

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 septembre 2015
Par M. Dochez Guillaume**

**RISQUE DE PHOTOALLERGIE ET DE
PHOTOTOXICITE :
CAS DU GEL DE KETOPROFENE.**

Membres du jury :

Président : Luyckx Michel, Professeur – Praticien Hospitalier

Assesseur(s) : Kambia Nicolas, Maître de Conférences

Membre(s) extérieur(s) : Semezak Alexandre, Docteur en Pharmacie



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 –
59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIÈRE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2

Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie

M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 –
59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

A Monsieur Michel Luyckx,

Pour m'avoir suivi et conseillé au cours de l'écriture de cette thèse et de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury.

A Monsieur Nicolas Kambia,

Pour m'avoir fait l'honneur de faire parti de mon jury

A Monsieur Alexandre Semezak,

Pour tous ces samedis passés à tes côtés au comptoir, tes conseils et de faire parti de mon jury

A tous mes maîtres de stages et leur équipe,

Pour leur accueil et le partage de leurs connaissances et de leurs expériences.

A tous les pharmaciens et leur équipe chez qui j'ai pu travailler,

Pour m'avoir fait confiance pour prendre soin de leur patientèle.

A ma famille,

Pour m'avoir aidé et soutenu durant toutes ces années d'études.

A mes amis,

Pour tous les bons moments passés ensemble durant toutes ces années mais aussi ceux à venir.

Introduction.....	11
1 Le soleil.....	12
1.1 Le rayonnement solaire [1].....	12
1.2 Les variations de la composition du rayonnement solaire [3] [4] [5]	12
1.2.1 La période d'exposition	13
1.2.2 La localisation géographique	13
1.2.3 Le sol	13
1.2.4 Les nuages	14
1.2.5 L'atmosphère	14
1.2.6 La pollution.....	14
1.3 L'index UV [7]	15
1.4 Les sources artificielles de rayonnement ultraviolet	15
2 La peau	16
2.1 La structure de la peau [8] [9] [10].....	16
2.1.1 L'épiderme	16
2.1.2 Le derme.....	17
2.1.3 L'hypoderme	18
2.2 La photoprotection naturelle	18
2.2.1 La pilosité.....	18
2.2.2 La barrière cornée.....	18
2.2.3 La barrière mélanique [12]	18
2.3 Les propriétés optiques de la peau [16].....	20
2.3.1 Pénétration.....	21
2.3.2 Les chromophores de la peau [18].....	22

2.4	Les phototypes et le capital solaire [19].....	22
3	Le mécanisme des réactions de photosensibilisation [20] [21]	23
3.1	Définition	23
3.2	Phototoxicité [22] [23].....	24
3.2.1	Définition.....	24
3.2.2	Physiopathologie.....	24
3.2.3	Aspects cliniques	24
3.3	Photoallergie [25] [26] [27].....	25
3.3.1	Définition.....	25
3.3.2	Physiopathologie.....	25
3.3.3	Aspects cliniques	26
3.4	Comparaison photoallergie/phototoxicité.....	26
3.5	Comment certifier une photoallergie médicamenteuse ? [28] [29] [30].....	27
3.6	Réaction photochimique [31] [32]	31
3.7	Prévention [34] [35] [36]	33
3.8	Déclarer un effet indésirable [37].....	34
4	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [38] [39] [40].....	34
4.1	Généralités	35
4.2	Classification	35
4.3	Mécanisme d'action.....	36
4.4	Propriétés pharmacologiques.....	36
4.5	Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	37
4.6	Indications, effets secondaires et contre-indications	37
4.7	Cas d'un AINS : le gel de kétoprofène.....	39

4.7.1	La molécule de kétoprofène [42].....	39
4.7.2	Caractéristiques du gel de kétoprofène	39
4.7.3	Retrait du gel et remise sur le marché : quelles en sont les raisons ? [52] [53] [54] [55] [56]	43
4.7.4	Réaction croisée [61]	46
	Conclusion.....	48

Introduction

Le soleil est l'étoile de notre système solaire nécessaire à la vie sur Terre. Le rayonnement solaire a des effets bénéfiques sur le corps humain au niveau osseux, immunitaire mais aussi sur notre moral.

Cependant lorsque notre peau est exposée à de fortes doses et de plus en présence d'éléments photosensibilisants, cela peut engendrer de graves conséquences sur notre organisme.

Bien que les médicaments nous aident à maintenir chaque être humain en bonne santé, l'utilisation de médicaments en présence de soleil peut parfois s'avérer néfaste.

Chaque année, le gel de kétoprofène est responsable de consultations et/ou d'hospitalisations dues à des effets indésirables pourtant bien connus des professionnels de santé qui sont la photoallergie et la phototoxicité.

C'est pour cette raison que j'ai choisi de développer ce sujet au cours de cette thèse afin de mieux comprendre l'apparition de ces effets mais aussi les raisons du retrait et de la remise sur le marché du gel de kétoprofène ainsi que toutes les procédures mises en place afin de limiter l'apparition de ces effets.

1 Le soleil

1.1 Le rayonnement solaire [1]

Le rayonnement solaire est composé de rayons cosmiques et d'ondes électromagnétiques de longueurs d'onde variées. Ces ondes électromagnétiques sont constituées d'ondes courtes qui sont les rayons gamma, les rayons X, les ultraviolets C et d'ondes longues telles que les ultraviolets B, les ultraviolets A, la lumière visible, les infrarouges, les micro-ondes et les ondes radio.

Le rayonnement électromagnétique émis par le soleil est une onde électromagnétique caractérisé par une fréquence ν et une longueur d'onde λ mais c'est aussi un flux de particules de masse nulle appelées photons se déplaçant dans le vide à une vitesse c environ égale à $3 \cdot 10^8$ m/s.

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

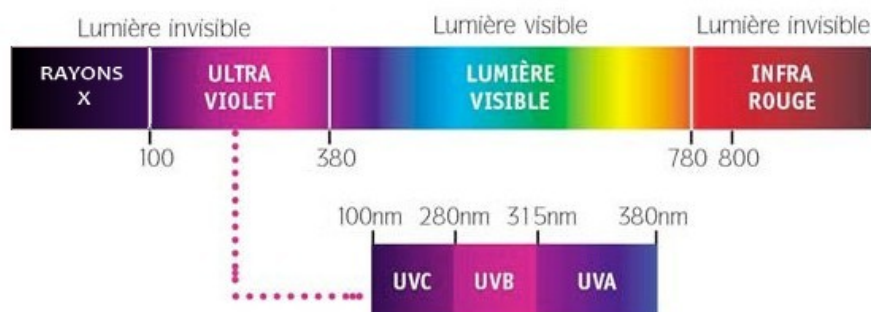
E : énergie du photon (J) ; ν : fréquence (Hz ou s^{-1}) ; λ : longueur d'onde (m) ; c : célérité de la lumière dans le vide ($3 \cdot 10^8$ m. s^{-1}) ; h : constante de Planck ($h \approx 6,63 \cdot 10^{-34}$ J.s)

Les radiations ionisantes comportent : les rayons cosmiques capables de traverser le globe terrestre ; les rayons gamma capables d'être concentrés sur une cible vivante et de la détruire et les rayons X assez puissants pour traverser en partie le corps humain.

Le rayonnement optique comprend :

- les rayonnements ultraviolets, non visible par l'œil humain qui ont une longueur d'onde comprise entre 100 et 400nm : les UVC $\lambda=100-280$ nm, les UVB $\lambda=280-320$ nm et les UVA $\lambda=320-400$ nm.
- La lumière visible de 400 à 800 nm, que l'œil humain est capable de percevoir, décomposée à travers un prisme ou dans un arc-en-ciel : violet, indigo, bleu, vert, jaune, orange et rouge.
- Les infrarouges de 800 à 5000 nm qui, étant absorbés par les structures liquides, vont agiter les molécules d'eau et produire de la chaleur.

Les ondes hertziennes ne sont pas absorbées par les molécules du corps humain et n'ont pas d'effets biologiques connus : micro-ondes, ondes radar, télé et radio.



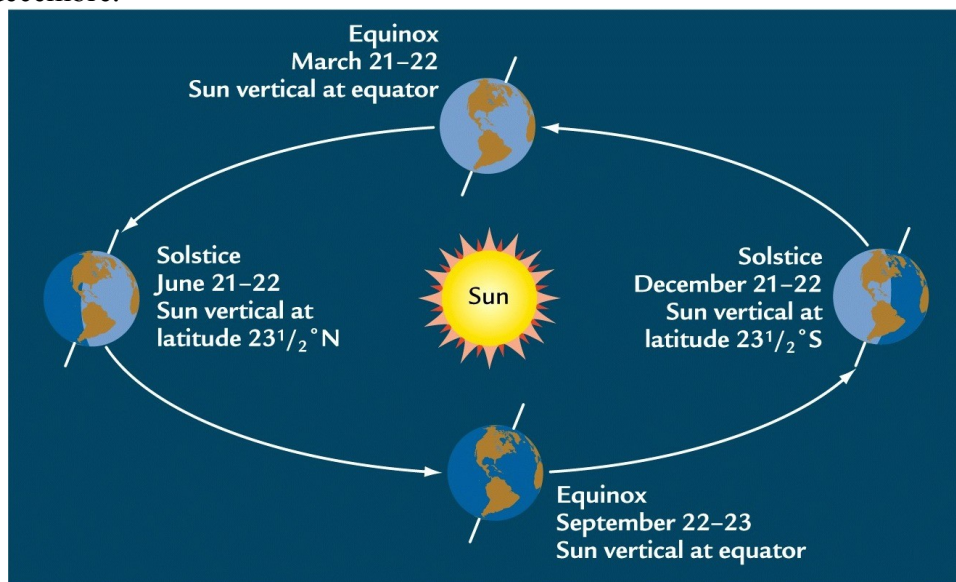
Composition du rayonnement solaire (figure 1) [2]

1.2 Les variations de la composition du rayonnement solaire [3] [4] [5]

1.2.1 La période d'exposition

L'heure et la saison sont des facteurs importants. La quantité d'UV est maximale quand le soleil est au zénith. 30% de l'énergie UV sont délivrés entre 11h et 13h (heures solaires en été), soit entre 13h et 15h (heures légales).

Les variations saisonnières sont dues à l'inclinaison de l'axe de la Terre. En France, l'énergie est maximale début juillet ($0.2\text{mW}/\text{cm}^2$ d'UVB et $5\text{mW}/\text{cm}^2$ d'UVA au zénith), elle est minimale fin décembre.



Inclinaison de l'axe de la Terre au cours d'une année (figure 2) [6]

1.2.2 La localisation géographique

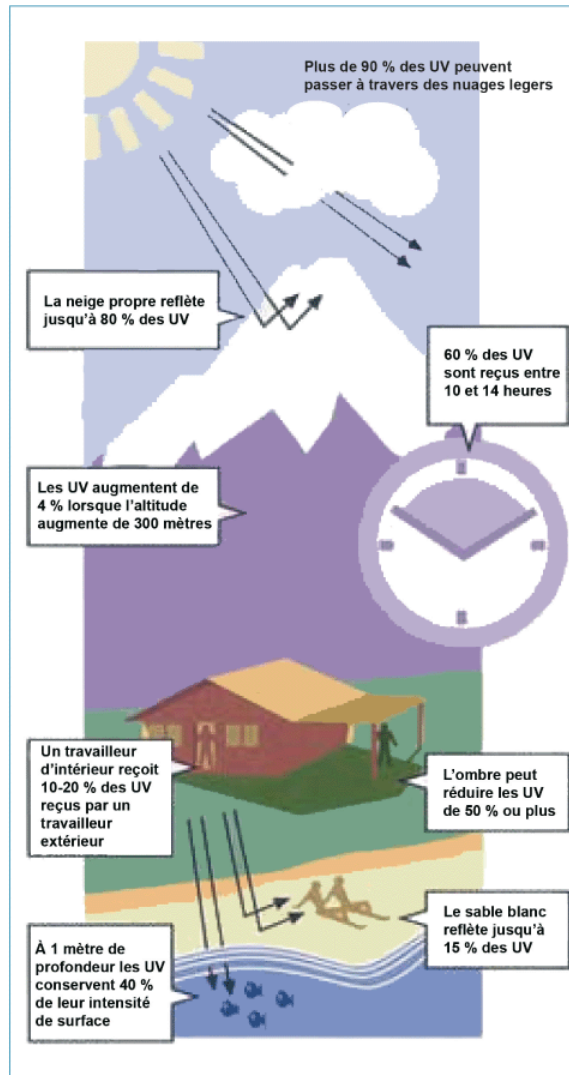
L'absorption atmosphérique des UV varie selon la latitude. Plus le rayonnement est vertical moins les UV sont absorbés par l'atmosphère. L'absorption atmosphérique est donc plus faible dans les tropiques que dans les régions polaires.

L'altitude diminue le parcours des UV. La quantité d'UV augmente de 4% tous les 300 mètres. A 3000 mètres d'altitude, elle sera 40% plus importante qu'au niveau de la mer.

1.2.3 Le sol

La nature de la surface des sols influe sur la lumière réfléchie.

Nature du sol	% des rayonnements qui sont réfléchis
Neige	70 à 80
Surfaces blanches	20 à 40
Sable	15 à 20
Eau	5 à 10
Sols sombres	3



Rayonnement UV en fonction des facteurs environnementaux (figure 3) [7]

1.2.4 Les nuages

Le rayonnement UV atteint son intensité maximale lorsque le ciel est limpide. Cependant même avec une couverture nuageuse, son intensité peut être très élevée.

Les nuages sont composés d'eau en suspension. Chaque goutte d'eau diffracte le rayonnement. Les cirrostratus situés en haute altitude laissent passer tous les UV alors que les cumulonimbus situés en basse altitude les arrêtent.

1.2.5 L'atmosphère

Les UVC et les UVB de courte longueur d'onde ($\lambda=280-295\text{nm}$) sont absorbés par la couche d'ozone de la stratosphère située entre 15 et 35 km d'altitude. Cependant la lumière solaire parvenant jusqu'à la surface de la Terre a tendance à s'enrichir de ces UV à cause de la diminution de la couche d'ozone.

Le rayonnement solaire parvenant sur Terre sera composé d'une infime partie d'UVC, de 0.3% d'UVB, de 5.1% d'UVA, de 31.9% d'infrarouges et de 62.7% de lumière visible.

1.2.6 La pollution

La pollution pourrait compenser la diminution de l'épaisseur de la couche d'ozone. En effet la pollution atmosphérique des grandes villes diminue essentiellement les UV-A et la lumière visible sans avoir d'effet sur les UV-B.

1.3 L'index UV [8]

L'indice UV exprime l'intensité du rayonnement UV solaire qui atteint la surface de la Terre. L'indice prévu est une valeur représentative pour la tranche 12 à 16 heures. Cet indice est utilisé par les médias pour informer la population du risque de coup de soleil. Cependant il reste méconnu pour la majorité de la population ou ne suscite pas une modification des comportements face au soleil.

Les indices UV sont répartis en 5 classes :

Indices UV	Risque
0 à 2	Faible
3 à 4	Modéré
5 à 6	Elevé
7 à 8	Fort
9 <	Extrême

1.4 Les sources artificielles de rayonnement ultraviolet

Les UV artificiels sont présents dans notre environnement : utilisation de l'activité germicide des UVC pour la stérilisation, utilisation thérapeutique des UVB et/ou UVA pour les dermatoses, émission d'UVB et/ou d'UVA par les arcs à souder, les photocopieuses, certains lasers et certaines sources d'éclairage (lampes halogènes, tubes fluorescents « néon »)

Les appareils utilisés pour le bronzage à visée esthétique sont de nature et de puissance très variables :

- Les tubes « basse pression » dont l'irradiance UVA est proche de celle du soleil mais délivrent un rayonnement comportant 1 à 3% d'UVB
- Les lampes « haute pression » de très forte puissance dont l'irradiance UVA correspond de 10 à 23 fois la quantité émise par le soleil.

2 La peau

2.1 La structure de la peau [9] [10] [11]

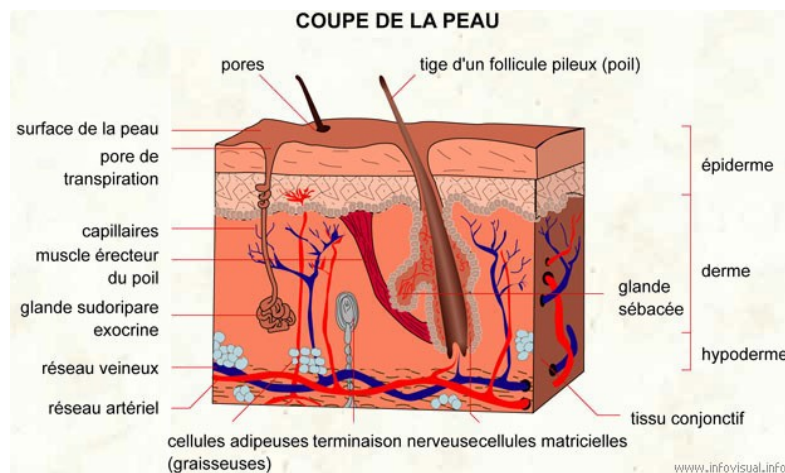


Schéma d'une coupe de peau (figure 4) [12]

La peau est un organe composée de trois couches de tissus : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Sa surface est environ de 2m^2 chez l'adulte et représente un poids de 5Kg. Son épaisseur varie selon le sexe, l'ethnie, l'âge, la localisation et l'exposition au soleil. Son rôle principal est de nous protéger de notre environnement.

2.1.1 L'épiderme

L'épiderme est la couche superficielle de la peau. Son épaisseur varie selon sa localisation, 1.5 mm d'épaisseur au niveau palmo-plantaire et 0.05 mm d'épaisseur au niveau des paupières. C'est un épithélium kératinisé, pavimenteux et stratifié. Il est composé de quatre ou cinq couches cellulaires selon sa localisation constituées de quatre types cellulaires qui sont les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

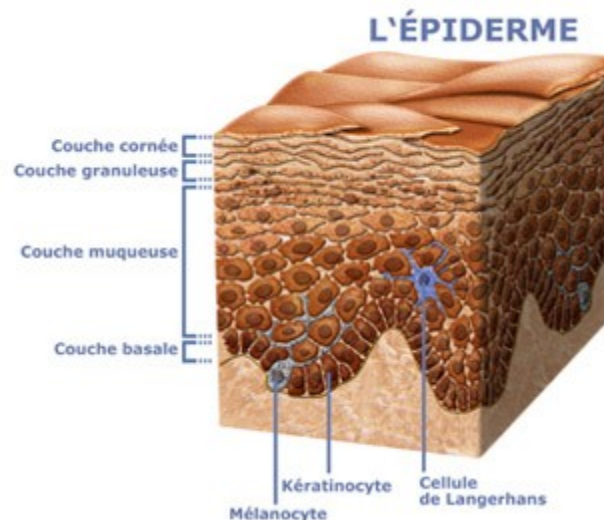


Schéma d'une coupe d'épiderme (figure 5) [12]

Les kératinocytes sont présents à 80% dans l'épiderme. Ils fabriquent une protéine fibreuse et insoluble dans l'eau : la kératine. Celle-ci confère la fonction de protection de l'épiderme. Les mélanocytes représentent environ 10% des cellules épidermiques. Ils contiennent des granulations : les mélanosomes qui sont remplis de mélanine. La mélanine est un pigment capable d'absorber les rayons ultraviolets de la peau.

Les cellules de Langerhans représentent environ 2 à 5% de nos cellules épidermiques. Ce sont des cellules dendritiques présentes dans la couche du corps muqueux de Malpighi. Elles ont un rôle de défense de l'organisme appartenant au système immunitaire.

Les cellules de Merkel représentent 1 à 2% des cellules épidermiques. Ce sont des cellules neuro-endocrines sensibles à la pression fine connectées à des fibres nerveuses. Elles sont présentes uniquement dans la couche basale.

2.1.1.1 Le stratum germinativum

Le stratum germinativum encore appelé lame basale germinative est le berceau de la kératogenèse. C'est la première couche de l'épiderme et qui reçoit tous les nutriments provenant du derme. Elle est composée d'une seule couche de cellules : les kératinocytes et les mélanocytes avec un rapport de 32 kératinocytes pour un mélanocyte.

2.1.1.2 Le stratum spinosum : couche filamenteuse de Malpighi

Le stratum spinosum est formé de 5 à 8 couches de cellules issues de la mitose de la lame basale germinative. Ces cellules sont plus petites mais plus riches en lipides épidermiques. Cette couche apporte de l'élasticité et permet le maintien de l'eau dans les couches inférieures de l'épiderme.

2.1.1.3 Le stratum granulosum : couche granuleuse

Le stratum granulosum est composé de 3 couches de cellules dont le noyau est en phase de dégénérescence. L'aspect granuleux est dû à la présence de grains de kératohyalines (précurseur de la filaggrine qui augmente la résistance de la kératine) et de grains de kératinosomes riches en phospholipides aux pôles des cellules. Cette couche élabore la préparation du ciment intercellulaire et des cornéocytes.

2.1.1.4 Le stratum lucidum : couche claire

Le stratum lucidum est formé de 2 couches de cellules plates situées uniquement dans les zones où la peau est épaisse.

2.1.1.5 Le stratum corneum : couche cornée

Le stratum corneum est composé de 2 à 20 couches de cellules complètement kératinisées, anucléées et donc mortes : les cornéocytes. Ces cornéocytes assurent une protection contre l'évaporation en formant une barrière hydrophobe.

2.1.2 Le derme

2.1.2.1 Composition

Le derme est un tissu conjonctif fibreux, innervé et vascularisé. Il contient 20 à 40% de l'eau totale du corps. Son épaisseur augmente jusqu'à l'âge adulte et diminue après 50 ans. Le derme est subdivisé en deux zones :

Le derme superficiel ou papillaire est situé dans la partie supérieure du derme. Il est formé de tissu conjonctif lâche, dont l'aspect en forme de montagnes karstiques favorise les échanges. Chaque papille dermique est composée :

- de fibres de collagène et d'élastine ;
- d'une artériole, d'une veinule, de capillaires lymphatiques ;
- de terminaisons nerveuses.

Le derme profond ou réticulaire est situé dans la partie inférieure du derme. Il constitue la majeure partie du derme. Il est formé de tissu conjonctif dense. De grosses fibres de collagène disposées en faisceaux épais et irréguliers s'entrecroisent horizontalement. Il renferme les glandes sudoripares et les follicules pileux.

2.1.2.2 Rôle

Le derme a un rôle de nutrition de l'épiderme grâce aux vaisseaux sanguins, lymphatiques et aux annexes cutanées. Il sert de soutien et de maintien à l'épiderme. Le derme a aussi un rôle de cicatrisation grâce aux macrophages, lymphocytes et histiocytes.

2.1.3 L'hypoderme

2.1.3.1 Composition

L'hypoderme est un tissu d'épaisseur variable, très lâche, vascularisé et innervé. Il est constitué d'une couche de graisse de réserve : le tissu adipeux blanc sous cutané. Ce tissu est composé d'adipocytes, regroupés en lobules puis en lobes graisseux. Son épaisseur varie selon l'endroit du corps : mince sur le front, épais sur les fesses.

2.1.3.2 Rôle

L'hypoderme a un rôle énergétique : il permet la lipogenèse et la lipolyse. Cette couche de graisse apporte une protection mécanique aux organes en amortissant les chocs. De plus il participe au maintien de la température du corps.

2.2 La photoprotection naturelle

2.2.1 La pilosité

Les poils et les cheveux permettent d'arrêter les rayons solaires. Ils sont riches en kératine et en mélanines qui reflètent et absorbent une bonne partie des UV.

2.2.2 La barrière cornée

Les rayons ultraviolets induisent une hyperkératinisation transitoire de la couche cornée. 70% des rayons ultraviolets sont arrêtés par la couche cornée.

2.2.3 La barrière mélanique [13]

Le rôle majeur des mélanines est de protéger la peau contre les effets néfastes des UV. Il existe deux types de mélanines dans les cellules épidermiques : l'eumélanine (pigment de couleur brun-noir) et la phéomélanine (pigment de couleur jaune-rouge).

Dans les mélanocytes, cohabitent des eumélanosomes et des phéomélanosomes responsables de la production des différentes mélanines.

Les premières étapes de la synthèse sont communes. La tyrosinase est l'enzyme permettant la conversion de la L-tyrosine en L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) puis l'oxydation en dopaquinone.

La dopaquinone est ensuite oxydée en composés indoliques : 5,6-dihydroxyindole (DHI) et d'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA) qui se lient entre eux pour former l'eumélanine.

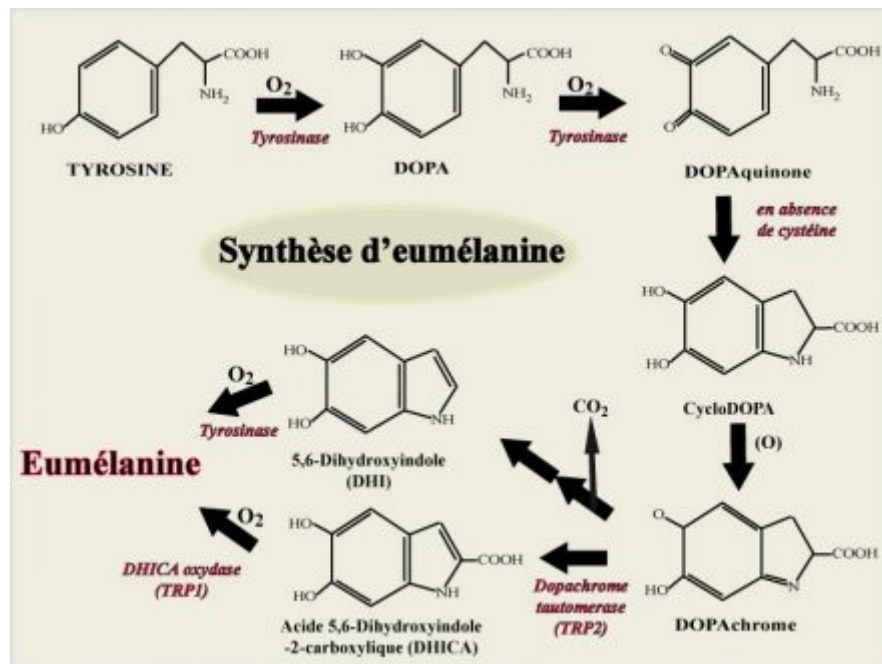
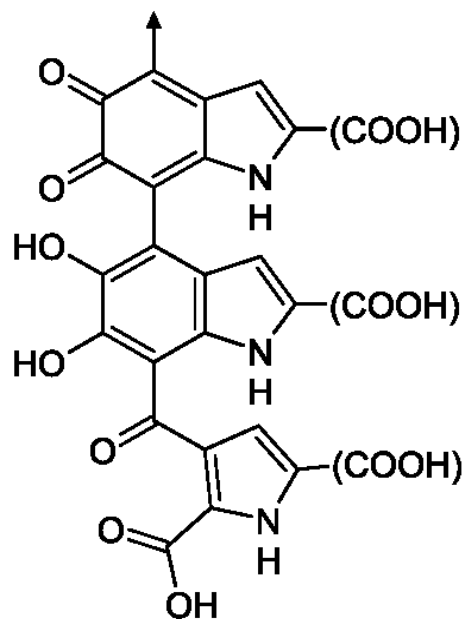


Schéma de synthèse de l'eumélanine (figure 6) [13]



Structure de l'eumélanine (figure 7) [14]

La synthèse de la phéomélanine fait intervenir des composés soufrés obtenus soit à partir de la cystéine, soit à partir du glutathion. La réaction spontanée avec la dopaquinone aboutit à des 5-S-Cystéinyldopa qui se polymérisent pour former la phéomélanine.

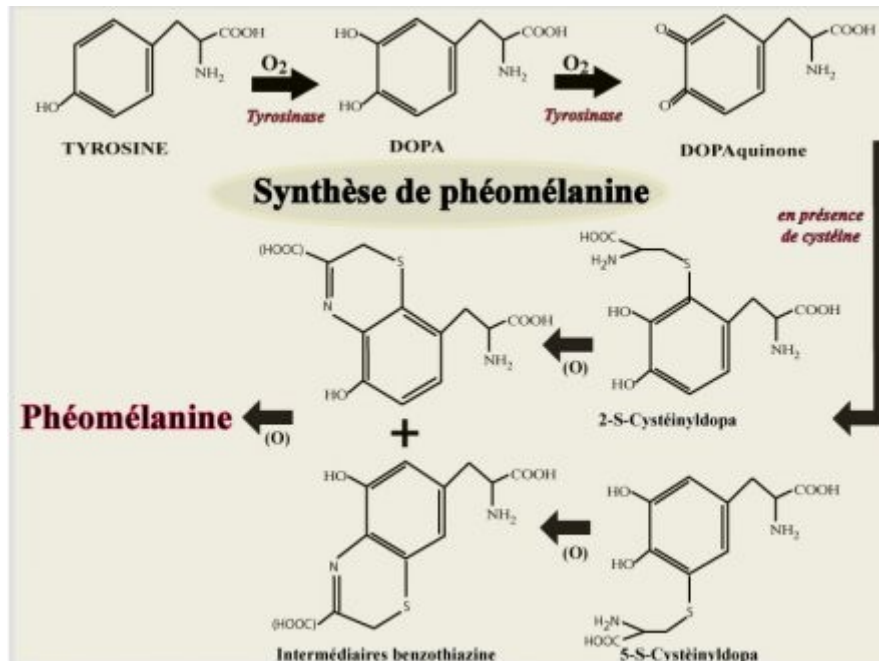
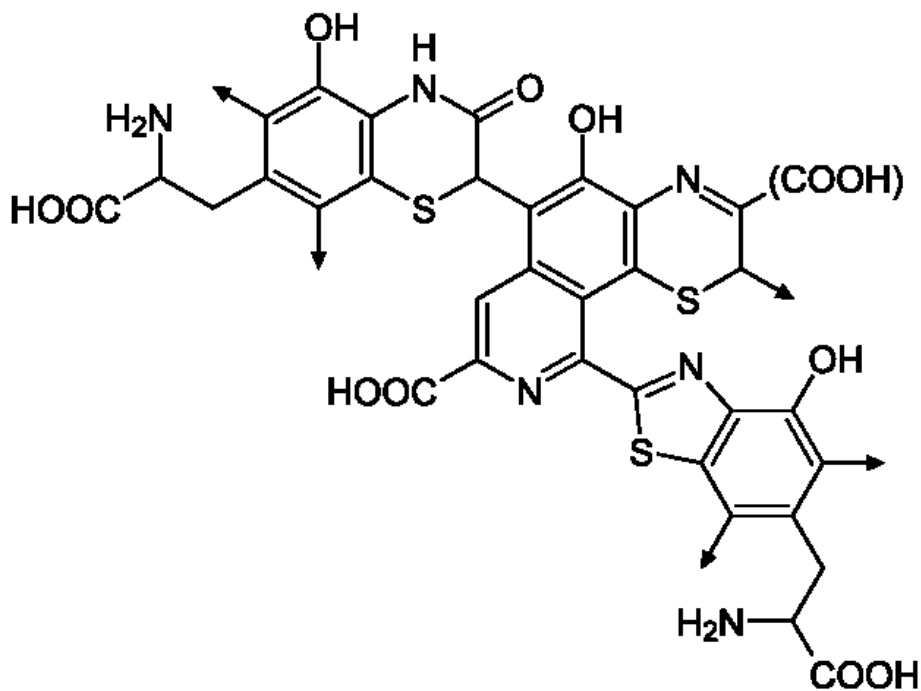


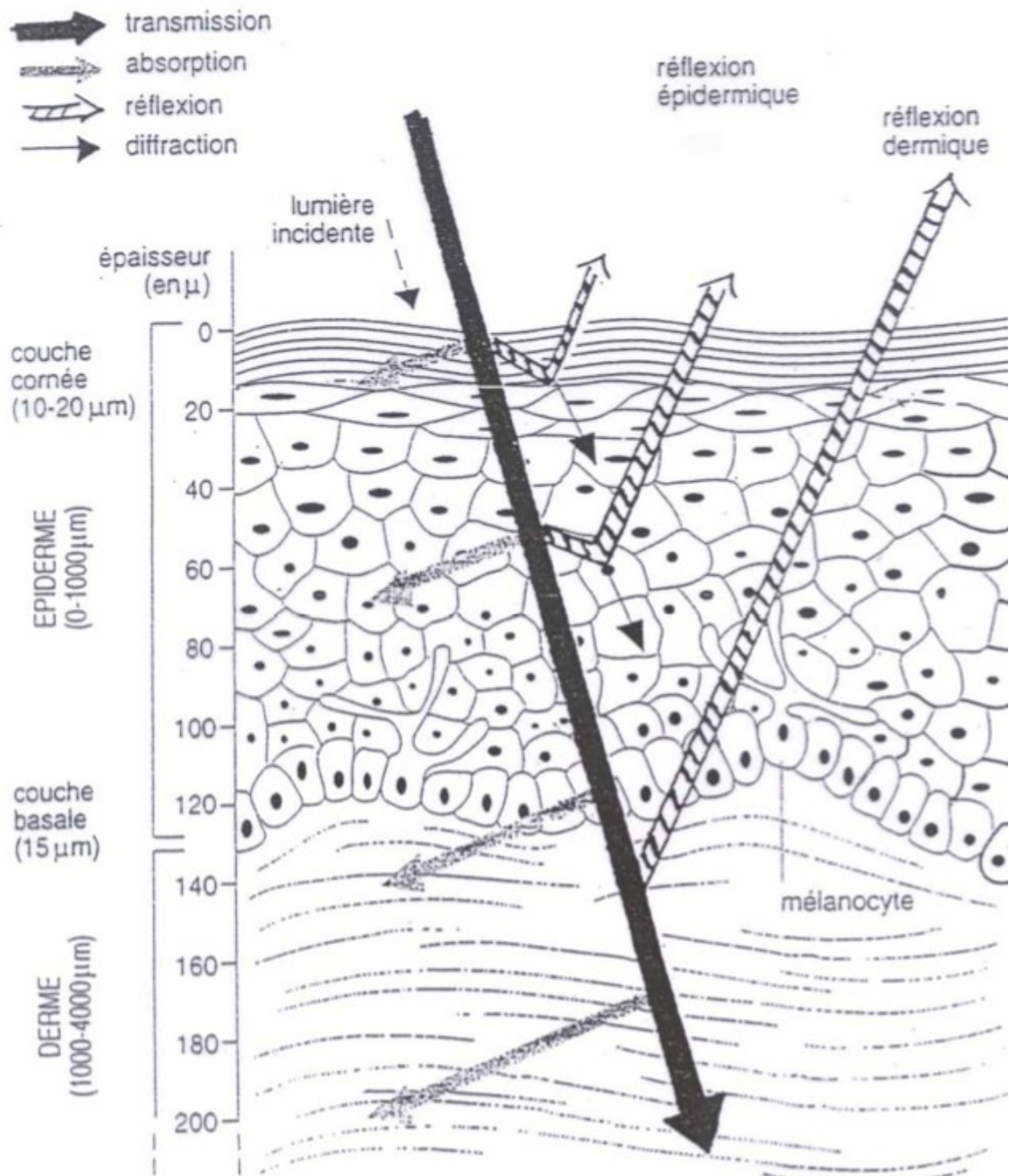
Schéma de synthèse de la phéomélanine (figure 8) [13]



Structure de la phéomélanine (figure 9) [15]

2.3 Les propriétés optiques de la peau [16]

2.3.1 Pénétration



Pénétration des UV dans la peau (figure 10) [17]

2.3.1.1 Réflexion épidermale

La réflexion est essentiellement diffuse. Elle s'exerce au niveau du stratum corneum. Elle est importante pour le visible et l'infrarouge mais modeste pour l'UV-B.

2.3.1.2 Absorption épidermale et dermale

L'absorption s'exerce à différents niveaux. La couche cornée absorbe 70% des UV-B par les acides aminés polaires de la kératine et l'acide urocanique. La mélanine et les caroténoïdes absorbent les UV et le visible. L'hémoglobine absorbe le visible.

2.3.1.3 Diffraction

La diffraction est importante pour la couche cornée et pour la mélanine qui diffuse surtout les courtes longueurs d'onde.

2.3.1.4 Transmission

La transmission correspond à la fraction du faisceau qui a échappé aux trois processus précédents et qui pénètre dans la peau.

Ainsi les UVA, qui pénètrent plus profondément dans la peau que les UVB, interagissent avec des molécules situées profondément dans le derme et sont les principaux responsables de photosensibilisations.

2.3.2 Les chromophores de la peau [18]

La peau comporte un certain nombre de chromophores qui participent à des réactions photochimiques directes ou constituent des photosensibilisants endogènes.

Les chromophores directs :

L'ADN : les bases pyrimidiques sont essentiellement endommagées. Les photoproduits essentiellement formés sont des dimères de type cyclobutane produits par cyclo-addition des doubles liaisons C5-C6 de deux pyrimidines adjacentes sur le même brin d'ADN.

L'acide urocanique : il est produit par la sueur à partir de l'histidine et va subir une photo-isomérisation trans vers cis.

Les protéines

Les mélanines et kératines : elles jouent un rôle important dans la photoprotection naturelle par leurs capacités d'absorption, de réflexion et de diffraction des photons.

Les principaux photosensibilisants endogènes :

Ce sont les riboflavines, les flavines, la bilirubine, la phéomélanine et les porphyrines qui sont à l'origine de réactions de photosensibilisation avec production d'Espèces Réactives de l'Oxygène, de radicaux libres et de peroxyde.

2.4 Les phototypes et le capital solaire [19]

Le phototype permet de classer les sujets en fonction de la couleur de peau, des cheveux, des yeux, de l'aptitude au bronzage et à prendre des coups de soleil. Il existe différents phototypes. Plus il sera faible et plus le sujet sera sensible aux effets du soleil.

Phototype	Cheveux	Couleur de la peau	Tâches de rousseur	Coups de soleil	Bronzage
0	Blancs	Albinos	0	Constants	Jamais
I	Roux	Très claire	+++	Constants	Jamais
II	Blonds	Claire	++	Constants	Hâle léger
III	Blonds/châtains	Claire à mate	+	Parfois	Hâle
IV	Bruns foncés	Mate	0	Rares	Foncé
V	Noirs	Brune	0	Exceptionnels	Très foncé
VI	Noirs	Noire	0	Absents	Noir

Le phototype détermine le capital solaire d'un individu. Le capital solaire d'un individu correspond à la quantité totale de soleil que sa peau peut accepter avant que n'apparaissent des effets indésirables.

3 Le mécanisme des réactions de photosensibilisation [20] [21]

3.1 Définition

Les photosensibilisations médicamenteuses sont des photosensibilisations exogènes. Elles résultent de l'action combinée d'un médicament arrivant à la peau par contact direct ou par voie systémique et du rayonnement UV.

La photosensibilisation exogène s'exprime soit par une réaction de phototoxicité, soit par un type particulier de réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire qualifiée de photoallergie. De nombreuses substances peuvent induire ces deux types de réactions.

Médicaments photosensibilisants

Antibiotiques	Les fluoroquinolones Les polymyxines Griseofulvine Sulfasalazine
Anti-allergique	Diphénhydramine Méquitazine Prométhazine
Cardiologie	Amiodarone Diltiazem Nifédipine
Neuroleptiques	Alprazolam Carbamazépine Fluvoxamine Imipramine
Diurétiques	Furosémide Hydrochlorothiazide
Cholestérol/glycémie	Fibrates Glipizide Statines
Dermatologie	Hydroxychloroquine Isotrétinoïne Méthoxy-psoralène
Antiseptiques	Hexamidine Chlorhexidine Triclocarban
Anti-acnéique	Peroxyde de benzoyle
Anti-inflammatoire	Kétoprofène

À la suite d'une absorption photonique, le kétoprofène subit une dégradation par décarboxylation, donnant naissance au dérivé diphénylcétone qui s'est avéré phototoxique sur des modèles in vitro comme la photohémolyse. La liaison de ce photoproduit avec des molécules biologiques conduit à former un haptène responsable de réactions de photoallergie.

3.2 Phototoxicité [22] [23]

3.2.1 Définition

Cette réaction survient chez tous les individus sans prédisposition particulière, pourvu que la substance soit à concentration suffisante et que le rayonnement soit efficace et à dose suffisante. Pour un médicament donné, cette réaction n'est pas rare et elle est constamment prévisible. Elle survient immédiatement après la prise du médicament et de l'exposition aux UV.

La phototoxicité est révélée par la génération, après activation du chromophore par les UV, d'espèces réactives de l'oxygène, le plus souvent l'anion super-oxyde et plus rarement de l'oxygène singulet. Elle peut être aussi liée à la formation de liaisons stables entre les états excités du photosensibilisant et un constituant cellulaire ou bien à la création de photoproduits stables toxiques pour la cellule ou même pour l'organisme.

3.2.2 Physiopathologie

Lorsqu'une molécule photosensibilisante absorbe des UV, elle passe de son état fondamental à un état excité simplet puis triplet. Elle retourne à son état fondamental par transfert d'énergie, d'électrons ou d'hydrogènes aux molécules avoisinantes avec création d'espèces réactives de l'oxygène (oxygène singulet, anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical d'hydroxyde) à l'origine d'altérations nucléaires, cytoplasmiques ou membranaires et de l'effet cytotoxique.

La réaction phototoxique peut également être indépendante de l'oxygène, pour certaines molécules comme le psoralène qui réalisent une cyclo-addition avec la thymine de l'acide désoxyribonucléique.

3.2.3 Aspects cliniques

Si le médicament est utilisé localement (crème, gel, pommade), l'éruption se produira uniquement aux zones d'application du médicament. S'il est pris par voie générale, cela concernera toutes les zones exposées. L'ampleur de la réaction va dépendre de l'intensité de l'exposition solaire et de la quantité de médicament pris. L'aspect est celui d'un coup de soleil : érythème de couleur lie-de-vin, s'accompagnant de cuisson plutôt que de prurit. Dans les formes les plus graves, l'érythème devient carmin, œdémateux, couvert de phlyctènes. Ces lésions évoluent vers la desquamation, laissant parfois une pigmentation durable. Histologiquement, il s'agit d'une dégénérescence de l'épiderme avec une nécrose kératinocytaire, un œdème dermique, un discret infiltrat lymphocytaire et une dilatation capillaire.



Réaction phototoxique (figure 11) [24]

3.3 Photoallergie [25] [26] [27]

3.3.1 Définition

Cette réaction résulte d'une réaction d'hypersensibilité retardée dite de type IV selon la classification de Gell-Coombs. Les UV sont nécessaires à la transformation du médicament en un allergène responsable d'une réponse immunitaire cellulaire. La photoallergie est plus rare car elle ne survient que chez des sujets sensibilisés, après un temps de latence plus ou moins long.

3.3.2 Physiopathologie

La phase de sensibilisation :

Ce premier contact avec l'allergène est asymptomatique. Celui-ci est pris en charge par les cellules de Langerhans situées dans l'épiderme.

La phase de déclenchement :

Le déclenchement de la réaction est indépendant de la dose à laquelle le médicament responsable est administré et de la dose de rayonnement reçue. Elle survient généralement 48 heures après l'exposition au soleil.

Les radiations UV peuvent convertir le photosensibilisant en un composé immunologiquement actif par deux mécanismes alors même que par définition la molécule non activée par la lumière n'est pas antigénique.

Dans le premier, des photoproduits stables sont formés après l'absorption par la substance de radiations UV. Un de ces photoproduits joue le rôle d'haptène qui peut se conjuguer avec des molécules vectrices pour former un antigène complet et déclencher la réaction immunologique.

Dans l'autre mécanisme, la substance, après absorption lumineuse, est élevée à un état excité instable sans formation de photoproduit intermédiaire stable ; la libération d'énergie lors du retour de la molécule à son état fondamental facilite sa conjugaison avec une protéine vectrice. Un antigène complet est ainsi formé à l'origine de la réaction immunologique.

Le photoantigène, formé par l'une ou l'autre de ces deux voies, est alors pris en charge par les cellules de Langerhans qui le « processent » et le présentent aux lymphocytes T.

3.3.3 Aspects cliniques

Cliniquement, l'éruption est eczématiforme avec des lésions vésiculeuses, suintantes et prurigineuses au niveau des zones exposées mais elle peut s'étendre au niveau des zones protégées. Exceptionnellement une urticaire peut survenir quelques minutes après l'exposition.



Réaction photo-allergique (figure 12) [24]

3.4 Comparaison photoallergie/phototoxicité

Phototoxicité	Photoallergie
Touche n'importe quel sujet	Prédisposition personnelle
Fréquence élevée	Fréquence faible
Capacité du médicament ou de son métabolite d'absorber la lumière	Intervention du système immunitaire
Dépendant de la dose	Indépendant de la dose
Localisée sur les zones exposées	Déborde les zones exposées
Apparition rapide et guérison rapide en 8 à 10 jours	Apparition lente (48 à 72h) et guérison lente en plusieurs semaines
Lésions de type « coup de soleil » parfois avec phlyctènes et hyperpigmentation	Lésions de type eczématiforme et urticarienne
Pas de risque en cas de nouvelle exposition aux UV si le médicament n'est plus utilisé	Si le médicament est utilisé, toute exposition solaire même minime déclenche une nouvelle réaction ou l'aggrave
Dès le premier contact	Sensibilisation préalable

3.5 Comment certifier une photoallergie médicamenteuse ? [28] [29] [30]

Une exploration photobiologique complète doit être réalisée dans un centre de photobiologie. Les photopatch-tests sont réalisés au niveau du dos ou de la face externe du bras. Il convient d'arrêter l'application de dermocorticoïdes dans ces territoires huit jours avant la réalisation des tests. Les corticoïdes par voie générale doivent être arrêtés huit jours avant et la plupart des anti-histaminiques, quatre jours avant. Le simulateur solaire habituellement utilisé est un Dermolum-Müller. Il est composé d'une lampe à arc de xénon et d'une lampe UVA, émettant un rayonnement proche de la composition spectrale du soleil. L'exploration standard comprend deux types de tests :

- Avec la lumière seule
 - Pour déterminer la Dose Erythémale Minimale afin de chiffrer la sensibilité aux UV.
 - Les phototests itératifs sont utilisés pour reproduire les lésions spontanées sur une zone non atteinte, ou si négatif en zone atteinte pour éliminer une lucite idiopathique.
 - Ces tests sont réalisés en polychromatiques (UVA + UVB) et en UVA seuls.

- Avec l'allergène suspecté et la lumière
 - Soit par prise orale du médicament soupçonné (phototest systémique)
 - Soit par application cutanée par photopatch-tests.

Déroulement des séances de tests :

Premier jour

- Détermination de la DEM

La DEM d'un individu est la plus petite quantité de lumière capable de déclencher après 24 heures un coup de soleil au niveau de la zone exposée : Test de Saidman qui consiste à administrer des doses croissantes d'un rayonnement en lumière totale. Elle est exprimée en mJ/cm^2 . Cette valeur est plus élevée sur les zones régulièrement exposées à la lumière et dépend également du phototype.

- La D.E.M. permet de déterminer chez un individu le risque d'érythème et de photosensibilité.
- La DEM diminue au cours de l'âge en raison de la baisse des mélanocytes et de la prise régulière de certains médicaments photosensibilisants.

Phototype D.E.M. mJ/cm ²	I	II	III	IV	V	VI
	15-30	25-40	30-40	40-60	60-90	90-150

- exposition du dos non hâlé à travers une grille à des doses progressivement croissantes en spectre total et en UVA.

- Les phototests itératifs
 - Irradiation d'une zone cutanée de 50 cm²
- Les photopatch-tests

Ces photopatchs tests sont réalisés lorsque l'on suspecte une photoallergie exogène. Le médicament testé est déterminé au cours d'un interrogatoire.

La batterie standard de la Société française de photodermatologie est testée ainsi que les produits professionnels ou domestiques manipulés par le patient.

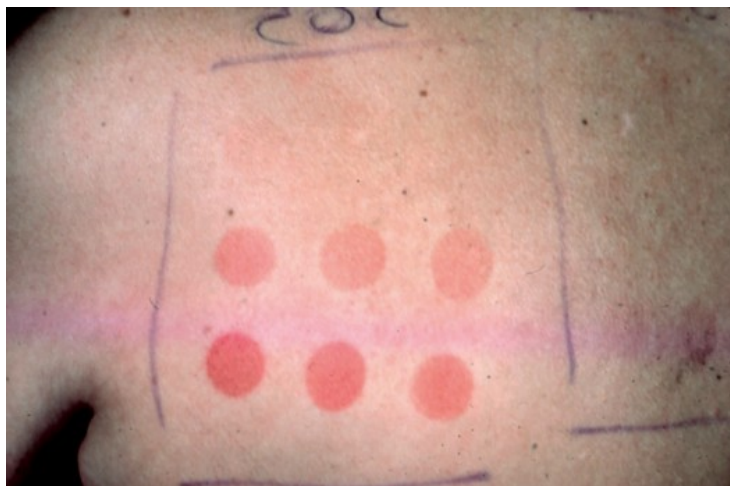
Antiseptiques	Triclosan Tétrachlorosalicylanide Tribromosalicylanide Hexachlorophène Bithionol Fenticlor
Cosmétiques	Fragrance mix I Musk ambrette 6-méthyl coumarine
Végétaux	Acide usnique Oak moss absolute Lactone mix Frullania dilatata
Médicaments	Prométhazine Chlorpromazine Sulfanilamide Quinidine Kétoprofène
Filtres solaires UVB	PABA 2-ethylhexyl-4diméthyl-aminobenzoate (Escalol 507) 2-ethylhexylparaméthoxycinnamate (Parsol MCX) Isoamyl paraméthoxycinnamate 4-méthylbenzylidène camphre (Eusolex 6300) Octylsalicylate

	Octyltriazone
Filtres solaires UVA	Butylméthoxydibenzoyléméthane (Parsol 1789)
Filtres solaires large spectre	Benzophénone-3 (oxybenzone) (Eusolex 4360) 2-hydroxy-méthoxyméthylbenzophénone (mexénone) Benzophénone-4 2-phényl-5-benzimidazole sulfonique acide Octocrylène Drométrizole trisiloxilane

- les batteries sont appliquées en trois exemplaires dont une batterie témoin qui ne sera pas irradiée.

Deuxième jour

- lecture des résultats de la DEM



Test de Saidman (figure 13) [24]

- irradiation de la zone cutanée du phototest itératif
- irradiation de deux batteries à dose infraérythémateuse (trois quarts de DEM en polychromatique) et avec $5\text{j}/\text{cm}^2$ d'UVA.

Troisième jour

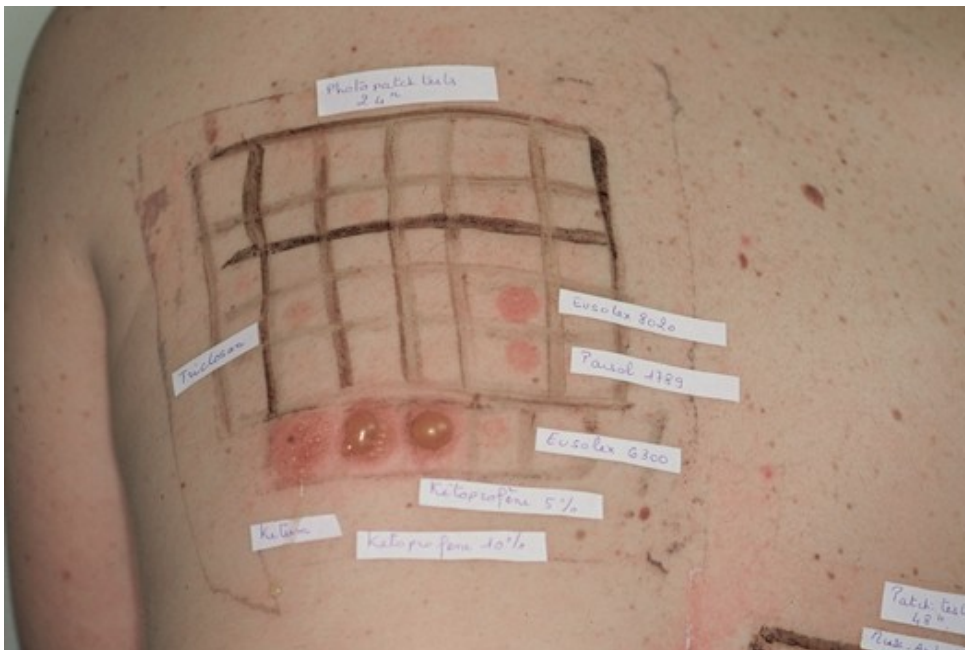
- première lecture à 24h des batteries irradiées. Un érythème, des papules, des vésicules voire des bulles peuvent apparaître.
- décollement et lecture à 48h de la batterie témoin non irradiée

Quatrième jour

- irradiation de la zone cutanée du phototest itératif
- lecture à 48h des batteries irradiées
- lecture à 72h de la batterie témoin non irradiée

Résultats des tests :

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



Photopatch-tests positifs (figure 14) [24]

Huitième jour

- Lecture de la zone cutanée du phototest itératif. Un « coup de soleil » plus ou moins intense avec parfois une desquamation évoluant vers une pigmentation est une réaction normale. Le test est considéré comme positif s'il reproduit des lésions spontanées, en l'occurrence un eczéma.

- une nouvelle lecture des batteries est faite afin de différencier une phototoxicité simple qui évolue vers la pigmentation ou la disparition d'une photoallergie qui évolue vers les croûtes ou la desquamation.

3.6 Réaction photochimique [31] [32]

Dans un atome, les électrons sont groupés par paires de sens de rotation (*spin*) opposé et gravitent sur des orbites à un niveau d'énergie définie. D'après la loi de Grothus-Draper, la réaction photochimique primaire est caractérisée par l'absorption par certaines molécules, appelées chromophores, de photons ayant une radiation électromagnétique de longueur d'ondes appropriée. L'absorption photonique par les chromophores conduit à des états atomiques excités (état singulet excité puis état triplet excité) instables et/ou à l'apparition de radicaux libres, définis comme des atomes comportant un électron non apparié, célibataire, sur une orbitale externe.

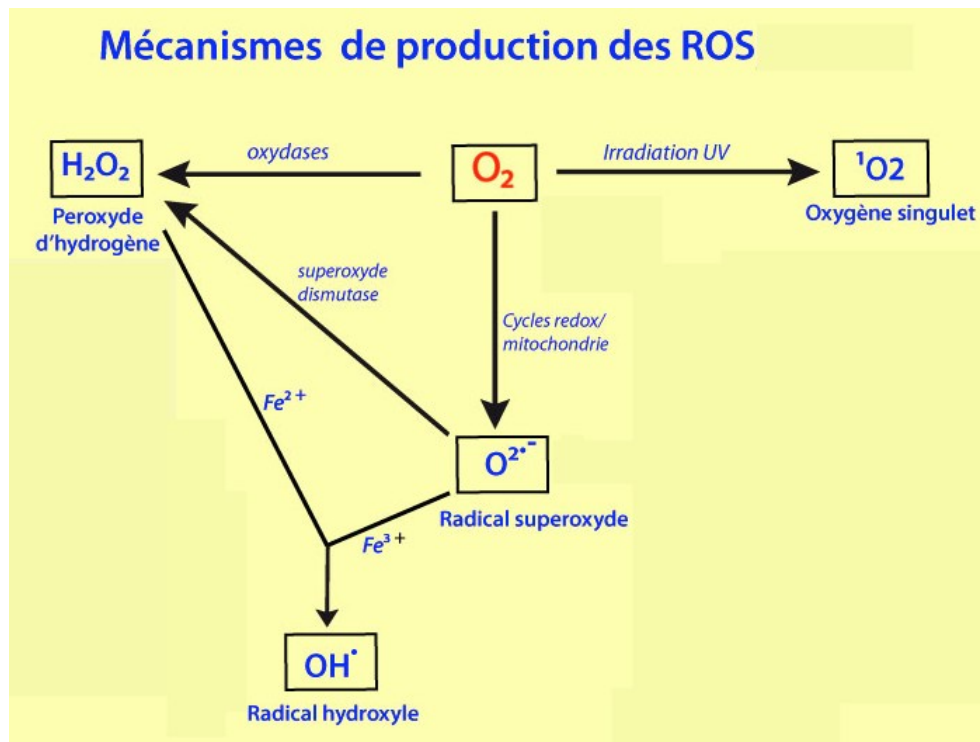
La désactivation des états excités singulet ou triplet constitue la réaction photochimique secondaire. Elle se fait selon plusieurs voies :

- émission thermique,
- émission d'un rayonnement de fluorescence ou de phosphorescence,
- conversion interne de l'énergie électronique en énergie vibrationnelle pouvant conduire à la dissociation en radicaux libres, c'est-à-dire en atomes comportant un électron non apparié, dit électron célibataire, sur leur orbitale externe ;
- Ejection d'un électron avec formation d'un cation A^+ ;
- Passage au premier état triplet

L'oxygène moléculaire qui, à l'état fondamental existe à l'état triplet, occupe ici une place prépondérante conduisant par des réactions en chaîne à la formation des différentes Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO) oxydantes et particulièrement agressives pour certains composants cellulaires. Les ERO comprennent l'oxygène singulet, l'anion superoxyde, l'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle.

Le transfert d'énergie entre une molécule à l'état excité triplet et l'oxygène moléculaire conduit à la formation d'oxygène singulet.

L'interaction de radicaux ou d'ions radicaux (produits par transfert d'électrons ou d'hydrogène entre une molécule à l'état excité triplet et une molécule du substrat) avec l'oxygène moléculaire conduit à la formation d'anion superoxyde. L'anion superoxyde en présence d'hydrogène conduit à la formation d'eau oxygénée. L'eau oxygénée en présence de fer à l'état ferreux Fe^{2+} conduit à la formation du radical hydroxyle.



Mécanisme de production des espèces réactives de l'oxygène (figure 15) [33]

La peau normale contient un certain nombre de chromophores : l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'acide urocanique, certaines protéines, les eumélanines, les kératines et les photosensibilisateurs endogènes (riboflavines, flavines, bilirubines, phaeomélanine, porphyrines) à l'origine d'une production massive d'ERO. Les UVB, rayons les plus énergétiques ont une action directe sur l'ADN (formation de dimères de thymine pouvant induire une mutation), sur l'acide urocanique et peuvent aussi générer des ERO. À l'inverse, les UVA sont à l'origine de réactions de photosensibilisation, via les photosensibilisateurs endogènes avec production d'ERO. Les ERO ont pour cibles biologiques les lipides insaturés des membranes cellulaires (phénomène de peroxydation lipidique), l'ADN avec perturbation de l'expression génétique et risque de mutation, les protéines riches en soufre. Les cellules cutanées disposent de systèmes antioxydants endogènes représentés par les vitamines C et E, le bêta-carotène, le glutathion, des oligoéléments (zinc ou sélénium) et des enzymes telles les superoxyde-dismutases et la thiorédoxine-réductase. Ces enzymes transforment l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène, transformé secondairement en eau par la catalase et les peroxydases.

La durée de vie de l'état triplet est longue, facilitant les réactions bimoléculaires. Ainsi, l'énergie de la molécule excitée à l'état triplet peut être transférée soit vers un composé B, appelé substrat qui, à son tour, passe à l'état excité, soit vers l'oxygène moléculaire avec formation d'oxygène singulet ; ce processus conduit au déclenchement de réactions dites photosensibilisées.

On identifie trois principaux types de *réactions photosensibilisées* : les photo-oxydations par les radicaux, les photo-oxydations par l'oxygène singulet et les réactions n'impliquant pas l'oxygène.

Les deux premières, nécessitant des interventions à des niveaux variés de l'oxygène, sont qualifiées respectivement de type I et II et sont regroupées sous le terme de réactions photodynamiques. Dans la réaction de type I, le photosensibilisant A, après passage à un état excité, réagit avec le substrat B pour former des radicaux libres qui ensuite interagissent avec l'oxygène moléculaire ; dans la réaction de type II, l'excitation de A conduit à la génération d'oxygène singulet qui réagit avec le substrat B.

Les réactions photodynamiques initient la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui se génèrent les unes les autres par des réactions en chaîne, faisant intervenir des métaux de transition, essentiellement le fer.

Dans la réaction de type III, dite non oxygénodépendante, A transfère directement son énergie d'excitation créée par l'absorption photonique sur le substrat B ; entre autres possibilités, A excité peut réagir avec certaines doubles liaisons de B pour former des produits d'addition stables, l'exemple le plus connu est la liaison d'un psoralène activé par les UVA avec une base d'un brin d'acide désoxyribonucléique (ADN) (monoaddition) et, si l'irradiation se poursuit et la conformation du psoralène le permet, avec une base de chacun des deux brins de l'ADN (biaddition réalisant une liaison stable entre les deux brins de l'ADN).

3.7 Prévention [34] [35] [36]

Il vaut mieux éviter les médicaments photosensibilisants si une exposition au soleil ou à une source d'UV (cabine de bronzage) est prévue et choisir un autre médicament. Il est nécessaire que le professionnel de santé prévienne le patient du risque de réaction cutanée. Pour les médicaments phototoxiques, il est possible de réduire la posologie et de préférer une prise le soir.

Si le traitement en cause est indispensable aux malades, il faudra préconiser l'évitement de tout contact avec le soleil et les inciter à se protéger du soleil et des rayons UV.

De nombreux progrès sont attendus dans les années à venir avec le développement des textiles fonctionnels à visée cosmétique ou médicale (cosmétotextiles, texticaments). La photoprotection naturelle des textiles peut être améliorée par l'incorporation de colorants, de sels métalliques ou de filtres à large spectre UV dans les fibres ou les poudres de lavage ou liquides de rinçage.

Les vêtements sont un facteur de protection essentiel contre les UV. Le port de vêtements lors de l'exposition solaire est fondamental, bien plus que l'application d'écrans solaires mais ils transmettent cependant de 0,1 % à 24 % des rayons UV incidents. La protection dépend de la nature des fibres textiles, de la technique de tissage et de la couleur du vêtement.

Il est préférable de porter des tissus colorés, amples et à mailles serrées. Le noir est la couleur qui protège le mieux. Le pouvoir protecteur est multiplié par sept par rapport à un tissu de couleur blanche. Cependant les couleurs foncées absorbent les infrarouges, elles procurent donc une sensation de chaleur importante.

L'efficacité photoprotectrice des tissus est quantifiée à l'aide du sigle FPU (facteur de protection anti-UV ou *ultraviolet protection factor*) dont l'évaluation est habituellement réalisée par des méthodes in vitro ou des tests in vivo.

Les facteurs de protection dépendent de :

- La nature des fibres : les FPU du viscose, du lin et du coton sont habituellement plus bas que ceux de la soie ;
- La maille : le FPU augmente plus le tissage est serré ;
- La couleur : le FPU augmente plus la couleur est sombre ;
- L'humidité : le FPU diminue quand les tissus sont humides notamment pour le coton ;

- La porosité : le FPU peut varier de 30 à 40% en différents endroits pour des tissus ayant un mauvais contrôle de qualité ;
- L'étirement : les variations sont faibles car la plupart des tissus sont difficiles à étirer ;
- Le lavage : pour les tee-shirt en coton, le FPU augmente après le premier lavage de 15 à 35 car le maillage rétrécit ;
- L'exposition aux UV et/ou à l'eau chlorée peut diminuer le FPU.

Des vêtements avec protection UV existent. Ils sont composés de différentes fibres telles que le coton, le nylon et le polyester. Ils sont traités avec un enduit de finition absorbant d'UV ou un azurant pour augmenter l'indice FPU.

Il existe des catégories de photoprotection vestimentaire, le maximum de photoprotection étant notifié par un marquage FPU 50. La grande majorité des vêtements d'été ont un FPU supérieur à 10.

Il faut également conseiller le port d'un chapeau à larges bords (> 7,5 cm) (protection du visage, du cou et de la nuque) ainsi que l'utilisation de lunettes de soleil anti-UV. Le choix de celles-ci doit tenir compte de la teinte du verre qui est classée selon le degré de transmission de la lumière visible (5 classes de 0 à 4 dans la norme européenne). Il faut savoir qu'il est plus dangereux de porter des lunettes de soleil inefficaces que de ne pas en porter (dilatation de la pupille à l'ombre de verres teintés) et que seul le matériau des « verres » (il s'agit le plus souvent de polycarbonates) arrête les UV, la teinte ne protégeant que de l'éblouissement. Les montures des lunettes doivent être enveloppantes et les verres de taille suffisante pour protéger de tous les côtés.

3.8 Déclarer un effet indésirable [37]

Les médecins, chirurgiens dentistes, sages femmes, pharmaciens ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.

Le professionnel de santé devra remplir une formulaire cerfa en renseignant la durée, la gravité et l'évolution de l'effet indésirable perçu par le patient de manière anonyme.

4 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [38] [39] [40]

Les AINS possèdent une action thérapeutique très puissante, parfois au prix d'effets indésirables graves. Ils sont largement prescrits ou conseillés. Il est donc important de bien connaître leurs caractéristiques.

4.1 Généralités

Les AINS sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause (mécanique, chimique, infectieuse, immunologique). Ils agissent sur les signes locaux de l'inflammation : rougeur, chaleur, douleur et œdème. En plus de leur action anti-inflammatoire, les AINS possèdent une action antalgique et antipyrétique.

Les AINS se caractérisent par l'absence d'une structure chimique stéroïdienne, ce qui les oppose aux glucocorticoïdes qui sont des corticoïdes anti-inflammatoires.

Les AINS sont classés parmi les analgésiques périphériques non morphiniques de palier 1, correspondant aux traitements des douleurs d'intensité faible (entre 0 et 4 sur une échelle visuelle analogique).

4.2 Classification

Les AINS appartiennent à plusieurs familles chimiques, ayant en commun un certain nombre de propriétés concernant leur action, leur cinétique et leurs effets secondaires. On distingue ainsi :

Salicylés	Acide acétylsalicylique	Aspégic [®] , Kardégic [®] , Aspirine Ursa [®] , Aspro [®]
Dérivés arylcarboxyliques (propioniques)	Alminoprofène	Minalfène [®]
	Ibuprofène	Advil [®] , Nureflex [®] , Spédifen [®] , génériques
	Kétoprofène	Toprec [®] , Profénid [®] , Ketum [®] , génériques
	Naproxène	Apranax [®] , Alève [®] , génériques
	Flurbiprofène	Antadys [®] , Cébutid [®] , Ocufer [®]
	Acide tiaprofénique	Surgam [®] , génériques
Naphtyl-alkalones	Diclofénac	Voltarène [®] , VoltarèneEmulgel [®] , Flector [®] , génériques
	Etodolac	Lodine [®]
	Nabumétone	Nabucox [®]
Dérivés indoliques	Indométacine	Indocid [®] , Indocollyre [®]
	Sulindac	Arthrocine [®]
Dérivés pyrazolés	Phénylbutazone	Butazolidine [®]
Oxicams	Piroxicam	Feldène [®] , Brexin [®] , Geldène [®] , génériques
	Méloxicam	Mobic [®] , génériques
	Ténoxiam	Tilcotil [®]
	Nimésulide	Nexen [®]
	Fénamates	Acide niflumique
Coxibs	Acide méfénamique	Ponstyl [®]
	Célécoxib	Célébrex [®]
	Parécoxib	Dynastat [®]

Les AINS peuvent aussi être classés en fonction de leur demi-vie d'élimination plasmatique ce qui conditionne leur fréquence d'administration :

- Les AINS à demi-vie courte, inférieure à 8 heures : salicylés, kétoprofène

- Les AINS à demi-vie moyenne, entre 10 à 18 heures : sulindac, naproxène
- Les AINS à demi-vie longue, supérieures à 48 heures : oxicams, pyrazolés

4.3 Mécanisme d'action

Les AINS présentent un mode d'action commun. En inhibant les cyclo-oxygénases (Cox), les AINS entraînent une diminution de la production tissulaire des prostaglandines (PG) en particulier vasodilatatrices, pro-inflammatoires et pyrogènes et de thromboxanes (TX).

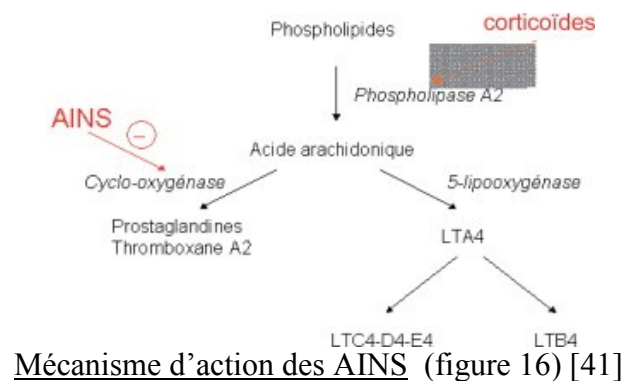
La formation des eicosanoïdes (PG, TX et leucotriènes) se produit au niveau des membranes cellulaires. Les phospholipides membranaires sont transformés en acide arachidonique par activation de la phospholipase A2.

En fonction des types cellulaires, la formation d'eicosanoïdes se déroule selon deux voies biochimiques : la voie de la lipo-oxygénase qui aboutit à la formation des leucotriènes ; et la voie des Cox qui aboutit à la formation des PG (PGI₂, PGD₂, PGE₂, PGF₂-α) et de TX₂.

Il existe deux iso-enzymes de Cox :

- Cox-1 est une enzyme constitutive et ubiquitaire, de régulation des fonctions rénales, gastriques, homéostasie vasculaire.
- Cox-2 est une enzyme inducible dans les monocytes, macrophages, polynucléaires, cellules synoviales, chondrocytes. Elle est impliquée dans la réaction inflammatoire.

Les effets indésirables (gastrotoxicité, atteinte rénale) pourraient être le fait de l'inhibition de la Cox-1 gastrique et rénale alors que les propriétés thérapeutiques seraient associées à l'inhibition de Cox-2.



4.4 Propriétés pharmacologiques

Activité antipyrétique :

Les AINS réduisent la fièvre d'origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique, en inhibant la synthèse de PGE₂ induites par les cytokines dans le centre de la thermorégulation qu'est l'hypothalamus.

Activité antalgique :

Les AINS présentent des propriétés antalgiques par leur action périphérique au niveau du site inflammatoire.

Activité anti-inflammatoire :

Les AINS inhibent la composante vasculaire de la réaction inflammatoire aiguë, responsable de la tétrade : œdème, douleur, rougeur et chaleur.

Activité anti-agrégante plaquettaire :

Tous les AINS anti-Cox-1 interfèrent avec les fonctions plaquettaires. L'acide acétylsalicylique est celui qui allonge le plus le temps de saignement en inhibant de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire et de ce fait la synthèse de thromboxane A2.

4.5 Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Voies d'administration :

Voie orale : elle assure une résorption rapide et complète du principe actif au niveau gastrique ; des formes galéniques permettent une libération prolongée du produit dans la lumière intestinale ou combinent libérations immédiate et progressive.

Voie rectale : les suppositoires sont résorbés plus lentement que les formes orales.

Voie parentérale : il existe des préparations intramusculaires de plusieurs AINS et intraveineuse pour perfusion.

Voie locale : des collyres, gels et pommades sont disponibles.

Distribution :

Les AINS sont fortement liés (75 à 99%) à l'albumine plasmatique, ce qui explique certaines interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments à forte affinité pour les protéines plasmatiques (antivitamines K, sulfamides hypoglycémiants).

Métabolisme et élimination :

La plupart des AINS sont métabolisés par le foie et certains qualifiés de prodrogues ne sont actifs qu'après cette transformation hépatique. L'élimination rénale des AINS peut entraîner certaines interactions avec d'autres médicaments lors de cette étape.

4.6 Indications, effets secondaires et contre-indications

Les AINS sont indiqués dans les spécialités suivantes :

- En rhumatologie, en cas de rhumatismes inflammatoires chroniques, d'arthroses douloureuses et invalidantes, d'affections abarticulaires (tendinites, lombalgies, périarthrite), d'arthrites microcristallines (goutte).
- En neurologie, contre les céphalées.
- En ORL et stomatologie, en cas de douleurs dentaires, angines, otites, sinusites.
- En traumatologie, pour calmer les douleurs.
- En gynécologie, en cas de dysménorrhées.
- En urologie, en cas de colique néphrétique.

- En cancérologie, contre les douleurs.
- En cardiovasculaire pour prévenir les accidents ischémiques (action antiplaquettaire) à faible posologie.

Les AINS sont contre-indiqués en cas d'antécédents d'hypersensibilité connue à l'un de ces médicaments, en cas d'ulcère gastro-intestinal évolutif, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, ainsi que chez la femme enceinte à partir du début du sixième mois de grossesse.

Les effets indésirables des AINS affecteraient 10 à 25% des patients traités :

- **Effets digestifs** : ils sont fréquents, généralement dose-dépendants, communs à tous les AINS anti-Cox-1 et à toutes les formes galéniques et voie d'administration. Ils sont liés à l'inhibition de la synthèse des PG dont certaines ont un rôle protecteur sur la muqueuse digestive (PGE2). Les effets digestifs mineurs sont épigastalgies, nausées, douleurs abdominales et troubles du transit. Les AINS peuvent déclencher des ulcères, des perforations et une rectocolite hémorragique.
- **Effets rénaux** : une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle peut apparaître chez des patients à risque par diminution de la production de PGI2 (sujets âgés, déshydratés, suivant un régime sans sel, sous traitement diurétique ou par inhibiteur de l'enzyme de conversion, présentant des lésions vasculaires rénales, cirrhotique).
- **Troubles hydro-électrolytiques** : rétention hydrosodée avec risque de majoration d'une hypertension artérielle et/ou d'insuffisance cardiaque.
- **Réactions cutanées** : syndrome de Lyell, de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, purpura, vascularite, urticaire, rash.
- **Effets hématologiques** : thrombopénie, leucopénie.
- **Troubles hépatiques** : hépatites de tout type, élévation des transaminases.
- **Syndrome de Reye** : encéphalopathie de l'enfant associée à une dégénérescence hépatique survenant lors d'infections virales.
- **Syndrome de Widal** : il associe une rhinite avec polyposé nasale, un asthme et une intolérance aux AINS et l'aspirine.
- **Effets toxiques** : troubles neurosensoriels et psychiques (céphalées, vertiges, confusion).

- **Allergies :** éruption cutanée, hépatite, fièvre, rhinite, conjonctivite, exceptionnellement un bronchospasme, un œdème de Quincke, un choc anaphylactique ou une pneumopathie immuno-allergique.

La plupart des AINS sont à l'origine de réactions phototoxiques : dérivés arylpropioniques, acide salicylique, acide méfénamique, phénylbutazone, oxyphenbutazone. Le gel de kétoprofène est le premier photoallergène de contact, le kétoprofène par voie systémique n'est pas aussi sensibilisant que par voie topique. Cependant les photoallergies sont essentiellement liées à deux classes chimiques : les oxicams et les arylpropioniques.

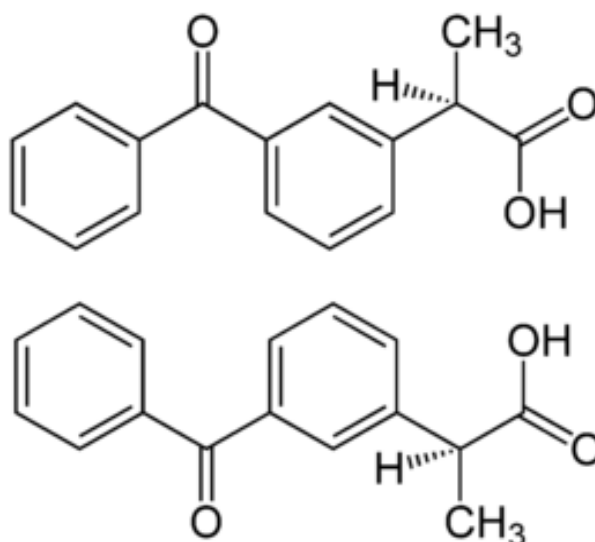
4.7 Cas d'un AINS : le gel de kétoprofène

4.7.1 La molécule de kétoprofène [42]

Le kétoprofène est un AINS appartenant à la famille des dérivés de l'acide 2-arylpropionique : les profènes.

La molécule de kétoprofène est le racémique de l'acide (RS)-2-(3-benzoylphényl)propionique. Sa formule brute est C₁₆H₁₄O₃. Elle est composée de

- 9CH aromatiques
- 1CH₃ couplé à 1CH isolé
- 1CO cétonique. R₁-(C=O)-R₂
- 1CO acide carboxylique. R₃-C(=O)-OH



Molécule de kétoprofène (figure 17) [43]

4.7.2 Caractéristiques du gel de kétoprofène

4.7.2.1 Les spécialités commercialisées contenant du kétoprofène [44]

Il existe deux présentations du médicament Ketum® gel ainsi que de ses génériques : le tube de 60g et le flacon doseur de 120g. Ses spécialités sont soumises à prescription médicale car elles sont classées en liste II des substances vénéneuses.



Tube et flacon doseur Ketum® (figure 18) [45]

4.7.2.2 Résumé des caractéristiques du produit [46] [47]

Les indications sont :

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

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- 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, lésions infectées, brûlure ou plaie.
- A partir du sixième mois de grossesse.
- 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 mises en garde et précautions d'emploi sont :

- En l'absence d'études spécifiques d'innocuité menées chez l'enfant, ce médicament est réservé à l'adulte (plus de 15 ans).

- Il est recommandé de protéger les zones traitées par le port d'un vêtement durant toute la durée du traitement et les deux semaines suivant son arrêt afin d'éviter tout risque de photosensibilisation.
- Procéder à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque utilisation du gel.
- Le traitement doit être immédiatement arrêté en cas d'apparition d'une réaction cutanée apparaissant après co-application de produits contenant de l'octocrylène.
- Ne pas appliquer sur les muqueuses, ni sur les yeux.
- Il est déconseillé d'appliquer le kétoprofène gel sous pansement occlusif.

4.7.2.3 Pharmacocinétique et forme galénique [48]

Selon la Pharmacopée européenne, « les gels sont constitués de liquide gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés ». On distingue « les gels lipophiles (oléogels) qui sont des préparations dont l'excipient est habituellement de la paraffine liquide additionnée de polyéthylène, ou des huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc » et « les gels hydrophiles (hydrogels) qui sont des préparations dont l'excipient est habituellement de l'eau, du glycérol ou du propylène glycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que l'amidon, des dérivés de la cellulose, des carbomères ou des silicates de magnésium-aluminium ».

4.7.2.3.1 Paramètres conditionnant la pénétration d'une molécule administrée par voie topique [49]

Le xénobiotique :

L'absorption cutanée d'un xénobiotique dépend de ses caractéristiques physicochimiques. La diffusion d'une molécule à travers la peau est plus intense lorsque sa taille est petite et qu'elle est peu polaire et anionique. Son affinité pour la couche cornée et sa solubilité pour le véhicule jouent également un rôle important. La pénétration peut être aussi affectée par la métabolisation du xénobiotique dans la partie vivante de la peau.

La formulation galénique :

La formulation galénique est l'une des parties importantes du développement des médicaments topiques. Elle permet de garantir la stabilité, de faciliter l'application du médicament topique et de contrôler la cinétique cutanée et la biodisponibilité du principe actif. De plus l'état de la peau, son rôle de barrière et de réservoir doivent être pris en compte. L'excipient est donc élaboré en fonction de l'objectif à atteindre qui peut être la facilitation, la limitation ou le ciblage de la pénétration de la substance véhiculée dans la peau, ses follicules pilosébacés, le muscle ou le sang.

- Le véhicule

Il permet d'incorporer une quantité suffisante de principe actif mais il doit pouvoir favoriser sa libération dans la couche cornée. L'aptitude d'une molécule à traverser la couche cornée dépend de l'affinité de la molécule pour la couche cornée mais aussi pour son véhicule. Ceci est exprimé par le coefficient de partage véhicule/couche cornée.

- L'adjuvant

Les promoteurs d'absorption et les systèmes vecteurs peuvent modifier les interactions entre le principe actif et la peau. Les tensio-actifs et le propylène glycol sont capables de modifier la fonction de barrière de la peau après diffusion dans la couche cornée. De même, certains composés tels que les terpènes, l'acide oléique sont utilisés pour faciliter le passage des substances à travers la peau. Ces activateurs de pénétration agissent selon un mécanisme en s'intercalant au niveau des lamelles lipidiques de la couche cornée.

Le mode d'application :

Le mode d'application est un facteur influençant la pénétration. L'occlusion physique est le modèle le mieux connu. L'action peut être mécanique comme dans le cas d'un massage.

Le site d'application :

Lorsque le médicament est déposé sur la peau, il doit traverser la couche cornée puis diffuser pour atteindre sa cible thérapeutique. La couche cornée malgré sa faible épaisseur assure le rôle de barrière de la peau. De plus selon les régions du corps, des différences d'absorption sont observées, expliquées par une variation de la composition de la couche cornée et par la densité des annexes pilo-sébacées.

4.7.2.3.2 Facteurs influençant l'absorption cutanée

L'âge :

Le nouveau-né à terme et l'enfant ont une fonction barrière normale mais non optimale (l'absorption est plus importante car l'épaisseur de la peau n'est pas maximale) contrairement à l'âge adulte. Chez les sujets âgés de plus de soixante ans, la sénescence cutanée entraîne des modifications physiques et biochimiques de la couche cornée, en particulier une diminution de l'hydratation qui expliquerait une diminution de l'absorption cutanée des molécules hydrophiles qui reste toutefois modérée. L'absorption des molécules lipophiles reste inchangée.

L'altération de la peau :

Sur une peau lésée, l'absorption cutanée sera augmentée.

4.7.2.4 Composition du gel de kétoprofène [50] [51]

Éléments	Rôle
Kétoprofène	Principe actif
Carbomères	Excipient
Diéthanolamines	Excipient
Eau purifiée	Excipient
Ethanol à 96%	Excipient
Essence de lavandin	Excipient

Les carbomères sont des polymères synthétiques hydrophiles d'acide acrylique utilisés comme agent épaississant pour former un gel.

La diéthanolamine est un composé solide incolore, à l'odeur ammoniacale, fondant à 28°C. C'est une amine secondaire soluble dans l'eau. Elle est utilisée comme agent tampon dans les émulsions.

L'eau purifiée est destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogène. C'est un liquide limpide, incolore, inodore et insipide qui doit être conservé et distribué de façon à empêcher la croissance de micro-organismes et à éviter toute contamination. Elle est utilisée pour ses propriétés solvantes et diluantes.

L'éthanol à 96% est un alcool fluide, incolore et miscible à l'eau. Il est utilisé comme solvant et conservateur. Son évaporation rapide apporte un effet rafraîchissant à la peau.

L'huile essentielle de Lavandin est utilisée comme agent parfumant.

4.7.3 Retrait du gel et remise sur le marché : quelles en sont les raisons ? [52] [53] [54] [55] [56]

Le Ketum® gel a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 22 janvier 1991 avec les indications :

« Traitement symptomatique en traumatologie bénigne : entorses, contusions, et traitement symptomatique des tendinites superficielles »,

« Traitement symptomatique de l'arthrose des petites articulations » en 1992,

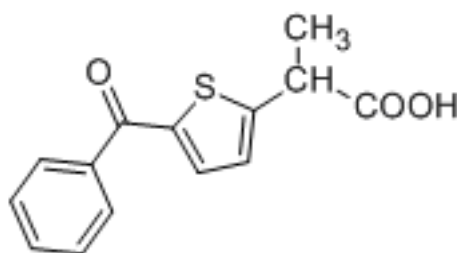
« Traitement de la lombalgie aiguë » en 1996,

« Traitement des veinites post-sclérothérapie en cas de réaction inflammatoire intense » en 1997.

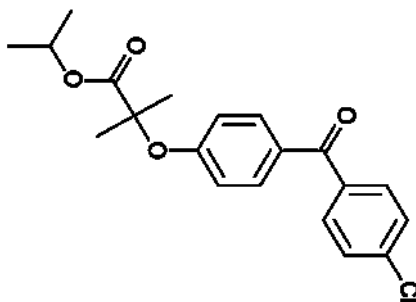
Dès sa commercialisation en France, le gel de kétoprofène est responsable d'effets indésirables cutanés, ce qui a conduit l'Afssaps à la réalisation de deux enquêtes de pharmacovigilance.

La première enquête de 1994 à 1996 portait sur les 337 cas notifiés, dont 260 concernaient Ketum® gel. Les réactions étaient graves dans 40% des cas, les facteurs favorisants étant essentiellement l'exposition solaire et le pansement occlusif. Une hospitalisation était nécessaire dans un cas sur dix. Les explorations photodermatologiques confirmaient par la positivité des patch-tests la photosensibilisation au kétoprofène. Cette enquête a abouti à l'ajout de mesures pour minimiser la survenue de ces effets : lavage des mains, pas de pansement occlusif, éviction solaire pendant le traitement et dans les quinze jours suivant son arrêt.

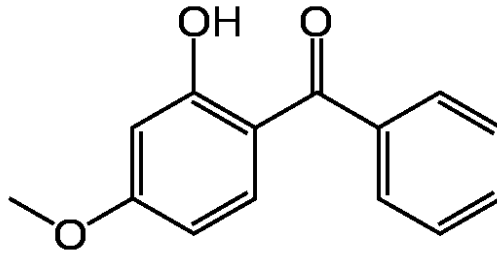
Une seconde enquête a eu lieu de 1996 à 2001 en raison de la persistance des effets indésirables. 589 cas ont été reportés dont 557 survenus avec Ketum® gel, graves dans 30% des cas. 50% étaient notifiés « photosensibilisation ». Cinq cas de photosensibilités persistantes ont été reportés. Les photopatchtests étaient fréquemment positifs en plus du kétoprofène pour l'acide tiaprofénique, le fénofibrate, l'oxybenzone par allergie croisée. Cette enquête a abouti à l'ajout de contre-indications concernant aussi l'usage de ces molécules lors d'exposition solaire en cas d'accidents de photosensibilisation antérieur au kétoprofène.



Structure de l'acide tiaprofénique (figure 19) [57]



Structure du fénofibrate (figure 20) [58]



Structure de l'oxybenzone (figure 21) [59]

A l'issue de ces enquêtes, la notice patient a été modifiée puis renforcée pour ce qui concerne les réactions de photosensibilisation. Suite à l'avis de la commission d'AMM n°315 du 8 mars 2001, un pictogramme recommandant de « ne pas exposer les zones traitées au soleil, même voilé, ni aux UVA » a été ajouté sur les conditionnements.



Pictogramme figurant sur le conditionnement (figure 22) [60]

En juin et juillet 2003, l'Afssaps a diffusé une lettre aux prescripteurs et un communiqué de presse, informant les prescripteurs et les pharmaciens du risque de photosensibilisation et des mesures à prendre.

L'Afssaps a déclenché une réévaluation du rapport bénéfice/risque au vue de la persistance de la survenue et de la déclaration des cas, malgré la prise de nombreuses mesures. De janvier 2001 à février 2009, 371 cas d'effets indésirables ont été rapportés dont 229 étaient graves. La photoallergie était de loin l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté.

Lors de cette évaluation, les données disponibles montrent l'existence d'une photo-allergie associée à l'octocrylène, une substance utilisée comme filtre solaire. En effet, l'application d'un produit contenant de l'octocrylène, chez des patients ayant développé une réaction de photo-allergie au kétoprofène par le passé, a conduit dans plusieurs cas à l'apparition d'un nouvel épisode de photo-allergie (en l'absence d'application concomitante d'un gel de kétoprofène).

En raison de l'efficacité faible à modérée des gels de kétoprofène et de l'existence d'alternatives thérapeutiques, l'Afssaps a considéré que le risque lié à l'utilisation de ces gels de kétoprofène était supérieur au bénéfice attendu et qu'aucune mesure supplémentaire à celles prises précédemment ne pouvait garantir davantage la sécurité des patients. En décembre 2009, elle a donc décidé de suspendre l'Autorisation de Mise sur le Marché de tous les médicaments contenant des gels de kétoprofène, destinés à être appliqués sur la peau, dans l'attente des résultats de la procédure de réévaluation européenne. Cette mesure a pris effet le 12 janvier 2010 et s'est accompagnée d'un retrait des lots de médicaments disponibles sur le marché.

Cependant le Laboratoire Menarini qui commercialise la spécialité Ketum® gel a déposé une requête en référé-suspension auprès du conseil d'état. Dans l'attente d'une décision définitive du conseil d'état, le juge des référés a suspendu le 26 janvier 2010 la décision du directeur général de l'Afssaps concernant l'AMM du Ketum® gel, estimant que l'Afssaps n'avait pas totalement exécuté cette ordonnance. Le laboratoire a rapidement remis le Ketum® gel sur le marché.

L'ordonnance en référé-suspension rendue par le juge des référés le 26 janvier 2010 a suspendu l'exécution de la décision du directeur général de l'Afssaps pour les motifs suivants :

Tout d'abord, le juge a estimé qu'il existe un doute sérieux sur la légalité de la décision de suspension d'AMM dans la mesure où « l'efficacité des propriétés antalgiques de ce gel n'est pas remise en cause » par les éléments issus de la réévaluation ; « l'effet indésirable sur lequel repose la mesure litigieuse ne concerne qu'une trentaine de cas sur plusieurs millions de gels de kétoprofène vendus chaque année » ; « cet effet connu depuis l'origine, semble pour une large part imputables au non-respect des précautions d'emploi » ; au vu des éléments disponibles au jour de l'audience, il apparaît que l'Etat membre de l'union européenne désigné comme co-rapporteur du dossier dans le cadre de la procédure en cours à l'Agence européenne des médicaments, « estime le bénéfice/risque du gel de kétoprofène inchangé et aucun des vingt Etats consultés n'envisage le retrait de ce médicament ».

Ensuite, le juge a estimé que la décision de suspension d'AMM créait une atteinte grave et immédiate à la situation du Laboratoire Menarini, dans la mesure où le médicament Ketum® « représente son deuxième chiffre d'affaires et eu égard à l'ancienneté de sa mise sur le marché, lui procure une marge supérieure à celle des autres spécialités qu'il commercialise, de sorte que l'arrêt de commercialisation risquerait de compromettre la possibilité pour cette société de retrouver un résultat positif ».

De l'ensemble de ces éléments, le juge des référés a déduit qu'une suspension immédiate de la décision relative à la spécialité Ketum® gel s'imposait, la décision de l'Afssaps n'apparaissant pas à son sens justifiée par une urgence de santé publique et présentant un caractère disproportionné.

Par ailleurs, cette ordonnance enjoignait à l'Afssaps de faire état sur son site internet de la suspension de l'exécution de sa décision. Toutefois, le Laboratoire Menarini ayant estimé que le point d'information diffusé le 27 janvier n'était pas satisfaisant, a de nouveau saisi le conseil d'état. Par une décision en date du 5 mai 2010, ce dernier a fait droit à la demande du Laboratoire Menarini et a demandé à l'Afssaps d'indiquer plus clairement sur son site internet la raison pour laquelle le juge des référés a permis la remise sur le marché de la spécialité Ketum.

Au cours de sa séance plénière de juillet 2010, le comité scientifique de l'EMA (Agence européenne des médicaments), s'est prononcé en faveur du maintien des médicaments contenant du kétoprofène et destinés à être appliqués sur la peau. L'EMA demande une prescription médicale obligatoire pour ces médicaments et recommande de renforcer l'information des professionnels de santé et des patients sur le risque de photoallergie et sur la nécessité de ne pas s'exposer au soleil. L'EMA recommande également que soit pris en compte un nouveau risque déjà identifié par l'Afssaps, d'allergie associée entre le kétoprofène et l'octocrylène, substance utilisée comme filtre solaire dans de nombreux produits d'hygiène et de soin.

Liste des spécialités pharmaceutiques topiques à base de kétoprofène commercialisées et concernées par le rappel MED10 A1/B1 :

- Ketoprofene ARROW 2.5%, gel, tube 60 g
- Ketoprofene BIOGARAN 2.5%, gel, tube 60 g
- Ketoprofene BIOGARAN 2.5%, gel, pompe-doseuse 120 g
- Ketoprofene EG 2.5%, gel, tube 60 g
- Ketoprofene EG 2.5%, gel, tube 120 g
- Ketoprofene EG 2.5%, gel, tube doseur 120 g
- Ketum 2.5 pour cent, gel, tube 60 g
- Ketum 2.5 pour cent, gel, tube doseur 120 g

- Ketoprofene MYLAN 2.5%, gel, flacon doseur 120 g
- Ketoprofene MYLAN PHARMA 2.5%, gel, tube 60 g
- Topfena 2.5%, gel, tube 60 g
- Ketoprofene ZYDUS 2.5%, gel, tube 60 g
- Ketoprofene QUALIMED 2.5%, gel, tube 60 g
- Ketoprofene QUALIMED 2.5%, gel, flacon doseur 120 g
- Ketoprofene RATIOPHARM 2.5%, gel, tube 60 g
- Ketoprofene RATIOPHARM 2.5%, gel, pompe doseuse 120 g
- Ketoprofene SANDOZ 2.5%, gel, tube 60 g
- Ketoprofene SANDOZ 2.5%, gel, tube doseur 120 g
- Ketoprofene WINTHROP 2.5%, gel, tube 60 g
- Profenid 2.5 pour cent, gel, tube 60 g
- Ketoprofene TEVA 2.5%, gel, tube 60 g

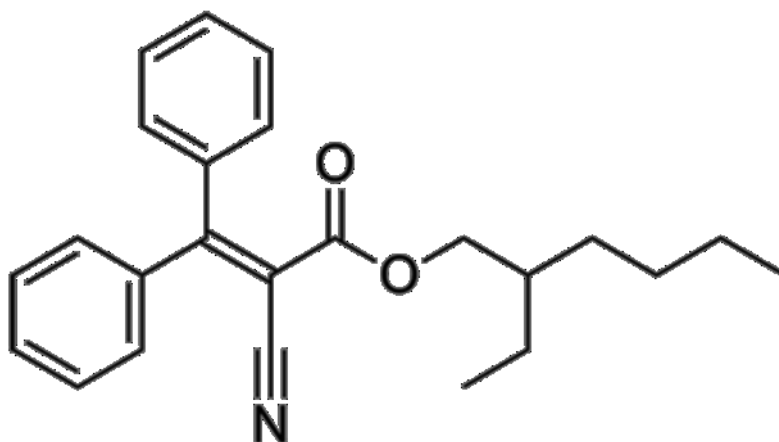
En 2013, la Commission de la transparence, instance dépendant de la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé que le service médical rendu de Ketum® gel était insuffisant du fait de son efficacité faible à modérée au regard du risque cutané potentiel de photoallergie.

Le 12 novembre 2014, la Commission de la transparence a confirmé son avis défavorable au maintien du Ketum® gel et de ses génériques sur la liste des médicaments remboursés.

Le 1^{er} mars 2015, le déremboursement de toutes les spécialités de kétoprofène gel est entré en vigueur. La faible efficacité, le risque d'effets indésirables cutanés et l'existence d'alternatives thérapeutiques sont les trois principaux arguments avancés par la HAS pour justifier sa décision.

4.7.4 Réaction croisée [61]

Une réaction croisée se manifeste lorsqu'un patient allergique à une substance présente une récurrence avec une autre substance. On parle alors de co-sensibilisation. L'octocrylène est un filtre chimique organique utilisé dans les produits solaires et cosmétiques pouvant induire des photosensibilisations.

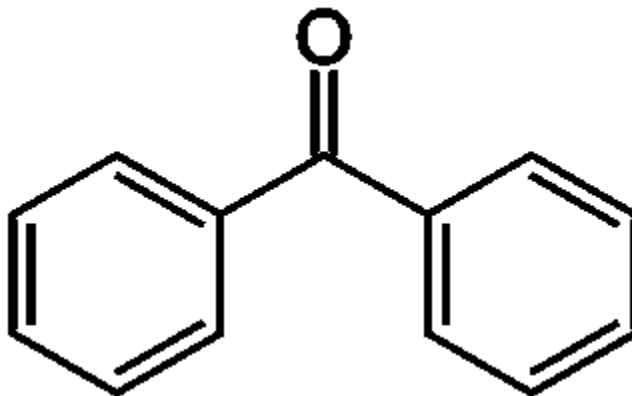


Structure de l'octocrylène (figure 23) [62]

En 2010, des études françaises et belges ont rapporté jusqu'à cinquante cas de patchs et photopatch-tests positifs à l'octocrylène chez des patients réagissant de façon positive au

kétoprofène ou aux produits solaires. La plupart de ces patients avaient des antécédents de photo-allergie de contact au kétoprofène.

Des hypothèses intéressantes ont été formulées concernant la structure chimique et photochimique du kétoprofène et de l'octocrylène. On ne sait pas si l'octocrylène lui-même pourrait provoquer une photoallergie au kétoprofène et ainsi induire l'effet inverse. La benzophénone, produit de la photodégradation du kétoprofène, pourrait être un dénominateur commun à la co-sensibilisation kétoprofène-octocrylène.



Structure de la benzophénone (figure 24) [63]

Une autre hypothèse serait que l'octocrylène peut causer des réactions allergiques en générant un complexe immunogène qui pourrait être également formé par le kétoprofène en présence d'UV. Cependant des études supplémentaires sont nécessaires.

Les patients présentant une photo-allergie au kétoprofène doivent éviter d'utiliser tout produit solaire contenant de l'octocrylène.

Conclusion

Le pharmacien est l'homme du médicament et de son bon usage. Son rôle est important non seulement par la dispensation du médicament et des produits de santé mais aussi dans le domaine de la prévention, du conseil et de la formation. Il a un contact privilégié avec les patients du fait de sa proximité.

Il sera donc nécessaire de rappeler à chaque patient et à chaque délivrance de gel de kétoprofène les règles de bon usage qui sont : de porter toujours un vêtement pour couvrir la ou les zones traitées, de ne pas s'exposer aux rayonnements UV en solarium ou cabines de bronzage et de continuer à protéger les zones traitées du soleil même s'il est voilé pendant les deux semaines qui suivent l'arrêt de son utilisation

Bien qu'un déremboursement du gel de kétoprofène dû à un SMR jugé faible risque de diminuer son utilisation, il reste cependant disponible sur le marché. Il est donc impératif de continuer les actes de prévention lors de la délivrance de ce médicament afin de limiter l'apparition de ses effets indésirables en présence de soleil et les nombreuses hospitalisations dont il est responsable chaque année.

Bibliographie

- [1] Site web : Démarchez, Michel. “Le rayonnement solaire et la peau □: définitions.” November 11, 2012. <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article67&lang=fr>. (Consulté le 09/09/14)
- [2] Site web : <http://xerodermap.e-monsite.com/pages/la-maladie.html> (consulté le 26/09/14)
- [3] Article : JEANMOUGIN, M. “Peau et soleil.” EMC Cosmétologie et Dermatologie esthétique. Année 2000, vol 1, n° 8.
- [4] Article : Bédane, C., et R. Roelandts. “Rayonnement ultraviolet □: effets biologiques.” *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. Année 2007, vol 134, n°5, pages 9-11
- [5] Livre : Société française de photodermatologie, *Photodermatologie*, Edition ARNETTE. Année 2003, pages 3-11
- [6] Site web : <http://www.sonoma.edu/users/f/freidel/global/372lec2images.htm> (consulté le 15/05/15)
- [7] Site web : “Effets du rayonnement UV sur la santé.” http://www.who.int/uv/uv_and_health/fr/ (consulté le 12/09/14)
- [8] Article : MEUNIER, L. “Index UV et Photoprotection.” *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. Janvier 2013, vol 140, n° 1, pages 3-4.
- [9] Livre : MELISSOPOULOS, A. et LEVACHER, C., *La peau Structure et physiologie*. Edition Lavoisier, 2^{ème} édition. Année 2012, pages 4-70
- [10] Livre : PEYREFITTE, G., *Cahiers d'esthétique cosmétique biologie de la peau*. Edition SIMEP, 3^{ème} édition. Année 1997.
- [11] Revue : LEDRENEY-GROSJEAN, L., ABC... du conseil dermocosmétique en pharmacie, Editions Le moniteur des pharmacies, pages 14-34
- [12] Site web : “La Peau.” *Le Corps Humain*. <http://anatomieludique.unblog.fr/la-peau/> (consulté le 20/09/14)
- [13] Site web : “Le mélanocyte et la pigmentation.” http://biologiedelapeau.fr/spip.php?page=forum&id_article=12 (consulté le 20/09/14)
- [14] Site web : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Eumélanine> (consulté le 24/05/15)
- [15] Site web : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Phéomélanine> (consulté le 24/05/15)
- [16] Article : BEANI, J.-C. “Photodermatoses.” *EMC – Dermatologie*. Janvier 2008, vol 3, n° 2, pages 1–31.
- [17] Site web : <http://ipil.univ-lyon1.fr/userfiles/file/Cosm%20Soleil%20et%20peau%20cours.pdf> (consulté le 25/05/15)
- [18] Livre : Société française de photodermatologie, *Photodermatologie*, Edition ARNETTE. Année 2003, pages 17
- [19] Article : « Phototype. » *Actualités pharmaceutiques*, Editions Elsevier Masson SAS, juillet 2006, n°454
- [20] Article : BEANI, J.C. “Les Photoallergies Graves.” *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. Juin 2008, vol 48, n° 4, pages 325–330.
- [21] Site web : <http://www.pharmaciengiphar.com/medicaments/risques-medicaments/photosensibilisation-medicamenteuse> (consulté le 15/11/14)
- [22] Livre : Société française de dermatologie, *Photodermatologie*, 2^{ème} édition, page 82
- [23] Article : DUONG, T. et VALEYRIE-ALLANORE, L., “Toxidermies.” *EMC - Traité de Médecine AKOS 5*. Janvier 2010, n° 2, pages 1–13.
- [24] Article : BEANI, J.-C. “Photodermatoses.” *EMC - Dermatologie*. Janvier 2008, vol 3, n° 2, pages 1– 31.
- [25] Article : BEANI, J.-C. “Les Photosensibilisations Graves.” *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. Janvier 2009, vol 136, n° 1, pages 76–83.
- [26] Article : Beani, J.-C. “Photodermatoses.” *EMC - Dermatologie* 3, no. 2 (January 2008): 1–31.
- [27] Livre : DOUTRE, M-S. *Immuno-dermatologie*, Editions Ellipses. Année 1994, pages 129-135

- [28] [Site web : http://allergo.lyon.inserm.fr/MEDICAMENTS/7-6_photoallergies.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/MEDICAMENTS/7-6_photoallergies.pdf) (consulté le 12/04/15)
- [29] [Article](#) : THOMAS, P., and BONNEVALLE, A., “Photoallergies Médicamenteuses □ : Comment Les Explorer □ ?” *Revue Française d’Allergologie et d’Immunologie Clinique*. Novembre 2008, vol 48, n° 7, pages 487–489.
- [30] [Livre](#) : Docteur BERARD, F. : Peau et soleil : un capital pour la vie. Editions Michel Servet. Année 2002, pages 70-71
- [31] [Article](#) : MARGUERY, M-C. « Photoprotection (interne et externe) » traité EMC. Année 2001, édition Elsevier Masson, pages 1-11 <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/979/resultatrecherche/6>
- [32] [Site web : http://www.wk-pharma.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2834/neuf-medicaments-qui-posent-probleme.html](http://www.wk-pharma.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2834/neuf-medicaments-qui-posent-probleme.html) (consulté le 24/05/15)
- [33] Site web : http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fbiologiedelapeau.fr%2FIMG%2Fjpg%2FLes-especes-reactives-de-l-oxygene.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fbiologiedelapeau.fr%2Fspip.php%3Fpage%3Dforum%26id_article%3D64&h=600&w=800&tbid=MI-TWxaPpXsRIM%3A&zoom=1&docid=hcK1gUmSK3FToM&ei=Kd9BVcyUOIfcarm1gYAJ&tbm=isch&client=safari&iact=rc&uact=3&dur=388&page=1&start=0&ndsp=12&ved=0CCMQrQMwAQ (consulté le 24/05/15)
- [34] [Article](#) : AMBLARD, P., “Photodermatoses. Photoprotection.” EMC de Pédiatrie-Maladies infectieuses, année 2001, pages 1-10 <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/pem/04-24875/>.
- [35] [Site web : http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Gels-de-ketoprofene-et-reactions-de-photosensibilite/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Gels-de-ketoprofene-et-reactions-de-photosensibilite/(language)/fre-FR) (consulté le 05/02/15)
- [36] [Site web : http://www.protection-uv.com/infos-uv.html](http://www.protection-uv.com/infos-uv.html) (consulté le 16/11/14)
- [37] [Site web : http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante#effet](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament-Vous-etes-un-professionnel-de-sante#effet) (consulté le 15/04/15)
- [38] [Livre](#) : TALBERT, M., WILLOQUET, G. et GERVAIS, R., Guide PHARMACO, Editions LAMARRE, 7^{ème} édition. Année 2008, pages 143-159
- [39] [Livre](#) : COHEN, Y., JACQUOT, C., ABREGES Pharmacologie. Edition ELSEVIER MASSON, 6^{ème} édition. Année 2013, pages 326-331
- [40] [Revue](#) : Actualités pharmaceutiques. Octobre 2009, n° 489, Edition ELSEVIER MASSON, pages 53-58
- [41] [Site web : http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370009705166](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370009705166) (consulté 10/04/15)
- [42] [Site web : http://mastervrv.free.fr/S2/ASS/Rapports/HM-ASS-9.pdf](http://mastervrv.free.fr/S2/ASS/Rapports/HM-ASS-9.pdf) (consulté le 7/11/14)
- [43] [Site web : http://fr.wikipedia.org/wiki/Kétoprofène](http://fr.wikipedia.org/wiki/Kétoprofène) (consulté le 7/11/14)
- [44] [Site web : http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-oketum01-KETUM-gel.html](http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-oketum01-KETUM-gel.html) (consulté le 7/11/14)
- [45] [Site web : http://www.letelegramme.fr/ig/generales/france-monde/france/medicaments-des-avis-pas-toujours-suivis-17-02-2011-1209724.php](http://www.letelegramme.fr/ig/generales/france-monde/france/medicaments-des-avis-pas-toujours-suivis-17-02-2011-1209724.php) (consulté le 7/11/14)
- [46] [Site web : http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63736058&typedoc=R&ref=R0190626.htm](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63736058&typedoc=R&ref=R0190626.htm) (consulté 10/04/15)
- [47] [Site web : www.evidal.fr/showProduct.html?productId=9735](http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=9735) (consulté le 15/10/14)
- [48] [Livre](#) : WEHRLE, P., [Pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique](#). Editions MALOINE, 2^{ème} édition. Année 2012, pages 201
- [49] [Article](#) : PIERARD, G. E., PETIT, L., UHODA, I., PIERARD-FRANCHIMONT, C., et HENRY DE HASSONVILLE, S., “Absorption cutanée,” EMC Cosmétologie et Dermatologie esthétique, Editions ELSEVIER. Année 2003, pages 1-6

- [50] [Livre : LE HIR, A., CHAUMEIL, J.-C., BROSSARD, D., Pharmacie galénique Abrégés de pharmacie. Editions MASSON, 9^{ème} édition. Année 2009, page 51](#)
- [51] Livre : Raymond C ROWE, Paul J SHESKEY, Walter G COOK, et Marian E FENTON, Handbook of the Pharmaceutical Excipients. Edition PHARMACEUTICAL PRESS 7^{ème} édition. Année 2012, pages 19, 118, 254.
- [52] Site web : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Gel-Ketum-R-contenant-du-ketoprofene-suspension-de-la-decision-de-l-Afssaps-portant-sur-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-Point-d-information> (consulté le 05/02/15)
- [53] Site web : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Comment-rediger-les-projets-d-annexes-de-l-AMM/\(offset\)/3#paragraph_26484](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Comment-rediger-les-projets-d-annexes-de-l-AMM/(offset)/3#paragraph_26484) (consulté le 05/02/15)
- [54] Site web : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ef973b2207d7dc169850508d2d2632a5.pdf (consulté le 05/02/15)
- [55] Site web : <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/141117-ketum-gel-vers-le-deremboursement.html> (consulté le 29/01/15)
- [56] Site web : http://www.vidal.fr/actualites/14842/ketum_gel_et_generiques_ketoprofene_deremboursement_de_toutes_les_specialites_a_compter_du_1er_mars_2015/ (consulté le 29/01/15)
- [57] Site web : http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_tiaprofénique (consulté le 24/05/15)
- [58] Site web : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Fénofibrate> (consulté le 24/05/15)
- [59] Site web : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Oxybenzone> (consulté le 24/05/15)
- [60] Site web : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c055654d007d9be347a5dc3418b342e0.pdf (consulté le 18/06/15)
- [61] Site web : http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R368/A10766/journal2012-2.pdf (consulté le 10/12/14)
- [62] Site web : <http://en.wikipedia.org/wiki/Octocrylene#/media/File:Octocrylene.png> (consulté le 24/05/15)
- [63] Site web : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Benzophénone> (consulté le 24/05/15)

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2014/2015

Nom : Dochez
Prénom : Guillaume

**Titre de la thèse : RISQUE DE PHOTOALLERGIE ET PHOTOTOXICITE :
CAS DU GEL DE KETOPROFENE**

Mots-clés :
Soleil, peau, photoallergie, phototoxicité, kétoprofène

Résumé :

Chaque année, le gel de kétoprofène est responsable de consultations et/ou d'hospitalisations dues à des effets indésirables pourtant bien connus des professionnels de santé qui sont la photoallergie et la phototoxicité.

Ces effets ont fait l'objet d'études afin de maintenir ou non le gel de kétoprofène sur le marché ainsi que de la mise en place de procédures afin de limiter l'apparition de ces effets

Membres du jury :

Président : Luyckx Michel, Professeur - Praticien Hospitalier

Assesseur(s) : Kambia Nicolas, Maître de Conférences

Membre(s) extérieur(s) : Semezak Alexandre, Docteur en Pharmacie