Dans ce cas, il sera nécessaire de réaliser une déclaration de pharmacovigilance afin d'enrichir et d'actualiser les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance.

Bibliographie

- [1]. B. Dréno - *Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes* - Annales de dermatologie - CHU de Nantes, clinique dermatologique - Elsevier-Masson - 2009 - pages S247-S251.
- [2]. R. Lüllmann - *Histologie* - 1^{er} cycle des études médicales - Rauch - traduction de l'édition allemande par Pierre Sprumont - édition de Boeck - 2008 - 679 pages.
- [3]. Gernot Rassner - *Dermatologie, manuel et atlas* - Maloine - 2006 - 502 pages.
- [4]. Jacques Dubois - *La peau* – Edition Privat - 2007 - 204 pages.
- [5]. B. Puissant - *Fonction thymique et auto-immunité* - [en ligne] – <http://www.sciencedirect.com> - La revue de médecine interne - Elsevier - 2004 - pages 562-572.
- [6]. *Le Système solaire à portée de votre souris* - <http://www.le-systeme-solaire.net/soleil.html> - site consulté le 05/01/2013.
- [7]. J.-C. Beani - *Photodermatoses* - Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Elsevier-Masson - 2001 - 24 pages.
- [8]. AFSSE, INVS, AFSSAPS - *Ultraviolets, Etat des connaissances sur l'exposition et les risques sanitaires* - [en ligne] - www.afsset.fr/upload/bibliotheque/23_ultraviolets_rapport_afsse - site consulté le 02/12/2012
- [9]. *Comprendre le mélanome de la peau* - <http://www.reseau-melanome-ouest.com/upload/fichier/pdf/environnement.pdf> - site consulté le 03/08/2012.
- [10]. *Cancer et environnement, comprendre, informer, prévenir* - <http://www.cancer-environnement.fr/268-Rayons-du-soleil.ce.aspx> - site consulté le 09/08/2012.
- [11]. C. Comte, E. Picot, J.-L Peyron - *Les UVA-1 : propriétés et indications thérapeutiques* - Formation médicale continue - Ann Dermatol Venereol - 2007 - pages 407-415.
- [12]. Prisina Kullavanijaya, Henry W. Lim - *Photoprotection* - Journal of the American Academy of Dermatology - Juin 2005 - pages 937-958.
- [13]. OMS - *Rayonnement ultraviolet: indice du rayonnement UV total* - <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs271/fr/index.html> - site consulté le 06/01/2013.
- [14]. J.-H. Saurat, J.-M., D. Lipsker - *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles* - Masson - 5^{ème} édition - 2009 - page 399.
- [15]. Institut Pierre Simon Laplace – *La couche d'ozone* - <http://www.ipsl.fr/Pour-tous/Les-dossiers-thematiquers/Comment-la-couche-d-ozone-s-est-elle-formee> - site consulté le 25/08/12.

- [16]. Afsset - *Rayonnements ultraviolets et santé* - [en ligne] - www.anses.fr/UV-etat-des-connaissances-exposition-risques-sanitaires.pdf - site consulté le 06/09/2013.
- [17]. Institut National du Cancer - <http://www.e-cancer.fr> - site consulté le 25/08/12.
- [18]. Thomas P. Habif, James L. Campbell Jr, M. Shane Chapman - *Maladies cutanées, diagnostic et traitement* - Elsevier-Masson - 2008 - 598 pages.
- [19]. M.-C. Marguery - *La réaction photoallergique : mécanisme d'apparition et technique d'exploration* - revue française d'allergologie et d'immunologie clinique - expansion scientifique publications - 2008 - pages 395-400.
- [20]. J.-C. Béani - *Les photosensibilisations graves* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Annales de dermatologie et de vénéréologie - Elsevier-Masson - 2009 - pages 76-83.
- [21]. J.-C. Béani - *Les photoallergies graves* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique - Elsevier-Masson - 2008 - pages 325-330.
- [22]. P. Thomas, A. Bonneville - *Photoallergies médicamenteuses : comment les explorer ?* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique - Elsevier-Masson - 2008 - pages 487-489.
- [23]. M.-C. Marguery - *Photodermatologie* - Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie - Arnette 2^{ème} édition - 2008 - pages 84-85.
- [24]. INRS - *Photosensibilisation, cancers cutanés et exposition professionnelle aux ultraviolets* - [en ligne] - <http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=TA%2069> - site conulté le 03/01/2013
- [25]. M. Avenel-Audran - *Photopatch-tests* - [en ligne] - Annales de dermatologie et de vénéréologie - service de dermatologie, faculté de médecine, CHU d'Angers - Elsevier-Masson - 2009 - pages 626-629.
- [26]. *Larousse médical* - Larousse 2007 - 1219 pages.
- [27]. Serge Kirkiacharian - *Conception, structure, synthèse, pharmacochimie, mode d'action et activité des médicaments* - Guide de chimie médicinale et médicaments - édition Lavoisier - 2010 - 869 pages.
- [28]. Vidal 2011 - 87^{ème} édition - Issy les Moulineaux - Vidal - 2594 pages.
- [29]. Jean Marimbert - *Suspension de l'AMM des gels de kétoprofène* - [en ligne] - <http://www.anism.fr> - 18 Décembre 2009.
- [30]. J.-C. Beani - *Ketum remis « de force » sur le marché. Quel est le prix d'un effet indésirable grave ?* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Annales de dermatologie et de vénéréologie - 2010.

- [31]. J.-L. Peyron - *Conduite à tenir devant une photodermatose* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Elsevier-Masson - 2011
- [32]. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c055654d007d9be347a5dc3418b342e0.pdf - site consulté le 10/02/2013.
- [33]. B. Lebrun-Vignes - *Enquêtes de pharmacovigilance des années 2000 et allergies cutanées médicamenteuses* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - 14 Mars 2012.
- [34]. *Maintien sur le marché des gels de kétoprofène* - <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Gels-de-ketoprofene-maintien-sur-le-marche-a-l-issue-de-la-reevaluation-europeenne-communique.fr> - site consulté le 10/01/2013.
- [35]. C. Eiden, H. Peyrière - *Attention aux allergies croisées avec le kétoprofène* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - 2012.
- [36]. M. Avenelle, C. Comte - *Vigilance activée sur l'octocrylène* - *Nouvelles dermatologiques* n°6 - Juin 2008.
- [37]. A. Bonnevalle, P. Thomas - *Réactions croisées entre le kétoprofène et l'octocrylène* - *Nouvelles dermatologiques* n°6 - Juin 2008.
- [38]. A. Leroux, A.-L. Ruellau - *Kétoprofène gel et octocrylène : étude des réactions photoallergiques associées à partir des cas nantais de la base nationale de pharmacovigilance* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Elsevier-Masson - 2012.
- [39]. Benaïssa Tiouiri - *les fluoroquinolones* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Novembre 2008.
- [40]. Geneviève Larouche - *les quinolones : des années soixante à aujourd'hui* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Mars 2001.
- [41]. P. Veyssier - *Tolérance des quinolones* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - 2001.
- [42]. A. Bryskier - *Relation activité-structure des agents antibactériens* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com>.
- [43]. E. Boccumini, C.-L. Fowler, T.-A. Campbell - *Photoreaction potential of orally administered levofloxacin in healthy subjects* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - *The Annals of pharmacotherapy* - 2000.
- [44]. B. Crickx - *Faut-il arrêter de traiter les acnéiques l'été ?* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Avril 2005.
- [45]. J. Calop, S. Limat, C. Fernandez - *Pharmacie clinique et thérapeutique* - 3^{ème} édition - Elsevier-Masson - 2008 - 1307 pages.

- [46]. H. Adamskia, F. Le Gach, M. Dinulescu – *Photosensibilisation à la rosuvastatine révélée par photothérapie UVB* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com>.
- [47]. C. Boulitrop, E. Collet, D. Lambert - *Photosensibilisation à la rosuvastatine (Crestor®)* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com>.
- [48]. S.-A. Holme, A.-D. Pearse, A.-V. Anstey - *Chronic actinic dermatitis secondary to simvastatin* - [en ligne] – <http://www.sciencedirect.com> - 2002.
- [49]. Jin-Bon Hong, Shiou-Han, Wang Chia-Yu Chu - *Fenofibrate-Induced Photosensitivity* – [en ligne] - *Dermatol Sinica* – 2009.
- [50]. Stefan Diemer, Bernadette Eberlein-Kiinig, Bernhard Przybilla - *Evaluation of the phototoxic properties of some hypolipidemics in vitro: fenofibrate exhibits a prominent phototoxic potential in the UVA and UVB region* - [en ligne] - *Journal of Dermatological Science* - Elsevier.
- [51]. D. Hilleman, M. Miller, R. Parker - *Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects* - [en ligne] - <http://www.pubmed.gov>.
- [52]. L. Vincent, L. Courvoisier, K. Philips - *Toxidermie érythémateuse à l'amiodarone* - [en ligne] – <http://www.sciencedirect.com>.
- [53]. V. Doffoel-Hantz, A. Sparsa, J.-M. Bonnetblanc - *Photosensibilisation aux inhibiteurs de la recapture de sérotonine* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com>.
- [54]. Susanne Röhrs, Franziska Geiser, Rupert Conrad - *Citalopram-induced subacute cutaneous lupus erythematosus - first case and review concerning photosensitivity in selective serotonin reuptake inhibitors* - [en ligne] - *Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy* - 2012.
- [55]. Dorota Krasowska, Magdalena Szymanek, Robert A. Schwartz - *Cutaneous effects of the most commonly used antidepressant medication, the selective serotonin reuptake inhibitors* - *J AM ACAD DERMATOL* - 2007.
- [56]. J. Vilaplana, E. Botey, M. Lecha - *Photosensitivity induced by paroxetine* - [en ligne] - *Contact Dermatitis* - 2002.
- [57]. M.-A. Richard, F. Fiszenson, M. Jreissati - *Cutaneous adverse effects during selective serotonin reuptake inhibitors therapy: 2 cases.* - [en ligne] - *Ann Dermatol Venereol* - 2001.
- [58]. Mario V. Mitkov, Ryan M. Trowbridge - *Dermatologic Side Effectsof Psychotropic Medications* - [en ligne] - *The Academy of Psychosomatic Medicine* – 2013.
- [59]. O. Epaulard, M.-T. Leccia, S. Blanche - *Phototoxicity and photocarcinogenesis associated* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - *Elsevier-Masson* – 2011.

- [60]. N. Auffret, F. Janssen, P. Chevalier - *Photosensibilisation au voriconazole : 7 cas* – [en ligne] - Ann Dermatol Venereol – 2006.
- [61]. M.T. Leccia, O. Epaulard, O. Chosidowc - *Étude VORISPEAU-RETRO : étude rétrospective nationale des patients ayant présenté des manifestations cutanées sévères sous voriconazole* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - 2012.
- [62]. AFSSAPS - *Bufexamac* - [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Bufexamac-retrait-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-Communique/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Bufexamac-retrait-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-Communique/(language)/fre-FR) - site consulté le 15/11/2013.
- [63]. ANSM - *Neuriplege* - [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Neuriplege-R-creme-chlorproethazine/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Neuriplege-R-creme-chlorproethazine/(language)/fre-FR) - site consulté le 15/11/2013.
- [64]. N. Paillou – *Les photosensibilisations médicamenteuses : l'avis du photochimiste sur les nouvelles photosensibilisations* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - 2000.
- [65]. M. Jeanmougin - *Photosensibilisation* - [en ligne] - site consulté le 06/01/2013 - <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1265&lang=fr>.
- [66]. Abdelkader El Jabri – *La nomenclature INCI* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Novembre 2007.
- [67]. Jean Civatte - *Dictionnaire de Dermatologie* - Editions CILF - 528 pages.
- [68]. Louis Dubertret – *Peau et environnement* - [en ligne] – <http://www.sciencedirect.com> - Elsevier - Mars 2000.
- [69]. J.-P. Lacour, J.-C. Beani - *Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire)* - [en ligne] – <http://www.sciencedirect.com> - Annales de dermatologie et de venerologie - 2007
- [70]. J.-P. Ortonne - *La couleur de la peau humaine : de la recherche à l'esthétique* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Elsevier Masson - 2009.
- [71]. Gernot Rassner - *Dermatologie, manuel et atlas* - Maloine - 2008 - 502 pages.
- [72]. J.-C. Beani - *Photoprotection* - [en ligne] - site consulté le 03/01/2013 - <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1409>.
- [73]. H. Mireles-Rocha, I. Galindo, M. Huerta - *UVB photoprotection with antioxidants : effects of oral therapy with d-alpha-tocopherol and ascorbic acid on the minimal erythema dose* - [en ligne] - <http://www.pubmed.gov>.
- [74]. S.-M. Pilkington, R.-E. Watson, A. Nicolaou - *Omega-3 polyunsaturated fatty acids: photoprotective macronutrients* - [en ligne] - <http://www.pubmed.gov>.
- [75]. T. Ferreira Cestari, F. Bazanella de Oliveira, J. Catucci Boza - *Photoprotection et maladies cutanées* – [en ligne] – <http://www.sciencedirect.com> - Elsevier Masson - 2012.

- [76]. *La norme UPF* - [en ligne] - site consulté le 05/01/2013 - <http://www.protection-uv.com/infos-uv.html>.
- [77]. S.-Q. Wang, A.-W. Kopf, J. Marx - *Reduction of ultraviolet transmission through cotton T-shirt fabrics with low ultraviolet protection by various laundering methods and dyeing: clinical implications* - [en ligne] - <http://www.pubmed.gov>.
- [78]. AFSSAPS - *Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs* - [en ligne] - <http://www.ansm.fr> - Juillet 2011.
- [79]. INRS - *Protection contre les rayonnements solaires* - [en ligne] - site consulté le 03/01/2013 - <http://www.inrs.fr/accueil/situations-travail/exterieur/protection-rayonnements.html>.
- [80]. Aude Leroux - *Photoallergies de contact au kétoprofène gel : étude des réactions associées à l'octocrylène à partir des cas nantais de la base nationale de pharmacovigilance* - Université de Nantes - Faculté de pharmacie - 8 Décembre 2011.
- [81]. Céline Couteau, Laurence Coiffard - *Pourquoi les cosmétiques bio ne sont pas meilleurs que les autres ?* - Actualités pharmaceutiques - n° 495 - Avril 2010 - pages 32-35.
- [82]. Guillet-Oyhenart - *Le « Bio » : réflexion sur les avantages et les risques en allergologie* - [en ligne] - La lettre du GERDA - 2008.
- [83]. <http://www.expertiseetconseil.com/etude-de-photostabilite-suntest-r> - site consulté le 30/05/2013.
- [84]. AFSSAPS - *Produits cosmétiques de protection solaire* - [en ligne] - <http://www.ansm.fr> - Janvier 2006.
- [85]. ANSM - [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Securite-des-produits-cosmetiques/Produits-solaires/(offset)/4) - site consulté le 14/05/2013
- [86]. C. Couteau, L. Janine, M. Coiffard - *Les produits solaires : des problèmes en termes d'efficacité* - Actualités pharmaceutiques - Février 2013.
- [87]. J.-C. Beani - *Produits de protection solaire : efficacité et risques* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Elsevier-Masson - 2012.
- [88]. A. Faurschou, H.-C. Wulf - *The relation between sun protection factor and amount of sunscreen applied in vivo* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Dermatol - 2007.
- [89]. S. Schalka - *The influence of the amount of sunscreen applied and its sun protection factor (SPF): evaluation of two sunscreens including the same ingredients at different concentrations* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Photoderm Photoimmunol Photomed - 2009.

- [90]. T.-J. Phillips, J. Bhawan, M. Yaar - *Effect of daily versus intermittent sunscreen application on solar simulated UV radiation-induced skin response in humans* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - J Am Acad Dermatol - 2000.
- [91]. Tracy Wong, David Orton - *Sunscreen allergy and its investigation* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Elsevier - 2011.
- [92]. I. Carrotte-Lefebvre, A. Bonneville, M. Segard, E. Delaporte - *Contact allergy to octocrylene* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Contact Dermatitis - 2003.
- [93]. V. Madan, M.-H. Beck - *Contact allergy to octocrylene in sunscreen with recurrence from passive transfer of a cosmetic* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Contact Dermatitis - 2005.
- [94]. D. Delplace, A. Blondeel - *Octocrylene: really non-allergenic?* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Contact Dermatitis - 2006.
- [95]. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/af86f9684f0e2810a7cf1d5b0cefb0d5.pdf - site consulté le 06/04/2013.
- [96]. AFSSE, INVS, AFSSAPS - *Ultraviolets - Etat des connaissances sur l'exposition et les risques sanitaires* - [en ligne] - Mai 2005.
- [97]. L. Meunier - *Index-UV et photoprotection* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Elsevier Masson - 2013.
- [98]. OMS - <http://www.who.int/eu> - site consulté le 06/12/2013.
- [99]. A. Dupuy, A. Dunanta, J.-J. Grob - *Randomized controlled trial testing the impact of high-protection sunscreens on sun-exposure behaviour* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Réseau d'Epidémiologie en Dermatologie - 2005.
- [100]. B. Diffrey - *Sunscreens : expectation and realization* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Photodermatol Photoimmunol Photomed - 2009.
- [101]. M. Bodekaer, A. Faurschou, P.-A. Philipsen - *Sun protection factor persistence during a day with physical activity and bathing* - [en ligne] - <http://www.sciencedirect.com> - Photodermatol Photoimmunol Photomed - 2008.

Annexes

Annexe 1 : batterie standard de la Société Française de Photodermatologie.

Photoallergènes	Concentration et véhicule
Antiseptiques <ul style="list-style-type: none"> - Triclosan - Tétrachlorosalicylanide - Tribromosalicylanide - Hexachlorophène - Bithionol - Fentichor 	<ul style="list-style-type: none"> 2 % vaseline 0,1 % vaseline 1 % vaseline 1 % vaseline 1 % vaseline 1 % vaseline
Cosmétiques <ul style="list-style-type: none"> - Fragrance mix I - Musk ambrette - 6 méthyl coumarine 	<ul style="list-style-type: none"> 8 % vaseline 5 % vaseline 1 % vaseline
Végétaux <ul style="list-style-type: none"> - Acide usnique - Oak moss absolute - Lactone mix - Frullania dilatata 	<ul style="list-style-type: none"> 0,1 % vaseline 2 % vaseline 0,1 % vaseline Tel quel
Médicaments <ul style="list-style-type: none"> - Prométhazine - Chlorpromazine - Sulfanilamide - Quinidine - Kétoprofène 	<ul style="list-style-type: none"> 1 % vaseline 0,1 % vaseline 5 % vaseline 1 % vaseline 1 % vaseline
Filtres solaires UVB <ul style="list-style-type: none"> - PABA - Escalol 507 - Parsol MCX - Isoamyl paraméthoxycinnamate - Eusolex 6300 - Octylsalicylate - Octyltriazone 	<ul style="list-style-type: none"> 10 % vaseline 5 % vaseline 10 % vaseline
Filtres solaires UVA <ul style="list-style-type: none"> - Parsol 1789 	<ul style="list-style-type: none"> 10 % vaseline
Filtres solaires large spectre <ul style="list-style-type: none"> - Oxybenzone - Benzophénone-4 - Méxéone - Acide 2-phényl-5-benzinamidazole sulfonique - Octocrylène - Drométrizole trisiloxilane 	<ul style="list-style-type: none"> 10 % vaseline



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



N° 10011*03

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 5121-196 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 nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'ANSM 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 saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
CRPV

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

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

<p>Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>	<p>Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>
<p>Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>	<p>Réapparition de la réaction après réintroduction ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° N° N° N° N° N°</p>
<p>En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N°</p>	
<p>Nom du prescripteur</p> <p>Service hospitalier dans lequel le produit a été administré</p>	<p>Numéro de lot du produit</p> <p>Pharmacie qui a délivré le produit</p>

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

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

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.5121-150, 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.5121-150 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.5121-196
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 6 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 3 : Exemple de fiche dense analysée lors de l'étude.

SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N° : LY20101202(1)

N° Local : NP1012124

Centre de : LYON

Dossier : Complet

Type : Effet indésirable

Date de notification : 13/12/2010

Date dernière information : 04/01/2011

PATIENT

Age : 37 ans

Sexe : M

Taille :

Poids :

Antécédent(s) :

Cause(s) de décès :

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
29/11/2010	10047378	Eruption vésiculobulleuse	Guérison en cours
29/11/2010	10034966	Photosensibilité	Guérison en cours

MEDICAMENT(S)

KETUM 2,5 POUR CENT, gel

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	CUT	1 DF	1 Jour(s)	27/11/2010	29/11/2010	3 j	2 j	arrêt	3	1	2	3	1	Suspect

Indication(s)

COMMENTAIRES

Description du cas:

Patient de 37 ans.

HdM:

27/11/2010: Application de Ketum par le patient sur le pouce et l'index de sa main droite pour une tendinite durant 3 jours.

29/11/2010: Apparition d'une éruption vésiculobulleuse localisée sur ces deux mêmes doigts à la fin d'une matinée durant laquelle le patient a travaillé sur un toit par un jour de beau temps.

03/12/2010: Patient vu par le dermatologue alors qu'il s'était percé ses vésicules puis les avait désinfectées avant d'aller consulter un généraliste qui l'a envoyé chez ce dermatologue. Prescription de Dermoval par le médecin.

Pas de tests effectués.

Evolution inconnue

Le patient se souvient d'avoir présenté une réaction identique sur la cheville il y a 10 ans après application de Ketum (sans autres précisions)

Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Annexe 4 : Tableau des 417 lignes de médicaments analysés au cours de l'étude.

n° national	age	sexe	gravité	molécule	famille	voie	C	S	I	période	date	délai	lésion	antécédent	test	évolution
AM20100286	44	F	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	17/04/2010	3	érythème vésiculo-pustuleu	psoriasis		D
BR20100165	48	F	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	10/09/1996	30	eczéma			U
BR20100190	72	F	ng	kétoprofène	ains	orale	2	2	2	s12010	22/04/2010	3	eczéma	allergie		A
BR20100194	38	M	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	01/08/2006	17	eczéma			E
BS20100096	26	M	g	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s12010	24/06/2009	1	toxidermie		photopatchs +	A
BS20100123	47	F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s12010	/05/2009	inconnu	éruption bulleuse		photopatchs +	A
BS20100261	59	M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s12010	//2008	1	éruption bulleuse	réaction cutan	photopatchs +	A
BS20100379	51	F	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s12010	//2004	inconnu	inconnu		photopatchs +	A intolérance aux
BX20100616	41	M	ng	fénofibrate	fibrate	orale	1	2	1	s12010	/05/2010	5	inconnu			U
CN20100126	37	F	ng	diltiazem	inca	orale	2	1	1	s12010	16/02/2010	inconnu	inconnu	réaction cutanée sous vérapamil		F
LY20100478	54	F	ng	loméfloxacine	quinolone	orale	2	2	2	s12010	14/04/2012	2	rougeur des mains			U
CN20100270	66	F	g	kétoprofène	ains	orale	2	2	2	s12010	11/04/2010	1	éruption érythémateuse			A
CN20100270	66	F	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	11/04/2010	1	éruption érythémateuse			A
CN20100270	66	F	g	naproxène	ains	orale	2	2	2	s12010	11/04/2010	inconnu	éruption érythémateuse			A
CN20100270	66	F	g	candésartan	sartan	orale	2	2	2	s12010	11/04/2010	inconnu	éruption érythémateuse			A
CN20100270	66	F	g	oméprazole	ipp	orale	2	2	2	s12010	11/04/2010	inconnu	éruption érythémateuse			A
CN20100270	66	F	g	hydrochlorothiazide	diurétique thiazidique	orale	2	2	2	s12010	11/04/2010	inconnu	éruption érythémateuse			A
MA20100264	51	F	ng	candésartan	sartan	orale	2	2	2	s12010	/09/2009	12	dermite chronique			A
MA20100264	51	F	ng	hydrochlorothiazide	diurétique thiazidique	orale	2	2	2	s12010	/09/2009	12	dermite chronique			A
MA20100972	27	M	g	atovaquone	antipaludéen	orale	2	2	2	s12010	06/02/2010	16	éruption d'urticaire			A
MA20100972	27	M	g	proguanil	antipaludéen	orale	2	2	2	s12010	06/02/2010	16	éruption d'urticaire			A
MA20101211	52	F	g autre	diclofénac	ains	cutanée	2	2	2	s12010	19/05/2010	3	éruption bulleuse			A
MP20100624	74	M	ng	amiodarone	antiarythmique	orale	1	2	1	s12010	15/04/2010	42	brûlures + prurit	angiooedème		A
NC20100189	37	M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	10/08/2009	2	inconnu			U
NC20100265	38	M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	30/04/2010	4	eczéma	allergie pollen		A
NC20100317	69	M	ng	bisoprolol	b bloquant	orale	2	2	2	s12010	30/05/2010	20	érythème vésiculobulleux			F
NC20100317	69	M	ng	énalapril	iec	orale	2	2	2	s12010	31/05/2010	20	érythème vésiculobulleux			F
NT20100073	26	F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s12010	//1992	inconnu	eczéma	réaction cutan	photopatchs +	A plus d'écrans sc
NT20100074	27	F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s12010	//2000	inconnu	eczéma	réaction cutan	photopatchs +	A plus d'écrans sc
NT20100161	42	M	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	13/07/2009	30	éruption bulleuse			A
NT20100162	35	F	g	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s12010	//2003	10	éruption bulleuse		photopatchs +	A plus d'écrans sc
NT20100300	30	F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s12010	/07/2006	8	éruption érythémateuse	lucite estivale	photopatchs +	A
NT20100329	48	F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s12010	11/04/2010	5	éruption bulleuse			A
NT20100359	31	M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s12010	/08/2007	inconnu	eczéma		photopatchs +	A plus d'écrans sc
NY20080031	41	M	ng	iodixanol	roduit de contraste ioc iv		2	2	2	s12010	17/06/2007	2	éruption érythémateuse	mélanome malin cutané stade III		A
PC20100334	70	F	ng	kétoprofène	ains	rectale	2	1	1	s12010	20/05/2010	1	éruption papuleuse			A
PO20100351	67	M	g	diphénhydramine	h1-	orale	2	1	1	s12010	05/05/2012	9	éruption cutanée			A
PS20100359	7	F	ng	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12010	31/10/2008	365	chéilite			A
RN20090532	52	F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	27/04/2009	4	eczéma			A
RN20100243	40	F	g incaç	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	05/04/2010	3	eczéma			A
RS20100212	52	F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	03/06/2010	7	éruption érythémateuse	lupus érythémateux		A
SE0600560	72	F	ng	bufexamac	ains	cutanée	3	3	4	s12010	15/11/2006	3	eczéma			A

SE20100113	67 M	ng	tétrazepam	benzodiazépine	orale	2	1	1	s12010	01/02/2010	1	éruption érythémateuse			A
SE20100113	67 M	ng	méthocarbamol	antalgique	orale	2	1	1	s12010	02/02/2010	1	éruption érythémateuse			
SE20100133	49 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	01/08/2009	4	prurit	photopatchs +		A
ST20100061	14 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s12010	/07/2009	1	eczéma	eczéma atopiq	photopatchs +	A
ST20100160	35 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	3	s12010	/08/2009	1	eczéma bulleux		photopatchs +	A
ST20100357	21 F	ng	fosfomycine	fosfomycine	orale	1	2	1	s12010	22/05/2010	1	éruption érythémateuse			A
TO20091059	44 M	g	peginterféron alfa 2a	immunostimulant	sc	2	1	1	s12010	29/07/2009	61	eczéma			F
TO20091059	44 M	g	ribavirine	ribavirine	orale	2	1	1	s12010	30/07/2009	61	eczéma			F
TS20100161	60 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12010	10/04/2010	1	dermite érythémateuse			A
AM20100420	42 F	g	tramadol	antalgique	orale	2	1	1	s22010	25/05/2010	22	éruption maculopapuleuse + allergie pénicilline			A
AM20100425	52 F	g	ibuprofène	ains	orale	2	1	1	s22010	10/08/2010	19	éruption érythémateuse + prurit			A
AN20100329	47 F	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22010	04/06/2005	1	eczéma	intolérance médicamenteuse		A plus d'écrans sc
AN20100495	36 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s22010	//1995	inconnu	inconnu	photopatchs +		A plus d'écrans sc
AN20100551	25 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	3	s22010	//1995	inconnu	érythème	photopatchs +		A plus d'écrans sc
AN20100628	61 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s22010	04/07/2010	11	éruption érythémateuse	eczéma atopiq	photopatchs +	A plus d'écrans sc
AN20100628	61 F	ng	fénofibrate	fibrate	orale	2	2	3	s22010	04/07/2010	3	photoallergie	eczéma atopiq	photopatchs +	A plus d'écrans sc
AN20100629	36 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22010	18/07/2010	9	éruption bulleuse		photopatchs +	A plus d'écrans sc
BR20100202	35 M	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22010	25/06/2010	1	eczéma			A
BR20100210	49 M	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22010	/05/2009	inconnu	inconnu	photopatchs +		A
BR20100210	49 M	g autre	fénofibrate	fibrate	orale	2	2	2	s22010	/05/2009	inconnu	photoallergie	photopatchs +		A
BR20100251	43 F	ng	kétoprofène	ains	inconnue	1	2	1	s22010	/02/2004	inconnu	inconnu	photopatchs +		U
BR20100256	58 F	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22010	/06/2006	inconnu	eczéma bulleux	photopatchs +		U
BR20100257	36 M	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22010	/06/2006	1	eczéma bulleux			E
BS20100749	36 F	ng	amoxicilline	amoxicilline	orale	3	1	3	s22010	04/03/2010	5	éruption maculopapuleuse	éruption sous amoxicilline		A
BS20100830	39 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s22010	//2001	inconnu	éruption érythémateuse	photopatchs +		A
BS20100831	47 F	ng	fénofibrate	fibrate	orale	1	3	2	s22010	/02/2010	inconnu	éruption bulleuse	sibilité sous ké	photopatchs +	A plus d'écrans sc
BX20100724	42 F	g	acide tiaprofénique	ains	orale	2	2	2	s22010	05/07/2010	2	prurit	lucite		A
BX20100790	29 M	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s22010	31/07/2010	6	eczéma			F
BX20100790	29 M	g autre	ibuprofène	ains	orale	1	3	1	s22010	31/07/2010	6	eczéma			F
BX20100790	29 M	g autre	kétoprofène	ains	orale	1	3	1	s22010	31/07/2010	6	eczéma			F
BX20100816	37 F	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22010	21/08/2010	3	eczéma			A
CF20100912	62 F	g	kétoprofène	ains	cutanée	1	2	1	s22010	01/08/2010	3	eczéma			A
CF20100912	62 F	g	piroxicam	oxicam	orale	1	2	1	s22010	01/08/2010	3	eczéma			A
CN20100467	41 M	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	1	1	s22010	05/09/2010	4	eczéma bulleux			A
DJ20100678	85 M	ng	diclofénac	ains	cutanée	2	2	1	s22010	/10/2009	inconnu	eczéma bulleux			E
DJ20100678	85 M	ng	furosémide	diurétique thiazidique	orale	2	2	1	s22010	/10/2009	240	eczéma bulleux			E
DJ20100728	40 M	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22010	06/08/2010	8	éruption érythémateuse + prurit			E
GR20100300	34 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22010	/09/2010	10	eczéma			A plus d'écrans sc
GR20100301	inconi M	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22010	/09/2010	30	eczéma bulleux			A plus d'écrans sc
GR20100370	inconi M	g	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s22010	inconnue	inconnu	eczéma	photopatchs +		A plus d'écrans sc
GR20100393	53 F	ng	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s22010	29/04/2010	21	éruption érythémateuse			A
LL20100281	57 F	ng	nimésulide	ains	orale	2	3	3	s22010	12/06/2010	1	eczéma vésiculo-bulleux			U
LL20100281	57 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22010	12/06/2010	1	eczéma vésiculo-bulleux			U
LL20100282	50 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22010	15/06/2010	1	éruption bulleuse			U

PO20100460	54 F	g	fénofibrate	fibrate	orale	1	2	1	s22010	30/07/2010	2	éruption maculopapuleuse			E
PB20090188	7 F	ng	oxoméazine	phénothiazine	orale	1	2	1	s22010	05/04/2009	9	éruption érythémateuse			U
NY20100789	62 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	2	1	s22010	//2009	inconnu	éruption érythémateuse	photopatchs +		A ne plus utiliser :
NY20100710	70 F	g	valsartan	sartan	orale	2	1	1	s22010	12/04/2010	2	éruption cutanée			A
NY20100710	70 F	g	amlodipine	inca	orale	2	1	1	s22010	12/04/2010	2	éruption cutanée			A
TS20100341	43 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22010	14/08/2010	24	éruption érythémateuse + prurit			A
SE20100291	inconnu M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	1	1	s22010	11/07/2010	inconnu	éruption érythémateuse			A
SE20100291	inconnu M	ng	diclofénac	ains	cutanée	2	1	1	s22010	11/07/2010	inconnu	éruption érythémateuse			A
SE20100318	65 F	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s22010	07/08/2010	4	eczéma bulleux	photopatchs +		A plus d'octocrylè
SE20100326	58 F	g	carbamazépine	antiépileptique	orale	2	2	2	s22010	08/08/2010	30	éruption maculopapuleuse			A
SE20100397	29 F	ng	kétoprofène	ains	orale	2	1	1	s22010	08/10/2010	5	photodermatose			A
SE20100397	29 F	ng	thiocolchicoside	myorelaxant	orale	2	1	1	s22010	08/10/2010	5	photodermatose			A
SE20100450	49 M	ng	chlorproéthazine	phénothiazine	cutanée	3	2	3	s22010	//2005	inconnu	éruption cutanée + prurit	photopatchs +		A
ST20100746	39 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s22010	//2005	inconnu	eczéma	photopatchs +		A
ST20100749	61 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s22010	21/09/2009	2	eczéma	photopatchs +		A plus de benzop
ST20100749	61 F	ng	kétoprofène	ains	orale	1	3	2	s22010	21/09/2009	2	eczéma	photopatchs +		A plus de benzop
ST20100892	38 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22010	//2008	2	éruption vésiculo-bulleuse	photopatchs +		A plus d'octocrylè
TO20100940	64 F	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	3	2	3	s22010	30/06/2010	2	éruption cutanée			A
ST20100936	56 F	ng	fénofibrate	fibrate	orale	1	2	1	s22010	inconnue	inconnu	éruption érythémateuse			A
TO20100976	59 F	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	3	2	3	s22010	17/05/2010	1	éruption érythémateuse			A
TO20101242	68 F	ng	acide pipémidique	quinolone	orale	3	2	3	s22010	22/06/2010	4	éruption érythémateuse			A
TO20101330	62 F	g autre	loméfloxacine	quinolone	orale	2	2	2	s22010	19/09/2010	1	éruption érythémateuse			A
TO20101376	8 F	g autre	cefepodoxime	céphalosporine	orale	2	2	2	s22010	17/07/2010	7	éruption érythémateuse			A
TS20100340	24 M	ng	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s22010	15/07/2010	424	lésion cutanée			A
TS20100340	24 M	ng	méthotrexate	antinéoplasique	orale	2	1	1	s22010	15/07/2010	88	lésion cutanée			A
TS20100341	43 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22010	14/08/2010	24	eczéma bulleux + prurit			A
MP20101084	37 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22010	//2004	inconnu	éruption érythémateuse	photopatchs +		A plus d'octocrylè
NY20100563	25 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22010	//2007	15	éruption érythémateuse	photopatchs +		A plus d'aveno so
NT20100633	28 M	g	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s22010	27/05/2009	1	érythème vésiculeux	photopatchs +		A plus de l'oxyber
NT20100632	52 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s22010	//2002	inconnu	érythème vésiculo-pustuleux + prurit	photopatchs +		A plus de baume
NT20100588	70 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22010	27/08/2010	14	photosensibilisation			E
NT20100508	45 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s22010	03/2010	210	éruption cutanée	photopatchs +		A plus d'oxybenz
NT20100489	52 F	ng	isothipendyl	h1-	cutanée	3	3	4	s22010	09/2009	1	eczéma	allergie à l'isothipendyl (aux phénc		A
NT20100305	49 M	ng	amiodarone	antiarythmique	orale	1	2	1	s22010	01/04/2009	inconnu	photosensibilisation			A
MP20101141	88 F	ng	irbésartan	sartan	orale	1	2	1	s22010	07/2010	30	photosensibilisation			F
MP20101141	88 F	ng	hydrochlorothiazide	diurétique thiazidique	orale	1	2	1	s22010	07/2010	30	photosensibilisation			F
MP20101138	inconnu F	ng	fénofibrate	fibrate	orale	2	2	2	s22010	04/2001	15	éruption érythémateuse			A
MP20101109	20 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s22010	08/2000	inconnu	photosensibilisation	photopatchs +		A
MP20101106	54 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s22010	//2006	3	éruption érythémateuse	photopatchs +		A plus octocrylè
MP20101103	26 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s22010	/11/1998	inconnu	eczéma	photopatchs +		A oxybenzone, pe
MP20101099	36 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s22010	15/07/2005	17	érythème bulleux	photopatchs +		A
MP20101098	59 F	ng	acide tiaprofénique	ains	orale	1	3	2	s22010	06/1996	inconnu	éruption bulleuse	photopatchs +		A
MP20101098	59 F	ng	diclofénac	ains	cutanée	1	3	2	s22010	06/1996	inconnu	éruption bulleuse	photopatchs +		A
MP20101097	68 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22010	09/06/2008	1	éruption bulleuse			A octocrylène

AM20110426	60 F	ng	fluvoxamine	presseur non imipram	orale	2	2	2	s12011	02/07/2010	180	éruption érythémateuse			A
AN20110187	19 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s12011	//2001	3	eczéma	photopatches +		A octocrylène
AN201110220	66 M	ng	irbésartan	sartan	orale	2	1	1	s12011	13/03/2011	90	photosensibilisation			A
AN201110220	66 M	ng	hydrochlorothiazide	diurétique thiazidique	orale	2	1	1	s12011	13/03/2011	90	photosensibilisation			A
BR20110006	32 F	ng	voriconazole	azolé	orale	3	1	3	s12011	06/09/2010	inconnu	eczéma			A
BR20110028	47 M	ng	azathioprine	immunosuppresseur	orale	2	2	2	s12011	/10/2010	240	brûlures + prurit			A
BR20110099	72 M	g autre	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12011	24/11/2009	240	photosensibilisation			A
BS20110173	11 M	ng	doxycycline	tétracycline	orale	1	2	1	s12011	/10/2010	2	éruption érythémateuse			A
BS20110466	69 F	ng	atorvastatine	statine	orale	1	2	1	s12011	15/03/2011	60	éruption cutanée			A
BS20110466	69 F	ng	hydrochlorothiazide	diurétique thiazidique	orale	1	2	1	s12011	15/03/2011	60	éruption cutanée			A
BS20110466	69 F	ng	sitagliptine	inhibiteur de DPP4	orale	1	2	1	s12011	15/03/2011	60	éruption cutanée			A
BX20101065	46 M	g autre	acide tiaprofénique	ains	orale	2	3	3	s12011	24/06/2010	6	photosensibilisation			A
BS20110241	55 F	ng	droxychloroquine	sulfadroxycloquine sulfé	orale	3	1	3	s12011	/03/2010	10	éruption érythémateuse			U
BX20110060	74 M	g autre	8-méthoxypsoralène	psoralène	orale	1	2	1	s12011	//2005	365	éruption cutanée + prurit			F
BX20110060	74 M	g autre	atorvastatine	statine	orale	1	2	1	s12011	//2005	inconnu	éruption cutanée + prurit			F
BX20110278	52 F	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12011	16/03/2011	29	éruption vésiculeuse			F
BX20110480	17 M	g autre	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12011	/04/2011	365	éruption érythémateuse			E
DJ20110462	77 F	ng	dronédarone	antiarythmique	orale	2	2	2	s12011	/04/2011	120	éruption érythémateuse			E
DJ20110272	43 F	ng	duloxétine	antidépresseur IRSNA	orale	1	2	1	s12011	15/02/2011	30	éruption érythémateuse			F
DJ20110043	50 F	ng	méloxicam	oxicam	orale	2	2	2	s12011	/12/2012	inconnu	eczéma			A
CN20110223	73 M	ng	déméclocycline	tétracycline	orale	2	2	2	s12011	15/04/2012	21	brûlures			A
CN20110170	75 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	1	3	s12011	02/04/2011	1	éruption érythémateuse + prurit			E
GR20110140	63 M	ng	sotalol	b bloquant	orale	2	1	1	s12011	/07/2010	60	éruption cutanée + prurit			A
MP20110073	43 F	ng	amoxicilline	amoxicilline	orale	3	1	3	s12011	//2010	1	urticaire			A
MA20111233	68 F	g autre	amiodarone	antiarythmique	orale	2	2	2	s12011	25/04/2011	7	éruption cutanée + prurit			A
MA20110808	28 M	ng	ibuprofène	ains	orale	2	2	2	s12011	31/03/2011	2	dyshidrose palmaire			A
MA20110332	56 F	ng	épirubicine	antineoplasique	iv	2	2	2	s12011	18/01/2011	7	eczéma			A
MA20110332	56 F	ng	tamoxifène	antineoplasique	iv	2	2	2	s12011	18/01/2011	7	eczéma			A
MA20101730	57 M	ng	diclofénac	ains	cutanée	2	2	2	s12011	01/09/2010	2	éruption bulleuse			A
LY20110453	63 F	ng	acide tiaprofénique	ains	orale	1	2	1	s12011	18/04/2011	3	éruption érythémateuse + prurit			U
LY20101202	37 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	2	1	s12011	29/11/2010	2	éruption vésiculo-bulleuse			E
LM20110079	37 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	1	1	s12011	/08/2010	4	brûlures + prurit			E
LL20110612	49 M	ng	rosuvastatine	statine	orale	2	2	2	s12011	29/05/2011	60	brûlures + prurit			A
LL20110164	41 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s12011	13/01/2011	1	éruption bulleuse			A
GR20110309	59 M	ng	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12011	25/06/2007	173	éruption érythémateuse			A
GR20110308	54 F	ng	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12011	17/05/2011	31	éruption érythémateuse			A
GR20110301	68 M	ng	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12011	/10/2009	90	photosensibilisation			A
GR20110299	36 M	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12011	03/05/2011	5	eczéma bulleux			A
GR20110284	67 M	ng	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12011	/05/2008	60	éruption érythémateuse			A
GR20110228	21 F	ng	loméfloxacine	quinolone	orale	2	2	2	s12011	19/03/2011	3	éruption érythémateuse			U
NY20110493	48 M	ng	allopurinol	ibiteur de l'uricosynthé	orale	1	2	1	s12011	15/05/2011	150	eczéma			U
NY20110493	48 M	ng	béazafibrate	fibrate	orale	1	2	1	s12011	15/05/2011	inconnu	eczéma			U
NY20110407	64 M	ng	metformine	ntidiabétique biguanid	orale	1	2	1	s12011	24/03/2011	60	éruption cutanée + prurit			U

NY20110407	64 M	ng	lercanidipine	inca	orale	1	2	1	s12011	24/03/2011	60	éruption cutanée + prurit			U	
NY20110407	64 M	ng	vildagliptine	abétique inhibiteur de	orale	1	2	1	s12011	24/03/2011	60	éruption cutanée + prurit			U	
NY20110407	64 M	ng	atorvastatine	statine	orale	1	2	1	s12011	24/03/2011	60	éruption cutanée + prurit			U	
NY20110311	50 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	1	s12011	/08/2010	inconnu	éruption érythémateuse	photopatchs +		A	
NY20110311	50 F	ng	nimésulide	ains	orale	2	1	1	s12011	/08/2010	inconnu	éruption érythémateuse			A	
NY20110184	56 F	ng	diclofénac	ains	cutanée	2	2	2	s12011	/04/2010	inconnu	eczéma			A photopatch test	
NY20110080	61 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12011	//2010	inconnu	eczéma	photopatchs +		A plus de acide ti	
NY20110075	56 M	g	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12011	13/06/2008	46	éruption érythémateuse			F	
NY20110012	73 M	ng	lercanidipine	inca	orale	2	2	2	s12011	inconnue	inconnu	éruption érythémateuse	photopatchs +		A	
NT20110389	63 M	ng	saxagliptine	abétique inhibiteur de	orale	2	1	1	s12011	//2011	30	éruption cutanée + prurit			F	
NT20110389	63 M	ng	simvastatine	statine	orale	2	1	1	s12011	//2011	inconnu	éruption cutanée + prurit			F	
NT20110389	63 M	ng	ézétimibe	hypolipémiant	orale	2	1	1	s12011	//2011	inconnu	éruption cutanée + prurit			F	
NT20100546	46 M	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s12011	22/08/2010	7	eczéma			A	
NT20100394	43 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	2	1	s12011	/05/2010	7	éruption vésiculeuse			A	
NC20110160	inconnu	inconnu	ng	amiodarone	antiarythmique	orale	2	2	2	s12011	14/02/2011	90	photosensibilisation			A
NC20110038	42 F	ng	célécoxib	ains	orale	2	2	2	s12011	17/01/2011	7	éruption cutanée + prurit			A	
MP20110540	20 F	ng	venlafaxine	antidépresseur IRSNA	orale	1	2	1	s12011	25/05/2011	88	photosensibilisation			A	
MP20110517	41 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s12011	//2001	inconnu	éruption érythémateuse	photopatchs +		A plus fragrance m	
MP20110511	52 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s12011	//2001	2	eczéma	photopatchs +		A plus d'octocrylè	
MP20110282	54 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12011	21/01/2011	1	eczéma bulleux			E	
MP20110217	55 M	g	oxcarbazépine	antiépileptique	orale	1	2	1	s12011	22/12/2010	700	éruption érythémateuse			A	
MP20110217	55 M	g	noctamide	benzodiazépine	orale	1	2	1	s12011	22/12/2010	100	éruption érythémateuse			A	
TO20110661	52 F	ng	hydrochlorothiazide	diurétique thiazidique	orale	2	2	2	s12011	/07/2010	90	éruption érythémateuse			A	
ST20110102	32 M	ng	loméfloxacine	quinolone	orale	3	3	4	s12011	12/05/2010	18	éruption érythémateuse	test épicutané +		A	
SE20110297	54 M	g	piroxicam	oxicam	orale	2	2	2	s12011	10/05/2011	30	éruption érythémateuse			A	
SE20110005	39 F	ng	acide tiaprofénique	ains	orale	2	2	2	s12011	//2007	inconnu	éruption érythémateuse	photopatchs +		A	
SE20110004	47 M	ng	acide tiaprofénique	ains	orale	2	2	2	s12011	/02/2004	1	éruption cutanée			A	
SE20100285	48 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s12011	09/07/2010	30	éruption bulleuse	photopatchs +		A plus d'huile de l	
RS20110204	35 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12011	16/04/2011	1	eczéma			A	
RS20110160	62 F	ng	tamoxifène	antineoplasique	iv	2	2	2	s12011	30/01/2011	3	éruption érythémateuse			A	
RS20110097	74 F	g	atorvastatine	statine	orale	2	2	2	s12011	11/02/2011	1400	éruption érythémateuse			A	
RN20110066	21 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12011	/05/2009	1	éruption bulleuse			A	
RN20110050	58 F	g	metformine	ntidiabétique biguanid	orale	1	2	1	s12011	07/12/2010	inconnu	eczéma			A	
RN20110050	58 F	g	8-méthoxy psoralène	psoralène	orale	2	2	2	s12011	07/12/2010	15	eczéma			A	
RE20110195	73 F	ng	doxycycline	tétracycline	orale	1	2	1	s12011	25/03/2011	76	éruption érythémateuse			F	
RE20110177	inconnu	F	ng	indapamide	sulfamide	orale	2	2	2	s12011	/07/2010	inconnu	éruption érythémateuse			A
RE20110177	inconnu	F	ng	périndopril	iec	orale	2	2	2	s12011	/07/2010	inconnu	éruption érythémateuse			A
PS20110565	6 M	g	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12011	02/05/2011	93	éruption bulleuse			A	
PS20110136	49 F	g	tamoxifène	antineoplasique	iv	2	1	1	s12011	21/10/2010	10	toxidémie			A	
TS20110252	82 F	ng	duloxétine	antidépresseur IRSNA	orale	2	1	1	s12011	17/04/2011	32	éruption cutanée			A	
TO20111231	29 F	ng	kétoprofène	ains	orale	1	2	1	s12011	03/06/2011	10	phlyctène			U	
TO20111034	42 F	ng	escitalopram	antidépresseur IRS	orale	2	1	1	s12011	/03/2011	90	rougeur			A	
TO20111034	42 F	ng	azathioprine	immunosuppresseur	orale	1	2	1	s12011	/03/2011	90	rougeur			A	

TO20111000	57 F	ng	cyamémazine	phénothiazine	orale	3	1	3	s12011	09/12/2010	inconnu	rougeur				A
TO20110937	36 F	ng	cyamémazine	phénothiazine	orale	1	2	1	s12011	26/03/2011	inconnu	éruption érythémateuse				A
TO20110937	36 F	ng	aripiprazole	quinolone	orale	2	2	2	s12011	26/03/2011	2	éruption érythémateuse				A
AM20110295	43 F	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22011	22/04/2011	4	éruption érythémateuse + prurit				A
AM20110295	43 F	g	ibuprofène	ains	orale	2	2	2	s22011	22/04/2011	4	éruption érythémateuse + prurit				A
AM20110387	27 M	g mise	sulfasalazine	ains	orale	3	2	3	s22011	15/04/2011	36	éruption érythémateuse				A
AM20110482	61 F	g	bisoprolol	b bloquant	orale	3	2	3	s22011	/04/2011	60	éruption érythémateuse + prurit				A
AM20110482	61 F	g	hydrochlorothiazide	diurétique thiazidique	orale	3	2	3	s22011	/04/2011	60	éruption érythémateuse + prurit				A
AM20110584	76 M	ng	lévofloxacine	quinolone	orale	2	2	2	s22011	01/05/2011	13	éruption cutanée				A
AM20110584	76 M	ng	clindamycine	lincosamide	orale	2	1	1	s22011	01/05/2011	13	éruption cutanée				A
AM20110752	92 F	g	quinine	myorelaxant	orale	3	2	3	s22011	29/07/2011	2	éruption érythémateuse				E
AN20110332	4 M	ng	ésoméprazole	ipp	orale	2	1	1	s22011	07/06/2011	18	éruption érythémateuse				F
BR20110082	37 M	g autre	voriconazole	azolé	orale	2	2	2	s22011	/06/2005	inconnu	photosensibilisation				B
BR20110291	48 F	g	diclofénac	ains	orale	2	1	1	s22011	30/07/2011	24	éruption vésiculo-bulleuse				E
BS20110543	30 M	ng	diclofénac	ains	cutanée	2	2	2	s22011	14/03/2011	6	éruption érythémateuse				A
BX20110789	inconnu F	ng	méthotrexate	antineoplasique	orale	2	1	1	s22011	/04/2011	190	éruption érythémateuse				A
BX20111049	37 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s22011	/03/2011	inconnu	eczéma				A
DJ20110644	21 F	ng	lévonorgestrel	progestérogène	orale	2	1	1	s22011	inconnue	inconnu	lucite				A
DJ20110644	21 F	ng	éthinyloestradiol	estrogène	orale	2	1	1	s22011	inconnue	inconnu	lucite				A
DJ20110705	68 M	ng	fénofibrate	fibrate	orale	2	2	2	s22011	/03/2011	305	eczéma				A
DJ20110740	66 F	ng	simvastatine	statine	orale	1	2	1	s22011	02/07/2011	inconnu	éruption maculopapuleuse				U
DJ20110740	66 F	ng	furosémide	diurétique de l'anse	orale	1	2	1	s22011	02/07/2011	inconnu	éruption maculopapuleuse				U
DJ20110740	66 F	ng	sotalol	b bloquant	orale	1	2	1	s22011	02/07/2011	inconnu	éruption maculopapuleuse				U
DJ20110788	60 F	ng	ibuprofène	ains	orale	2	2	2	s22011	30/03/2011	2	éruption vésiculeuse				A
DJ20110861	39 F	ng	escitalopram	antidépresseur IRS	orale	2	1	1	s22011	//2009	inconnu	éruption cutanée + prurit				A
DJ20110901	73 M	ng	lévofloxacine	quinolone	orale	2	2	2	s22011	/07/2011	1	éruption érythémateuse				E
DJ20110987	59 M	ng	céliprolol	b bloquant	orale	1	2	1	s22011	inconnue	inconnu	éruption cutanée + prurit				F
DJ20110987	59 M	ng	atorvastatine	statine	orale	1	2	1	s22011	inconnue	inconnu	éruption cutanée + prurit				F
GR20100369	55 M	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22011	24/10/2010	25	éruption érythémateuse + prurit	photopatches +	A plus d'octocrylè		
GR20110561	47 M	ng	voriconazole	azolé	orale	2	2	2	s22011	/04/2011	300	éruption érythémateuse				E
GR20110719	36 M	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22011	/05/2011	5	éruption cutanée + prurit				B
GR20110676	48 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22011	29/07/2010	14	éruption érythémateuse				A
GR20110650	51 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22011	01/04/2010	4	éruption vésiculeuse + prurit				A
GR20110622	47 F	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22011	26/05/2011	12	éruption vésiculeuse				A
GR20110740	78 M	ng	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s22011	/07/2011	250	ulcération labiale				A
FR20110752	30 F	g	voriconazole	azolé	orale	2	2	2	s22011	25/06/2011	24	photosensibilisation				B
GR20110850	60 M	ng	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s22011	15/01/2007	49	éruption érythémateuse + prurit				A
GR20111037	57 M	ng	voriconazole	azolé	orale	2	2	2	s22011	06/07/2011	74	éruption bulleuse				A
LL20110729	14 M	ng	voriconazole	azolé	orale	2	2	2	s22011	01/04/2011	139	éruption érythémateuse				U
LY20110709	65 F	ng	galantamine	antiparkinsonien	orale	2	1	1	s22011	10/05/2011	22	photosensibilisation				A
LY20110756	77 M	g autre	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s22011	24/02/2011	53	éruption érythémateuse				A
LY20110840	36 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22011	24/07/2011	2	éruption érythémateuse				A
MA20111979	88 F	g autre	valsartan	sartan	orale	2	2	2	s22011	19/08/2011	3	éruption cutanée				A
MA20111979	88 F	g autre	amiodarone	antiarythmique	orale	1	2	1	s22011	19/08/2011	inconnu	éruption cutanée				A

MA20112198	68 F	g	metformine	antidiabétique biguanid	orale	2	1	1	s22011	30/06/2011	15	éruption érythémateuse + prurit		A
MA20112770	49 F	ng	paroxétine	antidépresseur IRS	orale	2	2	2	s22011	12/12/2011	5	éruption érythémateuse		E
MA20112770	49 F	ng	alprazolam	benzodiazépine	orale	2	2	2	s22011	12/12/2011	3	éruption érythémateuse		E
MP20110720	67 M	ng	ciprofloxacine	quinolone	orale	2	2	2	s22011	/04/2011	1	urticaire		A
MP20110798	15 M	ng	voriconazole	azolé	orale	2	2	2	s22011	/08/2010	365	brûlures		A
MP20110798	15 M	ng	méthotrexate	antineoplasique	orale	1	2	1	s22011	/08/2010	365	brûlures		A
MP20110800	55 M	ng	télaprévir	antiviral	orale	1	2	1	s22011	24/06/2011	74	éruption érythémateuse		F
MP20110800	55 M	ng	ribavirine	ribavirine	orale	1	2	1	s22011	24/06/2011	inconnu	éruption érythémateuse		F
MP20111018	13 F	ng	stamaril	vaccin	sc	3	1	3	s22011	08/05/2011	3	urticaire		A
MP20111027	50 M	ng	télaprévir	antiviral	orale	1	2	1	s22011	28/04/2011	8	éruption cutanée + prurit		E
MP20111027	50 M	ng	ribavirine	ribavirine	orale	1	2	1	s22011	28/07/2011	8	éruption cutanée + prurit		E
NC20110097	5 M	g autre	voriconazole	azolé	orale	2	2	2	s22011	06/02/2011	60	éruption cutanée + chéillite		F
NC20110397	56 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22011	03/06/2011	19	eczéma		A
NC20110490	63 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22011	18/07/2011	10	photosensibilisation		A
NC20110670	65 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22011	08/09/2011	1	éruption érythémateuse + prurit		A
NY20110530	55 F	ng	azithromycine	macrolide	orale	2	1	1	s22011	10/04/2010	2	éruption érythémateuse		A
NY20110530	55 F	ng	acide tiaprofénique	ains	orale	2	1	1	s22011	10/04/2010	2	éruption érythémateuse		A
NY20110575	63 M	ng	piroxicam	oxicam	orale	2	2	2	s22011	/08/2010	3	éruption bulleuse	photopatchs +	A
NY20110963	66 F	ng	périndopril	iec	orale	1	2	1	s22011	15/06/2011	inconnu	éruption érythémateuse + prurit		U
NY20110963	66 F	ng	indapamide	sulfamide	orale	1	2	1	s22011	16/06/2011	inconnu	éruption érythémateuse + prurit		U
PA20110375	76 F	ng	amiodarone	antiarythmique	orale	2	1	1	s22011	20/10/2011	518	photosensibilisation		A
PB20110678	65 M	ng	dronédarone	antiarythmique	orale	2	1	2	s22011	/03/2011	inconnu	éruption érythémateuse		A
PB20110678	65 M	ng	nadolol	b bloquant	orale	2	1	2	s22011	/03/2011	inconnu	rougeur		A
PB20110724	3 F	g autre	voriconazole	azolé	orale	1	2	1	s22011	/06/2011	60	éruption cutanée		E
PB20110724	3 F	g autre	ciprofloxacine	quinolone	orale	1	2	1	s22011	/06/2011	60	éruption cutanée		E
PB20110906	63 F	g	imipénème	carbapénème	orale	2	1	1	s22011	15/10/2011	14	rash		A
PB20110962	35 F	g	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s22011	21/06/2011	160	photosensibilisation		F
PP20110138	43 M	ng	dronédarone	antiarythmique	orale	1	2	1	s22011	/02/2011	120	éruption érythémateuse		A
PP20110318	55 M	ng	privigen	immunoglob	iv	2	1	1	s22011	31/07/2011	6	éruption vésiculeuse + prurit		A
PP20110411	51 M	g mise	hydroquinone	dépigmentant	cutanée	2	2	2	s22011	/07/2011	inconnu	éruption érythémateuse		U
RE20110353	22 M	g	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22011	06/06/2011	1	éruption érythémateuse + prurit		F
RN20110537	72 F	ng	bisoprolol	b bloquant	orale	2	1	1	s22011	07/07/2011	150	éruption érythémateuse		A
RN20110537	72 F	ng	hydrochlorothiazide	diurétique thiazidique	orale	2	1	1	s22011	07/07/2011	150	éruption érythémateuse		A
RN20110537	72 F	ng	atorvastatine	statine	orale	2	1	1	s22011	07/07/2011	180	éruption érythémateuse		A
RS20110451	19 F	g	peroxyde de benzoyle	peroxyde de benzoyle	cutanée	2	2	2	s22011	15/10/2011	2	éruption érythémateuse + prurit		A
RS20110451	19 F	g	érythromycine	macrolide	cutanée	2	2	2	s22011	15/10/2011	2	éruption érythémateuse + prurit		A
SE20110344	22 F	ng	doxycycline	tétracycline	orale	1	2	1	s22011	/04/2011	inconnu	brûlures		U
SE20110403	71 M	ng	doxycycline	tétracycline	orale	1	2	1	s22011	/09/2011	inconnu	eczéma		U
SE20110398	37 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22011	/06/2011	inconnu	eczéma		F
SE20110423	37 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s22011	/03/2011	inconnu	eczéma	photopatchs +	A
SE20110423	37 F	ng	kétoprofène	ains	orale	2	3	3	s22011	/03/2011	inconnu	eczéma	photopatchs +	A
ST20110467	65 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	1	1	s22011	03/06/2011	14	eczéma bulleux		F
ST20110542	60 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s22011	//1996	inconnu	eczéma	photopatchs +	A
ST20110826	55 M	ng	acide tiaprofénique	ains	orale	3	3	4	s22011	/08/2011	5	eczéma	photopatchs +	A plus d'octocrylè

ST20110826	55 M	ng	kétoprofène	ains	orale	3	3	4	s22011 /08/2011	inconnu	eczéma		photopatchs +	A
TO20111265	3 M	ng	diclofénac	ains	cutanée	2	2	2	s22011 20/02/2011	1	éruption érythémateuse + prurit			A
TO20111594	41 F	ng	naproxène	ains	orale	2	2	2	s22011 15/08/2011	inconnu	éruption cutanée			A
TO20111594	41 F	ng	topimarate	antiépileptique	orale	1	2	1	s22011 15/08/2011	2	éruption cutanée			A
TO20111605	25 M	g	ciprofloxacine	quinolone	orale	1	2	1	s22011 12/07/2011	3	éruption papuleuse			A
TO20111617	18 M	g	acide tiaprofénique	ains	orale	2	2	2	s22011 05/08/2011	2	eczéma			A plus d'octocrylè
TO20111716	54 M	ng	énalapril	iec	orale	1	2	1	s22011 /08/2011	60	éruption érythémateuse + prurit			E
TO20111723	15 F	g autre	diénogest	progestérone	orale	2	1	1	s22011 02/09/2011	90	brûlures			E
TO20111723	15 F	g autre	estradiol	estrogène	orale	2	1	1	s22011 02/09/2011	90	brûlures			E
TO20111911	63 M	ng	lévofloxacine	quinolone	orale	1	2	1	s22011 13/08/2011	8	dermite			U
TS20110358	39 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s22011 20/05/2011	7	éruption érythémateuse + prurit			F
TS20110569	14 F	ng	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s22011 /05/2010	30	dermite exfoliatrice			A
TS20110583	75 M	ng	miansérine	idépresseur tétracyclique	orale	1	2	1	s22011 15/08/2011	inconnu	brûlures			E
TS20110638	42 M	g incaç	piroxicam	oxicam	cutanée	2	2	2	s22011 16/04/2011	9	éruption vésiculeuse			E
TS20110638	42 M	g incaç	célécoxib	ains	orale	2	2	2	s22011 16/04/2011	9	éruption vésiculeuse			E
AM20120008	51 M	g	cloxacilline	isoxazolypénicilline	orale	2	1	1	s12012 10/10/2011	7	éruption bulleuse			A
AM20120008	51 M	g	chlorhexidine	antiseptique	cutanée	2	1	1	s12012 10/10/2011	7	éruption bulleuse			A
BR20120159	16 F	g autre	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12012 inconnue	5	éruption bulleuse			A
BS20120013	37 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	1	3	2	s12012 //2000	inconnu	éruption vésiculo-bulleuse			A plus de baume
BS20120081	34 M	ng	kétoconazole	azolé	cutanée	2	3	3	s12012 03/06/2011	2	eczéma			A
BS20120489	13 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s12012 //2002	inconnu	éruption cutanée		photopatchs +	A
BX20110732	85 M	g	amiodarone	antiarythmique	orale	1	2	1	s12012 /10/2010	150	éruption érythémateuse + prurit			E
BX20110732	85 M	g	dronédarone	antiarythmique	orale	1	2	1	s12012 /10/2010	inconnu	éruption érythémateuse + prurit			E
BX20120428	71 F	ng	paroxétine	antidépresseur IRSNA	orale	2	2	2	s12012 01/03/2012	6	éruption érythémateuse + prurit			E
BX20120428	71 F	ng	escitalopram	antidépresseur IRS	orale	2	2	2	s12012 01/03/2012	inconnu	éruption érythémateuse + prurit			E
BX20120428	71 F	ng	fénofibrate	fibrate	orale	2	2	2	s12012 01/03/2012	90	éruption érythémateuse + prurit			E
BX20120428	71 F	ng	nébivolol	b bloquant	orale	2	2	2	s12012 01/03/2012	90	éruption érythémateuse + prurit			E
BX20120434	62 F	g	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s12012 28/03/2012	1	éruption bulleuse			E
CF20120048	39 F	g	quinine	myorelaxant	orale	2	3	3	s12012 26/09/2011	21	éruption vésiculo-bulleuse			A
CN20120192	9 M	g autre	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12012 14/08/2011	58	dermite exfoliatrice			A
DJ20120078	50 F	g	voriconazole	azolé	orale	2	2	2	s12012 /11/2011	300	brûlures			A
DJ20120443	65 F	g autre	anastrozole	ihibiteur de l'aromas	orale	1	2	1	s12012 /06/2011	365	eczéma			A
DJ20120627	76 M	g	amiodarone	antiarythmique	orale	2	2	2	s12012 /05/2012	730	éruption érythémateuse			A
GR20120022	40 F	ng	voriconazole	azolé	orale	2	2	2	s12012 15/06/2011	14	éruption bulleuse			A
LY20120755	75 M	g autre	voriconazole	azolé	orale	1	2	1	s12012 /06/2009	21	éruption érythémateuse			U
LY20120456	25 M	g autre	voriconazole	azolé	orale	2	1	1	s12012 04/05/2011	60	photosensibilisation			B
LY20120757	18 M	g autre	voriconazole	azolé	orale	3	1	3	s12012 /08/2010	30	lésion cutanée			A
MA20120415	25 M	ng	doxycycline	tétracycline	orale	2	2	2	s12012 01/12/2011	15	photosensibilisation			A
MA20120770	66 F	ng	loméfloxacine	quinolone	orale	2	2	2	s12012 28/03/2012	1	rougeur			A
MA20120788	35 F	ng	aliménazine	phénothiazine	orale	2	2	3	s12012 30/03/2012	5	éruption érythémateuse + prurit			A
MA20121238	42 F	g	lamotrigine	antiépileptique	orale	1	2	1	s12012 15/05/2012	8	éruption maculopapuleuse + prurit			E
MA20121262	70 F	g autre	fénofibrate	fibrate	orale	2	2	2	s12012 14/06/2012	3	éruption érythémateuse			F
MP20120272	62 F	ng	loméfloxacine	quinolone	orale	2	2	2	s12012 /06/2011	1	éruption cutanée			A
NT20100507	29 M	g	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s12012 /03/2011	30	eczéma		photopatchs +	A plus de lactone

NT20110587	32 M	ng	tétrazepam	benzodiazépine	orale	2	1	1	s12012	17/08/2010	5	éruption bulleuse			A
NT20110226	39 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	3	3	4	s12012	/03/2011	21	éruption maculopapuleuse	photopatchs +		A
NT20110226	39 M	ng	kétoprofène	ains	orale	2	3	3	s12012	/03/2011	150	éruption maculopapuleuse	photopatchs +		A
NT20120063	50 M	ng	kétoprofène	ains	orale	3	3	4	s12012	01/09/2010	1	eczéma bulleux	photopatchs +		A plus d'oxybenz
NT20120436	27 M	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12012	08/04/2012	1	éruption érythémateuse			A
NT20120436	27 M	ng	acide tiaprofénique	ains	orale	2	2	2	s12012	08/04/2012	inconnu	éruption érythémateuse			A
NY20120331	69 F	ng	simvastatine	statine	orale	1	2	1	s12012	//2011	inconnu	lucite			A
NY20120339	67 M	ng	tétrazepam	benzodiazépine	orale	2	1	1	s12012	26/03/2012	365	lucite			A
NY20120476	50 F	ng	fénofibrate	fibrate	orale	2	2	2	s12012	23/05/2012	2	brûlures			A
PA20120035	54 F	ng	létrazole	antinéoplasique	orale	1	2	1	s12012	/06/2011	120	brûlures + prurit			F
PB20120483	38 F	g	carbamazépine	antiépileptique	orale	2	1	1	s12012	05/09/2011	inconnu	éruption cutanée			A
PB20120484	59 F	ng	hydrochlorothiazide	diurétique thiazidique	orale	1	2	1	s12012	29/04/2012	150	éruption érythémateuse			F
PP20120220	43 M	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12012	/05/2012	30	éruption bulleuse	allergie ketum		E
PV20120216	51 F	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12012	18/05/2012	inconnu	eczéma			E
PV20120218	43 F	g autre	kétoprofène	ains	cutanée	2	2	2	s12012	01/06/2010	inconnu	eczéma			A
RN20120303	38 F	ng	valaciclovir	antiviral	orale	3	1	3	s12012	02/03/2012	1	éruption érythémateuse			A
SE20120019	66 F	ng	acide tiaprofénique	ains	orale	2	3	3	s12012	//2009	inconnu	éruption cutanée	photopatchs +		A plus fde fragran
SE20120224	29 F	g	acide tiaprofénique	ains	orale	2	2	2	s12012	01/04/2012	3	éruption bulleuse + prurit			F
SE20120225	17 F	ng	kétoprofène	ains	cutanée	2	3	3	s12012	25/03/2012	3	éruption vésiculeuse + prurit			U
SE20120270	59 F	ng	norfloxacine	quinolone	orale	1	2	1	s12012	10/05/2012	inconnu	éruption bulleuse			E
SE20120270	59 F	ng	ofloxacine	quinolone	orale	1	2	1	s12012	10/05/2012	inconnu	éruption bulleuse			E
SE20120331	68 F	g autre	loméfloxacine	quinolone	orale	2	1	1	s12012	/06/2012	2	éruption cutanée			A
ST20100655	62 M	ng	duloxétine	antidépresseur IRSNA	orale	2	1	1	s12012	/05/2010	30	dermite + prurit			A
TO20120536	77 F	ng	amiodarone	antiarythmique	orale	1	2	1	s12012	08/03/2012	inconnu	rash			A
TO20120536	77 F	ng	rosuvastatine	statine	orale	1	2	1	s12012	08/03/2012	7	rash			A

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

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.

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).



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 7 : Liste des 26 allergènes devant figurer sur l’emballage des cosmétiques (Directive 2003/15/CE).

Nom français	Nom INCI	Nom français	Nom INCI
Alcool amylcinnamique	Amylcinnamyl alcohol	Géraniol	Géraniol
Alcool anisique	Anise Alcohol	Hydroxycitronellal	Hydroxycitronellal
Alcool benzylique	Benzyl Alcohol	Isoeugénol	Isoeugénol
Alcool cinnamique	Cinnamyl Alcohol	Isométhyl ionone	Alpha Isomethyl Ionone
Aldéhyde amylcinnamique	Amyl Cinnamal	Lilial®	Butylphenyl Methylpropional
Aldéhyde cinnamique	Cinnamal	Limonène	Limonene
Aldéhyde hexylcinnamique	Hexyl Cinnamal	Linalol	Linalool
Benzoate de benzyle	Benzyl benzoate	Lyral®	Hydroxymethylpentylcyclohexenecarboxaldehyde
Cinnamate de benzyle	Benzyl Cinnamate	Mousse de chêne	Evernia Prunastri
Citral	Citral	Mousse d’arbre	Evernia Furfuracea
Citronellol	Citronellol	Méthyl heptine carbonate	Methyl 2-octynoate
Coumarine	Coumarin	Salicylate de benzyle	Benzyl salicylate
Eugénol	Eugénol	Farnésol	Farnésol

Annexe 8 : Valeurs des facteurs de protection de 58 produits solaires mesurées lors de l'étude *in vitro*.

Tableau 4. Résultats concernant les produits testés.			
Nom du produit	SPF affiché	SPF ± DS	Conformité
Ambre solaire Garnier®	10	6 ± 1	Non
Anthélios La Roche Posay®	20	25 ± 2	Oui
Avène Lait très haute protection peaux sensibles®	50+	60 ± 4	Oui
Avène Lait enfant Peau sensible de l'enfant®	50+	71 ± 7	Oui
Avène spray enfant®	30	34 ± 4	Oui
Baidoa sun lait®	30	19 ± 1	Non
Biafine lait®	30	34 ± 2	Oui
Bioderma spray photoderm bronz®	50+	72 ± 4	Oui
Bioderma spray photoderm bronz®	15	17 ± 2	Oui
Biotherm sun anti-rides solaires®	15	19 ± 1	Oui
Carrefour lait solaire enfant Scooby-doo®	50+	57 ± 3	Non
Caudalie soleil divin®	20	44 ± 3	Oui
Somatoline cosmetic®	50+	36 ± 4	Non
Daylong ultra lotion solaire aux liposomes®	25	22 ± 2	Non
Daylong extrême®	50+	89 ± 14	Oui
Daylong baby®	30	30 ± 3	Oui
Dix20®	20	53 ± 4	Oui
Embryolisse®	30	66 ± 5	Oui
Eucerin Kids sun spray®	50+	66 ± 5	Oui
Galénic soin solaire à l'uncaria d'Amazonie®	30	65 ± 5	Oui
Hello Kitty®	30	17 ± 1	Non
Hyseke solaire émulsion hydratante protectrice®	50	63 ± 3	Oui
Inell sun®	30	47 ± 4	Oui
Klorane enfant spray solaire à l'extrait de calendula®	50+	52 ± 2	Non
Lancaster soin de beauté solaire®	10	12 ± 1	Oui
Lancaster soin de beauté solaire®	6	11 ± 1	Oui
Liérac solaire bronzage intense aqualait®	15	20 ± 2	Oui
Mixa lait solaire®	50	53 ± 2	Oui
Nivea sun spray protecteur hydratant®	50+	78 ± 5	Oui
Piz buin in sun®	30	20 ± 1,5	Non
Polysianes crème veloutée®	30	62 ± 4	Oui
Roc soleil protection enfants®	50+	108 ± 18	Oui
Shiseido very high sun protection lotion®	50+	27 ± 4	Non
Skinceuticals advanced UV defense®	30	30 ± 3	Oui
Soleisp Boots®	15	15 ± 1	Oui
Uriage Crème sans parfum Bariésun peaux sensibles®	50+	49 ± 2	Non

Tableau 4. Résultats concernant les produits testés (suite).

Nom du produit	SPF affiché	SPF ± DS	Conformité
Uriage - Spray Bariésun Peaux sensibles®	50+	61 ± 4	Oui
Uriage Lait Bariésun Peaux sensibles®	50+	52 ± 2	Non
Vichy capital soleil spray multi-positions®	30	36 ± 2	Oui
Vichy capital soleil®	50+	44 ± 4	non
Yon ka visage et zones sensibles®	40	49 ± 5	oui
Alphanova bébé®	30	10 ± 1	oui
Avène lait minéral peaux intolérantes®	50+	38 ± 2	Non
Avène Crème minérale peaux intolérantes®	50+	34 ± 4	Non
Clarins lait solaire spécial enfant 100 % écran minéral®	50+	24 ± 2	Non
Ecocosmetics Baby & Kids®	45	22 ± 3	Non
Eubiona®	30	22 ± 2	Non
Florame crème solaire visage®	50	15 ± 1	Non

Tableau 4. Résultats concernant les produits testés (suite).

Nom du produit	SPF affiché	SPF ± DS	Conformité
Florame crème solaire visage®	15	7 ± 0,5	Non
Flore alpes crème solaire®	30	22 ± 2	Non
Lovea kids bio®	30	9 ± 1	Non
Loren Kadi magnolia écran solaire®	30	7 ± 1	Non
Rosveda natural sunscreen lotion solaire biologique®	40	18 ± 1	Non
Uriage Crème minérale Bariésun – peaux allergiques®	50+	26 ± 1,5	Non
UV Bio crème solaire®	24	12 ± 1	Non
UV Bio crème solaire®	13	11 ± 1	Non
UV Bio peaux très fragiles et enfants®	50+	18 ± 2	Non
Veà Scudo®	5	3 ± 0	Non
Daylong actinica®	/	100 ± 7	
Adaptasun peau sensible – crème visage – protection : soleil extrême®	/	19 ± 1	
Adaptasun peau sensible – crème visage – protection : soleil normal ou fort®	/	7 ± 0,5	
Adaptasun peau sensible – crème visage – protection : soleil doux®	/	2,5 ± 0	
Traitement des intolérances solaires – crème visage – tous soleils®	/	25 ± 1	
No sun crème écran max ultra haute protection – Soleil : No®	/	17 ± 1	

Pharmacie Courdent-Penaud

8 avenue de Verdun

85470 Brétignolles sur mer

Tel : 02-51-65-86-72



Rappel des recommandations de l'OMS



Mon pharmacien vient de me délivrer le médicament suivant :



Ce médicament est dit photosensibilisant



La photosensibilisation, c'est quoi ?

C'est lorsqu'une substance (médicament, cosmétique ou autre) subit une **transformation au contact des rayons du soleil**. Cette réaction intervient dans des **conditions normales d'exposition** et peut se traduire par différentes **réactions cutanées**.

Quels peuvent être les symptômes ?

- Rougeurs intenses, brûlures
- Eczéma aigu (fortes démangeaisons)
- Douleurs
- Décolorations de la peau

Localisés au niveau des zones exposées et/ou non exposées au soleil



Ce type de réaction apparaît le plus souvent dans les **10 premiers jours** suivant la prise du médicament mais **parfois plus de 2 mois après**.

Quelle conduite tenir ?

Limiter tant que possible les expositions au soleil entre 12h et 16h.

Porter des **vêtements amples** (de préférence en coton) qui protègent des rayons du soleil. Ne pas oublier le chapeau et les lunettes de soleil !

Utiliser un produit de protection solaire **adapté à votre peau** et dans les **bonnes proportions** (6 cuillères à soupe pour un adulte).

Ne pas oublier de renouveler l'application **toutes les 2 heures**, après une baignade ou un effort physique important.



Si vous avez déjà rencontré un problème de photosensibilisation suite à la prise d'un médicament ou d'un cosmétique, informez systématiquement votre médecin et votre pharmacien

Quel produit solaire choisir ?

Il doit porter l'indication :
« Très Haute Protection 50 + »

Il doit mentionner à la fois une protection contre les **UVA** et les **UVB**

Proscrire les produits à base d'**octocrylène** et d'**oxybenzone**



Ces informations sont obligatoirement notées sur les conditionnements des produits solaires.



Aucun produit solaire n'a le droit de revendiquer une « protection totale »

Votre pharmacien peut vous guider dans le choix du produit le plus adapté pour vous.