

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1992

Thèse n° 330

**PEAU ET SOLEIL
DE LA NÉCESSITÉ
D'UNE BONNE PROTECTION SOLAIRE**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 1er Juillet 1992

par

Claude CHABLE

né le 20 décembre 1954 à Donzenac (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur BUXERAUD _____	Président
Madame PEIGNON-ORSONI, Docteur en Médecine, Dermatologue _____	Juge
Monsieur MARTINEAU, Docteur en Pharmacie _____	Juge
Monsieur QUATRESOUS, Docteur en Pharmacie _____	Juge
Monsieur LAGORCE, Maître de Conférences _____	Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseur)
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François-Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean-Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie.

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse.

Nous sommes des malades sidéraux incurables auxquels la vie, sataniquement, donne l'illusion de la santé. Pourquoi ? Pour dépenser la vie et railler la santé ?

René CHAR.

*

Ce qu'il y a de plus profond en l'homme, c'est la peau.

Paul VALERY.

Nous sommes reconnaissant à Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD, professeur à l'Université de Limoges, qui nous a incité et encouragé à faire ce travail, et qui nous fait l'honneur de présider ce jury.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre reconnaissance pour la confiance qu'il nous a accordée, son accueil toujours chaleureux et ses nombreux conseils.

Nous remercions :

Madame Le Docteur Dominique PEIGNON-ORSONI, dermatologue, pour l'aide qu'elle nous a apportée dans l'élaboration de ce travail, grâce à ses conseils et à une précieuse documentation spécialisée.

Monsieur Jean-Etienne MARTINEAU, docteur en Pharmacie, qui fut notre Maître de Stage et qui nous a toujours prodigué d'excellents conseils professionnels. Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur Michel QUATRESOUS, docteur en Pharmacie , pour ses conseils, son amitié que nous avons maintes fois appréciés.

Monsieur J.F. LAGORCE, Maître de Conférences des Universités, de la confiance qu'il nous a accordée. Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

A mon père qui, je l'espère, aurait été fier de moi,

Aux "Hélène",

A Jérôme,

Et à tous ceux qui me sont chers.

PLAN

Introduction

Chapitre I - SOLEIL ET PHOTOBIOLOGIE CUTANEE

1 - Le soleil

- 1.1. Le rayonnement solaire
 - 1.1.1. Aspect ondulatoire
 - 1.1.2. Aspect corpusculaire
- 1.2. Notion de spectre solaire
- 1.3. Le rayonnement solaire sur terre
- 1.4. Ensoleillement reçu au sol
 - 1.4.1. Le rayonnement solaire direct
 - 1.4.1.1. La saison
 - 1.4.1.2. La latitude
 - 1.4.1.3. L'altitude
 - 1.4.1.4. L'inclinaison du soleil sur l'horizon
 - 1.4.2. Le rayonnement diffusé par le ciel
 - 1.4.3. Le rayonnement réfléchi par le sol

2 - Photobiologie cutanée

- 2.1. Le rayonnement solaire au niveau de la peau
 - 2.1.1. Généralités
 - 2.1.2. Rappels sur la structure de la peau
 - 2.1.3. Propriétés optiques de la peau
- 2.2. La photoprotection naturelle
 - 2.2.1. La pilosité
 - 2.2.2. La barrière cutanée
 - 2.2.2.1. Epaissement de la couche cornée
 - 2.2.2.2. Rôle photoprotecteur de l'acide urocanique
 - 2.2.2.3. Rôle des lipides de surface et du sébum
 - 2.2.3. La barrière mélanique
 - 2.2.3.1. Mélanocytes et unité épidermique de mélanisation
 - 2.2.3.2. Les mélanosomes
 - 2.2.3.3. Transfert du mélanosome aux kératinocytes
 - 2.2.3.4. Nombre et distribution des mélanocytes
 - 2.2.3.5. Mélanogénèse
 - 2.2.3.5.1. Différentes mélanines
 - 2.2.3.5.2. Synthèse
 - 2.2.3.6. Couleur de l'épiderme
 - 2.2.3.7. Hormones et pigmentation
 - 2.2.3.8. Evolution du système mélanocytaire
 - 2.2.4. Les pigments caroténoïdes
- 2.3. Actions physicochimiques du rayonnement sur la matière
 - 2.3.1. Processus photochimiques primaires
 - 2.3.1.1. Lois fondamentales de la photochimie
 - 2.3.1.2. Action sur un atome simple

- 2.3.1.3. Action sur les molécules
 - 2.3.1.3.1. Principes
 - 2.3.1.3.2. La réaction photochimique secondaire
- 2.3.1.4. Action au niveau cellulaire
 - 2.3.1.4.1. L'acide desoxyribonucléique (ADN)
 - 2.3.1.4.2. L'acide ribonucléique (ARN)
 - 2.3.1.4.3. Les lysosomes
 - 2.3.1.4.4. La cystine et la cystéine
 - 2.3.1.4.5. Photosynthèse de la vitamine D3
 - 2.3.1.4.6. Photo-oxydation des protéines
- 2.4. Effets biologiques des radiations solaires sur la peau
 - 2.4.1. Les effets précoces
 - 2.4.1.1. L'action calorifique
 - 2.4.1.2. L'action antirachitique
 - 2.4.1.3. La pigmentation immédiate
 - 2.4.2. Les effets retardés
 - 2.4.2.1. L'érythème actinique
 - 2.4.2.1.1. Aspect clinique
 - 2.4.2.1.2. Spectre d'action de l'érythème actinique
 - 2.4.2.1.3. Altérations microscopiques
 - 2.4.2.1.4. Biochimie de l'érythème actinique
 - 2.4.2.2. La pigmentation retardée
 - 2.4.2.3. Hyperplasie épidermique et hyperkératinisation
 - 2.4.2.4. Effets sur le système immunitaire
 - 2.4.3. Les effets à long terme
 - 2.4.3.1. La sénescence cutanée actinique
 - 2.4.3.2. La photocarcinogénèse

Chapitre II - PHOTODERMATOSES

1. Caractéristiques d'une photodermatose

- 1.1. Topographie
- 1.2. Aspect et évolution de l'éruption
 - 1.2.1. Aspect monomorphe
 - 1.2.2. Aspect polymorphe

2. Exploration photobiologique

- 2.1. Equipement photobiologique
 - 2.1.1. Lampes à incandescence
 - 2.1.2. Lampes à décharge dans les gaz
 - 2.1.2.1. Lampes fluorescentes
 - 2.1.2.2. Lampes à arc de mercure
 - 2.1.2.3. Lampes à arc de xénon haute pression
 - 2.1.3. Les rayonnements laser
 - 2.1.4. Standardisation du matériel
- 2.2. Le phototype
- 2.3. Le test de Saidman
 - 2.3.1. Critères de photosensibilité
 - 2.3.1.1. D.E.M.

- 2.3.1.2. D.O.M.
- 2.3.1.4. G.E
- 2.3.2. Critères de photoprotection : D.P.I.
- 2.3.3. Variations de la D.E.M.
- 2.4. Le phototest
- 2.5. Le photo-patchtest
- 2.6. Détermination du spectre d'action
- 2.7. Détermination du pouvoir photosensibilisant d'une substance
 - 2.7.1. Méthodes physicochimiques
 - 2.7.2. Méthodes biologiques in vitro
 - 2.7.3. Méthodes biologiques in vivo chez l'animal
 - 2.7.4. Méthodes biologiques in vivo chez l'homme

3. Exploration histologique

- 3.1. Biopsie de l'éruption
- 3.2. Biopsie des lésions expérimentales

4. Exploration biologique

- 4.1. Examens courants
- 4.2. Examens particuliers
 - 4.2.1. Dosage des porphyrines
 - 4.2.2. Etude du métabolisme du tryptophane

5. Classification des photodermatoses

- 5.1. Les photodermatoses par agents photosensibilisants exogènes
- 5.2. Les dermatoses avec photosensibilité
- 5.3. Les photodermatoses idiopathiques

6. Photodermatoses par agents photosensibilisants exogènes

- 6.1. Généralités
 - 6.1.1. La phototoxicité
 - 6.1.2. La photo-allergie
- 6.2. Agents photosensibilisants de contact
 - 6.2.1. Les furocoumarines
 - 6.2.1.1. La dermite des prés
 - 6.2.1.2. Les phytodermatoses professionnelles
 - 6.2.1.3. La dermite pigmentaire en breloque
 - 6.2.2. Les salicylanilides halogénés
 - 6.2.3. Les sulfamides locaux et dérivés
 - 6.2.4. Les phénothiazines et dérivés
 - 6.2.5. Les colorants
 - 6.2.6. Coudrons et dérivés
 - 6.2.7. Les filtres solaires
 - 6.2.8. Les anti-acnéiques locaux
 - 6.2.9. Autres substances photosensibilisantes
- 6.3. Agents photosensibilisants par voie systémique
 - 6.3.1. Les psoralènes

- 6.3.2. Les tétracyclines
- 6.3.3. Les sulfamides
- 6.3.4. Les phénothiazines
- 6.3.5. L'acide nalidixique et les quinolones
- 6.3.6. Les antidépresseurs tricycliques
- 6.3.7. Médicaments rarement photosensibilisants
- 6.3.8. Les photosensibilisants occasionnels

7. Dermatoses avec photosensibilité

- 7.1. Dermatoses photo-aggravées
 - 7.1.1. Le lupus érythémateux
 - 7.1.2. L'herpès récurrent
 - 7.1.3. Le lichen plan actinique
 - 7.1.4. Le granulome actinique
 - 7.1.5. L'acné rosacée
 - 7.1.6. L'acné juvénile
 - 7.1.7. Le psoriasis
 - 7.1.8. Autres affections exceptionnellement modifiées par le soleil
- 7.2. Dermatoses avec photosensibilité par déficience du système de protection
 - 7.2.1. Dermatoses avec anomalies de la formation ou de la distribution de la mélanine
 - 7.2.1.1. Les albinismes oculo-cutanés
 - 7.2.1.2. La phénylcétonurie
 - 7.2.1.3. Le vitiligo
 - 7.2.1.4. Le piebaldisme
 - 7.2.2. Les dermatoses avec déficience des systèmes de réparation de l'ADN
 - 7.2.2.1. Le xeroderma pigmentosum
 - 7.2.2.2. Le syndrome de Cockayne
- 7.3. Dermatoses avec photosensibilité par anomalies métaboliques
 - 7.3.1. Les porphyries cutanées
 - 7.3.1.1. La porphyrie cutanée tardive
 - 7.3.1.2. Les porphyries mixtes
 - 7.3.1.3. La protoporphyrine érythropoïétique
 - 7.3.1.4. La porphyrie érythropoïétique congénitale
 - 7.3.1.5. La coproporphyrine érythropoïétique
 - 7.3.2. La pellagre

8. Photodermatoses idiopathiques

- 8.1. La lucite estivale bénigne
- 8.2. Les lucites polymorphes
- 8.3. Photosensibilisations persistantes
 - 8.3.1. L'actino-réticulose
 - 8.3.2. Les photosensibilisations rémanentes
 - 8.3.3. L'eczéma photosensible
- 8.4. L'urticaire solaire
- 8.5. L'hydroa vacciniiforme de Bazin
- 8.6. Photodermatose printanière juvénile de Burckhardt

Chapitre III - LA PROTECTION CUTANEE

1. Photoprotection externe

1.1. Généralités

- 1.1.1. Attitudes possibles
- 1.1.2. La protection vestimentaire
- 1.1.3. La photoprotection idéale

1.2. Le coefficient de protection

- 1.2.1. La protection contre les U.V.B
- 1.2.2. La protection contre les U.V.A

1.3. Principes actifs

- 1.3.1. Généralités
- 1.3.2. Législation
- 1.3.3. Les filtres à spectre étroit
 - 1.3.3.1. Les molécules filtrantes naturelles
 - 1.3.3.2. Les anthranilates
 - 1.3.3.3. Les benzimidazoles
 - 1.3.3.4. Le benzyldène camphre et ses dérivés
 - 1.3.3.5. Les dérivés de l'acide cinnamique : les cinnamates
 - 1.3.3.6. L'acide para-aminobenzoïque et ses esters
 - 1.3.3.7. Les dérivés de l'acide salicylique
 - 1.3.3.8. Autres produits
- 1.3.4. Les filtres à spectre large
 - 1.3.4.1. Les dérivés des benzophénones
 - 1.3.4.2. Les dérivés du dibenzoylméthane
 - 1.3.4.3. Les naphthoquinones
- 1.3.5. Courbes d'absorption des filtres
- 1.3.6. Les écrans physiques
- 1.3.7. Les produits solaires contenant des psoralènes

1.4. Formulation des produits solaires

- 1.4.1. Les filtres et les écrans
- 1.4.2. Les excipients
- 1.4.3. Les formes galéniques
 - 1.4.3.1. Les solutions
 - 1.4.3.2. Les gels
 - 1.4.3.3. Les émulsions
 - 1.4.3.4. Les sticks
 - 1.4.3.5. Comparaison des différentes formes galéniques

1.5. Présentations commerciales des produits solaires

1.6. Produits annexes

- 1.6.1. Les produits "après-soleil"
- 1.6.2. Les autobronzants
- 1.6.3. Autres produits

1.7. La photoprotection du sujet sain

- 1.7.1. Règles d'exposition solaire
- 1.7.2. Eviter l'usage de substances photosensibilisantes
- 1.7.3. Bien utiliser les photoprotecteurs externes
 - 1.7.3.1. Choisir le photoprotecteur selon le phototype
 - 1.7.3.2. Choisir selon la durée d'exposition
 - 1.7.3.3. Choisir selon l'ensoleillement

- 1.7.3.4. Choisir selon les territoires cutanés
- 1.7.3.5. Choisir selon la présentation cosmétologique
- 1.7.3.6. Bien appliquer le produit anti-solaire
- 1.8. Traitement du coup de soleil

2. Photoprotection systémique

- 2.1. Les agents photoprotecteurs par voie interne
 - 2.1.1. Les caroténoïdes
 - 2.1.2. Les antipaludéens de synthèse
 - 2.1.3. Autres produits
 - 2.1.3.1. L'acide para-aminobenzoïque
 - 2.1.3.2. L'ététrinate
 - 2.1.3.3. La vitamine PP
- 2.2. La photochimiothérapie
 - 2.2.1. Principes de la photochimiothérapie
 - 2.2.1.1. Les psoralènes
 - 2.2.1.2. Les sources d'U.V.A
 - 2.2.2. Modes d'action de la P.U.V.A.-thérapie
 - 2.2.2.1. Modifications cutanées
 - 2.2.2.2. Effets photobiologiques des psoralènes
 - 2.2.2.3. Action lymphotoxique
 - 2.2.3. Risques de la photochimiothérapie
 - 2.2.3.1. Accidents généraux
 - 2.2.3.2. Accidents cutanés à court terme
 - 2.2.3.3. Accidents cutanés à moyen terme
 - 2.2.3.4. Risques oculaires
 - 2.2.3.5. Accidents cutanés à long terme
 - 2.2.4. Modalités d'utilisation
 - 2.2.4.1. Contre-indications
 - 2.2.4.2. Conduite de la cure P.U.V.A.
 - 2.2.5. Indications

Conclusion

Bibliographie

INTRODUCTION

De tout temps, le soleil a joué un rôle important dans les civilisations. Tout le monde a en tête l'adoration que lui portaient les Egyptiens, les Incas...

De nos jours, la civilisation dite "des loisirs" a remis en avant l'importance de l'exposition solaire, et une peau bronzée est devenue synonyme de bonne santé, de beauté, de forme.

Mais, si le soleil est l'ami de l'homme, sans qui nulle vie sur terre ne serait possible, il peut devenir son ennemi en cas d'abus d'exposition et le contexte actuel rend facile et tentante une exposition trop grande.

Si le Limousin n'est pas particulièrement réputé pour son fort taux d'ensoleillement, il accueille chaque été de nombreux touristes dont beaucoup viennent de contrées situées plus au nord, et qui ont souvent une peau claire, sensible aux effets du rayonnement solaire. Les Limousins eux-mêmes profitent, les beaux jours venus, des bienfaits d'une journée ensoleillée au bord d'un des nombreux lacs de la région. Aussi n'est-il pas rare, dans nos officines, que nous soyons interrogés sur les produits solaires ou sur les produits après-soleil. Parfois, c'est un peu tard que notre conseil est demandé et nous aurons à soulager des coups de soleil cuisants.

Le fait que la plupart de ces produits soient disponibles dans d'autres réseaux de distribution que l'officine, doit nous renforcer dans notre volonté de connaissance et de compétence, afin de pouvoir donner dans tous les cas, le conseil adéquat. En effet, point de bons conseils sans bonnes connaissances initiales : ce travail nous aura permis de perfectionner les nôtres en ce domaine, et peut-être sera-t-il utile à quelques-uns de nos confrères.

En même temps que sa fonction de commerçant, le pharmacien exerce quotidiennement un rôle de conseiller sanitaire. Face au problème de l'abus d'exposition solaire et de ses dangers, il peut facilement donner des conseils de prudence, expliquer l'utilisation des produits, en indiquer leurs limites : il joue ainsi pleinement son rôle d'acteur de santé et de prévention.

Pour ce travail, nous avons tout d'abord fait quelques rappels sur le soleil, en insistant sur ce qui nous intéresse le plus ici, son rayonnement.

Puis nous avons étudié la photobiologie cutanée, à savoir les effets du rayonnement solaire au niveau cutané.

Ensuite, nous nous sommes intéressés aux photodermatoses.

Enfin, nous avons étudié les moyens utilisables pour la protection solaire, que ce soit une photoprotection externe ou interne.

Pour conclure, nous avons essayé de récapituler les conseils, qu'au vu des connaissances actuelles, tout pharmacien devrait donner lorsque lui est soumis un problème de protection solaire.

CHAPITRE I



SOLEIL ET PHOTOBIOLOGIE CUTANEE

1. - LE SOLEIL

Le soleil est une étoile parmi beaucoup d'autres. Pour nous, c'est bien évidemment la plus importante, puisque la terre gravite autour du soleil comme le font les huit autres planètes du système solaire. La terre décrit autour du soleil une orbite elliptique très voisine du cercle.

Le soleil apparaît comme une boule de gaz de 700.000 km de rayon composée presque exclusivement d'hydrogène et d'hélium, dans la proportion de 9 atomes d'hydrogène pour 1 atome d'hélium.

L'atmosphère solaire est classiquement divisée en trois zones concentriques qui sont, en allant vers l'extérieur :

- La **photosphère** : zone responsable de l'émission de la lumière visible. La température varie de 8.000°C à 6.000°C.

- La **chromosphère** : zone responsable de l'émission des ondes radio-électriques. A l'inverse, la température croît du centre vers la périphérie, passant de 4.500°C à 7.000°C.

- La **couronne**, partie la plus externe, gaz fortement ionisé dont la lumière correspond pour 99% à la lumière de la photosphère.

La haute température de la couronne - voisine de 2 millions de degrés C - est due à la fois aux bouillonnements de la photosphère et aux phénomènes convectifs très violents de la chromosphère.

La densité du gaz solaire croît très fortement de l'extérieur vers l'intérieur, alors que cette densité à sa surface est 10000 fois plus faible que celle existant au niveau du sol terrestre ; elle est égale à près de 10 g/cm³ au centre du soleil (la densité de la terre est de 5,52 g/cm³). Malgré une telle densité, la matière reste gazeuse car pression et température croissent proportionnellement et, au centre du soleil, la température est proche de 13,8 millions de degrés C (*figure 1*).

A cette température, les atomes d'hydrogène et d'hélium sont complètement ionisés. Les noyaux atomiques dans ces conditions, et en raison de leur vitesse, peuvent vaincre la répulsion mutuelle de leurs charges positives, et des réactions thermonucléaires vont se produire. Elles transforment à chaque seconde 564 millions de tonnes d'hydrogène en 560 millions de tonnes d'hélium.

Les 4 millions de tonnes de matière qui disparaissent par seconde libèrent une énergie qui rend le soleil capable de produire son rayonnement pendant des milliards d'années.

En effet, ce n'est pas toute la masse d'hydrogène qui est transformée en énergie mais seulement 0,7%. Ainsi, bien qu'il rayonne aux dépens de sa masse, celle-ci reste presque constante : La fusion d'une masse d'hydrogène égale à celle du soleil, pourrait assurer le débit d'énergie actuel de l'astre pendant 100 milliards d'années au moins (40).

Comme l'on estime que le soleil rayonne depuis environ 5 milliards d'années, on peut le considérer comme étant en pleine jeunesse !

Distance au centre en km	Pression atmosphérique	Densité en g/cm ³	Température ° K	Masse
0	$1,63 \cdot 10^{11}$	85,7	$13,80 \cdot 10^6$	0
63.000	$1,27 \cdot 10^{11}$	73,7	$12,50 \cdot 10^6$	0,042
160.000	$3,37 \cdot 10^{10}$	29,8	$8,20 \cdot 10^6$	0,415
276.000	$2,73 \cdot 10^9$	4,42	$4,48 \cdot 10^6$	0,835
368.000	$3,13 \cdot 10^8$	0,826	$2,75 \cdot 10^6$	0,956
462.000	$2,73 \cdot 10^7$	0,126	$1,57 \cdot 10^6$	0,992
571.000	$0,69 \cdot 10^6$	0,0074	$0,68 \cdot 10^6$	1,00

FIGURE 1 : Structure interne du soleil, d'après Waldmeier (68).

1.1. - LE RAYONNEMENT SOLAIRE

Le soleil est capable d'émettre la totalité des rayonnements électromagnétiques, allant des rayons cosmiques de quelques nanomètres de longueur d'onde jusqu'aux ondes radio-électriques de quelques kilomètres (figure 2).

Ces radiations présentent un double aspect, ondulatoire et corpusculaire.

1.1.1. - Aspect ondulatoire

Le rayonnement se propage à vitesse constante (environ 300.000 km/sec pour la lumière), sous forme d'une onde caractérisée par une double périodicité, dans le temps (fréquence nu : ν) et dans l'espace (longueur d'onde λ , exprimée en nanomètres : nm = 10^{-9} mètres) selon la relation :

$$C = \lambda \cdot \nu$$

C = vitesse de la lumière.

λ = longueur d'onde.

ν = fréquence = nombre d'oscillations par unité de temps.

La vitesse, pour la lumière dans le vide, est de 299.793 km/s.

Dans un milieu d'indice de réfraction N, elle est N fois plus faible, donc chaque longueur d'onde a une vitesse différente, d'où les phénomènes de réfraction et de dispersion.

1.1.2. - Aspect corpusculaire

Le rayonnement se propage en ligne droite, sous forme d'un faisceau de particules appelées photons. Chaque photon porte un quantum d'énergie exprimé en watts (W) ou en joules/seconde (J/s).

Ces deux aspects sont reliés par la relation de Planck :

$$W = h \cdot \nu = h \cdot \frac{C}{\lambda}$$

W = énergie du photon

h = constante de Planck : $h = 6,625 \times 10^{-34}$ J/s

ν = fréquence de la radiation

Ainsi, les radiations électromagnétiques sont d'autant plus énergétiques que leur longueur d'onde (λ) est plus courte. La répartition des photons en fonction de l'énergie représente le spectre du rayonnement. Si tous les photons ont la même énergie, le rayonnement est dit monochromatique ; dans le cas contraire, il est dit polychromatique.

1.2. NOTION DE SPECTRE SOLAIRE

Le soleil produit un rayonnement électromagnétique couvrant l'ensemble du spectre. On distingue, en allant des radiations les plus courtes vers les plus longues : les rayons cosmiques, les rayons gamma, les rayons X, les rayons ultra-violet, les rayons visibles, les rayons infra-rouges, les ondes radio (*figure 2*) (55).

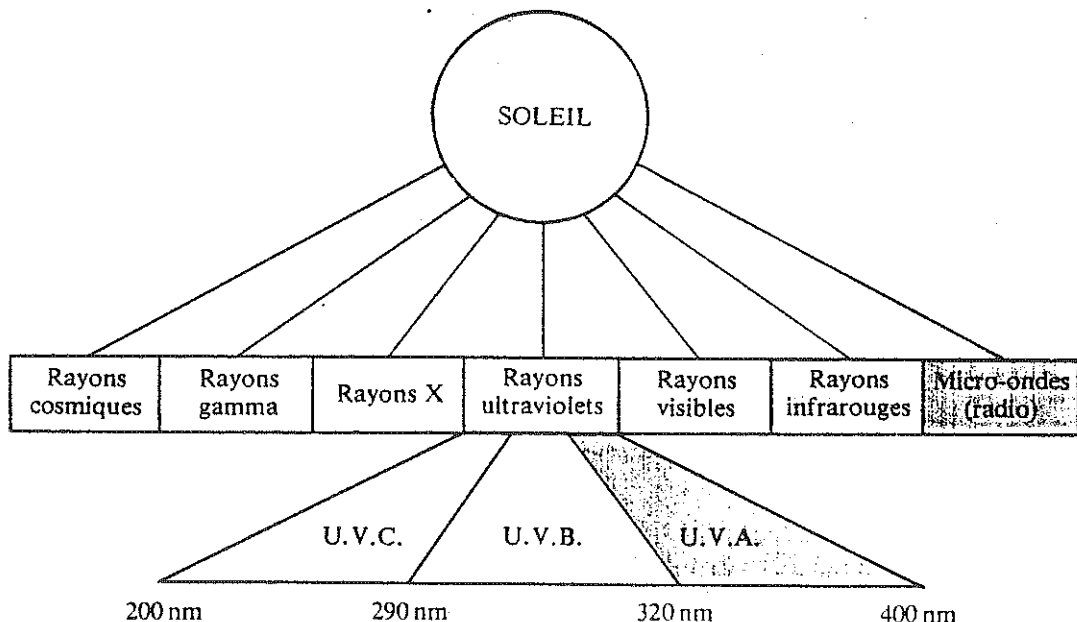


FIGURE 2 : Spectre électromagnétique des radiations solaires.

1.3. LE RAYONNEMENT SOLAIRE SUR TERRE

La lumière visible ne constitue qu'une petite fraction du spectre solaire. Ses limites sont fixées, en fait, par la sensibilité de l'oeil humain. Il s'agit donc de limites arbitraires qui varient légèrement pour chaque individu, en fonction de l'absorption du cristallin.

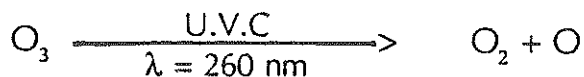
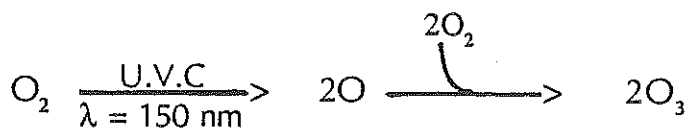
On désigne donc la lumière visible comme le rayonnement ayant une longueur d'onde comprise entre 400 nm et 800 nm.

- Au-delà de ce spectre visible, se situe le rayonnement infra-rouge (I.R.), ou rayonnement calorique, dont la longueur d'onde peut varier de 800 à 10.000 nm.
- En-deçà de ce spectre visible, se situe le rayonnement ultra-violet (U.V.), que l'on divise classiquement en 3 zones :
- Les U.V.A, ou U.V. longs, ou blacklight, dont la longueur d'onde est comprise entre 400 et 320 nm. Ils traversent le verre.
- Les U.V.B, ou U.V. moyens, ou érythématogènes, dont la longueur d'onde est comprise entre 320 et 280 nm : ils sont arrêtés par le verre.
- Les U.V.C, ou U.V. courts, ou germicides, dont la longueur d'onde est comprise entre 280 et 190 nm. Ils sont arrêtés par le quartz.

L'énergie solaire atteignant le sol correspond aux 2/3 de l'énergie solaire émise. Un tiers du rayonnement solaire est donc filtré par l'atmosphère.

C'est la couche d'ozone stratosphérique qui joue ce rôle de filtre en arrêtant les rayonnements meurtriers : rayons cosmiques, rayons gamma, rayons X, U.V.C et U.V.B (les plus courts, dont la longueur d'onde est inférieure à 290 nm) (*figure 3*).

En effet, l'oxygène moléculaire atmosphérique (O_2), est dissocié sous l'influence du rayonnement U.V.C (U.V. courts). Il est ainsi formé de l'ozone (O_3) qui est lui même dissocié sous l'influence du rayonnement U.V.C de plus grande longueur d'onde.



Absorbés par la haute atmosphère

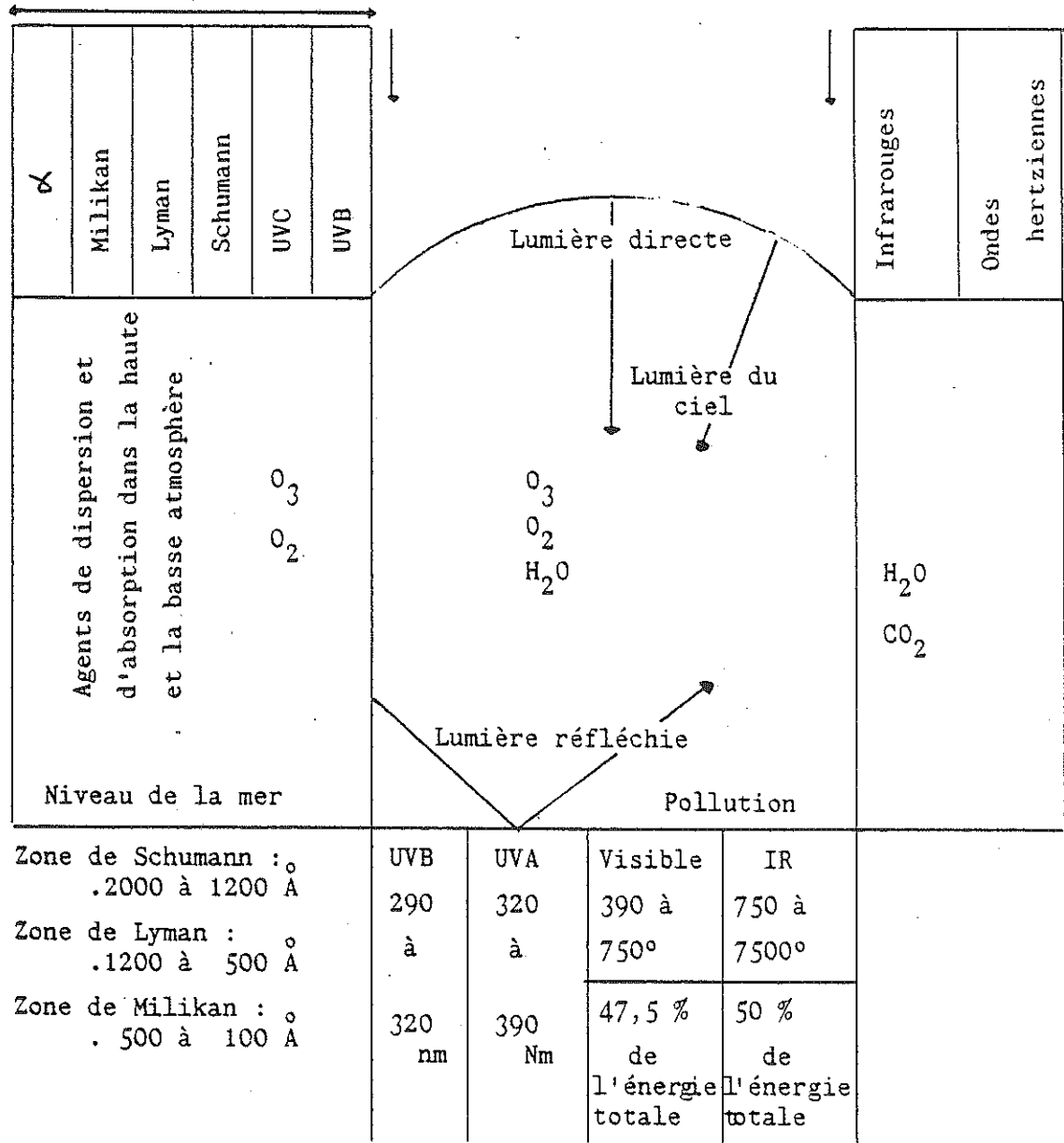


FIGURE 3 : Rayonnement solaire reçu à la surface de la terre.

L'ozone est donc formé et détruit en permanence. Il forme une couche, située entre 15 et 35 kilomètres au-dessus de la surface terrestre, concentrée en une bande à 25 km d'altitude, dont la pression partielle varie en fonction de la latitude (2,5 mm Hg à l'Equateur, 4 mm Hg à 70° de latitude).

On conçoit donc facilement le rôle écologique fondamental que joue cette couche d'ozone, puisque sans elle, de nombreux rayons meurtriers atteindraient le sol terrestre, rendant toute vie impossible.

Nous avons tous été alertés, ces dernières années, par des campagnes nous informant de la fragilisation de cette couche d'ozone. En effet, celle-ci est dégradée par les oxydes nitriques (produits par les transports aériens supersoni-

ques et par les explosions atomiques aériennes), ainsi que par les chlorures des désormais célèbres chlorofluorométhanés, CFC, (fréons...), utilisés comme gaz propulseurs dans de nombreux conditionnements aérosols, et dont l'utilisation a été limitée dans certains pays, dont la France, par le protocole de Montréal du 16 septembre 1987. Celui-ci prévoit de ramener la consommation des CFC à la moitié de son niveau de 1986. En 1989, les mêmes pays convinrent, à Londres, de supprimer toute production de CFC en l'an 2000.

D'autres facteurs interviennent pour filtrer, de manière intermittente ou variable, le rayonnement solaire. Ce sont :

- Les poussières et les fumées résultant de l'activité humaine (pollution industrielle au-dessus des grandes agglomérations) qui, soulevées par le vent, atténuent plus ou moins, selon leurs concentrations, la lumière visible.
- La vapeur d'eau en suspension, les nuages de la basse atmosphère absorbent en partie les infra-rouges. Il est important de noter que les U.V.A et les U.V.B ne sont pas filtrés et qu'ainsi, l'exposition solaire sous un ciel nuageux peut entraîner un coup de soleil, sous l'effet des U.V., et ceci d'autant plus facilement que les I.R. étant absorbés, on aura lors d'une exposition dans ces conditions, une diminution de la valeur calorique du rayonnement reçu, et la diminution de la sensation de chaleur locale perçue entraîne souvent une augmentation du temps d'exposition.

En résumé, l'énergie reçue se répartit pour :

- 50% dans l'infra-rouge ($800 \text{ nm} < \lambda < 2500 \text{ nm}$)
- 40% dans le visible ($400 \text{ nm} < \lambda < 800 \text{ nm}$)
- 10% dans l'ultra-violet ($290 \text{ nm} < \lambda < 400 \text{ nm}$)
dont :
 - 2% d'U.V.B ($290 \text{ nm} < \lambda < 320 \text{ nm}$)
 - 98% d'U.V.A ($320 \text{ nm} < \lambda < 400 \text{ nm}$).

1.4. - ENSOLEILLEMENT REÇU AU SOL

L'enseillement effectivement reçu par un individu sur terre est la résultante de 3 rayonnements (*figure 4*) :

- Le rayonnement solaire direct
- Le rayonnement solaire diffusé par le ciel
- Le rayonnement solaire réfléchi par le sol.

1.4.1. - **Le rayonnement solaire direct**

La longueur du trajet effectué par un rayonnement direct modifie l'intensité et la qualité du rayonnement. Il est d'autant plus riche en U.V.B érythématogènes que son trajet est plus court. C'est pourquoi la quantité d'U.V.B reçue est influencée par plusieurs paramètres.

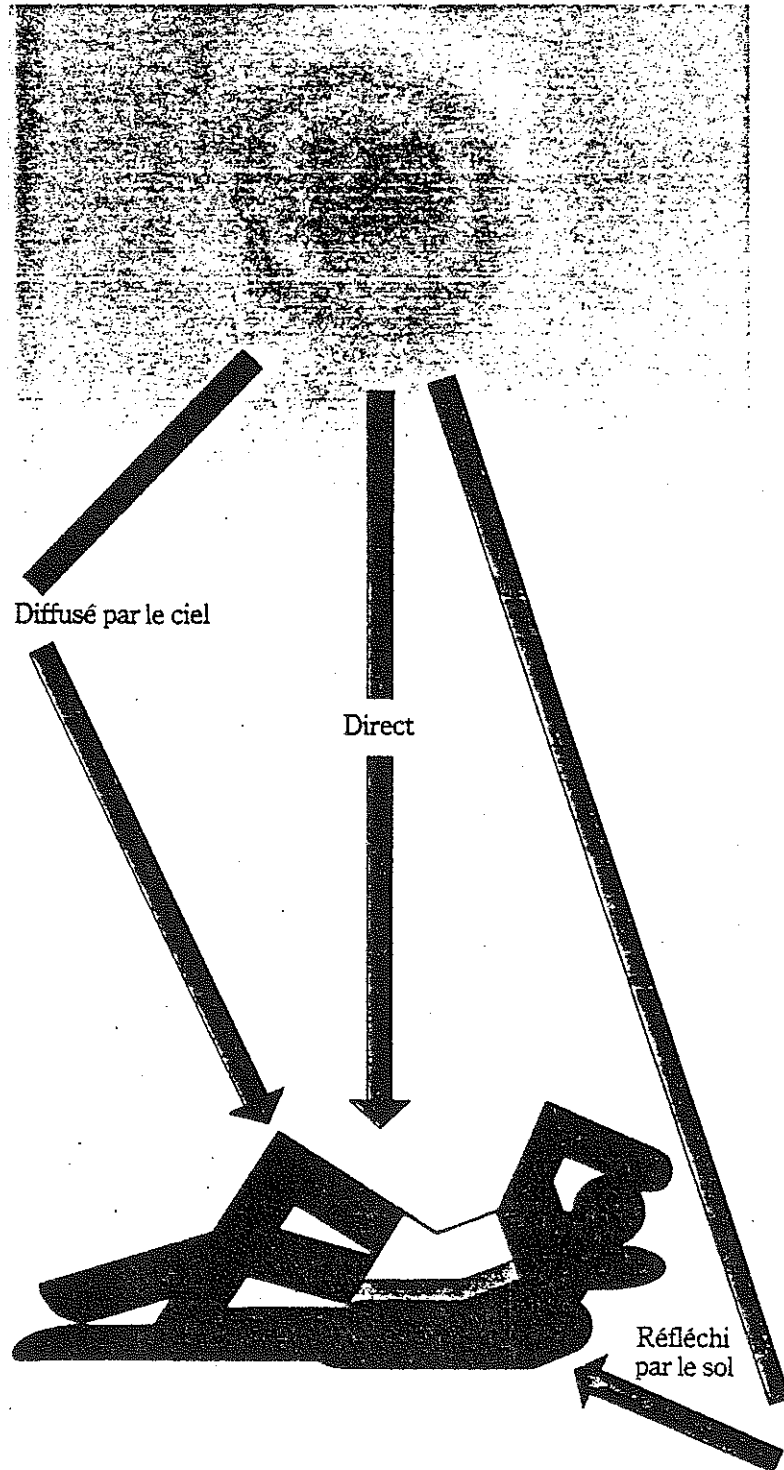


FIGURE 4 : Ensoleillement (résultante de trois rayonnements).

1.4.1.1. - La saison

Dans l'hémisphère nord, c'est en juillet que la quantité maximale d'U.V.B sera reçue.

Ainsi, le pouvoir érythématogène dû aux U.V.B est 100 fois plus intense en été qu'en hiver. Il est à noter que les différences entre ces deux saisons ne sont pas dues à l'éloignement du soleil mais à la propre inclinaison de l'axe de rotation de la terre sur la trajectoire elliptique qu'elle décrit autour du soleil.

1.4.1.2. - La latitude

L'ensoleillement est maximum sous les Tropiques : cela est dû au fait que le rayonnement est plus vertical et que l'épaisseur de la couche d'ozone est moindre.

1.4.1.3. - L'altitude

La quantité d'U.V.B reçue augmente de 4% par palier de 300 m. Ceci explique le fait qu'elle soit, à 1.500 mètres d'altitude (station de ski), supérieure de 20% à celle du niveau de la mer. A l'inverse, elle est pratiquement nulle au niveau de la Mer Morte.

1.4.1.4. L'inclinaison du soleil sur l'horizon

En effet, plus le rayonnement est oblique et plus l'absorption par la couche d'ozone est importante (*figure 6*). Ainsi, le rayonnement U.V.B est maximum entre 11 heures et 13 heures, alors que les U.V.A sont à leur maximum beaucoup plus longtemps : de 9 heures à 15 heures (*figure 5*) (38).

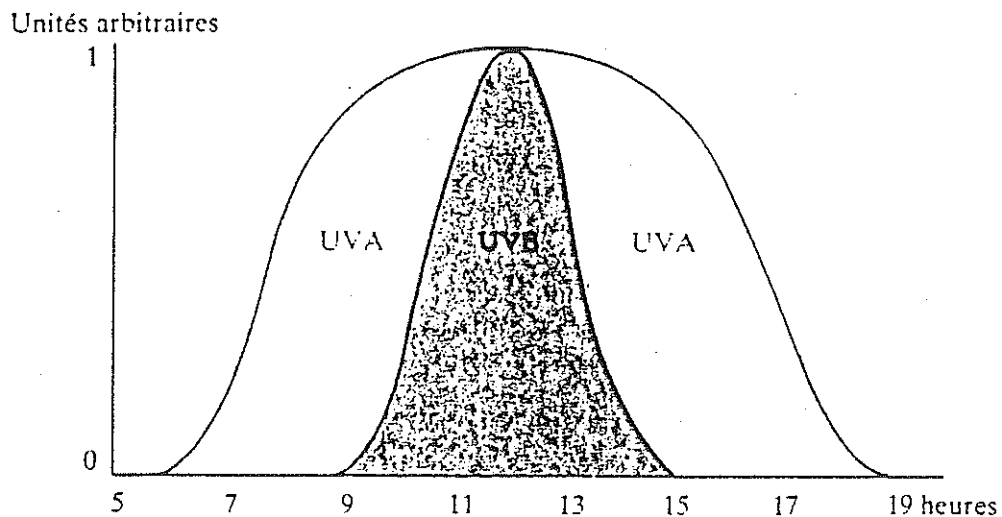


FIGURE 5 : Variation du flux des U.V.A et des U.V.B aux différentes heures de la journée (un 21 juin, à la latitude de 50° Nord).

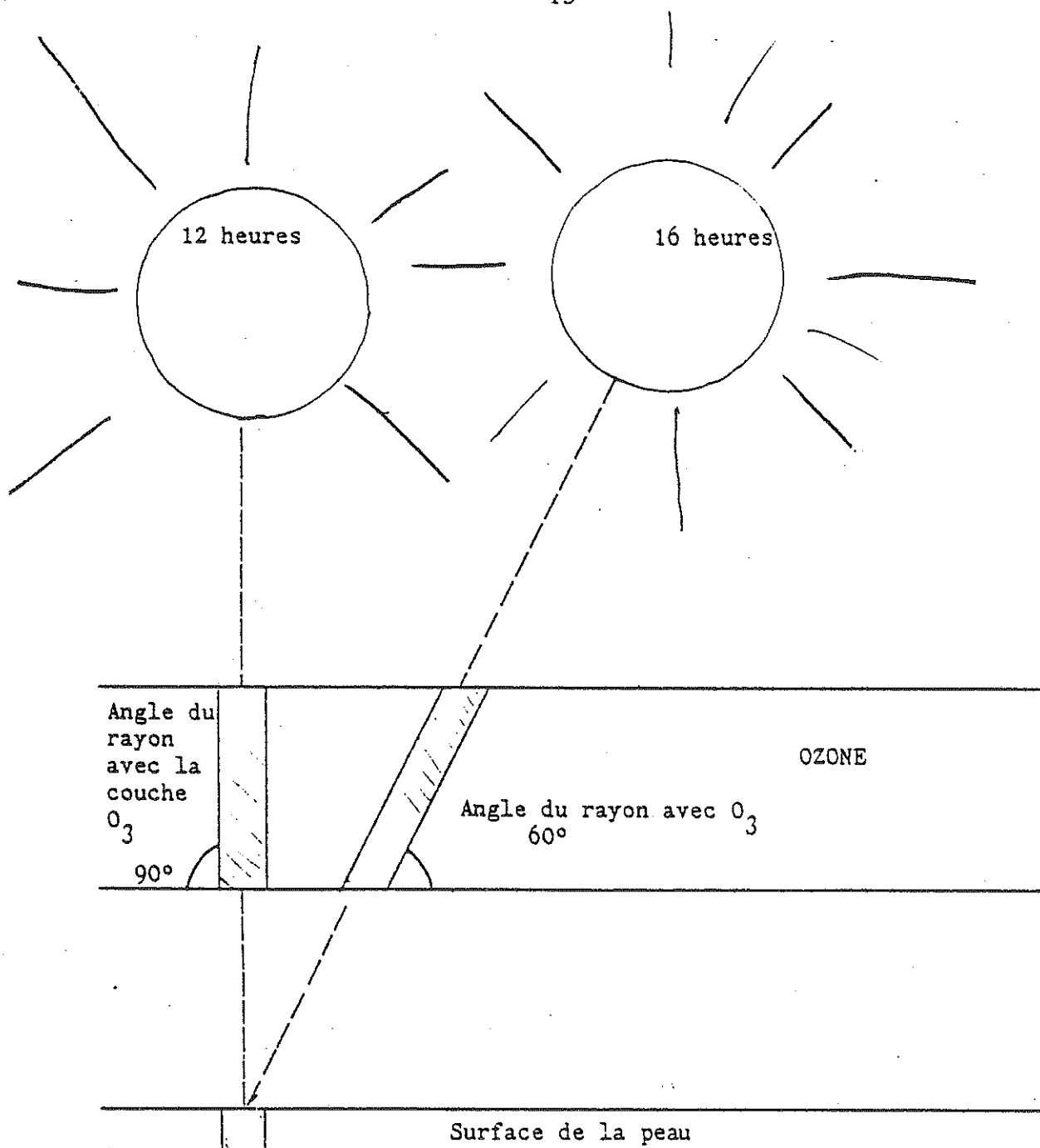


FIGURE 6 : Influence de l'angle d'incidence des rayons sur l'épaisseur d'ozone traversée.

1.4.2. - Le rayonnement diffusé par le ciel

C'est la deuxième source d'ensoleillement. Elle est parfois - à tort - négligée. En effet, les longueurs d'ondes les plus courtes du spectre visible sont réfléchies et dispersées par les particules en suspension dans l'atmosphère. Ce phénomène est important puisqu'il explique notre perception de la couleur bleue du ciel, la lumière blanche polychromatique voyant le rayonnement bleu diffusé par l'atmosphère.

A midi, entre 30 et 50 % du rayonnement U.V. reçu sont dus à la diffusion du ciel.

Les nuages vont avoir une influence importante dans la quantité du rayonnement diffusé. En atmosphère nuageuse, les nuages de basse altitude (alto-

cumulus) laissent passer peu d'U.V. Par contre, les nuages de haute altitude (cirrus) laissent passer autant d'U.V. qu'un ciel clair.

1.4.3. - Le rayonnement réfléchi par le sol

L'albédo est le rapport de la radiation réfléchie par la surface éclairée à la radiation incidente.

Les différences de réflectivité, selon la nature de la surface, peuvent avoir une influence (*figure 7*).

SURFACE RÉFLÉCHISSANTE	RADIATIONS SOLAIRES	U.V.B
Neige fraîche	89%	85%
Neige ancienne	50%	
Sable de dune, sec	37%	17%
Sable de plage, humide	24%	9%
Herbe	17%	2,5%
Eau calme	9%	5%
Mer agitée	22%	15%

FIGURE 7 : Pouvoir de réflexion des sols vis-à-vis des radiations solaires et des U.V.B.

De plus, cette lumière réfléchie atteint des zones normalement peu atteintes par les rayons directs (orbite, maxillaire inférieur). On conçoit facilement que cela pourra avoir des conséquences non négligeables.

Ainsi, à cause de la réflexion sur le sable, l'utilisation d'un parasol sur la plage ne constitue pas une photoprotection vraiment efficace, d'autant qu'à la réflexion du sable s'ajoute la diffusion du ciel.

Par contre, nous avons vu que l'eau ne réfléchit que très peu (5%) le rayonnement U.V. Aussi est-il faux de penser, bien que cela soit communément entendu, que les coups de soleil sur un bateau sont plus importants à cause de cette réflexion sur l'eau. En fait, si effectivement les coups de soleil en bateau sont facilités, cela est principalement dû au fait que la durée d'exposition est souvent augmentée, cette augmentation étant permise par la sensation de « rafraîchissement » cutané procurée par le vent et les projections d'eau éventuelles.

A l'inverse, en présence de neige, on est exposé à une lumière réfléchie importante et l'on pourrait résumer l'attitude la plus dangereuse, comme étant celle d'une personne en montagne (altitude) sous les tropiques, lors d'une journée du mois de juillet, entre 11 h et 14 h., sur un glacier ayant résisté à la fonte des neiges. Si les neiges du Kilimandjaro sont belles, elles n'en sont pas moins dangereuses. Et à défaut d'un blanc manteau promis dans la chanson, on peut s'attendre à une rouge cuirasse.

2 - PHOTOBIOLOGIE CUTANEE

2.1. - LE RAYONNEMENT SOLAIRE AU NIVEAU DE LA PEAU

2.1.1. Généralités

L'énergie lumineuse incidente est d'environ 140 mW/cm² et si le rayonnement U.V. ne représente que 10% du spectre reçu, il est néanmoins la partie la plus active biologiquement, puisque les radiations dont les longueurs d'onde sont les plus courtes sont les plus énergétiques. Les U.V. arrivant sur la peau :

- ne comprennent plus d'U.V.C (arrêtés par la couche d'ozone)
- comprennent des U.V.B (290 - 320 nm) dont le débit de dose est d'environ 0,2 milliwatts/cm² à midi par temps clair sous nos climats tempérés et à notre latitude, mais peut atteindre le double dans des régions très ensoleillées (Arizona par exemple).
- comprennent des U.V.A (320 - 400 nm) dont le débit de dose est d'environ 4 milliwatts/cm² à midi en climat tempéré, mais peut atteindre 6 mW/cm² dans les mêmes régions très ensoleillées.

2.1.2. - Rappels sur la structure de la peau

De la superficie vers la profondeur de l'épiderme, on distingue (*figure 8*) (56) :

- La couche cornée : elle est formée de cellules en voie de desquamation,
- Le corps muqueux de Malpighi : c'est une couche de kératinocytes qui ne se divisent pas,
- La couche basale où les kératinocytes se multiplient et où s'intercalent les mélanocytes. Les mélanocytes sont des cellules pigmentaires qui fabriquent des mélanosomes, organites remplis de grains de mélanine, qui sont transférés aux kératinocytes voisins par des prolongements cytoplasmiques.

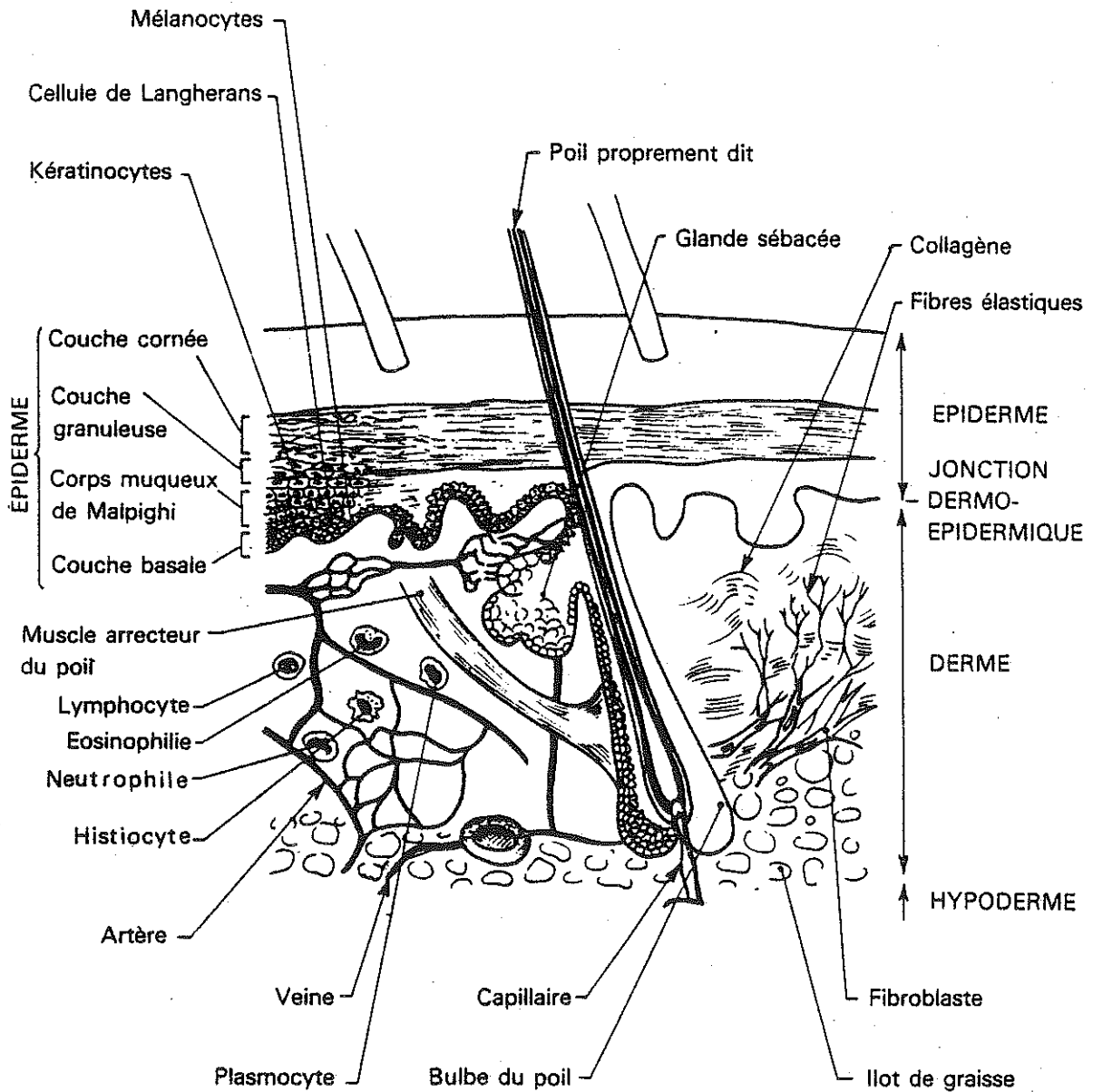


FIGURE 8 : Ensemble des structures de la peau.

2.1.3. Propriétés optiques de la peau

Face à un rayonnement incident, la peau va modifier le trajet et la transmission de ce rayonnement selon quatre phénomènes (figure 9).

- La réflexion : elle est due au changement d'indice de réfraction. La plus grande variation de l'indice étant située à l'interface air-couche cornée. La réflexion est surtout importante pour les grandes longueurs d'onde (lumière visible et infrarouges).

- La diffraction : elle est réalisée par les fibres et les organites cellulaires. Elle est plus ou moins importante selon les zones et est maximale pour la couche cornée et la couche mélanique.

- La transmission à travers les différentes couches épidermiques.

- L'absorption : c'est le phénomène fondamental qui seul, pourra induire une réaction photochimique. Elle a lieu au niveau de la kératine, de la mélanine, des protéines, des pigments caroténoïdes.

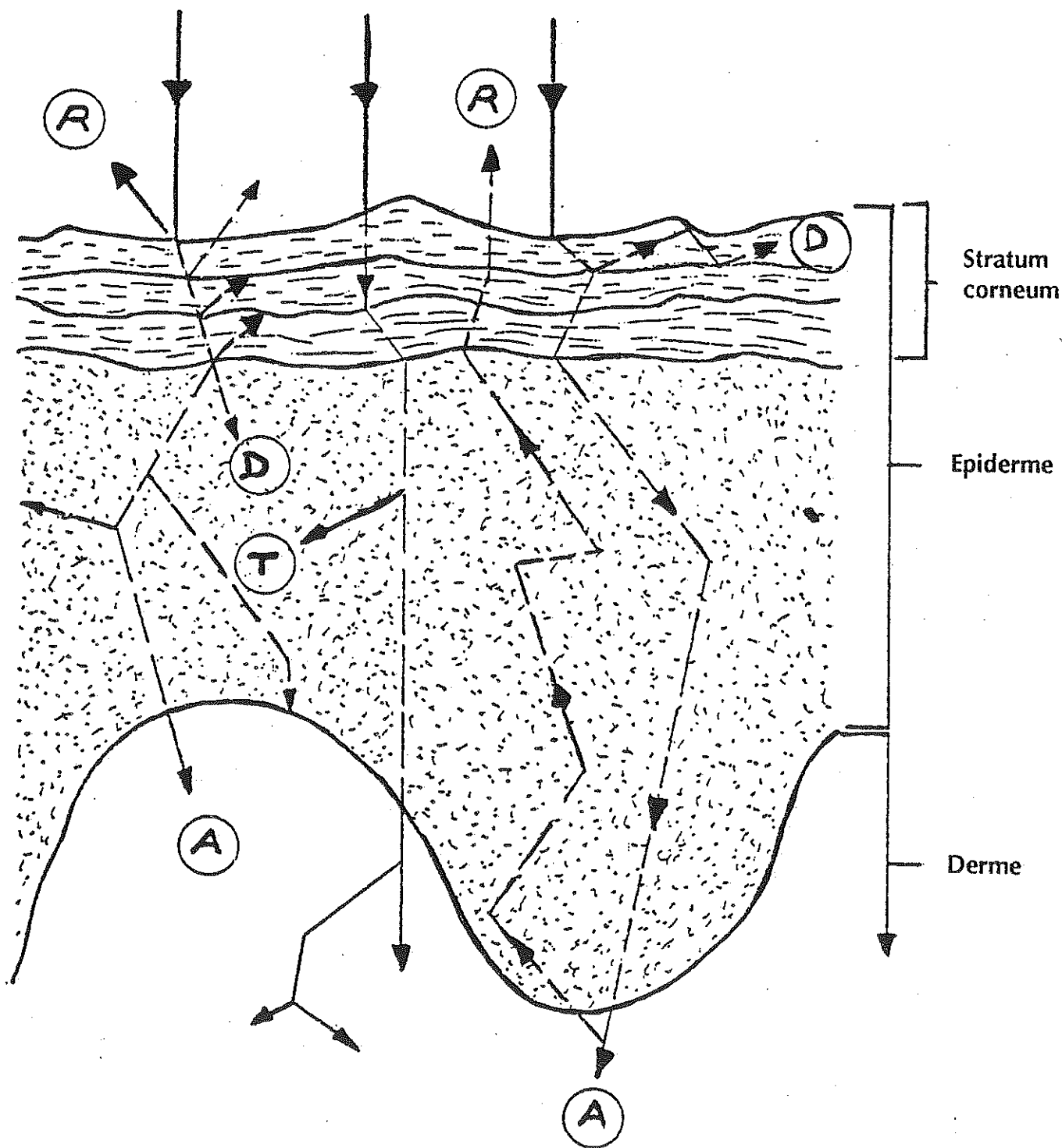


FIGURE 9 : Optique des radiations au niveau des différentes couches cutanées.
(R : réflexion - D : diffraction - T : transmission - A : absorption)

2.2. - LA PHOTOPROTECTION NATURELLE

Face à une agression actinique, la peau peut, tout au moins pour un temps, se défendre par ses propres moyens qui sont :

- La pilosité,
- La barrière cornée,
- La barrière mélanique.

2.2.1. - La pilosité

De son pelage préhistorique, l'homme n'a gardé la trace qu'au niveau du cuir chevelu, ce qui témoigne de son adaptation à la station debout, les cheveux protégeant le crâne, partie la plus exposée, contre les rayonnements les plus intenses (rayonnement vertical de midi). Une calvitie précoce exposera aux kératoses pré-épithéliomateuses de la partie supérieure du crâne.

2.2.2. - La barrière cornée (stratum corneum)

2.2.2.1. - Épaississement de la couche cornée

Il augmente la photoprotection. Ce phénomène est mis en évidence par la quasi-impossibilité de provoquer un coup de soleil sur des zones où cette couche cornée est très épaisse (paumes des mains, plantes des pieds). De même, il a été montré que l'abrasion de la couche cornée diminue la dose érythémateuse minimale (D.E.M.).

L'épaississement de la couche cornée est dû à la stimulation du renouvellement cellulaire entraîné par les U.V.

La couche cornée réalise la photoprotection grâce à trois mécanismes :

- La réflexion

Ce phénomène est surtout important pour les rayons allant du spectre du visible à celui de l'infra-rouge.

- La diffraction

En effet, de part sa structure, elle est constituée par des filaments de kératine répartis pratiquement de manière parallèle à la surface de la peau, pouvant ainsi être assimilée à une structure pseudo-cristalline d'indice de réfraction 1,55.

- L'absorption des radiations lumineuses

Ce phénomène est lié à la richesse de la kératine en acides polaires (acide glutamique, acide aspartique, sérine) dont le spectre d'action se situe dans les U.V. inférieurs à 300 nm (U.V.B et U.V.C).

Néanmoins, le rôle photoprotecteur de l'épaisseur de la couche cornée est modeste. Preuve en est donnée par le fait qu'elle varie peu d'une race à une autre, alors que la sensibilité actinique varie beaucoup. Chez le noir, la capacité de photoprotection de la couche cornée est beaucoup plus importante, mais essentiellement due à la diffusion des grains de mélanine.

2.2.2.2. - Rôle photoprotecteur de l'acide urocanique

L'acide urocanique (*figure 10*) est véhiculé par la sueur. Il s'agit d'un produit de désamination de l'histidine. Cette réaction est catalysée par une histidinase qui est activée par les U.V.

Elle agit pour absorber les U.V.B et les U.V.C, en réalisant un transfert de l'énergie absorbée par un changement stéréochimique : passage de la forme trans à la forme cis.

De récentes recherches ont mis en évidence que l'acide urocanique était immunosuppresseur sous la forme cis, pouvant donc, en principe, favoriser la survenue de cancers cutanés (16). Si dans des conditions d'exposition solaire «raisonnables» avec photoprotection, la transformation de l'acide urocanique ne présente vraisemblablement pas de risque important, il n'en va pas de même pour les adeptes de séances quotidiennes de solarium tout au long de l'année.

En solution aqueuse, il présente une bande d'absorption entre 240 et 290 nm avec un pic à 264,5 nm (*figure 10*).

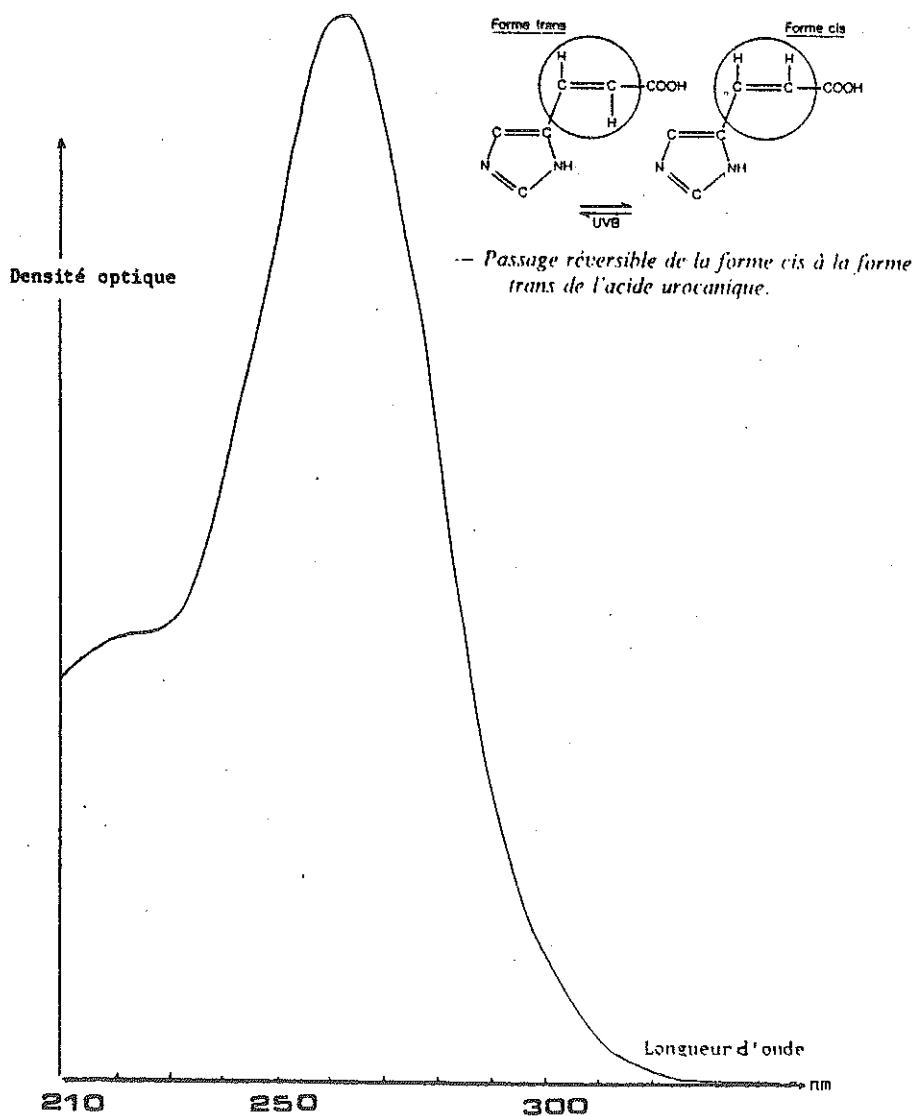


FIGURE 10 : Spectre d'absorption de l'acide urocanique.

2.2.2.3. - Rôle des lipides de surface du sébum

Ils ont un rôle non négligeable. Ils sont capables d'absorber les U.V.B (10% des U.V.B de 300 nm).

On peut vérifier cet effet en remarquant qu'une peau dégraissée entraîne une diminution de la dose érythémateuse minimale (D.E.M.).

2.2.3. - La barrière mélanique

La couleur de la peau normale résulte de l'association de quatre couleurs :

- Le rouge, lié à l'oxyhémoglobine des capillaires dermiques.
- Le bleu, lié à l'hémoglobine des veinules dermiques.
- Le jaune, dû aux pigments caroténoïdes du tissu sous-cutané.
- Et surtout le brun, dont l'intensité varie en fonction de la quantité et de la distribution de la mélanine dans les kératinocytes.

La couleur finale sera fonction de la quantité de pigment (mélanine essentiellement).

2.2.3.1. - Mélanocytes et unité épidermique de mélanisation

Les mélanines sont des pigments synthétisés par une cellule spécialisée : le mélanocyte, où ils sont stockés dans des organites appelés mélanosomes.

Chaque mélanocyte est une cellule isolée au sein de l'épiderme et reposant sur la membrane basale. Il présente un certain nombre de dendrites qui s'insinuent entre les kératinocytes des assises basales et supra-basales.

L'association fonctionnelle qui unit kératinocytes et mélanocytes a permis d'établir le concept d'Unité Epidermique de Mélanisation, dans laquelle un mélanocyte prend en charge 36 kératinocytes. Son fonctionnement dépend du programme génétique de chaque individu, mais peut être influencé par l'environnement (facteurs hormonaux et surtout rayons U.V.).

2.2.3.2. - Les mélanosomes

Ces organites sont de véritables grains de mélanines. La microscopie électronique a révélé 4 stades de maturation :

- **Stade 1** : Synthèse polypeptidique et protéique. Aspect de petite vésicule limitée par une membrane. A ce stade sont synthétisés des polypeptides et des filaments protéiques. Une activité tyrosinase est déjà décelable.

- **Stade 2** : Organisation des molécules synthétisées. Les filaments hélicoïdaux s'enroulent concentriquement, formant une structure tridimensionnelle ovoïde, sur laquelle se moule la membrane. L'activité tyrosinase est importante.

- **Stade 3** : Dépôt de mélanine. La structure protéique s'opacifie progressivement suite au dépôt de la mélanine, d'abord à la périphérie, puis vers le centre. L'activité tyrosinase diminue.

- **Stade 4** : Mélanosome mature : C'est une structure dense, il n'y a plus d'activité tyrosinase. On l'observe essentiellement dans les prolongements dendritiques des mélanocytes.

2.2.3.3. - Transfert du mélanosome aux kératinocytes

Contrairement aux mélanocytes, qui n'entrent que rarement en mitose, les kératinocytes se divisent toutes les trois semaines environ, et migrent vers les couches cornées superficielles : il y a de ce fait un besoin permanent de mélanine pour les nouveaux kératinocytes.

Le mécanisme de transfert ferait intervenir une phagocytose. Les vacuoles de phagocytose contiennent plusieurs mélanosomes qui se regroupent fréquemment au niveau du noyau, formant une sorte de bouclier protecteur du matériel nucléaire. A mesure que les kératinocytes mûrissent et meurent pour former la couche cornée, les mélanosomes sont détruits et ils libèrent la mélanine dans le cytoplasme.

2.2.3.4. - Nombre et distribution des mélanocytes

Le nombre de mélanocytes varie selon les races et selon la localisation corporelle (*figure 11*) (9).

- Dans les zones très exposées à la lumière et sur les organes génitaux, les mélanocytes sont environ de 2.000 à 2.500 par mm².
- Sur le reste du corps on en dénombre entre 1.000 à 1.500 par mm².

Selon les groupes raciaux

<u>Race</u>	<u>Nombre de donneurs</u>	<u>Cuisse</u>	<u>Nombre de donneurs</u>	<u>Avant bras</u>
Caucasienne	35	1000	9	1100
Mongoloïde	3	1290	3	2650
Amérindienne	6	1695	6	2515
Négroïde	7	1415	7	1955

FIGURE 11 : Nombre et distribution des mélanosomes selon les groupes raciaux.

Selon les localisations anatomiques

Front	2000
Joue	2300
Nez	1900
Muqueuse nasale	1600
Cou	1400
Bras	1200
Avant bras	1100
Tronc	890
Organes génitaux	2400
Cuisse	1000
Jambe	1500
Plante du pied	1700

FIGURE 11 : Nombre et distribution des mélanocytes, selon les localisations anatomiques.

Après l'âge de 40 ans, le nombre de mélanocytes diminue progressivement (d'environ 10% par an) et leur activité de synthèse décroît. Néanmoins, ils semblent persister à l'état inactif et sont alors susceptibles d'être réactivés par stimulation externe, notamment par les ultra-violets (61).

2.2.3.5. - La mélanogénèse

2.2.3.5.1. - *Différentes mélanines*

Deux familles de mélanines existent chez l'homme :

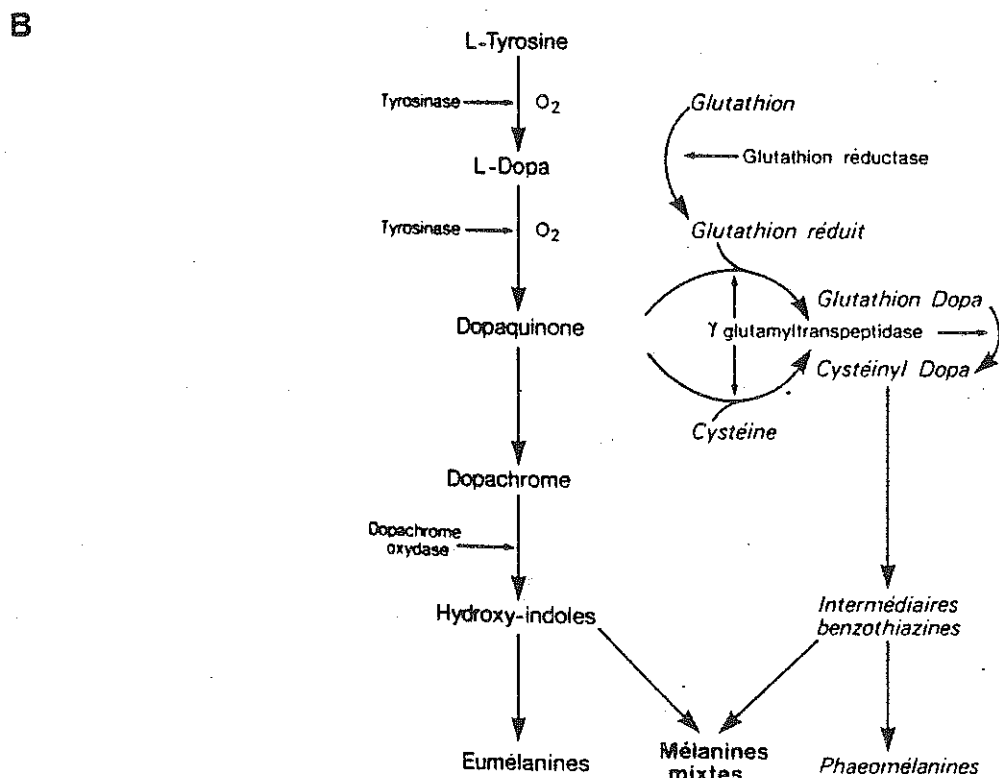
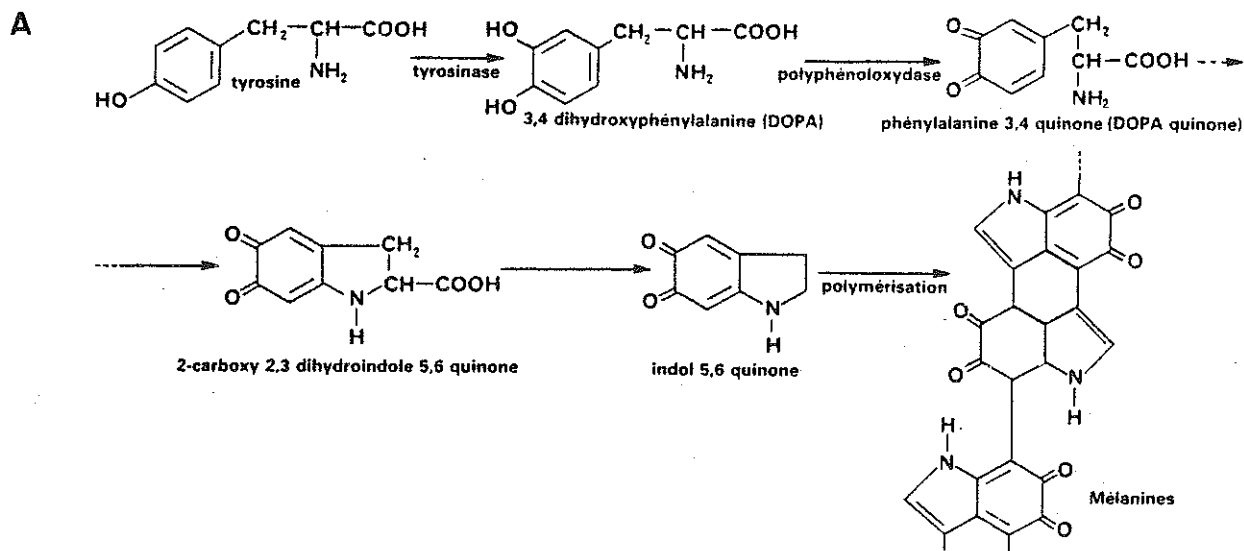
- Les **eumélanines** : Pigments de couleur brune ou noire. Ce sont des poïkilopolymères d'indol-5,6 quinones. Elles sont insolubles dans la plupart des solvants, notamment dans les alcalis.

- Les **phaeomélanines** : Pigments de couleur brun-rouge. Ce sont des polymères de benzothiazines. Elles sont solubles dans les alcalis (NaOH 0,4 N).

Bien que très différentes par leurs poids moléculaires et leurs propriétés physiques générales, toutes les mélanines sont liées d'un point de vue métabolique. En effet, elles représentent les produits terminaux de deux voies métaboliques divergentes, à partir d'un dérivé intermédiaire commun : La **dopaquinone**.

2.2.3.5.2. *Synthèse*

Les figures 12A (61) et 12B (69) représentent la synthèse des différentes mélanines : eumélanines et phaeomélanines.



FIGURES 12A et 12B : Synthèse des mélanines.

Ainsi, les eumélanines sont formées par la conversion de dopaquinone en composés sombres par une série de réactions spontanées qui impliquent une cyclisation et une polymérisation par oxydation, alors que les phaeomélanines, contenant du soufre, nécessitent l'intervention de composés sulfhydriques.

Ainsi, la cystéine se combine à la dopaquinone par réaction rapide pour former des cystéinyl-dopa qui conduiront aux polymères de phaeomélanines par oxydation.

Deux hypothèses existent quant à la synthèse des cystéinyl-dopa :

- Addition directe de la cystéine sur la dopaquinone
- Réaction de la dopaquinone avec le glutathion, suivie de l'hydrolyse enzymatique de la glutathion dopa ainsi formée par des gamma-glutamyl-transférases.

Les mélanines absorbent fortement les électrons, mais elles ne sont pas identifiables directement au microscope électronique, car les polymères ne sont pas discernables des structures cellulaires. Leur présence est détectée lorsqu'elles sont associées aux mélanosomes dont les structures deviennent visibles. Suivant le type de mélanines qu'ils contiennent on distingue :

- Les eumélanosomes contenant des eumélanines.
- Les phaéomélanosomes contenant des phaéomélanines.

L'enzyme-clef de la mélanogénèse est la tyrosinase. Ce terme général mais impropre correspond en fait à deux activités enzymatiques distinctes :

- La tyrosinase, au sens strict, catalyse l'oxydation des mono- et diphénols.
- Les polyphénoloxydases oxydent les diphénols.

L'ion Cuivre est indispensable à l'activité de l'enzyme.

L'existence de tyrosinase dans l'épiderme humain a été démontrée, ainsi que l'augmentation de sa concentration après irradiation par les ultra-violets.

L'activité des tyrosinases est inhibée par différentes substances :

- Les groupements sulfhydryles par chélation du cuivre.
- Des inhibiteurs de nature protéique, inhibiteurs par compétition.
- Les acides décarboxyliques, libérés par certains champignons, expliquant l'hypopigmentation associée à la prolifération épidermique du pityrosporum.

2.2.3.6. - Couleur de l'épiderme

La couleur perçue par l'oeil résulte de l'absorption de la réflexion et de la réflexion des rayons lumineux par les différentes couches du tégument.

L'absorption complète donne l'aspect noir, la réflexion totale la couleur blanche.

Les phaéomélanines absorbent toutes les radiations, sauf celles correspondant à la couleur rouge-orange.

Toutes les structures des kératinocytes reflètent la lumière incidente. Le contenu de ces cellules en mélanosomes (absorbant toutes les radiations lumineuses) détermine la couleur de l'épiderme.

La peau, dont la pigmentation se fait, selon le mode négroïde apparaîtra sombre, selon le mode celtique apparaîtra blanc-rosé.

En prenant comme référence le type de mélanine et le mode de transfert de celle-ci, trois races majeures sont distinguées :

- La race caucasienne (et variante mongoloïde)

La mélanine synthétisée est une eumélanine. Les mélanosomes présentent une forme et une taille variables, mais ils sont très tassés (peu de substance granuleuse entre les mélanosomes). Les mélanosomes complexes sont identifiés dans les kératinocytes, prouvant ainsi un ralentissement de leur biodégradation.

Les mélanosomes sont surtout trouvés dans les couches profondes de l'épiderme (basale et suprabasale).

- La race négroïde

Il s'agit, là aussi, d'une eumélanine. La quantité des eumélanosomes matures est supérieure à celle d'immatures. Les mélanosomes ne sont pas dégradés et apparaissent pratiquement intacts dans les couches superficielles. Leurs dimensions sont environ deux fois plus importantes que celles des mélanosomes de race blanche (volume huit fois plus important).

De plus, nous avons vu précédemment que ces mélanosomes sont plus nombreux dans le type négroïde que dans le type caucasien.

- La race celtique

La mélanine synthétisée est une phaeomélanine. Les mélanosomes sont transférés dans les kératinocytes et sont très rapidement dégradés. Les vésicules à contenu granuleux en sont les vestiges dès la deuxième couche du corps muqueux de Malpighi.

2.2.3.7. - Hormones et pigmentation

- La M.S.H. (Melanocyte-Stimulating-Hormon)

Il en existe deux formes, l' α -M.S.H. et la β -M.S.H., contenant des séquences de 7 acides aminés (méthionine, glutamine, histidine, phénylalanine, arginine, tryptophane, glycine). La MSH augmente la pigmentation cutanée en favorisant la dispersion des mélanosomes dans les dendrites des mélanocytes, mais surtout en augmentant la mélanogénèse grâce à une stimulation des tyrosinases par l'intermédiaire de l'AMP-cyclique. La sécrétion de MSH est également soumise à l'action de plusieurs hormones.

- L'ACTH, hormone cortico-surrénalienne à l'action inhibitrice (ainsi, l'on retrouvera dans la maladie d'Addison ou diabète bronzé, une hypersecrétion de MSH., avec une asthénie progressive et une mélanodermie sous forme de tâches foncées, d'abord sur les zones exposées, puis se généralisant sur le corps, paumes, plantes et paupières exclues).

- Les hormones sexuelles

Leur rôle a été soupçonné de par l'hyperpigmentation localisée du visage et du tégument génital. Les oestrogènes entraînent une baisse de la M.S.H. circulante. La progestérone, au contraire, entraîne une hausse. Cela explique le chloasma, ou masque de grossesse, se traduisant par des taches pigmentaires à contours irréguliers, siégeant sur le front, les tempes, les paupières, les pommettes, l'arête nasale, variant du brun-jaune au brun foncé, et persistant parfois après l'accouchement.

- La mélatonine

Cette hormone épiphysaire inhiberait la sécrétion de M.S.H. hypophysaire.

- Les hormones thyroïdiennes

On connaît la pâleur des hypothyroïdiens ou, au contraire, l'hyperpigmentation de certains hyperthyroïdiens.

2.2.3.8. - Evolution du système mélanocytaire

Le mélanocyte subit les effets de l'environnement : variations thermiques, irradiations, traumatismes cutanés. Ils influent sur son développement, son activité, son vieillissement. L'activité du système mélanocytaire sera appréciée par la coloration du tégument et par sa capacité à répondre aux stimuli par la synthèse de mélanine.

A la naissance, la synthèse de mélanine est très faible, les mélanocytes étant au repos. Le contact avec les U.V. (milieu aérien) déclenche la synthèse.

A partir de 50 ans, cette synthèse diminue, rendant l'acquisition d'une pigmentation protectrice de plus en plus difficile.

Le vieillissement du système mélanocytaire a pour conséquences :

- une diminution du nombre de mélanocytes,
- une diminution de la synthèse de mélanine,
- un abaissement de la dose érythémateuse minimale (D.E.M.).

Les mélanocytes peuvent disparaître prématurément entraînant l'apparition de taches hypopigmentées sur les zones irradiées.

La multiplication accélérée des kératinocytes, associée à une augmentation incontrôlée de la production de mélanine dans certains mélanocytes, se traduit par l'apparition de taches brunes, les taches séniles.

En conclusion, le rôle photoprotecteur de la mélanine est fondamental : la pigmentation mélanique permet d'absorber plus de 90% des U.V. ayant franchi la couche cornée. Elle est active par trois mécanismes :

- la diffraction (variable selon la taille des mélanosomes),
- l'absorption des photons, notamment U.V. et I.R., l'énergie absorbée étant dissipée sous forme de chaleur (ce phénomène explique que les noirs n'aiment pas les bains de soleil car cette absorption par leur mélanine très développée élève leur température cutanée), ou étant utilisée pour l'oxydation de la pré-mélanine (phénomène de pigmentation immédiate),
- le rôle "tampon" des radicaux libres, formés par les kératinocytes, par absorption de certains photons. La mélanine diminue ainsi la survenue d'altérations chimiques incompatibles avec une fonction cellulaire normale. Cette capacité "tampon" est beaucoup plus importante pour les eumélanines que pour les phaeomélanines.

Les variations observées dans la défense pigmentaire, d'un individu à l'autre, dépend non du nombre, mais de l'activité des mélanocytes, de la taille et de la distribution des mélanosomes.

L'épiderme résiste d'autant mieux à l'agression solaire qu'il est plus pigmenté et l'enquête NHANES 1 est une étude portant sur plus de 20.000 sujets appartenant à tous les types pigmentaires, qui a bien mis en évidence la photoprotection apportée par le phénotype noir.

2.2.4. - Les pigments caroténoïdes

Ce sont des photoprotecteurs naturels, du règne animal et du règne végétal. Ces dérivés terpéniques, dont on connaît une grande variété (plus de 300), sont des pigments de couleur jaune, orangée ou rouge, responsables de multiples nuances de teintes. Leur rôle photoprotecteur est connu depuis longtemps :

- Protection des bactéries chlorophylliennes contre les réactions oxydatives secondaires à l'activation de leur chlorophylle par les U.V.
- Augmentation de la survie des souris albinos, photosensibilisées par l'hémaporphyrine.

Chez l'homme, les pigments caroténoïdes sont localisés essentiellement dans la graisse sous-cutanée (85% du stock total), ainsi que dans le foie (10%).

On connaît bien deux de ces pigments :

- le bêta-carotène ($C_{40}H_{56}$), pigment jaune-orangé, précurseur de la vitamine A. C'est le pigment de la carotte.

- la canthaxanthine ($C_{40}H_{52}O_2$) ou 4-4'-dicéto-béta-carotène, pigment rouge-brun qui n'est pas transformé en vitamine A.

Leur spectre d'absorption se situe essentiellement dans les U.V.A. et le visible (380 à 500 nm).

Leur mode d'action n'est pas encore totalement élucidé. Ils n'agissent pas en tant qu'écran, mais interviendraient à deux niveaux :

- En acceptant l'énergie provenant des molécules d'oxygène activées par les U.V.A à un premier niveau (état singulet).
- En inhibant la formation de radicaux libres très réactifs, créés par des substances photosensibilisantes.

Ce faisant, ils empêcheraient de manière importante la peroxydation des lipides et préviendraient ainsi une dégradation des membranes cellulaires.

2.3. - ACTIONS PHYSICO-CHIMIQUES DU RAYONNEMENT SUR LA MATIÈRE

De nombreux phénomènes observés lorsque la peau est exposée au rayonnement solaire peuvent être expliqués au niveau atomique ou moléculaire par de véritables réactions chimiques.

2.3.1. - **Processus photochimiques primaires**

2.3.1.1. - Lois fondamentales de la photochimie

- Loi de GROTHUS-DRAPER = loi d'absorption

Seules les radiations absorbées par une molécule peuvent produire des changements photochimiques à l'intérieur de celle-ci.

- Loi de STARK-EINSTEIN

L'absorption de la lumière par une molécule est un processus à un quantum, de sorte que la somme des rendements quantiques primaires est égale à 1.

- Loi de BEER-LAMBERT

Elle régit l'absorption de la lumière par la matière et est vérifiée même en milieu solide. La fraction de lumière incidente absorbée par une substance en solution est indépendante de l'intensité lumineuse initiale et augmente proportionnellement avec l'augmentation de la concentration de la substance.

- Loi de réciprocité de BUNSEN-ROSCOE

Quand le produit de l'intensité par le temps d'exposition est constant, l'effet photochimique est le même.

- Loi des quanta de PLANCK

Une radiation n'est pas continue mais constituée de petites unités appelées "quanta".

Le processus photochimique primaire se définit comme la série d'événements commençant avec l'absorption d'un photon par une molécule, et se terminant soit par son retour à l'état électronique fondamental, soit par sa disparition.

Le rendement quantique d'un processus photochimique représente le nombre de molécules formées ou disparues par suite de l'absorption d'un photon.

2.3.1.2. - Action sur un atome simple

Selon le schéma de BOHR, au niveau d'un atome, les électrons sont groupés par paires, de sens de rotation (spin) opposé et gravitent autour du noyau sur des orbites à un niveau d'énergie défini.

Lorsqu'un photon est absorbé par un atome, un électron passe de son niveau d'énergie fondamental S_0 à un niveau énergétique supérieur S_1 .

L'atome est alors dans un état excité. Dans l'état excité singulet, de durée de vie très courte (10^{-9} à 10^{-8} secondes), le sens de rotation axiale de l'électron n'est pas modifié. Dans l'état excité triplet, de durée de vie plus longue (10^{-3} à 10 secondes), le sens de rotation est inversé. Ceci peut être représenté dans la figure 13 ci-après.

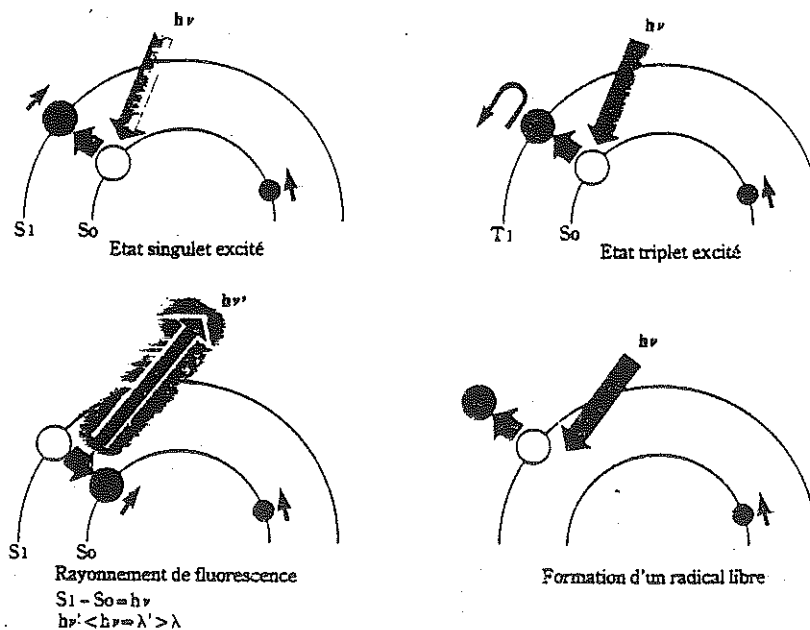
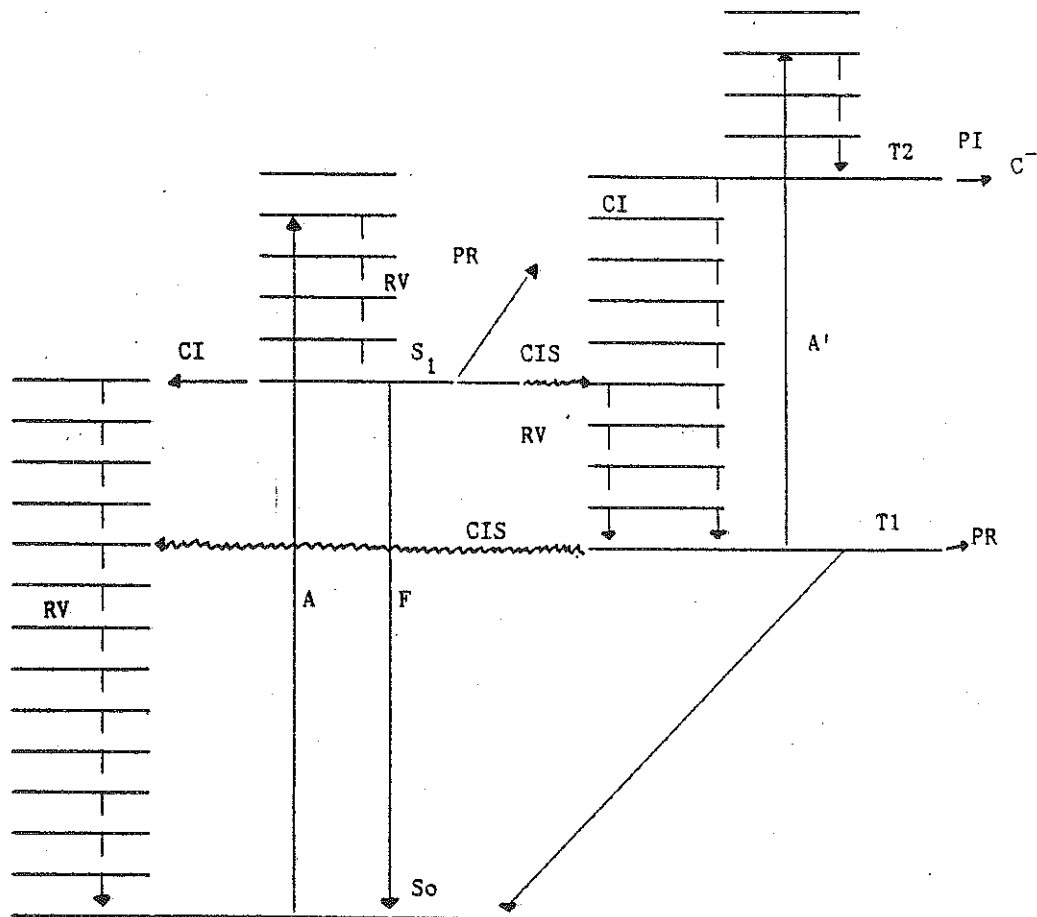


FIGURE 13 : La réaction photochimique primaire, d'après BERGOEND M. (3).

2.3.1.3. - Action sur les molécules2.3.1.3.1. - *Principes*

Le diagramme de JABLONSKY (*figure 14*) schématise les différents processus photochimiques primaires, résultant de l'absorption de la lumière par la matière, ainsi que les différents niveaux d'énergie et états excités possibles.



- So : Etat fondamental singulet
- S₁ : 1er état singulet excité
- CI : Conversion interne
- F : Fluorescence
- PR : Produits de réaction
- CIS : Conversion intersystème
- RV : Relaxation vibrationnelle
- P : Phosphorescence
- PI : Photoionisation
- A, A' : Absorption d'un 1er et d'un 2ème photon
- T1 : Premier état excité triplet
- T2 : Deuxième état excité triplet

FIGURE 14 : Diagramme de JABLONSKY.

Lorsqu'un photon est absorbé par un groupe chromophore, la molécule qui le porte passe, en général, de l'état fondamental singulet S_0 au premier état excité S_1 (l'électron excité conservant donc son spin). Si l'énergie du photon est supérieure à la différence entre les niveaux S_0 et S_1 , la molécule passe à un état vibrationnel excité S_1 , puis retombe très rapidement à l'état S_0 , par relaxation vibrationnelle (R.V.). La molécule excitée peut alors restituer l'énergie de quatre façons différentes :

- La conversion interne (C.I.)

C'est la façon la plus fréquente de restituer l'énergie. Après le retour à l'état fondamental S_0 , la transformation de l'énergie absorbée s'effectue sous forme de chaleur (émission thermique).

- La fluorescence (F)

Dans ce cas, le retour à l'état S_0 s'accompagne de l'émission d'une nouvelle radiation dont la longueur d'onde est supérieure à celle de la lumière absorbée. Ce rayonnement est utilisé pour la lecture des réactions d'immuno-fluorescence cutanée directe, avec l'isocyanate de fluorescéine.

- La rupture de liaisons intra-moléculaires

Il peut y avoir rupture d'une ou de plusieurs liaisons dans la molécule, ce qui entraîne une réaction photochimique avec libération de produits de réaction (P.R.) Ceux-ci peuvent être soit des radicaux libres, soit des produits de réarrangement (scission ou condensation) avec d'autres molécules, créant une réaction photochimique secondaire.

- Le passage du singulet S_1 au premier état excité triplet T_1

Ce passage se fait par conversion intersystème (C.I.S.) impliquant un changement de spin électronique suivi d'une relaxation vibrationnelle (R.V.). La durée de vie de ces états excités triplets est assez longue (10^{-3} à 10 secondes), d'où une augmentation, par rapport à l'état singulet S_1 , de la probabilité de réaction photochimique conduisant à des produits de réaction.

Au niveau de T_1 , l'absorption d'un deuxième photon peut conduire à un deuxième état triplet T_2 . Dans ce cas, l'énergie accumulée peut être assez importante pour que la photo-ionisation ait lieu.

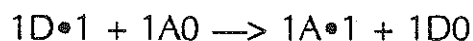
D'une manière générale, les états excités triplets perdent leur énergie, soit par conversion intersystème (C.I.S.), soit par réémission d'une radiation de phosphorescence se différenciant de la fluorescence par le fait que la durée de vie de l'émetteur est plus longue (état triplet) ; la luminescence peut être observée après l'arrêt de l'illumination initiale excitatrice.

2.3.1.3.2. - La réaction photochimique secondaire

Elle est engendrée par le transfert d'énergie : il peut être de trois types :

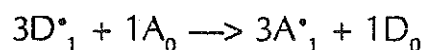
- Type singulet-singulet

Il se produit lorsque le donneur D au premier état excité singulet, transfère son énergie à un accepteur à l'état fondamental singulet. Ce dernier passe au premier état excité singulet alors que le donneur retourne à l'état fondamental :



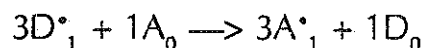
- Type triplet-singulet

C'est le transfert de l'énergie d'un donneur excité triplet à un accepteur qui passe à l'état singulet excité suivant :

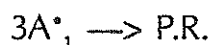
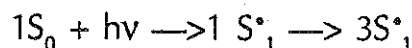


- Type triplet-triplet

C'est le transfert d'énergie le plus courant : l'énergie d'un état excité triplet est transférée à un accepteur qui passe à l'état excité suivant :



Ce mécanisme intervient très souvent dans les réactions de photosensibilité. La lumière absorbée par un sensibilisateur S, provoque l'apparition de produits de réaction (P.R.) par des processus mono- ou bi-moléculaires après transfert de l'énergie à l'accepteur réactif :

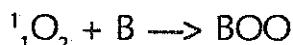


ou

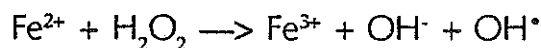


- Autre type

Formation d'oxygène singulet excité par transfert d'énergie d'un sensibilisateur dans un premier état excité triplet à la molécule d'oxygène dans son état triplet, espèce oxydante particulièrement cytotoxique :

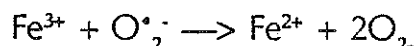


L'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et le peroxyde d'hydrogène sont moins réactifs que l'oxygène singulet vis-à-vis des substrats biologiques, mais jouent un rôle majeur en particulier dans les réactions catalysées par l'ion ferreux, telle que la réaction de FENTON :



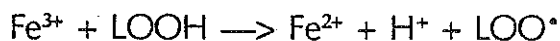
Ce dernier est une espèce radicalaire très réactive.

L'anion superoxyde, dont la dismutation spontanée conduit au peroxyde d'hydrogène peut être oxydé par les ions ferriques :

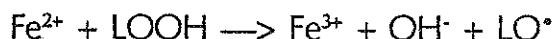


Les radicaux hydroxyles possèdent une durée de vie courte et ils réagissent au niveau des sites cellulaires ou de leur environnement proche. Si les ions ferriques et ferreux jouent un rôle important dans l'activation du peroxyde d'hydrogène et de l'anion superoxyde, ils jouent également un rôle important dans l'activation d'autres molécules de type peroxyde (44). Ainsi, les peroxydes organiques (ROOH) et les hydroperoxydes d'acides gras libres ou sous leur forme phospholipidique (LOOH) doivent être considérés comme des espèces activées de l'oxygène, ou du moins comme des précurseurs de ces espèces, au même titre que le peroxyde d'hydrogène.

Les réactions catalytiques suivantes :



et



peuvent conduire à la formation de radicaux peroxydes (LOO^{\cdot}) ou alkoxydes (LO^{\cdot}), qui sont aptes à induire des chaînes de peroxydation lipidique, notamment au niveau membranaire (46).

2.3.1.4. - Action au niveau cellulaire

La valeur des longueurs d'onde des photons des radiations solaires permet à ces photons de rompre des liaisons très courantes des molécules de notre organisme (43).

<u>Liaisons</u>	<u>Keal/Mole</u>	<u>nm</u>	<u>Type d'onde</u>
$\text{CH}_3 - \text{H}$	101	283	UVC
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{H}$	94	304	UVB
$\text{=CH} - \text{H}$	89	321	UVA/B limite
$\text{=C} - \text{H}$	85	336	UVA
$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{H}$	77	371	UVA
$\text{=C} - \text{C} =$	74,83	386.344	UVA
$\text{=C} - \text{O} - \text{O}^* - \text{H}$	90	318	UVB/A limite
$\text{=C} - \text{O}^* - \text{O} - \text{H}$	40	715	Visible
$\text{HO} - \text{H}$	117	244	UVC
$\text{HO} - \text{OH}$	52	550	Visible
$\text{HOO} - \text{H}$	90	318	UVB/A limite

FIGURE 15 : Energies de liaison et longueurs d'ondes des photons correspondants.

Au niveau cellulaire, ce sont des cellules cibles appelées chromophores, qui absorbent de façon sélective certains photons de longueur d'onde appropriée, l'absorption étant la condition sine qua non à la réalisation d'une réaction photochimique.

Ainsi, des molécules sans chromophore, comme celles des hydrocarbures, ne seront pas concernées car il n'y aura pas d'absorption photonique.

Par contre, dès qu'une molécule possède un noyau aromatique, un groupe carboxyle ou des doubles liaisons, des réactions photochimiques sont possibles. L'étude des composés biologiques nous indique que beaucoup de produits, souvent d'une importance considérable, sont concernés.

Les principaux chromophores normaux de la peau sont :

- Les bases pyrimidiques de l'A.D.N., dont les altérations photo-induites peuvent être unimoléculaires (réactions d'hydratation, de réduction ou d'oxydation), mais surtout bimoléculaires, comme la formation de dimères de thymine ou de dimères entre thymine et cytosine.

- Les acides aminés aromatiques, notamment ceux contenant des groupes -SH ; l'absorption photonique au niveau des liaisons disulfures va modifier la structure tertiaire de la protéine (rupture et création de nouveaux ponts disulfures), pouvant ainsi altérer certaines activités enzymatiques.
- Les acides gras insaturés et les phospholipides : en présence d'oxygène, les U.V. entraînent, par la création de radicaux libres, une peroxydation de ces acides gras (constituants essentiels des membranes cellulaires).
- Les stérols : sous l'action des U.V.B, le 7-déhydrocholestérol est transformé en vitamines D₂ et D₃ par les kératinocytes.
- Certaines enzymes comme l'ornithine décarboxylase (qui intervient dans la synthèse des polyamines, facteurs de croissance cellulaire et tissulaire), l'histidinase.
- De plus, l'existence pathologique de certains chromophores dans la peau est source de lésions photochimiques : porphyrines, phénothiazines, acide nalidixique, dont nous aurons à reparler plus loin.

2.3.1.4.1. - *L'acide désoxyribonucléique (A.D.N.)*

C'est bien évidemment la cible la plus importante, car les conséquences des dommages réalisés vont retentir sur l'ensemble des synthèses cellulaires. Différentes réactions physico-chimiques au niveau de l'A.D.N. sont possibles :

- La rupture des brins : elle est rare avec les U.V. (par contre, elle est habituelle avec les radiations ionisantes) mais elle peut survenir en présence d'agents photosensibilisants (benzophénones par exemple).
- La formation de dimères de thymine (*figure 16*) : c'est la lésion spécifique des U.V. réalisant une liaison aberrante (de type cyclobutane) entre deux bases pyrimidiques situées l'une au-dessus de l'autre sur un même brin d'A.D.N. Il s'en suit une torsion de la molécule qui modifie la structure hélicoïdale de l'A.D.N., pouvant empêcher la réplication et intervenir de façon dommageable sur les mécanismes de lecture et de transcription de l'A.D.N. (*figure 17A*).

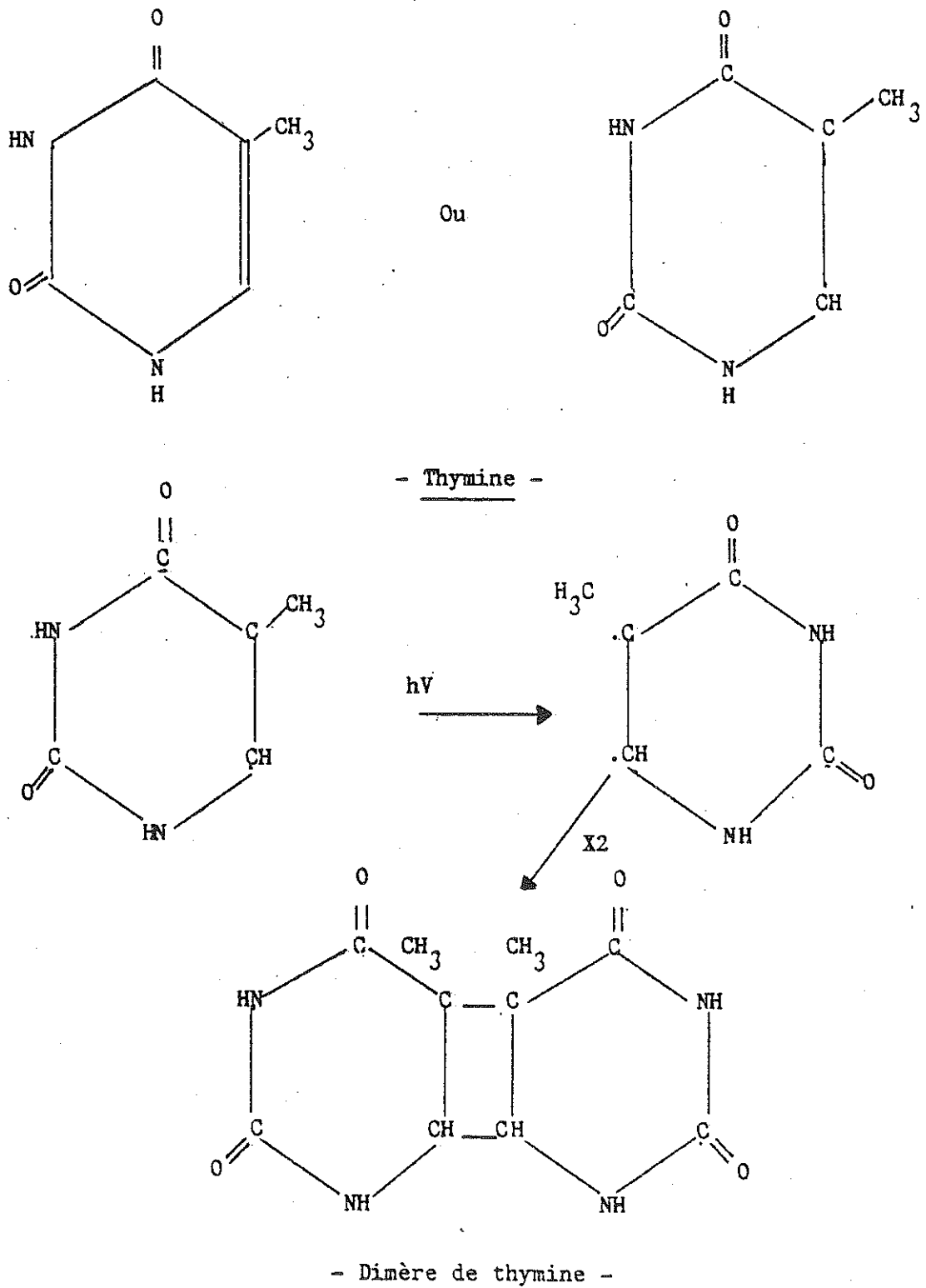


FIGURE 16 : Photodimérisation de la thymine.

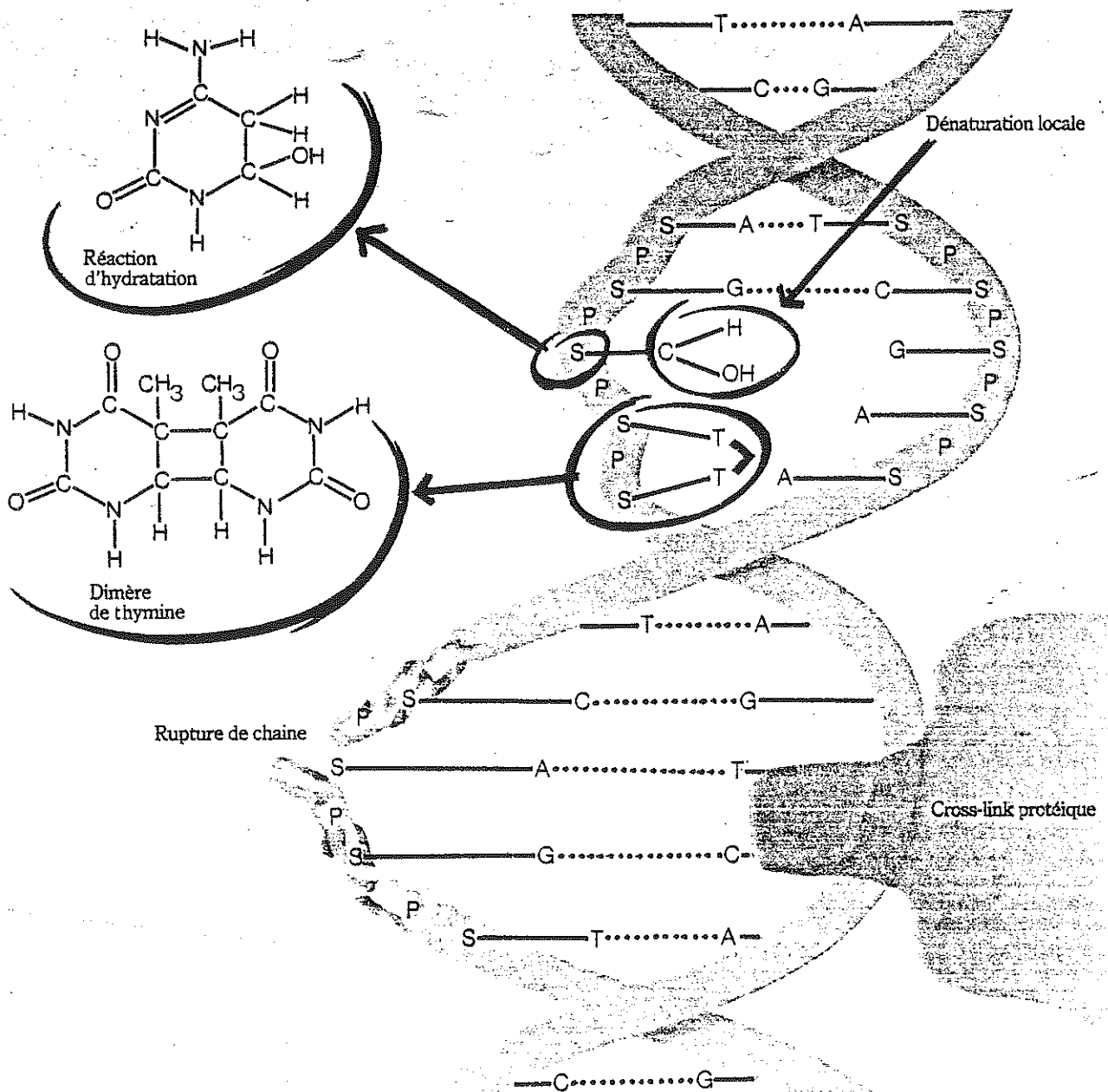


Figure 17 A : Réactions photochimiques au niveau de l'A.D.N. (31)

Les photons responsables de ces altérations de l'A.D.N. se situent dans les U.V.C et les U.V.B ($250 \text{ nm} < \lambda < 310 \text{ nm}$). Les U.V.C qui heureusement, nous l'avons vu, n'atteignent pas la terre, dénaturent les acides nucléiques de manière irréversible et incompatible avec la vie cellulaire. En revanche, les altérations causées par les U.V.B sont, elles, réversibles.

En effet, différents systèmes de réparation de l'A.D.N. ont été plus ou moins bien individualisés, ce sont :

- Les systèmes de réparation des dimères (*figure 17 B*). Ce sont les mieux connus. D'abord étudiés chez les bactéries, notamment *Escherichia Coli* (une bactérie exposée 15 min aux U.V. se charge de 10.000 dimères). Leur présence a été confirmée chez l'homme et son utilisation est constante.

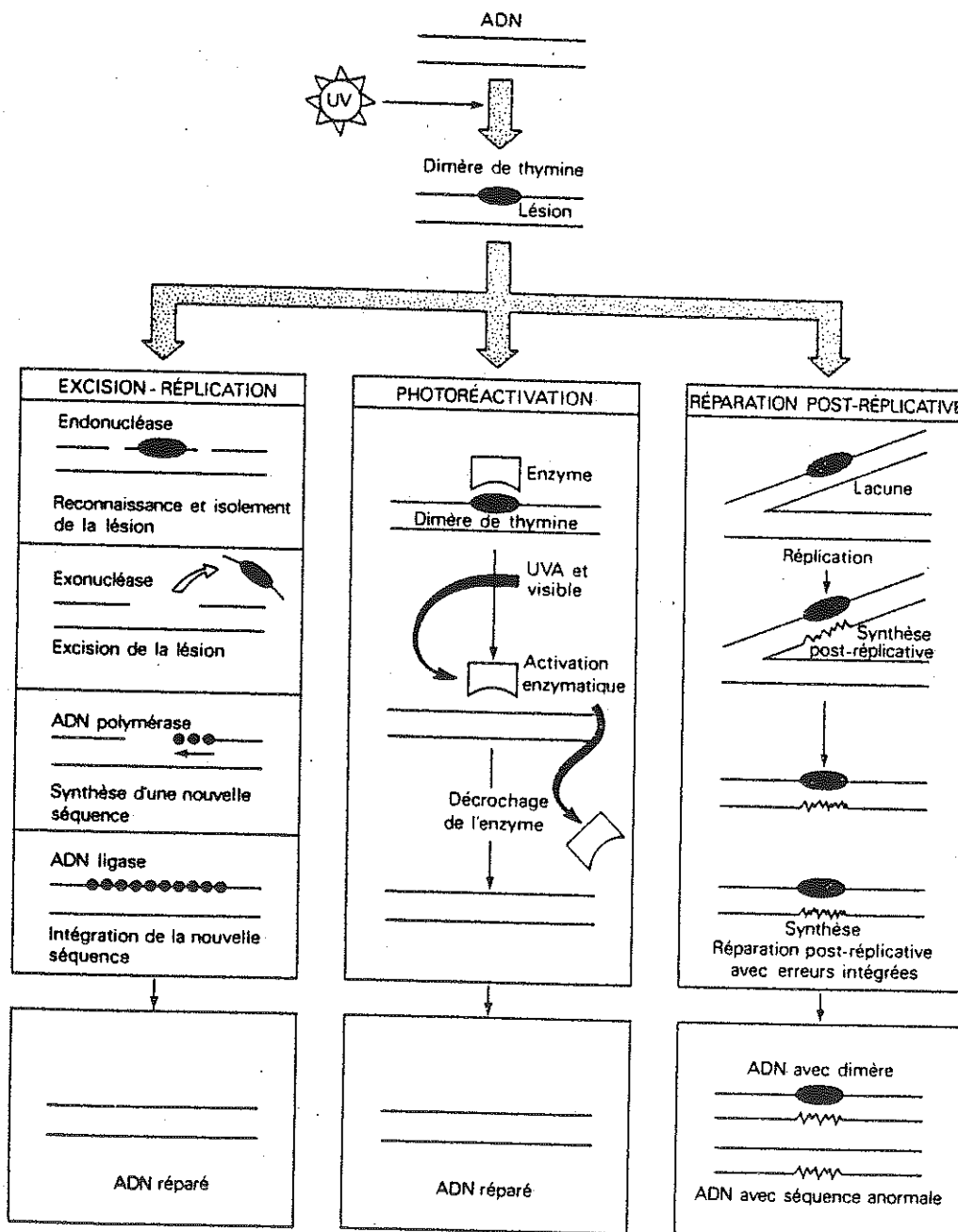


FIGURE 17B.: Systèmes de réparation de l'A.D.N. (65).

- Le système d'excision-réplication (excision-repair ou dark-repair) comporte l'intervention successive de quatre enzymes : reconnaissance de la zone d'A.D.N. porteuse du dimère et cassure du brin lésé par une endonucléase ; excision du brin d'A.D.N. lésé (de 1 à 100 bases) par une exonucléase ; comblement de la lacune par synthèse d'un nouveau brin d'A.D.N. par une A.D.N.-polymérase ; enfin, accrochage du nouveau brin synthétisé à la molécule d'A.D.N., en lieu et place du brin lésé par une A.D.N.-ligase.

Ce système intervient aussitôt après l'irradiation U.V. et fonctionne sans erreur. Il se fait en deux phases : une phase rapide réalisée en moins d'une heure, qui permet l'élimination d'environ 50% des dimères de thymine, et une seconde phase, beaucoup plus lente, qui s'opère sur 24 heures et permet l'élimination de la deuxième moitié des dimères de thymine restants.

Il est à noter que ce système de réparation n'est pas entièrement spécifique des radiations U.V. puisque notamment les agents mutagènes et carcinogènes qui se fixent sur un brin d'A.D.N. sans le rompre, sont excisés selon le même processus.

- Le système de réparation post-réplivative (post-replication repair) intervient quand l'A.D.N. entame sa réplification normale, qui se produit lors de la division cellulaire. Il se crée, au niveau des dimères de thymine, une lacune pouvant comporter jusqu'à 10.000 bases dans le brin en cours de synthèse, par une non-réplification de la partie lésée. Cette lacune est ensuite comblée par une synthèse post-réplivative du brin correspondant. Ce système est inhibé par les bases xanthiques que sont la caféine et la théophylline. Contrairement au système précédent, il peut se produire des erreurs dans la réparation avec, pour conséquence, une mutagénicité. Il s'agit d'un système d'urgence, intervenant lorsque l'A.D.N. est entré en période de division et est altéré par les U.V.

- La photoréactivation : elle nécessite l'intervention d'une enzyme (mise en évidence au niveau des leucocytes humains), qui se fixe sur la zone du brin d'A.D.N. contenant le dimère de thymine. Elle est activée par les U.V.A et les radiations visibles (de 300 nm à 500 nm, avec un pic maximal à 405 nm). Une fois activée par cette radiation, l'enzyme transforme, sans avoir recours à l'excision, le dimère de thymine en monomères.

Il est intéressant de souligner ici le fait surprenant où une lésion causée par les U.V.B est réparée ensuite par les U.V.A.

Ce système est rapide et intervient en particulier dans les dix premières minutes qui suivent une irradiation par U.V.

Ces différents systèmes de réparation de l'A.D.N., dont nous venons de rappeler brièvement les principes, fonctionnent avec un certain pourcentage d'erreur ; ces erreurs seront responsables de mutations. Elles ont été mises en évidence dans les kératinocytes épidermiques et les fibroblastes dermiques.

Dans certaines conditions, telles que des expositions au soleil de manière intense et itérative, ou lorsque l'on se trouve en présence de certains défauts enzymatiques d'origine génétique, tel celui en endonucléase que l'on trouve dans le xeroderma pigmentosum, ces systèmes de réparation de l'A.D.N. peuvent devenir insuffisants, et donc inefficaces. Cela jouera un rôle fondamental dans l'apparition des cancers cutanés.

2.3.1.4.2. - *L'acide ribonucléique (A.R.N.)*

L'A.R.N. n'est pas une cible directe mais, suite aux dommages causés lors d'une irradiation à l'A.D.N., il s'en suit obligatoirement une inhibition de la synthèse de l'A.R.N.

2.3.1.4.3. - *Les lysosomes*

Après l'A.D.N., les lysosomes constituent la deuxième cible "privilégiée" des U.V.

Les lysosomes sont des organites cytoplasmiques indépendants. On les a, suite à leur composition, appelés "sacs d'enzymes". Cette expression très parlante nous signifie la richesse enzymatique de ces organites. Ces enzymes lysosomiales ont un rôle très important dans l'hétérophagie et l'autophagie, les plus importants étant des protéases (phosphatases acides, ribonucléase, désoxyribonucléase...) et des glycosidases (hyaluronidase).

La paroi lysosomiale est classiquement constituée par trois couches : une couche centrale de nature lipoprotéique, entourée par deux couches de nature phospholipidique, riches en acides gras insaturés.

Sous l'effet des radiations U.V., on observe la création de radicaux libres qui réagissent sur les acides gras insaturés de la membrane, entraînant une peroxydation de ceux-ci. Il se crée des réactions en chaîne de peroxydation avec, pour conséquence, une instabilité de la membrane lysosomiale, qui entraîne la libération des enzymes lysosomiales à l'intérieur de la cellule. Ces cellules lésées sous l'action des U.V. sont appelées "sunburn cells".

Il est à noter, et nous aurons à y revenir, que les corticoïdes et les antipaludéens de synthèse ont une action stabilisatrice de la membrane lysosomiale.

2.3.1.4.4. - *La cystine et la cystéine*

La cystine et la cystéine sont les deux seuls acides aminés non aromatiques capables d'absorber les U.V.

La cystine est très facilement attaquée par les U.V. avec production de deux radicaux libres cystéiles par photolyse de la liaison disulfure. Les radicaux obtenus réagissent avec l'oxygène et l'eau pour former une série de produits d'oxydation, dont l'aboutissement est l'acide cystéique (43) (figure 18).

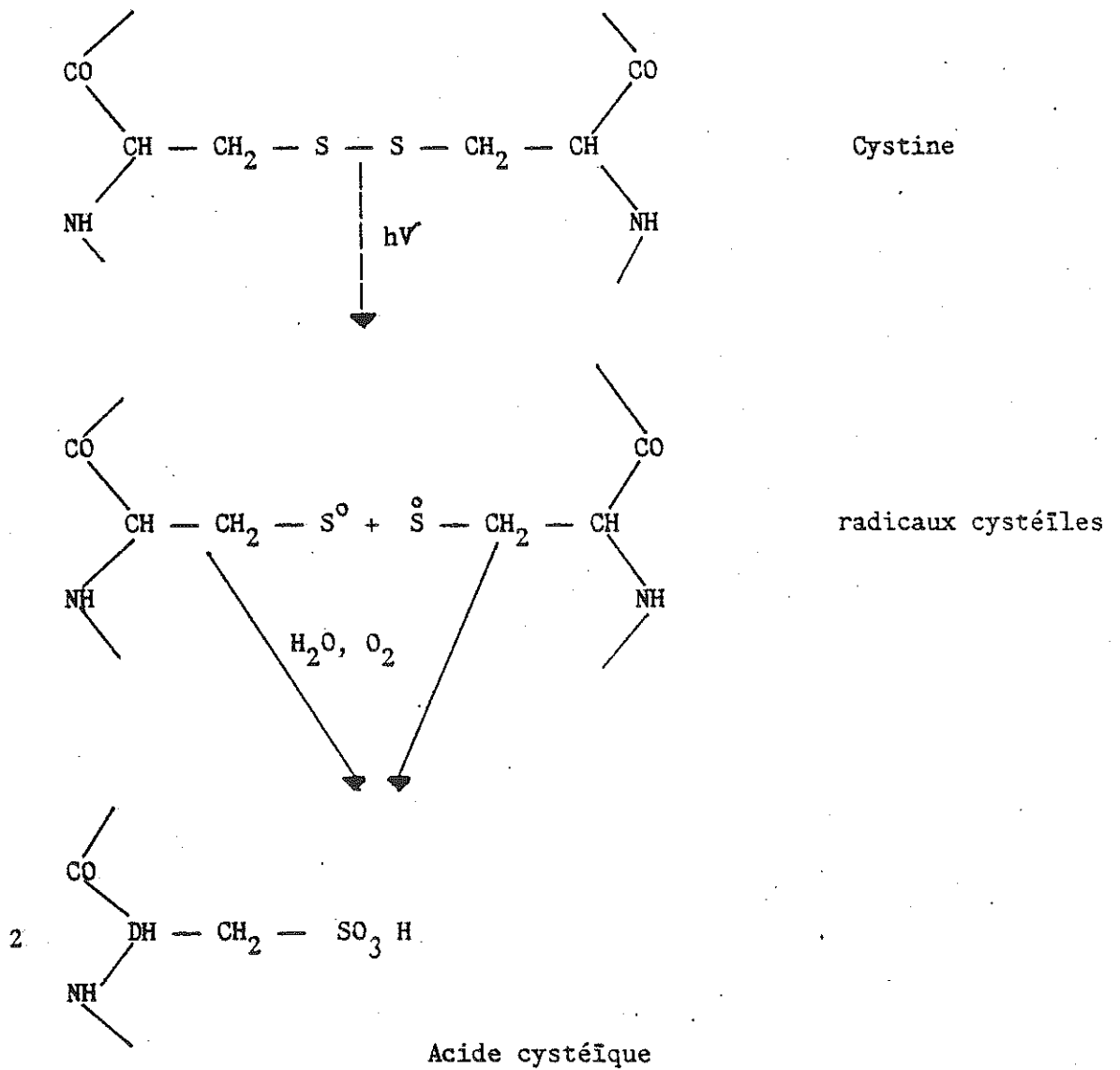


FIGURE 18 : Photolyse de la cystéïne.

2.3.1.4.5. - Photosynthèse de la vitamine D₃ (figure 19)

L'exposition cutanée aux U.V.B est indispensable à la production endogène de la vitamine D₃. Cette synthèse photochimique bénéfique est réalisée dans la couche cornée, à partir du 7-déhydrocholestérol présent dans le sébum. Cette synthèse peut être inhibée par l'utilisation prolongée de certains écrans photo-protecteurs. Cette inhibition n'est peut-être pas sans conséquence chez les personnes âgées qui présentent souvent un déficit en vitamine D (47).

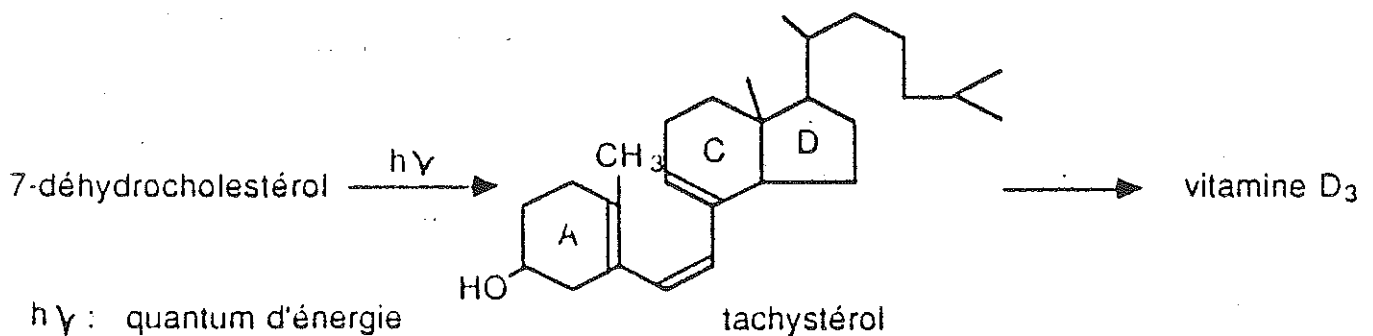


FIGURE 19 : Photosynthèse de la Vitamine D₃ dans l'épiderme.

2.3.1.4.6. - Photo-oxydation des protéines

Le mécanisme de cette réaction fait intervenir deux phases successives :

- Première phase

Les photons sont absorbés par un acide aminé aromatique entraînant un passage au premier, puis au deuxième état excité triplet. La molécule va perdre un électron qui sera capté par un groupe peptidique d'une chaîne macromoléculaire. Un radical anionique ($A^{\cdot-}$) instable est ainsi formé et il va, à son tour, former un radical libre neutre et un anion.

Ces radicaux ne sont observés qu'à basse température. Dès que le mouvement moléculaire est suffisant, ils prennent un atome d'hydrogène à une molécule voisine, et un macroradical plus stable est formé.

Deux acides aminés participent à ce genre de réaction : la glycine et l'alanine.

- Deuxième phase

En présence d'oxygène, ces radicaux portés par un maillon alanyl ou glycy, donnent naissance à des radicaux peroxydes qui prennent un atome d'hydrogène aux macromolécules voisines, pour former des hydroperoxydes.

2.4. - EFFETS BIOLOGIQUES DES RADIATIONS SOLAIRES SUR LA PEAU

On classe les effets biologiques des radiations solaires en fonction de la précocité de leur apparition (58). On distingue ainsi (figure 20) :

- les effets précoces
- les effets retardés
- les effets à long terme

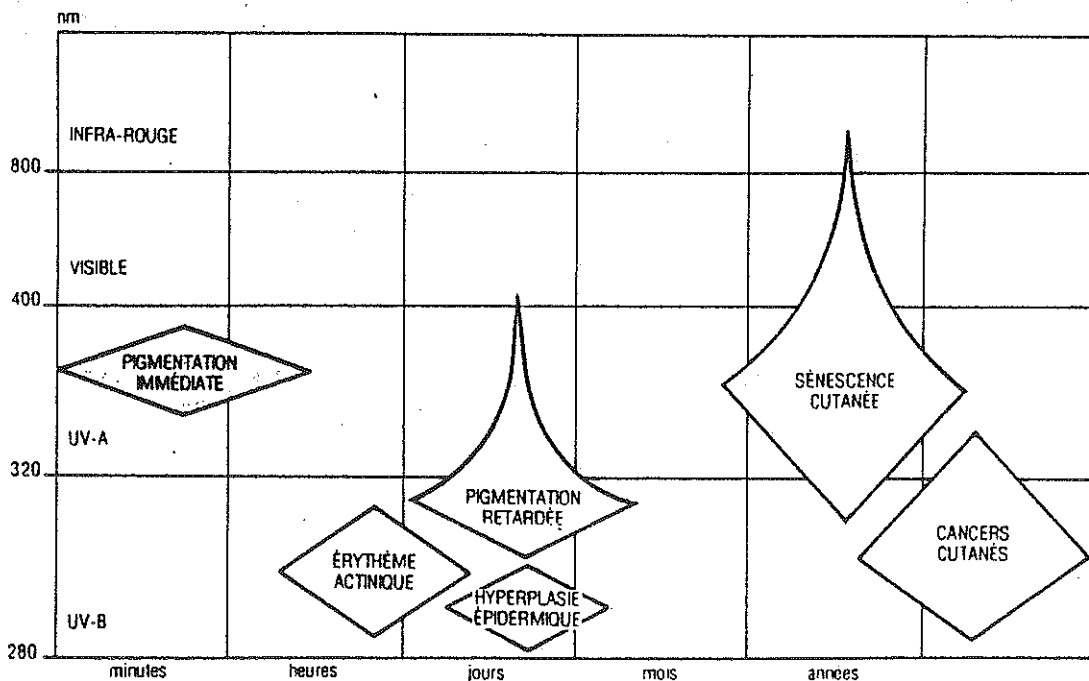
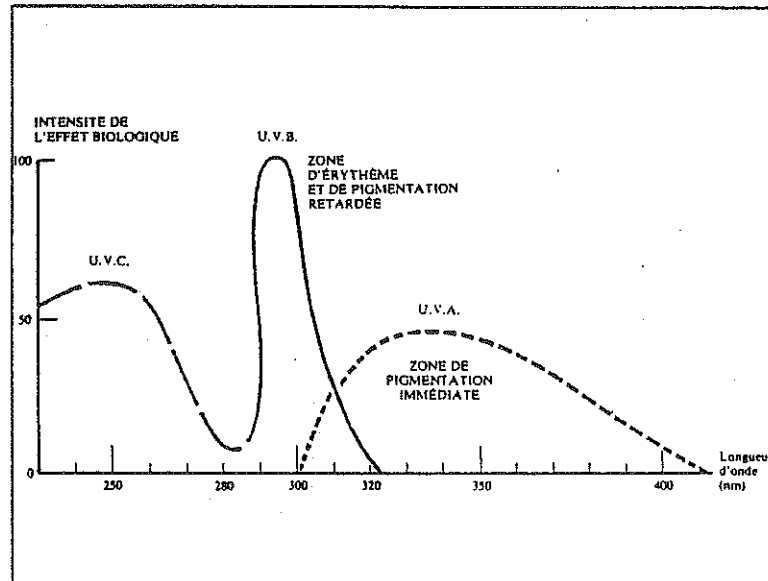


FIGURE 20 : Effets biologiques des radiations solaires sur la peau, en fonction du temps et des longueurs d'onde (58)

2.4.1. - Les effets précoces

On en distingue trois, qui sont :

- l'action calorique,
- l'action antirachitique,
- la pigmentation immédiate.

2.4.1.1. - L'action calorique

Elle est due aux radiations infra-rouges qui, rappelons-le, représentent environ 50% de l'énergie solaire. Ceux-ci, comme nous l'avons vu précédemment, pénètrent profondément la peau, arrivant au niveau du derme (65%) et de l'hypoderme (17%) où ils vont provoquer une vasodilatation. Celle-ci se traduit par un érythème immédiat et une élévation de la température cutanée.

Par un mécanisme réflexe, la sécrétion sudorale est accentuée pour assurer la thermo-régulation.

L'organisme peut, dans des conditions anormales et excessives d'ensoleillement, voir ses possibilités de régulation thermique dépassées avec, comme effets, l'insolation puis le coup de chaleur (hyperthermie, troubles de la conscience).

2.4.1.2. - L'action antirachitique

Ici, ce sont les ultra-violets qui sont responsables de cette action, en permettant la transformation au niveau de l'épiderme du 7-déhydrocholestérol d'origine alimentaire en vitamine D₂ et en vitamine D₃, qui seront ensuite transformées au niveau hépatique et rénal en 25-hydroxyvitamine D qui constitue le métabolite actif ayant les propriétés antirachitiques bien connues.

Des doses sub-érythémales d'U.V.B suffisent à produire une quantité suffisante de vitamine D.

A titre d'exemple, on estime qu'une exposition au cours d'une marche de 15 min. en été, vers midi, couvre les besoins en vitamine D.

2.4.1.3. - La pigmentation immédiate

Il s'agit d'un phénomène passager dû à l'action des U.V.A et des radiations visibles (rayonnements dont la longueur d'onde est comprise entre 320 et 700 nm). Il s'agit d'un noircissement terne de la zone d'irradiation, correspondant à une augmentation du nombre de mélanosomes matures, à une photo-oxydation non enzymatique des précurseurs mélaniques, s'accompagnant d'une dispersion des mélanosomes matures dans les kératinocytes.

Cette pigmentation est très rapide, apparaissant en quelques minutes après une exposition solaire, mais très fugace puisqu'elle disparaît en quelques heures.

Ce phénomène de pigmentation est appelé phénomène de MEIROWSKI ou, plus simplement et plus expressivement le "hâle du soir", traduisant bien la rapidité de la pigmentation suite à un bain de soleil.

2.4.2. - Les effets retardés

Ils sont essentiellement dus aux U.V.B. Certains sont bien connus (érythème actinique, pigmentation), d'autres le sont moins et sont l'objet de nombreuses recherches (effets sur le système immunitaire).

2.4.2.1. - L'érythème actinique

2.4.2.1.1. - *Aspect clinique*

L'aspect clinique du "coup de soleil" est connu de tous, ne serait-ce que par des expériences personnelles.

Il n'apparaît qu'avec les U.V.B et survient après une période de latence au cours de laquelle le sujet exposé ne ressent aucune sensation de chaleur importante. Vers la quatrième heure d'exposition, la peau devient rouge et s'échauffe. Ces phénomènes vont s'amplifier pendant les heures suivantes, pour atteindre un maximum vers la douzième heure. L'érythème s'estompe progressivement, en général au bout d'un ou deux jours, parfois plus lentement (jusqu'à une semaine chez certains sujets).

Cet érythème est dû à la vasodilatation des capillaires dermiques sous l'effet des U.V.B. Cette vasodilatation a pour conséquence un afflux de sang, d'où la rougeur momentanée du tissu cutané.

L'érythème actinique varie selon l'intensité et la durée d'irradiation, la susceptibilité individuelle, et notamment la carnation. Il est bien connu et facilement vérifiable qu'un sujet brun, à peau mate est moins sensible et développe assez vite une pigmentation durable, alors que le blond et le roux deviendront rapidement rouge carmin et ne se pigmenteront que peu, ou pas.

On distingue plusieurs degrés d'intensité dans l'érythème actinique.

- Premier degré

Erythème rosé, apparaissant entre la 6ème et la 24ème heure, disparaissant en un ou deux jours, sans desquamation et sans pigmentation.

- Deuxième degré

Erythème rouge vif, apparaissant entre la 2ème et la 12ème heure, disparaissant en trois jours, sans desquamation mais laissant, par contre, une pigmentation transitoire.

- Troisième degré

Erythème cyanique, oedémateux et douloureux, apparaissant entre la 2ème et la 6ème heure, entraînant une desquamation exfoliatrice et laissant une pigmentation durable dès le 4ème jour.

- Quatrième degré

Stade de décollements phlycténulaires pouvant s'accompagner de troubles importants de l'état général tels que : fièvre à 40°, hébétude, vertiges, nausées, céphalées. L'évolution se fait vers une desquamation intense, sans pigmentation résiduelle.

2.4.2.1.2. - Spectre d'action de l'érythème actinique

C'est FREEMAN qui a établi pour la première fois, en utilisant une lampe au xénon à haute pression, une courbe d'efficacité érythémale. Celle-ci est admise par l'ensemble des auteurs.

Elle présente un pic à 260 nm (U.V.C), un minimum à 280 nm, puis un nouveau pic à 295 nm (U.V.B) et absence d'érythème au-delà de 320 nm.

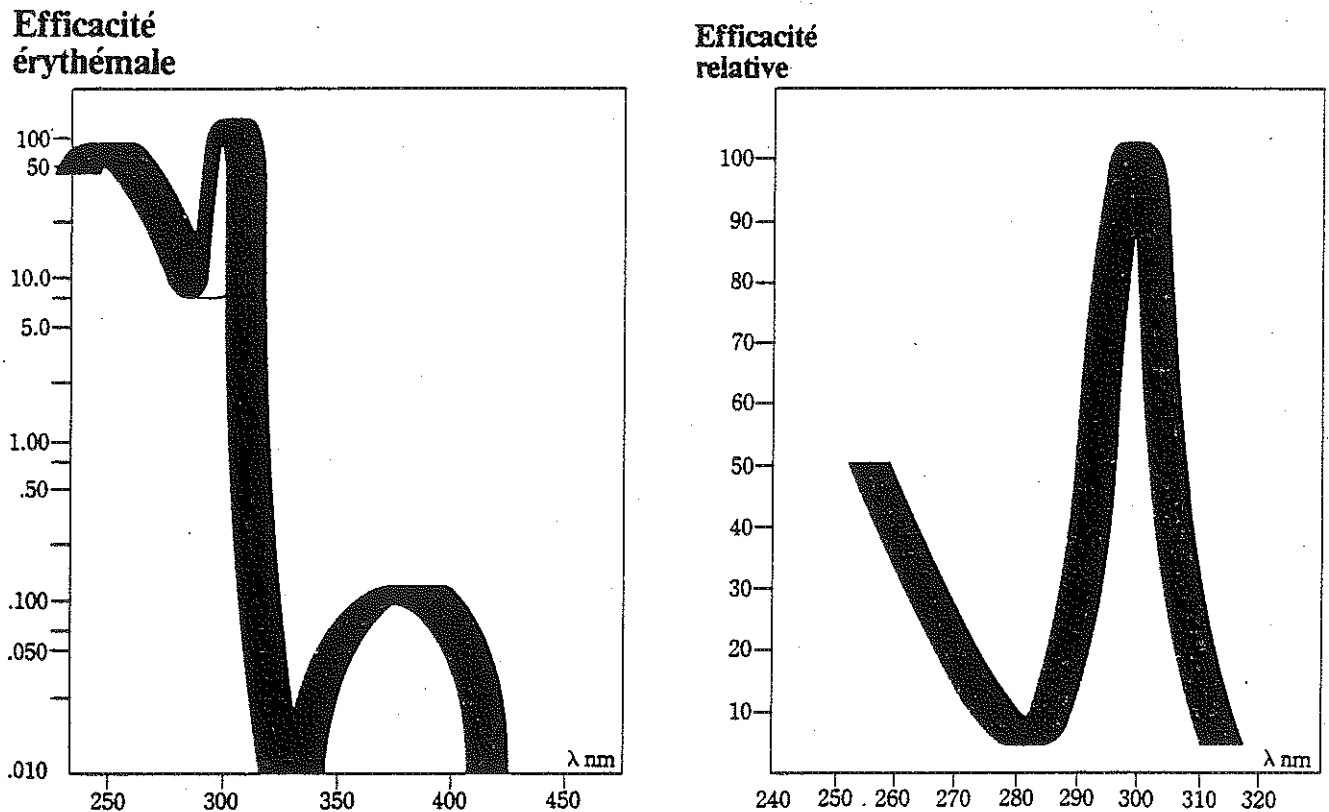


FIGURE 21 : Spectre d'action de l'érythème actinique (31).

Cette courbe d'efficacité ne tient pas compte de certains points importants :

- Les longueurs d'onde inférieures à 290 nm ne sont pas présentes à la surface terrestre. Aussi, pour la lumière solaire, le maximum d'efficacité érythémale est estimé par extrapolation à 308 nm. C'est cette longueur d'onde qui a été retenue comme référence pour étudier l'efficacité des filtres solaires.
- Les U.V.A sont érythématogènes pour une peau normale mais exigent des doses 1.000 fois supérieures à celles qui sont nécessaires aux U.V.B pour produire le même effet (20 à 90 joules/cm², contre 30 à 70 milli-Joules/cm²).

- La réponse érythémale aux U.V.B est majorée par l'irradiation concomitante aux U.V.A et, pour de nombreux auteurs, par celle aux I.R. : c'est le phénomène de photo-augmentation (ou de photo-addition), expliquant le fait qu'une exposition au soleil en fin d'après-midi, où le rayonnement est pauvre en U.V.B mais encore riche en U.V.A puisse aggraver un coup de soleil reçu à midi.

On peut donc conclure de ce spectre d'action de l'érythème actinique, que dans les conditions naturelles terrestres, l'érythème dépend des U.V.B (moins de 10% de l'érythème survenant après une exposition solaire sont imputables aux U.V.A, mais ceux-ci ont un pouvoir photo-additif).

2.4.2.1.3. - *Les altérations microscopiques*

Elles sont avant tout épidermiques. Quelle que soit la dose d'irradiation, les modifications épidermiques varient en fonction de la longueur d'onde de la radiation : elles sont faibles pour les U.V.A et intenses pour les U.V.B.

Par contre, les modifications dermiques sont identiques, quelle que soit la longueur d'onde, car la proportion d'U.V.A et d'U.V.B atteignant le derme va entraîner des effets biologiques comparables : ceux provoqués par les 30% d'U.V.A atteignant le derme sont comparables à ceux provoqués par les 10% d'U.V.B subissant le même sort.

Plusieurs phénomènes peuvent être observés :

- Un discret oedème apparaît dès la première heure suivant une irradiation, pouvant évoluer vers une vésiculation en cas d'irradiation intense. Il persiste pendant environ 24 heures.
- De nombreuses vacuoles cytoplasmiques, dont la signification est mal connue, apparaissent dès la troisième heure, dans les cellules de la couche basale et de la couche de Malpighi.
- Des corps denses réguliers sont observés dès la 3ème à la 6ème heure, dans le cytoplasme des kératinocytes basaux, des mélanocytes et des cellules de Langerhans. Ils sont retrouvés à la douzième heure dans la couche de Malpighi et à la soixante-douzième heure dans la couche granuleuse. Ils sont formés de précurseurs de la kératohyaline.
- Les "Sunburn Cells" : elles sont caractéristiques de l'érythème actinique. Elles sont dose-dépendantes, d'autant plus nombreuses que l'irradiation reçue est importante.

Elles sont également longueur d'onde-dépendantes : les radiations les plus productives de "sunburn cells" sont celles dont les longueurs d'onde sont comprises entre 260 et 290 nm. Ainsi, les U.V.A n'en produisent que très peu, alors qu'elles sont extrêmement nombreuses après une irradiation aux U.V.C, pouvant aller jusqu'à réaliser une nécrose quasi complète de l'épiderme.

Elles sont visibles dès la 24ème heure et apparaissent au microscope optique comme des cellules avec un cytoplasme hyalinisé, éosinophile avec de nombreuses vacuoles, possédant un noyau hyperchromatique et pycnotique, rétracté et entouré d'un halo clair donnant une image en "grelot".

Ces "sunburn cells" sont des cellules dyskératosiques avec rétraction et agglutination des tonofilaments et disparition des desmosomes.

GILCHREST (25) a mis en évidence ces cellules dans la moitié inférieure du corps muqueux dès la trentième minute suivant une irradiation, puis dans la partie supérieure de cette même zone à la 24ème heure, pour former une couche cornée parakératosique à la 72ème heure.

Pour expliquer cette disparition rapide des "sunburn cells", dans tous les cas plus rapide que la desquamation physiologique des kératinocytes, plusieurs hypothèses ont été avancées, parmi lesquelles un "turn-over" accéléré de la peau irradiée, une phagocytose des "sunburn cells" par les kératinocytes voisins (phénomène d'apoptose), un retour des "sunburn cells" à un aspect de kératinocytes normaux.

Quoi qu'il en soit, on observe une juxtaposition des "sunburn cells" et des kératinocytes normaux, prouvant une atteinte élective de certaines cellules. Trois hypothèses ont été émises pour expliquer ce phénomène, mais aucune n'est complètement vérifiée.

- La première repose sur le fait que sous l'action des U.V.B, la rupture de la membrane lysosomiale libérerait des enzymes destructeurs dans le cytoplasme des kératinocytes. Le pH acide du corps muqueux expliquerait la localisation des "sunburn cells" à ce niveau, alors qu'au niveau de la couche basale, le pH étant neutre, l'action des enzymes lysosomiales serait inhibée.

- La deuxième hypothèse part de l'observation faite par certains auteurs qui, ayant trouvé des lysosomes intacts dans les "sunburn cells", ont pensé à une atteinte de l'A.D.N. par les U.V., ainsi qu'à une altération des systèmes de réparation de l'A.D.N. des cellules germinatives. D'où il résulte que des lésions nucléaires conduisent au "sunburn cells". Seules les cellules basales irradiées par les U.V. lors de la phase S seraient concernées.

- Une troisième hypothèse serait que dans certains kératinocytes, la fusion des lysosomes avec les mélanosomes les rendrait plus sensibles aux U.V. en subissant une lyse de ces phagolysosomes et en formant des "sunburn cells".

- Les mitoses sont bloquées pendant les 48 heures suivant une irradiation. En effet, dès les premières heures, on constate une inhibition de la synthèse de l'A.D.N. avec, pour conséquence, une inhibition de celle d'A.R.N. et de protéines.

L'activité de mitose reprend vers la 48ème heure, pour atteindre un pic d'activité vers la 72ème heure, le rythme redevenant normal au 5ème jour.

- Les modifications dermiques sont essentiellement vasculaires, les altérations les plus importantes siégeant au niveau du plexus vasculaire dermique superficiel.

On observe une vasodilatation des artérioles et des veinules débutant trente minutes après l'irradiation et augmentant progressivement jusqu'à la 24ème heure. Les cellules endothéliales sont turgescents, entraînant une occlusion partielle de la lumière vasculaire. De plus, il existe un oedème périveinulaire.

Ces lésions vasculaires sont beaucoup plus importantes au niveau du derme superficiel qu'à celui du derme moyen et profond, où elles restent discrètes.

Enfin, GILCHREST (25) a mis en évidence une dégranulation des mastocytes périvasculaires dans les premières heures suivant une irradiation.

- L'étude en immunofluorescence directe de l'érythème actinique met en évidence une fluorescence épidermique non spécifique au niveau des kératocytes altérés. Elle témoigne d'une réaction phototoxique et permet de supposer qu'aucun mécanisme immunologique ne joue un rôle direct dans la genèse de l'érythème actinique.

2.4.2.1.4. - *Biochimie de l'érythème actinique*

Malgré de nombreuses recherches, les mécanismes de l'érythème actinique restent soumis à plusieurs hypothèses.

Pour certains auteurs, il s'agirait d'un mécanisme d'action direct des rayonnements sur les vaisseaux dermiques, se traduisant par une vasodilatation.

Pour d'autres, le rayonnement solaire provoquerait la libération de médiateurs épidermiques qui diffusent alors vers les vaisseaux (le temps de diffusion expliquant l'effet retardé).

Partisans de l'action dermique et épidermique peuvent trouver, par l'importance aujourd'hui reconnue des prostaglandines dans la vasodilatation, un lien entre ces deux mécanismes d'action. En effet, les prostaglandines, dont on connaît la puissante action vasodilatatrice, ont été mises en évidence à la fois dans l'épiderme et au niveau des parois vasculaires.

La théorie de l'action directe met en avant l'action des U.V. sur les lysosomes de l'endothélium vasculaire, entraînant la libération de protéases.

GILCHREST (25) fait intervenir la libération de l'histamine par les mastocytes périveinulaires dans la phase précoce uniquement, puisque le taux d'histamine revient à la normale avant que l'érythème n'ait atteint son maximum. Ce rôle de l'histamine a été nié par d'autres auteurs, en évoquant notamment le fait que les anti-histaminiques ne modifient pas l'évolution d'un érythème actinique et que, d'autre part, seuls les U.V.A et le visible atteignent en grande quantité le derme ; or, ces radiations ne provoquent pas, dans des conditions normales, un érythème. En fait, ce sont les U.V.B qui sont érythématogènes or, ces radiations sont grandement absorbées par l'épiderme. Ce dernier point renforce les tenants de l'action indirecte par des médiateurs épidermiques.

La théorie de l'action indirecte a fait appel à de nombreux médiateurs responsables, tels que l'histamine, la sérotonine ou les kinines. Depuis les années 70, ce sont les prostaglandines qui sont mises en cause.

Les prostaglandines ont d'abord été mises en évidence dans le sperme - d'où leur nom - mais des recherches récentes ont prouvé leur ubiquité.

Elles sont synthétisées à partir de deux acides gras indispensables de la ration alimentaire : l'acide di-homo-gamma-linolénique et surtout l'acide arachidonique. Les phospholipides membranaires libèrent, sous l'action de la phospholipase A₂ qui est activée par les U.V., de l'acide arachidonique. Celui-ci va

pouvoir suivre deux voies métaboliques (figure 22) :

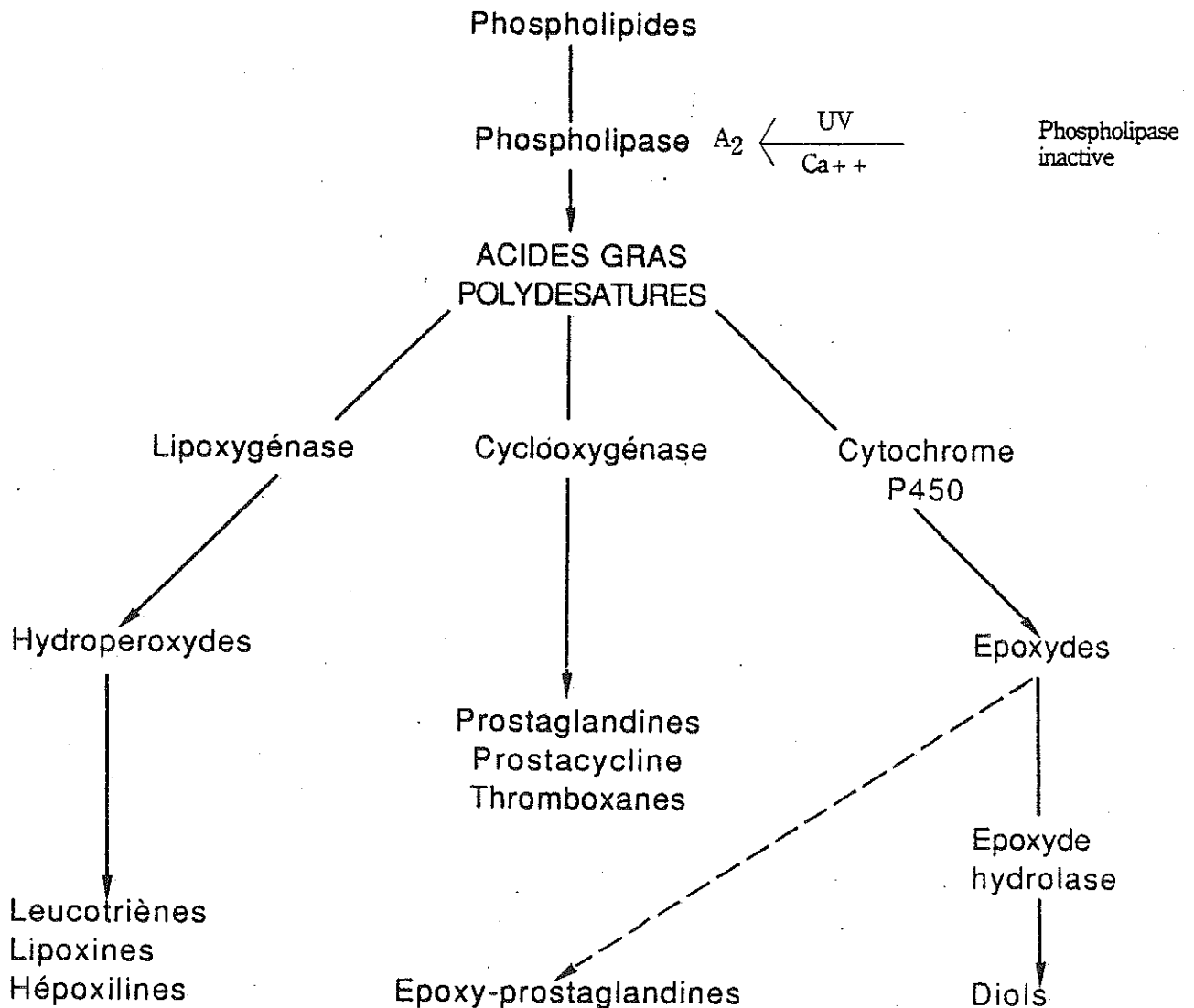


FIGURE 22 : Métabolisme de l'acide arachidonique (13).

- la voie de la lipoxygénase

Elle aboutit à des hydroperoxydes et aux leucotriènes, dont le rôle dans la réaction inflammatoire est démontré.

- la voie des cyclooxygénases

Où des composés intermédiaires, les endoperoxydes PGG₂ et PGH₂, sont très rapidement transformés en prostaglandines PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGI₂ (prostacycline) et thromboxane A₂. Les propriétés pro-inflammatoires des prostaglandines ont été établies par de nombreux auteurs.

La PGE₂ et la PGI₂ sont de puissants vasodilatateurs.

Les prostaglandines jouent un rôle effectif dans la survenue de l'érythème

aux U.V. ; ainsi, l'acide arachidonique, les PGE_2 , D_2 et F_2 voient leurs taux cutanés augmenter après une irradiation. Cette augmentation est nette dès la deuxième heure, atteint trois à quatre fois la valeur initiale en 24 heures, pour revenir à la normale en 48 heures, alors que l'érythème est encore intense.

Si l'on réalise la même irradiation après une administration préalable d'indométacine ou d'acide acétyl-salicylique (inhibiteurs de référence dans la synthèse des prostaglandines, par inhibition de la cyclooxygénase), l'acide arachidonique a toujours un taux élevé alors que les PGE_2 et F_2 restent stables, et que l'érythème aux U.V.B ne diminue que partiellement.

Les prostaglandines jouent un rôle prépondérant dans la médiation de l'érythème actinique, mais elles ne sont pas les seuls médiateurs responsables.

Par contre, les prostaglandines ne semblent pas ou peu intervenir dans l'érythème aux U.V.A, qui n'est pas modifié par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (indométacine, par exemple).

En résumé, on peut penser que les mécanismes de l'érythème actinique varient selon la longueur d'onde de la radiation reçue.

- S'il s'agit d'U.V.C, le mécanisme serait indirect puisqu'ils sont absorbés à 99% par l'épiderme, où ils provoquent la synthèse des prostaglandines.
- S'il s'agit d'U.V.A, le mécanisme serait direct sur les vaisseaux du derme.
- S'il s'agit d'U.V.B, le mécanisme impliquerait notamment les deux processus ci-dessus :
 - direct sur les vaisseaux, avec libération d'histamine donnant la phase précoce.
 - indirect, par les prostaglandines, sur la phase prolongée (48 heures).
 - indirect par les médiateurs, non connus pour l'instant, pour la phase tardive.

2.4.2.2. - La pigmentation retardée

Il s'agit bien évidemment du bronzage, tant apprécié de nos jours par les vacanciers.

Elle débute environ deux jours après l'exposition solaire et elle atteint son maximum vers le 20ème jour. Si l'organisme ne subit plus d'exposition, elle diminuera progressivement.

Elle réalise un hâle cuivré, provoqué par l'augmentation de la teneur cutanée en eumélanines. L'apparition, chez certains sujets roux, d'éphélides, correspond, elle, à la synthèse des phaeomélanines.

Comme nous l'avons vu précédemment, cette pigmentation mélanique induite, correspond à une réaction de la peau aux photons, réalisant un mécanisme photo-protecteur.

Ainsi, le bronzage estival multiplie la dose érythémateuse minimale (D.E.M.) par 10. La D.E.M. du sujet noir est de 15 à 60 fois celle de la D.E.M. du sujet blanc.

L'effet protecteur de la pigmentation mélanique est mis en évidence par la quantité de dimères de thymine relevée après une irradiation U.V. : celle-ci est deux fois plus petite chez la souris à peau pigmentée que chez la souris dépigmentée.

Tous les stades de la mélanogénèse sont stimulés :

- Augmentation du nombre de mélanocytes actifs par division cellulaire et stimulation des mélanocytes "quiescents".
- Activation de la tyrosinase et augmentation du nombre de mélanosomes.
- Hypertrophie des mélanocytes et multiplication de leurs dendrites pour le transfert des mélanosomes aux kératinocytes.

En observant le spectre d'action du bronzage et celui de l'érythème solaire, on s'aperçoit qu'ils sont superposables. Ainsi, l'effet pigmentogène est maximal pour les radiations comprises entre 280 et 320 nm, c'est à dire les U.V.B.

Le pouvoir pigmentaire diminue au-delà de 320 nm, pour disparaître vers 500 nm. Les U.V.A sont donc bien pigmentogènes, mais environ mille fois moins que les U.V.B.

2.4.2.3. - Hyperplasie épidermique et hyperkératinisation

Nous avons étudié ces phénomènes de l'augmentation de la couche cornée. Ce mécanisme est d'efficacité modérée mais elle n'est pas nulle, pouvant entraîner, dans les cas extrêmes (irradiations chez l'albinos) une multiplication de la D.E.M. par trois ou quatre.

2.4.2.4. - Effets sur le système immunitaire

Les ultra-violets provoquent d'importantes altérations au niveau du système immunitaire. Ils agissent notamment au niveau des lymphocytes. Ainsi a été mise en évidence une diminution très importante de la réponse aux allergènes intradermiques (DNCB) après irradiation aux U.V.B. Cette même irradiation provoque une diminution du nombre des lymphocytes T circulants, et de la réponse lymphoblastique à la phytohémagglutinine, ainsi que des altérations des marqueurs de surface (antigène Ia) des cellules de Langerhans.

Ces effets immunocytotoxiques semblent principalement être dus aux U.V.B. Ils sont dose-dépendants maximum pendant les douze premières heures suivant une irradiation et disparaissent en 72 heures.

Cette action sur le système immunitaire pourrait expliquer, au moins partiellement, la carcinogénèse cutanée.

2.4.3. - Les effets à long terme

Ces effets sont tous néfastes. Les U.V. ont des effets chroniques qui sont dose-dépendants et cumulatifs. Ils sont, bien évidemment la conséquence d'expositions solaires trop fréquentes, trop intensives ou trop prolongées et répétées.

Ils ne sont certainement pas suffisamment pris en compte par la population et une information du public plus importante - suivant l'information récente faite par un laboratoire français sur le mélanome malin - devra sans doute être envisagée.

Nous avons vu tous les mécanismes de protection, de régulation, de réparation mis en jeu au niveau cutané pour se protéger des U.V. de la lumière solaire mais, malgré cela, les U.V. vont créer progressivement un vieillissement cutané avec élastose solaire, kératoses pré-épithéliomateuses et épithéliomas cutanés (figure 23).

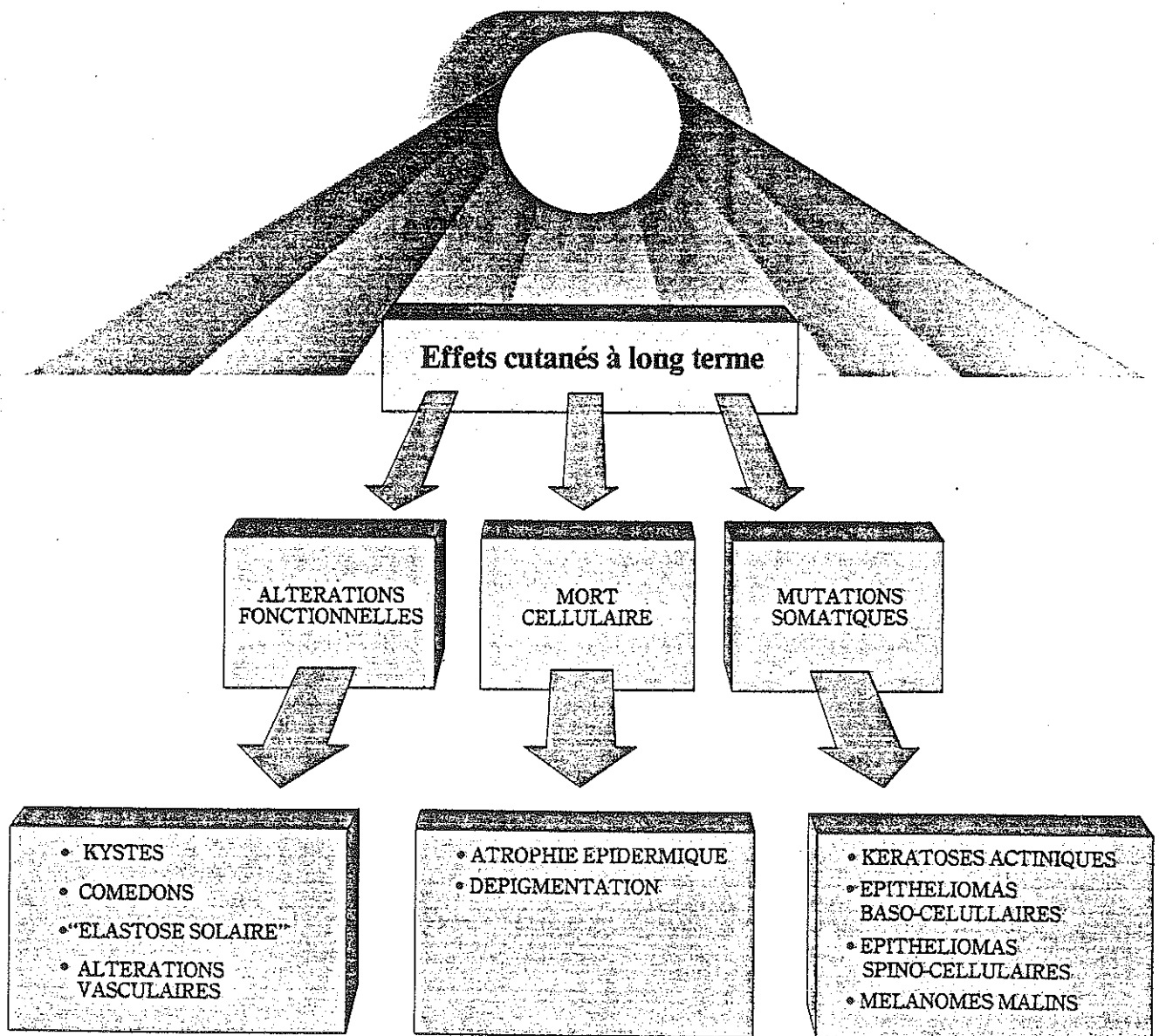


FIGURE 23 : Effets à long terme des radiations lumineuses sur la peau (31).

2.4.3.1. - La sénescence cutanée actinique

Elle est particulièrement remarquable sur la peau des régions exposées au soleil : visage, cou, décolleté, nuque, dos des mains.

Son apparition et son évolution dépendent de deux facteurs principaux :

- la dose de photons reçue : cela est mis en évidence par le fait qu'elle apparaît avec prédilection chez les personnes travaillant en plein air (cultivateurs, marins...) et chez les adeptes forcés du bronzage.
- la qualité des défenses naturelles, dont le plus important d'entre elles : la pigmentation. Le vieillissement cutané actinique apparaît avec d'autant plus de précocité que la peau est plus claire. Il est à noter que ce phénomène a des conséquences importantes concernant des populations qui ont dû migrer vers des pays plus ensoleillés que ceux de leur pays d'origine : ainsi, des événements géo-politiques récents ont mis en évidence la mauvaise adaptation des Juifs originaires d'Europe et de Russie au soleil d'Israël, dont on connaît l'intensité, au moins de réputation, alors que les Juifs et les arabes implantés depuis des générations ont vu leur système pigmentaire s'adapter à cette forte luminosité.

Le derme, lui, a perdu son élasticité et garde le pli. Chimiquement, la peau est sèche, très ridée, quadrillée par de multiples plis, parsemée de taches pigmentaires. Les plus courantes de ces taches sont les mélanoses séniles solaires ou lentigines : taches marron foncé, planes, qui persistent indéfiniment une fois formées, appelées populairement les "fleurs de cimetière". La peau est épaissie et prend une coloration jaunâtre avec pores élargis, ce qui la fait ressembler à la peau d'un citron.

Si la mode actuelle prône un bronzage foncé, il ne faut pas oublier que cette pigmentation, si séduisante à 20 ans, aboutira à 30 ans à une peau ressemblant à celle d'un sujet de 50 ans.

Du point de vue histologique, c'est surtout au niveau du derme que l'on trouve les principales atteintes : l'épiderme est aminci avec atrophie des annexes. Le tissu conjonctif du derme superficiel et moyen n'est plus constitué de fibres régulièrement disposées, mais d'un enchevêtrement de fibres pelotonnées, effilochées, formant des masses amorphes réalisant le tableau de l'élastose actinique.

L'élastose semble due à une action directe des photons sur les fibroblastes. Les dommages créés à l'A.D.N. des fibroblastes entraînent des erreurs dans le code génétique, d'où des erreurs dans la synthèse des protéines, donnant une élastine de mauvaise qualité.

Cette élastose actinique est surtout sous la dépendance des U.V.A et, éventuellement, des radiations visibles puisque ces radiations atteignent le derme, mais également des U.V.B qui atteignent le sommet des papilles dermiques.

Le rôle des infra-rouges, pénétrant profondément dans le derme et l'hypoderme, a été souligné par KLIGMAN, qui a mis en évidence un effet cumulatif des U.V. et des I.R.

2.4.3.2. - La photocarcinogénèse

Le rôle carcinogène des U.V. a été démontré par de nombreux travaux (48 - 10).

Les kératoses actiniques sont les conséquences des expositions solaires répétées et prolongées. Elles sont dues à l'effet cumulatif des U.V.B, qui entraîne une altération des kératinocytes.

Elles surviennent en général dans la deuxième moitié de la vie, bien que dans certaines régions comme l'Australie, elles puissent apparaître avant l'âge de 30 ans.

Elles sont plus fréquentes chez les hommes et chez les sujets travaillant dehors. Les lésions siègent exclusivement sur les zones exposées au soleil, au niveau d'une zone d'élastose solaire.

Ce sont, à l'origine, des taches rouge-brunâtre, discrètement kératosiques et souvent rugueuses, arrondies, de taille inférieure à 1 cm. Elles sont parfois entourées d'un halo érythémateux.

Elles constituent un état pré-cancéreux et il faut se méfier dès qu'elles bourgeonnent, se creusent ou s'arrachent en saignant.

Ces kératoses actiniques sont les états les plus fréquents des états pré-épithéliomateux cutanés. Ils peuvent donner un épithélioma baso- ou spino-cellulaire.

- Les épithéliomas basocellulaires

Ce sont de véritables cancers cutanés. Les lésions ont une croissance lente. Ce sont des papules ou nodules translucides ou perlés et brillants avec, fréquemment, au centre une ulcération souvent recouverte d'une croûte. Ces lésions roses ou rouges sont indurées et le plus souvent isolées, siégeant sur les zones exposées du visage (80 à 90% des cas). Le taux de guérison est de 95%.

- Les épithéliomas spinocellulaires

Ce sont aussi des tumeurs dérivant des kératinocytes, apparaissant après 55 ans. Les lésions ont un début insidieux, se faisant sur plusieurs mois. Ce sont des papules indurées, des plaques ou des nodules avec squames adhérentes. Elles sont érodées, croûteuses et ulcérées. L'invasion locale est plus fréquente que dans le cas de l'épithélioma basocellulaire, et il y a possibilité de métastases ganglionnaires et à distance. La survie globale après traitement est de l'ordre de 80%.

- Les mélanomes malins constituent la forme la plus redoutable et mortelle du cancer cutané. Ils représentent, en France, 5% des cancers cutanés et 1,2% de la totalité des cancers.

Autrefois réputés rares, on assiste à une augmentation des cas depuis quelques années dans les pays occidentaux : plus de 2.000 nouveaux cas en France par an (23.000 américains atteints chaque année, avec 5.600 décès aux U.S.A., en 1986). Le pronostic est toujours très grave : il représente 70% des décès par cancer cutané.

Ils se rencontrent de 20 à 70 ans mais touchent de plus en plus fréquemment des adultes jeunes. Ce sont souvent des individus à peau claire (la race caucasienne est quatre fois plus atteinte que la race noire), et ceux présentant de nombreuses taches de rousseur qui présentent un risque accru de développer un mélanome malin.

Parmi ces individus, ce sont ceux qui ont subi de multiples coups de soleil dans l'enfance qui ont le plus de risques.

On pense, en effet, que c'est l'exposition brutale, intense et intermittente au rayonnement solaire des parties du corps habituellement couvertes par le vêtement, qui favorise l'apparition du mélanome malin.

Le mélanome malin se développe à partir des mélanocytes. C'est une tumeur en général pigmentée, brune ou ivoire, qui apparaît parfois aux dépens d'un naevus ("grain de beauté"), mais le plus souvent sans lésion pré-existante.

Le mécanisme de l'action carcinogénétique de la lumière reste mal connu et fait appel à trois processus :

- Altération progressive des systèmes de réparation de l'A.D.N., laissant apparaître des mutations conduisant aux kératoses, puis aux épithéliomas.
- Libérations répétées d'enzymes nocives pour l'A.D.N. par les lysosomes des kératinocytes irradiés.
- Diminution de la réponse immunitaire de la peau régulièrement irradiée.

La photocarcinogénèse correspond surtout aux U.V.B (absorbés au maximum dans l'épiderme). Néanmoins, les U.V.A, et peut-être les infra-rouges peuvent avoir un effet additif. Il est admis qu'une augmentation de 5% de la quantité d'U.V.B, peut induire une élévation de 15% des cancers cutanés dans une population "susceptible".

D'après HURWITZ, un coup de soleil grave au cours des dix à vingt premières années de l'existence, multiplie probablement par deux le risque de mélanome malin (29).

CHAPITRE II



PHOTODERMATOSES

1 - CARACTÉRISTIQUES D'UNE PHOTODERMATOSE

Une photodermatose est une maladie cutanée où existe une sensibilité exagérée et anormale à la lumière. Il existe en fait une grande variété de photodermatoses dans lesquelles la photosensibilité peut n'être qu'un facteur déclenchant, comme dans le lupus érythémateux, un des signes de la maladie, comme la porphyrie cutanée, ou être à l'origine de la dermatose, comme dans la lucite polymorphe.

La photosensibilisation représente l'ensemble des phénomènes pathologiques liés à la rencontre, au niveau de la peau, d'une substance dotée de propriétés photosensibilisantes et d'une radiation de longueur d'onde efficace.

Cette définition écarte les réactions cutanées pathologiques, directement causées par le rayonnement solaire : sénescence cutanée et photocarcinogénèse.

Le diagnostic est avant tout clinique. La topographie et l'aspect de l'atteinte cutanée, les notions de prise de médicaments et d'exposition à la lumière, la chronologie de la réaction cutanée sont les principaux éléments permettant d'évoquer une photodermatose (32).

1.1. - TOPOGRAPHIE

Les photodermatoses se localisent en priorité sur les régions découvertes qui sont conditionnées par l'habillement. Ainsi, la nette limitation de l'éruption par les vêtements, constitue un bon critère, ce qui ne veut pas dire que toutes les régions exposées soient atteintes.

- Sur le visage : les lésions prédominent au front, aux pommettes et au nez, c'est à dire les zones les plus exposées, alors que sont relativement respectés la lisière du cuir chevelu, les orbites, la région sous-narinaire, le triangle mentonnier et les zones rétro-auriculaires, qui sont des zones naturellement moins éclairées.
- Sur le corps, le décolleté et le cou, la nuque, la face d'extension des avant-bras, et le dos des mains (le respect de la zone du bracelet-montre étant caractéristique), la face antérieure des jambes (chez la femme notamment) et le dos des pieds peuvent être atteints. Une inégalité d'exposition entraîne une asymétrie clinique, telle l'atteinte de l'avant-bras reposant sur la portière, lors d'un voyage en voiture.

L'éruption pourra s'étendre (mais toujours secondairement) aux zones couvertes, mais prédomine toujours sur les régions exposées.

1.2. - ASPECT ET ÉVOLUTION DE L'ÉRUPTION

Ils sont fonction de l'étiologie et du mécanisme.

1.2.1. Aspect monomorphe

Il est en faveur d'une réaction phototoxique. Ce "super coup de soleil" se traduit par une exagération de la réponse cutanée normale au soleil : érythème couleur lie de vin, plus ou moins oedémateux, parfois bulleux, s'accompagnant

d'une sensation de cuisson. Sa localisation est strictement limitée aux zones irradiées et imprégnées par le médicament photosensibilisant.

Ce "coup de soleil" est pathologique car il survient pour un temps d'exposition minime ou sous l'action d'un rayonnement habituellement non érythématogène (par exemple derrière une vitre). L'érythème disparaît en quelques jours à quelques semaines, avec une fine desquamation aboutissant à une pigmentation séquellaire.

Des sensations immédiates de brûlure ou de piquûre sont caractéristiques des photosensibilisations par certains agents chimiques, comme le coaltar ou la dé-méthylchlortétracycline.

La photo-onycholyse consiste en un décollement du bord distal de l'ongle, pouvant aller jusqu'à sa chute. Plusieurs agents chimiques ont été incriminés : tétracyclines, psoralènes, chlorpromazine, fluméquine...

La réaction phototoxique est une réaction photochimique. Elle peut survenir en principe chez tous les individus, à la double condition que la peau subisse une exposition solaire avec une dose suffisante d'un rayonnement de longueur d'onde définie, et qu'elle contienne en quantités suffisantes (concentrations relativement élevées) une substance chimique douée de pouvoir phototoxique, appelée chromophore.

La réaction phototoxique peut être oxygène-dépendante, réaction photo-dynamique où un état triplet excité réagit avec l'oxygène pour former un oxygène singulet activé, ou un anion superoxyde. Elle peut être également oxygène-indépendante, non photo-dynamique (mode d'action des psoralènes).

La réaction phototoxique est non immunologique et ne fait intervenir aucune prédisposition particulière. Elle menace tout sujet prenant ou appliquant des substances photosensibilisantes.

Histologiquement, les signes retrouvés sont identiques à ceux de l'érythème actinique : nécrose unicellulaire (sunburn cells) plus ou moins importante, pouvant intéresser tout l'épiderme.

1.2.2. - Aspect polymorphe

Il est en faveur d'une réaction immunologique : on parle de réaction photo-allergique.

La lésion élémentaire peut être urticarienne, papuleuse, vésiculeuse ou bulleuse. L'aspect dermique est le plus souvent eczématiforme : érythème oedémateux, vésiculeux, parfois bulleux. D'autres fois, l'aspect clinique est urticarien (plaques érythémato-oedémateuses), lichénien (petites papules violacées) ou lupique (plaques érythémateuses pouvant dessiner un masque en ailes de papillon).

Dans la réaction photo-allergique, l'éruption peut s'étendre aux zones couvertes et ne régresser que très lentement, après l'éviction de l'agent responsable. Ces éruptions peuvent persister des mois, voire des années, récidiver à chaque exposition solaire malgré la suppression de la substance photosensibilisante : c'est la photosensibilisation rémanente (persistant light reactor), très invalidante, pouvant entraîner le séjour en "chambre noire".

Cette réaction photo-allergique met en jeu le système immunitaire. L'agent sensibilisant ou l'un de ses métabolites joue le rôle d'un haptène quand il est

modifié par la lumière. Sa combinaison avec une protéine tissulaire le rend antigénique. Ce "photo-antigène" est capable d'informer les cellules immuno-compétentes. La réintroduction de la substance photosensibilisante, en présence de la longueur d'onde appropriée, met en route la réaction immunologique qui est, en l'occurrence, une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire, faisant intervenir les lymphocytes thymodépendants sécréteurs de lymphokines. Elle peut être également liée à une réaction immunologique de type I, faisant intervenir un anticorps sérique, comme les IgE dans certains types d'urticaire solaire.


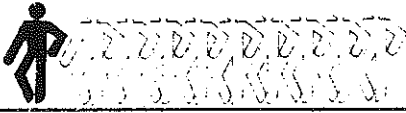












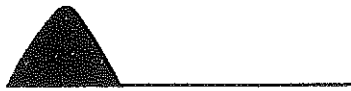

La réaction photo-allergique nécessite donc une sensibilisation préalable et ne survient que chez certains sujets prédisposés. Elle est indépendante de la dose à laquelle le produit responsable est administré, autorisant ainsi des concentrations faibles pour son développement.

Des phénomènes de photosensibilisation croisée entre substances immunologiquement apparentées sont possibles.

Du point de vue histologique, les signes trouvés sont ceux d'un eczéma. L'infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire dermique constitue la lésion fondamentale. Les lésions épidermiques (exocytose, spongiose) sont contingentes. L'exploration photobiologique va chercher à reproduire les lésions spontanées, soit avec la lumière seule (phototest), soit en présence de l'agent photosensibilisant présumé responsable (photo-patchtests).

On sépare donc les réactions de photosensibilité en deux catégories : réactions phototoxiques et réactions photo-allergiques, à partir des observations cliniques et histologiques (31) (*figure 26*).

Il s'agit en fait de modèles théoriques car, dans la pratique, de nombreux médicaments sont capables de réaliser ces deux types de réactions.

CRITERES	PHOTOTOXICITE	PHOTO-ALLERGIE
Fréquence		
Premier contact	+	-
Délai de sensibilisation		
Dose du photosensibilisant		
Spectre d'action		
Aspect clinique	monomorphe 	polymorphe 
Dissémination	zones découvertes 	extension aux zones couvertes 
Patchtest	○	○
Photo-patchtests		
Biopsie	lésions épidermiques ("sunburn cells")	infiltrat lympho-histiocytaire
Evolution		

*Réactions phototoxiques
et photo-allergiques*

FIGURE 26 : Caractéristiques des réactions phototoxiques et photo-allergiques.

2. - EXPLORATION PHOTOBIOLOGIQUE (31)

Elle est primordiale et permet souvent de confirmer le diagnostic, de préciser le type de réaction et d'identifier un éventuel agent photosensibilisant.

2.1. EQUIPEMENT PHOTOBIOLOGIQUE

Pour émettre des radiations ultra-violettes, on peut utiliser trois sortes de sources.

2.1.1. - Les lampes à incandescence

Elles sont peu utilisées car elles émettent essentiellement dans les infra-rouges. On utilise parfois des lampes halogènes à tungstène.

2.1.2. - Les lampes à décharge dans les gaz

Ce sont les plus utilisées. Dans une lampe contenant un gaz, des électrons provenant d'un courant électrique créé entre deux électrodes vont ioniser ou exciter les atomes du gaz. Ceux-ci reviennent ensuite à leur niveau énergétique initial en libérant une énergie émise sous forme de radiations électromagnétiques. La température et la pression du gaz déterminent les lignes spectrales de l'émission. Ainsi, les lampes à vapeur de mercure ou à vapeur de xénon émettent des ultra-violets A, B et C.

2.1.2.1. - Les lampes fluorescentes

Ce sont des lampes à vapeur de mercure à basse pression, dont l'intérieur de l'enveloppe est recouvert de phosphore. Le mercure émet des radiations à 254 nm, qui sont absorbées en partie par le phosphore de l'enveloppe de la lampe. Ce dernier émet un rayonnement de longueur d'onde plus grande (rayonnement de fluorescence). Certaines lampes de fluorescence émettent en U.V.B et U.V.A et sont utilisées en photochimiothérapie.

On distingue :

- les "fluorescent sunlamps", émettant de 270 à 380 nm, avec un pic à 313 nm (Westinghouse FS20T12 et Philips TL12).
- les "fluorescent U.V.A lamps", émettant de 315 à 400 nm, avec un pic à 360 nm.
- les "black-light lamps", émettant de 315 à 400 nm, avec un pic à 360 nm, mais où les lignes spectrales du mercure dans le visible (550 nm) ont été éliminées.

2.1.2.2. - Les lampes à arc de mercure

Le mercure à haute pression dans une enveloppe de quartz, émet essentiellement dans les U.V.A (pic à 365 nm). (Hot quartz Alpine lamp - lampe de Kromayer - lampe de Wood).

2.1.2.3. - Les lampes à arc de xénon à haute pression

Ce sont, à l'heure actuelle, les meilleurs simulateurs solaires, car elles fournissent un spectre continu de 240 à 11.000 nm, voisin de celui de la lumière du jour. On ajuste les deux spectres par l'addition à la lampe d'un filtre qui absorbe les rayonnements de longueur d'onde inférieure à 290 nm, et d'un autre filtre pour les infra-rouges. Elles émettent alors des U.V.B, des U.V.A et de la lumière visible, avec une puissance pouvant aller de 150 à 6.500 watts. Cette forte puissance permet d'obtenir l'effet biologique en quelques minutes, conformément à la loi de Bunsen-Roscoe.

2.1.3. - **Les rayonnements laser**

Deux lasers émettent dans le visible : le laser à argon ionisé (multiraies entre 487 et 544 nm) et le laser à rubis pulsé (raie à 694 nm), mais ils ne sont pas utilisés en photobiologie.

2.1.4. - **Standardisation du matériel**

Les photodermatologues français ont uniformisé leur matériel, permettant ainsi la réalisation d'études multicentriques.

- Le simulateur solaire est une lampe à vapeur de xénon haute pression, d'une puissance de 2.500 watts (lampe OSRAM).
- Les mesures sont faites par un dosimètre (U.V. Centra OSRAM) qui permet de mesurer séparément les U.V.A et les U.V.B émis par la source dont l'intensité s'exprime en mW/cm². Le calcul de la dose exprimée en mJ/cm² permet de ne plus tenir compte de la distance de la source.

$$\begin{array}{l} \text{Dose} \\ \text{(en mJ/cm}^2\text{)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{éclairage énergétique} \\ \text{(en mW/cm}^2\text{)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{temps d'exposition} \\ \text{(en secondes)} \end{array}$$

Des systèmes sélecteurs de longueur d'onde (filtres) sont souvent utilisés pour déterminer les longueurs d'onde efficaces, les effets biologiques n'étant pas dus à l'ensemble du spectre solaire. Plus précis dans la sélection des longueurs d'onde, le monochromateur permet de sélectionner des raies étroites, utilisées pour déterminer les spectres d'action.

2.2. - LE PHOTOTYPE

Les individus sont, nous l'avons vu, inégaux dans leur protection contre les effets du soleil. Le capital génétique détermine la pigmentation de la peau, ainsi que la protection vis-à-vis du rayonnement ultra-violet.

Chaque individu possède un phototype qui correspond à l'aptitude à l'érythème actinique (coup de soleil) et à la pigmentation (bronzage) (58).

Le phototype est classiquement, mais imparfaitement, associé à certains caractères phénotypiques tels que la carnation, la teinte des poils...

On distingue sept phototypes, qui sont regroupés dans le tableau ci-dessous (figure 27).

PHOTOTYPE	CHEVEUX	CARNATION	EPHELIDES	COUP DE SOLEIL	BRONZAGE
0	Blancs	Albinos	0	Constant + + +	0
I	Roux	Laitéuse	+ + +	Constant + +	0
II	Blonds	Claire	+ +	Constant +	Hâle léger
III A	Blonds	Claire	+	Fréquent	Hâle clair ou Hâle foncé
III B	Châtains	Mate	+		
IV	Bruns	Mate	0	Rare	Foncé
V (méditerranéen)	Bruns	Mate	0	Exceptionnel	Très foncé
VI (race noire)	Noirs	Noire	0	Absent	Noir

FIGURE 27 : Les différents phototypes (31)

On utilise également en photochimiothérapie, la classification des types de peau proposée par T.B. FITZPATRICK, qui est très voisine de celle ci-dessus.

Classification de FITZPATRICK :

- Type I : coup de soleil constant, jamais suivi de pigmentation
- Type II : coup de soleil constant, parfois suivi de pigmentation
- Type III : coup de soleil fréquent, avec pigmentation constante
- Type IV : absence totale de coup de soleil et pigmentation constante
- Type V : sujets modérément pigmentés (méditerranéens bruns, asiatiques, arabes)
- Type VI : race noire

2.3. - LE TEST DE SAIDMAN

Il consiste à administrer, à l'aide d'une source U.V. (simulateur solaire) sur la peau du sujet, des doses croissantes de rayonnement, selon une progression arithmétique ou géométrique, au moyen d'un sensitomètre à obturateur ou d'une fibre optique (65).

La lecture se fait entre la 18ème et la 24ème heure pour l'érythème, selon la classification ci-dessous. Pour la pigmentation immédiate, elle se fait immédiatement (temps 0) et dix minutes après l'irradiation. Pour l'érythème U.V.A, entre la 4ème et la 6ème heure après l'irradiation. Pour la pigmentation retardée, entre la 72ème heure et la 96ème heure après l'irradiation.

La codification est, pour chaque cas, du même type que celle de l'érythème.

Codification du test de Saidman :

- Absence de réaction _____ 0
- Réaction douteuse _____ ±
- Erythème à contours francs occupant toute la surface du cache ____ +
- Erythème violet-rouge _____ ++
- Erythème avec oedème perceptible _____ +++

Le test de Saidman permet de déterminer certaines constantes dont la valeur varie selon les sujets en fonction du phototype et de la source. On peut les classer en critères de photosensibilité et critères de photoprotection.

2.3.1. - Critères de photosensibilité

2.3.1.1. - La dose érythémateuse minimale (D.E.M.)

C'est la plus petite dose exprimée en mJ/cm² qui donne un érythème perceptible à contours nets, occupant toute la surface du cache à la 24ème heure. On utilise parfois la D.E.M.B. : il s'agit de la D.E.M. obtenue par irradiation en spectre total (U.V.B + U.V.A + visible), mais exprimée par une mesure en U.V.B (il ne s'agit pas d'une D.E.M. obtenue par une irradiation sélective en U.V.B).

L'étude statistique révèle que 97,5% des sujets normaux ont une D.E.M.B. supérieure à 28,5 mJ/cm², avec une moyenne à 63 mJ/cm² (31).

2.3.1.2. - La dose oedémateuse minimale (D.O.M.)

C'est la plus petite dose qui donne un érythème perceptible à la 24ème heure. elle est très variable d'un sujet normal à l'autre, en moyenne 270 mJ/cm².

Exprimée en D.O.M.B., elle peut être considérée comme pathologique pour une valeur inférieure à 100.

2.3.1.3. - Le gradient érythémateux ou érythémal (G.E.)

C'est le rapport D.O.M./D.E.M. Il varie de manière importante selon les individus, de 2 à 12, avec une moyenne de 4,5. On situe le seuil pathologique à 2 (et en-dessous).

JEANMOUGIN propose, à partir d'une expérience établie à partir de 50 sujets sains (témoins) et de 150 sujets ayant une photodermatose, les valeurs seuils ci-dessous (31).

Test de Saidman	Valeur minimale	Valeur moyenne	Valeur maximale	Valeur-seuil (X 2σ)	Valeur pathologique
D.E.M.B. +	25	63	243	28,5	<25 mJ/cm ²
D.E.M.B. ++	60	182	414	70	<50 mJ/cm ²
D.O.M.B. +++	100	270	584	118	<100 mJ/cm ²
G.E.	2	4,5	12	•	<2

La détermination du spectre d'action par la méthode de Saidman est trop longue en pratique courante. Une autre méthode est le rapport de la D.E.M. à 260 nm et 300 nm pour caractériser la réaction érythémale.

2.3.2. - Critère de photoprotection

Il existe une corrélation significative entre la D.E.M. et la pigmentation.

- La dose pigmentogène immédiate (D.P.I.)

C'est la plus petite dose qui donne une pigmentation brunâtre occupant toute la surface du cache, immédiatement après l'irradiation. Elle est très variable (10 à 30 mJ/cm²) mais en pratique, la présence ou l'absence de pigmentation immédiate est plus significative car le phénomène de Meirowski ne s'observe que chez les sujets de phototype foncé.

- La dose pigmentogène retardée (D.P.R.)

C'est la plus petite dose qui donne une pigmentation franche à la 96ème heure : elle est le reflet de la protection acquise.

2.3.3. - Variation de la D.E.M.

Elle varie essentiellement en fonction de la carnation, de l'aptitude à développer un coup de soleil et un bronzage. La couleur des cheveux et des yeux n'intervient que par leur corrélation avec la carnation. La D.E.M. est d'autant plus importante que le phototype est élevé.

Le sexe ne semble pas intervenir ; par contre, la D.E.M. diminue avec l'âge : la carnation devient plus claire par diminution du nombre de mélanocytes actifs.

La D.E.M. varie en fonction du site d'irradiation : elle est plus élevée sur les régions découvertes ; elle est, par exemple, de 60 mJ/cm² pour le dos, contre 150

sur la face d'extension des avant-bras.

Cette variation entre zones couvertes et zones découvertes est mise à profit pour déterminer le facteur de protection solaire (F.P.S.), qui correspond au rapport :

$$\text{D.E.M. région découverte} / \text{D.E.M. région couverte}$$

Le F.P.S. témoigne de la photoprotection secondaire à la pigmentation induite.

2.4. - LE PHOTOTEST

Il vise à reproduire les lésions cliniques avec la lumière seule et peut ainsi apporter des renseignements diagnostiques importants, essentiellement dans les photodermatoses idiopathiques (31) (figure 28).

	Nécessité diagnostique	Phototest		Résultat
		unique	itératif	
Photodermatoses exogènes	non	→ photo-patchtests		
Dermatose avec photosensibilité • lupus érythémateux • porphyries (P.C.T.)	? non	* *	** —	? + en U.V.A. (+ visible) dans 75 % (Ramsay)
Photodermatoses "idiopathiques" • lucite estivale bénigne (L.E.B.) • lucite polymorphe • actino-réticulose • photosensibilisations rémanentes • urticaire solaire • hydroa vacciniiforme • photodermatose printanière juvénile (Burckhardt)	oui + oui +++ oui ++ oui ++ oui +++ oui + non	* * *** *** *** * —	*** *** *** *** — ** —	— + + + + — —

FIGURE 28 : Intérêt du phototest.

- L'irradiation lumineuse intense peut être unique : c'est le phototest simple permettant immédiatement le diagnostic d'urticaire solaire.

- Le plus souvent l'irradiation doit être répétée pendant trois jours consécutifs sur le même site cutané : c'est le phototest itératif dont la lecture s'effectue après chaque irradiation, au 4ème et au 7ème jour.

Chez l'individu normal, la réponse sera une réaction phototoxique : érythème oedémateux s'estompant en 2 à 3 jours laissant une pigmentation résiduelle. Le phototest est alors dit négatif.

Dans certaines photodermatoses idiopathiques, le phototest est dit positif car il reproduit les lésions cliniques (papules, papulo-vésicules) ou qu'histologiquement, s'ajoute une réaction photo-immunologique dominée par un infiltrat lymphocytaire périvasculaire.

Le phototest itératif est beaucoup plus reproductible que le phototest simple.

Le phototest peut se pratiquer en lumière polychromatique ou en sélectionnant certaines longueurs d'ondes pour déterminer un spectre d'action approximatif.

2.5. - LE PHOTO-PATCHTEST

Il vise à reproduire les liaisons en présence de l'agent photosensibilisant et permet ainsi de confirmer une photosensibilisation exogène.

Il existe des batteries de tests standards composées de produits réputés photosensibilisants. A ces produits peuvent en être ajoutés d'autres, suspectés par l'interrogatoire.

Jeanmougin propose celle-ci (31) :

- Bithioniol 1%
- Tribromosalicylanilide 1%
- Tétrachlorosalicylanilide 0,1%
- Hexachlorophène 1%
- Trichlorocarbanilide 1%

- Paraphénylènediamine 1%
- Prométhazine 5%
- Chlorpromazine 1%
- Chlortétracycline 1%
- Oxytétracycline 1%

- Sulfanilamide 5%
- Griséofulvine 5%
- Quinine bisulfate 1,3%
- Quinidine sulfate 1%

Certains agents photoprotecteurs externes :

- Isobutyl para-aminobenzoate 5%
- 2-éthoxy-éthyl-para-méthoxycinnamate 5%
- 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone 3%

Certains allergènes végétaux :

- frullania (mousse de chêne)
- céleri
- chrysanthème
- géranium.

Ce type de batterie permet de préciser les poly-photosensibilisations (photo-allergies rémanentes).

La batterie de photo-patchtest est appliquée sur le dos en trois exemplaires et protégée de la lumière par la pose d'un écran opaque ou mieux, par l'utilisation de cupules métalliques («finn-chambers Epitest»).

Au bout de 24 heures, délai nécessaire pour obtenir une bonne combinaison de l'agent photosensibilisant aux protéines cutanées, une batterie est irradiée avec une dose d'U.V.A et de lumière visible adéquate (= 20 D.E.M.). La deuxième batterie est irradiée en lumière polychromatique (U.V.B + U.V.A + lumière visible), à dose infra-D.E.M. permettant de rechercher le pouvoir phototoxique du produit en U.V.B. Enfin, la troisième batterie n'est pas irradiée et constitue le témoin.

La lecture du test se fait à la 72ème heure, en comparant les tests irradiés et témoins. La codification utilisée est la suivante :

• Erythème	+
• Erythème + oedème	++
• Erythème + oedème + vésicules	+++
• Bulles	++++

On interprète les résultats de la manière suivante :

La positivité des trois tests indique, pour un produit, une sensibilisation de contact (eczéma de contact ou dermite caustique). L'aggravation nette des photo-patchtests par rapport au test épicutané témoin, indique une photosensibilisation ajoutée.

L'aspect clinique du test, complété éventuellement d'un examen histologique, permet de différencier les réponses phototoxiques (érythème) et photo-allergiques (vésicules).

Un phototest positif permet d'affirmer le rôle étiologique d'une substance appliquée sur la peau. Par contre, ce test est moins fiable pour déterminer le rôle photosensibilisant d'un produit pris par voie systémique.

2.6. - DÉTERMINATION DU SPECTRE D'ACTION

Son intérêt est de préciser la ou les longueurs d'onde responsables.

On peut faire, selon le même principe :

- des phototests monochromatiques utilisant seulement la lumière,
- des photo-patchtests monochromatiques utilisant la lumière, en présence de l'agent photosensibilisant.

De même, l'on peut faire des études plus ou moins précises :

- soit en utilisant des bandes de longueurs d'onde sélectionnées par des filtres appropriés,

- soit en utilisant successivement des raies lumineuses de longueurs d'onde déterminées à l'aide d'un monochromateur ; cette étude est plus précise mais également bien plus longue.

2.7. - DÉTERMINATION DU POUVOIR PHOTOSENSIBILISANT D'UNE SUBSTANCE

Cette détermination présente un intérêt épidémiologique et pratique évident, notamment lorsque cette substance est un médicament, afin de pouvoir avertir le patient des risques encourus et des précautions à utiliser lors du traitement.

Plusieurs méthodes sont utilisées en pratique car aucune n'est entièrement fiable.

2.7.1. - Méthodes physico-chimiques

Elles servent à mettre en évidence les propriétés photophysiques et photo-chimiques d'un chromophore. On utilise :

- la spectroscopie d'absorption pour évaluer la probabilité pour un produit d'absorber un rayonnement lumineux avec formation d'états singulets.
- la spectrofluorimétrie qui détermine quantitativement le rayonnement de fluorescence issu de la désactivation de l'état singulet.
- la spectroscopie par éclair laser qui permet de déterminer quantitativement l'état triplet d'une molécule et sa durée de vie.
- l'étude du rayonnement de phosphorescence permet d'étudier quantitativement l'énergie de l'état triplet.

Les molécules photosensibilisantes sont celles où l'état triplet a un haut rendement quantique de formation, un niveau énergétique élevé et une longue durée de vie.

2.7.2. - Méthodes biologiques in vitro

On utilise notamment :

- la photo-hémolyse
- la mesure de consommation d'oxygène par le bacillus subtilis
- la photosensibilisation de certaines bactéries, levures (candida albicans).

2.7.3. - Méthodes in vivo chez l'animal

On utilise le cobaye, la souris, le lapin, le mini-porc... auxquels sont administrés, par voie locale ou par voie systémique, les produits à étudier.

2.7.4. - Méthodes in vivo chez l'homme

- Les photo-patchtests permettent de préciser le pouvoir phototoxique d'un produit appliqué localement. On détermine la dose phototoxique minimale (D.P.M.) en fonction de la concentration en principe actif et de l'intensité de l'irradiation.

Ces photo-patchtests ne sont que peu précis pour étudier la potentialité photo-allergique des produits, et pour l'étude des médicaments administrés par voie interne.

- Les photo-intradermoréactions, réalisées par une irradiation 15 minutes après l'injection intradermique du produit, constituent une bonne approche des réactions phototoxiques.

3. - EXPLORATION HISTOLOGIQUE

3.1. - BIOPSIE DE L'ÉRUPTION

Elle a un intérêt diagnostique dans le lupus érythémateux, la porphyrie cutanée tardive, l'actino-réticulose.

Elle est couplée à une étude en immunofluorescence directe.

3.2. - BIOPSIE DES LÉSIONS EXPÉRIMENTALES

Elle permet de confirmer la positivité d'un phototest itératif ou d'un photo-patchtest.

L'étude histologique permet de distinguer les réactions phototoxiques des réactions photo-allergiques, mais celles-ci sont parfois associées.

4. - EXPLORATION BIOLOGIQUE

Elle est fonction de l'orientation clinique :

4.1. - EXAMENS COURANTS

N.F.S., V.S., électrophorèse des protides, recherche des anticorps antinucléaires en cas de suspicion de lupus érythémateux.

4.2. - EXAMENS PARTICULIERS

4.2.1. - Dosage des porphyrines

Il peut être fait dans les urines, les cellules ou les érythrocytes. On considère comme valeurs normales :

- Dans les urines :

- acide aminolévulinique: $\leq 38 \mu\text{mol/l}$
- porphobilinogène : $< 9 \mu\text{mol/l}$
- uroporphyrine : traces (nmol/l)
- coproporphyrine : $< 382 \text{ nmol}$

- Dans les selles (en nmol/g poids sec)

- uroporphyrine : traces
- coproporphyrine : $23,7 \pm 16,8$
- protoporphyrine : 48 ± 32

- Dans les érythrocytes

- coproporphyrine : $< 150 \text{ nmol/l}$
- protoporphyrine : $< 1240 \text{ nmol/l}$

4.2. - ETUDE DU MÉTABOLISME DU TRYPTOPHANE

Le tryptophane est un acide aminé essentiel dont 8% de la dose absorbée est dégradé en suivant la voie de la cynurénine qui aboutit à la vitamine PP ou amide nicotinique. Cette voie enzymatique fait intervenir de nombreuses réactions enzymatiques qui sont influencées par l'action de la thiamine ou vitamine B1, de la riboflavine ou vitamine B2, et du phosphate de pyridoxal ou vitamine B6 (5) (*figure 29*).

La cynuréninase est beaucoup plus sensible à un déficit en vitamine B6 que la cynurénine-transaminase ou que l'hydroxycynurénine-transaminase ce qui explique qu'une carence en vitamine B6 soit à l'origine d'un syndrome pellagroïde par carence en vitamine PP et que dans cette affection le test de charge en tryptophane entraîne une accumulation d'acides cynurénique et xanthurénique qui sont éliminés en grande quantité dans les urines.

Les mécanismes de la photosensibilisation apparaissent encore obscurs dans la pathologie du métabolisme du tryptophane. Néanmoins il a été démontré que les acides cynuréniques et la formylcynurénine sont de puissants agents photosensibilisants.

En pratique peuvent être réalisés :

- un test de charge en L-tryptophane avec étude dynamique de l'élimination urinaire de ses métabolites.
- un dosage des vitamines B1, B2, B6.
- un test de charge en vitamine B6 per os.

5. - CLASSIFICATION DES PHOTODERMATOSES

Plusieurs classifications des photodermatoses ont été proposées. Nous avons retenu celle établie par Jeanmougin (31), qui se présente ainsi :

5.1. - LES PHOTODERMATOSES PAR AGENTS PHOTOSENSIBILISANTS EXO-GÈNES

- photosensibilisations exogènes de contact (médicamenteuses, cosmétiques, végétales)
- photosensibilisations exogènes systémiques (médicaments).

5.2. - LES DERMATOSES AVEC PHOTOSENSIBILITÉ

- Dermatoses photo-aggravées
 - Lupus érythémateux (L.E.D., L.E.S.).
 - Herpès récurrent.
 - Etats poikilodermiques ou télangiectasiques congénitaux avec photosensibilité (syndrome de Bloom, de Cockayne, de Rothmund-Thomson).
 - Lichen plan actinique (granulome annulaire).
 - Porokératose actinique disséminée superficielle.
 - Acné rosacée.
 - Acné juvénile.
 - Dermatoses bulleuses.
 - Maladie de Darier.
 - Hématodermies.
- Dermatoses avec photosensibilité par déficience du système de protection
- * Anomalies de la formation ou de la distribution de la mélanine
 - Albinismes oculo-cutanés
 - Phénylcétonurie
 - Insuffisance anté-hypophysaire
 - Vitiligo
 - Piebaldisme

* Déficiences des systèmes de réparation de l'A.D.N.

- Xéroderma pigmentosum
- Syndrome de Cockayne.

• Dermatoses avec photosensibilité par anomalies métaboliques

* Porphyries cutanées

- Porphyrie cutanée tardive
- Porphyries mixtes
- Protoporphyrine érythropoïétique
- Porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther)
- Coproporphyrine érythropoïétique.

* Pellagre et érythèmes pellagroïdes

5.3. - LES PHOTODERMATOSES IDIOPATHIQUES

- Lucite estivale bénigne (L.E.B.)
- Lucites polymorphes (L.P.)
- Prurigo actinique
- Photosensibilisations persistantes : actino-réticulose, photosensibilisations rémanentes, eczéma photosensible
- urticaire solaire
- Hydroa vacciniiforme
- Photodermatose printanière juvénile
- Prurit solaire .

6. - **PHOTODERMATOSES PAR AGENTS PHOTOSENSIBILISANTS EXOGÈNES**

6.1. - GÉNÉRALITÉS

La photosensibilisation exogène est due à la rencontre de chromophores arrivant au niveau de la peau par voie percutanée (agents photosensibilisants de contact), ou par voie systémique (médicaments photosensibilisants) et de radiations lumineuses comprenant une ou plusieurs longueurs d'onde efficaces.

Il est reconnu par l'ensemble des auteurs que la fréquence des accidents de photosensibilisation exogène a augmenté ces dernières années, de manière importante. Ce phénomène inquiétant peut trouver son explication dans la conjoncture de trois facteurs.

- l'emploi de thérapeutiques locales d'usage courant, mais ayant un potentiel photosensibilisant important.
- l'incorporation de molécules photosensibilisantes dans certains produits cosmétiques.

- un engouement pour l'exposition solaire, très important parmi toutes les couches sociales.

Une photodermatose peut être provoquée par de nombreuses molécules exogènes selon les deux mécanismes déjà cités : la phototoxicité et la photo-allergie.

6.1.1. - La phototoxicité

Elle résulte de l'action de l'énergie lumineuse sur un chromophore accumulé au niveau cutané. Plusieurs mécanismes sont possibles.

- Le transfert de l'énergie électronique captée du photosensibilisant à un système chimique va créer une réaction photochimique, avec formation d'oxygène activé (oxygène singulet). Dans ce cas, les macromolécules situées à proximité du chromophore seront oxydées de manière très importante. Ce phénomène, appelé effet photodynamique, est le mode habituel de photosensibilisation provoquée par les colorants dont la forme réactive est l'état excité triplet, le goudron ou les porphyrines.
- La phototoxicité peut résulter, pour d'autres molécules, de la formation après l'irradiation, de liaisons covalentes entre le chromophore et une macromolécule comme l'A.D.N. C'est ce que l'on observe avec les psoralènes.

6.1.2. - La photo-allergie

Elle est, rappelons-le, indépendante de la quantité de chromophore présente au niveau cutané, ainsi que de celle de l'énergie absorbée. Le chromophore se comporte soit comme un haptène, soit agit en dénaturant une protéine et en la rendant antigénique. Cette réaction a été mise en évidence avec l'application locale de sulfanylamide, de salicylanilides, de chlorpromazine, et confirmée par photo-patchtest.

De nombreuses molécules ont été suspectées, puis incriminées dans les réactions de photosensibilisations exogènes, et nous les avons classées en fonction de leur structure chimique.

6.2. - AGENTS PHOTOSENSIBILISANTS DE CONTACT

6.2.1. - Les furocoumarines

Les furocoumarines sont définies par F. DALL'ACQUA (15), comme un groupe de composés, naturels et synthétiques, doués de propriétés photobiologiques et photothérapeutiques. Elles sont principalement synthétisées par les ombellifères, les légumineuses, les rutacées et les moracées (6) (*figures 29 bis et 29 ter*).

Family	Species	Molecules													
		Pso	5MOP	8MOH	5-8MOP	IMP	IIMP	OXP	OST	PHE	BER	HOXP	MAR	ANG	
Ombelliferae	<i>Heracleum lanatum</i>	X	X	X	X										
	<i>Heracleum sphondylium</i>		X	X	X	X									
	<i>Ammi majus</i>		X	X	X	X	X	X				X	X		
	<i>Pastinaca sativa</i>		X	X	X	X									
	<i>Pastinaca urens</i>		X	X	X	X				X					
	<i>Apium graveolens</i>		X	X	X	X				X					
	<i>Petroselinum crispum</i>	X	X	X	X	X	X	X							
	<i>Petroselinum sativum</i>			X	X	X									
	<i>Angelica archangelica</i>	X	X	X		X	X	X	X	X				X	
<i>Angelica sylvestris</i>			X		X	X	X	X	X		X	X			
Leguminosae	<i>Psoralea corylifolia</i>	X												X	
	<i>Psoralea plumosa</i>	X												X	
	<i>Psoralea cinerea</i>	X												X	
	<i>Psoralea lachnostachys</i>	X												X	
	<i>Psoralea martinii</i>	X												X	
	<i>Psoralea pustulata</i>	X												X	
	<i>Coronilla juncea</i>	X												X	
	<i>Coronilla glauca</i>	X												X	
Rutaceae	<i>Ruta pinnata</i>	X	X	X	X										
	<i>Ruta graveolens</i>	X	X	X				X							
	<i>Citrus bergamia</i>		X								X				
	<i>Citrus limonum</i>		X								X				
	<i>Citrus acida</i>		X		X										
	<i>Thamnosma montana</i>				X										
	<i>Fagara shinofolia</i>		X		X										
Moraceae	<i>Ficus carica</i>	X	X	X											
	<i>Ficus sycomorus</i>	X													
	<i>Ficus salicifolia</i>	X	X												

PSO : Psoralen IIMP : Imperatorin PHE : Phelloptarin ANG : Angelicin
 5MOP : Bergapten IIMP : IsoImperatorin BER : Bergaptonol
 8MOP : Xanthoxin OXP : Oxypeucedarin HOXP : Oxypeucedarin hydrate
 5-8MOP : Isotimpinellin OST : Ostuthol MAR : Marmesin

FIGURE 29bis : Principales furocoumarines identifiées dans des espèces végétales.

Family	Species	Organ	Concentration (ppm)
Leguminosae	Psoralea corylifolia	fruits	4.760
	Psoralea plumosa	fruits	5.500
	Psoralea cinerea	fruits	650
	Coronilla scorpioides	fruits	7.000
	Coronilla glauca	fruits	9.000
Ombelliferae	Ammi majus	fruits	10.000
	Angelica archangelica	fruits	12.000
	Heracleum lanatum	leaves	1000 à 2000
	Heracleum sphondylium	fruits	200
	Petroselinum crispum	fruits	50
	Pastinaca sativa	fruits	600 à 1900
	Apium graveolens	fruits	10
	Apium graveolens	whole plant	10 à 40
	Petroselinum sativum	whole plant	20 à 200
	Casimiroa edulis	fruits	2.170
	Daucus carocta	whole plant	0,06 à 0,13
Moraceae	Ficus carica	leaves	10.000
Rutaceae	Citrus bergamia	oil	4.000

FIGURE 29 ter : Concentration en furocoumarines dans des espèces végétales.

- le panais (*Pastinaca sativa*)
- le fenouil (*Foeniculum vulgare*)
- l'aneth (*Anethum graveolens*)
- le céleri (*Apium graveolens*)
- la fane de carotte (*Daucus carocta*)
- le persil (*Petroselinum sativum*)
- l'angélique officinale (*Angelica archangelica*)
- les berces (*Heracleum sphondylium*, *Heracleum mantegazzianum*, *Heracium giganteum*)
- l'ammi majus (*Ammi majus*)
- le cerfeuil sauvage (*Anthriscus sylvestris*)

Parmi les rutacées, on les trouve dans :

- la bergamote (*Citrus bergamia*)
- le citron (*Citrus limon*)
- le citron vert (*Citrus medica*)
- l'orange amère (*Citrus aurantium*)
- la rue commune (*Ruta graveolens*)
- la fraxinelle (*D. fraxinella*)
- le dictame blanc (*Dictamnus albus*)

Parmi les moracées, on les trouve dans la figue verte (*Ficus carica*), mais on les retrouve aussi présentes, çà et là, dans diverses plantes appartenant à d'autres familles botaniques, comme par exemple :

- le bouton d'or (*Ranunculus* spp.)
- la moutarde (*Brassica nigra*)
- l'aigremoine (*Agrimonia eupatoria*)
- les géraniums (*Pelargonium* spp.)
- l'anthémis (*Anthemis cotula*)
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- l'achillée millefeuille (*Achillea millefolium*)
- le liseron des champs (*Carvolvulus arvensis*)
- le chénopode (*Chenopodium*)

Les furocoumarines peuvent être de structure moléculaire linéaire, constituant le groupe des psoralènes (psoralène, 5-MOP, 8-MOP, T.M.P.), d'origine naturelle ou synthétique, ou de structure moléculaire angulaire (angélicine).

Elles ont la propriété de se fixer aux bases constitutives de l'A.D.N., soit sur un seul brin, réalisant une mono-addition, soit reliant les deux brins, réalisant un "cross link" ou pontage entre ces deux brins : c'est une bi-addition.

On classe selon ce mode d'action les furocoumarines en monofonctionnelles ou bifonctionnelles.

Nous reviendrons dans le chapitre suivant sur le mode d'action des psoralènes.

L'utilisation des plantes contenant des furocoumarines dans le traitement du vitiligo est très ancienne : elle est décrite dans les Atharva Veda hindous, 1.500 ans avant J.C. Ces textes sacrés indiens font ainsi allusion à l'utilisation d'une plante appelée aujourd'hui *psoralea corylifolia*. La prise par voie orale de la plante broyée était suivie d'une exposition au soleil : une photochimiothérapie déjà ! De même, on retrouve vers la même époque, des papyrus égyptiens (1.550 ans avant J.C. : époque pharaonique), portant des mentions similaires.

Les psoralènes ont été plus récemment (1947) remis à l'honneur dans le traitement du psoriasis et du vitiligo, en association avec une irradiation par les U.V.A. C'est la puvathérapie, pour laquelle furent d'abord employés le 8-méthoxypsoralène (8-MOP), puis le 5-méthoxypsoralène (5-MOP) (22).

Le spectre d'action des furocoumarines se situe essentiellement dans les U.V.A compris entre 320 et 400 nm.

Les furocoumarines provoquent une réaction phototoxique pure, entraînant des phytodermatoses et des pigmentations cutanées. On distingue :

6.2.1.1. - La dermatite des prés

Elle est caractérisée par des stries linéaires rouges, recouvertes de papules oedémateuses, de vésicules et de bulles.

Elle apparaît chez des individus qui, 24 ou 48 heures auparavant, se sont allongés à même le sol sur des prairies le corps mouillé (d'où l'apparition classique, constatée après un bain de rivière). Il semble que la sueur suffirait à permettre le développement de cette dermatose, sans bain.

La localisation de l'éruption aux points de contact de la peau nue avec les végétaux, et le dessin figuré des liaisons (calque des herbes ou des nervures de feuilles) sont bien caractéristiques de cette dermatose où l'on retrouve toujours les trois facteurs :

- peau mouillée
- exposition solaire
- végétaux contenant des psoralènes.

La dermite du "jardinier en herbe" se localise sur les faces antérieures du thorax et des bras. Les lésions papulo-vésiculeuses siègent sur la peau rendue humide par l'effort physique (sueur), au niveau des zones de projection des brins d'herbe coupés par les tondeuses à gazon ou autres ustensiles de jardinage.

6.2.1.2. - Les phytophotodermatoses professionnelles

Elles peuvent affecter les maraîchers, les jardiniers, les ouvriers chargés du tri ou du conditionnement de produits contenant des furocoumarines comme :

- le céleri : l'agent photosensibilisant n'est pas le végétal lui-même mais un champignon parasite, agent de la pourriture rose du céleri qui, lui, contient des furocoumarines.
- les figues : le jus des figues fraîches peut entraîner une pigmentation par photosensibilisation au niveau des mains lors de la cueillette ou au niveau des régions péribuccales lors de l'ingestion.
- l'angélique, utilisée largement en pâtisserie et confiserie.
- les fanes de carottes.

6.2.1.3. - La dermite pigmentaire en breloque

Elle résulte de l'application d'essence de bergamote (riche en 5-MOP) et d'une exposition solaire. En effet, la bergamote fut introduite par les arabes dans le bassin méditerranéen vers 1500 et sa culture se développa vers 1750, avec la réalisation de "l'acqua mirabilis", plus tard nommée Eau de Cologne, en l'honneur de la ville où elle fut produite pour la première fois. L'essence de bergamote est le principal ingrédient de l'eau de cologne et constitue un ingrédient majeur de la parfumerie moderne. Aussi la retrouve-t-on dans les eaux de cologne, des eaux de toilette, des lotions et serviettes rafraîchissantes, les lotions après-rasage, les déodorants...

Surtout localisées au cou, derrière les oreilles, au décolleté ou aux bras, ces taches brunes, irrégulières, sont très évocatrices de photosensibilisation, d'une part par l'anamnèse (application de produits parfumés), et d'autre part par leur disposition en coulées, en traînées. Elles sont souvent pigmentées d'emblée, et persistent pendant des mois ou des années.

L'aspect inesthétique de cette pigmentation impose de déconseiller l'emploi de produits parfumés en période d'exposition solaire.

6.2.2. - Les salicylanilides halogénés

Ce sont des substances aux propriétés antimicrobiennes et antifongiques, largement utilisées pour certains comme antiseptiques ou comme déodorisants dans de nombreuses formules de savons, liquides antiseptiques, shampooings, déodorants ou cosmétiques.

Depuis la découverte de l'effet photosensibilisant du tétra-chlorosalicylanilide en 1961, la plupart des salicylanilides halogénés ont été retirés du commerce (63). C'est le cas :

- du tétrachlorosalicylanilide (T₄CSA)
- du tribromosalicylanilide (T₃BS)
- du bithionol.

Aujourd'hui, certains dérivés sont encore commercialisés et parfois très utilisés. Ces dérivés sont reconnus comme n'étant qu'exceptionnellement photosensibilisants :

- le trichlorocarbanilide (T.C.C.) ou Tricarban

C'est un excellent bactéricide contenu dans des antiseptiques largement utilisés :

- CUTISAN® (talc, pommade)
- NOBACTER® (mousse, savon)
- SOLUBACTER® (liquide)
- SEPTIVON® (liquide)

Leur risque de photosensibilisation n'est pas mentionné au Vidal.

- le buclosamide dans JADIT®

Cet antifongique local vient d'être retiré du marché en 1991.

- l'hexachlorophène dans l'ACNÉSTROL® - BRASIVOL®

C'est un topique antiacnéique dont le risque de photosensibilisation n'est pas mentionné au Vidal.

Ils provoquent une réaction photo-allergique (très exceptionnellement phototoxique) pour laquelle la formation d'un radical libre sur le salicylanilide est controversée.

Leur spectre d'action se situe dans les U.V.A.

Le tableau clinique est celui d'un eczéma aigu des régions découvertes : les photo-patchtests sont positifs au produit considéré.

Les plus anciens dérivés (T₄CSA, T.B.S., bithionol) ont été responsables de plusieurs millions d'accidents, dont 1/4 étaient suivis par une photosensibilité rémanente.

6.2.3. - Les sulfamides locaux et dérivés

Il s'agit surtout de la sulfanilamide. C'est ce produit qui a permis à EPSTEIN, en 1939, de décrire les concepts de photo-allergie et de phototoxicité.

- La sulfanilamide est retrouvée dans plusieurs spécialités commercialisées :

EXOSEPTOLIX® (poudre)
 PULVI-BACTÉRAMIDE® (poudre)
 RHINAMIDE® (gouttes nasales)
 KIDARGOL® (liquide)

- La sulfacétamide est de structure très proche de la précédente. Elle est contenue dans :

ANTÉBOR® (liquide)
 ANTÉBOR B6® (liquide)
 OVULES SÉDOHÉMOSTATIQUES SULFAMIDES DU DR JOUVE®
 VITASEPTINE® (collyre)

- La sulfadiadiazine (FLAMMAZINE®) et la sulfapyridine (POMMADE LELONG®) ont été également incriminées.

Leur spectre d'action se situe surtout dans les U.V.B (290-320 nm), avec extension possible dans les U.V.A.

- Les éclaircisseurs optiques (Blankopores)

Ils ont une structure chimique voisine de celle des sulfamides. Ce sont des substances fluorescentes, utilisées comme agents blanchissants dans les poudres à laver. Le rayonnement de fluorescence qu'ils émettent donne au linge un blanc qui apparaît plus éclatant.

Leur photosensibilité potentielle ne semble pas entraîner d'accidents cutanés, mais cela reste controversé (26).

- L'acide para-aminobenzoïque (P.A.B.A.) et ses esters

Ces produits sont utilisés comme photoprotecteurs externes. Ils peuvent être à l'origine d'une photosensibilisation sur laquelle nous aurons à revenir lors de l'étude des filtres solaires.

6.2.4. - Les phénothiazines et dérivés

- La prométhazine : PHÉNERGAN® (crème)

Ce produit est toujours largement utilisé, et notamment en été contre les piqûres de moustiques. Il peut être à l'origine d'un eczéma de contact (assez fréquent) et parfois d'une photosensibilisation (photo-allergie + phototoxicité). Le spectre d'action est situé dans les U.V.A.

- La chlorpromazine (LARGACTIL®)

n'est pas utilisée localement mais a été mise en cause dans des cas de photosensibilisation chez des infirmières manipulant des ampoules injectables de LARGACTIL®, avec risque de photo-allergie rémanente.

- Les colorants thiazidiques (violets, bleus, verts), comme le BLEU DE MÉTHYLÈNE® ou le BLEU DE TOLVIDINE® ont été incriminés dans des réactions de photosensibilisation de type phototoxique. Leur spectre d'action se situe dans la lumière visible.

6.2.5. - Les colorants

Il s'agit surtout des colorants xanthéniques : fluorescéine et éosine, mais également du rose bengale. On les retrouve :

- pour l'éosine : EOSINE DEMEL®
 EOSINE GIFRER®
 EOSINE GILBERT®
- pour la fluorescéine : préparations officinales courantes
 collyre à la fluorescéine

De plus, tous ces produits sont utilisés par certains fabricants de maquillage, pour réaliser des vernis à ongles et des rouges à lèvres.

Ils peuvent être à l'origine de réactions de type phototoxique, dont le spectre d'action se situe dans la lumière visible.

6.2.6. - Goudrons et dérivés

Les produits photosensibilisants sont l'acridine, l'anthracène, le benzopyrène, le naphthalène, le phénanthrène.

En dehors de leur utilisation industrielle par les travaux publics, ils sont utilisés en thérapeutique, et notamment le goudron de houille ou Coaltar est toujours très utilisé dans le traitement du psoriasis ainsi que dans de nombreux traitements anti-pelliculaires du cuir chevelu.

- parmi les spécialités :

CARBO-DOME® (crème)
ALPHOSYL® (crème)
CARBO-CORT® (crème)
COALTAR SAPONINE LE BEUF® (émulsion)
LACCODERME - GOUDRON DE HOUILLE® (pommade)
PSOCORTÈNE® (pommade)

- parmi les shampooings anti-pelliculaires :

DUCRAY S-COALTAR®
DUCRAY COALGEL®

NEUTROGÉNA T. GEL®
 POLYTAR®
 POLYTAR PLUS®
 FONCITAR® ...

Ils entraînent une réaction phototoxique avec un spectre d'action dans les U.V.A, et peuvent être à l'origine de photosensibilisations rémanentes.

6.2.7. - Les filtres solaires

Ils ne sont, heureusement, qu'exceptionnellement photosensibilisants mais, lorsque cela se produit, ces allergies vont se présenter sous forme d'un eczéma des régions découvertes, ce qui peut facilement être interprété comme une aggravation de la photodermatose pour laquelle ils sont utilisés.

Les filtres solaires reconnus comme potentiellement photo-allergisants sont :

- les benzophénones, et notamment l'oxybenzone (37) qui semble de plus en plus impliquée.
- les cinnamates ne sont que très rarement impliqués (52).

Si ces produits sont malgré tout peu allergisants, il est important de noter que leur utilisation tend à se généraliser dans des crèmes dont le but premier n'est pas photoprotecteur : crèmes de jour, crèmes "anti-âge", crèmes anti-rides...

- l'acide para-aminobenzoïque (P.A.B.A.) ou ses esters, le monoglycéryl P.A.B.A., l'isoamylidiméthyl P.A.B.A. et l'octyldiméthyl P.A.B.A. sont très souvent incriminés (66). Très peu utilisés en Europe, ils le sont beaucoup plus outre-atlantique (42). Il faut, par ailleurs, connaître la possibilité de réactions croisées entre le monoglycéryl P.A.B.A. et la benzocaïne (19) (éthyl-amino-benzoate) (8) qui, elle, est utilisée dans des spécialités dermatologiques :

NESTOSYL® (pommade et liquide)
 POMMADE MIDY®
 POMMADE ANTIHÉMORROÏDAIRE CASSENNE®
 SÉDORRHOÏDE® (pommade)

Les U.V.A sont les radiations responsables des photo-allergies de contact constatées avec ces produits (P.A.B.A., cinnamates et oxybenzone).

6.2.8. - Les anti-acnéiques locaux

La trétinoïne et le peroxyde de benzoyle sont deux produits largement utilisés dans les traitements locaux de l'acné car ils donnent d'excellents résultats. Ils peuvent induire des réactions phototoxiques avec un spectre d'action situé dans les U.V.B pour la trétinoïne, et dans les U.V.A et les U.V.B pour le peroxyde de benzoyle.

Rappelons les produits en contenant dans leur formule :

- pour le peroxyde de benzoyle :

BENZAGEL®
 CUTACNYL®
 ECLARAN®
 EFFACNÉ®
 PANNOGEL®
 PANOXYL®
 UVACNYL®

- pour la trétinoïne :

ABEREL®
 ANTIBIO-ABEREL®
 EFFEDERM®
 LOCACID®
 RÉTACNYL®
 RÉTIN-A®
 TRÉTINOÏNE KEFRANE®

De plus, ces produits sont encore fréquemment prescrits dans des préparations magistrales.

6.2.9. - Autres substances photosensibilisantes

Elles ne sont que rarement photosensibilisantes.

- La quinine

Elle est exceptionnellement à l'origine de photo-allergie de contact, chez les ouvriers manipulant ce produit (28).

- La quinoxidine

Employée comme additif de l'alimentation du bétail, elle a entraîné, dans certains cas très rares, une photo-allergie rémanente chez les fermiers.

- Les coumarines et dérivés

Ils sont présents dans de nombreuses plantes et huiles essentielles (comme le Baume du Pérou), et présents dans de nombreux cosmétiques, savons, parfums et produits solaires.

Certains dérivés sont de puissants photo-allergisants, comme la 6-méthylcoumarine, la 4-méthyl-7-éthoxycoumarine et la 7-méthoxycoumarine, dont le spectre d'action est surtout situé dans les U.V.B (300 à 600 nm) (36).

Il est à noter que les coumarines ont une photoréactivité beaucoup plus faible que les furocoumarines dont nous avons parlé précédemment, et notamment ne provoquent que très rarement des réactions phototoxiques.

- Les frullania

Ce sont des bryophytes de la classe des hépatiques. Parmi les onze espèces du genre *Frullania*, deux seulement sont connues en France. Ce sont :

- *Frullania dilatata*
- *Frullania tamarisci*

Ils se développent en forêt, sur l'écorce des feuillus tels que le chêne ou le hêtre, parfois sur des rochers, donnant un aspect de gazon brun cuivré ou noirâtre.

Le complexe allergisant est à la fois très puissant et très stable, il peut persister sur les bois coupés de longue date, utilisés pour le bois de chauffage, volatil, diffusant facilement à partir des bois façonnés ou des sciures. On a pu déterminer chimiquement sa nature : il s'agit de lactones sesquiterpéniques possédant une fonction méthylène exocyclique. Il existe en fait plusieurs composés, de nature chimique voisine, ayant ces propriétés photosensibilisantes. La plus importante est la frullanoside.

Cette photosensibilisation est retrouvée chez les professionnels du bois (bûcherons, menuisiers, charpentiers, employés de fabriques de pâte à papier, cultivateurs), mais peut aussi survenir chez tout à chacun lors d'une récolte de bois de chauffage, d'une promenade en forêt. Elle réalise un eczéma des régions découvertes, nettement aggravé par l'exposition solaire. Une évolution sévère est possible : érythodermie, photosensibilisation rémanente, vascularite avec complexes immunes.

- L'artichaut et les primevères sont responsables de dermites de contact, et parfois de photo-allergies.

- Les huiles essentielles de lavande, cèdre, vanille, santal, peuvent être phototoxiques et laisser une hyperpigmentation résiduelle (spectre d'action entre 290 et 380 nm).

- Parmi les produits ayant été très rarement mis en cause, on peut encore citer :

les résines époxy

le formaldéhyde

le musc ambrette utilisé en parfumerie

les pommades aux tétracyclines : elles sont moins utilisées aujourd'hui, mais deux produits sont encore commercialisés. Ils sont à base d'oxytétracyclines ; il s'agit de la PRIMYXINE® et de la TERRAMYCINE® en pommades.

- Le 5-fluoro-uracile, commercialisé sous le nom d'EFUDIX®.

Les figures 30 et 30bis récapitulent les principaux agents photosensibilisants de contact (31).

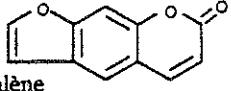
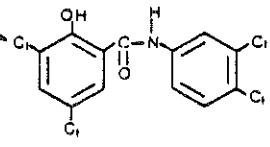
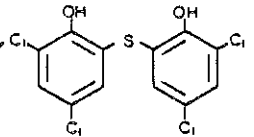
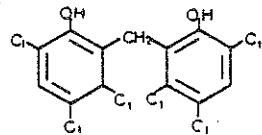

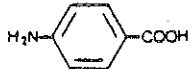
AGENTS PHOTO-SENSIBILISANTS DE CONTACT	MOLECULE PHOTOSENSIBILISANTE	SOURCES ET UTILISATION	PHOTO-SENSIBILISATION			SPECTRE D'ACTION		
			Phototoxique	Photoallergique	Pigmentation	280 U.V.B	320 U.V.A	400 VISIBLE 800
FUROCOUMARINES	PSORALENE  - 5 méthoxypsoralène - 8 méthoxypsoralène - 4, 5', 8 triméthylpsoralène	<ul style="list-style-type: none"> Plantes Parfums Photochimiothérapie 	+	0	+			
SALICYLANILIDES HALOGENES ET DERIVES	<ul style="list-style-type: none"> T₄CSA T₃CSA T₄BSA T₃BSA  DBSA Bithionol  Buclosamide Hexachlorophène  T.C.C. 	Antiseptiques Antifongiques Déodorants	+	+				
SULFONAMIDES ET DERIVES	<ul style="list-style-type: none"> Sulfanilamide  P.A.B.A.  Blanchisseurs optiques 	Antimicrobien Filtre solaire Agents éclaircissants	+	+				

FIGURE 30 : Principaux agents photosensibilisants de contact.

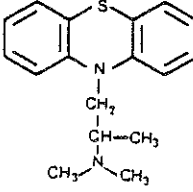




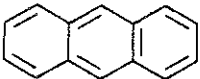






AGENTS PHOTO-SENSIBILISANTS DE CONTACT	MOLECULE PHOTOSENSIBILISANTE	SOURCES ET UTILISATION	PHOTO-SENSIBILISATION			SPECTRE D'ACTION					
			Phototoxique	Photoallergique	Pigmentation	280 U.V.B	320 U.V.A	400 800 VISIBLE			
PHENOTHIAZINES	<ul style="list-style-type: none"> Prométhazine  	Antihistaminique Neuroleptique Insecticide	+	+							
	<ul style="list-style-type: none"> Chlorpromazine  							+			
	<ul style="list-style-type: none"> Colorants thiazidiques 										
TEINTURES ET COLORANTS	<ul style="list-style-type: none"> Colorants xanthéniques (Fluorescéine, Eosine) Acridine Rose Bengale Anthraquinone Paraphénylènediamine 	Antiseptique Test hépatique Teinture capillaire	+		+						
	<ul style="list-style-type: none"> Anthracène  Méthylantracène Phénanthrène Benzopyrène 	Traitement du psoriasis Industrie	+								
	DIVERS	<ul style="list-style-type: none"> Cinnamates, Benzophénones Trétinoïne Peroxyde de Benzoyle Quinine Quinoxaline 	Filtre solaire Anti-acnéique Anti-acnéique Anti-paludéen Alimentation du bétail	+	+						
<ul style="list-style-type: none"> Dérivés de coumarine 		Parfums, cosmétiques		+							
<ul style="list-style-type: none"> Frullania 		Milieu forestier		+							
				+	+						
				+	+						

FIGURE 30bis : Principaux agents photosensibilisants de contact.

6.3. - AGENTS PHOTOSENSIBILISANTS PAR VOIE SYSTÉMIQUE

Ils sont très nombreux, mais la fréquence des photosensibilisations pour ces différents produits est mal connue.

Quatre familles thérapeutiques arrivent parmi les produits les plus souvent cités ; ce sont :

- les psoralènes
- les tétracyclines
- les sulfamides
- les phénothiazines.

6.3.1. - Les psoralènes

Par voie orale, ils sont utilisés en photochimiothérapie. Les plus actifs, photobiologiquement sont, par ordre croissant (*figure 31*) :

- le 8-méthoxypsoralène (8-MOP) - MÉLADININE® cpr
- le 5-méthoxypsoralène (5-MOP) - PSORADERM® cpr
- le triméthylpsoralène

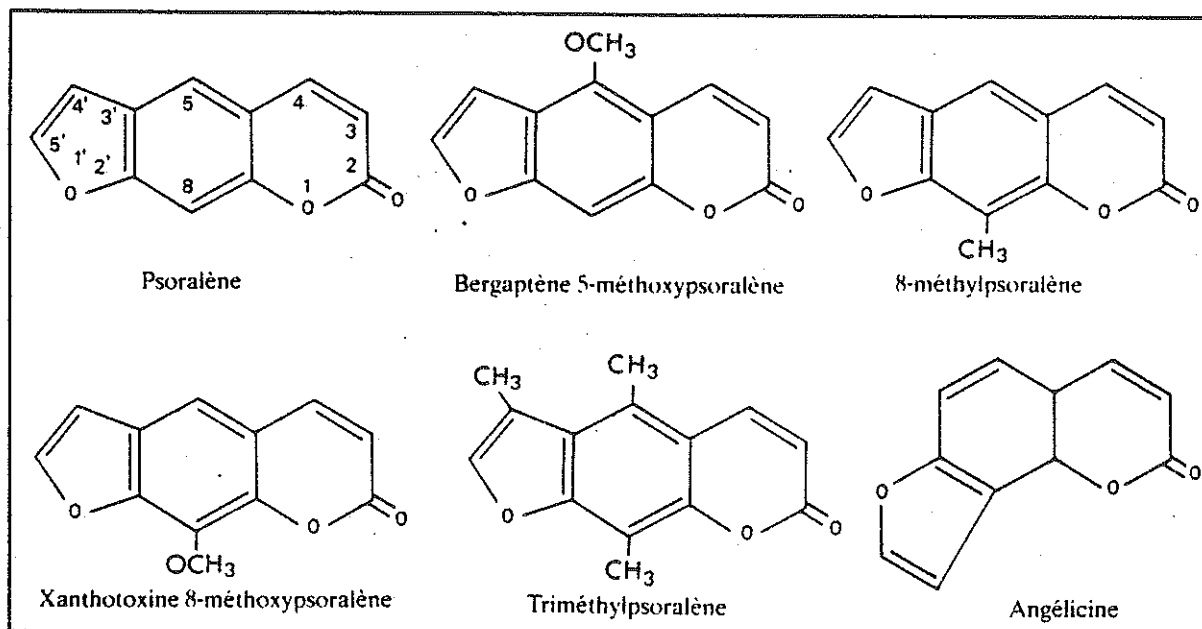


FIGURE 31 : Les différents psoralènes.

L'acronyme P.U.V.A désigne la méthode utilisant la photosensibilisation du psoralène activé par les U.V.A.

Les modifications cutanées, tant cliniques qu'histologiques, après P.U.V.A sont quantitativement comparables à celles secondaires de l'érythème actinique.

L'érythème après P.U.V.A apparaît plus tardivement, débutant une heure après l'exposition, avec un pic d'intensité entre la 36ème et la 72ème heure. Il se prolonge plus longtemps (de 7 à 10 jours) que l'érythème du "coup de soleil" classique. La courbe dose-réponse est plus raide pour la P.U.V.A que pour les U.V.B, si bien qu'une légère modification de dose peut entraîner une sévère phototoxicité. La brûlure à la P.U.V.A réalise un érythème violacé, oedémateux, parfois bulleux, très douloureux. Elle peut être suivie d'un prurit, parfois sévère, pendant quelques semaines.

- La pigmentation induite par la P.U.V.A est plus intense et persiste plus longtemps que le bronzage naturel.

- Les effets photobiologiques des psoralènes s'expliquent en grande partie par leur photoréactivité avec l'A.D.N. des cellules épidermiques et dermiques que sont les kératinocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales.

Les psoralènes s'intercalent dans l'A.D.N. en formation en créant un complexe moléculaire. Puis, l'irradiation par les photons U.V.A entraîne la conjugaison du psoralène avec une molécule de thymine, réalisant une cyclo-addition en C₄ (figures 32 et 33).

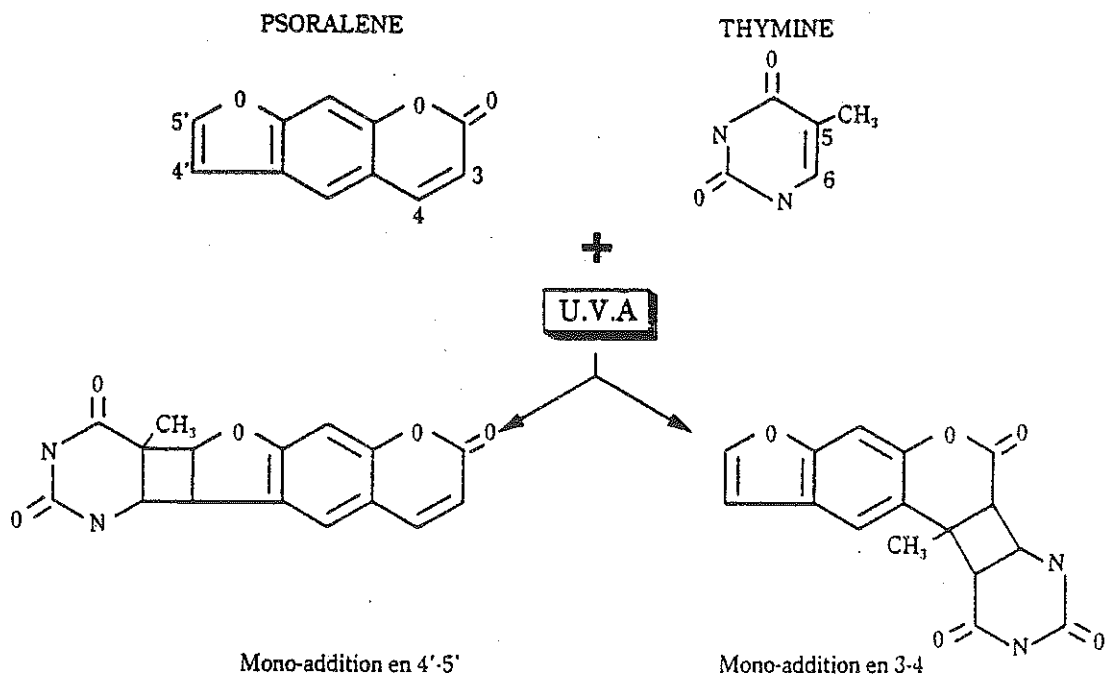


FIGURE 32 : Mono-addition en 4'-5' et en 3-4.

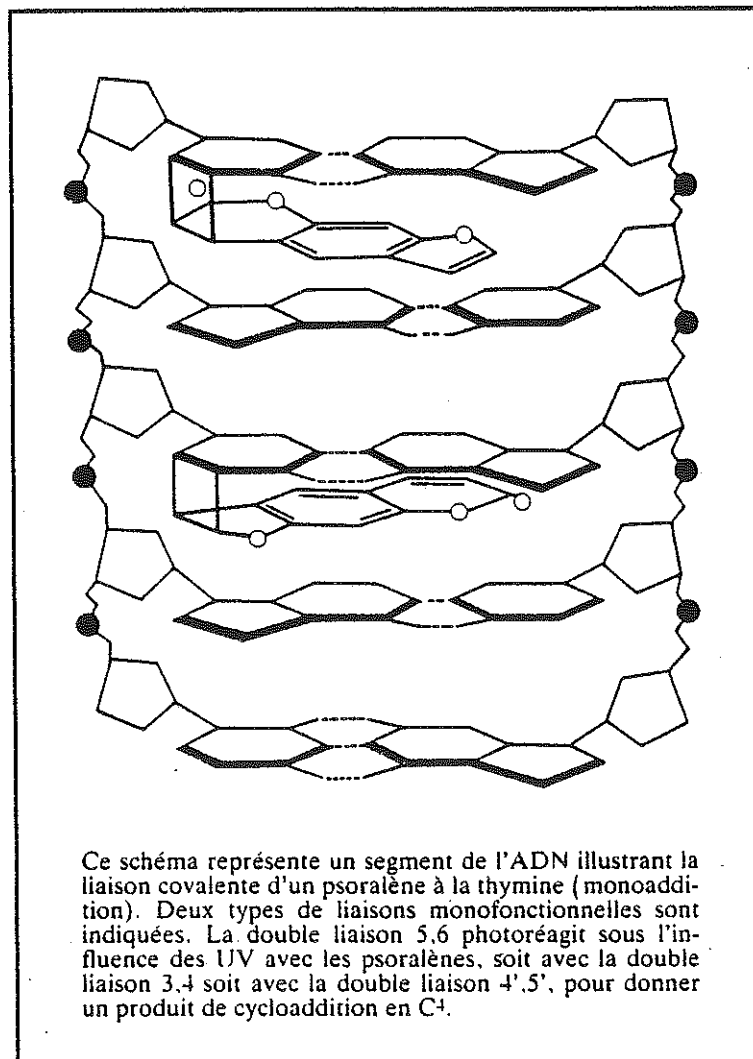


FIGURE 33 : Action du psoralène au niveau de la molécule d'A.D.N.

La double liaison en 5-6 de la thymine se lie par des liaisons covalentes avec la double liaison en 3-4 ou en 4'-5' de la molécule de psoralène, pour former une mono-addition monofonctionnelle.

La photoréaction des deux doubles-liaisons (3-4 et 4'-5') du psoralène avec deux molécules de thymine opposées sur la double hélice de l'A.D.N. va entraîner la formation d'un pontage (ou cross-link) entre les deux acides nucléiques. Il s'agit alors d'une mono-addition bifonctionnelle.

Les psoralènes se liant à l'A.D.N. par une mono-addition bifonctionnelle (8-MOP, 5-MOP, TMP) sont ceux dont l'activité photosensibilisante est la plus élevée. L'effet mutagène des psoralènes est surtout lié au caractère bifonctionnel de la photo-addition.

Les psoralènes se liant à l'A.D.N. par une mono-addition monofonctionnelle ont une activité photosensibilisante plus faible, mais également un pouvoir mutagène beaucoup moins important. Ils font l'objet de nombreuses recherches : on empêche la 2ème réaction d'addition, donc le pontage, en greffant des radicaux substitutifs sur l'un des deux sites réactifs (3-4 ou 4'-5'). Le plus étudié est le 3-carbéthoxypsoralène.

Sont à l'étude de nombreux dérivés tels que le pyridopsoralène, les benzopsoralènes et les tétrahydrobenzopsoralènes.

Ils ouvrent une voie de recherche intéressante pour la photochimiothérapie de demain (figure 34).

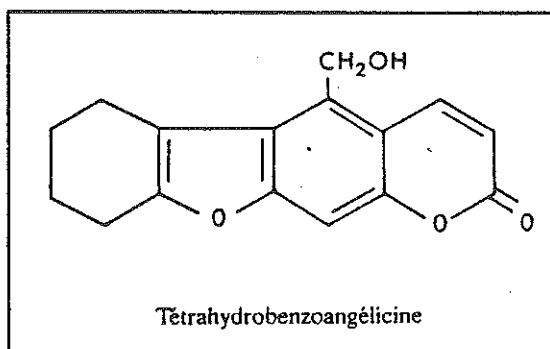
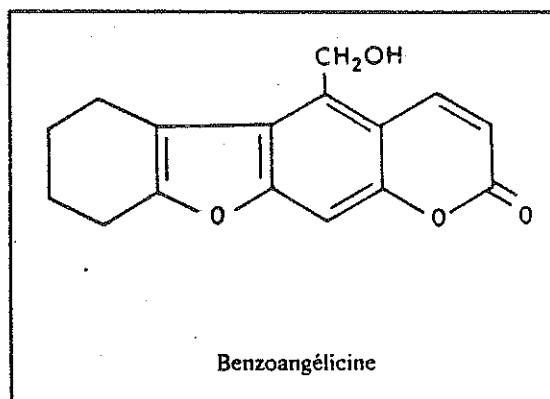
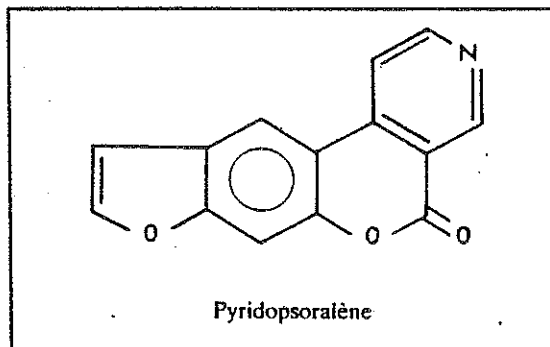
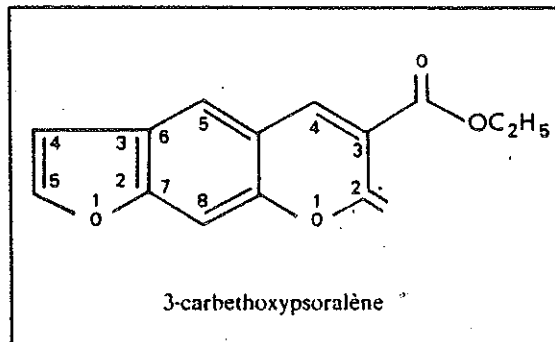


FIGURE 34 : Les nouveaux psoralènes.

En résumé, les effets mutagènes, donc carcinogènes, sont proportionnels d'une part au caractère bifonctionnel du psoralène et, d'autre part, à la dose d'U.V.A reçue (figure 35).

COMPOUND	DNA PHOTOBINDINGS CAPACITY	DNA CROSS-LINKS FORMATION	SINGLET O ₂ GENERATION (RELATIVE Ps=1)	ERYTHEMA FORMATION	PIGMENTOGENIC EFFECT
LINEAR FUROCOUMARINS					
Psoralen	++++	++++	1.00	++++(+)	++++
5-methoxypsoralen	++++	+++(+)	0.05	+++	++++
8-methoxypsoralen	++++	++++	0.13	++++	+++
3-carbethoxypsoralen	+++	0	3.40	Delayed (++++)	0
Xanthyletines (pyranocoumarins)	+++	+++	n.d.	+++	n.d.
LINEAR FUROCHROMONES					
Visnagin	++	n.d.	n.d.	(+)	++
Khellin	++	n.d.	n.d.	0	++(+)
ANGULAR FUROCOUMARINS					
Angelicin	++	0	0.26	(+)	+(+)
6-methyl angelicin	+++	0	n.d.	0	+++
4,5' dimethyl-angelicin	++	0	0.24	0	0
4,4' dimethyl-angelicin	++	0	0.41	0	0
4,4',6 trimethyl-angelicin	+++	0	0.23	0	+++
7-methylpyridopsoralen	++	0	0.15	0	+++
Tetrahydrobenzo 4,6 dimethyl-angelicin	++	+++	n.d.	n.d.	n.d.
Seselin (pyrano coumarin)	++	0	n.d.	+(+)	0

FIGURE 35 : Activités photobiologiques des différentes furocoumarines (24).
(n.d. : non déterminé).

Enfin, les psoralènes peuvent se conjuguer à l'A.D.N. et former des liaisons covalentes avec différentes protéines. Les psoralènes réalisent donc une réaction phototoxique, doublée d'une augmentation de la pigmentation.

6.3.2. - Les tétracyclines

La molécule la plus photosensibilisante était la déméthylchlortétracycline ou déméclocycline (LEDERMYCINE®), qui n'est plus commercialisée en officine, pour laquelle la fréquence des accidents de photosensibilisation augmentait selon la dose absorbée, passant de 0% pour 300 mg/j à 15% pour 600 mg/j.

D'autres tétracyclines ont été mises en cause dans des réactions de phototoxicité. Il s'agit de :

- la chlortétracycline (plus commercialisée en officine).
- la doxycycline : DOXY-100®, DOXYCLINE PLANTIER®, DOXYGRAM®, GRANUDOXY®, MONOCLINE®, SPANOR®, TOLEXINE®, VIBRAMYCINE®.
- la minocycline : MYNOCINE® (cpr, amp. inject.) - MESTACYNE® (cpr)
- l'oxytétracycline : TÉTRANASE® (cpr), TERRAMYCINÉ SOLU-RETARD® (amp.), TERRAMYCINE® (cpr).

Les autres tétracyclines ne sont qu'exceptionnellement photosensibilisantes.

La réaction est phototoxique ; son spectre se situe surtout dans les U.V.B (290 à 320 nm) mais peut s'étendre aux U.V.A (jusqu'à 420 nm pour la déméthylchlortétracycline).

Les manifestations cliniques sont variées, les éruptions phototoxiques étant les plus fréquentes, avec érythème aigu des régions découvertes, laissant fréquemment une pigmentation résiduelle.

Une photosensibilité rémanente peut persister dans certains cas, même avec arrêt du médicament pendant plusieurs mois. D'autres manifestations sont moins courantes :

- les éruptions "lupus like"
- les éruptions "porphyrie like", généralement longues à guérir
- les éruptions lichenoïdes, régressant en huit jours
- la photo-onycholyse (33). Elle apparaît trois à six semaines après le début du traitement et débute sur le bord distal d'un ou de plusieurs ongles des mains (parfois des pieds chez les personnes marchant pieds nus en vacances). La portion d'ongle décollé est blanchâtre, en demi-lune. Cette onycholyse peut s'étendre et aboutir à la chute de l'ongle. L'arrêt de la tétracycline en cause permet une repousse de l'ongle de manière normale en quelques mois.

Cette photo-onycholyse peut être isolée ou accompagnée d'une éruption phototoxique.

D'autre part, les tétracyclines peuvent être à l'origine de chromonychies se traduisant par une coloration jaune ou brune de la lame unguéale.

Ces incidents font que la prescription de tétracyclines pendant l'été (lors de traitement au long cours comme dans l'acné), doit être évitée lorsque cela est possible. Si la prescription est inévitable, il est préférable de conseiller d'associer une protection solaire efficace et d'éviter les cyclines les plus photosensibilisantes, en préférant par exemple, la tétracycline-base qui n'est qu'exceptionnellement photosensibilisante.

6.3.3. - Les sulfamides

Les premières observations ont été faites par EPSTEIN en 1937 avec la sulfanilamide, qui n'est plus commercialisée que sous forme locale. Ce sulfamide antibactérien est l'un des plus puissants de sa classe. De nombreux autres sulfamides ont été incriminés, que ce soient des sulfamides antibactériens, diurétiques ou hypoglycémifiants.

• Les sulfamides antibactériens

- Sulfacétamide (OVULES SÉDO-HÉMOSTATIQUES DU DR JOUVE®)
- Sulfadiazine (ADIAZINE® - ANTRIMA®)
- Sulfaguanidine (LITOXOL® - GANIDAN®)

Les autres antibactériens ne seraient pas photosensibilisants.

- Les sulfamides hypoglycémisants mis en cause :

- Tolbutamide (DOLIPOL® - GLUCOSULFA®)
- Chlorpropamide (DIABINÈSE® - DIABIPHAGE®)

- Les sulfamides diurétiques

Parmi les produits les plus souvent incriminés, on trouve :

- Le furosémide (LASILIX® - LOGIRÈNE® - FUROSÉMIX®)
- L'hydrochlorothiazide (ESIDREX® - ESIMIL® - CAPTÉA® - CO-RÉNITEC® - ECAZIDE® - MODUCREN® - MODURÉTIC® - PRESTOLE® - PRINZIDE® - ZESTURÉTIC®)

Le spectre d'action se situe dans les U.V.B (290 à 320 nm), avec parfois une extension possible dans les U.V.A.

Le tableau clinique est celui d'une réaction photo-allergique :

- eczéma aigu des régions découvertes qui régressera en huit jours après l'arrêt du sulfamide
- éruption lichenoïde ou purpurique, fréquemment avec les sulfamides diurétiques (chlorothiazide, hydrochlorothiazide)
- quelques cas d'éruptions bulleuses ont été notifiés avec le furosémide.

6.3.4. - Les phénothiazines

Les propriétés photosensibilisantes des phénothiazines furent notées dès 1940. Toutefois, ces effets ne prirent réellement de l'ampleur que lors de la mise sur le marché de la prométhazine, et surtout de la chlorpromazine, qui provoqua de nombreux cas de dermatoses dans les établissements psychiatriques, au point que certains auteurs ont parlé, à l'époque, "d'épidémies" de dermatoses.

Toutes les phénothiazines peuvent être considérées comme des photosensibilisants potentiels.

Le noyau phénothiazine est formé de deux cycles benzéniques réunis par un atome de soufre. La nature de la chaîne latérale substituée permet de distinguer trois groupes :

- la chaîne diéthylaminopropyl : c'est le groupe le plus important, comprenant :
 - la chlorpromazine (LARGACTIL®)
 - la prométhazine (PHÉNERGAN®), utilisée en association dans de nombreuses spécialités à visées antitussives ou sédatives : ALGOTROPYL® - BEXOL® - DOLSOM® - FLUISÉDAL-PROMÉTHAZINE® - GÉLOSÉDINE® - PAXÉLADINE NOCTÉE® - RHINATHIOL-PROMÉTHAZINE® - TIEUCALY® - TRANSMER® - TUSSISSÉDAL®.
 - l'alimémazine (THÉRALÈNE® - THÉRALÈNE PECTORAL®).

- la chaîne pipéridine
- la thioridazine (MELLERIL®)
- la chaîne pipérazine
- la perphénazine (TRILIFAN®)
- la prochlorpérazine (TÉMENTIL®)
- la thiopropérazine (MAJEPTIL®)

Les phénothiazines sont toujours très utilisées comme neuroleptiques, tranquillisants, antihistaminiques...

La photosensibilisation se traduit par trois aspects cliniques :

- La photodermatose allergique

Elle est indépendante de la dose ingérée et se manifeste par des lésions érythémato-oedémateuses et suintantes des régions découvertes, pouvant déborder sur les zones protégées du rayonnement. L'évolution vers une photo-allergie rémanente est possible.

Le spectre d'action se situe dans les U.V.B (les phénothiazines ayant un maximum d'absorption à 310 nm), et dans les U.V.A (320 à 400 nm). Une extension au spectre visible a été rapportée pour les photosensibilisations persistantes.

- La photodermatose phototoxique

Elle nécessite, pour apparaître, de fortes doses de phénothiazines, supérieures à 300 mg/j. Elle se traduit par des placards érythémato-bulleux ("super coup de soleil") laissant une pigmentation résiduelle tenace.

Le spectre d'action comprend les U.V.B (310 nm) et les U.V.A (bandes à 340 et 370 nm).

- La mélanodermie des phénothiazines

Elle nécessite des traitements intensifs (800 à 2.000 mg/j) et prolongés (au moins un an) pour apparaître avec la chlorpromazine.

Les zones découvertes vont, en été, prendre une teinte brune qui, en quelques mois, devient gris-bleuté, sur le visage, le cou et les mains. Au bout de quelques années elle vire au violet.

Elle peut persister après l'arrêt du traitement et s'accompagne parfois de dépôts pigmentés cornéens, rétiniens sur le cristallin (cataracte), ou au niveau hépatique.

Le spectre d'action se situe dans les U.V.A ($\lambda > 320$ nm).

6.3.5. - L'acide nalidixique et les quinolones

C'est un anti-infectieux du groupe des quinolones, commercialisé sous le nom de NÉGRAM®, utilisé dans les infections urinaires.

Il peut déclencher une réaction de type phototoxique de manière assez rare. Elle se traduit par une éruption érythémato-bulleuse du dos des mains et des avant-bras et surtout du dos des pieds et des jambes, respectant le visage. Elle est déclenchée par une exposition solaire intense et disparaît en 3 à 6 semaines, en cas d'éviction totale du soleil.

Le spectre d'action est situé dans les U.V.A (320 nm).

Les autres quinolones (Fluméquine, acide pipémidique...), également très utilisées, peuvent être responsables d'incidents identiques, de manière très exceptionnelle cependant.

- fluméquine (APURONE®)
- acide pipémidique (PIPRAM®)
- norfloxacin (NOROXINE 400®)
- péfloxacin (PÉFLACINE®)
- acide oxolinique (CIFLOX®) non signalé au Vidal
- rosoxacin (ERACINE®) non signalé au Vidal
- ofloxacin (OFLOCET®).

6.3.6. - Les antidépresseurs tricycliques

Trois dérivés imipraminiques ont été incriminés :

- la protriptyline (plus commercialisée)
- l'amitriptyline (ELAVIL® - LAROXYL® - LIMBITROL®)
- la nortriptyline (MOTIVAL®).

Ils peuvent entraîner une réaction phototoxique dont le spectre d'action se situe dans les U.V.B (290 à 320 nm).

6.3.7. - Médicaments rarement photosensibilisants

- l'amodiarone (CORBIONAX® - CORDARONE® - RYTHMARONE®)

La photosensibilité est inconstante ; elle apparaît au bout de deux mois à deux ans de traitement et disparaît en quatre mois après l'arrêt. Elle se traduit par un érythème des régions découvertes. Dans quelques cas, se produit une pigmentation gris-bleuté (pseudo-argyrie).

- la griséofulvine (FULCINE FORTE® - GRISÉFULINE®)

Elle est exceptionnelle mais cet antifongique peut induire des poussées chez les malades atteints de porphyrie cutanée ou de lupus érythémateux.

- la quinidine

Les cas de photosensibilisation sont rares et s'observent surtout pour les formes à longue durée d'action, quatre mois en moyenne, après le début du traitement.

L'éruption disparaît après l'arrêt du traitement. C'est un mécanisme de photo-allergie dont le spectre d'action est surtout dans les U.V.A.

- les antimitotiques

Ils peuvent être à l'origine d'une réaction phototoxique se traduisant par un "super coup de soleil" des régions découvertes, après exposition solaire quelques heures après la chimiothérapie. Les produits les plus souvent mis en cause sont :

- l'actinomycine D
- la bléomycine
- la dacarbazine (DÉTICÈNE®)
- le fluorouracile
- la vinblastine (VELBE®)
- le méthothrexate

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.)

Ils sont exceptionnellement incriminés. Quelques notifications ont été faites pour :

- la phénylbutazone (BUTAZOLIDINE-MÉGAZONE®)
- l'indométacine (INDOCID®)
- le piroxicam (FELDENE®)

6.3.8. - **Les photosensibilisants occasionnels**

- l'amantadine (MANTADIX®)
- la carbamazépine (TÉGRÉTOL®)
- le chlordiazépoxyde (LIBRIUM®)
- les cyclamates (édulcorants de synthèse)
- la cyproheptadine (PÉRIACTINE®)
- le dimenhydrinate (DRAMAMINE®)
- la désipramine (PERTOFRAN® - psychotrope)
- l'éthionamide (TRÉCATOR® - antituberculeux)
- l'halopéridol (HALDOL® - VESADOL®)
- l'imipramine (TOFRANIL®)
- l'isoniazide (RIMIFON®).

Les agents photosensibilisants constituent donc une longue liste qui doit inciter à la pharmacovigilance et rendre prudente la prescription et la délivrance de ces produits en période estivale. Les traitements doivent être suspendus en cas "d'allergie solaire" ou de "super coup de soleil".

Le tableau ci-après reproduit les principaux agents photosensibilisants par voie systémique (31) (figures 36 et 36bis).

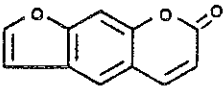
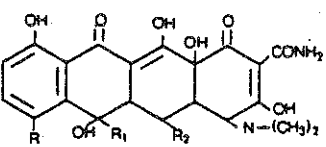
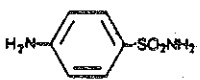
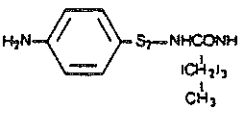
AGENTS PHOTO-SENSIBILISANTS PAR VOIE SYSTEMIQUE	MOLECULE PHOTSENSIBILISANTE	SOURCES ET UTILISATION	PHOTO-SENSIBILISATION			SPECTRE D'ACTION		
			Phototoxique	Photoallergique	Pigmentation	280 U.V.B	320 U.V.A	400 800 VISIBLE
PSORALENES 	<ul style="list-style-type: none"> • 8 MOP • 5 MOP • TMP 	Photo-chimiothérapie	+		+			
TETRACYCLINES 	<ul style="list-style-type: none"> • Déméclocycline • Chlortétracycline • Doxycycline • Minocycline 	Antibiotiques	+		+			
SULFONAMIDES 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfanilamide • Sulfacétamide • Sulfadiazine • Sulfaguanidine • Sulfapyridine 	Antimicrobiens	+	+				
SULFONYLUREES 	<ul style="list-style-type: none"> • Tolbutamide • Chlorpropamide 	Hypoglycémiant oraux				+		

FIGURE 36 : Principaux agents photosensibilisants par voie systémique.

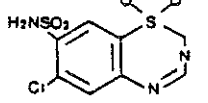
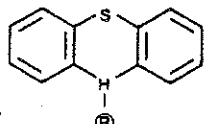
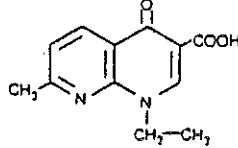
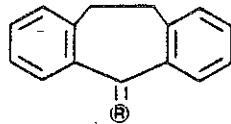
AGENTS PHOTO-SENSIBILISANTS PAR VOIE SYSTEMIQUE	MOLECULE PHOTOSENSIBILISANTE	SOURCES ET UTILISATION	PHOTO-SENSIBILISATION			SPECTRE D'ACTION			
			Phototoxique	Photoallergique	Pigmentation	280	320	400	800
						U.V.B	U.V.A	VISIBLE	
THIAZIDES ET SULFAMIDES DIURETIQUES	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorothiazide  <ul style="list-style-type: none"> • Hydrochlorothiazide • Furosemide 	Diurétiques	+	+					
PHENOTHIAZINES	 <ul style="list-style-type: none"> • Chlorpromazine • Prométhazine • Thioridazine 	Neuroleptiques Tranquillisants Anti-histaminiques Insecticides	+	+	+				
ACIDE NALIDIXIQUE		Antiseptique urinaire	+						
ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES	 <ul style="list-style-type: none"> • Protriptyline • Amitriptyline • Nortriptyline 	Antidépresseurs	+						
DIVERS	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarone • Griséofulvine • Quinidine • Méthotrexate • Dacarbazine • Fluorouracile • Vinblastine 	Antiangoreux Antifongique Anti-arythmique Antimitotique Antimitotique Antimitotique Antimitotique	+		+				

FIGURE 36bis : Principaux agents photosensibilisants par voie systémique.

7. - DERMATOSES AVEC PHOTOSENSIBILITÉ

7.1. - DERMATOSES PHOTO-AGGRAVÉES

Il peut s'agir soit d'une affection cutanée où la lumière n'a qu'un rôle déclenchant ou aggravant, soit d'une dermatose où la photosensibilité constitue l'un des signes de la maladie.

Les maladies regroupées dans ce chapitre se manifestent également sans l'influence de la lumière. Celle-ci intervient le plus souvent comme un stimulant non spécifique, et une photo-aggravation ne surviendra que chez une minorité d'individus atteints. L'exposition aux radiations solaires provoquera :

- soit le déclenchement de la maladie
- soit l'apparition de nouvelles lésions sur les zones exposées
- soit l'aggravation de lésions pré-existantes.

7.1.1. - Le lupus érythémateux (L.E.)

C'est une collagénose d'étiologie mal connue, se présentant sous deux grands types :

- Le lupus érythémateux chronique (L.E.C.)

C'est la forme la plus fréquente en France. Il apparaît souvent à la suite d'une exposition solaire et se caractérise par des lésions cutanées sur les régions découvertes, et notamment au visage, réalisant un érythème variant du rose pâle au rouge violacé, une hyperkératose squameuse et une atrophie cutanée progressive, avec parfois une zone hyperpigmentée, brune en périphérie des plaques.

Le soleil joue un rôle précipitant ou aggravant dans près de la moitié des L.E.C.

- Le lupus érythémateux discoïde (ou aigu)

Il existe trois types de réactions simultanées : cutanée, articulaire et musculaire, viscérale.

Les atteintes cutanées - pouvant être absentes - se présentent sous formes d'érythèmes multiples, diffusant rapidement, peu kératosiques. L'évolution est fatale en quelques années.

Le phototest peut créer des lésions cliniques histologiques et immunologiques de L.E. Les radiations nocives se situent dans les U.V.B, autour de 300 nm (14).

7.1.2. - L'herpès récurrent

Les poussées d'herpès labial (notamment de la lèvre supérieure) sont souvent déclenchées par une exposition solaire, particulièrement si elle est riche en U.V.B (exposition au bord de la mer ou en montagne). Il s'agit d'un stimulus déclenchant non spécifique, comme les maladies fébriles, la chaleur, les menstruations, le stress...

Cette réinfestation endogène par l'Herpès Virus peut aussi survenir après une photothérapie ou une photochimiothérapie.

On peut rapprocher de ce phénomène les cas de varicelle avec lésions cutanées importantes, décrits chez des enfants exposés durant l'été. Les U.V. favoriseraient la multiplication virale dans l'épiderme en lésant les membranes cellulaires de celui-ci et en diminuant les réactions de défenses immunologiques.

7.1.3. - Le lichen plan actinique

C'est une dermatose rare, observée surtout dans les pays sub-tropicaux, chez des jeunes à carnation foncée ou noire. Les lésions sur les zones découvertes sont des taches brunâtres annulaires, ou des plaques dyschromiques du dos des mains. Il n'y a pas de prurit et il évolue selon les saisons (rémission l'hiver - aggravation l'été). Le spectre nocif correspond aux U.V.B.

7.1.4. - Le granulome actinique

Il se localise aux régions découvertes : visage, nuque, décolleté, bras. La lésion élémentaire est une papule rosée. Les papules sont groupées pour former un ou plusieurs anneaux qui s'agrandissent alors que le centre redevient normal. Certains auteurs le considèrent comme étant un granulome annulaire survenant sur une peau vieillie par le soleil.

Les U.V. sont cités comme facteur déclenchant de granulomes annulaires.

7.1.5. - L'acné rosacée

Plus d'un quart des malades atteints d'acné rosacée se plaignent de sensations douloureuses ou de brûlures lorsqu'ils sont exposés au soleil. L'exposition solaire accentue la couperose des rosacés, au même titre que d'autres facteurs vasodilatateurs aggravants : café, thé, alcool, épices, chaleur...

7.1.6. - L'acné juvénile

Si l'immense majorité des acnés, notamment inflammatoires sont améliorées l'été, les rayons solaires, et particulièrement les U.V.B, constituent un élément aggravant de l'acné juvénile. en effet, l'épaississement de la couche cornée secondaire à l'irradiation crée une hyperkératinisation du canal pilo-sébacé, ce qui favorise la formation de nouveaux comédons. Cela se traduit par une rechute de l'acné en automne.

De plus, on se souvient que la plupart des topiques anti-acnéiques (tréti-noïne, peroxyde de benzoyle) peuvent induire une réaction phototoxique.

7.1.7. - Le psoriasis

La majorité des malades atteints de psoriasis sont améliorés par le soleil (une minorité constate au contraire une aggravation). Nous aurons à y revenir lorsque nous aborderons la Puvathérapie.

7.1.8. - Autres affections exceptionnellement modifiées par le soleil

- La dermatite atopique

L'eczéma atopique est en général amélioré par le soleil. Chez l'atopique par contre, l'usage d'antihistaminiques dérivés des phénothiazines peut entraîner une photo-allergie rémanente (2).

- L'eczéma de contact

Une photosensibilisation rémanente complique parfois une dermatite de contact pour les oléorésines, la colophane, le bichromate de potassium et les caoutchoucs synthétiques.

7.2. - DERMATOSES AVEC PHOTOSENSIBILITÉ PAR DÉFICIENCE DU SYSTÈME DE PROTECTION

On les divise classiquement en deux groupes, selon que l'anomalie intéresse le système pigmentaire ou les systèmes de réparation de l'A.D.N.

Le défaut du système protecteur entraîne des réactions phototoxiques et peut se compliquer de cancers cutanés multiples.

7.2.1. - Dermatoses avec anomalies de la formation ou de la distribution de la mélanine

7.2.1.1. - Les albinismes oculo-cutanés

Ils réalisent des hypochromies généralisées congénitales, atteignant le système mélanocytaire de l'épiderme, des follicules pileux et de l'oeil.

Ces hypomélanoses possèdent un nombre normal de mélanocytes. Cette achromie congénitale se transmet selon le mode récessif. Elle résulte du manque de tyrosinase empêchant la synthèse de la mélanine.

L'hypomélanose entraîne une très forte sensibilité à la lumière. Faute de protection pigmentaire, les U.V. déterminent rapidement des kératoses actiniques multiples qui dégénèrent dès le jeune âge, provoquant d'effroyables mutilations cancéreuses qui entraînent une mort précoce.

Il existe une autre forme, dite "tyrosinase-positif", dans laquelle une certaine capacité de synthèse mélanique est conservée. Les signes oculaires et dermiques seront plus modérés. Une discrète aptitude au bronzage est maintenue. L'anomalie responsable siège au niveau du transfert du pigment aux kératinocytes, et non plus au niveau de la synthèse de ce pigment. La transmission se fait, là aussi, selon le mode récessif.

7.2.1.2. - La phénylcétonurie

C'est une enzymopathie héréditaire, transmise selon le mode récessif. Le déficit touche la phénylalanine hydroxylase qui est l'enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine, point de départ de la synthèse des mélanines.

Cette maladie est dépistée systématiquement à la naissance par la recherche d'acide phénylpyruvique dans les urines.

Il existe une dilution pigmentaire relative, atteignant l'ensemble du tégument, les cheveux et les poils. Les sujets atteints présentent :

- une teinte claire de la peau
- des cheveux clairs
- des yeux bleus
- une photosensibilité importante
- des symptômes neuro-psychiques graves, dominés par une débilité profonde.

Le régime de restriction en phénylalanine est indispensable pour obtenir une amélioration neurologique et cutanée.

7.2.1.3. - Le vitiligo

Il s'agit d'une hypomélanose circonscrite, touchant 1% de la population. Au niveau de ces taches blanches, les mélanocytes ont complètement disparu.

L'affection se déclare souvent avant 30 ans. Le soleil et les U.V. ne jouent aucun rôle déclenchant mais en constituent le révélateur en accentuant le contraste. Les taches achromiques, bien délimitées, sont cernées d'une bordure hyperpigmentée. L'absence de protection mélanique les rend très photosensibles.

7.2.1.4. - Le piébaldisme

Dans cette génodermatose, l'absence de mélanocyte se caractérise par une mèche blanche frontale, une achromie cutanée symétrique, en bracelet au niveau des avant-bras, des genoux, et en triangle sur le tronc. La photosensibilité est identique à celle du vitiligo.

7.2.2. - Les dermatoses avec déficience des systèmes de réparation de l'A.D.N.

7.2.2.1. - Le xéroderma pigmentosum

C'est une génodermatose, rare heureusement, caractérisée par une sensibilité pathologique aux U.V., due à un défaut génétique de la réparation de l'A.D.N.

Le pronostic est redoutable : apparition précoce (vers 3 ou 4 ans) de multiples cancers cutanés sur les régions découvertes, associés à des lésions oculaires et parfois une atteinte neurologique. L'évolution est habituellement mortelle. Le traitement est, avant tout, préventif :

- limitation des naissances dans les familles d'enfants malades
- protection externe dès le plus jeune âge (vêtements, lunettes, vitres anti-U.V., crèmes écrans)
- interdiction de café, thé, théophylline
- destruction des lésions pigmentées ou kératosiques

Les rétinoïdes aromatiques constituent un traitement prometteur.

7.2.2.2. - le syndrome de Cockayne

C'est une génodermatose autosomique récessive se traduisant par un nanisme avec atrophie rétinienne et surdité, dans laquelle des troubles de la réparation de l'A.D.N. après l'irradiation aux U.V. ont été retrouvés ; mais ceux-ci n'intéressent pas le système d'excision-réplication.

7.3. - DERMATOSES AVEC PHOTSENSIBILITÉ PAR ANOMALIES MÉTABOLIQUES

7.3.1. - Les porphyries cutanées

Les porphyries sont des maladies héréditaires liées à un déficit enzymatique de la synthèse de l'hème siégeant de façon préférentielle au niveau du foie ou de la moelle osseuse.

Les porphyrines sont des pigments rouges dont la synthèse comprend plusieurs étapes (voir figure 37 ci-dessous), aboutissant à la synthèse d'un noyau porphyrique : sa liaison à un atome de fer donne l'hème qui est le groupement prosthétique de l'hémoglobine. Le déficit enzymatique ne peut être complet du fait du caractère vital de l'hémoglobine.

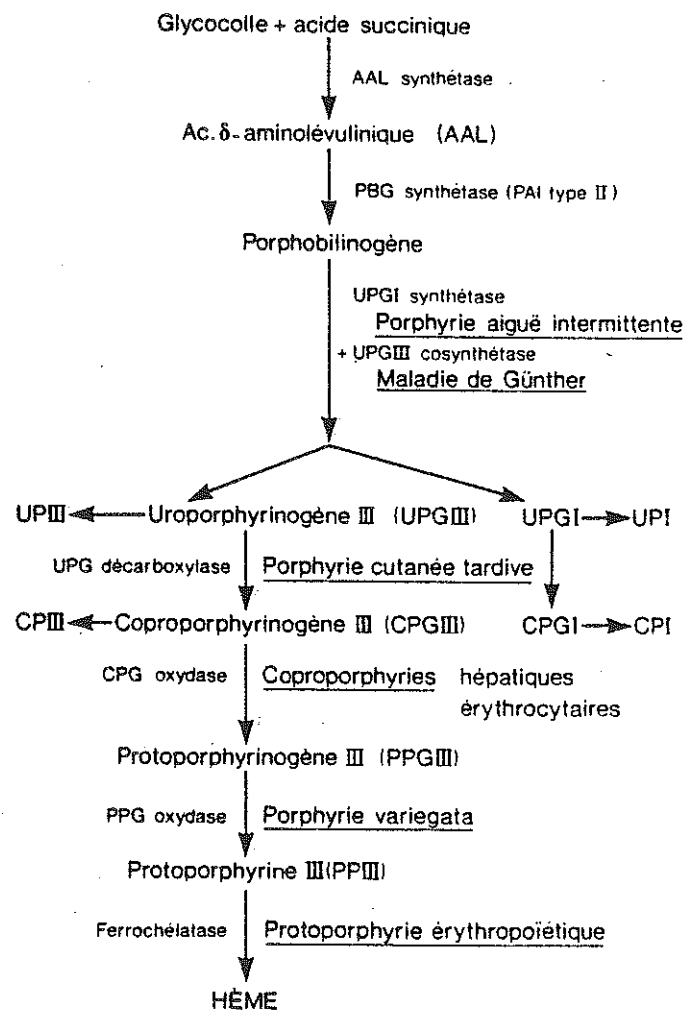


FIGURE 37 : Schéma simplifié du métabolisme des porphyrines.

On distingue selon le siège :

- les porphyries hépatiques (maladie de Günther - protoporphyrie érythropoïétique - coproporphyrine érythropoïétique)
- les porphyries érythropoïétiques (porphyrie aiguë intermittente - porphyrie cutanée tardive - porphyrie variegata - coproporphyrine héréditaire).

Les signes cliniques et biologiques de ces porphyries sont résumés dans la figure 38, ci-dessous (31).

Type	Déficit enzymatique	Clinique				Biologie		
		Début	s. cutanés	s. abdom. s. neurol.	Evolution	Urines	Selles	Sang
Maladie de Günther	UPG Cosynthétase	1 mois	+	-	Séquelle	UP > 100 mg/24 h CP > 5 mg/24 h I > > > III	CP //	G.R. } Plasma } fluo + Moelle oss. }
Protoporphyrine érythropoïétique	Ferro Chelastase	< 5 ans	+	-	Guérison	-	PP //	G.R. : PP // } CP // } fluo + Plasma : PP // }
Coproporphyrine érythropoïétique	CPG Oxydase	Variable	+	-	Guérison	-	-	G.R. : CP III //
Porphyrie aiguë intermittente	UPG Synthétase	20-30 ans	-	+	Décès (poussée)	PBG // UP III > I	UP } CP //	-
Porphyrie cutanée tardive	UPG Décarboxylase	> 50 ans	+	-	Guérison	UP I > III P ₃ + P ₇ > 90 %	-	-
Porphyrie variegata	PPG Oxydase	< 30 ans	+	+	Moins grave que PAI	UP + CP // P ₃ + P ₁ > 75 %	PP + CP P ₁ + P ₂ > 75 %	-
Coproporphyrine héréditaire	CPG Oxydase	Adulte	+	+		CP //	CP //	-

FIGURE 38 : Signes biologiques et cliniques des porphyries.

UPG : uroporphyrinogène

CPG : coproporphyrinogène

PPG : protoporphyrinogène

7.3.1.1. - La porphyrie cutanée tardive

C'est la plus fréquente. Elle est due à un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase.

Les facteurs déclenchants sont hépatotoxiques, tels que l'alcool, les oestrogènes et les oestro-progestatifs ; les barbituriques, de nombreux anti-épileptiques (hydantoïne...) ; analgésiques (amydopyrine, paracétamol...) ; antipaludéens, antibiotiques (macrolides) ; sulfamides...

Le mécanisme de la photosensibilisation est lié à la présence de porphyrines dans la peau (chromophores endogènes).

Sous l'effet des facteurs hépatotoxiques, l'accumulation des porphyrines entraîne la photosensibilisation.

Le spectre d'action des porphyrines est maximal entre 400 et 410 nm.

Les manifestations cutanées siègent sur les régions découvertes :

- bulles sur les zones exposées
- excoriations sanguinolentes dues à la fragilité capillaire, se transformant en microkystes (grains de millium)
- pigmentation du visage : grisâtre en éclaboussures, parfois hypertrichose, atteinte des ongles.

Les manifestations d'élastose sont fréquentes.

Les manifestations viscérales : pas de symptomatologie abdominale ni neurologique. L'atteinte hépatique est fréquente.

Les manifestations biologiques sont caractérisées par des urines foncées, des anomalies du métabolisme du fer.

Les poussées cutanées sont rythmées par l'exposition solaire et les facteurs hépatotoxiques. L'évolution au long cours est en général favorable.

• La maladie de GÜNTHER

L'aspect clinique est proche de la porphyrie cutanée tardive mais les anomalies biologiques sont différentes (*voir figure 38*).

7.3.1.2. - Les porphyries mixtes

Ces affections héréditaires peuvent comporter des signes cutanés identiques à ceux de la porphyrie cutanée tardive, et des signes viscéraux voisins de la porphyrie aiguë intermittente :

- crises douloureuses abdominales
- polynévrites
- troubles psychiques.

- La porphyrie variegata

Fréquente en Afrique du Sud chez les personnes de race blanche, elle est due à un déficit en protoporphyrine-gène-oxydase. Elle débute avant trente ans par des signes cutanés, puis apparaissent des signes abdominaux.

- La coproporphyrine héréditaire

Elle est due à un déficit en coproporphyrine-gène-oxydase, débute vers la vingtième année par des poussées viscérales, souvent déclenchées par des médicaments tels que les barbituriques, les oestro-progestatifs. Elle se manifeste par un syndrome abdominal de type pseudo-occlusif, accompagné de signes psychiatriques.

7.3.1.3. - La porphyrie érythropoïétique

Elle est due à un déficit en ferrochélastase, rendant impossible l'incorporation de la protoporphyrine dans l'hème. Elle a un caractère génétique et se transmet selon le mode autosomique dominant, mais avec une grande variation dans son intensité. Les signes cutanés débutent avant l'âge de cinq ans ; ils siègent au niveau des zones découvertes. Les poussées sont plus fréquentes au printemps et en été. Les poussées aiguës se manifestent par un prurit très important, puis apparaît un oedème violacé qui deviendra suintant et se couvrira de croûtelles.

Parfois, des bulles apparaissent laissant, à la cicatrisation, des ulcérations croûteuses qui donneront des cicatrices déprimées (aspect en peau d'orange).

L'évolution est habituellement favorable s'il n'y a pas d'atteintes hépatiques.

Les caroténoïdes entraînent une bonne amélioration.

7.3.1.4. - La porphyrie érythropoïétique congénitale

Elle est encore appelée maladie de Günther. Elle est due à un déficit en uroporphyrine-gène-cosynthétase. Il s'agit en fait d'un défaut qualitatif (défaut de structure de l'enzyme). Elle est transmise de manière récessive. Elle débute dès les premières années de la vie et de manière sévère, se traduisant par des éruptions vésiculo-bulleuses sur les parties exposées au soleil, évoluant vers l'ulcération et la nécrose, d'où des cicatrices et des mutilations des doigts, des oreilles, du nez. Très fréquemment, on observe une hypertrichose du visage. Une hémolyse très importante est à l'origine d'une anémie hémolytique plus ou moins sévère.

7.3.1.5. - La coproporphyrine érythropoïétique

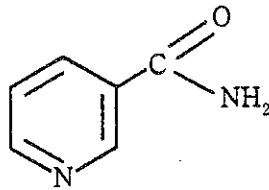
Elle est due à un déficit en coproporphyrine-gène-oxydase. Elle est exceptionnelle. Sa symptomatologie est voisine de la porphyrie érythropoïétique.

7.3.2. - La pellagre

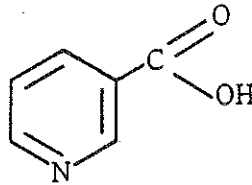
On la dit "fille de la pauvreté et du soleil". Elle est apparue au XVIIIème siècle en Europe, dans les pays pauvres où le maïs tient une place prépondérante dans la nourriture, et sévit encore dans des pays sous-développés par carence nutritionnelle d'apport. Elle est due à un trouble du métabolisme du tryptophane.

Les facteurs carenciels sont nombreux, la carence en vitamine PP (Pellagra Preventing Factor) étant la plus connue. Celle-ci peut exister sous deux formes chimiques :

- L'amide nicotinique : essentiellement d'origine animale



- L'acide nicotinique : essentiellement d'origine végétale.



Elle fait partie des vitamines hydrosolubles du groupe B : c'est la vitamine B3.

La nicotinamide participe à la synthèse de deux co-enzymes fondamentaux dans les processus d'oxydoréduction : le N.A.D. (Nicotinamide Adénine Dinucléotide), et le N.A.D.P. (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate) : ces enzymes sont indispensables au métabolisme des acides gras, des glucides, des acides aminés.

La vitamine PP est, soit absorbée au niveau intestinal, soit synthétisée, grâce aux bactéries intestinales sous la dépendance des vitamines B1, B2 et B6, à partir du tryptophane. Cette deuxième voie est responsable des deux tiers de l'apport en vitamine PP.

Le maïs contient de la vitamine PP et du tryptophane, mais sous forme non assimilable, ceci expliquant la carence.

Des carences en vitamines B1, B2 et B6, en tryptophane peuvent être à l'origine de la pellagre. Ces carences peuvent avoir comme origine :

- la sous-alimentation
- l'alcoolisme : l'alcool diminue l'absorption des vitamines du groupe B et l'alcoolique a, bien souvent, une alimentation déséquilibrée et carencielle.
- la mauvaise absorption digestive (colites amibiennes, lamblases...)
- la prise de certains médicaments qui peuvent agir comme inhibiteur compétitif de la vitamine PP sur ses sites d'action : c'est le cas de l'isoniazide ou I.N.H. (hydrazine de l'acide nicotinique), ou comme inhibiteur de la vitamine B6 (hydantoïne, éthionamide, 6-mercaptopyrine, 5-fluoro-uracile, l'azathioprine, le phénobarbital, le diazépam, le paracétamol).

Ces médicaments n'entraînent, en général, qu'un syndrome pellagroïde par carence partielle.

La pellagre se manifeste par des signes cutanés photodépendants, récidivant avec le soleil, au printemps ou en été, se localisant de manière très précise aux régions découvertes.

Il s'agit d'un érythème rouge-violacé, desquamant au bout de quelques semaines pour laisser une peau brun sale, sèche, présentant des petites zones hyperpigmentées.

Au bout de plusieurs poussées, elle devient ridée, parcheminée (peau de vieillard). Une chéilite et une glossite sont rencontrées.

Les signes digestifs se présentent sous forme de dysphagie douloureuse, d'épigastralgies, de diarrhées.

Les troubles neuro-psychiques sont très graves mais d'intensité variable, allant de la confusion mentale jusqu'à la démence.

Non traitée, la pellagre évolue vers la cachexie ou l'aliénation, et conduit à la mort.

Les érythèmes pellagroïdes présentent les mêmes signes dermatologiques que la pellagre, mais les troubles digestifs et neuro-psychiques sont absents ou mineurs.

8. - PHOTODERMATOSES IDIOPATHIQUES

Ce sont les plus fréquentes des lucites. Elles constituent un ensemble hétérogène de photodermatose, dont le caractère idiopathique n'est sans doute que provisoire. L'irradiation solaire est nécessaire pour leur manifestation, qui peut être sous la dépendance de photo-allergènes circulants non encore déterminés (chromophore inconnu).

8.1. - LA LUCITE ESTIVALE BÉNIGNE (L.E.B.)

C'est la plus fréquente et la plus banale des photodermatoses. Elle est parfois encore appelée "eczéma solaire" ou "allergie solaire". Il existe une prépondérance féminine (86% des cas).

L'éruption apparaît quelques heures (moins de douze), après une exposition intense et prolongée, surtout pendant les vacances d'été, au bord de la mer (lors du 1er ou 2ème jour des vacances).

Les lésions prédominent au niveau des régions habituellement couvertes en période pré-estivale (surtout le décolleté, les épaules, les membres supérieurs et

inférieurs, parfois le dos des mains ou des pieds. Par contre, la face est toujours respectée.

L'éruption est très prurigineuse, sous forme de petites papules érythémateuses s'agréant de façon assez dense. Parfois, il peut s'agir de papulo-vésicules excoriées, de placards érythémato-oedémateux, de type urticarien, ou d'une sensation de "granité sous-cutané". Les différentes lésions peuvent s'associer chez un même individu.

L'éruption s'atténue habituellement en une dizaine de jours, même en cas de nouvelle exposition solaire. Elle disparaît vers la fin de la deuxième semaine, en même temps que le bronzage devient plus important, ne laissant pas de cicatrices.

L'exploration photobiologique est normale (test de Saidman, photo-patch-tests négatifs).

Le spectre d'action paraît intéresser les U.V.A.

8.2. - LES LUCITES POLYMORPHES (L.P.)

Elles correspondent à un cadre anatomo-clinique comprenant différentes variétés polymorphes, dont les similitudes évolutives plaident en faveur de l'unicité.

Le concept de "photo-allergie" masque notre ignorance pathogénique et il est possible que plusieurs maladies soient regroupées sous le nom de lucite polymorphe.

Les L.P. peuvent débiter à tout âge, sans discrimination, ni sexuelle, ni phénotypique.

L'éruption apparaît en général au printemps, dès les "premiers rayons solaires", survenant dans des conditions de vie courante, suite à une exposition déclenchante et courte (de 10 minutes à 3 heures). Elle peut être précédée d'une sensation de malaise général.

Le prurit est constant, intense, et va disparaître en quelques jours. L'éruption prédomine sur les zones les plus exposées (visage, front, pommettes, nuque, régions rétro-auriculaires, décolleté, face d'extension des membres supérieurs, face antérieure des jambes, dos des pieds). Elle peut prendre plusieurs aspects, d'où la différenciation des L.P. en plusieurs variétés.

- la variété à petites papules : c'est la plus fréquente, formée de petites papules érythémateuses pointues, assez denses.
- la variété à type d'eczéma (éruption papulo-vésiculeuse)
- la variété à type de prurigo (papules pâles et aplaties)
- la variété à grandes papules pouvant former des plaques
- la variété urticarienne
- la variété combinée : avec un polymorphisme des lésions, mais, en général, un des types cité ci-dessus prédomine.

Les L.P. s'accompagnent de lésions muqueuses entraînant parfois une sensibilité oculaire ou une chéilite.

L'évolution est chronique et très invalidante. En effet, si l'évolution immédiate est favorable (disparition des signes en quelques jours, et de l'éruption en

2 à 3 semaines), par contre, l'évolution à court terme et à long terme, l'est moins.

- à court terme : d'autres expositions vont entraîner de nouvelles poussées pour plus de 50% des malades, et la sensibilité solaire se maintiendra tout l'été. Chez d'autres malades, après les poussées printanières et de début d'été, l'éruption s'atténue ou disparaît (tolérance solaire).

- à long terme : la maladie est chronique, récidivant chaque année, notamment au printemps (seuls 20% des cas évoluent vers l'amélioration) et, en général, de plus en plus extensive.

Les phototests sont positifs dans pratiquement tous les cas.

Le spectre d'action se situe dans les U.V.A toujours, mais aussi dans les U.V.B souvent, dans le visible parfois.

La pathogénie est inconnue mais un mécanisme immuno-allergique est suggéré par de nombreux auteurs (20 - 45).

La figure 39 retrace les différences entre L.E.B. et L.P.

	L.E.B.	L.P.
CRITERES MAJEURS		
Sexe	F	M ou F
Saison	été	printemps
Délai d'apparition	< 12 h	> 24 - 48 h
Topographie	décolleté	visage
Aggravation d'une année sur l'autre	non	oui
Phototest	négatif	positif
CRITERES MINEURS		
Age	25 - 35 ans	tout âge
Amélioration pendant l'été	fréquente	absente

FIGURE 39 : Critères différentiels entre L.E.B. et L.P.

8.3. - LES PHOTOSENSIBILISATIONS PERSISTANTES

Trois variétés de photodermatoses chroniques ont été rapportées :

- les photosensibilisations rémanentes (Wilkinson)
- l'actino-réticulose
- l'eczéma photosensible

Il apparaît entre ces trois photosensibilisations d'étroites parentés des tableaux cliniques et paracliniques et la possibilité de passages d'une forme à l'autre.

8.3.1. - L'actino-réticulose (A.R.)

C'est une maladie rare, caractérisée cliniquement par des placards papuleux des régions exposées, un infiltrat lympho-histiocytaire dermique très dense et, photobiologiquement, par une D.E.M. très basse, la positivité des phototests et de nombreux patch-tests. Elle touche presque exclusivement des hommes ayant eu des dermatoses antérieures (sensibilisation de contact, psoriasis, eczéma atopique).

L'éruption commence sur les zones exposées à la lumière, puis déborde sur les régions non exposées.

D'abord, l'on observe des plaques eczématiformes suintantes, de couleur intense (rouge-violacé), avec prurit ; puis vont survenir de nombreuses papules caractéristiques, roses et fermes. La peau est épaissie, lichenifiée.

La maladie est chronique et s'aggrave progressivement, avec des poussées rythmées par l'ensoleillement. Seule la mise en chambre noire améliore momentanément le prurit et les lésions.

8.3.2. - Les photosensibilisations rémanentes

L'évolution d'une dermite par photosensibilisation médicamenteuse, végétale, cosmétique ou professionnelle est imprévisible. Le plus souvent, elle se fait vers la guérison lorsque la photo-allergie a été évincée. Dans certains cas, cependant, l'évolution se fait vers la chronicité pouvant durer des mois, voire des années, au cours desquels de nouvelles poussées pourront se produire sans nouveau contact avec le photo-allergogène en cause. Le mécanisme en est mal connu (persistance cutanée de l'agent responsable peu probable, auto-photosensibilisation de l'organisme à la protéine porteuse de l'allergène).

De telles photosensibilisations rémanentes ont été observées avec l'hémaporphyrine, les sulfamides, les phénothiazines, le frulliana, le musk ambrette, les tétracyclines, mais surtout avec les salicylanilides halogènes et leurs dérivés. Elles réalisent une photo-allergie persistante caractérisée par une éruption érythémato-oedémateuse des régions découvertes souvent lichenifiées, avec un infiltrat polymorpho-lympho-histiocytaire du derme superficiel et accompagnée d'une D.E.M. d'autant plus basse que l'affection évolue depuis plus longtemps. Le spectre d'action se situe dans les U.V.B et les U.V.A, se prolongeant parfois aux radiations visibles.

Ce tableau est voisin de celui d'une actino-réticulose.

8.3.3. - L'eczéma photosensible

Il correspond à une photosensibilisation chronique se manifestant chez des hommes après 50 ans par un aspect d'eczéma. Il est précédé par un eczéma des paumes.

Il s'agit vraisemblablement d'un stade préliminaire d'actino-réticulose (31).

8.4. - L'URTICAIRE SOLAIRE

C'est une variété très invalidante d'urticaire, déclenchée par les radiations électromagnétiques incluses dans le spectre U.V. et visible.

Elle se caractérise par son déclenchement après quelques minutes d'exposition et sa rapide résolution après mise à l'ombre.

L'éruption apparaît sur les régions habituellement non exposées mais découvertes pendant les vacances (port d'un short ou d'un maillot de bain...). Certaines radiations pouvant traverser des vêtements légers, l'éruption peut apparaître sur des territoires apparemment protégés. Elle apparaît très vite après le début de l'exposition (quelques secondes ou quelques minutes). elle est formée de papules érythémateuses ou oedémateuses très prurigineuses.

La photosensibilité peut persister des années (formes dues aux U.V.) ou indéfiniment (formes dues aux radiations visibles).

Souvent, s'installe une tolérance solaire relative des régions habituellement exposées (visage, mains).

Le phénomène urticarien est lié à la dégranulation des mastocytes dermiques et des polynucléaires basophiles circulants, entraînant la libération de médiateurs vaso-actifs dont le principal est l'histamine.

8.5. - L'HYDROA VACCINIFORME DE BAZIN

C'est une photodermatose rare débutant avant 10 ans. L'éruption survient après un fort ensoleillement. Elle est caractérisée par des vésicules nécrotiques laissant des cicatrices déprimées varioliformes. L'évolution se fait par poussées d'une à deux semaines durant les périodes ensoleillées. Les poussées se feront plus rares au fur et à mesure, pour disparaître vers 20 ou 30 ans, mais laissant des cicatrices indélébiles.

8.6 - PHOTODERMATOSE PRINTANIÈRE JUVÉNILE DE BURCKHARDT

Elle atteint l'enfant de 5 à 12 ans et l'adolescent, surtout chez le sexe masculin (ceci s'expliquant par la coiffure dégageant les oreilles).

Elle apparaît au printemps, suite à une exposition solaire lors d'un froid matin printanier.

Elle se localise avant tout aux oreilles avec une éruption papulo-oedémateuse, puis vésiculeuse et préférentiellement sur le bord libre de l'hélix.

L'évolution est bénigne, avec une guérison sans séquelle en une quinzaine de jours. Il peut y avoir des récurrences à chaque printemps durant deux ou trois années consécutives.

CHAPITRE III



LA PROTECTION CUTANEE

1. - PHOTOPROTECTION EXTERNE

1. 1.- GÉNÉRALITÉS

Le bon usage du soleil nécessite pour la plupart des sujets sains l'utilisation d'une photoprotection passive, adaptée à leur phototype, qui complète plus ou moins les mécanismes de défense de l'organisme vis-à-vis du rayonnement solaire et U.V. en particulier.

En effet, l'homme ne possède pas d'écrans physiques naturels (écailles, plumes, poils) comme en ont la plupart des autres espèces vivantes, et sa peau devra être protégée des radiations actiniques qui risquent de la brûler et peuvent, à long terme, altérer gravement ses cellules germinatives.

De plus, toute une pathologie cutanée est également induite et aggravée par la lumière et nous avons vu que la liste des photodermatoses est fort longue.

1.1.1. - Attitudes possibles

Afin de se protéger du soleil, trois attitudes sont possibles.

- La première consiste à éviter au maximum l'exposition solaire. Il s'agit là, certainement, de la plus sage. Hélas, si autrefois le hâle du visage était la marque des roturiers et de la paysannerie, le mode de vie actuel en a fait un symbole valorisant. Il convient de rentrer de vacances bronzé pour montrer que l'on a eu beau temps, et cela en toutes saisons. Le bronzage d'une personne lui donne l'apparence de santé, de bien être, de dynamisme, toutes ces choses étant gratifiantes. Aussi, l'éviction solaire ne constitue pas toujours un message très facile à faire passer, les médias n'assurant pas, loin s'en faut, une information correcte sur le sujet, abondant souvent même dans le sens d'une utilisation intensive.

- La seconde attitude consiste à développer soi-même une protection épidermique naturelle, constituée par le bronzage qui doit alors être acquis progressivement. Cette photoprotection active a cependant ses limites car elle permet d'augmenter la durée d'exposition, ainsi il est facile d'observer que les personnes vivant tout au long de l'année au grand air ne sont pas indemnes de vieillissement ou de cancers cutanés, et ce, sans avoir subi d'érythème actinique.

On arrive ainsi à un paradoxe avec la photoprotection active : le fait d'arriver bronzé en vacances ou de posséder un phototype permettant de bronzer rapidement va très souvent avoir pour conséquences d'autoriser, sans problèmes de coups de soleil, une exposition solaire beaucoup plus importante, ce qui aggrave les effets chroniques et à long terme.

- La troisième attitude est l'usage de photoprotecteurs externes : c'est la photoprotection passive, qui est toujours incomplète (à moins de renouveler presque en permanence ces produits). Elle peut être réalisée dans trois circonstances :
 - pour éviter le coup de soleil dû aux U.V.B
 - pour prévenir le vieillissement et la carcinogénèse
 - pour protéger les malades atteints de photodermatoses.

1.1.2. - La protection vestimentaire

Elle paraît tout à fait évidente mais n'est pas toujours appliquée. Les vêtements constituent une première protection non négligeable contre les méfaits du rayonnement (12).

BERNE (4) a déterminé la photoprotection fournie par divers tissus vis-à-vis de radiations de trois longueurs d'ondes définies : 313 nm, 365 nm et 436 nm.

Il a mis en évidence une variation importante du pourcentage de lumière transmise et des coefficients de protection calculés d'après ces valeurs. Ceci est rappelé dans la figure 40, ci-dessous.

Tissu	Transmission	Facteur de protection
	(moyenne des valeurs à 313, 365, 436 nm)	
Bas : de couleur claire.	75	1,3
de coton blanc	14	7
de coton vert	10	12
Velours vert foncé	2	50
Denim. bleu foncé	0,06	1 700

FIGURE 40 : Protection vestimentaire.

Ainsi, ces valeurs varient de 1,3 pour les bas en polyamide, à 1700 pour le Denim bleu foncé dont la texture est très serrée, et qui est employé pour la confection des «blue-jeans».

En outre, une double épaisseur de tissu renforce l'effet protecteur, ainsi que le port de couleurs foncées, mais c'est alors l'absorption du rayonnement I.R. qui prédomine, pouvant entraîner à long terme des effets indésirables.

Enfin, il convient de rappeler qu'un vêtement mouillé arrête moins bien le rayonnement qu'un vêtement sec.

Les personnes particulièrement photosensibles devront donc choisir préférentiellement des vêtements de couleur foncée, et d'épaisseur suffisante, en se méfiant des tissus à trame trop lâche (50). Le port d'un chapeau amène une protection vestimentaire complémentaire.

A côté de la protection vestimentaire, il peut être utilisé une série d'accessoires extra-vestimentaires tels que le parasol, l'ombrelle... dont l'intérêt est loin d'être négligeable. Il faut cependant se souvenir que le rayonnement réfléchi devient alors de toute première importance et, dans certaines circonstances (neige, sable, mur blanc...), l'efficacité de ce type de protection est toute relative.

1.1.3. - Le photoprotecteur idéal

Il devrait réunir les qualités suivantes :

- pouvoir absorber toutes les radiations nocives avant qu'elles ne parviennent aux cellules épidermiques vivantes,
- pénétrer et se fixer dans la couche cornée superficielle, assurant ainsi une protection prolongée : c'est la substantivité, ou capacité de rétention dans les couches superficielles de l'épiderme,
- présenter une excellente stabilité à la lumière, à l'air, à l'humidité, à la chaleur, et se conserver facilement,
- résister aux bains et à la sueur,
- être bien toléré par la peau et les muqueuses, ceci étant justifié par son emploi répété sur de larges surfaces, et chez les sujets de tous âges,
- ne pas être photosensibilisants (photo-patchtests).

On peut regretter qu'il n'ait toujours pas encore été établi de normes françaises ou européennes, permettant de définir les performances des produits.

1.2. - LE COEFFICIENT DE PROTECTION (C.P.)

On lui préfère très souvent le terme d'indice de protection (I.P.).

Pour le mesurer, de nombreuses méthodes in vitro peuvent être utilisées :

- la spectrophotométrie U.V., permettant de déterminer les longueurs d'onde pour lesquelles l'absorption du produit étudié est maximale.
- la photorhéographie, évaluant l'effet électrique (différences de potentiels) des U.V. sur les kératinocytes.
- l'indice antisolaire de KUMLER (Solar Index), qui exprime la densité optique à 308 nm d'une solution de produit à 1%.

En fait, seule l'étude chez l'homme du produit définitif est valable. L'extrapolation de l'étude animale à l'homme est bien souvent aléatoire. L'efficacité réelle se juge in vivo, sur le produit fini et non sur le principe actif.

Le coefficient de protection, ou indice de protection, est le rapport de la dose du rayonnement responsable d'un effet donné sur la peau recouverte d'un photoprotecteur, à celle qui provoque le même effet sur la peau non protégée.

Très souvent, ce coefficient est rapporté au facteur temps et il est précisé qu'un indice 5 permet de s'exposer cinq fois plus longtemps avec le photoprotecteur que sans lui, avant d'atteindre l'érythème.

Cette présentation a l'inconvénient d'inciter sensiblement les personnes à s'exposer plus durablement, ce qui ne semble ni très judicieux ni très exact car un produit d'indice 15 ne protégera pas toute une journée, s'il n'est pas régulièrement appliqué au cours de celle-ci.

1.2.1. - La protection contre les U.V.B

Elle est habituellement évaluée par le coefficient de protection de SCHULTZE, calculé en divisant la dose érythémateuse minimale de la peau protégée (D.E.M.₁) avec la préparation étudiée, par la dose érythémateuse minimale de la peau non traitée.

$$C.P._{U.V.B} = \frac{D.E.M. \text{ avec photoprotecteur}}{D.E.M. \text{ sans photoprotecteur}} = \frac{D.E.M._1}{D.E.M._0}$$

Ce coefficient peut varier en fonction, de l'environnement (humidité, température, stress), de la zone anatomique d'irradiation, du phototype et de la pigmentation acquise. De plus, l'appréciation visuelle de l'érythème est subjective. Cela explique que pour la détermination d'un C.P. de Schultze, un grand nombre de volontaires soit nécessaire.

1.2.2. - La protection contre les U.V.A

Le C.P. contre les U.V.A est plus difficile à établir, aussi est-il rarement calculé in vivo. Plusieurs méthodes sont utilisées (57) :

- l'inhibition des sunburn cells (S.B.C.) induites par le 8-M.O.P., en association avec le rayonnement U.V.A.
- l'inhibition de l'oedème induit par le 8-M.O.P. en association avec le rayonnement U.V.A.

La plupart des produits ne présentent qu'un seul indice : il concerne alors la protection contre les U.V.B.

Les études pratiquées à l'intérieur des laboratoires devraient être complétées par des épreuves identiques, mais à l'extérieur, dans des conditions pratiques d'utilisation (après effort, transpiration, immersion dans une piscine...).

Les études extérieures sont couramment pratiquées aux U.S.A. Il est fréquent que le C.P. d'un produit diminue de façon considérable (parfois de moitié) entre l'étude "indoor" avec un simulateur solaire et après les tests "outdoor" réalisés au soleil naturel.

Les indices de protection annoncés en France par les fabricants s'échelonnent de 0 à 25, voire au-delà. Mais il faut rappeler que l'absence de normes françaises entraîne une grande hétérogénéité et conduit à une inflation des chiffres d'indice. Les chiffres annoncés par les fabricants doivent, par conséquent, être considérés comme un ordre de grandeur tout au plus, et non comme un critère précis de comparaison.

Une étude récente (1) s'est intéressée à la protection de 30 photoprotecteurs. Elle démontre que l'on peut observer un pourcentage de variation d'autant plus important que l'on s'intéresse aux photoprotecteurs de fort indice. Cette

variation entre indice annoncé et indice observé est de 10% pour un I.P.4, et atteint 60% pour un I.P. égal à 20. Si l'on exprime ces variations en unité d'indice, les écarts varient de 0,2 à 12 unités, selon les produits.

A titre d'exemple, un produit I.P.4 se situe entre 3,2 et 5, ce qui représente des variations relativement faibles et n'a que peu d'incidences. Par contre, pour un produit I.P.20, cette marge est de 16 à 25, donc une variation de 9 unités, ce qui représente une source d'imprécision pouvant entraîner des risques d'érythème chez les utilisateurs.

Ainsi, paradoxalement, c'est pour les produits à haute protection que l'imprécision est la plus importante.

1.3. - PRINCIPES ACTIFS

1.3.1. - Généralités

Les agents photoprotecteurs se répartissent en deux groupes :

- Les écrans solaires

Ils assurent une protection physique. Ce sont des substances particulières, très finement divisées, sous forme de poudre, à fort pouvoir couvrant. Ils agissent en déviant le rayonnement incident par des phénomènes de réflexion et de diffraction. Cette activité s'exerce sans discernement de longueur d'onde, pour plus de 90% du spectre solaire comprenant U.V. et visible.

- Les filtres solaires

Ils assurent une protection physico-chimique jouant le rôle de chromophore. Ils possèdent la capacité d'absorber les photons.

Nous avons vu que les radiations U.V. sont constituées de photons doués d'une certaine énergie, fonction de la longueur d'onde de la radiation électromagnétique. Quand le photon possède une énergie suffisante, il est capable de faire passer une molécule de l'état fondamental à un état excité, singulet ou triplet.

Il existe de nombreuses molécules dont la structure est telle que l'énergie requise pour les transitions électroniques, correspond à l'énergie d'un photon provenant d'une radiation U.V. C'est le principe des filtres. En effet, lorsque l'énergie de la radiation est absorbée par la molécule filtrante située à la surface de la peau, elle n'atteint pas les tissus sous-jacents où elle provoquerait des effets nuisibles.

Ces filtres sont fabriqués par synthèse et, en jouant sur la structure de la molécule ou sur la place des substituants, on peut obtenir des substances absorbant exactement dans la zone spectrale désirée.

Le mode d'action des filtres fait qu'ils sont tous potentiellement photosensibilisants, puisque ce sont des chromophores. Mais toutes les molécules absorbant le rayonnement ne subissent pas, lors du retour à l'état initial, l'émission d'un rayonnement de fluorescence ou le passage à l'état triplet,

pouvant interagir avec les molécules environnantes du fait de sa longue durée de vie. Le retour à l'état fondamental se fait souvent sans émission radiative, par échange thermique avec le milieu environnant et, dans ce cas, aucune réaction chimique photo-induite n'est attendue.

Il est important de souligner que l'effet photoprotecteur d'un agent filtrant serait insuffisant si la molécule excitée revenait immédiatement à son état fondamental en libérant in situ l'énergie absorbée. Le filtre ne sera donc valable que si la molécule ne libère que lentement l'énergie absorbée, ou que si elle reste stable à l'état excité.

1.3.2. - Législation

Ce sont les Américains qui ont, les premiers, établi une liste des produits pouvant être utilisés dans les préparations antisolaires (23). Chaque substance fait l'objet d'une monographie indiquant notamment les conditions dans lesquelles elle peut être considérée comme sûre et efficace.

Elles ont été classées en trois groupes :

- Catégorie 1 : substances sûres et efficaces (*figure 41*) (31).
- Catégorie 2 : substances n'étant pas généralement reconnues comme sûres et efficaces.
- Catégorie 3 : substances pour lesquelles le manque d'informations ne permet pas le classement définitif.

Composés considérés comme «présentant sécurité et efficacité»

(catégorie 1)

Acide amino-benzoïque
Cinoxate
Diéthylamino-p-méthoxycinnamate
Digalloyl trioléate
Dioxybenzone
Ethyl-4-(bis hydroxypropyl) amino-benzoate
2-éthylhexyl 2-cyano-3 3-diphénylacrylate
Ethylhexyl p-méthoxycinnamate
2-éthylhexyl salicylate
Glycéryl aminobenzoate
Homosalate
Lausone avec dihydroxyacétone
Menthyl anthranilate
Oxybenzone
Padimate A
Padimate O
2-phénylbenzimidazole 5-sulfonique, acide
Petrolatum rouge
Sulisobenzone
Dioxyde de titane
Salicylate de Triétholamine

Produits considérés comme «non généralement reconnus comme offrant sécurité et efficacité»

2-éthylhexyl-4-phénylbzophénone 2' carboxylique acide
3-4-méthylbenzylidène-camphre
3, 4- diméthylphényl-glyoxylate de sodium

FIGURE 41 : Produits actifs comme photoprotecteurs externes (classement FDA).

Les concentrations recommandées selon le pouvoir protecteur recherché sont indiquées pour chaque composé, ainsi que les précautions particulières d'emploi.

En 1983, les Européens ont mis au point une liste positive des filtres solaires (35) et c'est, en l'absence de législation française, cette dernière qui fait autorité en France. Néanmoins, un arrêté du 22 avril 1980 a interdit l'emploi des esters de l'acide para-aminobenzoïque non substitué sur l'azote, sauf le para-amino-benzoate de glycéryl.

1.3.3. - Les filtres à spectre étroit

Ce sont les filtres solaires qui absorbent de façon élective les U.V.B, donc qui protègent contre l'érythème solaire, mais qui sont perméables aux U.V.A et à la lumière visible. Ce sont les plus nombreux des photoprotecteurs externes.

1.3.3.1. - Les molécules filtrantes naturelles

Elles sont rarement utilisées seules mais parfois associées aux molécules synthétiques. C'est le cas des extraits d'Aloès, dont les glucosides anthracéniques absorbent les U.V. à 300 nm environ, et des extraits de Camomille.

Les huiles végétales, très populaires sur le pourtour méditerranéen, sont utilisées comme excipient dans de nombreuses spécialités, en raison de leur adhérence et de leur viscosité. Ce ne sont que de modestes photoprotecteurs, absorbant environ 25% des U.V.B.

- huile de coco : 23% d'absorption
- huile d'olive : 23 % d'absorption
- huile d'arachide : 24 % d'absorption
- huile de coton : 26 % d'absorption
- huile de sésame : 39 % d'absorption (à 298 nm)

Les huiles de germe de blé, d'avocat, d'amandes douces ou de ricin, les huiles minérales, sont dépourvues d'activités filtrantes.

D'autre part, nous avons déjà parlé de l'acide urocanique, naturellement véhiculé par la sueur, mais dont l'utilisation a été remise en question par les travaux récents qui ont mis en évidence un éventuel pouvoir mutagène.

1.3.3.2. - Les anthranilates

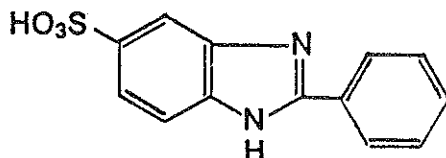
L'acide ortho-aminobenzoïque (ou anthranilique) et ses esters ne sont qu'exceptionnellement utilisés dans la pharmacopée française. Ils sont rarement allergisants et sources de peu d'allergies croisées avec les dérivés arylés en para.

On peut citer deux produits :

- le mentylester de l'acide anthranilique, absorbant entre 320 et 350 nm)
- l'acétyltriméthylcyclohexylester de l'acide anthranilique.

1.3.3.3. - Les benzimidazoles

Le plus utilisé est l'acide 2-phénylbenzimidazol-5-sulfonique et ses sels.



Il est commercialisé par les laboratoires Merck sous le nom d'EUSOLEX 232®. C'est un produit très largement utilisé car c'est un excellent filtre, absorbant 100% des U.V.B entre 280 et 320 nm, à la concentration de 4% (le maximum autorisé sur la liste européenne étant 8%). De plus, c'est un des rares filtres hydrosolubles efficaces dans l'U.V.B et, introduit dans la phase aqueuse, il peut compléter l'activité des filtres liposolubles dans la formulation des émulsions (crèmes et laits).

1.3.3.4. - Le benzylidène camphre et ses dérivés

Les principaux dérivés sont reproduits dans la figure 42 (67).

Ce sont d'excellents filtres U.V.B, très stables, dont le pouvoir d'absorption s'étend de 280 à 320 nm, avec un pic maximal à 290 nm. Ils permettent d'obtenir un coefficient de protection élevé (7 à 8) avec de faibles concentrations (3 à 5%). Le plus employé en France et en Europe est le 3,4'-méthylbenzylidène camphre, commercialisé par Merck sous le nom d'EUSOLEX 6300®.

Cet excellent dérivé, bien que n'entraînant que très rarement des réactions indésirables, n'est pas recommandé par la "Food and Drugs Administration" (F.D.A.) américaine.

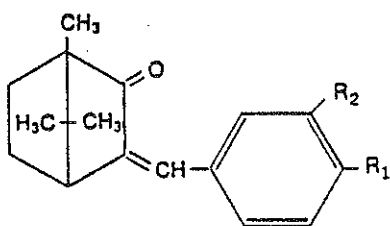
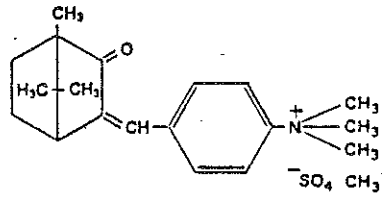
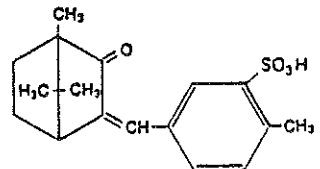
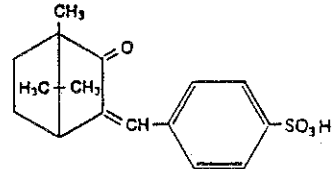
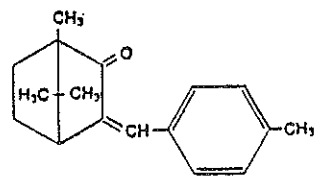
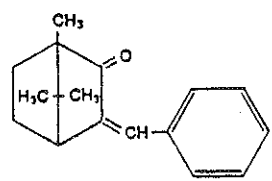
Formule Générale :		Filtres : UV B	
			
Nom	Nom chimique	Nom commercial et formule	Concentration maximale autorisée sur liste Européenne J.O 28.11.83
Camp 1	3 - (4' triméthyl ammonium Benzylidène Camphor Méthosulfate ou Sulfate de méthyle de N N N triméthyl [(oxo 2 Bornylidène 3) méthyl] 4 anilinium		Max. 6 %
Camp 2	3 (3' Sulfo 5' méthyl benzylidène) Campher (2' oxo 3' méthylbornylidène) 4 méthylbenzène sulfonique acid.	 <p>Acide alpha (oxo 2 bornylidène 3) P xyliène 2 sulfonique</p>	Liste provisoire max. 6 %
Camp 3	3 (4' Sulfobenzylidène) Campher 4 (2 oxo 3 méthylbornylidène) Benzène sulfonic acid.		Liste provisoire max. 6 %
Camp 4	-3 (4' méthyl benzylidène) Campher - méthyl 4 benzilidène 3 bornanone 2 - 3 (4' méthylbenzylidène) 2 oxo bornylidène	Eusolex 6300 	Liste provisoire max. 6 %
Camp 5	- 3 Benzylidène 2' oxo Bornylidène - 3 benzylidène camphor	 <p>Ultracyd Ultren B K Mexoryl SDS 20</p>	Liste provisoire max. 6 %

FIGURE 42 : Les dérivés du benzylidène camphre.

1.3.3.5. - Les dérivés de l'acide cinnamique : les cinnamates

Ce sont des esters de l'acide cinnamique. Ils sont très utilisés en Europe car ce sont de très bons agents filtrants. Leur maximum d'absorption est situé entre 290 et 320 nm (absorption de 90% du rayonnement à 310 nm, à la concentration de 3%).

Ils sont inodores, non salissants, liposolubles, et bien tolérés par l'épiderme en général, bien que quelques cas de dermatites de contact et de photosensibilisation aient été rapportés.

Le problème de ces dérivés est leur médiocre stabilité photochimique qui ne leur permet pas d'atteindre un coefficient de protection élevé lorsqu'ils sont utilisés seuls.

Ainsi, le 2-éthylhexyl-paraméthoxycinnamate, très utilisé sous forme d'un isomère trans qui se transforme pour les deux tiers en isomère cis, sous l'effet d'une radiation U.V. Or, cet isomère cis a un pic d'absorption maximal à 265 nm, donc nettement déplacé vers les plus courtes radiations : son efficacité est, de ce fait, en partie diminuée.

Pour pallier cette instabilité, les cinnamates sont généralement associés à des filtres à spectre plus large ou à des écrans lorsqu'une protection importante est recherchée (51).

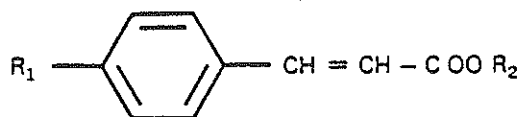
Les dérivés les plus utilisés sont :

- le 2-éthoxyéthyl-paraméthoxycinnamate (GIVTAN® de GIVAUDAN)
- le 2-éthylhexyl-paraméthoxycinnamate (PARSOL MCX® de GIVAUDAN)

La figure 43 regroupe les principaux dérivés utilisés (67).

Formule Générale :

Filtres : UVB



Nom	Nom chimique	Nom commercial	Concentration maximale autorisée sur liste Européenne JO 28.11.83
Cinna 1	Cinnamate de potassium $R_2 = H = R_1$		Liste provisoire max. 2 %
Cinna 2	Cinnamate d'octyle Ethyl hexyl cinnamate $R_1 = H$ $R_2 = -\text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_2 - \text{CH}_3}{\text{CH}} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3$	Prosolal S 8	
Cinna 3	Ethyl 4 isopropyl cinnamate		
Cinna 4	Ethyl 2,4 diisopropyle Cinnamate	Neo héliopan	
Cinna 5	Méthyl 2 - 4 diisopropyle Cinnamate		
Cinna 6	Potassium p méthoxycinnamate $R_1 = \text{OCH}_3$ $R_2 = \text{K}$	Sol protex II	Max. 8 % en acide sur liste provisoire
Cinna 7	p méthoxycinnamate de diethanolamine $R_1 = \text{OCH}_3$ $R_2 =$ Les sels sodique et potassique	Parsol Hydro	Max. 8,5 en acide sur liste provisoire
Cinna 8	Propyl p méthoxycinnamate $R_1 = \text{OCH}_3$ $R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$		Liste provisoire max. 3 %
Cinna 9	Isopropyl p méthoxycinnamate		
Cinna 10	Iso amyl p méthoxycinnamate mélange d'isomères	Neo Héliopan E 1000	Liste provisoire max. 10 %
Cinna 11	2 Ethyl hexyl p méthoxycinnamate Octyl p méthoxycinnamate $R_1 = \text{OCH}_3$ $R_2 = -\text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_2 - \text{CH}_3}{\text{CH}} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3$	Neo Héliopan AV Sunscreen AV Parsol MCX	Liste provisoire max. 10 %
Cinna 12	2 Ethoxyethyl p méthoxycinnamate	Cinoxate Givtan F.	Liste provisoire max. 5 %
Cinna 13	Cyclohexyl p méthoxycinnamate	Constituant du Parsol ultra	Liste provisoire 1 %

FIGURE 43 : Principaux esters cinnamiques.

1.3.3.6. - L'acide para-aminobenzoïque et ses esters

L'acide para-aminobenzoïque (P.A.B.A.) est très utilisé aux U.S.A., (PABA-NOL®) ; c'est l'un des meilleurs filtres U.V. en solution dans l'alcool à 70°, et son efficacité a été démontrée par de nombreux auteurs (49).

Il arrête 80% des U.V.B et une partie des U.V.A jusqu'à 360 nm. Son principal avantage est sa capacité de pénétration et de combinaison avec les cellules de la couche cornée, ce qui le rend résistant au bain et à la sueur. Son coefficient de protection atteint 16 dans les conditions d'un bain de soleil, et 8 en cas d'exercice physique avec sudation.

Néanmoins, il a des inconvénients notables :

- il tâche les textiles clairs (coloration jaunâtre)
- il est mal supporté en solution alcoolique : sensations de tiraillement, de dessèchement, d'irritation cutanée...
- sa pénétration épidermique lui permet d'exprimer ses effets sensibilisants et photosensibilisants comme nous l'avons vu au chapitre précédent. De plus, par sa fonction amine en para, il entraîne une sensibilisation de groupe avec les anesthésiques locaux, les sulfamides, les antihistaminiques, la chlorpromazine et ses dérivés, les teintures capillaires.

On peut noter que l'on rencontre dans cette classe, dérivée du P.A.B.A., la benzocaïne ou para-aminobenzoate d'éthyl, et le butoforme ou para-aminobenzoate de butyl.

Les esters du P.A.B.A. sont, eux aussi, très utilisés aux U.S.A. : LE PADIMATE O® (ou octyl diméthyl P.A.B.A.) serait le filtre le plus utilisé dans le monde.

Les produits les plus utilisés sont :

- l'octyl diméthyl P.A.B.A. : PADIMATE O® ou ESCALOL 507®.
- le para-aminobenzoate de glycéryl : ESCALOL 106®.
- le N-diméthyl PA.B.A. amyloester : ESCALOL 506®.

La figure 44 présente les principaux dérivés utilisés.


Formule Générale :			Filtres : UVB	
				
Nom	Nom chimique	Nom commercial ou usuel	Législation Française Arrêté 22 Av. 80	Concentration max. Liste Européenne JO 28.11.83
PABA 1	Acide para aminobenzoïque $R_1 = H = R_2 = R_3$	Paba		maximum 5 %
PABA 2	Para aminobenzoate de glycéryl 1 (4 Aminobenzoate) de glycérol $R_2 = R_3 = H$ $R_1 = CH_2 - CHOH - CH_2OH$	Escalol 106	autorisé	Liste provisoire 5 % max. exempt de benzocaïne
PABA 3	Ethyl dihydroxy propyl Paba [bis (hydroxypropyl) amino] 4 benzoate d'éthyle mélange d'isomères $R_1 = CH_2 - CH_3$ $R_2 = R_3 = -(CH_2)_2 - CH_2OH$	Amerscreen P	Substitué sur l'Azote autorisé	Liste provisoire 5 % max.
PABA 4	N-ethoxylated Paba ethyl ester $R_1 = CH_3 - CH_2$	Lusantan 25 SC 9155	Substitué sur l'Azote autorisé	
PABA 5	N diméthyl paba éthyl ester $R_1 = CH_3 - CH_2$ $R_2 = R_3 = CH_3$		"	
PABA 6	N diméthyl Paba butyl ester $R_2 = R_3 = CH_3$ $R_1 = (CH_2)_3 - CH_3$		"	
PABA 7	N diméthyl Paba Amyl ester $R_1 = C_5 H_{11}$ $R_2 = R_3 = CH_3$	Escalol 506 Padimate <u>A</u>	"	Liste provisoire 5 % max. mention obligatoire : contient du Padimate
PABA 8	2 éthyl hexyl ester dimethyl Paba Octyl diméthyl Paba R_1 $R_2 = R_3 = CH_3$	Escalol 507 Padimate <u>O</u>	"	Liste provisoire max. 8 %.
PABA 9	Allantoïne - Paba.			

FIGURE 44 : L'acide para-aminobenzoïque (P.A.B.A.) et ses esters.

S'ils sont très largement utilisés aux Etats-Unis, leur utilisation en Europe est quasi inexistante du fait de leur structure para-aminée. Pour une efficacité maximale, ces produits doivent être appliqués une heure avant l'exposition au soleil.

1.3.3.7. - Les dérivés de l'acide salicylique

Ce sont de médiocres photoprotecteurs U.V.B qui doivent être utilisés à doses élevées (4 à 10%) pour présenter une certaine efficacité.

Il convient malgré tout, de rappeler que le salicylate d'homomenthyl (ou homosalate) est employé à la concentration de 8% dans la préparation antisolaire de référence de la F.D.A. ; elle donne, dans des conditions standardisées, un coefficient de protection de 4.

Des cas de dermatites de contact ont été rapportés avec cette substance (54).

1.3.3.8. - Autres produits

Ils sont, en général, peu utilisés. On peut citer :

- les dérivés de l'acide gallique, avec le trioléate de l'acide digallique (SOLPO-TRES®), bon photoprotecteur, absorbant à 297 nm, mais parfois responsable de photosensibilisations.
- le 3-4 diméthoxyphénylglyoxylate de sodium (EUSOLEX 161® de Merck).
- le 5-méthyl-2-phénylbenzoxazole.
- l'acide alpha cyano-4 méthoxy cinnamique (UVINUL N35®).
- le Bornelone (PROSOLAL 59®) : diénone alicyclique 5-(3,3 diméthyl 2 norbornylidène)-3-pentène 2 on.

Ces différents produits sont rapportés dans la figure 45.

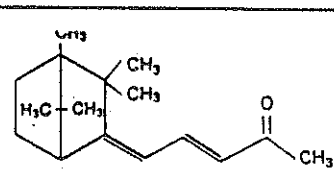
Nom chimique	Nom commercial	Concentration maximale autorisée sur liste J.O 28.11.83
- Bornelone Diénone alicyclique 5 (- 3,3 Diméthyl 2 norbornylidène) - 3 - pentène 2 on <div style="text-align: center;">  </div>	Prosolal S9	3 % maximum
Dibenzolazine $C_6 H_5 - CH = N - N = CH - C_6 H_5$		
Anthranilate de Menthyl		
les dérivés galliques		
- 3 - 4 diméthoxy phényl Glyoxylate de sodium	Eusolex 161	5 % maximum
5 méthyl 2 phényl benzoxazole		4 % maximum
Acide alpha cyano 4 Méthoxy cinnamique	UV absorber 3 Uvinul N 35	5 % maximum

FIGURE 45 : Autres filtres solaires.

1.3.4. - Les filtres à spectre large

Tout comme les filtres à spectre étroit que nous venons de voir, les filtres à spectre large absorbent les U.V.B (de l'ordre de 70%) mais présentent aussi une absorption plus ou moins prononcée des U.V.A (environ 50%).

S'ils étaient autrefois peu utilisés, l'intérêt majeur qu'ils représentent, d'une part dans la protection des photodermatoses, et d'autre part dans la prévention de la sénescence cutanée, fait qu'ils sont, aujourd'hui, de plus en plus utilisés dans les produits solaires et dans les produits cosmétiques, tels que crèmes anti-vieillessement, crème antirides...

Ces produits sont représentés par deux grands groupes :

- les dérivés des benzophénones,
- les dérivés du dibenzoylméthane.

1.3.4.1. - Les dérivés des benzophénones

C'est une famille comprenant de nombreux dérivés, dont certains sont très employés comme photoprotecteurs industriels, en particulier dans les matières plastiques, les encres et les peintures. En ce qui nous concerne, seuls trois filtres solaires ont été retenus sur les listes européennes (ce ne sont pas les plus performants en ce qui concerne l'absorption).

Ce sont des filtres dont la stabilité photochimique est excellente. Leur spectre d'absorption est étendu aux U.V.C, aux U.V.B dans presque leur totalité, avec un pic vers 290 nm, et aux U.V.A avec un pic vers 330 nm.

Ce sont des agents de surface, ne pénétrant pas dans la couche cornée. Ils sont donc facilement éliminés par la transpiration ou le bain et doivent être ré-appliqués périodiquement.

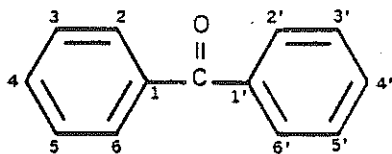
Ils sont fréquemment employés dans les antisolaires "haute protection", associés à des filtres spécifiques U.V.B qui complètent leur spectre d'activité (filtres à spectre étroit). En effet, les benzophénones, en concentration de 1 à 4%, laissent passer une partie non négligeable d'U.V.B.

Ainsi, l'EUSOLEX 6000® combine le méthylbenzylidène camphre à une benzophénone.

La figure 46 présente les principales molécules utilisées.

Quelques cas de dermatites de contact et de photo-allergies (7) ont été décrits, rendant obligatoire, sur le conditionnement de tout produit cosmétique en contenant, la mention "contient de..." suivi du nom de la benzophénone utilisée (Oxybenzone, Méxécron, Sulisobenzone...).

Formule Générale :



Filtres : UVB + UVA

OH
OCH₃
CH₃
Substitués
Habituels en 2 2' - 4 4'

Nom	Nom chimique	Nom commercial	Concentration maximale autorisée sur Liste Européenne JO 28.11.83
Benz 1	2 - 4 dihydroxy benzophénone Benzo résorcinol 4 Benzoyl résorcinol	Uvinul 400 Uvasorb 20 H Benzophénone 1 Gafisorb 24 DH	
Benz 2	2,2' dihydroxy 4 méthoxy benzophénone	Cyasorb UV 24 Spectrasorb UV 24 Benzophénone 8 Dioxybenzone	
Benz 3	2,2' dihydroxy 4,4' Diméthoxy benzophénone	Uvinul D 49	
Benz 4	Sodium 2,2' dihydroxy 4,4' Diméthoxy 5 sulfobenzophénone	Benzophénone 9 Uvinul DS 49	
Benz 5	2,2' 4,4' tétrahydroxy benzophénone	Uvinul D 50 Benzophénone 2	
Benz 6	2 Hydroxy 4 méthoxy benzophénone	Benzophénone 3 Uvasorb met Uvinul M 40 Gafisorb 2 H 4 M Sunscreen 15 Eusolex 4360 Spectrasorb UV 9 Oxybenzone	max. 10 % mention obligatoire contient de l'oxybenzone
Benz 7	2 Hydroxy 4 méthoxy 4' Méthylbenzophénone	Méxénone Uvistat 221	max. 4 % Liste provisoire mention obligatoire contient du méxénone
Benz 8	2 Hydroxy 4 méthoxy benzophénone 5 Acide sulfonique et sel sodique	Sulisobenzone Sulisobenzone Sodique Spectra Sorb UV 284 Uvinul MS 40 Cyasorb UV 284 Gafisorb 2 H 4 MS Uvistat 1121	Liste provisoire max. 5 % (exprimé en acide)
Benz 9	4 Phényl benzophénone	Eusolex 3490	
Benz 10	Phényl 4 benzophénone Carboxylate 2' Ethyl 2 - Hexyle	Eusolex 3573	
Benz 11	2 Hydroxy 4 _n octoxy benzophénone	Cyasorb UV 531	
Benz 12	4 Hydroxy 3 carboxy benzophénone		
Benz 13	5 Chlore 2 Hydroxy benzophénone	Dow H CB	
Benz 14	2,2' Dihydroxy 4,4' diméthoxy benzophénone	Uvinul D 49	

FIGURE 46 : Dérivés des benzophénones.

1.3.4.2. - Dérivés du dibenzoylméthane

Leur apparition en Europe est récente. Deux molécules sont actuellement commercialisées :

- le 4-isopropyldibenzoylméthane ou EUSOLEX 8020[®],
- le 4-tert-butyl-4' méthoxydibenzoylméthane ou PARSOL 1789[®].

Ce sont de médiocres filtres U.V.B mais d'excellents filtres vis-à-vis des U.V.A longs, puisque leur absorption maximale se situe vers 360 nm. Associés aux benzophénones ou à des filtres spécifiques des U.V.B, ils permettent l'obtention de formulations hautement protectrices, transparentes donc très acceptables du point de vue cosmétique, et d'un intérêt certain dans la prévention des photodermatoses.

Un exemple de cette association est donné par l'EUSOLEX 8021[®] : c'est un mélange eutectique stable, liposoluble, de deux filtres : le méthyl benzyldène camphre et le 4-isopropyl dibenzoylméthane. Ce mélange absorbe pratiquement 100% des radiations, entre 290 et 370 nm.

Ce sont donc d'excellents filtres U.V.A mais nous manquons encore de recul pour juger de leur bonne tolérance. Certains auteurs ont fait état de dermites de contact à l'EUSOLEX 8021[®] (69).

La figure 47 présente les dérivés utilisés.

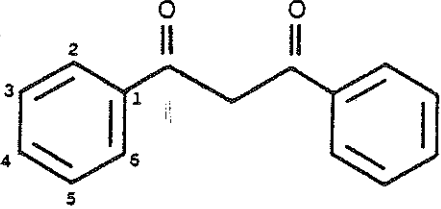
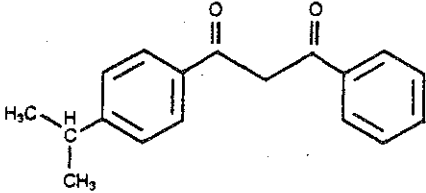
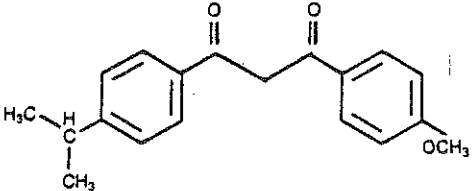
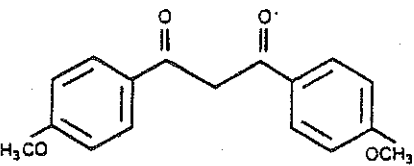
Formule Générale :		Filtres : UVA
		
Nom chimique	Nom commercial et Formule	Concentration maximale autorisée sur liste Européenne J. O 28.11.83
<ul style="list-style-type: none"> - Isopropyl 4 dibenzoyl méthane - (Isopropyl 4 phényl) 1 phényl 3 propanedione 1 - 3 	Eusolex 8020 constituant de l'Eusolex 8021 (avec Eusolex 6300) 	Liste provisoire Maximum 5 %
(tert - butyl 4 phényl) 1 - (méthoxy 4 phényl) 3 - Propanedione 1,3 - 4 tert butyl 4, méthoxy- dibenzoyl méthane	Parsol 1789 	Liste provisoire Maximum 5 % Maximum UVA d'absorption : 356
- Dianisoyl méthane Bis (méthoxy 4 phényl) 1,3 propanedione 13		Liste provisoire Maximum 6 %

FIGURE 47 : Dérivés du dibenzoylméthane.

1.3.4.3. - Les naphtoquinones

Ce sont de bons photoprotecteurs, en particulier le 2-hydroxy 1-4 naphtoquinone, qui possède un spectre large dans tout le rayonnement U.V. Ils sont peu utilisés.

1.3.5. - Courbes d'absorption des filtres

On classe donc les filtres solaires selon leur absorption en filtres à bande courte (surtout U.V.B) et en filtres à bande large (U.V.B et U.V.A). Ils pourront être associés dans une même formule de produit solaire afin d'obtenir une protection plus ou moins large.

On obtiendra ainsi des produits offrant une protection maximale, modérée ou minimale.

La figure 48 représente l'absorbance de préparations à base des principaux types de filtres (64).

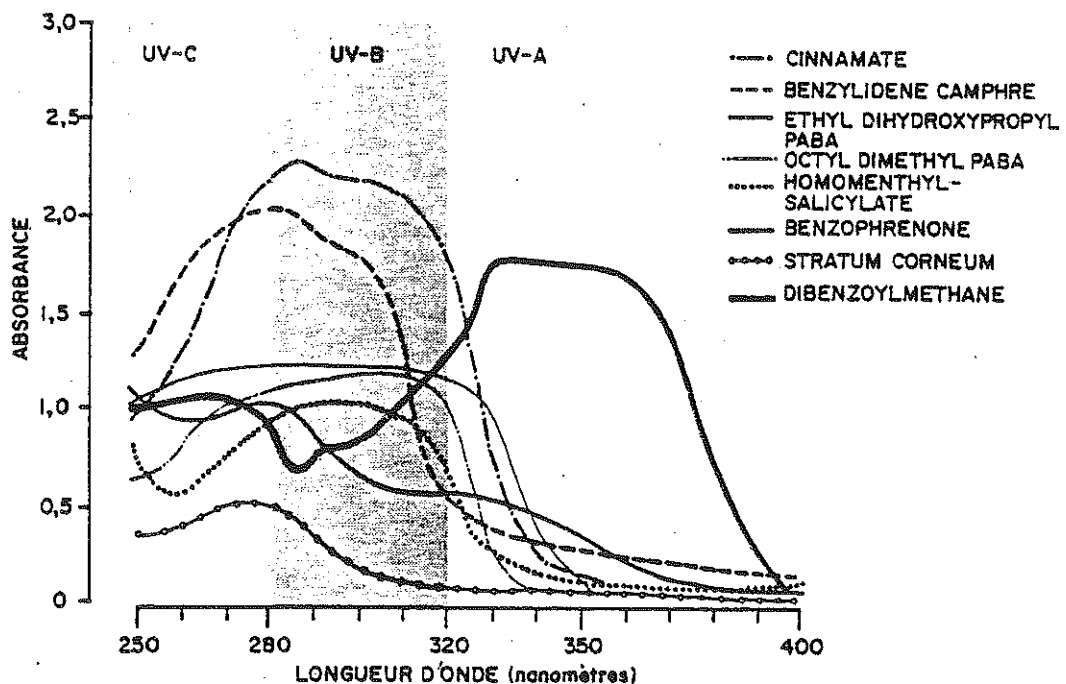


FIGURE 48 : Absorbance des préparations filtrantes étalées en couche mince (1 mg/cm²) sur le stratum corneum humain.

La figure 49 représente, quant à elle, les courbes d'absorption de plusieurs filtres commercialisés (67), déterminées par le laboratoire de contrôle S.V.R. en spectrophotométrie U.V. Chacun des filtres a été étudié en solution éthylique à la concentration de 1 mg dans 100 ml (10⁻⁵). Ont été étudiés :

- 2 filtres U.V.B :
 - EUSOLEX 6300® (benzylidène camphre)
 - PARSOL MCX® (dérivé cinnamique)
- 1 filtre U.V.A + U.V.B :
 - GAFSORB 2H4M® (benzophénone)
- 2 filtres U.V.A :
 - EUSOLEX 8020® (dérivé du dibenzoylméthane)
 - PARSOL 1789® (dérivé du dibenzoylméthane)

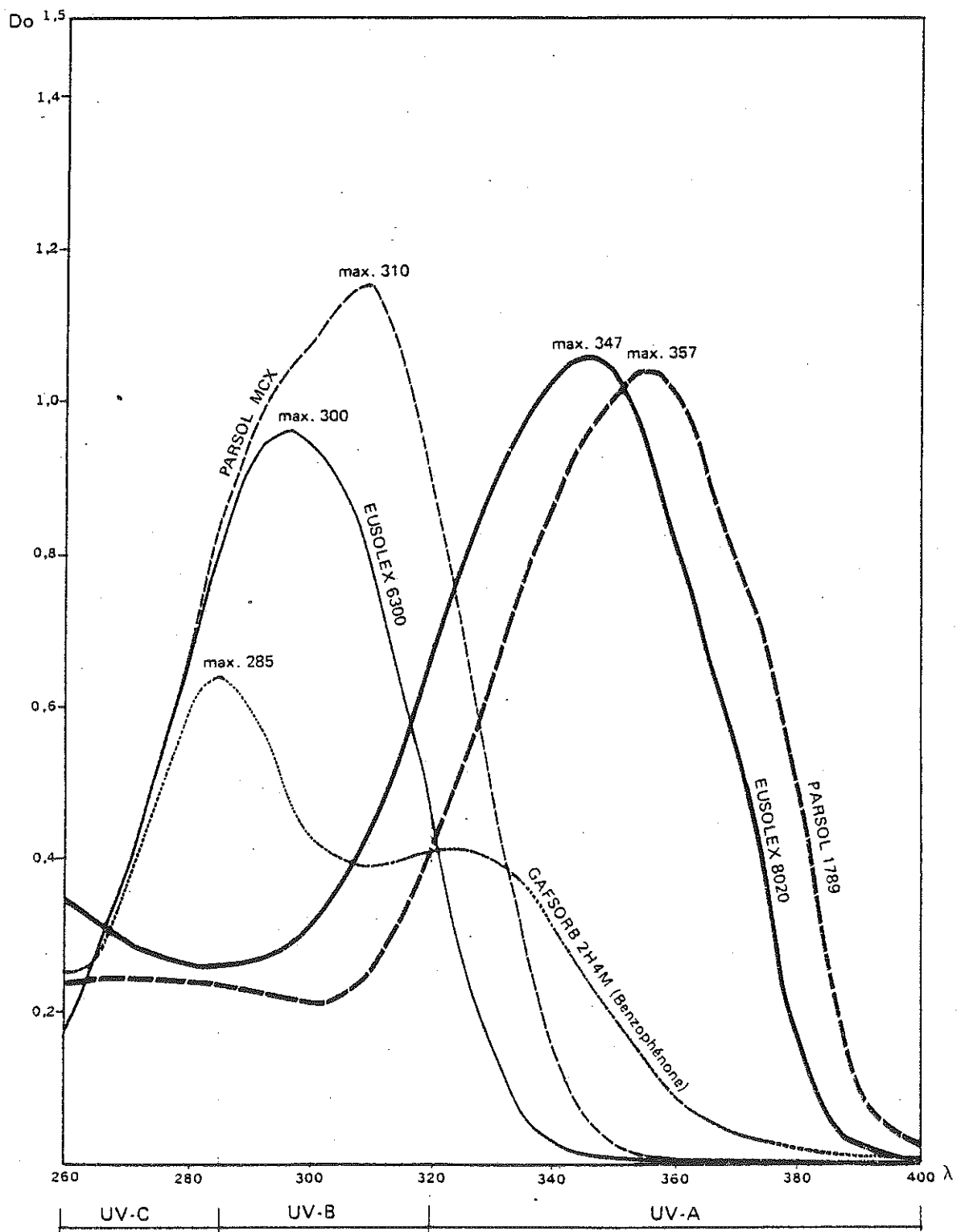


FIGURE 49 : Courbe d'absorption des filtres solaires les plus couramment utilisés.

1.3.6. - Les écrans physiques

Ils sont constitués de substances opaques, inertes, qui assurent une photoprotection par leur forte opacité et leur haut pouvoir de réflexion du rayonnement U.V. et visible qui ne peut, de ce fait, pénétrer dans l'épiderme.

Ce sont des poudres blanches, chimiquement inertes, très finement divisées et à fort pouvoir couvrant.

L'oxyde de zinc, le talc et, surtout, le dioxyde de titane, sont les plus employés.

MAC LEOD & Coll. ont montré que la granulométrie optimale du dioxyde de titane (TiO_2), permettant d'obtenir une dispersion de la lumière satisfaisante, se situait autour de 2 μm (39).

Du fait de leur pouvoir protecteur très étendu, ces produits sont introduits à des concentrations de 3 à 10%, associés à des filtres sélectifs, dans la composition de formules hautement protectrices.

Ainsi, le dioxyde de titane à 10% et en couche assez épaisse, réfléchit plus de 90% de la lumière visible et ultra-violette.

L'inconvénient de ces écrans physiques est leur blancheur éclatante, rendant les produits dans lesquels ils sont utilisés d'une acceptabilité cosmétique discutable lorsqu'ils ne sont pas teintés (aspect de "masque de Pierrot").

Cet écueil esthétique les fait réserver chez les sujets sensibles aux U.V. longs et à la lumière visible, donc à la protection des photodermatoses.

D'autres composés réfléchissants, apparus plus récemment et constitués d'associations de type mica TiO_2 , présentent l'avantage d'être plus transparents et permettent d'améliorer les qualités cosmétiques de ces préparations tout en conservant leurs qualités réfléchissantes. La micronisation des écrans a permis, elle aussi, une amélioration cosmétologique importante.

1.3.7. - Les produits solaires contenant des psoralènes

Le meilleur photoprotecteur naturel étant constitué par la pigmentation cutanée, certains fabricants de produits solaires ont eu l'idée d'ajouter dans leurs formules des substances chimiques ayant la propriété de développer une pigmentation plus rapide, parmi lesquelles l'huile essentielle de Bergamote, qui est la plus utilisée. L'huile essentielle de Bergamote contient, nous l'avons vu, un principe actif : le 5-méthoxypsoralène (5-M.O.P.).

Il est indéniable que les produits solaires contenant du 5-M.O.P. augmentent la vitesse de pigmentation sous l'influence du soleil. Cependant, ces dernières années, de vives discussions ont opposé partisans et adversaires de ces produits.

- Pour les adversaires de ces produits :

Ils sont dangereux et les dangers se situent à deux niveaux :

- un effet phototoxique aigu au cours d'une exposition solaire trop importante, avec possibilité de pigmentation résiduelle.
- des effets à long terme dus à la synergie U.V.A-psoralènes : vieillissement cutané accéléré, altérations de la protection immunitaire et, surtout, augmentation des cancers cutanés (60).

- Pour les partisans de ces produits contenant des psoralènes :

L'association dans ces formules de filtres U.V.B empêchent la survenue de ces effets et, d'autre part, les effets mutagènes, s'ils ont été prouvés chez l'animal, ne l'ont jamais été chez l'homme. De plus, ils avancent que les doses nécessaires pour obtenir la pigmentation voulue étant plus faibles, il en résulte que la peau reçoit une dose plus faible de rayonnement à bronzage égal.

La synthèse de composés moins, et même non photosensibilisants que nous avons déjà évoquée, permettra sans doute une photochimio-protection, dans un avenir proche, utile dans la prophylaxie des troubles cutanés chroniques dus à l'exposition au soleil, la "dermatohéliose" de T.B. FITZPATRICK, c'est-à-dire la prévention des tumeurs de la peau et du vieillissement cutané.

1.4. - FORMULATION DES PRODUITS SOLAIRES

Il est bien évident que le choix des photoprotecteurs et de leur concentration est primordial. Cependant, la formulation de l'excipient a, elle aussi, une importance capitale pour l'efficacité de la protection et la qualité du produit fini (50).

La formulation antisolaires idéale est constituée par l'association d'un ou plusieurs filtres ou écrans solubilisés ou dispersés dans un véhicule qui permet son étalement sur la peau en une couche uniforme, stable, résistante à l'eau, et de bonne qualité cosmétique. Elle doit être d'une parfaite innocuité, justifiée par son emploi sur une grande surface, plusieurs fois par jour.

1.4.1. - Les filtres et les écrans

Le choix du filtre et la présence éventuelle d'un écran physique reposent sur la détermination de la frange spectrale dont on veut se protéger. Trois éléments conditionnent l'efficacité du produit filtrant : la concentration en principe actif, l'épaisseur du film protecteur sur la peau et, surtout, la qualité de l'excipient.

- La concentration en principes actifs

La concentration en filtres est rarement supérieure à 6 à 8% afin de limiter les risques d'intolérance, et celle des écrans à 5% dans les préparations non teintées, compte tenu de leur fort pouvoir couvrant.

- L'épaisseur du film protecteur

Une étude a montré que l'intensité de la protection est liée à l'épaisseur de la couche appliquée sur la peau, et varie d'autant plus que le produit possède un coefficient de protection élevé (21).

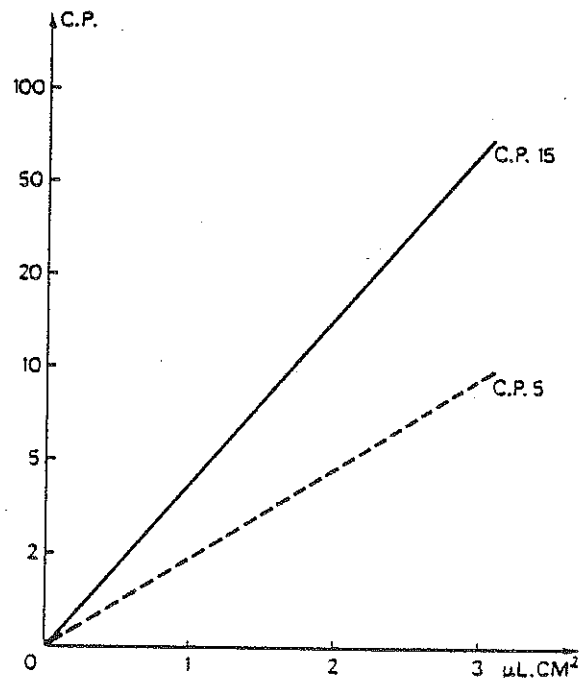


FIGURE 50 : Variations des coefficients de protection (C.P.) avec l'épaisseur de la couche appliquée sur la peau

- La qualité du véhicule

Nous aurons à revenir sur les qualités propres de celui-ci, mais il convient déjà de souligner que chaque solvant modifie les propriétés du filtre, à l'état basal comme à l'état excité. Ainsi, le spectre d'absorption d'un filtre varie en fonction du solvant utilisé : eau, alcool, glycérol, propylène-glycol...

Pour un produit monophasique (solution huileuse, lotion hydro-alcoolique), la protection ne peut être améliorée qu'en augmentant la concentration du filtre. Dans un produit biphasique (émulsions), la présence de deux filtres complémentaires, l'un hydrophile, l'autre lipophile, améliore le pouvoir photoprotecteur de la formule.

1.4.2. - Les excipients

Sa qualité est fondamentale. Il permet l'étalement du filtre sur la peau en une couche uniforme, suffisamment adhérente et, si possible, résistante à l'eau. La viscosité détermine l'épaisseur du film protecteur.

L'incorporation d'huiles végétales est fréquente, en raison de leur adhérence, de leur viscosité, auxquelles s'ajoute la propriété filtrante dont nous avons déjà parlé.

C'est le choix de l'excipient qui va conditionner la forme galénique du produit fini.

1.4.3. - Les formes galéniques

L'ensemble des auteurs s'accordent pour souligner l'intérêt des émulsions à phase continue lipophile (H/L ou E/H) et des gels gras qui sont les formes assurant la protection la plus durable, grâce à leur bonne résistance à l'eau.

1.4.3.1. - Les solutions

On utilise :

- des solutions hydro-alcooliques auxquelles on doit ajouter des émoullissants pour éviter les effets de tiraillements. Elles sont utilisées pour le corps.
- des solutions huileuses qui possèdent une bonne substantivité. Elles sont rarement utilisées pour des indices de protection élevés (maximum 4, 5). Il faut tenir compte de l'effet occlusif du film protecteur. Elles sont, elles aussi, utilisées pour le corps.

1.4.3.2. - Les gels

Là aussi, on trouve la même distinction :

- des gels hydro-alcooliques auxquels on ajoute des humectants. Ils sont plutôt à conseiller pour des peaux grasses, notamment sur le visage.
- des gels huileux pouvant être utilisés sur le visage et le corps. Ils sont constitués d'un milieu lipophile contenant des épaississants de type bentonites et dérivés.

Pour ces gels, le choix de l'agent épaississant (produits naturels tels que gommes guar, pectines, alginates, carraghénanes et xanthanes, ou produits hémisynthétiques dérivés de la cellulose, tels que méthycellulose, éthylcellulose, hydroxypropylcellulose), est guidé par un ensemble de critères chimiques, microbiologiques (certains produits étant plus facilement contaminés), et par l'aspect final recherché : la transparence, le toucher...

1.4.3.3. - Les émulsions

Une émulsion est un système thermodynamique instable, formé de deux liquides non miscibles (huile et eau), dont l'un est finement dispersé dans l'autre. La phase dispersée est appelée phase interne ou discontinue, la phase dispersante est appelée phase externe ou continue.

Il existe deux types d'émulsions :

- les émulsions à phase continue aqueuse, symbolisées par H/E ou L/H,

- les émulsions à phase continue huileuse, symbolisées par E/H ou H/L.

Pour pallier l'instabilité du mélange, des tensio-actifs (ou surfactifs), substances amphiphiles, sont ajoutées à la préparation. Suivant les cas, on utilise des tensio-actifs pour émulsions H/E ou E/H (53).

Les figures 51 et 51bis représentent, de manière schématique, les différents types d'émulsions et leurs compositions.

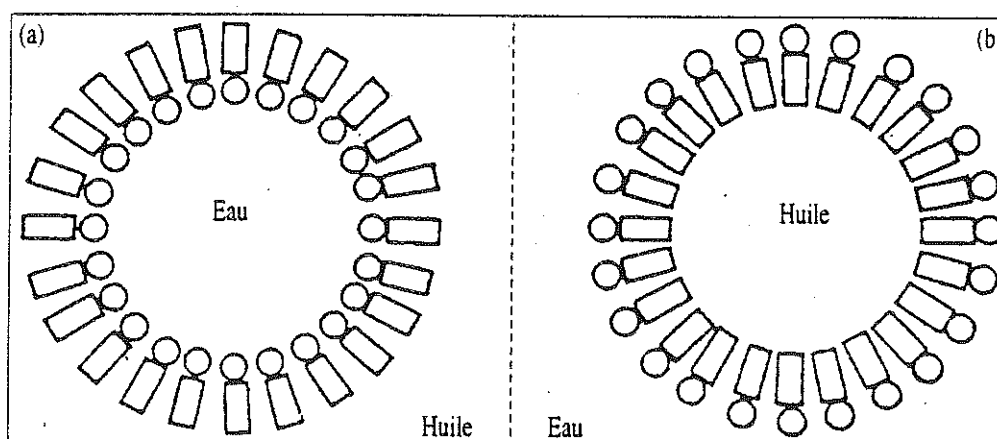


FIGURE 51 : Représentation schématique d'une émulsion E/H (a) et d'une émulsion H/E (b).

Les émulsions sont des véhicules largement utilisés, tant en dermatologie qu'en cosmétologie, et notamment pour la réalisation des produits solaires. En effet, elles sont retrouvées dans l'usage courant, sous le nom de crèmes (émulsions épaisses) ou de laits (émulsions fluides).

Les émulsions eau dans l'huile (E/H) se présentent sous forme de crèmes grasses. Elles possèdent la meilleure qualité de substantivité, d'hydratation et de protection.

Les émulsions huile dans l'eau (H/E) sont peu hydrostables et nécessitent le renouvellement plus fréquent des applications. Ces crèmes grasses sont particulièrement indiquées pour le visage, mais peuvent également être utilisées sur tout le corps.

Les laits, émulsions fluides sont, eux, plutôt destinés à être appliqués sur le corps, et constituent la forme habituelle des préparations dites "après-soleil".

SCHEMA GENERAL DE LA COMPOSITION DES EMULSIONS		
	Emulsions E/H	Emulsions H/E
Phase dispersée lipophile	Eau purifiée	Huile ou mélange
Phase dispersante (continue)	Huile ou mélange lipophile	Eau purifiée
Tensioactifs	Un ou plusieurs plutôt lipophiles	Un ou plusieurs plutôt hydrophiles
Epaississants	Cires...	Gélifiants
Humectants		Produits hydrophiles
Agents conservateurs antimicrobiens	Pas nécessaire	Indispensable
Agents conservateurs antioxydants (tocophérol, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluène)	Nécessaire si présence d'huiles végétales	Nécessaire si présence d'huiles végétales
Substances actives	Facultatives	Facultatives
Parfums et colorants	Facultatifs	Facultatifs

FIGURE 51bis : Schéma général de la composition des émulsions.

1.4.3.4. - Les sticks

Ce sont des préparations solides, obtenues par addition de cires. leur indice de protection est, en général, élevé. Ils sont utilisés de manière spécifique pour la protection des lèvres et du nez. Ils contiennent toujours des écrans physiques.

1.4.3.5. - Comparaison des différentes formes galéniques

Ce sont les émulsions à phase continue lipophile (H/L ou E/H) et les gels gras qui assurent une meilleure protection car plus durable du fait de leur bonne résistance à l'eau. Les autres formes peuvent être utilisées pour des usages particuliers.

La figure 52 présente un tableau comparatif des différentes formes galéniques utilisées dans les produits antisolaires selon les critères les plus importants :

- substantivité et résistance à l'eau
- hydratation des couches superficielles de l'épiderme
- adjuvants nécessaires pour donner à ces formes galéniques une présentation cosmétologique agréable
- usage habituellement fait de ces formes.

Formes	Substantivité et résistance à l'eau	Hydra- tation	Adjuvants	Usage
<i>Solutions</i>				
· hydroalcooliques	+ après évaporation des solvants	—	Émoullients	Corps Corps
· huileuses	> émulsions H/L	+		
<i>Gels</i>				
· hydroalcooliques	—	—	Humectants	Visage (peau grasse)-corps Visage/corps
· huileux	++	++		
<i>Émulsions</i>				
L/H	—	+	Silicones pour / résistance à l'eau	Visage/corps Visage/corps
H/L	++	++		
<i>Sticks</i>				
	++	+	Cires pour / Point de fusion	Zones fragiles (nez, ... contour des yeux)

FIGURE 52 : Comparaison des différentes formes galéniques antisolaires.

Dans un avenir proche, l'on pourrait voir arriver de nouvelles formes et, notamment, des émulsions multiples (E/H/E et H/E/H) qui posent encore des problèmes de stabilité et dont le comportement est encore mal connu après application sur la peau. Cependant, tout laisse à penser que ces limites seront très vite levées et ces émulsions multiples permettront d'obtenir des produits dans lesquels la libération des principes (filtres par exemple) pourra être contrôlée et prolongée (62).

1.5. - PRÉSENTATIONS COMMERCIALES DES PRODUITS SOLAIRES

De nombreux produits solaires sont commercialisés, certains produits n'ayant qu'une diffusion confidentielle. Nous essayerons d'être le plus complet possible dans la liste présentée, concernant les produits et leurs caractéristiques, en sachant que cette tâche ne peut être qu'imparfaite et cela pour plusieurs raisons :

- les gammes évoluent très fréquemment ; les changements ne touchent souvent que des "détails", tenant plus souvent à des modes de consommation.
- certains produits ne font pas une mention exacte des filtres utilisés et les renseignements ne sont pas toujours faciles à obtenir.
- de nouveaux produits apparaissent régulièrement sur le marché.

Afin de permettre une comparaison entre les différents produits, il est préférable d'utiliser une classification en fonction du type de protection désiré, plutôt que de se fier à l'appellation commerciale, qui peut être trompeuse dans certains cas.

Les indices donnés ne le sont qu'à titre indicatif ; ce sont ceux présentés par les fabricants : ils s'échelonnent entre 0 et 25.

Ils sont mesurés en général en laboratoire et non pas en situation réelle (à l'extérieur avec une exposition solaire...). Les tests réalisés en situation réelle donnent souvent un coefficient de protection inférieur (parfois inférieur de moitié).

Pour rendre plus clair cet exposé, il nous a paru utile de reprendre la classification proposée par JEANMOUGIN (34).

Il s'agit d'une classification en quatre grades d'activité croissante, basée sur le coefficient de protection U.V.B et l'absorption des U.V.A.

Grade	Catégorie	Coefficient de protection		Recommandé pour la prévention		
		UVB	UVA	Érythème actinique	Vieillessement cutané	Photodermatoses
A	Protection élargie	> 9	2-7	Phototype I	+++	+++
B I	Protection élevée	> 9	0	Phototype II	+	0
B II	Protection modérée	5-9	0	Phototype III	±	0
B III	Protection faible	< 5	0	Phototype IV	0	0

FIGURE 53 : Classification des produits solaires.

- Le grade BIII

Il comprend les produits à photoprotection faible, dont le coefficient de protection s'exerce uniquement contre les U.V.B et est inférieur à 5. Il s'agit d'huiles, de laits ou de crèmes, contenant un ou deux filtres, qui permettent un bronzage rapide au prix d'un léger érythème.

- Le grade BII

Il correspond aux produits à photoprotection modérée dont le coefficient de protection U.V.B se situe entre 5 et 9. Il s'agit surtout de crèmes contenant un ou plusieurs filtres qui protègent très bien contre l'érythème solaire et réduisent le bronzage s'ils sont renouvelés régulièrement.

- Le grade BI

Il comprend les produits à protection élevée dont le coefficient de protection U.V.B est supérieur à 9. Ils empêchent l'érythème et le bronzage.

- Le grade A

Il correspond aux produits contenant en plus, un filtre U.V.A (benzophénone, dibenzoylméthane), qui protégerait ainsi contre le vieillissement cutané, et pour lequel le coefficient de protection U.V.B est supérieur à 15.

Nous avons regroupé dans les tableaux des pages suivantes, les principaux produits proposés en pharmacie, ainsi que leurs caractéristiques.

PRODUITS DE GRADE A (très bonne protection)

* P.I. (Protection inconnue)

DENOMINATION	Laboratoire	Forme galénique et contenance	FILTRES	Ecrans physiques	Indices selon le fabricant	Résistance à l'eau
PHOTODERM	BIODERMA	Emulsion H/E 50 ml	Benzophénone + dibenzoylméthane + benzilidène camphre	Mica-titane (β-carotène)	U.V.B 29 - UVA 11 70% I.R.	++
PHASE O	PHARMINTER	Emulsion H/E crème 40 ml	Benzophénone + dibenzoylméthane + benzilidène camphre	Mica-titane (β-carotène)	U.V.B>25 - UVA 7 60% DES I.R.	++
ECRAN TOTAL IP25 WATERPROOF	BIOThERM	Emulsion H/E crème 40 ml	Cinnamate + benzophénone	Dérivé du titane (non divulgué)	U.V.B 25 - UVA P.I.*	++
ABSOL KEFRANE	Roc	Crème 50 ml	Cinnamate + oxybenzone + dibenzoylméthane	Mica-titane + oxyde de titane	UVB 21 - UVA 10	+
ECRAN TOTAL 20B-7A INVISIBLE	AVENE	Emulsion H/E crème 50 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane + benzimidazole	Mica-dioxyde de titane (mélange pigmentaire 4%)	U.V.B 20 - UVA 7	+
ECRAN TOTAL 20B-7A TEINTE	AVENE	Emulsion H/E crème 50 ml	Idem ci-dessus	Idem ci-dessus mais 7%	U.V.B 20 - UVA 7	+
ECRAN TOTAL 20B-7A STICK	AVENE	Stick 7 g	Idem ci-dessus	Idem ci-dessus	U.V.B 20 - UVA 7	++
PARLIGHT	COSMODEX	Crème 30 ml	Cinnamates - dibenzoylméthane (Eusolex 8021)	Mica-titane + oxyde de titane	U.V.B 20 - UVA : P.I.	+
PABACREME	GALLIER	Crème 100 g	Cinnamate + dibenzoylméthane + PABA	Mica + oxyde de titane	U.V.B 20 - UVA : P.I.	+
BRONZE 8882	JUVEJ	Crème 75 ml	Cinnamate + benzophénone + diméthyl phényl méoxyphénylpropane diolone	Mica + oxyde de titane	U.V.B 20 - UVA : P.I.	+
LES PRESCRIPTIONS ECRAN TOTAL	LES PRESCRIPTIONS P. FABRE	Crème 75 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane + benzimidazole	Mica + oxyde de titane	U.V.B 20 - UVA : P.I.	+
ECRAN TOTAL VISAGE WATERPROOF	PHAS	Crème 30 ml	Cinnamate + oxybenzone	Mica-titane + oxyde de titane	U.V.B 20 - UVA : P.I.	+
ECRAN TOTAL SPECIAL SKI	PHAS	Crème 30 ml	Cinnamate + oxybenzone	Mica-titane + oxyde de titane	U.V.B 20 - UVA : P.I.	++

PRODUITS DE GRADE A (très bonne protection)

DENOMINATION	Laboratoire	Forme galénique et contenance	FILTRES	Ecrans physiques	Indices selon le fabricant	Résistance à l'eau
ONAGRINE ECRAN TOTAL INVISIBLE	ONAGRINE (LUTSIA)	Crème 50 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane + benzimidazole	Mica + oxyde de titane	UVB 17 - UVA : P.I.	+
ONAGRINE ECRAN TOTAL TEINTE	ONAGRINE (LUTSIA)	Crème 50 ml	Idem ci-dessus	Mica + oxyde de titane	UVB 17 - UVA : P.I.	+
ONAGRINE ECRAN TOTAL COMPACT TEINTE	ONAGRINE (LUTSIA)	Compact 7 g	Cinnamate + dibenzoylméthane	Mica + oxyde de titane	UVB 17 - UVA : P.I.	+
LUTSINE SOIN SOLAIRE AUX CERAMIDES ECRAN TOTAL IP20 - INVISIBLE - TEINTE	LUTSIA	Crème 50 ml	Cinnamate + oxydibenzoylméthane + benzimidazole	Mica-titane	UVB 20 - UVA - P.I.	++
ANTHELIOS ECRAN TEINTE	Roche Posay	Crème 50 ml	Benzophénone + dibenzoylméthane + benzilidène bornanone	Dioxyde de titane	UVB 30 - UVA 9 I.R.	+
ANTHELIOS ECRAN INVISIBLE	Roche Posay	Crème 50 ml	Idem ci-dessus	Mica-titane	UVB 20 - UVA 9 - I.R.	+
ANTHELIOS LAIT ECRAN	Roche Posay	Lait 125 ml	Benzilidène bornane + dibenzoylméthane	Dioxyde de titane	UVB 16 - UVA 5 - I.R.	+
FILTRASOL CREME ECRAN TOTAL	S.V.R.	Emulsion H/E crème 50 g	Cinnamate + dibenzoylméthane + benzilidène camphre	Mica + oxyde de titane	UVB 16 - UVA 5	+
FILTRASOL ECRAN LABIAL	S.V.R.	Stick 10 ml	Idem ci-dessus	Mica-titane	UVB 16 - UVA 5	++
ROC ECRAN TOTAL UVA-UVB-I.R. PROTECTION EXTREME	Roc	Crème 50 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane + oxybenzone	Oxyde de titane	UV.B>15 - UVA : P.I.	++
ROC ECRAN TOTAL UVA-UVB-I.R. TEINTE - PROTECTION EXTREME	Roc	Crème 50 ml	Idem ci-dessus	Oxyde de titane	UV.B>15 - UVA : P.I.	++
UVECRAN	GRESVAL	Crème 40 ml	Benzimidazole + dibenzoylméthane + benzilidène camphre	Néant	UVB 15 - UVA : P.I.	++
KLORANE CREME ECRAN TOTAL	KLORANE	Crème 50 ml	Cinnamate - dibenzoylméthane	Néant	UVB 15 - UVA : P.I.	+
KLORANE STICK ANTI-FROID ECRAN TOTAL	KLORANE	Stick 7 g	Idem ci-dessus	Néant	UVB 15 - UVA : P.I.	++
VICHY ECRAN TOTAL MULTIREFLECTION	Vichy	Crème 40 ml	Cinnamate + oxybenzone + dibenzoylméthane	Mica-titane	UVB 20 - UVA - P.I.	++

PRODUITS DE GRADE A (très bonne protection)

DENOMINATION	Laboratoire	Forme galénique et contenance	FILTRES	Ecrans physiques	Indices selon le fabricant	Résistance à l'eau
SPECTRABAN ULTRA	STIEFEL	Lait E/H 150 ml	Padimate O - oxybenzone - dibenzoylméthane	Ecran non déterminé	U.V.B 17 - U.V.A 6	+
P20 ECRAN SOLAIRE	MARCEL FRANCK	Lotion 100 ml	Paba	Néant	U.V.B 20	++

PRODUITS DE GRADE B1 (C.P. entre 10 et 15)

DENOMINATION	Laboratoire	Forme galénique et contenance	FILTRES	Ecrans physiques	Indices selon le fabricant	Résistance à l'eau
ETHNODEX CREME SOLAIRE	BIOPHA	Crème 50 ml	Cinnamate + oxybenzone + dibenzoylméthane	Mica-titane	UVB 14 - UVA - P.I.	+
AVENE ECRAN PEAU SECHE	AVENE	crème H/E 50 ml	Cinnamate	Dioxyde de titane	UVB 10 à 15 UVA - P.I.	+
AVENE ECRAN PEAU NORMALE OU SECHE	AVENE	crème H/E 50 ml	Cinnamate	Dioxyde de titane	UVB 10 à 15 UVA - P.I.	+
ROC STICK ECRAN	Roc	Stick 3 g	Cinnamate + oxybenzone + dibenzoylméthane	Néant	UVB 10 à 15 UVA - P.I.	++
ROC ECRAN FACIAL TENTE	Roc	Compact	Cinnamate + oxybenzone	Oxyde de titane	UVB 10 à 15 UVA - P.I.	+
ROC LAIT ECRAN TOTAL INVISIBLE	Roc	Lait H/E 125 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane	idem ci-dessus	UVB 10 à 15 UVA - P.I.	+
ROC ECRAN TOTAL PROTECTION MAXIMALE	Roc	Crème 50 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane + oxybenzone	Néant	UVB 10 à 15- UVA- P.I.	+
CREME SOLAIRE THERMO ISOLANTE IP12	BIOHERM	Crème 50 ml	Dibenzoylméthane + oxybenzone benzilidène bornanone	Oxyde de titane	UVB 11 - UVA 4	+
DERMASTINE GRAND SOIN	BERGADERM	Crème 50 ml	Cinnamate + benzylidène heptanone	Néant	UVB 10 - UVA : P.I.	+
MELACTRON	BIODERMA	Emulsion 150 ml	Cinnamate + benzylidène camphre + oxybenzone	Néant	UVB 10 - UVA 7	+
LES PRESCRIPTIONS CREME HTE PROTECT.	LES PRESCRIPTIONS P. FABRE	Emulsion 125 ml	Cinnamate	Mica + oxyde de titane	UVB 10 - UVA : P.I.	+
SPECTRABAN 10	STIEFEL	Emulsion 150 ml	Cinnamate + oxybenzone	Néant	UVB 10 - UVA : P.I.	+
DERMAGOR SOLAIRE	COYNE-DEBRUYNES	Crème 40 ml	Néant	Mica + oxyde de titane	UVB 9 - UVA : P.I.	+

PRODUITS DE GRADE B1 (C.P. entre 10 et 15)

DENOMINATION	Laboratoire	Forme galénique et contenance	FILTRES	Ecrans physiques	Indices selon le fabricant	Résistance à l'eau
VICHY LAIT SOLAIRE HAUTE SECURITE SPECIAL ENFANT	Vichy L.A.D.V.	Lait 100 ml	Cinnamate + oxybenzone	Mica + oxyde de titane	U.V.B 12 - U.V.A : P.I.	+
VICHY LAIT SOLAIRE HAUTE PROTECTION A LA VITAMINE F	Vichy L.A.D.V.	Lait E/H 150 ml	Cinnamate + octydiméthylaminobenzoate + oxybenzone	Néant	U.V.B 10 - U.V.A : P.I.	++
VICHY CREME SOLAIRE HAUTE PROTECTION A LA VITAMINE F	Vichy L.A.D.V.	Lait E/H 50 ml	idem ci-dessus	Néant	U.V.B 10 - U.V.A : P.I.	++
LUTSINE SOINS SOLAIRES AUX CERAMIDES CREME SOLAIRE VISAGE - IPRO	Lutsia	Crème 50 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane + benzilidène camphre	Néant	UVB 10	++

PRODUITS DE GRADE B2 (C.P. entre 5 et 9)

DENOMINATION	Laboratoire	Forme galénique et contenance	FILTRES	Ecrans physiques	Indices selon le fabricant	Résistance à l'eau
ANTHELIOS 98 4A	Roche-Posay	Gel 50 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane	Néant	UVB 9 - UVA 4	+
AVENE GEL ECRAN NON GRAS	AVENE	Gel 125 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane	Néant	UVB 9 - UVA - P.I.	+
AVENE CREME HYDRATANTE HTE PROTECTION	AVENE	Crème 50 ml	Cinnamate	Néant	UVB 7	+
AVENE LAIT HYDRATANT HAUTE PROTECTION	AVENE	Lait 125 ml	Cinnamate	Néant	UVB 7	+
DERMASTINE CREME PREMIER BRONZAGE	BERGADERM	Crème H/E 50 ml	Cinnamate + benzilidène camphre	Néant	UVB 8	•
DERMASTINE LAIT PREMIER BRONZAGE	BERGADERM	Lait H/E 100 ml	Idem ci-dessus	Néant	UVB 8	•
LES PRESCRIPTIONS EMULSION PROTECTION PROGRESSIVE	LES PRESCRIPTIONS P. FABRE	Emulsion	Idem ci-dessus	Néant	UVB 7	+
LES PRESCRIPTIONS CONCENTRE ANTI-RIDES SOLAIRES	LES PRESCRIPTIONS P. FABRE	Lotion 30 ml	Idem ci-dessus	Néant	UVB 6	+
KLORANE CREME FILTRANTE	KLORANE	Crème 50 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane	Néant	UVB 8 - UVA - P.I.	+
KLORANE LAIT SOLAIRE HAUTE PROTECTION - BEBE - ENFANT	KLORANE	Lait	Cinnamate	Néant	UVB 7	+
LUTSINE SOIN SOLAIRE AUX CERAMIDES LAIT WATERPROOF - IND.8	KLORANE	Lait E/H 125 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane	Néant	UVB 8	++
LUTSINE SOIN SOLAIRE AUX CERAMIDES LAIT WATERPROOF - IND.5	LUTSIA	Lait E/H	Cinnamate + dibenzoylméthane	Néant	UVB 5	++

PRODUITS DE GRADE B2 (C. P. entre 5 et 9)

DENOMINATION	Laboratoire	Forme galénique et contenance	FILTRES	Ecrans physiques	Indices selon le fabricant	Résistance à l'eau
LUTSINE SOINS SOLAIRES AUX CERAMIDES CREME - I.P. 6	LUTSIA	Crème EH 50 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane	Néant	UVB 7	•
FILTRASOL HAUTE PROTECTION	S.V.R.	Crème EH 50 ml	Cinnamate	Néant	UVB 5	•
FILTRASOL PROTECTION MOYENNE	S.V.R.	Crème EH 50 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane + benzilidène camphre	ZnO	UVB de 7 à 9	•
ROC CREME SOLAIRE HAUTE PROTECTION	Roc	Crème 50 ml	Cinnamate	Néant	UVB 6	•
VICHY CREME SOLAIRE I.P. 6	VICHY	Crème EH 50 ml	Cinnamate + benzophénone	Néant	UVB 6	++
VICHY LAIT SOLAIRE I.P. 6	VICHY	Lait EH 125 ml	Idem ci-dessus	Néant	UVB 6	++
AVENE CREME HYDRATANTE PROTECTION MOYENNE	AVENE	Crème HVE 40 ml	Cinnamate	Néant	UVB 6	•
AVENE LAIT HYDRATANT PROTECTION MOYENNE	AVENE	Lait HVE125 ml	Cinnamate	Néant	UVB 6	•

PRODUITS DE GRADE B3 (C.P. < 5)

DENOMINATION	Laboratoire	Forme galénique et contenance	FILTRES	Ecrans physiques	Indices selon le fabricant	Résistance à l'eau
DERMASTINE CREME BRONZAGE INTENSE	BERGADERM	Crème H/E 50 ml	Cinnamate + benzilidène camphre	Néant	UVB 4	
DERMASTINE LAIT BRONZAGE INTENSE	BERGADERM	Lait H/E 100 ml	idem ci-dessus	Néant	UVB 3	
LES PRESCRIPTIONS GEL BRONZAGE INTENSIF	LES PRESCRIPTIONS P. FABRE	Gel 125 ml	?	Néant	UVB 4	
KLORANE LAIT BRONZANT	KLORANE	Lait 150 ml	Cinnamate	Néant	UVB 4	
ONAGRINE CREME ANTI-RIDES VISAGE	LUTSIA	Crème 40 ml	Cinnamate + dibenzoylméthane	Néant	UVB 5 - UVA - P.I.	
ONAGRINE GEL BRONZANT I.P.4	LUTSIA	Gel 50 ml	Idem ci-dessus	Néant	UVB 4	
ONAGRINE LAIT DE BRONZAGE	LUTSIA	Lait H/E 125 ml	Cinnamate	Néant	UVB 3	
ROC CREME SOLAIRE FILTRANTE	Roc	Crème 50 ml	Cinnamate	Néant	UVB de 4 à 6	
ROC LAIT SOLAIRE FILTRANT	Roc	Lait 150 ml	Cinnamate	Néant	UVB de 4 à 6	
ROC GEL SOLAIRE FILTRANT	Roc	Gel 100 ml	benzimidazole	Néant	UVB de 4 à 6	
VICHY GEL SOLAIRE I.P.3	VICHY	Gel 150 ml	Benzophénone	Néant	UVB 4	
VICHY GEL SOLAIRE I.P.2	VICHY	Gel 150 ml	Benzophénone	Néant	UVB 2	
VICHY ANTI-RIDES SOLAIRE I.P.4	VICHY	Crème H/E 30 ml	Cinnamate + benzophénone	Néant	UVB 4	
VICHY LAIT SOLAIRE ACCELERATEUR	VICHY	Lait H/E/ 150 ml	Cinnamate + benzophénone	Néant	UVB 3	
VICHY FLUIDE BRONZANT	VICHY	Spray 150 ml	Cinnamate + oxybenzone	Néant	UVB 2	

Nous n'avons pas fait figurer dans ces tableaux les produits de la gamme BERGASOL, commercialisés par les laboratoires BERGADERM, du fait de leurs caractères particuliers qui les rend difficilement comparables aux autres produits. En effet, les produits de la gamme BERGASOL associent des essences naturelles de Citrus (bergamote) contenant des psoralènes, à des filtres U.V.B (paraméthoxycinnamate d'éthyle hexyle et triméthyl-benzilidène-bicycloheptanone). Le but est donc de lutter contre l'érythème par des filtres U.V.B appropriés et favoriser la mélanogénèse en utilisant les psoralènes et en laissant agir les U.V.A (voir 1.3.7.).

Les produits BERGASOL sont, eux aussi, classés en 4 groupes, mais ceux-ci ne se superposent pas aux grades évoqués précédemment. Ils sont caractérisés par 2 chiffres :

- le 1er est celui de la force de bronzage (F.B.) (proportion de psoralènes)
 - le 2ème est celui du coefficient de filtration (C.F.)
- Les produits de Force de Bronzage 1 (pour les peaux qui brûlent toujours et ne bronzent presque jamais)
 - *Lait bronzant Haute Protection 1-4*
(force de bronzage 1 - coefficient de filtration 4)
 - *Crème bronzante Haute Protection spéciale visage 1-5*
(F.B. : 1 - C.F. : 5)
 - *Crème très haute protection, montagne et bateau 1-6*
(F.B. : 1 - C.F. : 6)
 - *Crème très haute protection, spéciale peaux sensibles et enfants 1-7*
(F.B. : 1 - C.F. : 7)
 - Les produits de Force de Bronzage 2 (pour les peaux qui brûlent souvent et bronzent peu)
 - *Huile bronzante 2-3* (F.B. : 2 - C.F. : 3)
 - *Lait bronzant 2-4* (F.B. : 2 - C.F. : 4)
 - *Crème ultra-bronzante 2-4* (F.B. : 2 - C.F. : 4)
 - Les produits de Force de Bronzage 3 (pour les peaux qui brûlent rarement et bronzent normalement)
 - *Lait ultra-bronzant 3-3* (F.B. : 3 - C.F. : 3)
 - *Crème ultra-bronzante 3-3* (F.B. : 3 - C.F. : 3)
 - Les produits de Force de Bronzage 4 (pour les peaux qui ne brûlent qu'exceptionnellement et bronzent très bien)
 - *Huile ultra-bronzante 4-3* (F.B. : 4 - C.F. : 3)
 - *Lait ultra-bronzant 4-3* (F.B. : 4 - C.F. : 3)

Seul produit de la gamme ne contenant pas de citrus, il faut citer l'écran total, produit de grade BI.

1.6. - PRODUITS ANNEXES

Certains produits sont présentés en complément de la gamme solaire ; ce sont :

- les produits "après-soleil"
- les produits colorants ou autobronzants.

Il en existe, là encore, une grande variété et nous avons relevé ci-dessous les produits principaux.

1.6.1. - Les produits "après-soleil"

- BERGASOL[®], *émulsion hydratante* - contenant de l'azulène et de l'allantoïne.
- DERMASTINE[®], *lait après-soleil* - contenant de l'élastine, du beurre de Karité et des vitamines A et E.
- Klorane[®], *lait après-soleil* - contenant de l'huile de palme, de l'allantoïne, du calendula et de l'huile d'amandes douces.
- LES PRESCRIPTIONS[®], *complexe ultra-réparateur après-soleil* - contenant des cires émulsionnées, de l'huile de palme, de la vitamine E, de l'alphabisabolol.
- LES PRESCRIPTIONS[®], *restructurant intense après-soleil, antirides* - avec complexe promélanine, vitamine E, biocomplexe aminé (protecteur cellulaire).
- LUTSINE[®], *lait réparateur aux céramides* - avec céramides, acide glycyrrhétinique, beurre de Karité.
- LUTSINE[®], *soins intensifs après-soleil* - avec biolysat hafnia, sébum, extrait de Centella asiatica.
- ONAGRINE[®], *gel réparateur après-soleil* - avec flavophérols, huile d'onagre, acide glycyrrhétinique, allantoïne, extrait de Centella asiatica.
- Roc[®], *crème régénératrice après-soleil* - contenant de la vitamine E et de l'énoxolone.
- Roc[®], *émulsion calmante après-soleil* - à base d'énoxolone.
- Roc[®], *lait apaisant après-soleil* - contenant du pantothénol, de la vitamine E et de l'hydroxyproline.
- VICHY[®], *lait après-soleil* - contenant du glycérol et de la vitamine F.

- VICHY®, *gel après-soleil* - contenant de l'extrait d'Aloe Vera, du propylène glycol, de la vitamine F.

Comme on le voit, le but de ces produits après-soleil est surtout de combattre le dessèchement cutané secondaire à l'irradiation solaire (infra-rouge) et la desquamation furfuracée liée à l'épaississement de la couche cornée.

De nombreuses formules contiennent des produits susceptibles de piéger les radicaux libres tels que la vitamine E et les flavophérols.

1.6.2.- Les "autobronzants"

Ce terme est quelque peu dangereux et, pour le moins trompeur. En effet, ces produits donnent l'impression du bronzage mais n'amènent aucune photoprotection. Aussi, la coloration rassurante obtenue n'empêchera pas l'apparition de coups de soleil lors de l'exposition, et il convient d'en avertir l'utilisateur.

Ces produits ont comme principe actif la dihydroxyacétone (D.H.A.) qui réagit avec les acides aminés de la kératine pour donner une teinte foncée à la couche cornée.

On peut citer :

- AVÈNE® - *Lait autobronzant*
- VICHY® - *Autobronzant hydratant*
- VICHY® - *Autobronzant filtrant* (contenant deux filtres solaires procurant une protection moyenne : C.P.6)

D'autres produits colorants sont utilisés de manière systémique : il s'agit des fameuses "pilules à bronzer", contenant du béta-carotène qui n'entraînent, elles aussi, aucune photoprotection du sujet sain, mais permettent de développer un "teint de carotte" qui, hélas, n'épargne pas les paumes de mains et les plantes des pieds.

1.6.3. - Autres produits

On peut mentionner ici les produits commercialisés, d'une part dans le but de favoriser le bronzage, à base de dérivés de la tyrosine (*lait précurseur Klorane®*, *Fluide bronzant VICHY®*), qui doivent être utilisés de préférence une semaine avant l'exposition, et d'autre part ceux proposés pour prolonger le bronzage (*LES PRESCRIPTIONS®*, *prolongateur hydratant de bronzage*) contenant un complexe promélanique activateur.

1.7. - LA PHOTOPROTECTION DU SUJET SAIN

Il est certain que notre société contemporaine a valorisé le bronzage. Mis à la mode par Coco Chanel en 1925, ce phénomène a aujourd'hui atteint toutes les couches sociales.

La pratique de plus en plus fréquente de sports et d'activités en plein air a, elle aussi, contribué à augmenter l'exposition au soleil. Aussi la photoprotection du sujet sain qui désire bronzer sans souffrir des brûlures de l'érythème actinique, est-elle une question fréquemment posée au pharmacien, et ceci notamment à la période des vacances d'hiver ou d'été. Cette photoprotection repose sur trois principes :

- respecter quelques règles simples lors de l'exposition au soleil
- éviter l'usage de substances photosensibilisantes
- appliquer des photoprotecteurs externes.

1.7.1. - Règles d'exposition solaire

Le pharmacien se doit de rappeler lors de son conseil, quelques règles simples qui peuvent être mises en application par tout un chacun :

- éviter l'exposition entre 10 heures et 14 heures "solaires", c'est-à-dire entre 12 heures et 16 heures en horaire d'été, puisque c'est à cette période que le rayonnement U.V.B est à son maximum. Conseiller de préférence le bronzage le matin ou en fin d'après-midi.
- éviter la position couchée, sans mouvements.
- pratiquer des expositions progressives et non intensives. Elles devront être d'autant plus progressives et légères que le phototype est plus clair (38) (voir figure 54, ci-dessous).

Classe	Catégorie	Coefficient de protection		Prévention	Phototype
		UVA	UVB		
AI	Ecrans totaux	2 à 7	> 15	Erythème, bronzage vieillessement cutané	- I et II non exposés - toutes les photo-dermatoses - conditions extrêmes d'ensoleillement
II	Produits de très haute protection	≥	9 à 15	Erythème actinique, du bronzage et du vieillissement cutané	- II, IIIA, non exposés
III	Produits haute protection	0	5 à 9	Protection complète de l'érythème actinique, diminue le bronzage	- IV, IIIB, non exposés - II, IIIA déjà exposés
IV	Produits bronzants	0	1 à 4	Erythème actinique	- IV, IIIB déjà exposés

FIGURE 54 : Utilisation des photoprotecteurs externes.

Les sujets roux à peau laiteuse doivent être avertis qu'ils ne pourront jamais bronzer et devront systématiquement utiliser un photoprotecteur écran total de grade I. En effet, ne fabriquant que de la phaéomélanine sans eumélanine, ils ne feront que des taches de rousseur sans pigmentation, donc sans protection mélanique. Cette même protection sera nécessaire pour les personnes présentant des photosensibilisations.

Ces personnes pourront "tricher" sur la couleur de leur peau et paraître bronzées en utilisant des produits autobronzants, voire des caroténoïdes, mais devront être prévenues que cette coloration n'entraîne en rien une photoprotection.

Les sujets blonds à peau claire doivent veiller à leur accoutumance avec grand soin : ils ne doivent pas dépasser 15 minutes par jour. Ils appliqueront un produit adapté à leur hâle, commençant par un produit de très haute protection ou écran total, puis, avec l'apparition du hâle, ils pourront utiliser un produit de classe III ou de haute protection.

1.7.2. - Eviter l'usage de substances photosensibilisantes

Nous avons étudié ces produits lors des chapitres précédents. Il sera utile au pharmacien de rappeler qu'il faut éviter certaines substances, que ce soit :

- des agents photosensibilisants externes :
 - déodorants ou cosmétiques contenant des essences de bergamote, de citron, de cèdre et de lavande en particulier, des parfums, des salicylanilides halogénés, des antihistaminiques locaux (crème à la prométhazine).
- des médicaments photosensibilisants par voie interne :
 - tels que les sulfamides, les tétracyclines, les phénothiazines, l'acide nalidinique, les antidépresseurs tricycliques.

1.7.3. - Bien utiliser les photoprotecteurs externes

L'efficacité des photoprotecteurs externes est unanimement reconnue. Encore faudra-t-il que ces produits soient choisis selon le type de peau, et employés de façon correcte.

1.7.3.1. - Choisir le photoprotecteur selon le phototype

Le phototype, nous l'avons vu, correspond à l'aptitude aux coups de soleil et à la pigmentation. On note une grande inégalité dans la photoprotection naturelle. Cette inégalité varie après exposition adaptée pendant trois semaines. Le bronzage acquis diminue l'aptitude à l'érythème pour les phototypes II, III et IV.

Pour prévenir le coup de soleil, il faut donc conseiller l'utilisation d'un photoprotecteur externe.

- Pour les phototypes II et IIIA :

Il faut conseiller les premiers jours, l'utilisation d'un produit de grade I, puis les jours suivants, de grade II, qui pourra être conservé toutes les vacances pour les sujets particulièrement photosensibles.

- Pour les phototypes IIIB et IV :

Il faut conseiller un produit de grade II puis, dès que le bronzage obtenu est suffisant, un produit de classe III.

1.7.3.2. - Choisir selon la durée d'exposition

La durée d'exposition sans érythème est déterminée par le coefficient de protection, du moins approximativement. Ainsi, si le temps d'exposition recommandé est de 15 minutes, la durée pourra être d'une heure avec un filtre de coefficient 4.

Ainsi, quel que soit le phototype, l'allongement de la durée d'exposition impose l'utilisation de filtres à coefficient de protection plus élevé.

1.7.3.3. - Choisir selon l'ensoleillement

Il convient, avant de conseiller un produit, de se renseigner sur le lieu où la personne compte prendre ses vacances. Nous avons vu, en effet, que la latitude et l'altitude notamment, font varier de manière importante la quantité d'U.V.B reçue au sol. Les produits écrans de grade A ou B1 seront vivement conseillés pour des séjours en haute montagne ou sous les tropiques.

1.7.3.4. - Choisir selon les territoires cutanés

Pour essayer de prévenir les effets d'une exposition intense répétée, tels que vieillissement cutané, carcinogénèse, le visage et le dos des mains, parties les plus souvent exposées, devraient être totalement protégées contre les U.V.B et les U.V.A par des produits de grade A. Le reste du corps n'étant essentiellement exposé qu'en été, ne justifie qu'une protection U.V.B par un produit de grade B (I, II ou III).

1.7.3.5. - Choisir selon la présentation cosmétologique

- Les émulsions E/H sont stables à l'eau et demeurent sur la peau lors de fortes transpirations. Elles sont à conseiller pour les peaux sèches, les peaux fragiles, chez les personnes qui se baignent régulièrement entre deux bains de soleil (enfants).

- Les émulsions H/E sont, par contre, peu stables à l'eau et devront être régulièrement renouvelées et, au moins, après chaque bain. Elles sont conseillées pour les peaux grasses.

- Les solutions huileuses sont très faciles d'application, agréables pour les peaux sèches, mais elles correspondent, sur le marché, à des produits à faible pouvoir de protection (grade BIII).

1.7.3.6. - Bien appliquer le produit anti-solaire

Les modalités d'application doivent être parfaitement expliquées lors d'un conseil de produit solaire, car elles conditionnent en grande partie l'efficacité de la préparation.

Il faut appliquer la préparation 1/2 heure avant l'exposition solaire, de la façon la plus homogène possible, sur une peau bien sèche. En cas d'exposition prolongée, l'application doit être renouvelée toutes les 2 à 3 heures, ainsi qu'après une douche, un bain ou une sudation importante.

A ce propos, le Docteur CESARINI (11) fait remarquer que la moyenne de consommation de protecteurs solaires se situe, en France, autour de 2 unités par an et par utilisateur, ce qui témoigne d'applications plutôt parcimonieuses, des conditions optimales d'utilisation correspondant à une unité en 3 jours.

Il convient donc sans doute, d'informer les patients que la majorité des produits n'empêchent pas le bronzage, mais qu'ainsi, ils hâleront sans souffrir des effets néfastes du soleil.

1.8. - TRAITEMENT DU COUP DE SOLEIL

Malgré tout, un coup de soleil peut survenir, notamment lors d'expositions particulières où la vigilance des vacanciers peut être prise en défaut (réflexion de l'eau, ciel voilé, fraîcheur des promenades en bateau..).

Rappelons également aux adeptes de l'exposition intégrale, que la peau des régions habituellement couvertes est beaucoup plus sensible et donc particulièrement vulnérable.

L'érythème actinique survient lors d'une exposition prolongée (2 à 4 fois le temps correspondant à la D.E.M.), sans photoprotection externe, ou après emploi d'un produit d'indice de protection beaucoup trop faible par rapport à l'intensité du rayonnement.

Le traitement de l'érythème actinique se limite à des applications adoucissantes. Ces applications doivent être contrôlées sur le plan de la stérilité en cas de brûlure importante.

Il existe de nombreux laits "après-soleil" qui sont surtout destinés à combattre le dessèchement cutané et la desquamation liée à l'épaississement de la couche cornée.

Des compresses froides ou des bains froids pourront amener un soulagement. La prise d'aspirine peut amener une amélioration générale du fait de son action inhibitrice sur les prostaglandines mais, en règle générale, l'indométacine per os est plus efficace.

Les dermocorticoïdes sous forme de lait ou de crème n'atténuent que l'érythème actinique modéré (équivalent à 1-3 D.E.M.)

En cas de coup de soleil sévère, le traitement local et antalgique sera le même que précédemment. Une corticothérapie brève, de 3 ou 4 jours à forte dose (1 mg/kg/j de prednisone), pourra être utilisée.

Des mesures préventives, propres à toutes les brûlures étendues seront entreprises : boissons abondantes, prévention de la surinfection... Une hospitalisation est souvent nécessaire.

Pour les adeptes de l'homéopathie, on pourra conseiller, en cas d'érythème solaire :

- Apis Mellifica
- Belladonna
- Cantharis

Ces souches pourront être utilisées en 7 ou 9 CH, en prenant cinq granules, en répétant les prises fréquemment au début, puis en les espaçant en fonction de l'amélioration obtenue.

Nous finissons ainsi la photoprotection externe. Si nous avons peu abordé le problème de la photoprotection des sujets atteints de dermatoses, c'est que la photoprotection externe, même si elle est obligatoire avec un produit de grade A, sera dans ce cas insuffisante et devra être couplée avec une photoprotection par voie interne, dont nous allons étudier maintenant les principes.

2. - PHOTOPROTECTION SYSTÉMIQUE

Elle s'adresse aux dermatoses avec photosensibilité et aux photodermatoses.

La photoprotection externe doit utiliser des produits de grade A qui associent des filtres U.V.B, U.V.A et des écrans physiques réfléchissant également la lumière visible et les infrarouges.

Ces écrans solaires totaux ne sont pas suffisants en pratique, mais sont d'un appoint important, associés à la protection vestimentaire avec port d'un chapeau à larges bords, à la pose de vitrages colorés filtrants.

Cette protection devant être permanente, on conçoit la nécessité d'une protection par voie interne, même si celle-ci demeure encore incertaine.

Si elle se résumait, il y a quelques années, aux antipaludéens de synthèse, elle s'est enrichie par l'emploi de deux nouvelles armes : les caroténoïdes et la photochimiothérapie orale.

2.1. - LES AGENTS PHOTOPROTECTEURS PAR VOIE INTERNE

2.1.1. - Les caroténoïdes

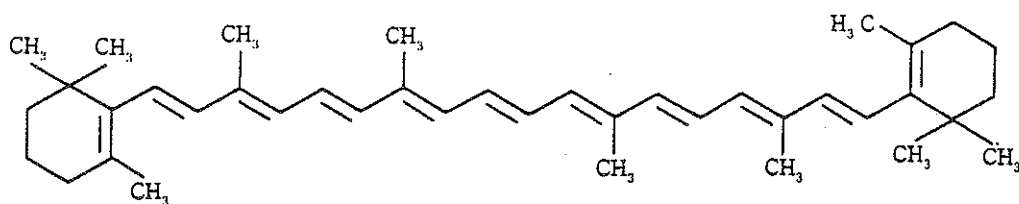
Les caroténoïdes sont des dérivés terpéniques dont la structure est analogue à celle du carotène. Ce sont des photoprotecteurs naturels du règne animal et végétal.

Plus de 300 dérivés ont été isolés mais, en thérapeutique, seuls deux caroténoïdes ont actuellement été retenus ; il s'agit :

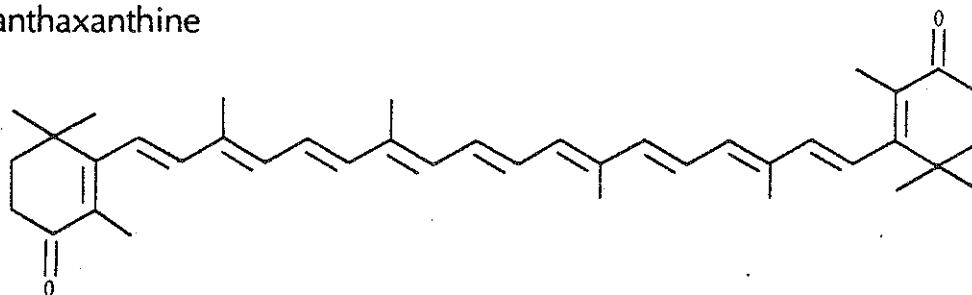
- du béta-carotène
- de la canthaxanthine.

La formule de ces deux produits est reproduite dans la figure 55 ci-dessous.

- bêta-carotène



- Canthaxanthine



- Vitamine A (rétinol)

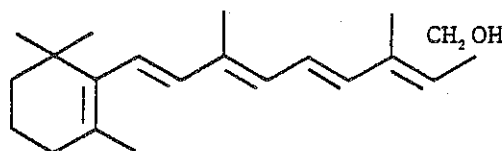


FIGURE 55 : Les caroténoïdes.

Le bêta-carotène a pour formule $C_{40}H_{56}$. C'est le pigment de la carotte, de couleur jaune-orangé. C'est un précurseur de la vitamine A puisque sa formule correspond à l'association de deux molécules de vitamine A.

La canthaxanthine a pour formule $C_{40}H_{56}O_2$. C'est un pigment rouge-brun. Il ne peut pas se transformer en vitamine A.

Ces deux composés sont insolubles dans l'eau, mais solubles dans les graisses. Ils sont absorbés au niveau digestif avec les lipides. Ingérés en quantités importantes et de manière prolongée, ils provoquent une coloration spécifique de la peau, appelée caroténodermie. Celle-ci est particulièrement marquée au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds.

Cette coloration orangée est à l'origine de leur utilisation cosmétique (pilules à bronzer). Elle s'accompagne d'une élévation des taux sanguins de ces pigments, mais sans modification du taux de vitamine A. En effet, le taux de

vitamine A est autorégulé et demeure quasiment constant, quelles que soient les quantités de bêta-carotène absorbées.

La toxicité, tant aiguë que chronique, est extrêmement faible. L'O.M.S. a estimé qu'il est possible d'administrer sans risque pendant des années, à l'homme, jusqu'à 5 mg/kg/jour de bêta-carotène et 25 mg/kg/jour de canthaxanthine, doses très supérieures à celles utilisées en thérapeutique.

En fait, le risque d'hypervitaminose A est inexistant. Le mode d'action est imparfaitement connu, mais il a été mis en évidence sans contestation possible, aussi bien chez les bactéries et chez l'animal que chez l'homme (41).

Ils agissent, bien que faiblement, en tant que filtres. Leur spectre d'action se situe dans les U.V.A, avec un maximum d'absorption autour de 450 nm.

Ils agiraient essentiellement comme accepteurs de l'énergie provenant des molécules d'oxygène activées (singulet) par les U.V., et comme inhibiteurs de la formation des radicaux libres créés par des substances photosensibilisantes. Ils protégeraient ainsi contre la peroxydation des lipides et préviendraient, par là-même, la dégradation des membranes cellulaires.

La tolérance de ces produits est excellente et les effets secondaires sont quasi inexistantes. Seuls de très rares troubles digestifs mineurs, tels que nausées, diarrhées, ont été notés en début de traitement. Ces effets n'imposent pas l'arrêt de la thérapeutique.

La possibilité de dépôts ophtalmiques au niveau de la rétine et autour de la macule (sans altération de la fonction visuelle) impose de ne pas dépasser la dose totale de 30 g de canthaxanthine.

L'association de bêta-carotène et de canthaxanthine permet d'obtenir une coloration plus proche de celle obtenue par un bronzage naturel que si l'on utilise un seul de ces pigments.

En thérapeutique, est utilisé le PHÉNORO®, qui associe 10 mg de bêta-carotène et 15 mg de canthaxanthine.

La posologie habituelle est de 1 gélule pour 10 kg de poids (avec un maximum de 6 gélules par jour), pendant les 15 jours précédant la période d'exposition solaire ; cette dose est ensuite réduite de moitié et poursuivie pendant la durée présumée de la photosensibilité.

Les caroténoïdes sont :

- très efficaces dans la protoporphyrie érythropoïétique,
- souvent actifs dans les lucites polymorphes, la lucite estivale bénigne, le prurigo actinique, l'urticaire solaire,
- peu actifs dans les porphyries cutanées tardives, le lupus érythémateux, les photosensibilisations persistantes (actino-réticuloses).

D'autres produits sont commercialisés : GÉOVITAL FORTE®, PRÉVITAGE®... à base de bêta-carotène.

2.1.2. - Les antipaludéens de synthèse (A.P.S.)

La quinine, antimalarique naturel mais toxique, fut remplacée dès 1930 par les 8-aminoquinoléines (primaquine) et, à partir des années 1940-1950 par les 4-aminoquinoléines (chloroquine, hydroxy-chloroquine, amiodaquine), et par les dérivés de l'acridine (mépacrine).

La chloroquine est commercialisée sous le nom de Nivaquine®, en comprimés dosés à 100 mg.

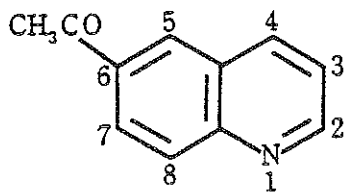
L'hydroxy-chloroquine l'est sous le nom de Plaquenil® (elle n'est plus utilisée comme antimalarique mais dans la polyarthrite rhumatoïde).

L'amiodaquine l'est sous le nom de Flavoquine®.

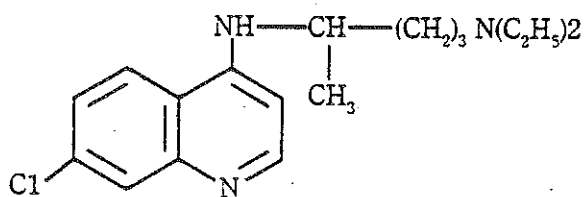
La mépacrine l'était sous le nom de Collagénan®, dans lequel elle était associée à de la chloroquine et à de l'acide para-aminobenzoïque.

La figure 56 représente les formules de ces différents produits.

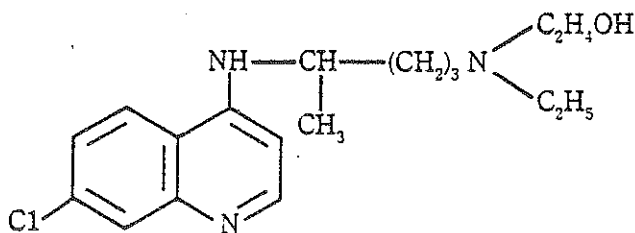
- Noyau quinoléique



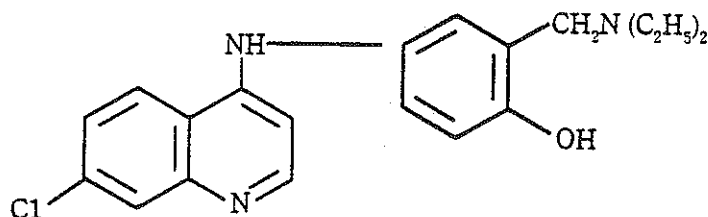
- Chloroquine



- Hydroxychloroquine



- Amodiaquine



- Mépacrine

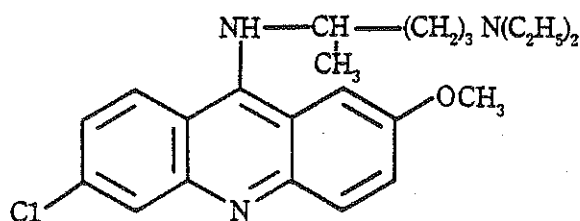


FIGURE 56 : Les différents antipaludéens de synthèse utilisés.

Les A.P.S. sont hydrosolubles, rapidement absorbés dans l'iléon terminal. Ils sont liés aux protéines plasmatiques et leur stockage tissulaire est très important, ce qui explique l'action prolongée et certains accidents secondaires à la prise de ces produits.

Les mécanismes d'actions sont mal connus et sans doute multiples : stabilisation de l'A.D.N. en inhibant la formation de dimères de thymine, action anti-inflammatoire par stabilisation des membranes lysosomiales, action immunosuppressive.

Les A.P.S. peuvent avoir des effets secondaires, mais ceux-ci sont, en règle générale, minimes avec les doses utilisées dans les photodermatoses. On a pu noter :

- des complications précoces mineures

asthénie, troubles digestifs, syndrome neuro-sensoriel (sensible à un traitement par la vitamine B6), des lésions cutanées exceptionnelles (prurit, dépigmentation des cheveux), des manifestations fonctionnelles oculaires (douleurs orbitaires, photophobie), en début de traitement ou lors de l'augmentation des doses, elles aussi sensibles à la vitamine B6.

- des complications précoces graves

elles sont exceptionnelles lors des traitements à doses moyennes. Ont été décrites : des aplasies médullaires et, notamment, une agranulocytose avec l'amodiaquine.

- des complications tardives

Elles n'apparaissent qu'après un traitement de six mois, et souvent plus. Ont été décrites, des taches pigmentées cutané-muqueuses, des neuromyopathies, une rétinopathie qui apparaît en moyenne après un à trois ans de traitement, à des doses de 250 à 450 mg/jour. La dose totale toxique serait au minimum de 100 g (et parfois supérieure à 200 g). En cas de traitement prolongé (de plus de quatre mois), une surveillance ophtalmologique est nécessaire (électro-rétinogramme).

Les A.P.S. sont utilisés à posologie moyenne (deux comprimés par jour) dans les lucites idiopathiques ou le lupus érythémateux, et à des doses faibles dans la porphyrie cutanée tardive.

Ils sont contre-indiqués dans :

- la grossesse (risque de surdité, retard mental),
- le psoriasis (rares cas d'aggravation).

Les A.P.S. sont actifs dans le lupus érythémateux, les lucites polymorphes, la porphyrie cutanée tardive (à très faibles doses). Ils sont peu actifs dans la lucite estivale bénigne, l'urticaire solaire, et inactifs dans le prurigo actinique et les photosensibilisations persistantes.

2.1.3. - Autres produits

2.1.3.1. - L'acide para-aminobenzoïque

Il est commercialisé sous le nom de PABASUN® et de PARAMINAN®, tous les deux sous forme de comprimés dosés à 500 mg.

Son efficacité dans les photodermatoses est contestée par de nombreux auteurs.

Pris par voie orale, à la dose de 3 g/jour, quinze jours avant les périodes d'exposition solaire, il empêcherait l'apparition de lucites estivales bénignes dans 50% des cas.

2.1.3.2.- L'ététrinate

Il n'a aucune action photoprotective mais, par contre, possède une action préventive et partiellement curative sur les lésions pré-cancéreuses et les épithéliomas photo-induits, d'où son utilisation dans le xeroderma pigmentosum.

2.1.3.3. - La vitamine PP

Elle n'a réellement démontré son efficacité que dans la pellagre, où il existe une carence vitaminique. Elle constitue par contre un traitement empirique des lucites estivales bénignes, à la dose de 3 g/jour, débuté quelques jours avant l'exposition solaire, mais son efficacité est très contestée.

2.2. - LA PHOTOCHEMIOTHÉRAPIE

La photochimiothérapie est une technique thérapeutique fondée sur l'administration de médicaments photosensibilisants et d'une irradiation ultraviolette. PARRISH a mis au point cette méthode, en utilisant le 8-méthoxypsoralène comme produit photosensibilisant et les ultra-violets A (320 - 400 nm) pour les radiations.

Cette photochimiothérapie orale, désignée sous le sigle P.U.V.A. (P signifiant psoralène), a d'abord été utilisée pour traiter le psoriasis. Ses indications ont ensuite été progressivement élargies à d'autres photodermatoses en se servant des constatations empiriques anciennes.

Ainsi, de nombreuses photodermatoses ont bénéficié de cette nouvelle thérapeutique.

2.2.1. - Principes de la photochimiothérapie

2.2.1.1. - Les psoralènes

Nous avons déjà étudié ces produits dans le chapitre précédent. Aussi, nous rappellerons brièvement que ce sont des furocoumarines (association d'un noyau furane et d'un noyau coumarine) qui sont de puissants agents photosensibilisants. Selon les substitutions sur la structure de base, on peut obtenir différents dérivés, dont les plus utilisés sont :

- le 8-méthoxypsoralène (8-MOP)
- le 5-méthoxypsoralène (5-MOP)
- le 4, 5',8-triméthoxypsoralène (TMP)
- le 3-carbéthoxypsoralène (3-CPS), qui a la particularité de ne réaliser que des mono-additions monofonctionnelles avec l'A.D.N.

Lorsqu'ils sont utilisés per os, 90% de la dose ingérée est absorbée par le tube digestif. La concentration plasmatique maximale, ainsi que le taux cutané, sont atteints en deux à quatre heures. La photosensibilité cutanée est maximale pendant cette période, puis diminue progressivement pour disparaître en huit à douze heures. L'élimination est rénale après une métabolisation hépatique, d'où l'importance d'une bonne fonction rénale et hépatique pour suivre une PUVA-thérapie.

Le spectre d'action des psoralènes in vivo se situe dans les U.V.A, entre 340 et 380 nm, avec un pic maximal d'efficacité à 365 nm. On utilisera donc des lampes ayant un spectre d'émission correspondant.

2.2.1.2. - Les sources d'U.V.A

Le soleil est utilisé dans certains pays de fort ensoleillement, et cela depuis de nombreuses années. A part la région de la Mer Morte (environ 390 m en dessous du niveau de la mer), cette exposition délivre de large doses d'U.V.A auxquelles sont associés des U.V.B et de la lumière visible qui accroissent les effets du traitement : fréquence de brûlures phototoxiques, possibilités d'effets

cumulatifs, difficulté du calcul des temps d'exposition.

Aussi a-t-on recours à des lampes fluorescentes qui permettent de délivrer une dose quantifiable d'U.V.A sans être limité par les U.V.B érythématogènes. Ce sont des lampes à vapeur de mercure. On utilise des cabines, de préférence verticales, contenant en général une quarantaine de tubes émetteurs.

2.2.2. - Mode d'action de la P.U.V.A.-thérapie

La P.U.V.A. constitue une photoprotection active mais dont tous les mécanismes d'action ne sont qu'imparfaitement connus, tout comme le sont ceux des lucites pour lesquelles on l'utilise.

2.2.2.1. - Modifications cutanées

- L'érythème après P.U.V.A. est d'apparition plus tardive qu'après les U.V.B, avec un maximum entre 36 et 72 heures. Il se prolonge plus longtemps (7 à 10 jours).

La courbe dose-réponse est plus raide pour la P.U.V.A. que pour les U.V.B si bien qu'une légère modification de la dose peut se solder par une réaction phototoxique sévère. La brûlure de la P.U.V.A. réalise un érythème violacé, oedémateux, parfois bulleux et très douloureux.

- La pigmentation induite par la P.U.V.A. est plus intense et persiste plus longtemps que le bronzage naturel. Elle entraîne une élévation du contenu en mélanine de l'épiderme, avec augmentation du nombre et de la taille des mélanosomes, du transfert de la mélanine aux kératinocytes (59).

La pigmentation induite par la P.U.V.A. est photoprotectrice. Dix jours après cinq séances de P.U.V.A., la D.E.M. des sujets normaux est multipliée par un facteur allant de 4 à 7 (27).

- L'hyperkératose réactionnelle a un rôle photoprotecteur modéré. L'épaisseur de la couche cornée est multipliée par 3 ou 4 après P.U.V.A.

- Les altérations histologiques sont épidermiques et dermiques : hyperkératose, acanthose, cellules dyskératosiques et, au niveau du derme oedème papillaire, altération des cellules endothéliales vasculaires, infiltrat lymphocytaire modéré.

2.2.2.2. - Effets photobiologiques des psoralènes

Ils s'expliquent par leur photoréactivité avec l'A.D.N. des cellules épidermiques et dermiques. Nous avons vu qu'ils réalisent au niveau de l'A.D.N. une mono-addition mono ou bifonctionnelle, avec une base pyrimidique.

C'est pourquoi la P.U.V.A.-thérapie est potentiellement mutagène et donc carcinogène, cet effet étant proportionnel au caractère bifonctionnel de l'addition du psoralène et à la dose d'U.V.A reçue.

2.2.2.3. - Action lymphocytotoxique

On sait que la P.U.V.A. réduit les infiltrats dermiques superficiels de nombreuses dermatoses (psoriasis, lichen plan...). La lymphocytotoxicité est suggérée par de nombreuses études qui prouvent les altérations fonctionnelles des lymphocytes après P.U.V.A.

Elle entraîne une inhibition de l'allergie de contact par un mécanisme à la fois local et systémique.

En résumé, le mode d'action de la P.U.V.A.-thérapie relève de plusieurs mécanismes :

- épaissement de la couche cornée
- augmentation de la barrière mélanique
- action lymphocytotoxique et immunosuppressive.

2.2.3. - Risques de la photochimiothérapie

2.2.3.1. - Accidents généraux

Ils sont exceptionnels. La fréquence des nausées et vomissements est réduite par l'absorption des psoralènes avec un laitage. Céphalées et vertiges sont rares.

2.2.3.2. - Accidents cutanés à court terme

L'érythème phototoxique est évitable par une stricte méthodologie évitant le surdosage en U.V.A.

2.2.3.3. - Accidents cutanés à moyen terme

Les altérations unguéales sont très rares (photo-onycholyse, pigmentation unguéale proximale). De même, ont été notés dans des cas exceptionnels, des granulomes annulaires, des taches pigmentées ou dépigmentées.

2.2.3.4. - Risques oculaires

La diffusion des psoralènes dans le cristallin fait redouter un risque de cataracte, aussi le port de lunettes opaques est-il imposé à tous les sujets lors des séances de P.U.V.A.

2.2.3.5. - Accidents cutanés à long terme

Les lésions d'élastose actinique sont plus évidentes chez les malades ayant une P.U.V.A.-thérapie depuis au moins 5 ans.

La grande inquiétude des risques oncogènes des psoralènes reste toujours très controversée.

2.2.4. - Modalités d'utilisation

2.2.4.1. - Contre-indications

Ce sont l'insuffisance hépatique ou rénale et la grossesse. La cataracte est une contre-indication relative puisqu'il suffit de se protéger les yeux pendant les séances. De même, la P.U.V.A.-thérapie sera utilisée avec prudence ou évitée, chez les malades ayant des antécédents d'épithéliomas cutanés ou ayant reçu des immunosuppresseurs, de l'arsenic ou une radiothérapie, ainsi que chez les sujets jeunes, notamment les enfants.

2.2.4.2. - Conduite de la cure P.U.V.A.

Avant la première séance, on détermine la dose initiale d'U.V.A, soit de manière empirique, en se fondant sur le phototype (de 1 Joule/cm² pour le phototype I jusqu'à 6 Joules/cm² pour le phototype VI), soit à l'aide de phototests.

Le psoralène sera administré per os au cours d'un repas solide, deux heures avant la séance. Pour le 8-MOP, la dose utilisée est de 0,6 mg/kg, et ceci avant toutes les séances.

Lors de la séance, le corps entier est irradié. Le rythme des séances est souvent de 4 par semaine ; l'ajustement des doses d'U.V.A pendant la cure est guidé par les réactions cutanées du malade et l'apparition de signes de tolérance (pigmentation), ou au contraire, de surdosage (érythème). La pigmentation obtenue oblige à augmenter les doses au fur et à mesure des séances (par exemple, 0,5 J/cm², une à deux fois par semaine).

La protection U.V. se fera pendant les séances : port de lunettes spéciales (dont les bords suivent le contour orbitaire), mais également pendant les dix heures suivant la prise de psoralène (port de lunettes opaques aux U.V. et protection des parties découvertes).

Le traitement d'entretien est installé après disparition des lésions cliniques, à raison d'un rythme variable selon les auteurs, mais en général de une à deux séances par semaine pendant un mois, puis une à trois séances par mois pendant quelques mois.

2.2.5. - Indications

Elle est utilisée :

- Dans des dermatoses : psoriasis, lymphome épidermotrope, vitiligo, lichen plan, prurit généralisé, prurigo...

- Dans les photodermatoses, avec une grande prudence vu le terrain, et en commençant par des doses plus faibles et en les augmentant plus lentement.

Dans les lucites polymorphes (traitement de choix), l'urticaire solaire, les photosensibilisations rémanentes, l'actino-réticulose et la lucite estivale bénigne.

CONCLUSION

Pour conclure ce travail, il nous a paru intéressant de résumer en quelques lignes, d'une part les connaissances fondamentales à avoir quant aux risques encourus lors d'une trop importante exposition solaire, ainsi que celles concernant les produits à conseiller selon les cas.

De plus, nous avons repris les points forts qui doivent accompagner le conseil du pharmacien, concernant les produits et leur utilisation, mais aussi l'exposition elle-même. Nous avons également repris quelques exemples d'information pour la clientèle, pouvant être délivrées à l'occasion d'une vitrine sur ce thème, ou par la mise à disposition de fiches.

Nous avons donc vu, au fil de ce travail, que si le soleil présente de nombreux points positifs sur notre vie (action calorique, antirachitique, psychologique...), il a également, ou peut avoir dans certaines circonstances, des effets négatifs, voire dangereux (insolation, coup de chaleur, coup de soleil, photosensibilisation, sénescence cutanée précoce, effets carcinogénétiques). La médaille a, là encore, comme toujours, son revers. La figure 57 (page suivante) résume cette balance effets bienfaits/effets néfastes. Bien heureusement, ce sont les premiers qui prévalent sur les seconds dans l'énorme majorité des cas, si certaines règles sont respectées, ces règles étant basées sur la prudence et le bon-sens pour la plupart.

Nous allons revoir maintenant ces règles, qui doivent servir de base au conseil du pharmacien.

* Pratiquer des expositions d'autant plus progressives que le phototype est plus clair. Les phototypes I et II sont les plus vulnérables : ils ont toujours la peau claire et souvent (mais pas toujours) les yeux bleus, les cheveux roux, avec ou sans taches de rousseur.

* Utiliser un produit solaire adapté à son phototype.

De manière simple, on peut conseiller :

• pour les phototypes I

des produits de grade A correspondant à une protection solaire maximale (I.P.>15) et élargie aux U.V.A et aux I.R. Ce type de protection est conseillé également pour prévenir la sénescence cutanée précoce, et chez les personnes atteintes de dermatoses.

• Pour les phototypes II

des produits de grade BI, correspondant à une protection solaire élevée contre les U.V.B ($9 < \text{I.P.} \leq 15$).

LES EFFETS DU SOLEIL

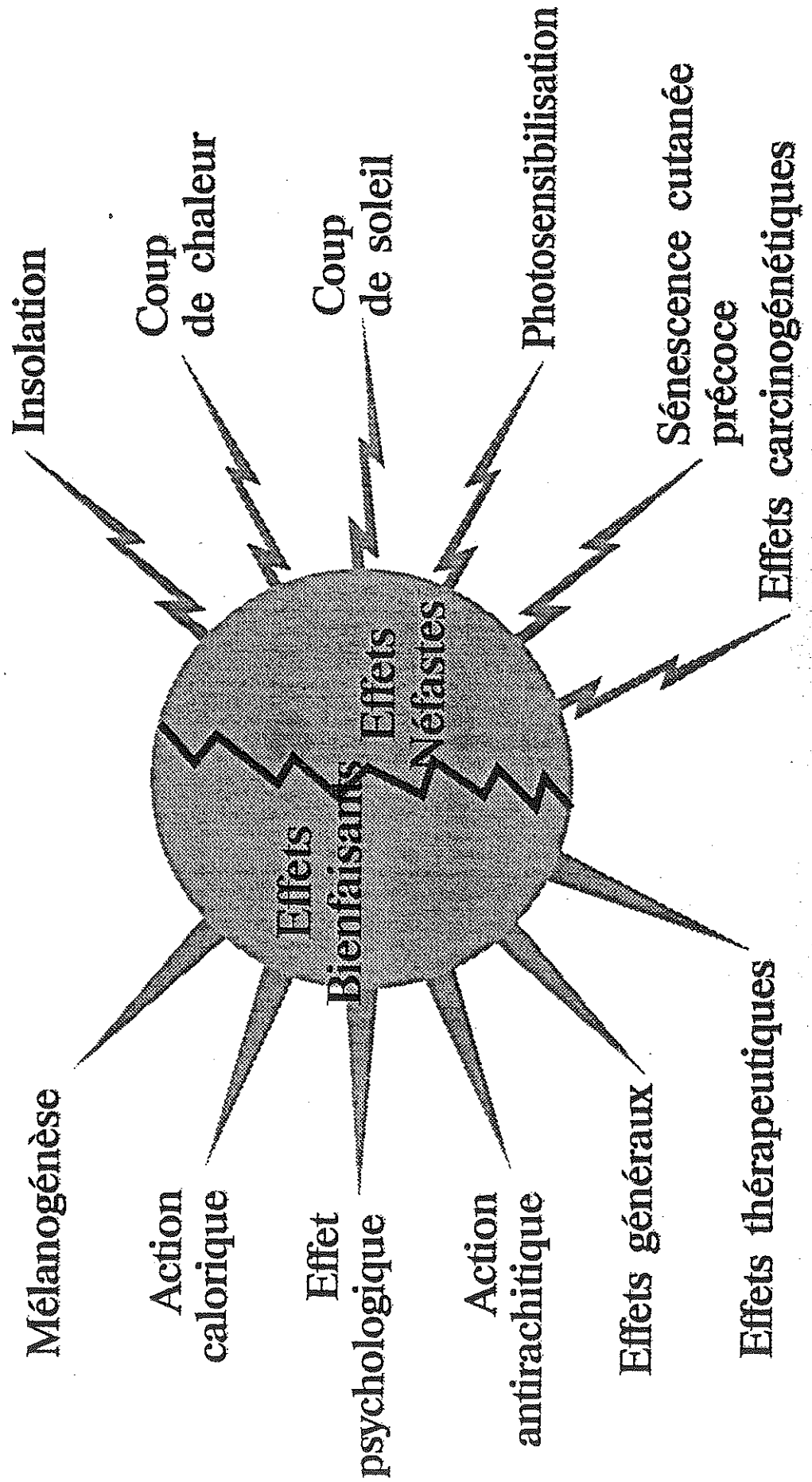


FIGURE 57 : Les effets du soleil.

- Pour les phototypes III

des produits de protection de grade BII, correspondant à une photoprotection modérée contre les U.V.B ($5 < I.P. < 9$).

- Pour les phototypes IV

des produits de protection de grade BIII, permettant une protection faible ($I.P. < 5$) pour ces peaux bronzant facilement et ne prenant que rarement des coups de soleil.

- * Eviter l'exposition entre 12 heures et 16 heures (horaires d'été), où le rayonnement U.V.B. est maximal. En cas d'exposition, recourir à une protection vestimentaire (tee-shirt, chapeau...).

- * Eviter les expositions prolongées.

- * Se méfier de certaines circonstances à risques élevés, telles que la réflexion du sol, un temps nuageux, porteur d'un rayonnement moins calorique mais aussi érythématogène, l'altitude, donnant elle aussi un rayonnement plus riche en U.V.B tout comme la latitude, une activité aquatique donnant une fausse sensation de fraîcheur.

Dans ces circonstances, il conviendra d'utiliser, la plupart du temps, un produit solaire de grade supérieur à celui utilisé dans des conditions normales ; on pratiquera de même en cas de durée d'exposition très importante.

- * Protéger particulièrement les zones sensibles et vulnérables (nez, oreilles, épaules, poitrine...)

- * Appliquer le produit solaire 20 à 30 minutes avant l'exposition et renouveler cette application fréquemment dans la journée (au moins toutes les deux heures, surtout en cas de bains).

- * La photoprotection par le bronzage a ses limites et l'acquisition rapide du bronzage n'incite que rarement les individus à réduire les expositions, le contraire étant beaucoup plus souvent observé. Il n'offre, en ce sens, qu'une fausse sécurité car les personnes bronzant rapidement et facilement auront tendance à s'exposer plus, amputant ainsi leur capital soleil. Ainsi, même bronzé, il conviendra de poursuivre une photoprotection par un produit de grade inférieur.

Nous donnerons, de plus, quelques conseils particuliers concernant les enfants car de nombreuses études récentes montrent que tout (ou presque) se joue avant l'âge de dix ans, puisque le risque de cancer cutané est beaucoup plus grand lorsqu'ils ont été exposés sans discernement au cours de leurs dix premières années de vie.

- Il ne faut pas exposer directement un nourrisson de moins de six mois.
- Tous les enfants doivent boire beaucoup pour éviter la déshydratation.
- Appliquer systématiquement des produits de haute protection.
- Les recommandations données ci-dessus s'appliquent également pour les enfants.

Ainsi, le capital soleil dont nous sommes tous dotés à la naissance de manière très inégale, sera préservé au mieux, et cela permettra d'éviter érythème actinique (U.V.B), sénescence cutanée accélérée (U.V.A et visible), et de prévenir l'apparition de cancers cutanés (surexpositions aux U.V.B).

Dans tous les cas, on se méfiera des médicaments photosensibilisants par voie externe ou par voie interne.

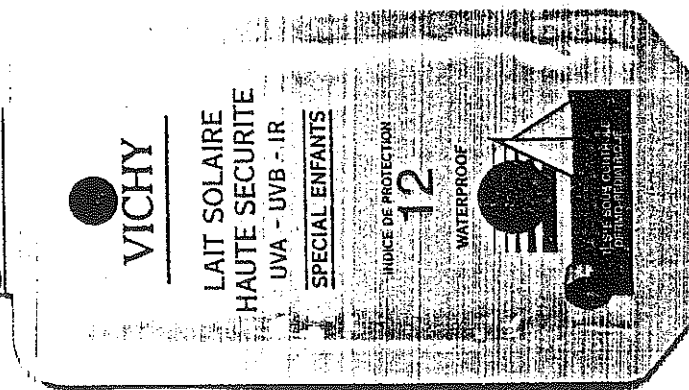
Pour faire passer ces messages, plusieurs canaux d'information pourront être utilisés par le pharmacien :

- la discussion directe avec le client,
- la mise à la disposition de la clientèle de brochures informatives,
- la réalisation de vitrines informatives.

La discussion de ces problèmes avec le client interviendra tout naturellement lors d'une vente d'un produit solaire mais parfois aussi, en dehors de tout achat de produit solaire, suite à une question posée par le client (rien n'est en effet plus facile que de franchir la porte d'une officine). Il conviendra dans ce cas, de ne pas imposer au client toute la série de points que nous venons d'aborder, mais de retenir ceux qui sont appropriés à son cas personnel.

La mise à la disposition de brochures informatives est souvent bien perçue par le public et peut, elle aussi, être un moyen d'ouvrir le dialogue et de préciser certains points avec le client. Nous avons reproduit ci-après un modèle de petite brochure. Celle-ci correspond à celle des laboratoires Vichy, distribuée en 1992 à l'occasion de la sortie de leur lait I.P.12 haute sécurité (spécial enfants).

PROTEGEZ DES MAINTENANT
LA PEAU DE VOTRE ENFANT !



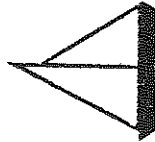
LAIT SOLAIRE HAUTE SECURITE
DES LABORATOIRES VICHY, LA SOLUTION
ADAPTEE A LA PEAU DE L'ENFANT

Une formule triple sécurité

Sécurité et protection solaire :

Avec un nouveau système de protection associant écrans réflecteurs anti-infrarouges et filtration UV (A+B), le bronzage se fait en toute sécurité.

il préserve la souplesse et la douceur de la peau de l'enfant.



Sécurité et sélection des ingrédients :

Testé sous contrôle dermatologique, ce lait au pH neutre respecte l'équilibre physiologique de la peau de votre enfant. Waterproof et légèrement parfumé, il protège parfaitement sa peau.

Sécurité et soins de la peau :

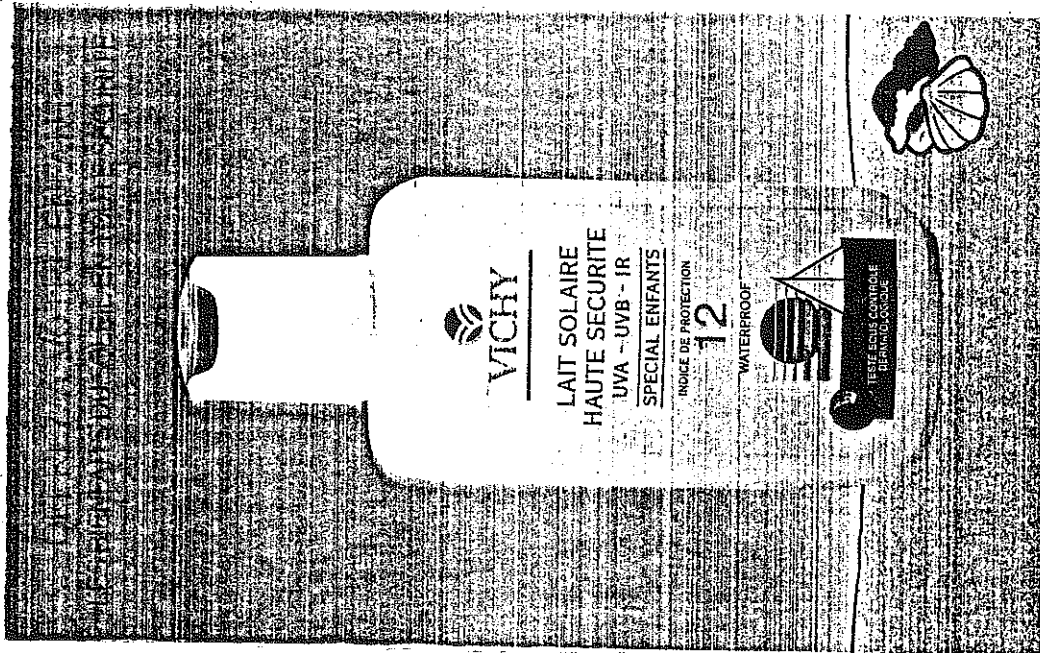
Enrichi en huile de pépins de kiwi, en vitamine F et en puissants agents hydratants*,

* des couches supérieures de l'épiderme



VICHY
LABORATOIRES

Laboratoires d'Applications Dermatologiques de Vichy - 99, rue Anatole France - 9304 Levallois-Perret
R.C.S. CUSSET B 355 202 711 00017 - APE 1811



6 CONSEILS POUR PROTEGER LA PEAU DE VOTRE ENFANT :

Pour permettre à votre enfant de profiter des bienfaits du soleil en toute sécurité, voici quelques conseils simples, pratiques et efficaces :

1 Appliquez systématiquement du lait solaire haute sécurité à votre enfant, de la première à la dernière exposition. Appliquez le lait 30 mn avant la première exposition et renouvelez le geste régulièrement.

2 La durée d'exposition de votre enfant au soleil doit être progressive, à plus forte raison si sa peau est claire.

3 Évitez de l'exposer au soleil entre 12 et 16 heures, le rayonnement ultra-violet étant alors intensifié.

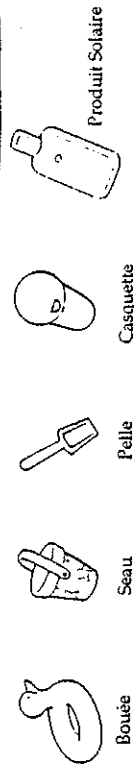
4 Prenez garde aux idées reçues : un ciel nuageux filtre mal les ultra-violets... Attention aux coups de soleil !

5 Complétez la protection de votre enfant par le port d'un chapeau, d'un tee-shirt et, si possible, de lunettes de soleil, de la première à la dernière exposition solaire.

6 Pour éviter les risques de déshydratation, il est important de le faire boire très régulièrement.



RETROUVE CES OBJETS DANS L'HISTOIRE ET COLORIE LES DE LA MÊME COULEUR.



En 1986, la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer avait édité un petit dépliant très bien réalisé, dont nous reproduisons le texte à la figure 58 (17).

**VOUS PARTEZ EN VACANCES,
VOUS CHERCHEZ LE SOLEIL**

Comme les milliers d'aouétiens à la peau claire qui déferlent chaque année sur les rivages ensoleillés, vous comptez bien rentrer de vacances en pleine forme et faire admirer aux amis un bronzage superbe.

MAIS, ATTENTION !

Ne soyez pas des forçats du bronzage.

**LE SOLEIL EST VOTRE AMI,
N'EN FAITES PAS VOTRE ENNEMI.**



SOLEIL : ABUS DANGEREUX

SAVEZ-VOUS que l'abus de l'exposition au soleil peut provoquer :

- des lésions disgracieuses (photodermatoses),
- le **VIEILLISSEMENT** prématuré de la peau,
- le développement de **CANCERS CUTANÉS**, et, parmi ceux-ci, des **MÉLANOMES MALINS**.

**ALORS, N'ASSOMBRISSEZ PAS VOTRE AVENIR
EN MÊME TEMPS QUE VOTRE PEAU,**

Consacrez quelques minutes à la lecture de ce dépliant, et passez de

BONNES VACANCES AU SOLEIL.

FIGURE 58 : Prévention du mélanome.

Dépliant réalisé par la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (1986).

Pour montrer que ce problème n'est pas spécifique à notre hexagone, nous avons reproduit deux exemples venant de l'étranger et qui montrent que l'on peut utiliser l'humour pour faire passer un message sérieux (17).

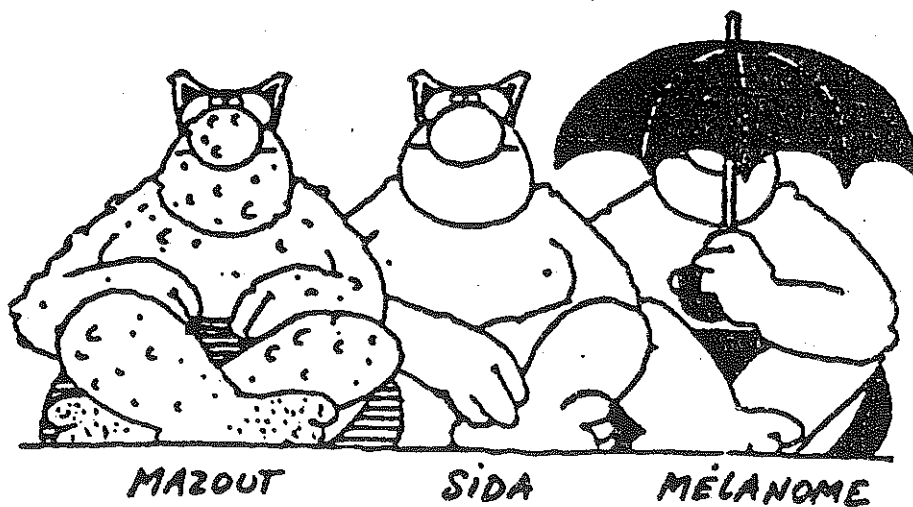


Ask your chemist to recommend a suitable sunscreen lotion.

Affiche destinée au public, "Sid la mouette" avec le slogan "Slip, Slap, Slop" extrait d'un film T.V. (Queensland Melomania Project).

SEA SEX & SUN... C'EST DÉPASSÉ...

ÉTÉ 88 SOYEZ À LA PAGE



Dessin de Gelucq, paru dans "Le Soir" de Bruxelles, en 1988.

Enfin, nous avons reproduit, figures 60 et 61, les deux textes réalisés dans notre officine pour une vitrine informative sur les dangers du soleil.

SOLEIL : **ABUS DANGEREUX**

* * *

*Le soleil est votre ami,
n'en faites pas votre ennemi.*

* * *

Outre le coup de soleil,
savez-vous que l'abus d'exposition au soleil
peut provoquer :

- ☉ un vieillissement cutané accéléré
- ☉ des lésions disgracieuses
- ☉ le développement des cancers cutanés

Alors,

Profitez du soleil sans en abuser.

Utilisez une protection solaire efficace
et adaptée à votre type de peau.

FIGURE 60 : Soleil : Abus dangereux.



Les enfants et le soleil

Les enfants ont une peau plus fragile que les adultes. Ils doivent être protégés des effets néfastes du soleil.

RESPECTEZ QUELQUES RÈGLES SIMPLES :

- Durée d'exposition progressive (surtout si la peau est claire).
- Eviter les expositions entre 12 et 16 heures.
- Appliquer systématiquement un produit solaire haute protection, de préférence 30 minutes avant l'exposition, et renouveler l'application régulièrement. Choisir, de préférence, un produit waterproof (bains fréquents chez les enfants).
- Se méfier d'un ciel nuageux qui est presque aussi dangereux.
- Compléter cette protection par le port d'un chapeau, d'un tee-shirt, de lunettes de soleil.

AINSI, VOUS PRÉSERVEREZ

LE CAPITAL-SOLEIL DE VOTRE ENFANT.

FIGURE 61 : Les enfants et le soleil.

Il nous reste à espérer que ces conseils seront suivis pour une meilleure prévention des risques de l'exposition solaire, car notre mode de vie actuel favorise au contraire, très souvent (pratique de sports en plein air, bronzage forcené, voyages en pays tropicaux ou subtropicaux, vacances à la neige...) une exposition accrue.

Dans ce domaine-là, comme dans beaucoup d'autres qui font le quotidien de son métier, le pharmacien peut et doit jouer un rôle de conseiller et d'informateur avisé.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **ADHOUTE H., CORDIER M., BENVENISTE M.J., TCHIAKPE L.**
Variations de la D.E.M. en fonction des paramètres physiologiques et évaluation de l'indice de protection de préparations antisolaires : étude statistique.
Nouv. Dermatol., 1990, 9,5, 457-459.
- 2- **AMBLARD P., BEANI J.C., REYMOND J.L.**
Photo-allergie rémanente aux phénothiazines chez l'atopique.
Ann. Dermatol.-Vénérolog., 1982, 109, 225-228.
- 3- **BERGOEND H., THOMAS P.**
Peau et soleil, p.223-240.
dans : Précis de Physiologie cutanée, de la Porte Verte Edit., 1980.
- 4- **BERNE B., FISCHER T.**
Protective effects of various types of clothes against U.V. radiation.
Acta Derm.-Venereol., 1980, 60, 459-460.
- 5- **BOREL J.P., RANDOUX A., MAQUART F.X., LE PEUCH C., VALEYRE J.**
Métabolisme des acides aminés, p.671-679.
dans : Biochimie dynamique, Maloine Edit., 1987, 799 p.
- 6- **BOURGAUD F., ALLARD N., GUCKERT A. and FORLOT P.**
Natural sources of furocoumarins (psoralens), p.219-225.
dans : Psoralens : Past, Present and Future of photochemoprotection and other biological activities - Fitzpatrick T.B., Forlot P., Pathak M.A., Urbach F. Edit., John Libbey and Company Ltd, 1989, 436 p.
- 7- **BURRY J.N.**
Photo allergies from benzophenones and β -carotene in sunscreens.
Contact Dermatitis, 1980, 6, 211-212.
- 8- **CARO I.**
Contact allergy / Photo allergy to glycerol P.A.B.A. and benzocaïne.
Contact Dermatitis, 1978, 4, 381-382.
- 9- **CESARINI J.P.**
Structure et fonction du système pigmentaire, p.51-75.
dans : Précis de Cosmétologie dermatologique, Masson Edit., 1981.
- 10- **CESARINI J.P.**
Peau, soleil, cancer. Les travaux dermatologiques français.
Laboratoires Lutsia, 1987.
- 11- **CESARINI J.P.**
Comment "bien bronzer".
Bull. d'Esth. Derm. et de Cosm., 1987, 5, 8-12.

- 12- **CHIVOT M., POELMAN M.C.**
Protection solaire.
Vie Méd., 1982, 63, 1227-1233.
- 13- **COOK-MOREAU J.**
Métabolisme des acides gras polydésaturés : aspect de la régulation des cellules immuno-compétentes.
Doctorat de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, 1991.
- 14- **CRIPPS D.J., RANKIN J.**
Action spectra of lupus erythematosus and experimental immunofluorescence.
Arch. Dermatol., 1973, 107, 563-567.
- 15- **DALL'ACQUA F., VEDALDI D.**
Photosensitized damage induced by monofunctional furocoumarins.
Photobiochem. Photobiophys. Suppl, 1987, 397-406.
- 16- **DEFRANCE J.**
Protecteurs solaires : des produits efficaces dont le public doit apprendre l'utilisation.
Le Quotidien du Médecin, 1991, 4827, 15.
- 17- **DORE J.F., MUIR C.S., CLERC F.**
Soleil et mélanome. analyse des risques de cancers cutanés. Moyens de prévention.
p.139-162 - Inserm, La Documentation française Edit., 1990.
- 18- **ENGEL A., JOHNSON M.L., HAYNES G.**
Health effects of sunlight exposure in the United States. Result from the first national health and nutrition survey.
Arch. Dermatol., 1988, 124, 72-79.
- 19- **EPSTEIN S.**
Photocontact dermatitis from benzocaïne.
Arch. Dermatol., 1965, 92, 591.
- 20- **EPSTEIN J.H.**
Polymorphous light eruption.
Ann. Allergy, 1966, 24, 329-343.
- 21- **FARR P.M., DIFFEY B.L.**
How reliable are sunscreen protection factors ?
Brit. J. Dermatol., 1985, 112, 113-115.

- 22- **FITZPATRICK T.B.**
The psoralen story : photochemotherapy and photochemoprotection, p.5-10.
dans : Psoralens : Past, Present and Future of photochemoprotection and other biological activities - Fitzpatrick T.B., Forlot P., Pathak M.A., Urbach F. édit., John Libbey and Cie Ltd, 1989, 436 p.
- 23- **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION**
Sunscreen drug products for OTC human use.
Federal register, 1978, 43, 38026.
- 24- **FORLOT P.**
Psoralen induced pigmentation in human skin : overview of clinical evidence, mechanisms of induction and future research - p.63-71.
dans : Psoralens : Past, Present and Future of photochemoprotection and other biological activities - Fitzpatrick T.B., Forlot P., Pathak M.A., Urbach F. édit., John Libbey and Company Ltd, 1989, 436 p.
- 25- **GILCHREST B.A., SOTER N.A., STOFF J.F., MIHM M.C.**
The human sunburn reaction : histologic and biochemical studies.
J. Am. Acad. Dermatol., 1981, 5,4, 411-422.
- 26- **GRIFFITH J.F.**
Fluorescent whitening agents : tests for skin-sensitizing potential.
Arch. Dermatol., 1973, 107, 728-733.
- 27- **GSCHNAIT F., BRENNER W., WOLFF K.**
Photoprotective effect of a psoralen-U.V.A. induced tan.
Arch. Dermatol. Res., 1978, 263, 181-188.
- 28- **HARDIE R.A., SAVIN J.A., WHITE D.A., PUMFORD S.**
Quinine dermatitis.
Contact dermatitis, 1978, 4, 121-124.
- 29- **HURWITZ S.**
Paler is better, say skin cancer fighters.
Jama, 1987, 257, 893-894.
- 30- **IPPEN H.**
Phototoxische reaktion auf feigen.
Hamtarzt, 1982, 33, 337-339.
- 31- **JEANMOUGIN M.**
Photodermatoses et photoprotection.
Roche Edit., Deltacom, Paris, 1983, 211 p.

- 32- **JEANMOUGIN M.**
Penser aux photosensibilisations d'origine médicamenteuse.
La Revue Prescrire, 1986, 6, 56, 18-21.
- 33- **JEANMOUGIN M., MOREL P., CIVATTE J.**
Photo-onycholyse induite par la doxycycline.
Ann. Dermatol.-Vénérolog., 1982, 109, 165-166.
- 34- **JEANMOUGIN M.**
La protection solaire.
Le Concours Médical, 1988, 110, 491-498.
- 35- Journal Officiel des Communautés Européennes.
n°L332/38 - 28.11.83.
- 36- **KAIDBEX K.H., KLIGMAN A.M.**
Photosensitization by coumarin derivatives.
Arch. Dermatol., 1981, 117, 258-263.
- 37- **LENIQUE P.**
Allergie et photo-allergie aux crèmes solaires : rôle de l'Oxybenzone.
dans : Le Mois du Dermatologue, 1991, 14, Juin-juillet.
- 38- **LEONARD F., KALIS B., SALAGNAC V.**
Tempo Médical, 1988, 312, 9-16.
- 39- **MAC LEOD T.M., FRAIN-BELL W.**
A study of physical light screening agents.
Brit. J. Dermatol., 1975, 92, 149-156.
- 40- **MASSON A.**
Le soleil, l'homme et la santé.
Doctorat en Médecine, Montpellier, 1977.
- 41- **MATHENS-ROTH M.M., PATHAK M.A., PARRISH J., FITZPATRICK T.B.**
A clinical trial of the effects of oral β -caroten on the responses of human skin to solar radiation.
J. Invest. Dermatol., 1972, 59, 349-353.
- 42- **MAUDUIT G., PEYRON J.L.**
Exploration des allergies et photo-allergies de contact aux filtres solaires chez l'homme.
XVèmes journées internationales de dermocosmétologie de Lyon, juin 1985.
- 43- **MEYBEL A.**
Photochimie de la peau.
Parf. Cosmét. Aromes, 1978, 22, 43-52.

- 44- **MINOTTI G., AUST S.D.**
The role of iron in the initiation of lipid peroxidation.
Chem. Phys. Lipids, 1981, 44, 191-208.
- 45- **MORISON W.L., PARRISH J.A., EPSTEIN J.H.**
Photo immunology.
Arch. Dermatol., 1979, 115, 350-355.
- 46- **MORLIERE P., MOYSAN A., GABORIAU F., SANTUS R., MAZIERE J.C., DUBERTRET L.**
Ultraviolet A et peau. Implication d'espèces activées de l'oxygène - Tendances actuelles et résultats récents.
Pathologie-Biologie, 1992, 40, 160-168.
- 47- **NOIRY J.P., BARDELAY D.**
Le soleil, ses dangers et comment s'en protéger.
La Revue Prescrire, 1991, 11, 108, 306-309.
- 48- **PARRISH J.A.**
Biological effects of ultra-violet radiations.
Ed. Plenum, New-York, 1978.
- 49- **PATHAK M.A., FITZPATRICK T.B., FRENK E.**
Evaluation of topical agents prevent sunburn - Superiority of para amino-benzoïc Acid and its esthers in Ethyl Alcohol.
New England Journal of Medicine, 1969, 28, 266-281.
- 50- **POELMAN M.C.**
La photoprotection externe.
Ann. Dermatol.-Vénérolog., 1986, 113, 1259-1269.
- 51- **POELMAN M.C.**
Les produits antisolaires - p.86-95.
dans : Initiation à la cosmétologie pratique, Masson Edit., 1986.
- 52- **PONS-GUIRAUD, JEANMOUGIN M., DUBERTRET L.**
Allergies et photo-allergies de contact aux produits solaires - Résultats d'une étude prospective.
Nouv. Dermatol., 1990, 9,5, 430-435.
- 53- **PRYBILSKI C., DENIAU N., LOUCEL A., PIRISKI E.**
Evolution des formes galéniques en cosmétologie.
Act. Pharmaceutiques, 1991, 289, 35-39.
- 54- **RIETHSCHEL R.L., LEWIS W.**
Contact dermatitis to homomenthyl salicylate.
Arch. Dermatol., 1978, 114, 442-443.

- 55- **ROBERT P. & Coll.**
Dermopharmacologie clinique.
Edisem Maloine Edit., 1985, 313 p.
- 56- **ROBIN P.**
Dermatologie, vénéréologie.
Maloine Edit., 1986, fascicule 26.
- 57- **ROELANDTS R., SOHRABVAND N., GARMYN M., DELEU H.**
Comment évaluer la protection U.V.A des produits solaires in vivo ?
Nouv. Dermatol., 1990, 9,5, 462-463.
- 58- **ROQUIER-CHARLES D.**
Le soleil et la peau : de la nécessité d'une bonne protection.
Les Actualités Pharmaceutiques, 1988, 254, 29-47.
- 59- **ROSDAHL I.K., SWANBECK G.**
Effects of P.U.V.A. in the epidermal melanocyte population in psoriatic patients.
Acta. Dermatol-Venereol., 1980, 60, 21-26.
- 60- **SARAZIN A.**
Bronzer or not bronzer : les crèmes solaires.
La Recherche, 1982, 13, 135, 920-923.
- 61- **SEILLER M., ROQUIER D.**
Peau et soleil : les réactions cutanées normales au soleil.
Les Actualités Pharmaceutiques, 1982, 188, 79-83.
- 62- **SEILLER M., VAUTION C., GROSSIORD J.L., RABARON A.**
Les émulsions multiples en cosmétologie.
Les Actualités Pharmaceutiques, 1991, 289, 41-43.
- 63- **SMITH S.Z., EPSTEIN J.H.**
Photocontact dermatitis to halogenated salicylanilides and related compounds.
Arch. Dermatol., 1977, 113, 1372-1374.
- 64- **STERNEBERG C., LARKO O.**
Sunscreen application and its importance for the sun protection factor.
Arch. Dermatol., 1985, 121, 1400-1462.
- 65- **THOMAS P., AMBLARD P.**
Photobiologie - p.36-40.
dans : Photodermatologie et photothérapie, Masson Edit., 1988, 133 p.

- 66- **THUNE P.**
Contact and photocontact allergy to sunscreens.
Photodermatol. Clin. Exp., 1984, 1,5, 5-9.
- 67- **VERET G.**
Les filtres solaires.
Documentation S.V.R., 1984.
- 68- **WALDMEIER M.**
Le soleil des astronomes - Le grand livre du soleil.
Denoël Edit., 1973.
- 69- **WOODS B.**
Dermatitis from EUSOLEX 8021 sunscreen agent in a cosmetic.
Contact Dermatitis, 1981, 7, 168-169.

SOMMAIRE

Introduction	6
Chapitre I - SOLEIL ET PHOTOBIOLOGIE CUTANEE	
1 - Le soleil	7
1.1. Le rayonnement solaire	8
1.1.1. Aspect ondulatoire	8
1.1.2. Aspect corpusculaire	9
1.2. Notion de spectre solaire	9
1.3. Le rayonnement solaire sur terre	10
1.4. Ensoleillement reçu au sol	12
1.4.1. Le rayonnement solaire direct	12
1.4.1.1. La saison	13
1.4.1.2. La latitude	14
1.4.1.3. L'altitude	14
1.4.1.4. L'inclinaison du soleil sur l'horizon	14
1.4.2. Le rayonnement diffusé par le ciel	15
1.4.3. Le rayonnement réfléchi par le sol	16
2 - Photobiologie cutanée	17
2.1. Le rayonnement solaire au niveau de la peau	17
2.1.1. Généralités	17
2.1.2. Rappels sur la structure de la peau	17
2.1.3. Propriétés optiques de la peau	18
2.2. La photoprotection naturelle	20
2.2.1. La pilosité	20
2.2.2. La barrière cutanée	20
2.2.2.1. Epaissement de la couche cornée	20
2.2.2.2. Rôle photoprotecteur de l'acide urocanique	21
2.2.2.3. Rôle des lipides de surface et du sébum	22
2.2.3. La barrière mélanique	22
2.2.3.1. Mélanocytes et unité épidermique de mélanisation	22
2.2.3.2. Les mélanosomes	22
2.2.3.3. Transfert du mélanosome aux kératinocytes	23
2.2.3.4. Nombre et distribution des mélanocytes	23
2.2.3.5. Mélanogénèse	24
2.2.3.5.1. Différentes mélanines	24
2.2.3.5.2. Synthèse	24
2.2.3.6. Couleur de l'épiderme	26
2.2.3.7. Hormones et pigmentation	27
2.2.3.8. Evolution du système mélanocytaire	28
2.2.4. Les pigments caroténoïdes	29
2.3. Actions physicochimiques du rayonnement sur la matière	30
2.3.1. Processus photochimiques primaires	30
2.3.1.1. Lois fondamentales de la photochimie	30
2.3.1.2. Action sur un atome simple	31

2.3.1.3. Action sur les molécules	32
2.3.1.3.1. Principes	32
2.3.1.3.2. La réaction photochimique secondaire	34
2.3.1.4. Action au niveau cellulaire	35
2.3.1.4.1. L'acide desoxyribonucléique (ADN)	37
2.3.1.4.2. L'acide ribonucléique (ARN)	42
2.3.1.4.3. Les lysosomes	42
2.3.1.4.4. La cystine et la cystéine	42
2.3.1.4.5. Photosynthèse de la vitamine D3	44
2.3.1.4.6. Photo-oxydation des protéines	44
2.4. Effets biologiques des radiations solaires sur la peau	45
2.4.1. Les effets précoces	46
2.4.1.1. L'action calorique	46
2.4.1.2. L'action antirachitique	46
2.4.1.3. La pigmentation immédiate	46
2.4.2. Les effets retardés	47
2.4.2.1. L'érythème actinique	47
2.4.2.1.1. Aspect clinique	47
2.4.2.1.2. Spectre d'action de l'érythème actinique	48
2.4.2.1.3. Altérations microscopiques	49
2.4.2.1.4. Biochimie de l'érythème actinique	51
2.4.2.2. La pigmentation retardée	53
2.4.2.3. Hyperplasie épidermique et hyperkératinisation	54
2.4.2.4. Effets sur le système immunitaire	54
2.4.3. Les effets à long terme	55
2.4.3.1. La sénescence cutanée actinique	56
2.4.3.2. La photocarcinogénèse	57

Chapitre II - PHOTODERMATOSES

1. Caractéristiques d'une photodermatose	59
1.1. Topographie	59
1.2. Aspect et évolution de l'éruption	59
1.2.1. Aspect monomorphe	59
1.2.2. Aspect polymorphe	60
2. Exploration photobiologique	63
2.1. Equipement photobiologique	63
2.1.1. Lampes à incandescence	63
2.1.2. Lampes à décharge dans les gaz	63
2.1.2.1. Lampes fluorescentes	63
2.1.2.2. Lampes à arc de mercure	64
2.1.2.3. Lampes à arc de xénon haute pression	64
2.1.3. Les rayonnements laser	64
2.1.4. Standardisation du matériel	64
2.2. Le phototype	65
2.3. Le test de Saidman	66
2.3.1. Critères de photosensibilité	66
2.3.1.1. D.E.M.	66

2.3.1.2. D.O.M.	66
2.3.1.4. G.E	66
2.3.2. Critères de photoprotection : D.P.I.	67
2.3.3. Variations de la D.E.M.	67
2.4. Le phototest	68
2.5. Le photo-patchtest	69
2.6. Détermination du spectre d'action	70
2.7. Détermination du pouvoir photosensibilisant d'une substance	71
2.7.1. Méthodes physicochimiques	71
2.7.2. Méthodes biologiques in vitro	71
2.7.3. Méthodes biologiques in vivo chez l'animal	71
2.7.4. Méthodes biologiques in vivo chez l'homme	72
3. Exploration histologique	72
3.1. Biopsie de l'éruption	72
3.2. Biopsie des lésions expérimentales	72
4. Exploration biologique	72
4.1. Examens courants	72
4.2. Examens particuliers	72
4.2.1. Dosage des porphyrines	72
4.2.2. Etude du métabolisme du tryptophane	73
5. Classification des photodermatoses	75
5.1. Les photodermatoses par agents photosensibilisants exogènes	75
5.2. Les dermatoses avec photosensibilité	75
5.3. Les photodermatoses idiopathiques	76
6. Photodermatoses par agents photosensibilisants exogènes	76
6.1. Généralités	76
6.1.1. La phototoxicité	77
6.1.2. La photo-allergie	77
6.2. Agents photosensibilisants de contact	77
6.2.1. Les furocoumarines	77
6.2.1.1. La dermite des prés	80
6.2.1.2. Les phytodermatoses professionnelles	81
6.2.1.3. La dermite pigmentaire en breloque	81
6.2.2. Les salicylanilides halogénés	82
6.2.3. Les sulfamides locaux et dérivés	83
6.2.4. Les phénothiazines et dérivés	83
6.2.5. Les colorants	84
6.2.6. Goudrons et dérivés	84
6.2.7. Les filtres solaires	85
6.2.8. Les anti-acnéiques locaux	85
6.2.9. Autres substances photosensibilisantes	86
6.3. Agents photosensibilisants par voie systémique	90
6.3.1. Les psoralènes	90

6.3.2. Les tétracyclines	94
6.3.3. Les sulfamides	95
6.3.4. Les phénothiazines	96
6.3.5. L'acide nalidixique et les quinolones	98
6.3.6. Les antidépresseurs tricycliques	98
6.3.7. Médicaments rarement photosensibilisants	98
6.3.8. Les photosensibilisants occasionnels	99
7. Dermatoses avec photosensibilité	101
7.1. Dermatoses photo-aggravées	101
7.1.1. Le lupus érythémateux	102
7.1.2. L'herpès récurrent	102
7.1.3. Le lichen plan actinique	102
7.1.4. Le granulome actinique	103
7.1.5. L'acné rosacée	103
7.1.6. L'acné juvénile	103
7.1.7. Le psoriasis	103
7.1.8. Autres affections exceptionnellement modifiées par le soleil	103
7.2. Dermatoses avec photosensibilité par déficience du système de protection	104
7.2.1. Dermatoses avec anomalies de la formation ou de la distribution de la mélanine	104
7.2.1.1. Les albinismes oculo-cutanés	104
7.2.1.2. La phénylcétonurie	104
7.2.1.3. Le vitiligo	105
7.2.1.4. Le piebaldisme	105
7.2.2. Les dermatoses avec déficience des systèmes de réparation de l'ADN	105
7.2.2.1. Le xeroderma pigmentosum	105
7.2.2.2. Le syndrome de Cockayne	105
7.3. Dermatoses avec photosensibilité par anomalies métaboliques	106
7.3.1. Les porphyries cutanées	106
7.3.1.1. La porphyrie cutanée tardive	108
7.3.1.2. Les porphyries mixtes	108
7.3.1.3. La protoporphyrine érythropoïétique	109
7.3.1.4. La porphyrie érythropoïétique congénitale	109
7.3.1.5. La coproporphyrine érythropoïétique	109
7.3.2. La pellagre	110
8. Photodermatoses idiopathiques	111
8.1. La lucite estivale bénigne	111
8.2. Les lucites polymorphes	112
8.3. Photosensibilisations persistantes	113
8.3.1. L'actino-réticulose	114
8.3.2. Les photosensibilisations rémanentes	114
8.3.3. L'eczéma photosensible	114
8.4. L'urticaire solaire	115
8.5. L'hydroa vacciniiforme de Bazin	115
8.6. Photodermatose printanière juvénile de Burckhardt	115

Chapitre III - LA PROTECTION CUTANEE

1. Photoprotection externe	116
1.1. Généralités	116
1.1.1. Attitudes possibles	116
1.1.2. La protection vestimentaire	117
1.1.3. La photoprotection idéale	118
1.2. Le coefficient de protection	118
1.2.1. La protection contre les U.V.B	119
1.2.2. La protection contre les U.V.A	119
1.3. Principes actifs	120
1.3.1. Généralités	120
1.3.2. Législation	121
1.3.3. Les filtres à spectre étroit	122
1.3.3.1. Les molécules filtrantes naturelles	122
1.3.3.2. Les anthranilates	122
1.3.3.3. Les benzimidazoles	123
1.3.3.4. Le benzylidène camphre et ses dérivés	123
1.3.3.5. Les dérivés de l'acide cinnamique : les cinnamates	125
1.3.3.6. L'acide para-aminobenzoïque et ses esters	127
1.3.3.7. Les dérivés de l'acide salicylique	129
1.3.3.8. Autres produits	129
1.3.4. Les filtres à spectre large	130
1.3.4.1. Les dérivés des benzophénones	130
1.3.4.2. Les dérivés du dibenzoylméthane	132
1.3.4.3. Les naphthoquinones	133
1.3.5. Courbes d'absorption des filtres	133
1.3.6. Les écrans physiques	136
1.3.7. Les produits solaires contenant des psoralènes	136
1.4. Formulation des produits solaires	137
1.4.1. Les filtres et les écrans	137
1.4.2. Les excipients	138
1.4.3. Les formes galéniques	139
1.4.3.1. Les solutions	139
1.4.3.2. Les gels	139
1.4.3.3. Les émulsions	139
1.4.3.4. Les sticks	141
1.4.3.5. Comparaison des différentes formes galéniques	141
1.5. Présentations commerciales des produits solaires	142
1.6. Produits annexes	153
1.6.1. Les produits "après-soleil"	153
1.6.2. Les autobronzants	154
1.6.3. Autres produits	154
1.7. La photoprotection du sujet sain	154
1.7.1. Règles d'exposition solaire	155
1.7.2. Eviter l'usage de substances photosensibilisantes	156
1.7.3. Bien utiliser les photoprotecteurs externes	156
1.7.3.1. Choisir le photoprotecteur selon le phototype	156
1.7.3.2. Choisir selon la durée d'exposition	157
1.7.3.3. Choisir selon l'ensoleillement	157

1.7.3.4. Choisir selon les territoires cutanés	157
1.7.3.5. Choisir selon la présentation cosmétologique	157
1.7.3.6. Bien appliquer le produit anti-solaire	158
1.8. Traitement du coup de soleil	158
2. Photoprotection systémique	159
2.1. Les agents photoprotecteurs par voie interne	159
2.1.1. Les caroténoïdes	159
2.1.2. Les antipaludéens de synthèse	162
2.1.3. Autres produits	164
2.1.3.1. L'acide para-aminobenzoïque	164
2.1.3.2. L'ététrinate	164
2.1.3.3. La vitamine PP	164
2.2. La photochimiothérapie	165
2.2.1. Principes de la photochimiothérapie	165
2.2.1.1. Les psoralènes	165
2.2.1.2. Les sources d'U.V.A	165
2.2.2. Modes d'action de la P.U.V.A.-thérapie	166
2.2.2.1. Modifications cutanées	166
2.2.2.2. Effets photobiologiques des psoralènes	166
2.2.2.3. Action lymphotoxique	167
2.2.3. Risques de la photochimiothérapie	167
2.2.3.1. Accidents généraux	167
2.2.3.2. Accidents cutanés à court terme	167
2.2.3.3. Accidents cutanés à moyen terme	167
2.2.3.4. Risques oculaires	167
2.2.3.5. Accidents cutanés à long terme	167
2.2.4. Modalités d'utilisation	168
2.2.4.1. Contre-indications	168
2.2.4.2. Conduite de la cure P.U.V.A.	168
2.2.5. Indications	168
Conclusion	169
Bibliographie	180

RÉSUMÉ

Si le soleil est indispensable à la vie, l'abus de l'exposition solaire nuit à la bonne santé de l'homme car la conséquence pourra être, à court terme, l'érythème actinique ou, à plus long terme, une sénescence cutanée précoce et parfois une photocarcinogénèse. De plus en plus souvent, des personnes développent une photodermatose que l'on peut classer en :

- Photodermatoses par agents photosensibilisants exogènes,
- Dermatoses avec photosensibilité,
- Photodermatoses idiopathiques.

Afin de se protéger des effets néfastes du soleil, on peut utiliser :

- une photoprotection externe,
- une photoprotection systémique.

S'il veut, en ce domaine, être homme de conseil, le pharmacien se doit de connaître les notions fondamentales de photobiologie cutanée, des photodermatoses et de la photoprotection.

MOTS-CLÉS

- Peau
- Soleil
- Photobiologie cutanée
- Photodermatose
- Photoprotection