

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

**Soutenue publiquement le 12 janvier 2017
Par M. PRETER Gilles**

**Les réactions de photosensibilisation : mécanismes, importance de la
protection solaire et prise en charge à l'officine**

Membres du jury :

Président : Monsieur Juergen SIEPMANN

Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Lille, laboratoire de
Pharmacotechnie Industrielle

Assesseur : Monsieur Youness KARROUT

Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Lille, laboratoire de
Pharmacotechnie Industrielle

Membre extérieur : Monsieur Manuel CAVORET

Docteur en pharmacie, pharmacien titulaire à Cousolre

Les réactions de photosensibilisation :

Mécanismes, importance de la
protection solaire et rôle du pharmacien
à l'officine.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

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

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur Juergen Siepmann, Professeur des Universités,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et pour m'avoir conseillé au cours de ce travail, mais aussi pour la qualité de vos enseignements au cours de mes études. Acceptez mon respect et ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Youness Karrouf, Maître de Conférences

Pour avoir accepté d'intégrer ce jury et ainsi juger mon travail. Trouvez ici l'expression de mon respect et de ma gratitude.

A Monsieur Manuel Cavoret, Docteur en Pharmacie,

Pour avoir gentiment accepté de participer à ce jury ainsi que pour la motivation au cours de ce travail et le plaisir que j'ai à travailler au sein de sa pharmacie,

A Monsieur Christian Nollet et toute l'équipe de la pharmacie Nollet,

Pour m'avoir encadré au cours des stages lors de mes études et pour toutes les connaissances qu'ils m'ont apportées. Trouvez ici l'expression de ma gratitude et mes remerciements les plus sincères.

Je remercie aussi particulièrement :

Mes parents et ma grand-mère,

Pour leur soutien tout au long de mes études, pour l'éducation et les valeurs morales qu'ils m'ont transmises,

Ma sœur,

Pour son écoute, son soutien et sa présence essentielle voire indispensable,

Mes ami(e)s,

Pour tous les bons moments partagés, l'entraide au cours de nos études, le soutien moral lors des épreuves, les études n'auraient pas été les mêmes sans vous.

Sommaire

Liste des abréviations.....	14
Introduction	15

PREMIERE PARTIE : Le soleil, rayonnements et effets généraux..... 16

I Le rayonnement solaire.....	17
I.A Qu'est ce que le Soleil ?.....	17
I.B Le rayonnement solaire.....	17
I.B.1 <i>Les radiations ionisantes</i>	19
I.B.2 <i>Le rayonnement optique</i>	19
I.B.2.a Les infrarouges.....	19
I.B.2.b Le rayonnement visible.....	19
I.B.2.c Les ultraviolets.....	19
I.B.3 <i>Les ondes hertziennes</i>	20
II Interactions des rayons solaires.....	21
II.A A la surface de la Terre.....	21
II.A.1 <i>Premiers « filtres »</i>	21
II.A.2 <i>Les paramètres photoclimatologiques</i>	22
II.A.3 <i>Calcul de l'index UV</i>	24
II.B Les rayonnements et leur pénétration dans la peau.....	25
II.B.1 <i>Les UV</i>	25
II.B.2 <i>Infrarouges et visible</i>	27
III Effets généraux des rayons solaires.....	28
III.A Réactions photochimiques cutanées.....	28
III.B Cibles moléculaires.....	29
III.C Classification chronologique des effets.....	31
III.C.1 <i>Effets « immédiats »</i>	32
III.C.2 <i>Effets à moyen terme</i>	32
III.C.3 <i>Effets à long terme</i>	33
III.D Classification des effets selon leur potentiel bénéfique ou néfaste.....	34
III.D.1 <i>Effets néfastes</i>	34
III.D.2 <i>Pathologies aggravées par le soleil</i>	37
III.D.3 <i>Effets « bénéfiques » généraux</i>	38
III.D.4 <i>Effets « bénéfiques » sur certaines pathologies</i>	41

DEUXIEME PARTIE : La peau, structure, physiologie et pigmentation... 42

I Structure histologique générale de la peau.....	43
I.A L'épiderme.....	43
I.A.1 <i>Les différentes couches de l'épiderme</i>	44
I.A.1.a La couche germinative	44
I.A.1.b La couche épineuse	44
I.A.1.c La couche granuleuse.....	44
I.A.1.d La couche claire	45

I.A.1.e La couche cornée	45
I.A.2 <i>Quelques exemples de cellules de l'épiderme</i>	46
I.A.2.a Cellules de Langerhans.....	46
I.A.2.b Cellules de Merkel.....	47
I.A.3 <i>Le film cutané</i>	47
I.A.4 <i>La flore cutanée</i>	47
I.A.5 <i>Rôles de l'épiderme</i>	48
I.B Le derme.....	48
I.B.1 <i>Structure générale</i>	48
I.B.2 <i>Innervation</i>	49
I.B.2.a Terminaisons nerveuses libres.....	49
I.B.2.b Les terminaisons nerveuses encapsulées	50
I.B.3 <i>Rôles du derme</i>	51
I.C L'hypoderme.....	51
II Vascularisation de la peau et circulation lymphatique	52
II.A Vascularisation de la peau.....	52
II.A.1 <i>Organisation structurale</i>	52
II.A.2 <i>Régulation de la vascularisation</i>	53
II.A.3 <i>Rôle de la vascularisation</i>	53
II.B Circulation lymphatique.....	54
II.B.1 <i>Organisation</i>	54
II.B.2 <i>Rôle des vaisseaux lymphatiques</i>	54
III Mélanocytes et coloration de la peau	55
III.A Mélanocytes et mélanines.....	55
III.B Différentes couleurs de peau.....	56
III.C Rôles des mélanocytes.....	57
IV Les annexes cutanées	58
IV.A Le follicule pilo-sébacé.....	58
IV.A.1 <i>Le poil</i>	58
IV.A.2 <i>Le muscle arrecteur</i>	59
IV.A.3 <i>Les glandes sébacées et le sébum</i>	59
IV.B Les glandes sudoripares (sudorales).....	60
IV.B.1 <i>Les glandes eccrines</i>	60
IV.B.2 <i>Les glandes apocrines</i>	60
TROISIEME PARTIE : Les réactions de photosensibilisation, mécanismes, diagnostic et substances incriminées	61
I Réactions soleil-peau : rappels	62
I.A Photodermatoses	62
I.B Les réactions photochimiques.....	63
I.B.1 <i>Réaction photochimique primaire</i>	63
I.B.2 <i>Réaction photochimique secondaire</i>	63
I.B.3 <i>Réaction photochimique directe</i>	64
I.B.4 <i>Réaction de photosensibilisation</i>	64
I.B.4.a Les réactions oxygène-dépendantes.....	65
I.B.4.b Les réactions non oxygène-dépendantes.....	66

II Les réactions de photosensibilisation	67
II.A Photosensibilisation endogène.....	68
II.B Photosensibilisation exogène	68
II.B.1 <i>Critères nécessaires à la réaction et incidence</i>	69
II.B.2 <i>Phototoxicité</i>	69
II.B.2.a Description générale et critères d'apparition.....	69
II.B.2.b Mécanisme	70
II.B.2.c Facteurs de variation.....	72
II.B.2.d Aspect clinique et évolution.....	73
II.B.2.e Formes particulières de phototoxicité	74
II.B.2.f Aspect histologique.....	75
II.B.3 <i>Photoallergie</i>	75
II.B.3.a Description générale et critères d'apparition.....	75
II.B.3.b Mécanismes.....	76
II.B.3.c Aspect clinique et évolution	78
II.B.3.d Aspect histologique	79
III Diagnostic	81
III.A Interrogatoire.....	81
III.B Aspect des lésions : tableau clinique.....	82
III.C Diagnostic différentiel.....	83
III.D Le bilan photobiologique.....	84
III.D.1 <i>Le matériel</i>	85
III.D.2 <i>Les différentes étapes</i>	85
III.D.2.a Le calcul des DEM	85
III.D.2.b Reproduction expérimentale des lésions avec la lumière seule.....	86
III.D.2.c Reproduction lésionnelle avec la lumière et en présence du photosensibilisant	87
III.D.2.d Photoépidermotests scarifiés.....	89
III.D.2.e Photo-intradermoréaction.....	89
III.D.2.f Photo-prick tests.....	89
III.D.2.g Phototests systémiques.....	90
III.E Bilan biologique ou métabolique.....	91
IV Médicaments et substances incriminés	92
IV.A Photosensibilisants de contact.....	92
IV.A.1 <i>Antiseptiques topiques</i>	92
IV.A.2 <i>Fongicides</i>	93
IV.A.3 <i>Végétaux</i>	93
IV.A.4 <i>Cosmétiques</i>	95
IV.A.5 <i>Filtres solaires</i>	95
IV.A.6 <i>Médicaments topiques</i>	95
IV.A.6.a Les phénothiazines.....	95
IV.A.6.b Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	96
IV.A.6.c Les anti-acnéiques	97
IV.A.6.d Les psoralènes	97
IV.A.6.e Aciclovir	97
IV.A.6.f Antihistaminiques	97
IV.A.6.g Autres.....	97
IV.B Photosensibilisants systémiques.....	98
IV.B.1 <i>Dermatologie</i>	98
IV.B.1.a Psoralènes	98

IV.B.1.b Anti-acnéiques.....	98
IV.B.2 <i>Antibiotiques</i>	98
IV.B.2.a Cyclines	99
IV.B.2.b Quinolones et fluoroquinolones	100
IV.B.2.c Sulfamides.....	100
IV.B.3 <i>Antifongiques</i>	100
IV.B.4 <i>Antipaludéens</i>	101
IV.B.5 <i>Anti-acides</i>	101
IV.B.6 <i>Psychotropes, anxiolytiques, antidépresseurs</i>	101
IV.B.6.a Phénothiazines.....	101
IV.B.6.b Antidépresseurs.....	102
IV.B.6.c Anxiolytiques	102
IV.B.7 <i>Anticancéreux</i>	103
IV.B.8 <i>Antiépileptiques</i>	103
IV.B.9 <i>Hypolipémiants</i>	103
IV.B.9.a Fibrates.....	103
IV.B.9.b Statines.....	104
IV.B.10 <i>Hypoglycémiants</i>	104
IV.B.11 <i>Antiarythmiques</i>	104
IV.B.11.a Amiodarone	104
IV.B.11.b Dérivés de la quinine et de la quinidine.....	105
IV.B.12 <i>Antihypertenseurs</i>	105
IV.B.12.a IEC.....	105
IV.B.12.b Sartans (ARAII).....	105
IV.B.12.c Inhibiteurs calciques.....	106
IV.B.12.d Diurétiques.....	106
IV.B.12.e Antihypertenseurs centraux	106
IV.B.13 <i>AINS</i>	106
IV.B.14 <i>Coxib</i>	107
IV.B.15 <i>Autres</i>	107

QUATRIEME PARTIE: Prise en charge et prévention des photosensibilisations..... 108

I Prise en charge	109
I.A Eviction solaire.....	109
I.B Dermocorticoïdes.....	109
II Prévention	110
II.A La photoprotection naturelle.....	110
II.B Photoprotection interne.....	112
II.B.1 <i>Photoprotection anti-radicalaire</i>	112
II.B.2 <i>Photoprotection médicamenteuse</i>	114
II.B.3 <i>Photothérapie</i>	115
II.C Photoprotection externe.....	115
II.C.1 <i>Photoprotection physique (vêtements)</i>	115
II.C.2 <i>Produits de protection solaire</i>	117
II.C.2.a Présentation générale	117
II.C.2.b Facteurs de protection solaire et indices de protection.....	118
II.C.2.c Filtres organiques/chimiques.....	121
II.C.2.d Ecrans minéraux.....	125

II.C.2.e Effets indésirables des produits de protection solaire.....	127
II.C.2.f Choix du produit anti-solaire	130
II.C.2.g Rappels sur la bonne application d'un PAS et conseils généraux.....	132
II.C.2.h Nouvelles stratégies de photoprotection.....	134
CONCLUSION.....	136
Lexique.....	141
Bibliographie.....	143
Liste des figures.....	150

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AGPI	: Acide Gras Poly-Insaturé
ARN	: Acide ribonucléique
COLIPA	: Comité de liaison des associations européennes de l'industrie et de la parfumerie, des produits cosmétiques et de toilette
COX	: Cyclo-oxygénase
CP	: Coefficient de Protection
CPAg	: Cellule Présentatrice de l'Antigène
DAC	: Dermatite Actinique Chronique
DEM	: Dose Erythémateuse Minimale
FDA	: Food and Drug Administration
HAS	: Haute Autorité de Santé
ICAM	: InterCellular Adhesion Molecule
IPA	: Indice de Protection UVA
IPD	: Immédiat Pigment Darkening
IPP	: Inhibiteur de la Pompe à Protons
IUV	: Index Ultraviolet
LEB	: Lucite Estivale Bénigne
LFA	: Leucocyte Function Associated
MPI	: Mineral Protector Ingredients
MPS	: Mucopolysaccharide
NADPH	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
PAS	: Produit Anti-Solaire
PPD	: Persistant Pigment Darkening
PPS	: Produit de Protection Solaire
ROS	: Reactive Oxygen Species (espèces réactives de l'oxygène)
SPF	: Sun Protection Factor (facteur de protection solaire)
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
UPF	: Ultraviolet Protection Factor

Introduction

Depuis de nombreuses années et grâce aux progrès de la recherche, des solutions ont pu être apportées aux problèmes de santé, mais aussi aux soucis d'esthétique et de bien être.

Des solutions qui ne sont pas toujours sans conséquence.

Que ce soit les médicaments, les dispositifs médicaux ou les cosmétiques, rares sont les produits qui présentent une innocuité absolue malgré les efforts de la recherche et des études de sécurité.

Ainsi, les effets indésirables ont pu être mis en évidence de part les organismes de vigilance (pharmacovigilance, matériovigilance, cosmétovigilance...). Parmi ces effets, certains ont pour cible la peau, organe essentiel et multifonctionnel de notre corps.

De part sa surface importante, la peau est une cible facile pour de nombreux produits. Qu'elles soient appliquées localement, directement à sa surface ou qu'elles soient absorbées de manière systémique, certaines molécules sont à l'origine d'effets indésirables cutanés. Parmi ceux-ci, certains paraissent évidents, c'est le cas des réactions de type allergique comme l'urticaire, les éruptions cutanées, les érythèmes et démangeaisons. D'autres effets, plus subtiles, nécessitent l'action du soleil sur la peau : c'est le cas des réactions de photosensibilisation.

Le soleil, en plus de ses effets bien connus (les « coups de soleil », brûlures plus ou moins graves et cancers cutanés), peut être à l'origine d'autres effets moins connus qui sont le résultat d'une action conjuguée du soleil et de molécules surtout exogènes. Ces molécules peuvent avoir une origine alimentaire, médicamenteuse, ou encore cosmétique. La consommation parfois excessive de médicaments et le mode de vie moderne impliquant une exposition parfois inadaptée au soleil, font que ces réactions gardent une prévalence relativement importante, et peuvent être parfois graves et violentes. D'où le rôle primordial du pharmacien d'officine, lors de la délivrance de médicaments ou produits potentiellement photosensibilisants.

Ces réactions aussi appelées photodermatoses seront étudiées tout au long de cette thèse. Il faudra bien les différencier des réactions de photosensibilisation endogènes (par déficit enzymatique génétique), des photodermatoses idiopathiques, ainsi que des dermatoses photoaggravées. Ces différentes formes de pathologies liées au soleil seront définies mais non détaillées.

Seront d'abord rappelées quelques généralités sur le soleil et les rayons UV, ainsi que sur leurs effets généraux. Puis, après quelques rappels sur des notions de dermatologie, sur la peau et ses différents éléments, les réactions de photosensibilisation et leurs mécanismes seront détaillés, ainsi que les différentes molécules impliquées dans ces réactions. Enfin, le rôle du pharmacien officinal sera mis en évidence, de par le traitement mais aussi, et surtout de par la prévention et les conseils qu'il peut apporter en particulier par la protection solaire (vêtements, filtres et écrans solaires...).

PREMIERE PARTIE : Le soleil, rayonnements et effets généraux

I Le rayonnement solaire

Les rayonnements issus du soleil sont indispensables à la vie, aussi bien végétale, animale ou humaine. Et pourtant, l'Homme doit apprendre à maîtriser cette énergie potentiellement dangereuse, notamment en se photoprotégeant.

Le rayonnement solaire permet de chauffer la surface de la Terre . C'est un apport d'énergie qui est indispensable à notre planète, et qui arrive sous la forme d'un rayonnement électromagnétique.

Un rayonnement électromagnétique couvre un spectre vaste, qui peut aller des rayons cosmiques jusqu'aux ondes hertziennes (grandes ondes, ondes moyennes, courtes et ultra-courtes utilisées en radio et télévision).

I.A Qu'est ce que le Soleil ?

Etoile centrale du système planétaire dans lequel nous vivons, le soleil est une sphère constituée de gaz, d'un rayon estimé à 696 000 km. Il est constitué à 70% par de l'hydrogène et à 30% par de l'hélium. Il est situé à 149 000 000 de km de la Terre. Il est le siège de réactions thermonucléaires permanentes qui transforment l'hydrogène en hélium. Sa température est d'ailleurs de 15 millions de degrés. Ces réactions entraînent la libération d'un grand rayonnement électromagnétique, dont le spectre est continu, c'est à dire qu'il est constitué d'une suite infinie de radiations. A l'opposé, un spectre discontinu n'est composé que de certaines longueurs d'onde.

I.B Le rayonnement solaire

Le rayonnement électromagnétique comprend un champ électrique et un champ magnétique vibrant et se propageant à la même vitesse.

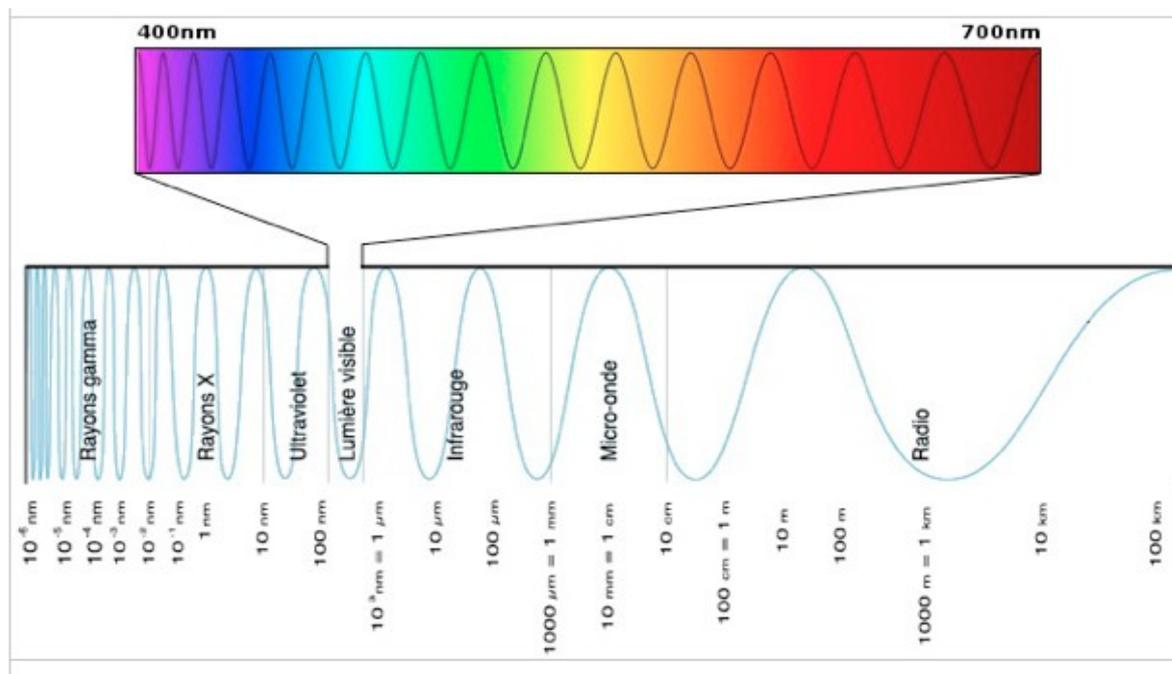
Ce rayonnement présente un double aspect, à la fois ondulatoire et corpusculaire.

Il est en effet caractérisé par des ondes, que plusieurs paramètres permettent de différencier :

- la longueur d'onde λ (λ) représente la distance entre deux ondulations, et la périodicité dans l'espace. Elle est exprimée en nanomètres (nm)
- la vitesse de propagation v
- la fréquence ν (ν) représente le nombre de vibrations par seconde, et la périodicité dans le temps

Mais, le rayonnement est aussi caractérisé par des particules, les photons. L'énergie transportée par le photon est fonction de la longueur d'onde : plus la longueur d'onde sera courte, et plus l'énergie sera élevée. La quantité d'énergie reçue ou transportée pendant un temps t s'exprime en Joules (J). L'éclairement énergétique E est le flux d'énergie reçue par unité de surface. Son unité est le Watt par mètre carré (W/m^2). Enfin, la dose reçue est le produit de l'éclairement par le temps de rayonnement t soit $D = E.t$ et elle s'exprime en Joules par mètre carré (J/m^2).

Les photons sont donc répartis en fonction de leur longueur d'onde et ils forment le spectre. Le soleil émet différentes ondes électromagnétiques que l'on distingue en 3 domaines, selon leur puissance énergétique : les radiations ionisantes, le rayonnement optique et les ondes hertziennes [1]



[FIGURE 1] Représentation du spectre électromagnétique et des longueurs d'onde associées. Partie haute : détail de la partie visible perçue par l'œil humain. Issu de Géologie Lyon <http://e-mars.geologie-lyon.fr> (page consultée le 10/10/14)

I.B.1 Les radiations ionisantes

Ce sont les plus énergétiques. Elles comprennent les rayons cosmiques, très énergétiques, mais aussi les rayons gamma et les rayons X qui peuvent traverser une partie du corps humain.

I.B.2 Le rayonnement optique

On distingue trois régions : les infrarouges (IR), le visible et les ultraviolets (UV).

I.B.2.a Les infrarouges

Les **infrarouges** sont divisés en plusieurs parties : les IRA (780 à 1500 nm), les IRB (1500 à 3000 nm), les IRC (3 à 10 micromètres) et les IR lointains (10 micromètres à 1 mm). Les infrarouges vont pouvoir agiter les molécules d'eau (car absorbés par les structures liquides) et être source de chaleur. Ils ont un rôle considéré comme mineur dans le vieillissement cutané et les cancers de la peau. [2]

I.B.2.b Le rayonnement visible

Le **rayonnement visible** : c'est le rayonnement que l'œil humain est capable de percevoir, car la rétine y est sensible (dans un arc-en-ciel ou décomposé par un prisme). Il comprend le violet (de 380 à 440 nm), le bleu (de 440 à 495 nm), le vert (de 495 à 570 nm), le jaune (de 570 à 590 nm), l'orangé (de 590 à 620 nm) et le rouge (de 620 à 780 nm). Son rôle est également mineur dans le vieillissement cutané mais il peut jouer un rôle dans certaines allergies solaires.

I.B.2.c Les ultraviolets

Les **ultraviolets** sont non visibles pour l'œil humain et sont divisés en fonction de la transmission du verre ou du quartz. On distingue : [3]

→ **Les UVA**

On distingue les UVA courts (UVA II) (320 à 340 nm) et les UVA longs (UVA I) (340 à 400 nm). Les UVA se propagent dans le verre. Ils représentent 4% des rayons solaires et 95 % des UV. Contrairement aux UV B, ils sont présents de façon constante tout au long de la journée, du lever au coucher du soleil. Ils pénètrent profondément dans la peau et interagissent avec de nombreuses protéines, ils vont donc être responsables de la pigmentation de la peau, du vieillissement cutané, de certaines pathologies et des cancers cutanés par action conjuguée avec les UV B. [4]

→ **Les UVB (280 à 320 nm)**

Ils ne se propagent pas dans le verre, mais peuvent se propager dans le quartz. Ils représentent 0,4% des rayons solaires, et 5% des UV, mais ils sont très énergétiques. Ils vont donc être responsables de mutations de l'ADN ayant pour conséquence les cancers de la peau. Ils interviennent aussi dans le bronzage, les coups de soleil et l'épaississement de la peau.

→ **Les UVC (200 à 280 nm)**

Ils sont arrêtés par le quartz. Ce sont les plus nocifs, car ils sont plus énergétiques que les précédents. Les UVA sont moins énergétiques que les UVB mais ils sont vingt fois plus nombreux dans l'atmosphère.

I.B.3 Les ondes hertziennes

Il s'agit des ondes radio, micro-ondes, ondes télé ou radar. Elles ont de grandes longueurs d'onde et donc une énergie plus faible. Les molécules du corps humain ne les absorbent pas et elles n'ont donc pas d'effet biologique connu à ce jour.

II Interactions des rayons solaires

II.A A la surface de la Terre

II.A.1 Premiers « filtres »

Au final, seule une petite partie du rayonnement électromagnétique émis à par le soleil va atteindre la surface de la planète. Non seulement car le rayonnement est émis dans toutes les directions, mais également car l'atmosphère et l'ozone stratosphérique (« couche d'ozone ») vont stopper une part importante du rayonnement. D'une épaisseur moyenne de 3 mm, cette couche située entre 15 et 35 km d'altitude va bloquer les radiations ionisantes (donc les plus énergétiques; c'est à dire les rayons cosmiques, les rayons X et rayons gamma), ainsi que les rayonnements optiques de courte longueur d'onde (une partie des UVB et les UVC dans leur totalité, qui sont les UV les plus dangereux). C'est donc un tiers du rayonnement solaire qui va être bloqué à ce niveau. Il faut aussi rappeler que le verre stoppe les UVB mais pas les UVA.

Ainsi, l'ozone stratosphérique est essentielle à la protection contre les UV, et la dégradation de cette couche serait responsable de l'altération de la vie terrestre. Le brassage de cette couche par les vents d'altitude provoquerait des trous dans celle-ci. La taille de ces trous peut être augmentée par la pollution, créée notamment par les fréons réfrigérateurs, les bombes aérosols et les gaz des avions supersoniques. Cependant, ces trous n'expliquent pas l'augmentation de l'incidence des cancers cutanés qui serait plutôt à mettre sur le compte d'une modification des comportements vis-à-vis du soleil.

Il existe d'autres éléments qui peuvent filtrer les rayons solaires :

- les poussières et les fumées qui peuvent filtrer la lumière visible
- les nuages et vapeurs d'eau en suspension qui bloquent une partie des infrarouges.

Ainsi à la surface de la terre, le rayonnement solaire comprend :

- 5% d'UV
- 40% de lumière visible
- 55% d'IR, porteurs essentiels de l'énergie thermique.

Il faut savoir que d'autres paramètres sont à prendre en compte dans la qualité du

rayonnement que nous recevons : les émissions du soleil sont en effet instables et il faudra également tenir compte de la qualité de l'atmosphère, de notre position par rapport au soleil et de la qualité du sol.

Ainsi, l'ensoleillement que reçoit l'individu est le résultat de plusieurs facteurs : le rayonnement direct reçu dont la teneur en UVB est inversement proportionnelle à la longueur du trajet, mais aussi la lumière du ciel et la réflexion par le sol. Il faudra donc prendre en compte les facteurs photoclimatologiques.

II.A.2 Les paramètres photoclimatologiques

Plusieurs paramètres vont intervenir dans le calcul de la quantité d'énergie reçue par la peau :

II.A.2.a L'horaire et la hauteur du soleil

En fonction de l'heure de la journée, le soleil sera plus ou moins haut dans le ciel. Le rayonnement est alors maximal quand le soleil est au zénith soit au milieu de la journée (entre 11h et 15h). On parle d'efficacité érythémale. Celle-ci est inférieure à une dose minimale érythématogène en dehors de ces heures.

II.A.2.b La saison

Rappelons-le, la saison est due à l'inclinaison de l'axe de rotation de la Terre. On mesure une quantité maximale d'UV début juillet dans notre hémisphère. En effet, l'efficacité érythémale est cent fois supérieure en été qu'en hiver. La couche d'ozone étant amincie d'août à octobre, la quantité d'UV sera supérieure en automne par rapport au printemps. [5]

II.A.2.c La latitude

Le rayonnement sera plus intense lorsqu'on se rapproche de l'équateur, donc sous les tropiques. Lorsque le rayonnement est vertical, le trajet est plus court et l'absorption des UV par l'atmosphère sera amoindrie.

II.A.2.d La nébulosité, la couverture nuageuse et la pollution atmosphérique

Lorsque le ciel est limpide, le rayonnement sera maximal. Mais il faudra tenir compte des nuages (vapeur d'eau en suspension) qui peuvent disperser le rayonnement à travers des petites gouttelettes. Plus les nuages sont épais et foncés, plus ils stoppent le rayonnement. Les nuages stoppent plutôt les rayons IR qui envoient de la chaleur. Sans cette sensation de chaleur, on réagit moins vite quant à l'exposition solaire. La densité des nuages va aussi intervenir. On risque plus facilement un coup de soleil à midi sous un ciel couvert, qu'en fin d'après-midi sous un ciel dégagé. Poussières et fumées atténuent plus facilement les UV A que les UV B.

II.A.2.e L'altitude

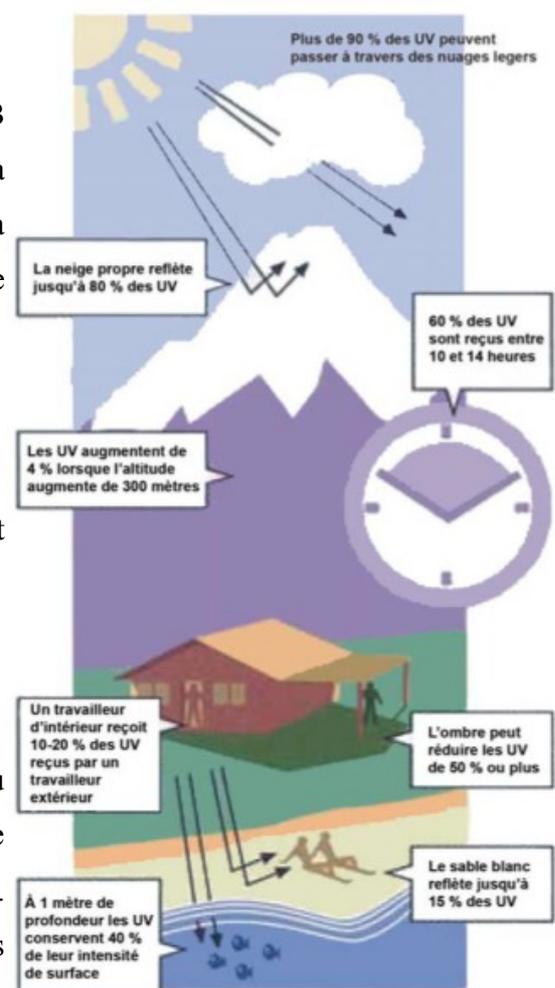
Lorsque l'altitude augmente, la quantité d'UV B augmente également (20% d'UV B supplémentaires à 1500 mètres par rapport au niveau de la mer). La couche atmosphérique est en effet plus fine en altitude et atténue moins les rayons.

II.A.2.f L'ozone

La quantité d'O₃ varie au cours de l'année et même au cours de la journée.

II.A.2.g Le type de surface où l'on se trouve

Il va y avoir un phénomène de réflexion du rayonnement au niveau du sol. En fonction du type de surface, cette réflexion sera plus ou moins importante. Les surfaces blanches réfléchissent 80% des rayons solaires.



[FIGURE 2] Les paramètres photoclimatologiques

Bédane, R. Roelandts, Rayonnement ultraviolet : effets biologiques, EM, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007;134 : 9-11

Le pourcentage de rayonnement réfléchi en fonction du type de sol peut se classer selon le tableau suivant : [6]

Type de sol	% de rayonnement réfléchi
Asphalte	3
Gazon	0,5 à 4
Eau calme	10
Sable	15 à 25
Neige	50 à 90

II.A.3 Calcul de l'index UV

L'index UV ou indice universel de rayonnement UV solaire, correspond à l'intensité du faisceau UV solaire qui atteint la surface de la planète. Son seuil minimal est zéro. Lorsque l'IUV augmente il y a plus de risques de lésions cutanées et oculaires et il y a un temps réduit d'apparition de ces lésions.

C'est un outil qui permet de sensibiliser la population aux risques d'une exposition solaire prolongée et qui permet d'alerter la population. Il vise à modifier les comportements vis à vis de l'exposition solaire. C'est donc un outil pédagogique. En général, l'indice indiqué dans les médias est celui issu du calcul pour un rayonnement maximal c'est à dire autour du midi solaire. On préfère indiquer cet index plutôt que le temps d'exposition conduisant à un coup de soleil qui pourrait être mal interprété et conduire à des comportements inadaptés. [7]

L'index est calculé pour une exposition moyenne de 30 minutes, on donne la valeur maximale quotidienne en tenant compte de la nébulosité. L'index varie entre 1 et 15. Normalement, l'index est présenté sous la forme d'un chiffre rond. S'il varie à cause de changements de nébulosité, il peut être donné sous la forme d'une fourchette.

La formule pour calculer l'IUV est la suivante :

$$I_{UV} = k_{er} \cdot \int_{250 \text{ nm}}^{400 \text{ nm}} E_{\lambda} \cdot S_{er}(\lambda) d\lambda$$

E_{λ} est l'éclairement énergétique spectral. Son unité est le W/(m².nm) pour la longueur d'onde.

$d\lambda$ est la bande des longueurs d'onde utilisée pour calculer l'intégrale.

$S_{er}(\lambda)$ est le spectre d'action érythémale de référence.

K_{er} est une constante égale à 40 W/m²

La mesure peut être effectuée soit par observation, soit par modélisation. Par observation, on peut utiliser un spectroradiomètre, ou un détecteur à large bande étalonné.

Le modèle tiendra compte de l'ozone, des propriétés optiques de l'aérosol et de la couverture nuageuse.

On calcule pour un rayonnement reçu sur une surface horizontale.

Indice UV	Intensité de l'UV	Coup de soleil
1 – 2	Très basse	Risque quasi nul
3 – 4	Basse	Lent
5 – 6	Moyenne	Facile
7 – 8	Élevée	Rapide
9 – 10 et plus	Très élevée	Très rapide

[FIGURE 3] *Indice UV, intensité et apparition d'un coup de soleil.* D'après Dubois J, La peau : de la santé à la beauté, Notions de Dermatologie et de Dermocosmétologie, Editions Privat, 2007.

Cependant, des études récentes ont montré que cet indice UV avait un impact modéré sur la population. Ainsi, en 2007 une étude téléphonique allemande réalisée sur un échantillon de 1501 personnes, a montré que seulement 17% des sujets ont tenu compte de cet indice, seulement 27% ont déclaré avoir entendu parler de cet indice et 10% connaissent la véritable signification de ses valeurs. [9]

II.B Les rayonnements et leur pénétration dans la peau

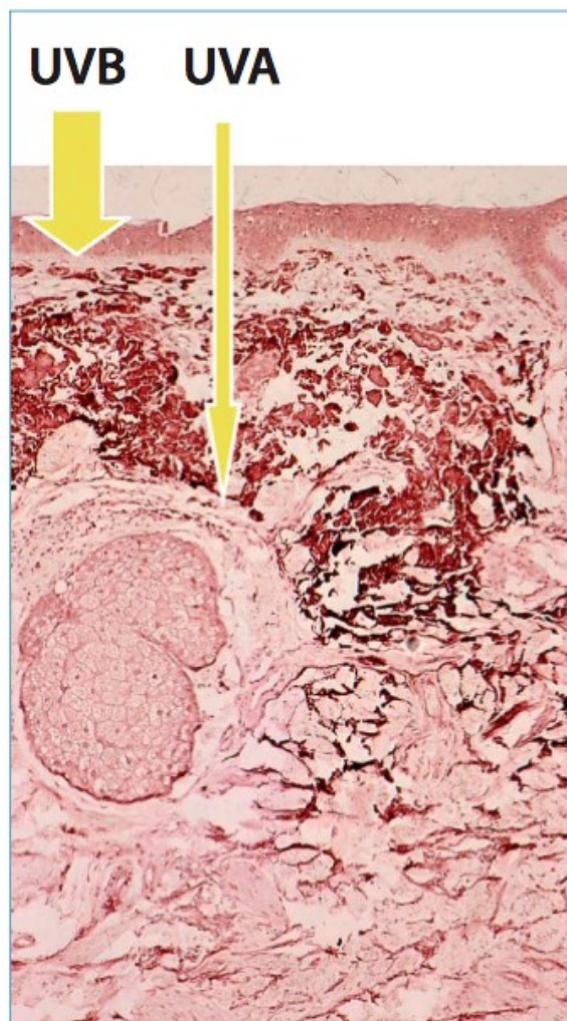
II.B.1 Les UV

Les UV sont certes minoritaires mais ils sont très actifs car très énergétiques et sont absorbés au niveau des couches superficielles de la peau. [10]

Il faut d'abord savoir que la profondeur de pénétration dans la peau est proportionnelle à la longueur d'onde donc :

- 70 à 85% des UV B sont arrêtés par l'épiderme
- 50% des UV A atteignent le derme.

Les rayons ayant une longueur d'onde courte sont absorbés dans l'épiderme au niveau des cellules épidermiques c'est à dire les kératinocytes, les cellules de Langerhans et les mélanocytes, tandis que les rayons ayant une plus grande longueur d'onde (comme les UV A) pénètrent plus profondément et peuvent atteindre aussi bien les cellules de l'épiderme que les fibroblastes du derme et les autres molécules constituant la matrice. [11]



[FIGURE 4] *Pénétration des UV A et UV B à travers la peau* d'après C. Beylot, Vieillessement cutané, aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques, EM, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2008;135:157-61

Ainsi la couche cornée (stratum corneum) joue le rôle de filtre solaire avec une efficacité particulière pour les UV. On connaît mal le rôle exact de l'épaisseur de cette couche dans l'absorption des UV. [12]

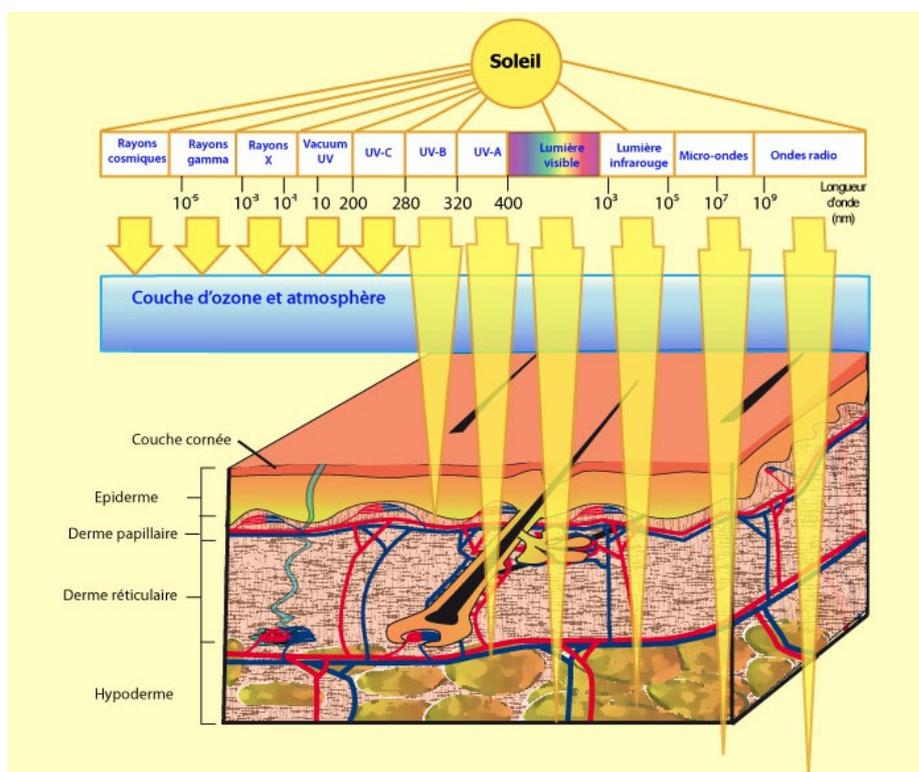
Les UV A sont moins absorbés que les UV B au niveau de l'épiderme, le rayonnement et le spectre d'éclaircissement sont donc modifiés progressivement au cours de la pénétration de la peau. 10% des UV B peuvent toutefois pénétrer jusqu'au derme profond et 20% jusqu'au corps muqueux tandis que 20 à 30 % des UV A atteignent le derme profond.

II.B.2 Infrarouges et visible

Il faut savoir que les infrarouges et le visible pénètrent jusqu'à l'hypoderme et pourraient jouer un rôle dans le photo-vieillessement cutané.

En effet, les infrarouges pénètrent profondément dans la peau et apportent un phénomène de réchauffement jusqu'à l'hypoderme, provoquant une dilatation des vaisseaux sanguins. Cela renforce la couleur rouge de la carnation (couleur de la chair), on a donc l'apparition d'un érythème. Ce phénomène de réchauffement va entraîner une sudation réflexe pour évacuer la chaleur. Si cette capacité de régulation thermique est dépassée ou inhibée, il va se produire ce que l'on appelle un « coup de chaleur », caractérisé par une fièvre et de possibles troubles de la conscience. S'il perdure, il y a risque de coma voire de décès.

Cette capacité à réchauffer la peau des IR va jouer un rôle dans la protection contre les UV. En effet, l'individu ressentant la chaleur va arrêter son exposition au soleil et se mettre à l'ombre. C'est une sorte de signal de danger par les infrarouges, signal qui va être diminué en cas de couverture nuageuse qui bloque efficacement les IR : il faut donc se méfier d'un ciel nuageux. Les IR permettraient de lutter contre les dégâts provoqués par les UV sur les cellules de la peau. Enfin, le fait qu'ils pénètrent en profondeur et qu'ils apportent de l'énergie est un argument en faveur de leur rôle dans le photo-vieillessement. Certains produits de protection solaire contiennent même un filtre contre les IR. [13]



[FIGURE 5] : *Transmission de la lumière du soleil à la peau*
Biologie de la peau, <http://biologiedelapeau.fr/> (page consultée le 08/11/14)

III Effets généraux des rayons solaires

III.A Réactions photochimiques cutanées

Rappelons que les électrons d'un atome sont associés par paires de sens de rotation (appelé spin) opposés. Ils sont situés sur des niveaux d'énergie définis autour du noyau. Le rayon issu du soleil arrive au niveau de la peau et les photons qui le caractérisent peuvent être absorbés par des molécules présentes dans les différentes structures de la peau. C'est la réaction photochimique primaire. On appelle ces molécules des chromophores. Cette absorption par les chromophores induit des états excités instables ou des radicaux libres (comportant un atome avec des électrons non appariés célibataires). Les chromophores peuvent alors voir leur structure modifiée, ou peuvent créer des liaisons avec les molécules autour ou encore transférer cette énergie à d'autres molécules ou atomes.

Les états excités sont désactivés (réaction photochimique secondaire) selon plusieurs processus : transfert d'énergie ou d'électron ou atome d'hydrogène à d'autres molécules du milieu. Cela conduit à la création de radicaux ou d'ions radicaux. Il peut également y avoir émission de chaleur ou de rayonnement (fluorescence, phosphorescence). Les atomes d'oxygène étant très présents dans le milieu, des réactions en chaîne vont aboutir à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (en anglais, ROS). Parmi elles, on compte l'oxygène avec un électron singulet O^{\cdot} ; l'anion superoxyde $O_2^{\cdot -}$; le radical hydroxyle HO^{\cdot} ou encore le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Ces ROS vont être oxydantes et vont donc agresser certains composants de la cellule. [14]

Il va donc y avoir deux types de mécanismes des effets néfastes :

- Une action directe, en particulier pour les UV B, par absorption des photons par les acides nucléiques et ribonucléiques (ADN et ARN), les protéines, les enzymes et les membranes (intracellulaire, plasmique).
- Une action indirecte qui va passer par l'effet des ROS, à l'origine de cytotoxicité et de mutagénèse.

Parmi les « victimes » des radiations, on trouve plusieurs molécules assurant un rôle biologique.

III.B Cibles moléculaires

III.B.1 L'acide désoxyribonucléique (ADN)

L'ADN semble être une cible privilégiée pour les réactions dues au soleil et aux rayons UV. Ainsi, les principales lésions seraient des dimères cyclobutaniques de pyrimidine, et les photoproduits 6-4 résultant du pontage entre deux pyrimidines adjacentes. Les études montrent un pourcentage important de dimères de thymines TT après exposition aux UV C et davantage de dimères comprenant une cytosine et en particulier des dimères de cytosines C-C après exposition aux UV B et lumière solaire. Les photoproduits sont générés au niveau des sites TC, CC et TT. Une autre lésion pourrait également être incriminée dans les effets génotoxiques du soleil : la photo-isomérisation de photoproduits.

Il faut savoir que la répartition entre les trois types de lésions bipyrimidiques est fonction de la longueur d'onde. Ainsi, les UV A provoqueraient aussi l'apparition de dimères cyclobutaniques, au niveau des sites TT (par photosensibilisation à partir de chromophores issus du corps humain et situés près de l'ADN).

Il y a aussi apparition de lésion monomérique, essentiellement par mécanisme oxydatif. Par exemple, la 8-oxoguanine est formée lors d'une exposition aux UV A et lumière solaire. Les UV A provoqueraient des cassures simple brin, des pyrimidines oxydées, des dimères cyclobutaniques de pyrimidine et donc la 8-oxoguanine. Les dimères étant prédominants.

Il existe des mécanismes de réparation de ces modifications, comme l'excision de nucléotides pour les dimères. Mais un pourcentage non négligeable peut persister, de l'ordre de 20 à 30 % après 24 heures. Un autre système de réparation intervient dans les mutations par mécanisme oxydatif, c'est l'excision de bases. Ces systèmes de réparation étant efficaces jusqu'à un certain point, certaines mutations persistent et seraient à l'origine des cancers cutanés. Lors de la réplication, il y a création de « dommages génétiques ». En revanche, la 8-oxoguanine serait totalement éliminée.

Il y a aussi diminution de l'ARNm de la méthionine sulfoxyde réductase (MSR), enzyme de réparation de l'ADN.

Alors que l'on pensait les UV B majoritairement responsables des dégâts sur l'ADN, il convient de rappeler le rôle important des UV A, qui seraient à l'origine de lésions prémutagènes. [15]

III.B.2 L'acide urocanique

C'est un chromophore naturellement présent dans la peau, les cellules de l'épiderme ne possèdent pas l'urocanase permettant de l'éliminer. Sous l'action des UV B, l'isomère trans normalement présent subit une photo-isomérisation, qui le transforme en isomère cis. L'acide cis-urocanique aurait des propriétés immunosuppressives.

III.B.3 Les lipides

Ils vont être le siège de deux types de réactions : les réactions photodynamiques de type I comme l'oxydation des AGPI, acides gras polyinsaturés de la membrane, ou de type II comme l'oxydation du cholestérol. L'oxydation de ces AGPI s'effectue par un mécanisme dans lequel intervient l'oxygène et des espèces radicalaires (réactions de peroxydation). Il va y avoir le départ d'un hydrogène d'un AGPI, par réaction photodynamique de type I ou par l'intermédiaire des ROS. Ces peroxydations peuvent aboutir à la formation de molécules mutagènes telles que le malondialdéhyde.

L'oxydation des lipides feraient intervenir des réactions de photosensibilisation par les UV A pour les lipides cellulaires, et par les UV B pour les lipides circulants (résidus tryptophane des apoprotéines).

III.B.4 Les acides aminés

Ils forment les protéines, en particulier les eumélanines, la kératine, et les photosensibilisateurs endogènes (riboflavines, flavines, bilirubines, phaeomélanine, porphyrines). Des anomalies de codage au niveau du matériel génétique peuvent être à l'origine de protéines défectueuses.

Il faut savoir que les protéines absorbent les UV B, notamment par les résidus de tryptophane. Ceux-ci peuvent être détruits et libérer des produits d'oxydation, comme la NFC N-formylcynurénine, qui est photosensibilisante par absorption des UV A et peut générer des ROS par réactions photodynamiques de type I ou II. Elle serait à l'origine de l'altération des protéines du cristallin, mise en cause dans le développement de la cataracte.

La photolyse des résidus Tryptophane peut avoir d'autres conséquences. En effet, elle peut être à l'origine de l'inactivation de protéines intervenant dans la réparation des dommages

induits par le stress oxydatif, notamment la hOGGI, qui répare les dommages sur les bases de type guanine.

Les protéines peuvent aussi contenir des groupements prosthétiques qui absorbent les UV A. Ainsi, les groupements flaviniques peuvent induire des réactions photodynamiques, la NAD(P)H peut produire des ROS (ions superoxydes), et les protéines comportant une signature « fer soufre » produisent des ions Fe^{2+} labiles. Ainsi des protéines assurant des fonctions capitales au niveau cellulaire peuvent voir leur activité modifiée voire totalement inhibée.

III.B.5 Les membranes

Étant constituées de protéines et de lipides, elles sont forcément atteintes par les UV. Ainsi, les UV B peuvent directement attaquer les résidus type tryptophane. Les protéines peuvent se fragmenter, s'agréger et perdre leur fonctionnalité. Ces mécanismes peuvent toucher les enzymes membranaires, les transporteurs d'ions ce qui peut altérer le potentiel de membrane. Mais ils peuvent également toucher les récepteurs impliqués dans l'endocytose de molécules essentielles, ou impliquées dans la signalisation. Enfin, il peut se former des ponts entre protéines ou à l'intérieur même d'une protéine.

Il va donc y avoir altération de la structure de la membrane et perte de la stabilité de la bicouche lipidique, avec un membrane moins fluide.

L'altération des acides gras et des protéines induite par les ROS produits par l'intermédiaire des UV A va également être à l'origine de ces phénomènes : les peroxydations lipidiques vont déstabiliser la membrane. [13]

Ces effets au niveau moléculaire vont avoir des répercussions au niveau macroscopique.

III.C Classification chronologique des effets

Les effets généraux du soleil peuvent être classés selon différents critères. On peut les classer selon leur délai d'apparition.

III.C.1 Effets « immédiats »

On va ainsi trouver trois effets quasi immédiats :

- le coup de soleil caractérisé par l'érythème, des phlyctènes, et l'apparition de « sunburn cells »,
- les réactions de photosensibilisation (qui seront développées plus tard), se caractérisent par l'effet des radiations, conjugué à l'action de molécules photosensibilisantes,
- les lucites qui sont des intolérances imprévisibles caractérisées par de l'urticaire.

Ces effets à court terme dépendent majoritairement de l'énergie reçue, et sont principalement dus aux UV B. Il sont dus à des réactions d'oxydoréduction au niveau cutané, avec intervention de radicaux libres. Il va y avoir dénaturation des lipides constituant les lipoprotéines des membranes cellulaires, par peroxydation, et libération de facteurs pro-inflammatoires (histamine, sérotonine, prostaglandines principalement). Les capillaires sanguins se dilatent et entraînent l'apparition de l'érythème et de l'œdème. Il peut aussi y avoir destruction brutale des kératinocytes ce qui entraîne la « mue », la peau « pèle ».

III.C.2 Effets à moyen terme

On va trouver deux effets apparaissant à moyen terme :

- l'altération du système mélanocytaire avec l'apparition de taches
- l'altération des fibres d'élastine qui traduit l'élastose.

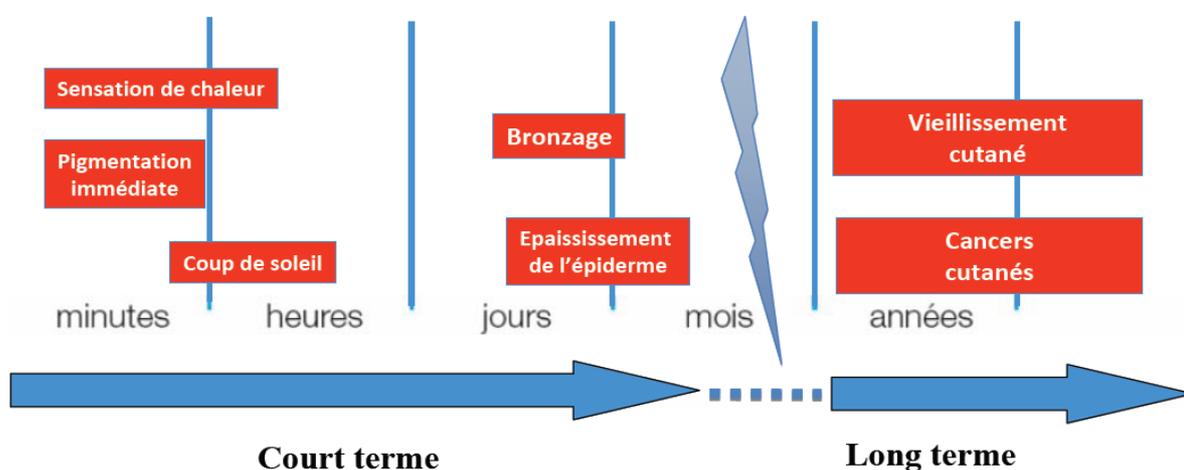
Principalement liés aux UV A, ces effets seraient dus aux pontages entre molécules de protéines d'où le phénomène de réticulation du collagène et altération des fibres d'élastine : les altérations du tissu conjonctif seraient à l'origine d'une peau vieillie précocement. C'est le photo-vieillessement. Les fibroblastes sont endommagés par les UV A, d'où une diminution de la sécrétion de fibres. La peau est plus fragile par atteinte des fibres de collagène et moins élastique par atteinte des fibres d'élastine. La ride se creuse petit à petit, il y a d'abord atteinte du tissu superficiel puis une atteinte plus en profondeur. Des substances acides viennent remplacer les fibres et retiennent moins bien l'eau. L'épaississement de la paroi des capillaires fait que le sang circule moins bien, le derme et l'épiderme sont en souffrance et il peut y avoir même éclatement de petits vaisseaux. Enfin, les glandes sudoripares disparaissent et les

glandes sébacées ne fonctionnent plus correctement, il y a donc un dessèchement cutané.

A savoir que les mutations génétiques explicitées précédemment ainsi que le stress oxydatif induit par les UV accélèrent le processus de sénescence cellulaire. L'exposition aux UV A induit la production de métalloprotéinases mmP1-2-3 et 9 qui peuvent dégrader le collagène du derme. La peroxydation lipidique, réaction qui attaque les membranes cellulaires intervient également dans le processus, tout comme la production d'ARN messager codant pour l'élastine.

III.C.3 Effets à long terme

Enfin, à long terme, on va voir l'apparition de néoplasies, qui s'explique par l'altération du matériel génétique à un point tel que les enzymes réparatrices sont débordées d'où l'apparition de mutations à l'origine de cancers.



[FIGURE 6] Chronologie des effets du soleil

Peau et soleil : prévention et comportement. Syndicat National des Dermato-Vénérologues avec le soutien des laboratoires Vichy <http://developpement-durable.gouv.fr> (page consultée le 20/10/14)

On peut aussi classer ces effets selon leur potentiel bénéfique ou néfaste, provoquant ou aggravant certaines pathologies ou non.

III.D Classification des effets selon leur potentiel bénéfique ou néfaste

III.D.1 Effets néfastes

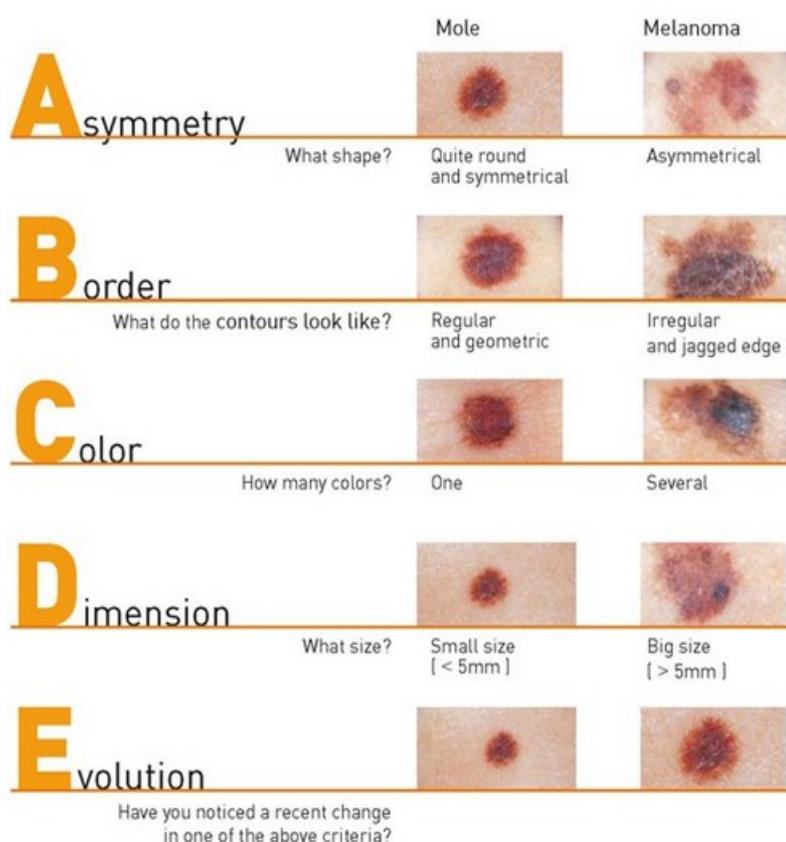
III.D.1.a Effets collectifs

Au niveau collectif, on va retrouver l'érythème solaire post-exposition, le « coup de soleil », les troubles de la pigmentation et le photo-vieillessement avec la dégénérescence du derme et de l'épiderme.

On va également retrouver les cancers cutanés, notamment :

- Le carcinome basocellulaire : il touche plus particulièrement les peaux à phototype clair et serait le résultat de l'action des UV A et des UV B. Le carcinome basocellulaire est une tumeur maligne qui évolue lentement et localement. Il apparaît généralement après des expositions brèves et intermittentes au niveau du tronc ou des épaules. Le traitement consiste à retirer la tumeur (exérèse).
- Le carcinome spinocellulaire : il touche plus particulièrement le visage, c'est une tumeur maligne qui évolue rapidement et crée des métastases. Il y a un effet cumulatif des expositions au soleil.
- Le mélanome : il touche plus particulièrement les peaux à phototype « clair » et serait lié à des expositions solaires dans l'enfance ou l'adolescence et plus spécialement des expositions intermittentes. La tumeur se situe plus en profondeur au niveau de la jonction entre le derme et l'épiderme. On l'associe à une petite pigmentation de la peau mais qui n'est pas toujours présente au départ, le diagnostic est donc plus difficile et les médecins doivent s'appuyer sur la règle ABCDE (voir figure 7).

Les mutations au niveau de l'ADN décrites précédemment interviennent dans la formation de ces cancers cutanés. Il y a également des mutations au niveau de la protéine p53, qui régule le cycle de la cellule et empêche une hyper-prolifération. Ainsi les cellules touchées par ces mutations vont se multiplier anormalement et il va donc y avoir une hyperplasie de l'épiderme.



[FIGURE 7] : les symptômes du mélanome

Les symptômes du mélanome, A savoir mélanome par le Prof. Dréno d'après l'American Melanoma Foundation <http://uv-damage.org/fr> (page consultée le 24/10/14)

A comme l'Asymétrie qui caractérise la lésion.

B comme Bords qui sont irréguliers

C comme Couleur, le mélanome pouvant contenir plusieurs couleurs différentes

D comme Diamètre, car il est en général plus grand qu'un grain de beauté bénin (certains sont plus petits si le diagnostic est effectué rapidement)

E comme Evolution, en effet, le mélanome peut changer au cours du temps que ce soit au niveau de la couleur, de la taille ou de la forme.

Il est également plus dangereux car situé plus profondément dans la peau.

III.D.1.b Effets non collectifs

Parmi les effets non collectifs, on peut séparer les effets liés à une origine endogène et ceux liés à une origine exogène voire inconnue.

D'origine endogène on trouve :

- Les porphyries cutanées, qui se caractérisent par des vésicules au niveau de la peau et

des ulcérations. Il y a une quantité excessive de porphyrines dans le sang et au niveau de la peau, ce qui sensibilise cette dernière à l'action du soleil [16]. Le traitement est constitué de saignées, d'antipaludéens et de photoprotection par voie interne.

- La pellagre : elle a pour origine des carences vitaminiques, en particulier les vitamines B1, B2, B3 et B6. Les symptômes sont l'érythème, une chéilite, une perlèche, et même des polynévrites et une myasthénie (carence en vitamines B1 et B6). Le traitement est une supplémentation vitaminique, plus spécialement en vitamine B3 généralement.

D'origine exogène inconnue, on trouve les lucites idiopathiques. L'agent qui sensibilise la peau à l'action du soleil n'est pas connu.

Différents types de lucites existent :

- La lucite estivale bénigne LEB, elle touche particulièrement les femmes enceintes ou sous contraception orale. On a une réponse anormalement excessive aux UV A avec production élevée de molécules pro-inflammatoires telle que ICAM 1 à la surface des kératinocytes. Les symptômes sont des papules et une peau prurigineuse, ils apparaissent dès l'exposition et disparaissent progressivement quand on stoppe l'exposition et que la peau se pigmente. Il faut dès lors utiliser des écrans et filtres anti-UV A.
- La lucite polymorphe : elle touche surtout les femmes de plus de 30 ans. On a l'apparition d'un prurit, d'un érythème et d'une peau oedémateuse quelques heures voire quelques jours après l'exposition. C'est en fait une réaction allergique avec des infiltrats de lymphocytes. Le phototest¹ est négatif.
- L'urticaire solaire : c'est une éruption qui apparaît rapidement après l'exposition et stoppe à l'arrêt de l'exposition. L'éruption est de type papules rouges prurigineuses, et parfois il y a de l'œdème. Le phototest est positif pour toutes les longueurs d'onde. Il faut donc une photo-protection externe efficace contre un spectre large comprenant les UV A et les UV B. On peut également donner des antihistaminiques. La PUVA thérapie est aussi un des traitements.
- La lucite rémanente ou dermatose actinique chronique. C'est en fait une photosensibilisation permanente. Il faut donc mettre en place l'éviction de la substance photosensibilisante. Le traitement est le même que précédemment : écrans solaires (minéraux préférentiellement), antihistaminiques, corticoïdes voire PUVA-thérapie.

¹ Le phototest est une reproduction expérimentale des lésions dues aux rayons UV, on utilise des doses croissantes d'UV quotidiennement, ou tous les deux jours pendant une semaine.

Enfin, parmi les dermatoses d'origine exogène connue en lien avec le soleil on trouvera l'ensemble des réactions de photosensibilisation, qui seront développées ultérieurement.

Des pathologies pré-existantes peuvent être aggravées ou améliorées par une exposition solaire.

III.D.2 Pathologies aggravées par le soleil

- La couperose ou rosacée : maladie à composantes vasculaire et inflammatoire, elle touche particulièrement le visage avec un érythème et des télangiectasies visibles (dilatation des petites vaisseaux situés près de la surface de la peau). Les UV seraient responsables d'une perte de collagène au niveau du derme (en particulier les UV A) et d'une action inflammatoire faisant intervenir les polynucléaires neutrophiles. A noter qu'un tiers des patients atteints de rosacée voit une amélioration à court terme après exposition grâce à l'action immunosuppressive des UV. [17]
- Le chloasma ou masque de grossesse apparaît entre le 4ème et le 6ème mois de grossesse. Il s'agit de taches pigmentaires qui apparaissent au niveau du visage car les hormones présentes en quantité importante pendant la grossesse (notamment les oestrogènes) entraînent une surproduction de mélanine au niveau cutané.
- L'acné : Le soleil est un « faux ami » quand il s'agit de l'acné. Il va en effet permettre dans un premier temps une amélioration de la maladie par son action légèrement anti-inflammatoire et en diminuant la production de sébum. En revanche, en provoquant un épaissement de la couche cornée, il va provoquer un phénomène de rebond généralement à l'automne.
- les éclosions herpétiques : le soleil par son action sur l'immunité va favoriser l'apparition des vésicules dues au virus de l'herpès, et donc la réactivation du virus.
- le lupus érythémateux: l'HAS déconseille l'exposition au soleil pour des patients atteints de lupus érythémateux. En effet, la maladie entraîne une hypersensibilité aux rayons UV, et il va donc y avoir une aggravation des lésions cutanées. Mais le soleil peut aussi favoriser l'apparition d'une poussée de la maladie en générant d'autres symptômes.

III.D.3 Effets « bénéfiques » généraux

Enfin, nous terminerons par les effets qui peuvent être qualifiés de bénéfiques du soleil, et plus précisément des infrarouges et des ultraviolets.

- Le soleil va jouer un **rôle psychologique** chez l'individu qui s'expose. En effet, les photons contenus dans le rayonnement solaire vont avoir une action sur l'épiphyse par l'intermédiaire des récepteurs de la rétine. Cette glande va entre autres réguler l'humeur par sécrétion de certaines molécules telles que la mélatonine et ajuste le rythme biologique (rythme circadien) de l'individu. On constate également une « dépression » hivernale chez certains individus qui manquent d'exposition solaire au moment de l'automne et de l'hiver. Cette dépression pourrait être traitée par des expositions répétées à la lumière (photothérapie).

- Les rayons du soleil ont d'abord un effet de réchauffement dit « **effet calorique** ». De par les infrarouges en particulier qui pénètrent plus profondément, il y a transmission d'énergie et donc de chaleur, avec dilatation des vaisseaux sanguins et élévation de la température au niveau de la peau.

- Les ultraviolets et les UV B particulièrement entraînent un **épaississement de l'épiderme**. Après exposition, il y a en effet augmentation du nombre de lignes de cellules au niveau de la couche cornée et épaississement du corps muqueux. Cet épaississement va disparaître petit à petit du fait de la desquamation après un laps de temps sans exposition solaire. Cet effet des UV B va jouer un rôle dans la photo-protection. Il faut noter que les UV A ne semblent pas induire cet épaississement de la couche épidermique.

- Les ultraviolets ont également un **effet sur la pigmentation**. En effet, les UV A vont provoquer une oxydation et une polymérisation des molécules d'eumélanines (pigments foncés présents dans les kératinocytes et mélanocytes (et majoritaires chez les sujets noirs ou à peau mate). Cela provoque une pigmentation rapide après exposition mais transitoire.

Le bronzage, lui, apparaît plus tardivement, de l'ordre de 2 à 3 jours après l'exposition mais disparaît après environ un mois. Il y aurait une stimulation de la synthèse de mélanine au niveau des mélanocytes par les UV A directement, ou alors par les photoproduits issus de l'action des UV B sur l'ADN, de façon indirecte. L'eumélanine absorbe les UV sans être dénaturée, elle permet donc une amélioration de la photoprotection, en plus du bronzage et de

son intérêt esthétique. Il faut cependant nuancer ce propos car cette production de mélanine est en réalité un signal d'alerte après une exposition aux UV.

- Les UV ont aussi un effet stimulant sur la **synthèse de vitamine D**. Les UV B permettent en effet de transformer le 7-déhydrocholestérol normalement présent dans l'organisme en cholécalciférol en cassant un cycle de la molécule ce qui permet son isomérisation. La molécule est encore inactive mais va subir une hydroxylation au niveau hépatique puis une autre au niveau rénal, ce qui aboutit à la forme active de la vitamine D3. La vitamine D3 joue un rôle dans le métabolisme phosphocalcique, elle permet d'améliorer l'absorption du calcium au niveau intestinal et la fixation du calcium sur les os. Elle a donc un effet bénéfique sur l'ostéoporose. Elle aurait également des effets bénéfiques dans la prévention de certains cancers et dans la prévention de certaines maladies cardiovasculaires. A noter que les peaux noires nécessitent une exposition plus importante pour fabriquer une même quantité de vitamine D.

- Enfin, de par leur **action immunologique, leur action anti-inflammatoire et leur action sur la fibrose**, les UV vont avoir des effets bénéfiques sur certaines pathologies.

Ils ont une action anti-inflammatoire par diminution de l'expression d'ICAM-1 (molécule d'adhérence intercellulaire) à la surface des kératinocytes. Cette diminution va se faire par des mécanismes différents selon la longueur d'onde. Les UV empêchent la liaison du ligand LFA-1 des lymphocytes à la protéine ICAM1 des kératinocytes, il y a donc diminution du maintien d'un infiltrat inflammatoire dans l'épiderme, ICAM 1 permettant le passage des cellules de l'inflammation au niveau de l'infiltrat. A noter que les UVA1 n'augmentent pas l'expression de la COX-2 au niveau de l'épiderme, cette enzyme est responsable de la production de substances intervenant dans l'inflammation.

Les UV vont aussi agir sur la production de molécules de l'immunité, on parle de photo-immunosuppression. Ils diminuent le nombre de cellules de Langerhans et de mastocytes et altèrent les fonctions des premières (apoptose, perte de la forme dendritique, perte de mobilité). Ces cellules de Langerhans étant particulièrement impliquées dans l'immunité (ce sont des cellules présentatrices d'antigènes), ces modifications sont à l'origine de l'immunosuppression, en plus d'une production augmentée d'IL-10, cytokine immunosuppressive qui oriente la réaction vers un phénotype Th2. Les UV entraînent une diminution

du nombre de récepteurs au TGF β .

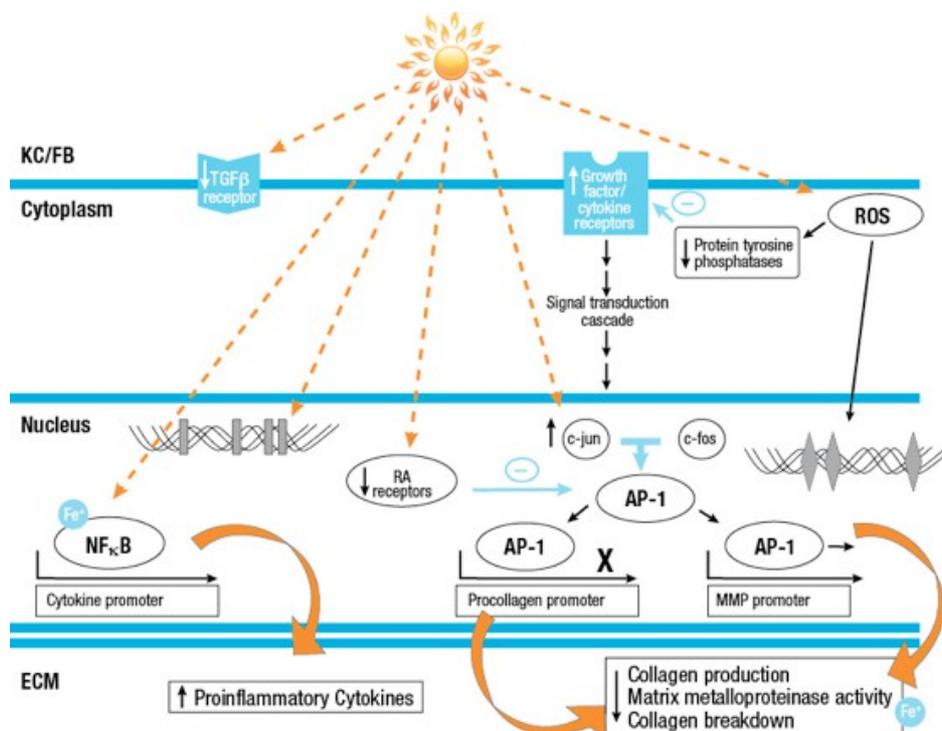
L'irradiation d'UV B sur les kératinocytes entraîne une production de médiateurs inflammatoires (IL6, TNF alpha) et immuno-régulateurs (IL10 particulièrement). Les UVA 1 en particulier permettent également l'apoptose des lymphocytes T du derme par production de fas-ligand (par l'intermédiaire d'oxygène singulet).

Les UV B inhibent plutôt les réactions immunitaires de type Th1 intervenant dans les réactions d'hypersensibilité de contact ou les réactions d'hypersensibilité de type retardé.

A faible dose, il y a une tolérance locale d'un haptène par induction de lymphocytes T régulateurs dits Trég. A forte dose, ils inhibent des sensibilisations impliquant des réactions à distance. De plus, l'isomérisation de l'acide trans-urocanique en dérivé cis est aussi responsable de l'immunosuppression. [18]

Il y a aussi infiltration par des cellules mononucléées (monocytes) et cellules présentatrices d'antigènes qui pourraient être responsables de la tolérance observée. Cet état de tolérance est réversible, et explique l'effet néfaste sur certaines pathologies qui peuvent « éclore » telles que l'herpès. Cette tolérance jouerait aussi un rôle dans la cancérogénèse, empêchant l'élimination des cellules atteintes.

Les UV entraînent une diminution du collagène I et III du derme, et par l'action des métalloprotéinases, ils permettent de diminuer les phénomènes de fibrose. [19]



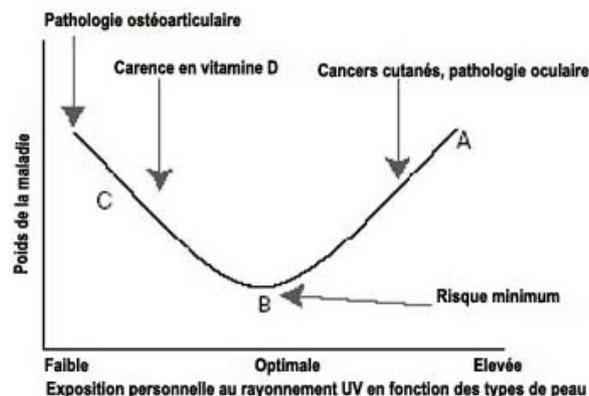
[FIGURE 8] Récapitulatif des effets du soleil sur la peau, Photovieillissement, à savoir sur le photovieillissement, par le Prof. Wolf d'après Rabe et al. <http://www.uv-damage.org/fr/article/Photovieillissement-A-Savoir/a209.aspx> (page consultée le 06/11/14)

III.D.4 Effets « bénéfiques » sur certaines pathologies

Cette action à la fois anti-inflammatoire, immunosuppressive et sur la fibrose va permettre aux UV une action bénéfique sur des pathologies telles que :

- Le psoriasis, on utilise d'ailleurs la puva-thérapie en première intention, c'est une exposition aux UV A associée à un photosensibilisant. De plus, les UV freinent la prolifération des kératinocytes, qui sont anormalement surproduits dans la pathologie.
- Le vitiligo : diminution des mélanocytes via un mécanisme immunitaire d'où l'intérêt des UV qui vont faire régresser les plaques en bloquant l'action sur l'immunité. Des lampes à spectre étroit UV B font même partie des traitements de la maladie.
- La dermatite atopique, de la même façon, l'action immunosuppressive des UV va permettre une amélioration, observée notamment en été. Cependant, les traitements nécessitent souvent une éviction solaire par risque de réactions cutanées avec les crèmes et les pommades.

En conclusion, on voit bien qu'une exposition solaire peut être bénéfique pour la santé à condition de respecter certaines mesures (durées d'exposition et quantités d'UV reçues).



[FIGURE 9]: Exposition aux rayonnements UV et effets sur la santé : Organisation Mondiale de la Santé, rayonnement UV et santé <http://www.who.int/uv/health/fr/> (page consultée le 06/11/14)

Il s'agit maintenant de s'intéresser à la barrière cutanée dans son ensemble afin de mieux cibler les réactions de photosensibilisation et leurs mécanismes.

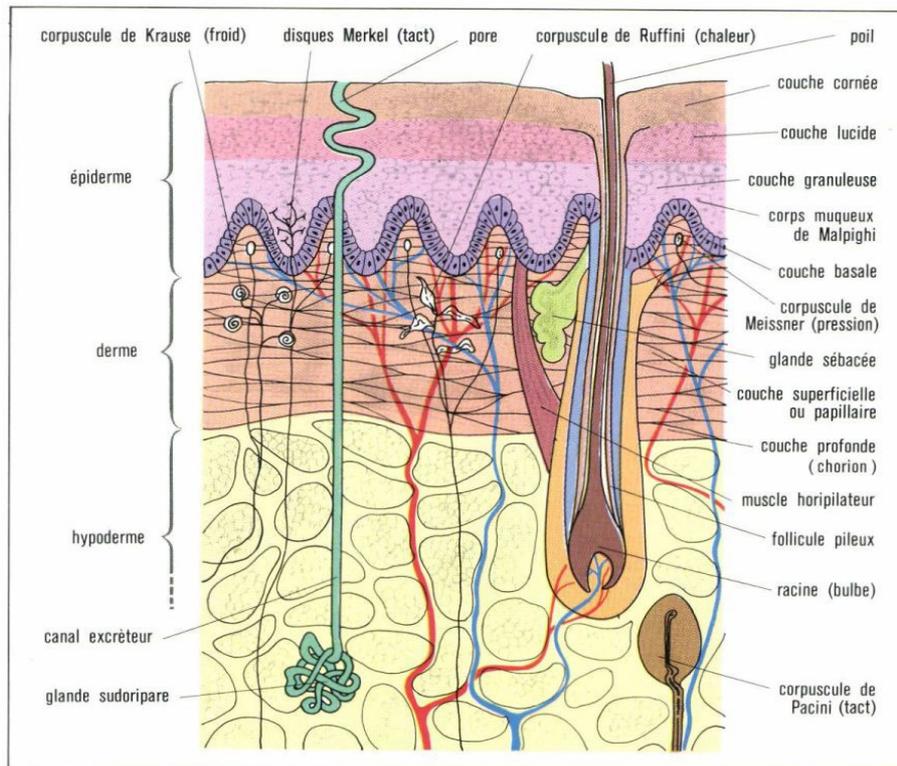
DEUXIEME PARTIE : La peau, structure, physiologie et pigmentation

De par sa masse et sa surface, la peau est l'un des organes les plus importants du corps humain, elle représente 2 m² pour 5 kg de poids (1,80 m² pour un adulte de 75 kg). Elle joue un rôle polyvalent car ce n'est pas seulement une frontière entre notre corps et le monde extérieur, elle assure également des fonctions de protection contre les agressions chimiques, mécaniques etc, mais aussi des fonctions de stockage, de régulation thermique, de sécrétion, d'excrétion, de respiration ou encore des fonctions sensorielles. En effet, elle transmet à l'organisme de nombreuses informations qui viennent de l'environnement. D'autre part, elle est le véhicule de manifestations venant du cerveau telles que les émotions.

La peau tient aussi son importance du fait qu'elle a un véritable rôle social : elle est un des éléments principaux de l'apparence globale et constitue le premier contact physique avec une personne tierce.

I Structure histologique générale de la peau

On va pouvoir diviser l'anatomie de la peau en trois parties : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.



Coupe histologique de la peau.

[FIGURE 10] *Coupe histologique de la peau*

Culture in vitro de peau , caractéristiques de la peau : <http://cultureinvitrodepeau-tpe.e-monsite.com> (page consultée le 28/04/16)

I.A L'épiderme.

Il comporte un plateau au niveau supérieur et des crêtes au niveau inférieur. Il est traversé par des orifices (les pores pour l'excrétion de la sueur, ou les ostiums pour laisser passer le poil). Son épaisseur varie selon la partie du corps, elle est en moyenne de 0,1 mm. Au niveau des paupières, par exemple la peau va être fine alors qu'au niveau des paumes, elle va être plus épaisse. L'épiderme n'est ni vascularisé, ni innervé.

Au niveau histologique, c'est un épithélium pavimenteux, stratifié et kératinisé. Il comporte

des couches de cellules vivantes et des couches de cellules mortes (la couche cornée). Parmi les cellules on trouve les kératinocytes, les mélanocytes (jouant un rôle dans la pigmentation et la protection face aux UV), les cellules de Langerhans (système de surveillance immunitaire), et les cellules de Merkel (rôle de sensibilité). [20]

I.A.1 Les différentes couches de l'épiderme

Du plus profond de l'épiderme, juste au dessus de la lame basale qui sépare derme et épiderme, jusqu'à la surface de la peau, on va trouver :

I.A.1.a La couche germinative

(ou basale, stratum germinatum). Elle comporte une rangée de cellules cubiques (kératinocytes) implantées perpendiculairement à la lame basale. Ces cellules sont en multiplication, avec un turn-over de 4 à 5 semaines. On y trouve également des mélanocytes. Les cellules de la couche germinative se multiplient pour donner naissance aux cellules occupant les couches supérieures.

I.A.1.b La couche épineuse

(ou stratum spinosum, le corps muqueux de Malpighi). D'une épaisseur de 50 micromètres, elle contient des cellules polyédriques, avec des interdigitations, organisées sur 5 à 6 assises, et reliées par de nombreux desmosomes. Cette couche épineuse apporte une véritable cohésion et une grande résistance mécanique à la peau. Les cellules qui la constituent s'aplatissent au fur et à mesure que l'on remonte à la surface. On retrouve dans cette couche des filaments assemblés en parallèle à la surface, qui sont des précurseurs de kératine fibreuse.

I.A.1.c La couche granuleuse

(ou stratum granulosum). Elle comporte des cellules plus aplaties organisées sur 3 à 4 assises, reliées au niveau de jonctions serrées permettant une véritable imperméabilité, et une hydrophobicité. On y trouve des corps d'Odland, permettant une sécrétion lipidique, et jouant le rôle de ciment entre les cellules. Les cellules de la couche granuleuse se tassent et leurs noyaux dégèrent, les organites commencent à disparaître. On y trouve aussi des grains de kératohyaline (protéine structurale organisée en granules associés à des filaments) intervenant

dans la maturation et la différenciation terminale de l'épiderme, ainsi que dans la formation de la kératine.

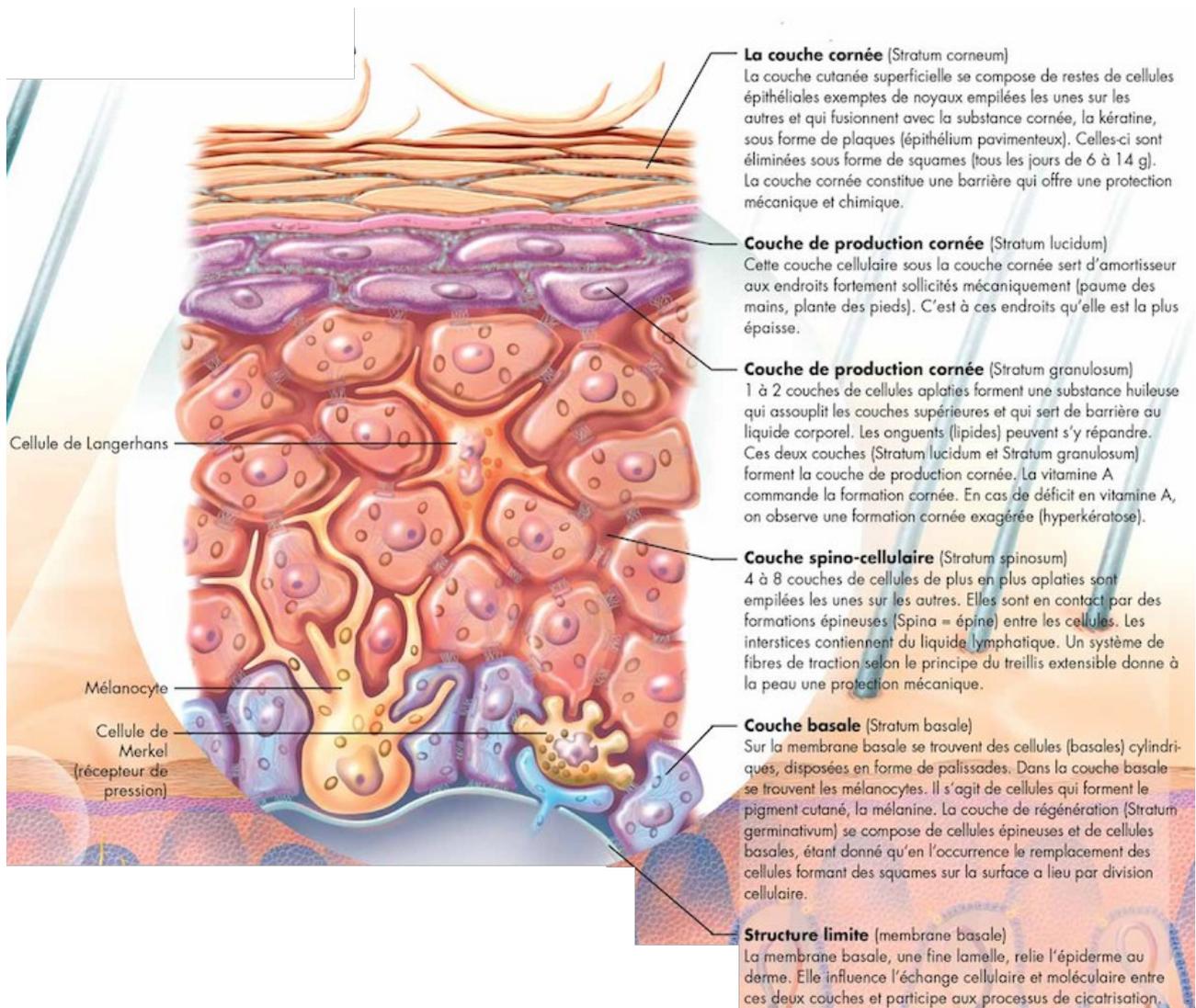
I.A.1.d La couche claire

(ou stratum lucidum) : uniquement au niveau des zones palmo-plantaires, elle contient des cellules mortes sur une à deux assises avec des grains lipidiques.

I.A.1.e La couche cornée

(ou stratum corneum). Elle contient des cellules mortes kératinisées (cornéocytes) organisées sur 4 à 20 assises selon la localisation. Elle est ainsi plus épaisse au niveau de la paume des pieds et des mains (jusque 2 mm environ) et elle est plus fine au niveau des paupières (0,06 mm). Les kératinocytes qui la composent se transforment et s'aplatissent totalement, avec disparition complète du noyau et des organites. Au final, il ne reste que le cytoplasme avec des fibres de kératine. C'est une couche qui comporte de la kératine filamenteuse (protéine riche en acides aminés soufrés comme la cystéine), c'est elle qui joue un rôle protecteur : c'est le bouclier à la surface de la peau. On y trouve aussi des lipides intercellulaires, du sébum et de la sueur formant le film hydrolipidique. Ainsi, cela forme une barrière imperméable aux grosses molécules, à l'eau, et aux bactéries. [21]

A la surface de la couche cornée, il y a desquamation avec perte d'une couche de cellules toutes les 24 heures en moyenne, on parle de stratum disjunctum. Cette desquamation des cellules de la surface permet d'éliminer par entraînement les microbes et corps étrangers.



[FIGURE 11] Schéma d'une coupe histologique de l'épiderme (détail d'une planche) 3bscientific, la peau et le derme, <https://www.3bscientific.fr> (page consultée le 15/09/16)

I.A.2 Quelques exemples de cellules de l'épiderme

I.A.2.a Cellules de Langerhans

Elles représentent 4% des cellules de l'épiderme. Ce sont des cellules dendritiques que l'on retrouve dans la couche épineuse. Elles interviennent dans la défense de l'organisme, en repérant les corps étrangers. Elles les captent et partent informer les lymphocytes situés plus en profondeur, sur les caractéristiques de l'agresseur, tout en organisant la mémoire immunitaire. Les lymphocytes seront alors à même d'éliminer la particule étrangère (qui porte les antigènes).

1.A.2.b Cellules de Merkel

On les retrouve particulièrement au niveau des lèvres et des doigts, dans la partie basse de l'épiderme (couche germinative ou basale). Ce sont des cellules neuro-endocrines qui interviennent dans le sens du toucher (récepteurs du tact, ou mécanorécepteurs) car elles communiquent avec des terminaisons nerveuses libres.

1.A.3 Le film cutané

A la surface, on trouve le film cutané constitué de produits de la kératinisation et de productions des glandes annexes (sudoripares, sébacées). Selon la localisation le pH sera différent : 5 au niveau du visage, 6,5 au niveau des plis cutanés.

1.A.4 La flore cutanée

Les conditions sont réunies pour le développement d'une flore commensale ou résidente : il y a la présence d'espaces vides, de sébum, de sueur (apportant humidité et nutriments) et de débris de kératine, le tout associé à une température élevée. Le lieu de prédilection étant le follicule pilo-sébacé : c'est un abri protecteur, qui offre une température favorable, qui est humide et apporte des nutriments de par la sueur et le sébum. Ainsi, la flore bactérienne se développe surtout au niveau du front (quantité importante de glandes sébacées) mais aussi au niveau des aisselles, de la paume des mains et des pieds (présence de glandes sudoripares en plus grande quantité). On retrouve également la flore au niveau du cuir chevelu où les sécrétions sébacées et sudoripares sont importantes. Par opposition, les bactéries colonisent peu les zones sèches.

Cette flore est constituée de 4 types de bactéries :

- les propionibacteria (ou corynebacteries) qui sont des bactéries Gram positif dégradant les lipides formant des acides gras insaturés qui peuvent avoir une activité anti-microbienne ou être responsables de mauvaises odeurs,
- les cocci Gram positif (staphylocoques blancs notamment),
- les streptocoques alpha-hémolytiques,
- les bacilles Gram négatif (en particulier au niveau des espaces interdigitaux).

La flore commensale peut ainsi jouer un rôle de défense contre les contaminations extérieures.

Il existe aussi une flore transitoire, liée à une contamination extérieure et généralement pathogène. Elle se développe en cas de déséquilibre de la flore résidente. Elle est principalement constituée des staphylocoques dorés, des streptocoques ou des levures (*Candida albicans*).

I.A.5 Rôles de l'épiderme

L'épiderme est la couche de la peau qui va constituer l'interface entre le monde extérieur et les couches inférieures de la peau, il va donc jouer un rôle de barrière contre les agressions extérieures que ce soit les rayonnements (UV), les substances chimiques (avec un pouvoir tampon du film hydrolipidique), les bactéries, ou les grosses molécules. De plus, l'épiderme empêche l'évaporation de l'eau et permet de maintenir l'humidité.

Il faut noter l'absence de vascularisation : l'eau et les nutriments nécessaires à la survie des cellules (en particulier les cellules germinatives) sont apportés par imbibition à partir du derme, de par la membrane basale, ils peuvent aussi être apportés de façon externe.

I.B Le derme

I.B.1 Structure générale

Séparé de l'épiderme par la membrane basale, interface ayant la forme d'une ligne oscillante autour des papilles dermiques, le derme peut être divisé en deux parties :

- le derme superficiel (ou papillaire) qui joue un rôle dans la plasticité et un rôle nutritif vis-à-vis des cellules de l'épiderme. Il comporte des fibres de collagène et des fibres élastiques organisées perpendiculairement à l'épiderme, ainsi que des capillaires. Il est plutôt lâche.
- Le derme profond (réticulaire) qui comporte des fibres de collagène organisées en faisceaux. Il est plus épais et situé entre les plexus vasculaires. Le derme profond est plutôt lié à l'hypoderme.

Le derme, aussi appelé chorion, est essentiel puisqu'il confère la résistance à la peau, ainsi que son élasticité. Il mesure entre 1 et 4 mm d'épaisseur, mais il est moins dense que l'épiderme.

De façon générale, le derme est constitué de substance fondamentale amorphe : des glycoprotéines (telle que la fibronectine), des fibres de collagène, d'élastine et des protéoglycanes (comme l'acide hyaluronique). On y trouve des mucopolysaccharides (MPS) hydrophiles qui retiennent jusqu'à 1000 fois leur poids en eau. C'est la matrice extracellulaire.

Les cellules composant le derme sont surtout des cellules fixes. On retrouve des fibroblastes à l'origine de la production de collagène, de fibres élastiques et des substances composant la matrice extracellulaire. Les fibroblastes sont des cellules fusiformes, avec un noyau ovale et un cytoplasme peu développé. Ils communiquent entre eux par leurs prolongements, ou par la substance fondamentale dans laquelle ils se trouvent, ils font partie du tissu conjonctif. Il y a également des fibrocytes (fibroblastes au repos). Ces cellules jouent un rôle primordial dans la cicatrisation. [22]

On retrouve aussi des macrophages, des mastocytes du derme papillaire et des leucocytes. Ces cellules jouent un rôle de défense et sont mobiles.

Ainsi le derme est surtout constitué de collagène : des fibres de type I (fines dans le derme superficiel et plus épaisses et entrecroisées dans le derme profond), et des fibres de type III (fibres de réticuline) très fines. Ces fibres sont organisées en réseau tridimensionnel et en faisceaux qui assurent la solidité de la structure. Il renferme aussi des fibres d'élastine, organisées en maillage souple sur la hauteur du derme, elles lui confèrent son élasticité.

Egalement présents dans le derme : de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, assurant l'apport des nutriments. On trouve aussi des terminaisons nerveuses sensibles libres et corpusculaires (corpuscules de Meissner et de Pacini) développées dans la sous-partie suivante.

1.B.2 Innervation

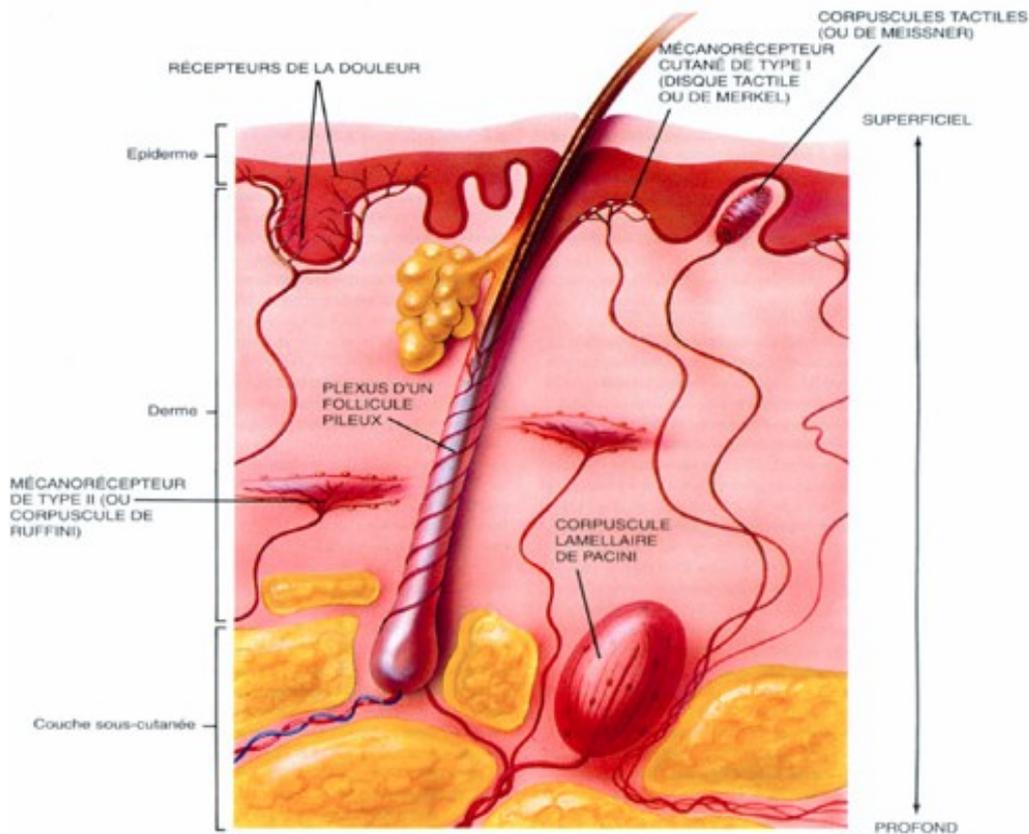
On distingue les terminaisons nerveuses libres et les terminaisons nerveuses encapsulées.

1.B.2.a Terminaisons nerveuses libres

Elles sont amarrées à la lame basale de l'épiderme ou dans le derme, elles assurent la sensibilité douloureuse. Les terminaisons entrant dans l'épiderme et associées aux cellules de Merkel constituent le récepteur du tact fin (surtout au niveau de la peau glabre, des lèvres, du nez et des régions génitales).

I.B.2.b Les terminaisons nerveuses encapsulées :

- > Les corpuscules de Meissner sont surtout situés au niveau de la papille dermique et sont associés aux zones sensibles à la friction.
- > Les corpuscules de Pacini ont un aspect de bulbe d'oignon et sont situés au niveau du derme profond. Ils interviennent dans les fortes pressions ou les vibrations.
- > Les corpuscules de Krause sont des fibres nerveuses enroulées et plus ou moins encapsulées. Ils sont situés dans le derme papillaire et sont surtout présents dans les régions de transition entre la peau et les muqueuses (lèvres, joues). Ils interviennent dans la sensibilité au froid et aux déformations.
- > Enfin, les corpuscules de Ruffini sont dans le derme moyen, ils sont surtout situés au niveau de la plante des pieds. Ils interviennent dans la sensibilité à la chaleur, aux vibrations et étirements.



[FIGURE 12] *Innervation de la peau*, issu de Gagnon V. Étude des interactions entre les nerfs sensoriels et les follicules pileux dans un modèle in vitro de peau reconstruite par génie tissulaire, mémoire de médecine, Université de Laval, 2005.

I.B.3 Rôles du derme

Le derme renferme les composants nécessaires à la défense de l'organisme, aux processus de réparation, il renferme aussi les fibres nerveuses et les récepteurs sensoriels, ainsi que les composants vasculaires intervenant dans la régulation thermique. Il joue un rôle de support de la peau.

I.C L'hypoderme

C'est le support graisseux qui permet d'atténuer les pressions exercées sur la peau. C'est le tissu plutôt lâche et vascularisé, qui contient les adipocytes. Son épaisseur est variable selon la localisation. Il est plus épais au niveau de l'abdomen, des fesses et des cuisses. Il joue aussi un rôle de réserve énergétique et de réserve d'hormones stéroïdes. Les graisses sont libérées en fonction des besoins de l'organisme.

Enfin, il permet de maintenir une température correcte en contenant la chaleur et il protège les organes profonds.

II Vascularisation de la peau et circulation lymphatique

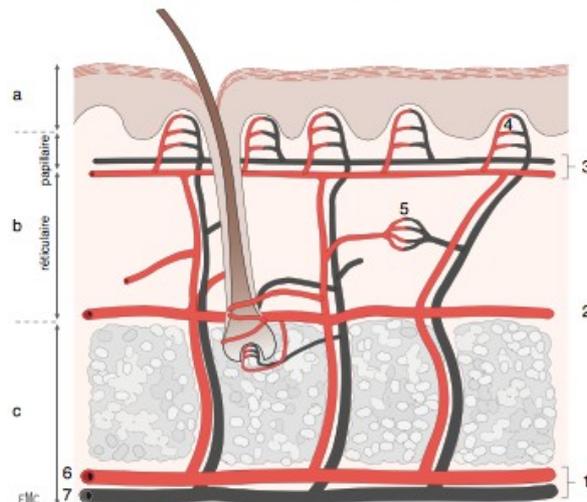
II.A Vascularisation de la peau

II.A.1 Organisation structurale

Rappelons que l'épiderme n'est pas vascularisé. On retrouve des vaisseaux sanguins dans le derme et l'hypoderme.

On retrouve des artérioles issues des artères dans le derme superficiel et le derme profond, elles forment des plexus. Le sang passe ensuite dans les capillaires puis les veinules. La structure de ces dernières comporte moins de cellules musculaires lisses. On retrouve dans les papilles dermiques des segments ascendants artériolaires et des segments descendants veinulaires. Le tout forme des plexus sous-papillaires et des plexus veineux superficiels raccordés, pour les premiers à des réseaux artériels profonds issus de l'artère sous-cutanée et pour les seconds à des plexus veineux profonds. [23]

Il faut ajouter la présence de systèmes d'anastomoses (courts-circuits avec des vannes) en particulier au niveau des glomus neuro-vasculaires de Masson. Ces derniers jouent un rôle dans la régulation thermique (lorsqu'ils se ferment, il y a perte d'énergie par irradiation, et lorsqu'ils s'ouvrent, la perte de calories est limitée). [24]



7 Schéma de la vascularisation cutanée.
1. Vaisseaux sous-cutanés ; 2. plexus vasculaire dermique profond ; 3. plexus vasculaire dermique superficiel ; 4. anse capillaire ; 5. glomus de Masson ; 6. artère ; 7. veine.
a. épiderme ; b. derme ; c. hypoderme.

[FIGURE 13] *Vascularisation de la peau*, Pierre Dubus, Béatrice Vergier. Histologie cutanée. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2000:1-9 [Article 50-010-A-10].

II.A.2 Régulation de la vascularisation

En permanence, le flux sanguin s'adapte sous l'action du système nerveux qui reçoit les informations locales ou générales par des thermorécepteurs cutanés (sensibles à la température), des baro-récepteurs artériels ou cardiopulmonaires (sensibles à la pression artérielle par étirement de la paroi des vaisseaux), ou par des chémorécepteurs.

Le débit moyen est de 230 ml/min/m² de peau chez l'adulte. Il peut varier entre 0,3 mL/min/m² dans des situations de froid par exemple, et jusqu'à 7 L/m²/min dans des situations d'effort en ambiance humide et chaude. Les variations peuvent être en plus très rapides.

La régulation se fait :

- De façon directe par le système nerveux sympathique et de par la noradrénaline, induisant une diminution du débit ou alors par inhibition du système nerveux sympathique ce qui induit une augmentation du débit (maximum de sang en surface).
- De façon indirecte : par grattage, par exemple, induisant une vasodilatation, de même que la fièvre qui induit également la vasodilatation, ou par les pressions partielles locales en dioxyde de carbone, dioxygène ou par le pH local.

De façon générale, la vasodilatation est liée à un érythème, un oedème et une chaleur localisée. Elle va permettre le passage de nombreuses substances chimiques pouvant avoir des rôles très différents : des substances nutritives, pro-inflammatoires, toxiques, immunostimulantes, immunosuppressives etc.

II.A.3 Rôle de la vascularisation

La vascularisation de la peau va avoir un rôle essentiel dans la nutrition et l'oxygénation de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme. Elle va également permettre l'élimination des déchets du métabolisme. Enfin, si elle est influencée par la pression artérielle et permet sa régulation de par les phénomènes de vasoconstriction et vasodilatation, ces derniers permettent surtout la régulation thermique et le maintien de l'homéostasie. Enfin, la vascularisation joue aussi un rôle dans l'équilibre hydrique de l'organisme.

II.B Circulation lymphatique

II.B.1 Organisation

En parallèle de la circulation sanguine, on trouve dans la structure cutanée une circulation lymphatique. Ainsi, de la même façon on retrouve des capillaires lymphatiques, ces derniers étant issus des vaisseaux lymphatiques. Ces différents éléments permettent le transport de la lymphe depuis les ganglions lymphatiques. Les capillaires lymphatiques s'organisent aussi en plexus dans le derme superficiel et dans le derme profond.

Il faut noter la répartition très inégale des vaisseaux lymphatiques qui sont peu nombreux au niveau du torse ou du cou, mais qui sont abondants au niveau des membres inférieurs, ou du cuir chevelu.

Les capillaires lymphatiques ont un diamètre de 10 à 60 micromètres, mais qui peut atteindre 1 mm dans le derme profond. Leur paroi est constituée de cellules endothéliales moins nombreuses que dans la paroi des vaisseaux sanguins, et elle ne comporte pas de cellules musculaires lisses. La membrane basale, discontinue, est constituée de filaments organisés parallèlement à l'axe des vaisseaux. Ainsi, il n'y a pas de limitante élastique, ce qui permet le passage de macromolécules.

Les vaisseaux lymphatiques comportent également des shunts comme pour les vaisseaux sanguins. Ils ne sont pas très innervés, mais comportent quelques fibres sensorielles.

II.B.2 Rôle des vaisseaux lymphatiques

Ils assurent ainsi le transport de la lymphe, ce qui régule le flux de macromolécules, d'ions et d'eau mais ils permettent également aux cellules immunitaires de se déplacer.

Le passage des substances entre les vaisseaux lymphatiques et la peau est régulé par les pressions hydrostatique et oncotique, de par la présence des macromolécules lipidiques ou protéiques dans les vaisseaux et, en dehors, de par les substances du derme avoisinant (fibres élastiques etc).

Les cellules dendritiques empruntent les vaisseaux lymphatiques pour rejoindre les ganglions et s'appellent alors cellules voilées tandis que des lymphocytes circulent dans les deux sens.

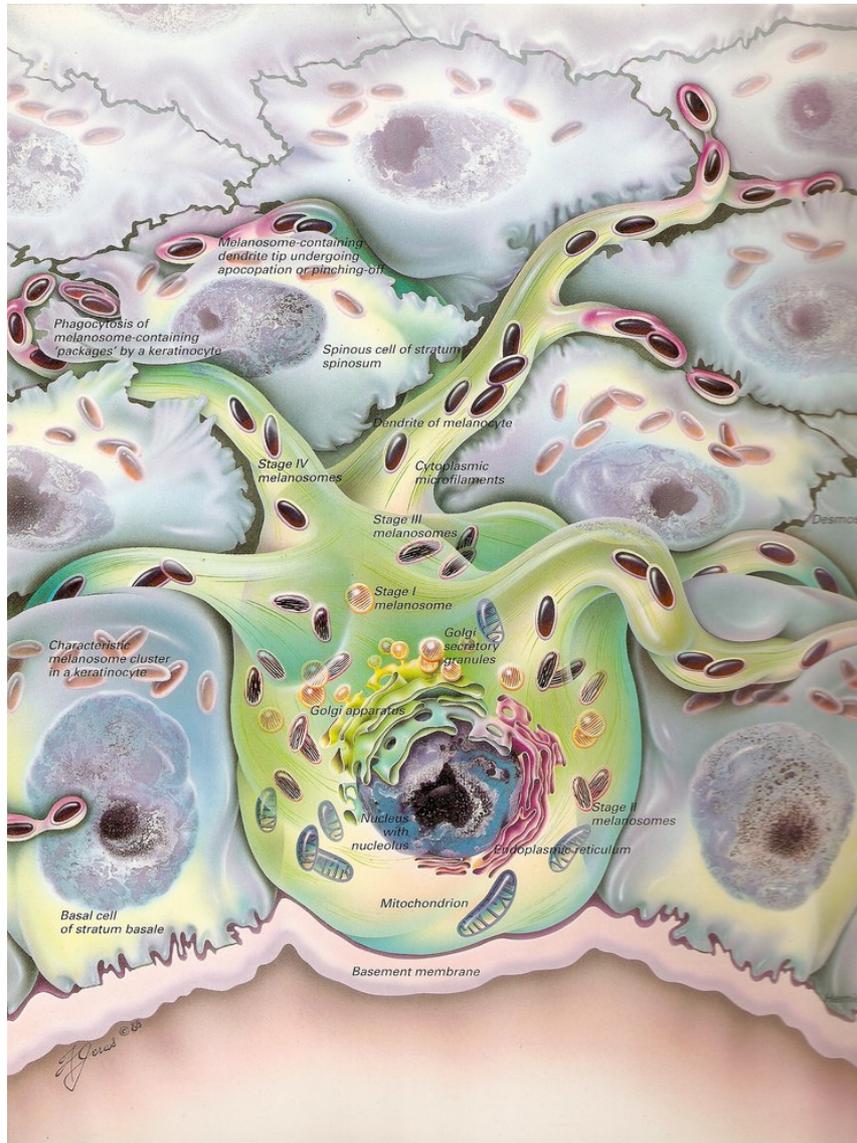
III Mélanocytes et coloration de la peau

III.A Mélanocytes et mélanines

L'épiderme comporte des mélanocytes. Ceux-ci sont situés dans le stratum germinatum, sur la membrane basale. Ils ont un aspect de main, une forme étoilée avec des dendrites sombres, ils n'ont pas de desmosome et contiennent des mélanosomes (grains) contenant la mélanine.

Ces cellules sont peu nombreuses en comparaison des kératinocytes qui les entourent (de l'ordre de 1 pour 8 soit 1200 mélanocytes par millimètre carré de surface cutanée pour 100 000 kératinocytes). Ainsi un mélanocyte touche environ 40 kératinocytes et forme une Unité Epidermique de Mélanisation. Les mélanocytes interviennent dans le système pigmentaire de la peau de par la mélanine qu'ils contiennent. Leur nombre varie en fonction de la région où ils se situent, ainsi la densité maximale est de 2400 par millimètre carré au niveau des organes génitaux et de la face, tandis que la densité minimale est de 1000 par millimètre carré au niveau du tronc et des cuisses. Leur nombre est en revanche stable dans toutes les populations humaines.

C'est la mélanine qui est responsable de la couleur de la peau, les mélanocytes distribuent les mélanosomes aux kératinocytes qui les entourent. Les mélanosomes sont en fait phagocytés par les kératinocytes au moment de l'évolution de l'assise germinative vers les couches supérieures de l'épiderme. [25]



[FIGURE 14] *Mélanocyte et mélanosomes*, Audra J Geras Dermatology: A Medical Artist's Interpretation Sandoz Medical Publications, Sandoz Pharma Limited, 1990

La mélanine est issue de polymères et de la tyrosine. On différencie l'eumélanine qui est brune ou noire, comporte peu de soufre et forme des grains opaques aux électrons, les plus abondants, et les phémélanines (phaémélanine) qui sont jaune-orangées (présence de cystéines) et forment des grains granuleux.

III.B Différentes couleurs de peau

Les différences de couleur de peau s'expliquent par la quantité mais surtout la qualité des mélanosomes, ainsi que leur transfert et devenir.

Chez les populations à la peau noire, les mélanosomes sont plus larges, ils sont isolés et se répartissent sur toutes les couches de l'épiderme jusqu'à la zone de desquamation. Chez les caucasiens, en revanche, les mélanosomes sont plus petits, ils sont agrégés, et se répartissent uniquement dans les couches inférieures de l'épiderme, en particulier dans la couche épineuse. D'autre part, la qualité des pigments est différente : l'eumélanine apporte plutôt une couleur noire, tandis que les peaux plus claires sont le résultat d'un mélange entre eumélanine et phaeomélanine dans des proportions variables (ou d'érythromélanine chez le sujet roux). [26]

Il faut aussi noter que la pigmentation varie selon différents critères :

- de façon évidente, la génétique
- l'environnement, de part les UV qui augmentent la quantité de mélanocytes
- les hormones sexuelles (estrogènes, progestérone) formant le masque de grossesse
- l'âge, on compte 10% de mélanocytes en moins tous les dix ans.

III.C Rôles des mélanocytes

Les mélanocytes jouent donc un rôle dans :

La pigmentation, mais aussi la photoprotection, la présentation antigénique et la chélation d'agents toxiques.

Le bronzage s'explique par la redistribution des mélanosomes vers les dendrites immédiatement après l'exposition, cela reste imperceptible pour les sujets à peau claire. Il s'explique surtout par l'augmentation de la quantité de mélanosomes, de mélanine et de mélanocytes, intervenant 3 à 4 jours après l'exposition et persistant plusieurs semaines voire mois.

IV Les annexes cutanées

Parmi les annexes cutanées, nous allons nous intéresser au follicule pilo-sébacé et aux glandes sudoripares.

IV.A Le follicule pilo-sébacé

Le follicule pilo-sébacé comprend la tige du poil, le follicule pileux, la glande sébacée, et le muscle arrecteur. C'est une structure épidermique contenue dans le derme puisque cela forme une invagination tubulaire de l'épiderme dans le derme. La structure est entourée par la membrane basale supportant les cellules matricielles.

IV.A.1 Le poil

La racine du poil est formée par le follicule pileux qui est formé à la base par un bulbe. La papille dermique vient se loger en partie dans le bulbe. C'est la partie invisible du poil. On y trouve une zone féconde profonde (matrice pileuse), une zone des mélanocytes où la mélanine est transmise aux kératinocytes, et enfin une zone de différenciation où a lieu la kératinisation, on y trouve les cellules corticales et médullaires avec au centre le poil et à la périphérie les gaines. Ces gaines sont constituées de la périphérie vers le centre par une gaine fibreuse vascularisée, une gaine folliculaire externe avec de l'épiderme peu kératinisé, puis une gaine folliculaire interne avec la cuticule, des cellules aplaties en forme de tuiles aux bords dirigés vers le bas et qui desquament et ont un rôle d'accompagnement.

Le reste est formé par les fibres de kératine, la tige pileuse passe par le collet inférieur, l'isthme, l'infundibulum et le collet supérieur, et elle dépasse par l'ostium. La tige pileuse a un diamètre variant de 70 à 100 micromètres : on trouve l'épidermicule qui correspond aux cellules aplaties aux bords dirigés vers le haut, la corticale constituée de kératine dure et de pigments et enfin la médullaire au centre avec des vacuoles d'air (elle est absente au niveau du duvet).

On trouve aussi des mélanocytes folliculaires localisés dans la partie supérieure du bulbe. Ils prolifèrent et synthétisent la mélanine pendant la phase anagène du poil, il y a alors accumulation de pigments dans les kératinocytes. Les mélanocytes disparaissent dans la phase catagène et recolonisent au début de la phase anagène suivante.

Le poil a un cycle de 3 phases : phase anagène qui est la croissance qui dure de 3 à 8 ans, puis une phase catagène qui dure 1 mois qui se caractérise par l'arrêt des mitoses et une involution, enfin la phase télogène est la phase de chute.

La croissance est régulée par des facteurs exogènes : alimentation, saison, iatrogénie, facteurs génétiques, facteurs hormonaux ou facteurs de croissance. [27]

IV.A.2 Le muscle arrecteur

Le muscle arrecteur (horripilateur, pilo-moteur) est une bande de muscle lisse qui est attachée d'un côté à la fine enveloppe fibreuse entourant le follicule pileux et de l'autre au derme superficiel. La contraction de ce muscle entraîne un redressement du poil.

IV.A.3 Les glandes sébacées et le sébum

IV.A.3.a Les glandes sébacées

Ce sont des glandes exocrines (produit excrété à l'extérieur du corps), acineuses en grappe (les éléments qui la constituent appelés acini sont regroupés en cul de sac autour d'un canal). On en trouve sur tout le corps à des densités variables, sauf au niveau des plantes des pieds et des paumes. Ce sont des glandes alvéolaires simples, de type holocrine (la cellule se détache de la glande). Elles sont attachées latéralement au follicule pileux, elles y déversent le sébum au niveau du collet supérieur, ce qui lubrifie le poil, protège la peau et la rend plus souple.

IV.A.3.b Le sébum

Le sébum est constitué de triglycérides à hauteur de 60%, de cires estérifiées (25%), de squalène (15%) et de stéroïdes libres et estérifiés (3 à 4 %).

Comme dit précédemment, il a un rôle de lubrification de la peau et des poils, il véhicule l'odeur, il est hydrophobe, fungistatique, bactériostatique et intervient dans la protection solaire.

La régulation de la production de sébum est surtout hormonale (androgènes) mais aussi hypophysaire ou nerveuse (stress). D'autres facteurs interviennent tels qu'un rétro-contrôle, la sudation, la température cutanée, ou les médicaments. [28]

IV.B Les glandes sudoripares (sudorales)

Il y a deux types : les glandes eccrines et les glandes apocrines.

IV.B.1 Les glandes eccrines

Les glandes eccrines déversent directement la sueur (constituée d'eau et d'électrolytes : sels minéraux, urée, acides organiques) à la surface de la peau. La partie sécrétrice (appelé glomérule sudoripare) est située près de la jonction dermo-hypodermique, les canaux traversent ensuite le derme et l'épiderme et s'ouvrent au niveau de l'épiderme. On les retrouve surtout au niveau du front, du cuir chevelu, des aisselles, des paumes des mains et plantes des pieds.

La régulation se fait par le système nerveux autonome : la sécrétion sudorale joue un rôle primordial dans la régulation thermique.

IV.B.2 Les glandes apocrines

Les glandes apocrines sont situées plus en profondeur et sont plus grandes, elles s'ouvrent au niveau du follicule pileux en aval de la glande sébacée. On les retrouve uniquement au niveau des creux axillaires et dans les régions ano-génitales.

Elles produisent une substance plus épaisse, plus riche en lipides et en pigments. [29]

Après ces rappels sur les rayons du soleil et sur la peau, nous allons maintenant nous intéresser aux réactions qui ont lieu au sein même de la peau et qui font intervenir le soleil, en ciblant les réactions de photosensibilisation.

TROISIEME PARTIE : Les réactions de photosensibilisation, mécanismes, diagnostic et substances incriminées

Dans ce chapitre, nous étudierons les différents types de réactions induites par le soleil sur le plan dermatologique, puis nous nous intéresserons plus spécifiquement aux réactions de photosensibilisation, à leurs mécanismes, aux médicaments et substances incriminés, mais aussi à l'aspect clinique et à l'exploration diagnostique.

I Réactions soleil-peau : rappels

Avant toute chose, il convient de revenir sur certaines notions de vocabulaire : photodermatose, réactions photochimiques, phototoxicité et photoallergie.

I.A Photodermatoses

Ainsi, les ***photodermatoses*** sont des maladies de la peau avec intervention du soleil, ce sont des réactions anormales liées à la lumière. Il faut donc les différencier des phénomènes résultant d'une exposition trop intense ou trop répétée au soleil comme les « coups de soleil » ou même les cancers cutanés induits par le soleil, qui sont des réactions qui restent prévisibles par opposition aux photodermatoses.

Les photodermatoses sont classées selon leur mécanisme.

On distingue :

- les génophotodermatoses qui sont des réactions liées à une déficience génétique d'un des moyens de photoprotection naturelle : le sujet est ainsi anormalement sensible. On parle d'origine endogène par accumulation de métabolites photoactifs (du fait d'un déficit enzymatique génétique). Dans ces dermatoses, on retrouve les anomalies de formation ou de distribution de la mélanine, par exemple.
- Lorsque les chromophores (molécules interagissant avec la lumière) sont identifiés (on les appelle donc photosensibilisants) et de nature endogène, on parle de photodermatose endogène ou métabolique, ou de photosensibilisation endogène,
- Lorsque les chromophores ne sont pas identifiés, on parle de photodermatose ou de lucite idiopathique,
- Lorsque les chromophores sont identifiés et de nature exogène, on parle de photosensibilisation exogène : la molécule photosensibilisante peut être apportée par voie orale (donc interne) ou être appliquée localement (topique),
- enfin, il y a les dermatoses révélées ou aggravées par le soleil : celui-ci joue un rôle d'irritant primaire mais la photosensibilité n'est qu'un élément noyé au milieu d'autres éléments indépendants de l'action du soleil. [30]

Le rayonnement solaire est, rappelons-le, constitué en partie de photons qui transportent de l'énergie. C'est cette énergie qui est absorbée par la matière et qui va être à l'origine des réactions. Comme nous l'avons vu dans la première partie, ce sont les chromophores qui sont les molécules qui vont absorber l'énergie apportée par les photons, celle-ci va engendrer les réactions photochimiques ou immunologiques.

I.B Les réactions photochimiques

I.B.1 Réaction photochimique primaire

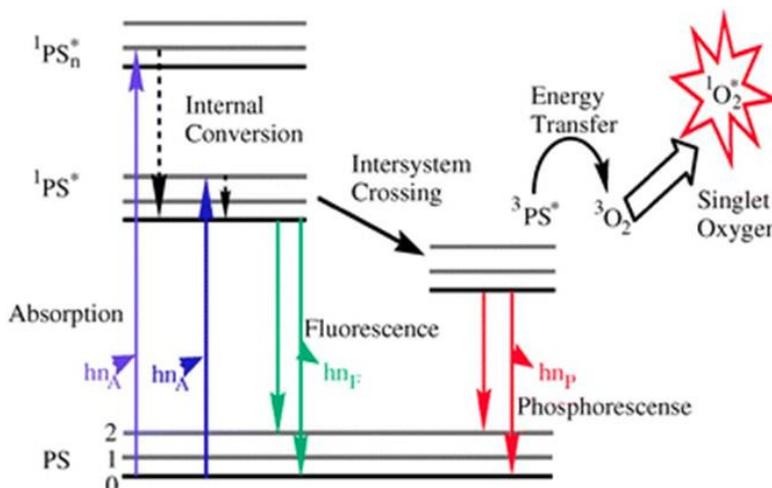
Ainsi, on parle de **réaction photochimique primaire** quand la molécule absorbe l'énergie apportée par un photon de longueur d'onde adaptée, la molécule passe alors d'un état stable à un état d'énergie plus élevé qui correspond généralement à l'état excité singulet. Un électron est alors expulsé à un niveau d'énergie supérieur sur une orbite plus lointaine. Cet état a une durée de vie très courte. Les électrons ayant des spins opposés, s'il change son sens de rotation, alors on a un déséquilibre magnétique et apparaît alors l'état excité triplet, qui a une durée de vie plus longue, un niveau d'énergie plus faible mais qui est responsable de la plupart des réactions photochimiques. On peut dès lors voir apparaître une dissociation de la molécule en radicaux libres ou alors une désactivation par transfert d'énergie, comme vu précédemment.

I.B.2 Réaction photochimique secondaire

La **réaction photochimique secondaire** est la désactivation de cet état excité. On a un transfert d'énergie selon différents mécanismes :

- émission thermique
- émission de rayonnement de phosphorescence (état excité triplet)
- émission de rayonnement de fluorescence (état excité singulet)
- formation d'énergie vibrationnelle à l'origine de la dissociation en radicaux libres
- Ejection d'un électron et formation d'un cation
- conversion inter-systèmes : réaction avec l'oxygène moléculaire pour former l'oxygène

singulet ou alors avec un autre substrat présent dans la peau qui passe alors à l'état excité



[FIGURE 15] *Diagramme de Jablonski : états électroniques d'une molécule et transitions entre ces états*, Gilbert, A. and Baggott, J. E., *Essentials of molecular photochemistry*, Blackwell Scientific: London, 1991.

Il existe deux principaux types de réactions photochimiques.

1.B.3 Réaction photochimique directe

La **réaction photochimique directe** est surtout liée à l'état singulet qui, de par sa durée de vie brève, va entraîner la modification du chromophore uniquement. Celui-ci va être modifié dans sa structure par isomérisation, cyclisation, dégradation ou réarrangement moléculaire. Il forme ainsi des photo-produits stables. Il peut également faire des liaisons stables avec d'autres molécules proches, c'est le cas de réactions d'addition par exemple. L'état triplet est souvent impliqué mais l'état singulet peut l'être dans le cas de molécules très proches. Comme exemple de liaison formée, on peut citer l'ADN et les dérivés dimères cyclobutane formés par liaison covalente entre deux thymines.

1.B.4 Réaction de photosensibilisation

Le deuxième type de réaction photochimique est la **réaction de photosensibilisation** dans laquelle la molécule (chromophore ou sensibilisant) qui capte l'énergie issue du photon, la transmet à une molécule voisine appelée substrat, qui la transmet à une autre molécule etc

créant une réaction en chaîne. Le chromophore revient alors à un état normal en fin de réaction et peut intervenir dans une nouvelle réaction.

Il y a trois types de réactions qui sont des photo-oxydations, on a la formation d'espèces réactives de l'oxygène (dites ROS), qui peuvent être agressives pour certaines structures de la cellule de par leur potentiel oxydatif puissant.

Dans les deux premiers types, l'oxygène joue un rôle important. Ce sont les réactions photodynamiques.

On distingue 2 types de réactions : les réactions oxygène-dépendantes dites photodynamiques et non oxygène-dépendantes (non photodynamiques).

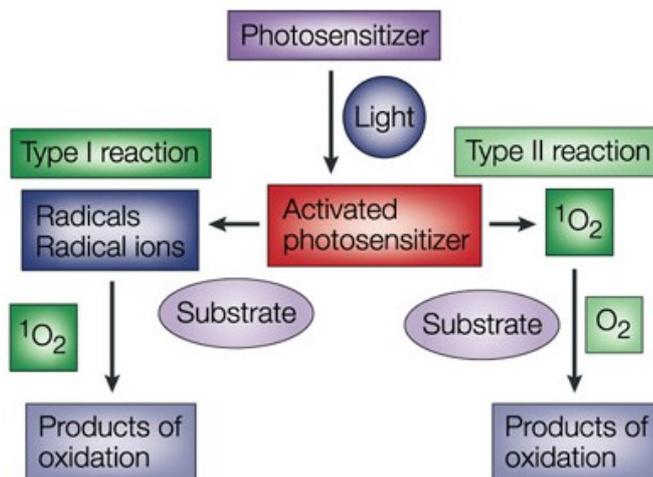
I.B.4.a Les réactions oxygène-dépendantes

Il y a plusieurs types :

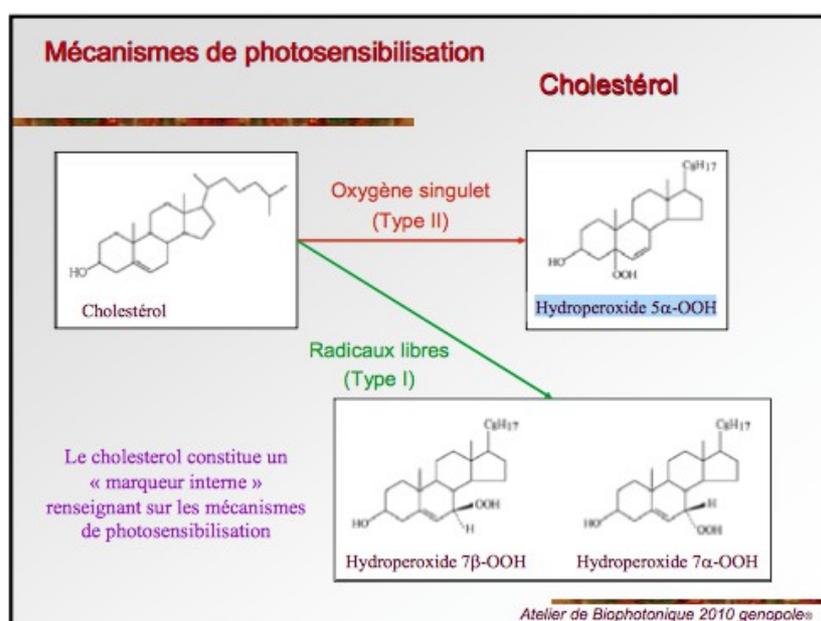
→ **Les réactions de type I** : le photosensibilisant réagit avec le substrat par transfert de charge ou d'électron, ce qui forme des radicaux libres qui interagissent avec l'oxygène pour aboutir à des ions superoxydes ou peroxydes pouvant être à l'origine de lésions.

→ **Les réactions de type II** : le photosensibilisant réagit avec l'oxygène à l'état triplet (état fondamental) pour former l'oxygène singulet à l'origine de la photo-oxydation.

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui sont créées par les réactions photodynamiques se forment les unes à la suite des autres au cours de réactions en chaîne faisant intervenir des métaux tels que le fer. Les principales ROS sont l'anion superoxyde, l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, l'ion hydroxyle, et le radical hydroxyde. [31]



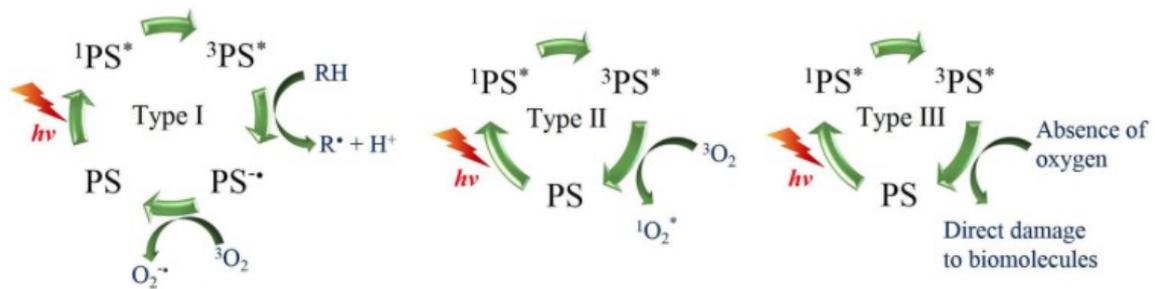
[FIGURE 16] *Les réactions photodynamiques*, Type I and type II reaction in photodynamic therapy, Dennis E.J.G.J. Dolmans, Dai F, Rakesh K. J, Photodynamic therapy for cancer, Nature Reviews Cancer, 2003;3:380-387



[FIGURE 17] *Réactions photodynamiques : exemple du cholestérol*, Génopole : Atelier de biophotonique, 2010 : mécanismes photochimiques d'intérêts biologique et médical par D. Brault, Directeur de Recherche au CNRS, <http://genopole.fr> (page consultée le 22/09/16)

I.B.4.b *Les réactions non oxygène-dépendantes*

→ **Les réactions de type III** dites réactions non-oxygène dépendantes : Le sensibilisant excité va réagir avec des doubles liaisons d'une molécule pour former des produits d'addition stables.



[FIGURE 18] *Les 3 types de réactions photochimiques de photosensibilisation*, Daiana K D, Koiti A, nanotechnology, Light and Chemical Action : an effective combination to kill Cancer Cells, Journal of the Brazilian Chemical Society, 2015;26,N12:60-65

Maintenant que les différents types de mécanismes des réactions induites par les rayons solaires sont rappelés, nous allons nous intéresser plus spécifiquement aux réactions de photosensibilisation.

II Les réactions de photosensibilisation

Comme déjà vu précédemment, les molécules interagissant avec les photons apportés par le soleil sont les chromophores. On distingue les chromophores dits « normaux », c'est-à-dire que leurs interactions avec les rayons solaires sont prévisibles ou déjà décrites. Ainsi comme vu dans la première partie, il y a des cibles moléculaires déjà connues : l'ADN, l'acide urocanique, les lipides, les acides aminés et les protéines, les membranes. Les effets sur ces molécules ont déjà été décrits dans la première partie et nous ne les aborderons pas dans celle-ci. On peut juste apporter quelques précisions, ainsi les kératines et mélanines vont interagir par leurs propriétés d'absorption, de diffraction, ou de réflexion des photons, ce qui intervient dans la photo-protection.

Mais il existe également des chromophores dits « anormaux ». Ces molécules réagissent avec le soleil et s'accumulent dans la peau. Elles peuvent être d'origine endogène ou exogène.

II.A Photosensibilisation endogène

Les chromophores sont d'origine endogène. Il y a accumulation de la molécule sensibilisante par déficit ou trouble enzymatique congénital ou acquis. [32]

On retrouve deux grands types de maladies :

→ **Les porphyries** : il y a un défaut enzymatique génétique dans la synthèse des porphyrines qui conduit normalement à l'hème. C'est l'accumulation de métabolites intermédiaires qui réagissent et absorbent entre 400 et 410 nm qui est à l'origine de l'affection. Les manifestations cutanées sont fréquentes. Il existe différents types de porphyries en fonction de la localisation du déficit enzymatique ou du mode de transmission.

→ **La pellagre et les syndromes pellagroïdes** : les carences en vitamine PP s'accompagnent généralement de symptômes parmi lesquels figurent des réactions de photosensibilisation. Cette vitamine est soit d'origine alimentaire, soit synthétisée à partir du tryptophane par les bactéries intestinales avec intervention des vitamines du groupe B. Ainsi la pellagre peut avoir pour origine une carence en vitamine PP (nicotinamide) ou en tryptophane ou en vitamines B. Elle est ainsi exceptionnelle dans les pays développés. [33]

Après cette parenthèse sur les réactions de photosensibilisation à caractère endogène, nous allons maintenant passer au cœur du sujet, en ciblant les réactions de photosensibilisation à caractère exogène.

II.B Photosensibilisation exogène

Ces réactions peuvent avoir pour origine les médicaments mais aussi des cosmétiques, des substances alimentaires ou encore des végétaux.

Ainsi une radiation lumineuse de longueur d'onde efficace va venir activer les chromophores, qui seront anormalement présents au niveau de la peau. C'est leur présence en nombre qui va caractériser la réaction et provoquer la manifestation pathologique.

II.B.1 Critères nécessaires à la réaction et incidence

Voici les éléments nécessaires à cette réaction :

- > Les photosensibilisants au niveau cutané. Ils peuvent être issus d'une application locale ou alors apportés par voie systémique directement ou après métabolisation : dans ce cas, tout dépendra de la cinétique (absorption, métabolisation) et de la répartition tissulaire.
- > La radiation lumineuse de longueur d'onde adaptée pour pouvoir atteindre le chromophore. Le plus souvent, les UV A sont incriminés, mais les UV B peuvent jouer un rôle également.
- > Les photons pouvant être captés par le chromophore.

Incidence

La population âgée semble plus susceptible de développer des réactions de photosensibilité car elle consomme davantage de médicaments, avec des traitements pour des pathologies chroniques (hypertension, insuffisance cardiaque, diabète...). Toutefois, cette affirmation se confirme dans une certaine mesure car la population âgée s'expose moins au soleil en général. Les données de prévalence sur les photosensibilisations provoquées par les médicaments sont souvent imprécises car il y a un manque de signalements auprès des organisations de pharmacovigilance, et les réactions sont souvent confondues avec d'autres lésions cutanées ou le lien avec la substance photosensibilisante n'est pas forcément mis en évidence. D'autre part, il existe toujours des questions non résolues. En effet, pourquoi certains sujets vont être affectés de façon modérée en prenant un médicament, par exemple alors que d'autres sujets seront gravement atteints suite à l'exposition solaire ? Une des hypothèses émises serait un déficit dans la réponse de détoxification des espèces réactives de l'oxygène. [34]

En résumé, il existe deux mécanismes principaux de réaction de photosensibilisation exogène : les réactions phototoxiques et les réactions photoallergiques.

Il convient de préciser que ces mécanismes peuvent être engendrés concomitamment par la même molécule.

II.B.2 Phototoxicité

II.B.2.a Description générale et critères d'apparition

Le processus de la réaction sera physico-chimique. On la distingue de la photoallergie par son mécanisme qui donne naissance à des critères différents.

Parmi ces critères on retrouve :

> **Le délai d'apparition** : si les conditions sont réunies, la réaction peut avoir lieu de façon immédiate, sans délai d'apparition, ou alors après un délai court de l'ordre de 24 à 72h. Elle peut commencer dès la première exposition aux rayons solaires.

> **L'incidence et la fréquence** : elle peut toucher n'importe quel individu dans la mesure où elle ne nécessite pas de prédispositions particulières. C'est donc la réaction la plus fréquente.

> **La dose dépendance** : il faut que la substance incriminée soit présente en quantité suffisante, c'est-à-dire que le chromophore doit également dépasser un certain seuil. La quantité de rayons reçue doit également être suffisante. C'est l'addition de ces deux critères qui va permettre à la réaction de se développer : chromophore en concentration suffisante et irradiation à longueur d'onde efficace suffisamment intense. [35]

Ainsi la réaction ne se stoppera qu'à l'arrêt de l'exposition au soleil ou lorsque le photosensibilisant passera sous le seuil de dose dépendance.

In vitro, les agents responsables de la phototoxicité absorbent surtout dans l'UV A et l'UV B mais en clinique, la phototoxicité serait surtout due aux UV A et plus rarement aux UV B. [36]

II.B.2.b Mécanisme

Le mécanisme peut être une réaction photochimique dite photodynamique (oxygène dépendante) de type I (formation de radicaux libres) ou de type II (intervention de l'oxygène singulet) à l'origine de photo-oxydation.

Ainsi le chromophore (qui peut être la substance originelle ou un métabolite) absorbe à une certaine longueur d'onde créant un état instable. Pour revenir à un état stable il y aura transfert d'énergie vers des molécules voisines voire même des structures cellulaires : c'est ce qui va être à l'origine de lésions et d'un processus inflammatoire.

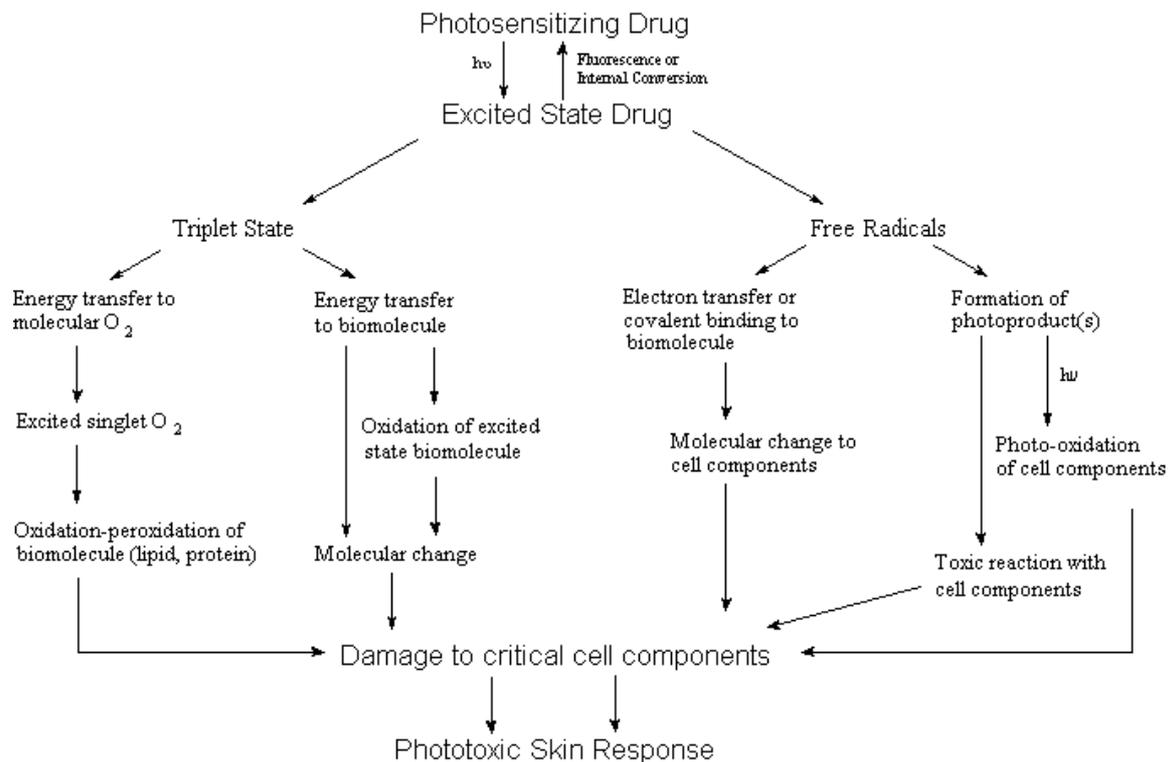
Pour les réactions de type I ou II, les espèces réactives de l'oxygène produites en quantités importantes vont créer des réactions d'oxydation qui vont altérer les structures cellulaires (membrane, noyau, organites) voire même conduire à la cytolyse.

Le mécanisme peut également être non photodynamique (oxygène indépendant). Dans ce cas, le produit instable va créer une ou plusieurs liaisons avec des molécules voisines qui peuvent appartenir à des constituants de la cellule, ce qui forme un photo-produit stable. Cela peut aboutir également à des lésions voire à la mort de la cellule.

Dans tous les cas, une réaction inflammatoire va avoir lieu. Le mécanisme est proche de celui du coup de soleil. Les espèces réactives de l'oxygène produites vont activer la phospholipase A2, ce qui aboutit à la formation d'eicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes) au niveau des cellules cutanées. Cette réaction est augmentée par la présence d'histamine, libérée par les mastocytes sous l'effet des UV. Il y a également production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes, notamment de l'interleukine 1 alpha, de l'interleukine 6 et du TNF. Il pourrait également y avoir une photoactivation du complément au stade précoce de la réaction. [30]

Le stress apporté par les rayons UV pendant une certaine période submerge les systèmes anti-oxydants de la cellule. Ceux-ci sont représentés au niveau endogène par les vitamines C et E, le bêta-carotène, le glutathion, et des oligoéléments (zinc, sélénium), mais aussi par des enzymes dont l'expression augmente en cas de stress, par exemple, on trouve la superoxyde dismutase ou la thiorédoxine réductase. Ces enzymes transforment l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène, qui est par la suite transformé en eau par la catalase et les peroxydases. Toutes ces solutions possibles de réparation vis-à-vis du stress oxydatif ne seront plus assez efficaces. Les systèmes de réparation de l'ADN seront également dépassés. [14]

A noter que des niveaux élevés de vitamine D3 protégeraient contre les dommages oxydatifs de l'ADN. La peroxydation lipidique de la membrane de la cellule entraîne aussi une série de réactions à l'origine de la mort de la cellule. C'est cette accumulation de dommages à la cellule qui fait entrer le kératinocyte en apoptose, on voit ainsi apparaître des « sunburn cells » typiques des lésions cutanées liées au soleil, notamment lors des coups de soleil ou ici lors des réactions de phototoxicité.



[FIGURE 19] *Mécanisme général de phototoxicité*, Douglas E. Morre, Jian W, Electron-transfer mechanisms in photosensitization by the anti-inflammatory drug benzydamine, Journal of Photochemistry and Photobiology, EM, 1998;43, N3:175-180

II.B.2.c Facteurs de variation

Des facteurs issus de l'environnement ou propres à l'individu peuvent toutefois faire varier l'intensité de la réaction :

→ Les facteurs cinétiques de la substance exogène :

- La voie d'administration (un médicament photosensibilisant lui même, appliqué par voie topique touchera plus facilement les kératinocytes de l'épiderme, tandis que par voie orale, il touchera plus facilement les cellules du dermes, les mastocytes et cellules endothéliales)
- Son absorption
- Son métabolisme
- Sa distribution au sein des tissus

La biodisponibilité du produit va donc être importante, de même que son caractère lipophile ou hydrophile (un médicament lipophile par exemple pourra traverser la membrane et toucher le cytoplasme et le noyau, tandis qu'un médicament hydrophile touchera plus la membrane elle-même).

→ **La quantité de radiations reçue qui varie de par :**

- L'intensité et la durée d'exposition
- Les facteurs environnementaux et photoclimatologiques (vus précédemment)
- L'épaisseur de la couche cornée de l'épiderme
- Le phototype de la personne (qui sera développé plus tard).

II.B.2.d Aspect clinique et évolution

Aspect clinique :

Les réactions de phototoxicité prennent généralement l'aspect de brûlures, type coup de soleil, avec érythème et possiblement phlyctènes. On parle d'érythème phototoxique. Généralement, la réaction ne touche que des zones exposées au soleil dans le cas d'un photosensibilisant issu de la voie systémique.

Elle se limitera aux zones d'application dans le cas d'un photosensibilisant apporté par voie topique, zones qui seront aussi exposées au soleil (condition nécessaire). La réaction apparaît en général assez rapidement après l'exposition.

Parfois, la réaction de brûlure étant trop intense, le sujet ne supporte pas l'exposition et l'évite immédiatement, l'érythème n'apparaît donc pas forcément.

L'érythème peut être simple ou accompagné d'un oedème, il peut même être bulleux.

Le patient ressent un symptôme de cuisson et un inconfort lié à l'exposition solaire, mais pas de prurit. La réaction fait penser à un coup de soleil mais de nature plus intense, ce qui peut alerter le pharmacien d'officine. [37]

A noter que si le photosensibilisant a une affinité particulière pour un type cellulaire, la réponse clinique sera différente. Par exemple, une pigmentation aura lieu si le photosensibilisant a une affinité pour les mélanocytes.



[FIGURE 20] *Réaction phototoxique au niveau du décolleté*, Manciet J. R, Accidents de photosensibilisation médicamenteuse. Risques en pratique ORL. La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Edimark, 2005 ; 298:24-25

Evolution :

Les symptômes disparaissent rapidement dans la plupart des cas. Il peut y avoir une pigmentation résiduelle (hyperpigmentation). En général, en cas d'arrêt du photosensibilisant, la réaction est stoppée et elle ne réapparaît pas en cas de nouvelle exposition aux UV. Si c'est un médicament qui est à l'origine de la réaction, il peut être de nouveau administré si besoin, à condition de mettre en place une protection efficace contre les rayons UV. Il faut toutefois noter l'exception des réactions très intenses pour lesquelles, une photosensibilité peut persister pendant plusieurs semaines même après l'arrêt du produit incriminé.

Dans les réactions intenses, l'érythème peut aussi s'accompagner d'une desquamation et la pigmentation peut persister plusieurs mois.

II.B.2.e Formes particulières de phototoxicité

→ Les photo-onycholyses

Il y a un décollement plus ou moins complet de la partie distale de l'ongle. Plusieurs hypothèses ont été avancées : la teneur faible en mélanine de l'ongle, un possible effet « loupe » de l'ongle vis-à-vis de la lumière, ou encore la pénétration des UV A qui est meilleure à travers l'ongle qu'à travers la peau.

→ La dermatite des prés

C'est un exemple de photo-phytodermatose. Après s'être baigné, le sujet s'est allongé dans l'herbe et s'est exposé au soleil. La réaction prend la forme d'un érythème, d'une éruption vésiculeuse voire bulleuse, dont le dessin est celui de l'herbe ou d'une feuille. Ce type de réaction est très proche de celle qui se limite aux membres supérieurs chez les sujets qui sont au contact de fruits ou légumes particuliers (on peut parler de photo-phytodermatose professionnelle chez les maraîchers par exemple).

→ La dermatite pigmentaire en « breloques »

La réaction aiguë érythémateuse est très discrète, mais une pigmentation en coulée peut persister. On la rencontre peu avec les médicaments.

→ Les pseudo-porphyrries

La réaction phototoxique la plus grave. C'est une éruption bulleuse qui peut toucher particulièrement le dos des mains, et qui s'accompagne d'une fragilité cutanée. La forme clinique est très proche d'une réaction type porphyrie tardive.

→ **Les colorations anormales de la peau (ou dyschromies)**

Elles apparaissent lentement mais peuvent persister plusieurs mois. On les retrouve au niveau des zones exposées. La couleur peut varier : gris ardoise, gris bleuté, brun doré. Elles sont dues à des dépôts du photosensibilisant ou de photo-produits.

→ **La photoréactivation**

C'est un érythème intense qui peut survenir plusieurs heures après l'administration du produit sur des zones qui avaient été antérieurement exposées. [38]

II.B.2.f Aspect histologique

Du point de vue histologique, il y a nécrose des kératinocytes et donc dégénérescence de l'épiderme. Au niveau du derme on peut retrouver un oedème, une dilatation des capillaires et un discret infiltrat lymphocytaire. [39]

II.B.3 Photoallergie

La photoallergie, contrairement à la phototoxicité est une réaction qui va se baser spécifiquement sur le système immunitaire.

II.B.3.a Description générale et critères d'apparition

Pas de dose dépendance :

La réaction ne nécessite pas de dose minimale toxique et peut apparaître avec des quantités très faibles de photosensibilisant. De la même manière, elle peut se produire avec une faible quantité d'UV reçue et donc un faible ensoleillement. La réaction est donc indépendante de la dose.

Délai d'apparition :

Ce type de réaction implique le système immunitaire, elle va donc nécessiter un délai plus important pour apparaître. A noter que de par son mécanisme, elle a besoin d'une sensibilisation préalable à la substance et donc d'un contact préalable avec celle-ci.

Le délai d'apparition de la réaction est de l'ordre de 48 heures par rapport à l'exposition. [33]

Irradiation :

Le spectre UV en cause serait celui des radiations UV A préférentiellement (320-400 nm).

Incidence :

Elle est plus faible que pour les réactions de phototoxicité car la photoallergie nécessite une prédisposition chez l'individu et la sensibilisation préalable. [40]

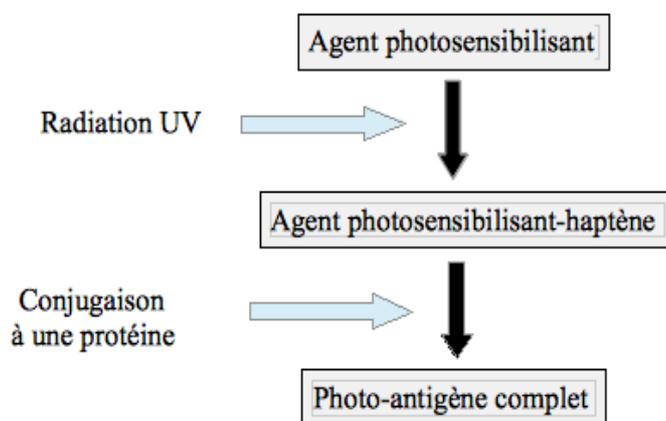
II.B.3.b Mécanismes

C'est une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire. Généralement la réaction nécessite une liaison covalente de la substance incriminée à une protéine endogène en présence de radiations UV : la molécule comporte désormais un antigène pouvant être détecté par le système immunitaire. C'est ce photo-antigène qui va être présenté aux cellules immunitaires du derme et cela va aboutir à la production de cytokines et chimiokines et au recrutement de cellules et de substances inflammatoires.

Les radiations UV vont apporter les photons, qui seront absorbés par la molécule photosensible ou par un agent constituant de la peau qui va réagir ensuite avec la molécule photosensible. Il y a trois mécanismes principaux :

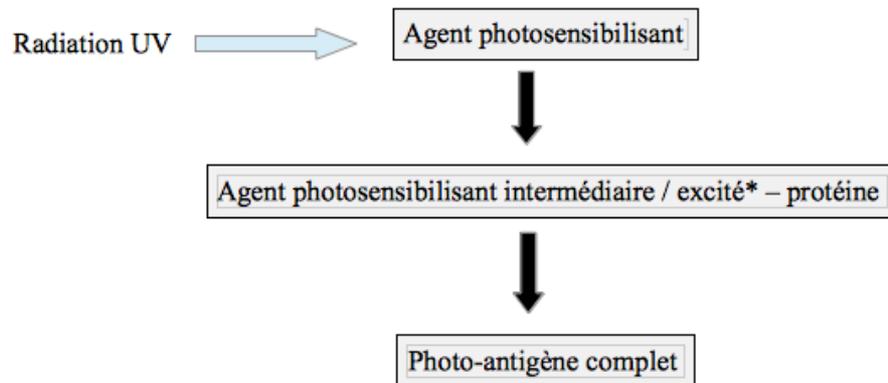
→ **La formation d'un photoproduit** qui constituera l'antigène :

L'absorption des photons altère l'agent photosensible, il se forme un haptène, celui-ci se lie alors à une protéine et forme un antigène, intervenant classiquement dans la réaction immunitaire.



[FIGURE 21] *Formation d'un photoproduit*, réalisé à partir de Marguery M.C, La réaction photoallergique : mécanisme d'apparition et technique d'exploration, Revue Française d'Allergologie, 1998; 38, 4 : 394-400

→ **La conjugaison de l'agent photosensible avec une protéine** : formation d'un antigène. Dans ce cas, c'est l'état instable (excité ou intermédiaire) généré par la radiation UV qui va permettre à la molécule de se lier à une protéine porteuse et de former l'antigène. Le mécanisme permettant la liaison covalente n'est pas encore élucidé.

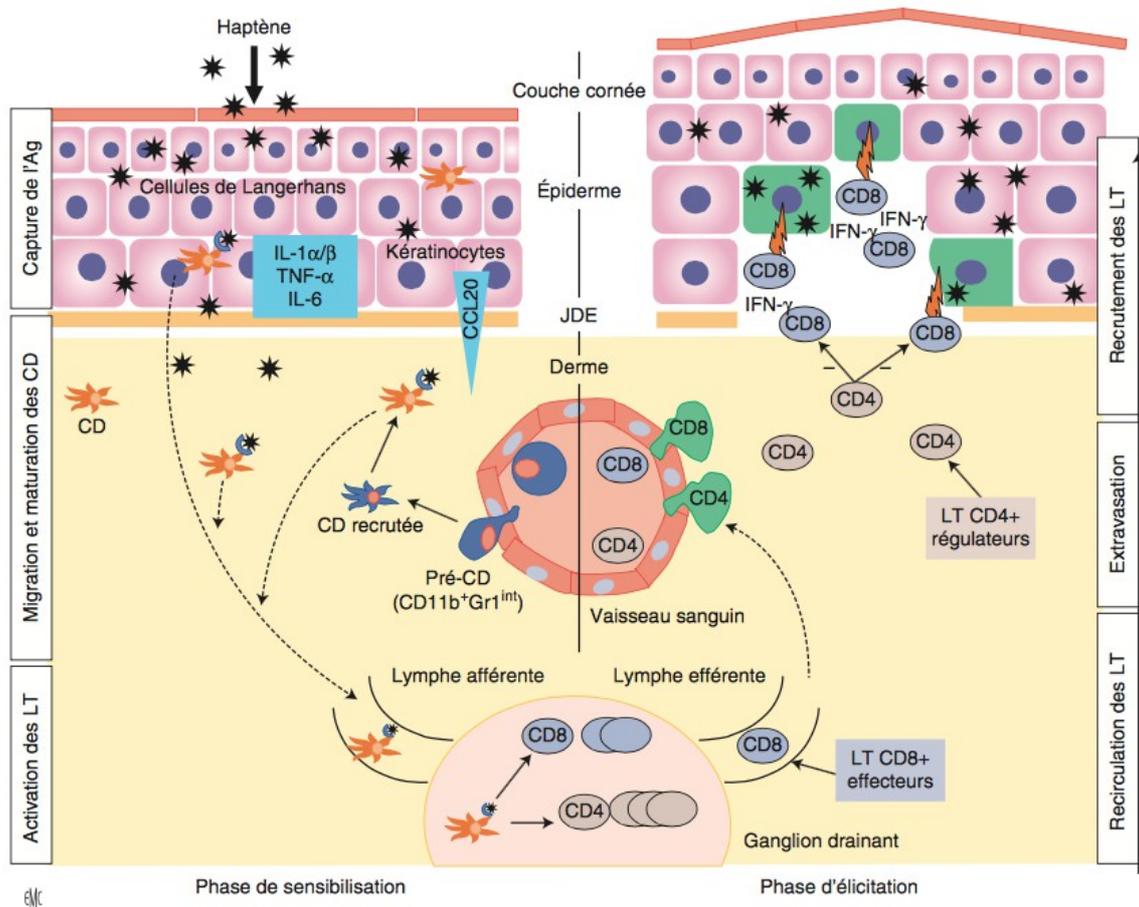


[FIGURE 22] *Conjugaison du photosensibilisant à la protéine*, réalisé à partir de Marguery M.C, La réaction photoallergique : mécanisme d'apparition et technique d'exploration, Revue Française d'Allergologie, 1998; 38, 4 : 394-400

→ **L'altération photochimique d'une protéine**

Ici, la protéine est directement altérée par la substance photosensibilisante à la suite de l'absorption des photons. C'est la protéine qui devient l'antigène. Ce mécanisme est rarement mis en évidence. On retrouve généralement les deux premiers mécanismes dans la littérature.

L'antigène est ensuite capté par les cellules sentinelles du système immunitaire, il est ré-exprimé à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (ici les cellules de Langerhans de l'épiderme) avec intervention du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2. Ensuite, ces CPAg migrent jusqu'aux ganglions lymphatiques locaux. Les lymphocytes T sont alors activés spécifiquement : ils prolifèrent, se différencient et migrent vers la zone où l'agent photosensibilisant a été « activé ». Il y a alors une réaction inflammatoire pour éliminer l'antigène. [41]



[FIGURE 23] Schéma de la réaction immunitaire au niveau cutané A. Rozieres, B. Bensaid, F. Berard. Système immunitaire cutané. EMC - Dermatologie 2013;8(3):1-7 [Article 98-015-B-10].

(à noter que cela décrit ici une réaction immunitaire type eczéma de contact, la différence avec la photoallergie réside dans la création de l'haptène qui implique les UV)

II.B.3.c Aspect clinique et évolution

Généralement les signes cliniques sont ceux d'un eczéma aigu. La pathogénie est celle d'une dermatite atopique de contact.

Le tableau clinique est proche de celui de la phototoxicité mais plus polymorphe (papules, oedèmes, bulles...). [42]

Il peut y avoir des lésions vésiculeuses souvent suintantes. Il y a aussi un prurit important. Toutefois, il peut aussi y avoir une éruption de type lichénoïde. C'est le pseudo lichen plan : il y a une teinte violacée à brune, et des lésions papulo-squameuses. On retrouve cette réaction surtout sur les zones exposées au soleil et il n'y a pas de lésions buccales (contrairement au lichen plan idiopathique). Rarement, on peut voir aussi apparaître une

urticaire quelques minutes après l'exposition.

A noter que les lésions peuvent déborder des zones exposées au soleil et même toucher des zones couvertes.



[FIGURE 24] *Eczéma d'origine photoallergique*, Manciet J. R, Accidents de photosensibilisation médicamenteuse. Risques en pratique ORL. La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Edimark, 2005 ; 298:24-25

Evolution

Il faut en général une à deux semaines pour que l'évolution soit favorable. Une sensibilité persiste souvent pour une durée de l'ordre de trois mois après l'accident aigu. L'évolution est prolongée, c'est à dire que les lésions peuvent perdurer longtemps après l'accident aigu, malgré l'arrêt de l'exposition solaire. [33]

Parfois même, une photosensibilité peut persister alors que l'on a exclu le produit photosensibilisant, c'est la photosensibilité rémanente. On parle aussi de dermatite actinique chronique : c'est une photodermatose rare qui touche surtout les hommes de plus de cinquante ans. Au début, la réaction initiale est celle d'une photosensibilisation de contact avec un eczéma qui déborde plus ou moins des zones exposées. A la phase d'état, les lésions papuleuses lichenifiées sont étendues à la nuque, au front, aux tempes, au dos des mains, elles sont très prurigineuses. [43]

II.B.3.d Aspect histologique

Au niveau de l'eczéma, il y a un infiltrat lymphoplasmocytaire dermique à prédominance périvasculaire. Cela met en évidence le caractère immunologique de la réaction

de photoallergie. A noter que la perturbation est surtout présente dans le derme et non dans l'épiderme contrairement à la réaction phototoxique (mort des kératinocytes). [44] [45]

Critères	Phototoxicité	Photoallergie
Fréquence	Élevée Tous les individus peuvent être touchés	Faible Rare, faible pourcentage dans la population
Mécanisme	Réaction physico-chimique	Réaction immunologique
Sensibilisation préalable	Non	Oui
Facteurs nécessaires au déclenchement de la réaction : – dose de lumière – concentration cutanée en produit photosensibilisant	Importante Forte	Faible Faible
Début après exposition au photosensibilisant et lumière	Minutes à heures	24 h ou plus, progressivement
Aspect clinique	Monomorphe, érythème avec douleurs "coups de soleil"	Polymorphe, eczéma aigu avec prurit
Localisation	Zones photoexposées uniquement	Zones photoexposées et possible extension aux zones couvertes
Évolution	Guérison rapide en 8 à 10 jours avec : – régression à l'arrêt de l'exposition solaire avec ou sans arrêt du médicament – régression à l'arrêt du médicament avec ou sans arrêt de l'exposition solaire	Guérison lente en plusieurs semaines après l'arrêt du médicament avec possibilité de rémanence
Troubles pigmentaires	Fréquents	Inhabituels
Lésions histologiques	Érythème actinique avec nécrose unicellulaire de cellules épidermiques (<i>sunburn cells</i>)	Semblables à celles d'un eczéma de contact avec spongiose et exocytose
Avenir	Ne contre-indique pas la poursuite du traitement ou sa réintroduction si protection solaire efficace	Phénomène de photosensibilisation croisée entre substances immunologiquement apparentées possibles et risques d'aggravation si non-éviction définitive du médicament
Examens complémentaires Patch-test Photopatch-test	Résultat nul Met en évidence surtout la photoallergie L'exploration photobiologique apporte peu dans l'imputabilité	Les résultats sont fiables dans les cas de photoallergies par médicaments topiques, mais beaucoup plus aléatoires en cas de prise par voie orale

[FIGURE 25] *Tableau récapitulatif des caractéristiques de la phototoxicité et de la photoallergie*, Veyrac G, Chiffolleau A, Bourrin M, Jolliet P, Photosensibilité exogène liée à la prise d'AINS sous forme topique, *La Lettre du Pharmacologue*, Edimark, 2002;16 :161-162

III Diagnostic

Le diagnostic de la photoallergie est plus complexe car la réaction ne nécessite pas des doses élevées de radiations : ainsi le patient n'a pas l'impression de s'être exposé au soleil ou alors la réaction apparaît alors que ce n'est pas la saison estivale. D'autre part, les lésions ne se limitent pas aux zones exposées, ainsi le diagnostic différentiel se complique car les zones exposées aux UV ne sont pas forcément exposées à l'allergène et inversement.

Les lésions cutanées souvent variables et anecdotiques rendent le diagnostic difficile. D'autant plus que le patient peut être vu à distance et parfois même guéri de toute lésion. Il est important d'étudier de façon approfondie les lésions cutanées, de prendre des photographies qui faciliteront le bilan photobiologique.

L'interrogatoire (anamnèse) et l'examen clinique sont souvent très utiles car les examens complémentaires sont limités. Ce sont d'ailleurs les deux points principaux du début du diagnostic.

Même si le médecin est à même d'établir le diagnostic, le pharmacien peut être amené à se retrouver face à une réaction de photosensibilisation, lors d'une demande spontanée de conseils à l'officine par exemple.

III.A Interrogatoire

Principaux éléments à rechercher :

III.A.1 Éléments généraux

- l'âge, le sexe du patient
- des antécédents éventuels personnels ou familiaux
- le phototype du patient

III.A.2 Substances photosensibilisantes

- Médicaments consommés par voie systémique ou voie topique
- Autres substances : cosmétiques, aliments particuliers

III.A.3 Exposition aux radiations

La profession du patient et une éventuelle exposition associée

Une exposition de loisirs

Mise en évidence de la relation entre l'exposition et le déclenchement

Exposition derrière du verre (vitre de voiture par exemple) → UV A

Evocation d'un changement dans l'exposition (vacances)

Attention aux radiations réfléchies (exposition indirecte) ou diffusées à travers les nuages : le patient n'a pas toujours l'impression de s'être exposé.

III.A.4 Chronologie

- Délai d'apparition des lésions après l'exposition
- Délai de disparition des lésions
- Evolution dans l'année (acquisition d'une tolérance partielle, totale)
- Durée d'évolution
- Evolution au fil des années (stabilité, aggravation, amélioration)

On recherchera également les traitements éventuels, mais aussi les moyens de prévention utilisés possiblement (filtres solaires etc...).

III.B Aspect des lésions : tableau clinique

- Topographie, localisation (respect du visage, plis, zones exposées, zones rétro-auriculaires, sous narinaires, sous orbitaires, sous mentonnières). On voit bien que l'analyse des lésions au niveau du visage est révélatrice car caractérise les lésions photoexposées.

Si les lésions touchent les zones exposées : diagnostic en faveur d'une phototoxicité.

Si les lésions débordent sur des zones non exposées : diagnostic en faveur d'une photoallergie.

- Symptômes associés : prurit, brûlures, cicatrices résiduelles

- Autres symptômes liés à la chaleur (effet calorique) : aggravation du prurit etc.

Des lésions monomorphes font pencher le diagnostic vers une phototoxicité, notamment si la lésion a l'aspect d'un coup de soleil aggravé.

Des lésions polymorphes (bulles, vésicules, lichen, urticaire, pigmentations, eczéma) font plutôt penser à une photoallergie.

III.C Diagnostic différentiel

Les photosensibilisations exogènes sont à distinguer de :

→ La lucite estivale bénigne

Elle touche surtout les femmes de 25 à 30 ans. Les lésions apparaissent généralement l'été après une exposition intense, dans un délai de 12 heures. Elles sont papulo-vésiculeuses, touchent surtout le décolleté et les zones découvertes l'été et elles s'accompagnent d'un prurit intense. Il y a régression des symptômes au cours de la saison, récurrence tous les ans puis extinction.

→ La lucite polymorphe

Elle est particulièrement difficile à différencier de la photoallergie. Elle touche les deux sexes avec des lésions papulo-vésiculeuses prurigineuses qui peuvent apparaître dès le printemps, 24 à 48 heures après une faible exposition. Elle touche surtout le visage et persiste toute la saison, elle récidive chaque année.

→ Le prurigo actinique

Il touche surtout les enfants, plutôt de sexe féminin. Il apparaît toute l'année mais surtout l'été, 24 à 48h après une exposition moyenne. Il touche les zones exposées, les lèvres puis les zones couvertes. Il régresse à la puberté.

→ La dermatite actinique chronique

Elle a déjà été décrite précédemment, c'est la persistance d'une photosensibilité suite à une photoallergie.

→ L'urticaire solaire

Elle touche surtout les femmes de 20 à 50 ans, nécessite une faible exposition l'été voire lors des autres saisons. L'urticaire prurigineuse apparaît quelques minutes après l'exposition. Elle s'améliore petit à petit mais peut récidiver chaque année.

D'autres pathologies particulières sont à citer, elles touchent surtout les enfants et les adolescents. Il y a par exemple l'hydroa vacciniiforme (vésicules au niveau du visage, surtout l'été) et l'éruption printanière juvénile qui touche les oreilles. [44]

Enfin, les lésions peuvent aussi se confondre avec des pathologies non photo-provoquées comme :

→ L'eczéma de contact, en particulier au niveau du visage, il touchera également les zones non exposées telles que les paupières, les plis et rides.

→ Les dermites infectieuses du visage (érysipèle, staphylococcies) qui apparaîtront dans un contexte infectieux.

→ Les dermatoses aéroportées : particulièrement difficiles à différencier. Elles toucheront aussi les zones non exposées (sous le menton, les oreilles, les narines), cela oriente vers une origine aéroportée (gaz, produits volatils, vapeurs, poussières). Il conviendra d'effectuer un test cutané pour identifier la substance aéroportée. [31]

III.D Le bilan photobiologique

La confirmation du diagnostic peut être réalisée par un bilan photobiologique. Toutefois, il faut noter que celui-ci n'est proposé qu'en deuxième intention et que l'interrogatoire permet généralement d'orienter le diagnostic et le traitement si le patient est vu dans un épisode aigu. Quand il consulte à distance de celui-ci, alors l'exploration photobiologique prend tout son sens. [46]

L'exploration photobiologique peut être réalisée :

→ en « urgence » (le photosensibilisant est encore utilisé) pour préciser la sensibilité anormale à la lumière : abaissement de la Dose Erythémateuse Minimale (DEM). Il faut refaire le test après l'arrêt du médicament photosensibilisant pour confirmer le diagnostic.

→ à distance de l'épisode aigu, pour éviter une réaction syndromique. On effectue alors des tests avec les médicaments suspectés afin d'identifier le responsable et la longueur d'onde associée.

III.D.1 Le matériel

L'exploration a généralement lieu dans des centres de photobiologie qui disposent du matériel adapté. Celui-ci repose sur un simulateur solaire (souvent, c'est le Dermollum-Müller). Il comprend généralement une source lumineuse qui reproduit la radiation solaire naturelle assez fidèlement. Pour cela, on utilise souvent une lampe à vapeur de xénon et une lampe à UV A. On adjoint des filtres pour reproduire au mieux le spectre solaire. On peut aussi utiliser des monochromateurs pour une étude sélective dans le spectre.

Les dosimètres permettent une bonne reproductibilité, ils permettent de mesurer la dose reçue en millijoules/cm². C'est en fait l'énergie du rayonnement en milliwatts/cm² multipliée par la durée d'exposition en secondes.

Le sensitomètre permet de délivrer des doses progressives (adaptation arithmétique ou géométrique par une ouverture d'orifice progressive).

III.D.2 Les différentes étapes

Il y a plusieurs étapes successives.

III.D.2.a Le calcul des DEM

C'est le test de Saidman. C'est la dose minimale permettant d'induire un érythème visible sur toute la surface irradiée.

On évalue la DEM polychromatique ou DEMB après irradiation au simulateur solaire : l'effet érythémal est surtout lié aux UV B.

On peut aussi évaluer la DEMA après irradiation par une lampe UV A.

La lecture a lieu 24 heures après l'irradiation du haut du dos, des fesses ou de la face antérieure du bras. Toutefois, une lecture a lieu quelques minutes après l'exposition pour déceler les réactions précoces, notamment les urticaires solaires.

Si les DEM sont diminuées alors le diagnostic de photosensibilisation exogène est établi avec un patient qui absorbe toujours le photosensibilisant (médicament non arrêté par exemple) ou

après arrêt récent. La DEM est aussi abaissée en cas de photoallergie persistante après arrêt du photosensibilisant. Une DEM effondrée signe une dermatite actinique chronique.

Les normes de DEM varient en fonction des centres de photobiologie et du matériel utilisé.

Il faut noter que les DEM varient aussi en fonction du phototype de l'individu.



[FIGURE 26] *Détermination de la DEM, Lim H, Photodermatology, An Issue of Dermatologic Clinics, EM, 2014*

III.D.2.b Reproduction expérimentale des lésions avec la lumière seule

Il s'agit du « phototest ». Il peut y avoir une irradiation unique en UV A : c'est le phototest simple. La lecture a lieu 24 heures après : c'est négatif si pigmentation et positif si érythème.

On effectue aussi des irradiations répétitives : c'est le phototest itératif.

On irradie sur 3 jours consécutifs (pour éviter les effets phototoxiques aigus) une dose définie sur une zone définie (par sa taille, minimum 25 cm², et par sa localisation à savoir zones atteintes précédemment ou zones couvertes). On observe 24 heures après chaque irradiation (soit J2 J3 J4) puis J6 ou J8 voire plus tard, tout dépend des protocoles (certaines lectures ont lieu un quart d'heure après, 72 heures après et 15 à 20 jours après).

Le test est négatif s'il y a réaction phototoxique : érythème et oedème qui disparaissent progressivement en quelques jours, avec desquamation et pigmentation possible. Il est positif si l'on reproduit les lésions observées chez le patient.

III.D.2.c Reproduction lésionnelle avec la lumière et en présence du photosensibilisant

Le but est de reproduire les lésions de la photosensibilisation exogène, la substance est suspectée grâce à l'interrogatoire.

→ Les photopatch-tests ou photo-épidermotests

On teste les photosensibilisants suspectés ainsi qu'une liste de substances établie par la Société Française de Photodermatologie. Les protocoles sont différents selon les centres de photobiologie mais un certain consensus se dégage.

Photoallergènes
Antiseptiques
Triclosan
Tétrachlorosalicylanide
Tribromosalicylanide
Hexachlorophène
Bithionol
Fentichor
Cosmétiques
Fragrance mix I
Musk ambrette
6-méthyl coumarine
Végétaux
Acide usnique
Oak moss absolute
Lactone mix
Frullania dilatata
Médicaments
Prométhazine
Chlorpromazine
Sulfanilamide
Quinidine
Kétoprofène
Filtres solaires UVB
PABA
2-ethylhexyl-4diméthyl-aminobenzoate (Escalol 507)
2-ethylhexylparaméthoxycinnamate (Parsol MCX)
Isoamyl paraméthoxycinnamate
4-méthylbenzylidène camphre (Eusolex 6300)
Octylsalicylate
Octyltriazone
Filtres solaires UVA
Butylméthoxydibenzoylémthane (Parsol 1789)
Filtres solaires large spectre
Benzophénone-3 (oxybenzone) (Eusolex 4360)
2-hydroxy-méthoxyméthylbenzophénone (mexénone)
Benzophénone-4
2-phényl-5-benzimidazole sulfonique acide
Octocrylène
Drométrizole trisiloxilane

[FIGURE 27] Batterie standard de phototests de la SFD Avenel-Audran M, Photopatch-tests, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, EM 2009 ; 136, 626-629

On effectue trois batteries de tests : un témoin non irradié, une série irradiée en UV A et une autre en polychromatique ou UV B. On effectue le test sur la peau non lésée et non bronzée du dos. On applique les produits purs ou dilués, véhiculés par alcool ou vaseline, et grâce à des Finn Chambers. Ils sont laissés en place 24h s'ils sont irradiés et 48h si non irradiés. L'irradiation a lieu 24h après application des patchs. La lecture a lieu 48h après ou alors après 20 min, 24h, 48h, 72h et après 1 semaine.

Les réactions sont quantifiées :

+ : érythème et papules plates ou infiltrations

++ : érythème et papulo-vésicules

+++ : érythème, papules, vésicules voire ++++ : bulles

Le test est positif à partir d'un + [47]

Interprétation :

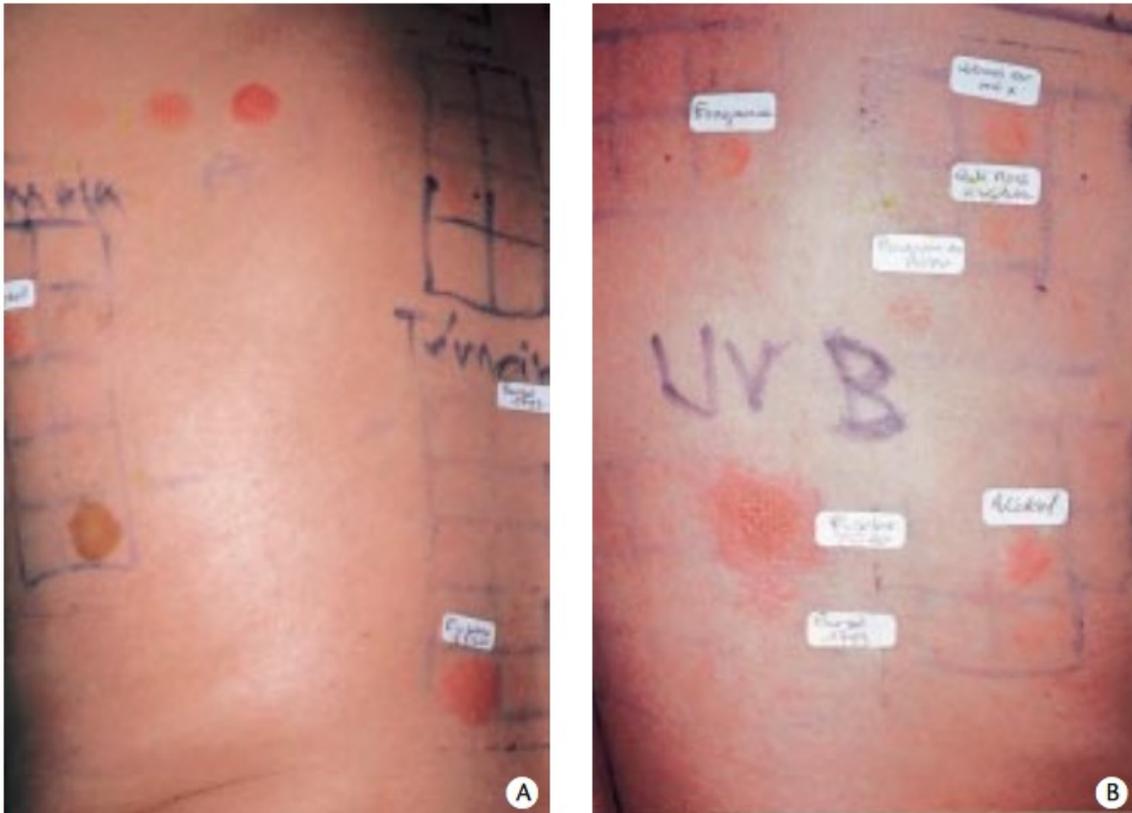
Si le témoin non irradié est négatif et les batteries exposées sont positives : il y a photoallergie en UV A ou UV B selon irradiation.

Si tous les tests sont positifs y compris le témoin : on parle d'allergie de contact, l'irradiation n'est pas nécessaire pour créer la réaction.

A noter que si le témoin est positif et le test irradié nettement plus positif, on parle d'allergie de contact avec photo-aggravation. [48]

On différencie la phototoxicité et la photoallergie par leurs symptômes : érythème d'apparition rapide pour la première (24h) et maximal dès le début, tandis que la photoallergie se manifeste par une apparition progressive d'un eczéma (évolution crescendo sur 4 jours, l'inverse pour la phototoxicité). A noter que la biopsie de la lésion permet aussi de différencier ces deux réactions.

Les photopatch-tests sont surtout fiables pour les photoallergies de contact, ils le sont moins pour les photosensibilisation d'origine exogène et systémique car le médicament n'est pas toujours responsable lui-même de la réaction et c'est parfois le métabolite qui est la cause. Il y a alors beaucoup de faux négatifs. D'autres tests sont ainsi réalisés parfois pour mettre celui-ci en évidence notamment les phototests systémiques.



[FIGURE 28] *Exemples de phototests*, Thomas P, Bonneville A, Evaluation des filtres et écrans solaires, EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2001:1-7 [Article 50-200-A-10] en (A) eczéma de contact à l'Eusolex 8020 // en (B) : photoallergie au Parsol1789 et photoaggravation en UV B à l'Eusolex 8020

III.D.2.d Photoépidermotests scarifiés

C'est le même principe que les photo-épidermotests sauf qu'une entaille est réalisée avec une aiguille dans l'épiderme diagonalement au niveau des sites de test, sans effusion de sang : c'est notamment utile pour les substances à faible passage trans-cutané.

III.D.2.e Photo-intradermoréaction

On effectue cinq intradermoréactions de solution diluée de produit à tester, un quart d'heure après, deux des sites sont irradiés, l'un en UV A et l'autre en UV B à des doses définies. Les témoins sont : un site non irradié, les deux autres sont des intradermoréactions au sérum physiologique irradiées en UV A et UV B.

III.D.2.f Photo-prick tests

Ce sont des prick-tests classiques effectués à travers une goutte du produit à tester dilué dans l'eau et irradiés immédiatement. Les contrôles sont un site non irradié et l'autre avec le véhicule de dilution irradié. Ce test a l'avantage d'être simple à réaliser.

III.D.2.g *Phototests systémiques*

Ce sont les tests photobiologiques réalisés après administration du photosensibilisant par voie orale ou parentérale habituelle. Un résultat positif signe l'imputabilité. On irradie la peau du dos avec des doses définies d'UV A et/ou d'UV B et la lecture a lieu immédiatement puis 30 min, 1h, 4h, 24h, 48h et 1 semaine après. De la même façon on différencie les phototoxicités des photoallergies par la clinique et parfois même l'étude histologique. L'administration du photosensibilisant peut être unique, à des doses supérieures à la dose thérapeutique. Les tests sont alors répétés après des laps de temps définis. L'administration peut aussi être prolongée, on teste alors une seule irradiation déclenchante, supposant la peau « imprégnée » du photosensibilisant.

Ce test est assez long à réaliser et nécessite que le patient ne s'administre qu'un seul principe actif, ce qui rend son exécution très rare.

	DEM	Phototests itératifs	Photopatchtests	Patchtests
Eczéma de contact	normale	sans anomalie	positif	positif
Photoallergie de contact	normale	sans anomalie	positif	négatifs
Photoallergie systémique	normale ou faussement diminuée	positif si allergène présent	positifs ou négatifs	négatifs
Phototoxicité de contact	normale	sans anomalie	faussement positif (lr)	négatifs
Phototoxicité systémique	normale ou faussement diminuée	réaction plus intense si allergène présent	faussement positif (lr) ou négatifs	négatifs
Lucite estivale bénigne	normale	négatif	négatifs	négatifs
Lucite polymorphe	normale	positif	négatifs	négatifs
Hydroa vacciniforme	DEM normale ou basse en UVA	positif en UVA	négatifs	négatifs
Urticaire solaire	normale	immédiatement positif	négatifs	négatifs
Dermatite actinique chronique	abaissée	positif	positifs le plus souvent	positifs le plus souvent
Lupus	normale	Érythème persistant et positivité tardive à jours	négatifs	négatifs
Prurigo actinique	normale	parfois positif	négatifs	négatifs

[FIGURE 29] *Résultat du bilan photobiologique en fonction de la photodermatose* Bourrain JL, Phototoxicité, photoallergie : diagnostic et prise en charge, *Progrès en dermatologie*, Grenoble : John Libbey Eurotext, 2005, 135-149

III.E Bilan biologique ou métabolique

Il est réalisé en fonction du bilan clinique et permet d'écarter une photosensibilisation d'origine endogène (porphyrie). Les examens courants sont la numération de la formule sanguine, la vitesse de sédimentation, électrophorèse des protéines, la recherche d'anticorps..

Intéressons nous maintenant aux principales substances impliquées dans les réactions de photosensibilisation.

IV Médicaments et substances incriminés

En général, les médicaments systémiques jouent plutôt un rôle dans les réactions de phototoxicité tandis que les médicaments à usage topique et les cosmétiques interviennent plutôt dans les réactions de photoallergie. [34]

Nous allons commencer par nous intéresser aux substances photosensibilisantes de contact avant d'étudier les photosensibilisants systémiques. La liste étudiée ici s'appuie sur la liste originale des photosensibilisants établie par la Société Française de Dermatologie en juin 2011. (voir Annexe 1)

Nous nous attarderons sur les principaux photosensibilisants connus.

IV.A Photosensibilisants de contact

IV.A.1 Antiseptiques topiques

Parmi les antiseptiques topiques, on peut citer en particulier les salicylanilides présents dans les savons, à l'origine de réactions photoallergiques (plus de 10000 cas). Certains ont même été retirés du marché des produits cosmétiques (le tétrachlorosalicylanilide et le tribromosalicylanilide qui sont les plus photosensibilisants). Le mécanisme de photoallergie des salicylanilides est le premier étudié c'est à dire la formation d'un photoproduit comprenant un haptène après irradiation UV, puis conjugaison à une protéine pour former un antigène complet.

D'autres produits anti-bactériens sont également impliqués dans des réactions de photoallergie : le trichlorocarban qui est peu photosensibilisant, tout comme le triclosan. Le bithionol, lui, est moyennement photosensibilisant (on le retrouve dans des produits vétérinaires). La chlorhexidine est exceptionnellement impliquée, elle reste très utilisée en France. [49] [50]

Le clioquinol, antiseptique utilisé en dermatologie ou cosmétologie, est également à

l'origine de photosensibilisation prolongée. [51]

L'hexachlorophène, utilisé dans la fabrication de cosmétiques, est responsable de réactions photoallergiques aiguës et de photosensibilisations rémanentes. La photosensibilisation peut être croisée avec certains salicylanilides. [52]

IV.A.2 Fongicides

Le mancozèbe utilisé dans des spécialités phytopharmaceutiques est à l'origine de photoallergies, tout comme le Daconil®. On retrouve particulièrement des données au cours d'expositions professionnelles.

Le fentichlor est à l'origine de photo-dermatites de contact. On a recensé notamment trois cas après l'utilisation d'une crème pour les cheveux contenant le fongicide, et un cas après une exposition dans une usine. Le patient avait lavé la zone après contact mais une réaction d'eczéma est apparue trois jours après. [53]

IV.A.3 Végétaux

Les furocoumarines sont bien connues pour être à l'origine de phototoxicité : elles sont la principale cause des photophytophotosensibilisations, notamment par la présence de psoralènes.

De nombreuses plantes contiennent des furocoumarines :

- Le céleri, panais, persil, fenouil, angélique, aneth, anis, carotte, coriandre de la famille des Ombellifères (Apiacées),
- La bergamote, le citron, la fraxinelle, la rue fétide, de la famille des Rutacées,
- La figue de la famille des Moracées,
- Le psoralier de la famille des Fabacées.

C'est surtout le céleri qui est rapporté comme étant photosensibilisant, notamment dans le domaine professionnel : ainsi maraîchers, jardiniers, épiciers, ramasseurs, fleuristes et fermiers sont exposés. [49]

Le mécanisme de la phototoxicité est une réaction non photodynamique donc indépendante de l'oxygène qui cible l'ADN notamment.

A noter que certaines Apiacées peuvent être à l'origine de dermatite des baigneurs (exposition au soleil après baignade) : c'est le cas de l'Ammi élevé ou de l'Angélique.



[FIGURE 30] *Phytophotodermatose chez un enfant ayant taillé des branches de figuier pour se faire un arc*, Peyron J.L, Milpied B, Léauté-Labrèze C, Photosensibilisations exogènes chez l'enfant, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007 ; 134 : 50-52

Ce sont surtout les plantes contenant des lactones sesquiterpéniques qui sont les plus photosensibilisantes, notamment la Frullania et les Composées.

Parmi les Astéracées (ou Composées), l'artichaut, la laitue commune, l'endive ou la chicorée sauvage sont des plantes légumières à l'origine d'eczéma de contact retardé suite à une exposition solaire : on retrouve ces symptômes chez des ouvriers agricoles ou vendeurs en particulier. Le mécanisme menant les lactones sesquiterpéniques à devenir des antigènes n'est pas élucidé.

La grande Aunée, les chrysanthèmes, le dahlia sont des plantes ornementales photosensibilisantes : les réactions sont surtout rapportées chez des fleuristes ou horticulteurs. L'arnica, la camomille romaine, le tournesol contiennent aussi des lactones sesquiterpéniques pouvant être photoallergisantes. Ce sont des Astéracées pouvant être utilisées dans des produits de phytothérapie, ou dans des cosmétiques.

Certaines réactions peuvent être dues aux pollens aéroportés, et certaines plantes peuvent provoquer une réactivité croisée chez des personnes préalablement sensibilisées aux lactones sesquiterpéniques.

Les lichens (résultat de l'association d'une algue et d'un champignon) peuvent produire des acides photoallergisants. Le contact peut avoir lieu dans les forêts mais aussi après l'application de produits cosmétiques qui contiennent ces substances. [54]

IV.A.4 Cosmétiques

Le musk ambrette est un produit synthétique utilisé comme parfum et fixateur de parfum. On l'utilise dans de nombreux produits d'hygiène (notamment les après-rasages) et en parfumerie, dans des cosmétiques, des détergents et même certains aliments (il donne un goût de mûre). Il est responsable de photoallergie pouvant être rémanente, impliquant souvent les UV A. [55]

Le baume du Pérou est un mélange complexe qui contient des dérivés cinnamiques et de l'eugénol, c'est une substance très fréquente de notre environnement. On le retrouve dans l'alimentation, dans des produits pharmaceutiques (Balsofumine®), dans des produits cosmétiques, des parfums et des produits industriels (verniss...). On dénombre quelques réactions phototoxiques avec cette substance, mais aussi des réactions photoallergiques. [56]

IV.A.5 Filtres solaires

De plus en plus utilisés, notamment dans des produits cosmétiques classiques (afin d'éviter le vieillissement prématuré), ils peuvent être à l'origine de réactions surtout photoallergiques.

Une étude menée sur 370 patients a montré que 57 d'entre eux avaient une réaction photoallergique avec des filtres solaires, 72 avaient un eczéma photodistribué et 13 patients avaient une éruption polymorphe. Le principal photoallergique est l'oxybenzone, c'est un benzophénone. Les benzophénones sont beaucoup moins utilisés maintenant, ils sont reconnus photoallergisants (oxybenzone, mexenone, sulisobenzone). [57]

Le deuxième plus grand photosensibilisant est le dibenzoylméthane.

Les dérivés du camphre, les cinnamates, le PABA (acide para-aminobenzoïque), l'ocyltriazone et l'octocrylène sont également photosensibilisants. On a d'ailleurs constaté une réaction croisée entre l'octocrylène et le kétoprofène (anti-inflammatoire). [58]

IV.A.6 Médicaments topiques

IV.A.6.a Les phénothiazines

Ce sont les médicaments à usage topique qui ont le plus fort pouvoir sensibilisant, ils sont encore souvent utilisés en médecine vétérinaire, en agriculture (insecticide) et dans des

pommades (Prométhazine, Phénergan®, antidémangeaison, chlorproéthazine Neuriplege®, dé-contracturant). On relate des cas de phototoxicité mais plus souvent de photoallergie, pouvant prendre la forme d'un lupus érythémateux discoïde, ces cas sont liés aux UV A.

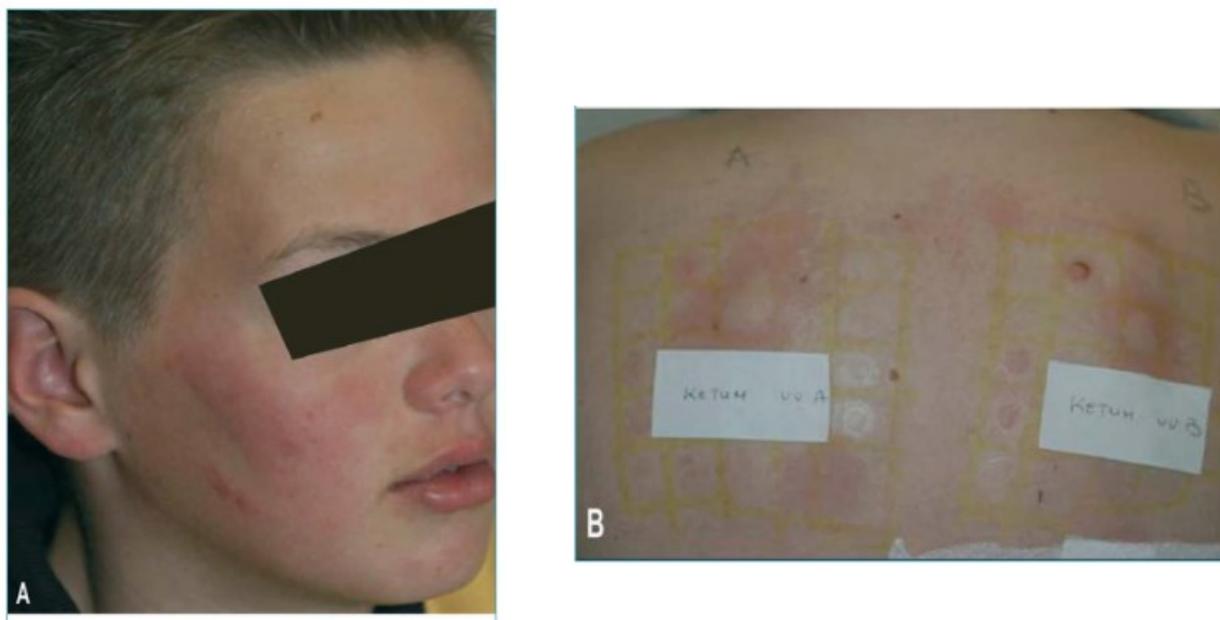
L'isothipendyl (Apaisyl®) peut être responsable de photosensibilité (photoallergie de contact, lésion eczémateuse). Le photopatch test s'est révélé positif. [59]

IV.A.6.b Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Surtout les oxicams, et notamment le piroxicam, ils peuvent engendrer des photoallergies, avec un aspect dishydrosique caractéristique et liées aux UV A. Mais aussi des éruptions érythémato-vésiculeuses prurigineuses. C'est le photométabolite sensibilisant qui provoque la réaction : l'acide thiosalicylique. L'allergie est croisée avec le thiomersal, utilisé comme conservateur et antiseptique. [60]

Le gel de kétoprofène, dérivé de l'acide propionique, est aujourd'hui l'un des principaux photoallergènes de contact. On constate souvent un eczéma vésiculeux, étendu, prolongé, sur les zones photo-exposées. La structure moléculaire photosensibilisante est la benzophénone (retrouvée aussi sur les autres AINS arylcarboxyliques, mais aussi sur le filtre solaire oxybenzone et le fénofibrate).

Des réactions de photoallergies sont également rapportées avec le diclofénac. [61] [62] [63]



[FIGURE 31] *Photosensibilisation au kétoprofène topique utilisé pour une entorse, Réaction immédiate après irradiation au test de contact, Peyron J.L, Milpied B, Léauté-Labrèze C, Photosensibilisations exogènes chez l'enfant, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2007 ; 134 : 50-52*

IV.A.6.c Les anti-acnéiques

Le peroxyde de benzoyle provoque des réactions phototoxiques, il est à éviter à la saison estivale. On observe un érythème à des doses d'énergie lumineuse inférieures à la DEM après exposition aux UV B. [64]

La trétinoïne et l'isotrétinoïne augmentent la sensibilité au soleil par diminution de l'épaisseur de la couche épidermique. La trétinoïne est photosensibilisante dans le spectre UV B.

IV.A.6.d Les psoralènes

(seront développés dans la partie suivante)

IV.A.6.e Aciclovir

Il a été responsable d'une photoallergie de contact, les photoépidermotests étaient positifs chez une femme qui a développé une chéilite vésiculo-oedémateuse alors qu'elle utilisait un baume photoprotecteur. [65]

IV.A.6.f Antihistaminiques

Des cas de photoallergie à la diphenhydramine ont été rapportés. Les photopatches étaient positifs, et les longueurs d'onde impliquées correspondaient aux UV B. [66]

IV.A.6.g Autres

Des réactions phototoxiques aux goudrons et fumées de bitume ont été rapportées, ce sont des dermatoses professionnelles : le phénanthrène, l'anthracène, le benzo(a)pyrène et l'acridine ont été impliqués chez des professionnels (couvreurs, chantier naval, ouvriers de l'asphaltage, goudronnage...). [49]

IV.B Photosensibilisants systémiques

Nous nous intéresserons uniquement aux médicaments et aux substances assimilées aux médicaments (phytothérapie par exemple).

IV.B.1 Dermatologie

IV.B.1.a Psoralènes

On les utilise en thérapeutique, c'est la psoralène-PUVA thérapie, impliquant une exposition aux UV A après administration de psoralène qui photosensibilise la peau. La PUVA-thérapie est indiquée dans des pathologies dermatologiques comme le psoriasis, des troubles de la pigmentation etc.

Ici, l'effet recherché est donc lié au caractère photosensibilisant de la molécule. La phototoxicité apparaît quand les doses d'UV reçues sont trop élevées par rapport au phototype du patient. Les psoralènes contiennent une structure furocoumarine, à l'origine de la phototoxicité.

Les réactions sont décrites avec la 5 méthoxy-psoralène ou bergaptène (5 MOP, Psoraderm®) et le 8 méthoxy-psoralène (8 MOP) (Méladinine®).

Le processus est une réaction non oxygène dépendante, les psoralènes font des liaisons avec des bases de l'ADN entraînant le phénomène d'apoptose de la cellule. Les lésions sont de type érythémateuses voire bulleuses, avec une hyper-pigmentation réactionnelle possible.

Des cas de photoallergies ont été décrits mais ils sont rares. [67]

IV.B.1.b Anti-acnéiques

Des cas de phototoxicité et de photoallergie ont été décrits avec l'isotrétinoïne par voie orale. [68]

IV.B.2 Antibiotiques

Les principaux antibiotiques impliqués appartiennent aux cyclines, aux quinolones ou aux sulfamides.

IV.B.2.a Cyclines

C'est un mécanisme phototoxique, oxygène dépendant, lié aux UV A principalement mais aussi aux UV B. La doxycycline semble être la plus photosensibilisante, tandis que la lymécycline et la minocycline le seraient moins. Les aspects cliniques sont variables : éruption lupus-like, porphyrie-like, rash maculeux, photo-onycholyse, mais souvent un érythème phototoxique. L'oxygène singulet semble jouer un rôle important. La réaction est dose dépendante avec des photosensibilisations très fréquentes à 200 mg/jour. Les auteurs ne préconisent pas forcément l'arrêt du traitement lors des périodes estivales, mais simplement une diminution de posologie. [69]

Les traitements sont généralement arrêtés par les patients eux mêmes pendant l'été au vu d'une amélioration des symptômes, d'où le faible nombre de notifications de pharmacovigilance. Un des signes typiques de la phototoxicité induite par la doxycycline serait le signe du cœur (Heart Sign) qui toucherait la partie dorsale de la main, correspondant à un rash cutané. [70]



[FIGURE 32] *Phototoxicité sous doxycycline*, Snejina G, Antimicrobial Photosensitive Reactions, Archives Internal Medicine, 1998 ; 158 : 1993-2000

IV.B.2.b Quinolones et fluoroquinolones

Ils peuvent induire des réactions de photosensibilisation intenses, de mécanisme plutôt phototoxique. Cependant, ils peuvent se comporter comme des haptènes.

Le mécanisme n'est pas entièrement élucidé, mais semble faire intervenir l'oxygène singulet et les espèces réactives de l'oxygène. Les longueurs d'onde impliquées correspondent aux UV A. Le potentiel photosensibilisant est différent selon la molécule, ainsi du plus photosensibilisant à celui qui l'est le moins on retrouve : la fluroxacinine, la loméfloxacinine ou la péfloxacinine, puis la ciprofloxacine (Ciflox®), l'énoxacinine (Enoxor®) ou la norfloxacine (Noroxine®) ou encore l'ofloxacine (Oflocet®). Les plus photosensibilisants restent l'acide nalidixique, la clinafloxacine, et la sparfloxacine. Cette dernière peut entraîner des réactions avec des brûlures du deuxième voire troisième degré avec des séquelles.

Au niveau clinique, on a une éruption oedémateuse et inflammatoire touchant principalement la face dorsale des mains surtout chez les femmes, avec histologiquement un oedème inflammatoire (polynucléaires neutrophiles). Quelques photo-onycholyses ont été décrites. [71]

IV.B.2.c Sulfamides

Ils entraînent des réactions photoallergiques liées à une exposition aux UV B. Cela concerne les sulfamides antibactériens, les hypoglycémisants et les diurétiques. Des études ont été menées chez les souris mais des cas ont aussi été répertoriés chez l'Homme. Les sulfonurées des différentes générations peuvent être impliquées : glibenclamide, glipizide, tolbutamide, bumétanide, furosémide, hydrochlorothiazide, sulfaméthoxazole parmi les plus connus. [72] [73]

IV.B.3 Antifongiques

Le voriconazole est phototoxique, tout comme la griséofulvine et le kétoconazole. L'itraconazole l'est également. Une étude menée sur 430 enfants a montré une incidence de 20% des réactions phototoxiques. [74]

La terbinafine peut entraîner une urticaire après exposition solaire, notamment aux UV B. [75]

IV.B.4 Antipaludéens

Quinine, hydroxychloroquine, chloroquine sont à l'origine d'évènements phototoxiques. Le mécanisme est encore peu élucidé.

Un cas de phototoxicité a même été découvert avec l'association atovaquone proguanil. (Malarone®) [76]

IV.B.5 Anti-acides

Des cas de photosensibilisation ont été rapportés avec certains IPP. Un cas a notamment été décrit chez une femme qui développait des lésions érythémato-squameuses à chaque fois qu'un IPP était introduit, que ce soit l'oméprazole, l'esoméprazole ou le rabéprazole (Pariet®). [77]

L'esoméprazole a induit des réactions photoallergiques : des lésions érythémateuses sur le visage et les bras, correspondant à une dermatite photoallergique. [78]

L'oméprazole (Mopral®), le pantoprazole (Inipomp®) et l'esoméprazole (Inexium®) ont aussi provoqué des réactions phototoxiques in vitro, de type photo-hémolyse. [79]

La ranitidine (Raniplex®) semble aussi induire des photoallergies impliquant les UV B. [80]

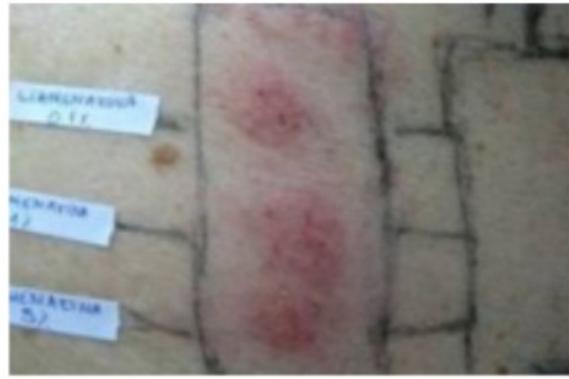
IV.B.6 Psychotropes, anxiolytiques, antidépresseurs

IV.B.6.a Phénothiazines

Les phénothiazines principalement utilisées en psychiatrie sont photosensibilisantes.

Le recul acquis depuis leur utilisation a permis de le montrer. Des études menées in vitro ont décrit des phénomènes phototoxiques par des photoproduits créés après irradiation aux UVA : en particulier la perphénazine qui a perdu son chlore ou encore le dérivé N-oxyde de la thioridazine. [81]

Toutefois des réactions photoallergiques ont aussi été décrites avec des résultats aux photopatchtests positifs : par exemple avec la cyamémazine (Tercian*), les réactions sont typiquement un érythème de la face, du haut de la poitrine, du dos de la main et des avant-bras. La chlorpromazine (Largactil*) a induit des pigmentations bleutées des parties découvertes chez certains patients. [82]



[FIGURE 33] *Erythème photoallergique sous cyamémazine et résultats de photopatch-tests*, Fernandes I.C, Vilaca S, Lobo I, Sanches M, Costa V, Selores M, Photoallergic reaction to cyamemazine, 2013 ; 19 : 15

IV.B.6.b Antidépresseurs

Des cas de photosensibilisation ont été rapportés avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, en particulier la paroxétine (Deroxat®), la fluvoxamine (Floxyfral®) et la fluoxétine (Prozac®). Les réactions communes à la classe de molécule font penser à de possibles réactions croisées : le métabolisme de méthylation pourrait être à l'origine de ce croisement. [83]

Au niveau des antidépresseurs tricycliques, la clomipramine (Anafranil®) semble être à l'origine de phototoxicité : les photoproduits ont été identifiés et impliqueraient l'oxygène singulet et des radicaux libres. [84]

L'apparition d'une pigmentation bleu-argentée sur des zones photo-exposées a également été rapportée avec l'imipramine (Tofranil®). [30]

IV.B.6.c Anxiolytiques

Des photoallergies ont été recensées avec le clorazépatate (Tranxène®), le clobazam (Urbanyl®) ou encore le diazepam (Valium®). [31]

Des cas ont aussi été décrits avec l'alprazolam (Xanax®) notamment un cas d'érythème prurigineux sur des zones photo-exposées, avec infiltrat périvasculaire de monocytes dans le derme. Le photo-patchtest s'est révélé négatif, mais des tests de provocation de 17 jours avec irradiation en UV A ont montré un résultat positif. [85]

IV.B.7 Anticancéreux

Les antimétabolites sont responsables de réactions phototoxiques précoces. Hydroxyurée, vinblastine, doxorubicine, fluorouracile, procarbazine, dacarbazine, mitomycine peuvent entraîner des réactions phototoxiques type coup de soleil aggravé, nécessitant l'arrêt du médicament. Actinomycine D, bléomycine peuvent aussi être impliqués. La mercaptopurine peut être à l'origine de photo-onycholyse après deux semaines de traitement. Le méthotrexate s'il est administré un à trois jours après un érythème solaire peut le réactiver, de façon plus grave et le faire persister quelques semaines, tout comme le fluorouracile. D'où l'importance de prévenir toute exposition solaire les trois jours avant administration du produit.

Le docétaxel peut induire également une photosensibilisation rémanente, par mécanisme phototoxique. C'est une éruption cutanée dans des zones préalablement exposées aux UV.[86] Le flutamide (Eulexine®) et un anti-androgène non stéroïdien indiqué dans le cancer de la prostate : il peut engendrer des eczémas type photoallergiques ou alors des pseudo-porphyrines de mécanisme phototoxique.

Des doses cumulatives d'imatinib (Glivec®) peuvent être à l'origine de photosensibilité jusqu'à vingt mois après l'induction du traitement. A noter que le vémurafénib (Zelboraf®) peut entraîner des accidents phototoxiques très sévères, impliquant l'UV A, le mécanisme ferait intervenir la vitamine PP et les porphyrines. [87]

IV.B.8 Antiépileptiques

La carbamazépine peut induire des réactions de photosensibilisation avec positivité des photo-patchtests dans l'UVA et l'UVB. Le mécanisme est photoallergique ou alors ce sont des allergies photo-aggravées. Le phénobarbital et la lamotrigine semblent aussi être impliqués. [30] [87]

IV.B.9 Hypolipémiants

IV.B.9.a Fibrates

Ils peuvent provoquer des photosensibilisations, de type photoallergique, avec un aspect clinique eczématiforme. Ces réactions sont plutôt rares et peuvent apparaître quelques

semaines après le début du traitement. Cela concerne surtout le fénofibrate (Lipanthyl®), le gemfibrozil (Lipur®), le ciprofibrate (Lipanor®) et le bézafibrate (Befizal®).

Une réaction croisée existerait entre fénofibrate et kétoprofène. [88]

IV.B.9.b Statines

Ce sont des molécules récentes. Les études rapportant des cas de photosensibilisation se multiplient :

- Porphyrie cutanée tardive sous pravastatine (Vasten®)
- Phototoxicité sous fluvastatine (Lescol®) (les photoproduits sont identifiés petit à petit) [89]
- Phototoxicité sous rosuvastatine (Crestor®) [90]
- Urticaire solaire induite par l'atorvastatine (Tahor®) [91]

IV.B.10 Hypoglycémiantes

Cela concerne surtout les sulfamides qui ont déjà été décrits dans la partie consacrée aux antibiotiques.

IV.B.11 Antiarythmiques

IV.B.11.a Amiodarone

La photosensibilisation sous amiodarone est fréquente (de l'ordre de un patient sur deux). C'est une réaction de phototoxicité, impliquant généralement les UV A. On observe des érythèmes et sensations de brûlures avec des expositions habituellement bien tolérées. Il faut noter que les symptômes régressent généralement rapidement et un arrêt du traitement n'est pas indiqué au regard de la longue demi-vie d'élimination du produit, la diminution de la posologie est généralement mise en place.

L'amiodarone peut aussi induire à long terme une pigmentation brun-doré voire bleu-grisé au niveau des zones exposées.

Le métabolite de l'amiodarone (desethylamiodarone) semble être aussi impliqué, on le retrouve à des concentrations dix fois supérieures dans la peau réactive, que chez un sujet à la peau non pigmentée. [92]



[FIGURE 34] *Photoallergie sous amiodarone*, Ferreira Cesrtari T, Bazanella de Oliveira F, Catucci Boza J : Considerations on photoprotection and skin disorders, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, EM, 2012;139:83-91

IV.B.11.b Dérivés de la quinine et de la quinidine

Des réactions photoallergiques ont été étudiées, impliquant les UV A. La liaison à une protéine pour former l'antigène semble indispensable dans ce type de réaction. Au niveau clinique, l'éruption cutanée peut être eczémateuse ou lichenoïde. [93]

IV.B.12 Antihypertenseurs

IV.B.12.a IEC

Le captopril a provoqué d'exceptionnelles éruptions sur les zones exposées avec eczéma, pseudo-lichen, lupus-like, onycholyse : le photopatch test peut être négatif, les phototests itératifs sont positifs dans l'UVA ou l'UVB. [87]

IV.B.12.b Sartans (ARAI)

Un rash prurigineux lié à une photosensibilisation a été décrit avec le valsartan. [94]

IV.B.12.c Inhibiteurs calciques

Cela concerne surtout la nifédipine (Adalate®) et le diltiazem (Tildiem®) de façon exceptionnelle. L'amlodipine aurait déjà aussi été incriminée. Les photoproduits issus de l'exposition au UV A provoqueraient des telangiectasies photodistribuées. [95]

IV.B.12.d Diurétiques

Les sulfamides ont déjà été décrits dans la partie consacrée aux antibiotiques.

IV.B.12.e Antihypertenseurs centraux

La methyldopa et la rilménidine ont été exceptionnellement impliquées dans des réactions de photosensibilisation, notamment la rilménidine qui a induit un érythème de la face, du cou et des mains et avant-bras, mais aussi des sensations de brûlures et des démangeaisons. Le mécanisme semble être phototoxique avec une diminution des DEM. [96]

IV.B.13 AINS

Le piroxicam est à l'origine de photosensibilisations : des métabolites photoactifs ont été identifiés et le mécanisme serait phototoxique au regard du délai d'apparition des lésions. [97]

Il est également à l'origine de photoallergies, se caractérisant par des lésions vésiculeuses au niveau des mains, mais aussi un eczéma type dyshidrosique. Les DEM relatives aux UVA sont abaissées et les photo-patchtests positifs. [98]

Toutefois, tous les oxicams peuvent être impliqués, on parle de réactions croisées. La réaction croisée entre le piroxicam et l'acide thiosalicylique était déjà connue. On pensait la photosensibilisation spécifique à certains oxicams, mais des études utilisant des photopatchtests à tous les oxicams ont montré l'implication de ces derniers (les tests étaient tous positifs). [99]

D'autres AINS sont aussi photosensibilisants : le naproxène est phototoxique, la répartition des lésions sur les zones photo-exposées et la normalisation de la DEM B après arrêt du médicament sont caractéristiques. Des dérivés de l'acide aryl-propionique (kétoprofène, acide tiaprofénique, flurbiprofène et justement le naproxène) ont déjà été incriminés, tout comme le diclofénac dont le photoproduit a une structure proche de celui du

carprofène.

Les AINS sont particulièrement étudiés car largement prescrits. Ainsi, de nombreux chercheurs ont identifié les dérivés photoproduits à l'origine de la réaction phototoxique.[100]

IV.B.14 **Coxib**

Le célécoxib a aussi été impliqué, dans une réaction photoallergique. [101]

IV.B.15 **Autres**

D'autres médicaments ont entraîné des réactions de photosensibilisation. C'est le cas de l'efavirenz (traitement anti-viral), l'azathioprine (Imurel®) qui engendre une réaction phototoxique avec diminution de la DEM A [102], la pyridoxine (vitamine B6) qui a entraîné une réaction photoallergique après administration parentérale avec photo-patchtests positifs et DEM A diminuée [103], et la mésalazine.

Le millepertuis (ou herbe de St Jean, *Hypericum perforatum*) entraîne des réactions phototoxiques : érythème prurigineux sur des zones photoexposées. Les substances photosensibilisantes semblent être l'hypericine, la pseudohypericine, et les naphthodianthrones, qui produisent de l'oxygène singulet et des radicaux libres quand ils sont exposés à la lumière. [104]

Mécanisme habituel	Phototoxicité	Photoallergie
AINS	+	+
Carbamazépine	-	+
Fibrates	-	+
Imipramine et dérivés	+	+
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	-	+
Phénothiazines	+	+
Quinidiniques	+	+
Quinolones	+	
Sulfamidés diurétiques	+	+
Sulfamidés hypoglycémiant	-	+
Sulfamidés antimicrobiens	+	+
Tétracycline	+	-
Thiazides	+	+

[FIGURE 35] *Récapitulatif des photosensibilisants par voie interne* Jacobs M.C, Tennstedt D, Lachapelle J.M, Dermatite allergique de contact, EMC 98-145-A-10

Après avoir étudié de manière non-exhaustive les médicaments et substances pouvant être impliqués dans les réactions de photosensibilisation, nous allons maintenant nous intéresser à la prise en charge et surtout à la prophylaxie.

QUATRIEME PARTIE: Prise en charge et prévention des photosensibilisations

I Prise en charge

La prise en charge ne repose que sur quelques principes généraux.

I.A Eviction solaire

La première mesure à prendre est l'éviction solaire car le but est d'éviter une nouvelle rencontre entre le photosensibilisant et les longueurs d'onde qui l'activent. Nous étudierons les différents moyens de se protéger du soleil dans la partie consacrée à la prévention.

L'arrêt de la substance photosensibilisante est généralement recommandée également, mais une fois absorbée, tout dépendra de la cinétique d'élimination. [30]

A noter que dans les cas de photoallergie, le photosensibilisant doit être exclu systématiquement : le mécanisme de la photoallergie implique une sensibilité du patient qui peut multiplier les épisodes aigus. On craint souvent qu'une accumulation d'épisodes aigus mène à une photosensibilisation rémanente, voire à une DAC (dermatite actinique chronique).

I.B Dermocorticoïdes

La réaction de photosensibilisation implique une inflammation, un traitement par dermocorticoïde semble donc adapté. Pour les réactions phototoxiques, il ne sera efficace que s'il est mis en place de façon précoce et à forte dose. Dans les cas sévères de photosensibilisation, une corticothérapie générale peut être associée à la voie topique.

Enfin, à l'arrêt de l'épisode aigu, il convient de prévenir le patient qu'une pigmentation peut persister notamment dans les cas de phototoxicité. Dans certains cas, il faudra aussi le prévenir qu'une sensibilité peut persister et donc qu'une protection solaire est nécessaire. [44]

II Prévention

On dispose aujourd'hui de divers moyens de protection vis-à-vis du soleil. Si l'on a tendance à penser surtout aux filtres solaires, il existe d'autres moyens, et l'organisme lui-même a ses propres moyens de défense.

II.A La photoprotection naturelle

Différentes barrières sont mises en place par l'organisme pour lutter contre les effets des radiations solaires, plus que des barrières, ce sont des systèmes aux mécanismes spécifiques qui peuvent être mis en place.

– Les poils et les cheveux

La pilosité permet d'arrêter les radiations du soleil : la kératine réfléchit, diffracte ou absorbe les photons. On ne trouve pas de coup de soleil au niveau du cuir chevelu, et comme l'homme n'a conservé son pelage qu'au niveau du crâne, cela prouve une adaptation à la station debout : protection contre les rayons du soleil au zénith.

– Le film hydrolipidique de surface

Ce sont les graisses du sébum qui jouent un rôle de protection. Les lipides de surface contiennent des anti-oxydants, notamment le coenzyme Q10 et la vitamine E. [105]
L'acide urocanique contenu dans la sueur absorbe les photons UV B et UV C en passant de la forme « trans » à la forme « cis ». Il est créé par désamination de l'histidine, par un enzyme activé par les ultraviolets. Son rôle est cependant discuté.

– La couche cornée

Les UV peuvent induire un épaissement de la couche cornée avec une hyperkératinisation : les kératinocytes sont multipliés, différenciés en cellules cornées et migrent sur la partie externe de l'épiderme. Ces kératinocytes produisent les fibres de kératine. Celles-ci permettent la réflexion, la diffraction voire l'absorption des UV de longueur d'onde inférieure à 300 nm. Ils réfléchissent aussi les photons du spectre visible et IR. Les acides aminés de la kératine (acide glutamique, acide aspartique, sérine, cystéine, tryptophane,

phénylalanine et tyrosine) absorbent les photons UV B. [1]

On constate bien l'absence de coup de soleil au niveau des paumes des mains et des plantes. L'irradiation UV provoque initialement une inhibition puis l'épidermopoïèse décrite ci-dessus. Toutefois, ce mécanisme a ses limites. En général, il multiplie la DEM par 3 à 4.

– **Le système pigmentaire**

Les mélanines produites par les mélanocytes permettent la réflexion, la diffraction voire l'absorption des photons. La synthèse de mélanine est stimulée par les UV B, c'est la mélanine qui est à l'origine du bronzage. Celui-ci permet de multiplier la DEM jusqu'à un facteur 5 voire 10. Ainsi une peau mate aura une DEM plus élevée qu'une peau claire (de l'ordre de 3 à 5 fois plus). A noter toutefois que le bronzage a un rôle protecteur facultatif, il est inefficace pour le visible et est très faible pour les UV A.

Les mélanines captent aussi les radicaux libres (surtout l'eumélanine). Ainsi, l'eumélanine a le rôle de photoprotecteur maximal, la phaéomélanine est beaucoup moins photoprotectrice. Cette dernière peut même être parfois considérée comme dangereuse, car elle générerait des ROS. A noter que la photoprotection liée à ce système dépend du nombre de mélanosomes matures dans l'épiderme, de leur nature, de leur taille et leur dispersion dans la structure épidermique.

– **Les systèmes de réparation de l'ADN**

Comme nous l'avons vu précédemment, les UV peuvent être à l'origine de lésions au niveau de l'ADN. Il existe des systèmes complexes faisant intervenir des enzymes qui permettent la réparation de l'ADN et par conséquent la survie de la cellule à l'état sain en diminuant les mutations photo-induites. Les déficits en systèmes de réparation sont d'ailleurs à l'origine de pathologies graves : des lésions précancéreuses et des cancers cutanés peuvent notamment apparaître. Les capacités de ces systèmes de réparation varient d'un individu à un autre. [8]

Le principal mécanisme est la réparation par excision de nucléotides (NER) : cela comporte deux systèmes. Le premier répare les gènes qui sont transcrits de façon active et le second répare les autres régions du génome.

Le système d'excision-réplication implique toute une série d'enzymes notamment une endonucléase, une exonucléase, une ADN polymérase puis une ADN ligase. Le système de réparation postrépllicative implique des glycosylases, des polymérases, des ligases et des hélicases. Enfin, les UVA peuvent activer l'ADN photolyase permettant la photoréaction. [14]

– systèmes anti-oxydants

Au niveau cellulaire, il existe des mécanismes de défense pour éliminer les radicaux libres. On trouve d'abord les enzymes anti-oxydantes : les superoxydes dismutases cuivre-zinc et manganèse dépendantes, les glutathions peroxydases séléno-dépendantes, les catalases et les thiorédoxine réductases

On trouve aussi les molécules qui vont piéger les radicaux libres : l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E), les caroténoïdes (bêta-carotène), le glutathion, l'acide urique, les acides aminés soufrés... Il faut noter que ces systèmes seront dans un premier temps stimulés par la production de radicaux libres mais si la production de radicaux se poursuit (si l'irradiation persiste par exemple) alors ces systèmes peuvent être dépassés, leur nombre chute et les radicaux libres vont alors dégrader des structures cutanées.

A noter que la présence de vitamine D à l'état 1,25 dihydroxyvitamine D3 permettrait une photo-protection avec moins de lésions au niveau du noyau (moins de dégâts sur l'ADN).
[107]

II.B Photoprotection interne

II.B.1 Photoprotection anti-radicalaire

La photoprotection anti-radicalaire en général consiste à apporter par voie locale ou systémique des substances anti-oxydantes qu'elles soient enzymatiques ou non. Les molécules anti-oxydantes concernées sont la glutathion peroxydase, la catalase ou encore la superoxyde dismutase pour les enzymes, mais il y a aussi les molécules telles que le glutathion, les vitamines E ou C et les bêta-carotènes.

Ainsi, on vient remplacer ou renforcer les systèmes de défense de l'organisme décrits précédemment. Si la photoprotection interne anti-radicalaire a montré de bons résultats in vitro ou in vivo chez la souris, les résultats chez l'Homme sont discutables.

On retrouve généralement un effet bénéfique pour certaines photodermatoses telles que la lucite estivale, la pellagre, l'urticaire solaire, mais l'intérêt dans les photosensibilisations reste à démontrer.

Il existe aussi la photoprotection diététique qui consiste à apporter ces substances par le biais de l'alimentation. Parmi les substances anti-oxydantes, on trouve :

→ **Les caroténoïdes :**

Le bêta-carotène en particulier, est anti-oxydant et permettrait une inhibition de la peroxydation lipidique membranaire. On le retrouve dans les fruits et les légumes, certains bêta-carotènes sont des pro-vitamines A. Ils absorbent l'énergie lumineuse et empêchent la formation de radicaux libres. On en retrouve particulièrement dans une algue appelée a spiruline (*Arthrospira platensis*). Le bêta-carotène pris par voie orale à 180 mg/jour pendant dix semaines permettrait une diminution de la DEM. D'autres études ont montré qu'une dose à 150 mg/jour était inefficace. C'est surtout l'association de plusieurs anti-oxydants qui a montré de bons résultats in vitro. [108]

→ **Vitamines A, C et E :**

On retrouve la vitamine A essentiellement sous forme de rétinol, celui-ci est transformé en rétinaldéhyde ou en acide rétinoïque qui a une action sur la différenciation et la prolifération cellulaire. Il permet d'augmenter la production de collagène et l'épaisseur de l'épiderme. On retrouve la vitamine A ou ses dérivés dans des cosmétiques. L'intérêt n'est pas démontré dans la photoprotection.

La vitamine C est anti-oxydante, elle neutralise les radicaux libres au niveau de la peau et elle a une action dans la synthèse de vitamine E. Celle-ci, aussi appelé alpha-tocophérol a des propriétés antioxydantes en empêchant la formation de peroxydes lipidiques membranaires.

C'est surtout l'association des deux vitamines qui a un effet synergique : on double la protection contre l'érythème induit par les UV et contre la formation des « sunburn cells ». Mais l'utilisation au long cours de vitamines anti-oxydantes semble avoir des effets délétères sur la santé. Leur utilité est donc limitée. Plusieurs études sont contradictoires, l'association vitamine C et E permettrait de d'augmenter la DEM de 40% chez l'Homme, mais la protection contre le stress photo-induit serait faible. [109]

→ **Sélénium et zinc :**

Le sélénium jouerait un rôle dans la réparation de l'ADN, et serait un cofacteur des enzymes anti-radicalaires (glutathion peroxydase et thiorédoxine réductase).

Le zinc a des propriétés anti-oxydantes et peut rendre les cellules plus résistantes au stress oxydatif induit par les UV. Il convient d'ajouter cependant que peu d'études ont précisé

les effets protecteurs d'une cure de sélénium ou de zinc vis-à-vis de la photosensibilisation.

→ **Flavonoïdes (thé vert) et polyphénols :**

Les flavonoïdes sont une sous-classe de polyphénols, ils ont une structure formée par des cycles aromatiques reliés par trois carbones. Ils sont naturellement présents dans les fruits. Les polyphénols chélatent les ions métalliques et empêchent la formation de ROS. Ils ont une action dans la réparation de l'ADN et ont aussi des propriétés anti-inflammatoires. Ils inhibent la peroxydation lipidique et la formation des dimères de cyclobutane. On peut citer la silymarine extraite du Chardon-Marie, le resvératrol issu des mûres ou du raisin, ou encore les polyphénols issus du thé vert.

→ **Acides gras polyinsaturés (oméga 3)** participeraient à la photoprotection également. [110]

→ **Fougère (polypodium leucotomos)**

Des extraits ont montré in vitro des propriétés anti-oxydantes : réduction de la photoisomérisation de l'acide urocanique, réduction de la formation des « sunburns cells », et des dimères de cyclobutane. La fougère réduit la réponse inflammatoire induite par les UV, elle accélère aussi l'élimination des photoproduits et réduit les mutations de l'ADN UV-induites. [111]

II.B.2 Photoprotection médicamenteuse

Les caroténoïdes ont déjà été abordés dans la partie précédente.

- **La vitamine PP** (Nicobion®) est indiquée surtout dans les lucites. On suppose un trouble du métabolisme du tryptophane. Son intérêt dans la photosensibilisation n'est pas démontré.

- **Les antipaludéens de synthèse :**

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) et le sulfate de chloroquine (Nivaquine®) sont efficaces dans certaines formes de lucites, mais ils ont des effets indésirables nombreux. Ils ne présentent que peu d'intérêt dans les réactions de photosensibilisation.

- Le **PABA** (l'acide para-aminobenzoïque, Pabasun®) est plutôt indiqué dans la lucite estivale bénigne.

- Le **thalidomide** n'a son intérêt que dans le prurigo actinique, en dernière intention au regard des effets indésirables graves qu'il peut entraîner.

- Les **antihistaminiques** sont indiqués en préventif dans l'urticaire solaire, et en curatif dans la lucite estivale bénigne.

- Les **immunosuppresseurs** (azathioprine Imurel®, ciclosporine Neoral®) sont plus indiqués dans la dermatite actinique chronique. Ainsi l'Azathioprine à la posologie de 2,5 mg/kg/jour pendant 1 an minimum entrainerait une amélioration des symptômes dans 75% des cas. La ciclosporine à la posologie de 2,5 à 5 mg/kg/jour aurait également un effet bénéfique dans la DAC, mais les effets indésirables possibles sont importants. Ce sont des traitements longs car les récives à l'arrêt du traitement sont fréquentes. [110]

II.B.3 Photothérapie

Elle trouve son intérêt dans les lucites (estivale bénigne ou polymorphe) mais également dans la DAC. On utilise la PUVA thérapie, c'est à dire une irradiation dans l'UV A deux heures après la prise de psoralène, par exemple la Méladinine®, on peut aussi utiliser la photothérapie UV B à spectre étroit. La cortico-puva-thérapie consiste à administrer des glucocorticoïdes les huit jours précédant l'irradiation afin d'éviter les troubles survenant au début du traitement.

Le mécanisme de la photothérapie n'est pas bien connu mais on peut supposer que l'irradiation entraine une activation des systèmes de défense de l'organisme : épaissement de la couche cornée, activation du système de la mélanogénèse, immunosuppression etc. [112]

II.C Photoprotection externe

II.C.1 Photoprotection physique (vêtements)

Longtemps sous-estimée, la photoprotection par les vêtements joue pourtant un rôle essentiel. Il faut cependant rappeler que chaque matière est différente et certains tissus laissent passer les radiations UV de façon importante.

Un coefficient de protection a d'ailleurs été créé : c'est l'UPF pour Ultraviolet Protection Factor. C'est l'équivalent du coefficient de protection des filtres solaires.

La protection par les vêtements a de nombreux avantages : elle est sûre car elle ne dépendra que de l'UPF et pas de facteurs externes (pour les crèmes solaires, la quantité de crème appliquée par exemple ou la résistance à l'eau). Son deuxième avantage est son innocuité : pas d'effets indésirables hormis les possibles allergies aux matières ou aux colorants.

Le vêtement idéal doit être attractif, approprié, et recouvrir le plus de surface possible. Il doit être large et aéré. Il doit plutôt être sombre et avoir un UPF d'au moins 40 et avoir un tissage serré. Les modèles sont particulièrement étudiés pour les enfants avec un étiquetage adapté. La première collection de vêtements photoprotecteurs pour enfants a été appelée « fun in the sun ». [14]

On détermine l'UPF in vitro ou in vivo. In vitro, par la spectrophotométrie de transmission, on établit plusieurs mesures pour une couleur donnée, puis pour le vêtement à l'état humide ou étiré. In vivo, par un simulateur solaire standardisé émettant sur la peau du dos non protégée puis protégée pour établir les DEM. L'UPF sera alors le quotient de la DEM de la peau protégée par la DEM de la peau non protégée. Il est généralement compris entre 20 et 40 mais il peut varier de 2 ou 3 pour les collants jusqu'à 100 pour les jeans en coton.

L'UPF du vêtement va dépendre de plusieurs facteurs :

→ La nature des fibres : Nylon, laine et soie ont souvent des UPF plus bas que ceux de du viscose, du lin ou du coton.

→ La couleur : L'UPF est plus élevé pour les couleurs sombres mais les tissus sombres absorbent les infrarouges et donc sont moins confortables à porter l'été.

→ La maille : de manière évidente, un tissage serré protégera mieux

→ L'humidité : elle diminue l'UPF de certaines matières

→ La porosité : on constate des variations de l'UPF quand le vêtement est poreux par endroits, suite à des mauvais contrôles de qualité

→ Le lavage : il peut resserrer le tissage et donc augmenter l'UPF surtout lors des premiers lavages

→ L'étirement : il peut entraîner des variations faibles ; un tissu moulant et donc étiré protégera un peu moins qu'un tissu porté lâche

L'exposition aux UV ou à l'eau chlorée peuvent aussi diminuer l'UPF.

Il faut noter que la perméabilité aux UV A ou UV B peut varier en fonction de la matière, ainsi le polyester protège bien des UV B mais moins des UV A contrairement au coton ou au lin.

Un UPF de 30 minimum est requis pour qu'un vêtement soit considéré comme protecteur UV (UV protective clothing). Plusieurs catégories existent. Un marquage UPF 50 permet de repérer une photoprotection maximale.

Les accessoires ont aussi leur importance, les chapeaux tout particulièrement qui

doivent avoir un bord d'au moins six centimètres pour protéger tout le visage, on recommande même un bord d'au moins 7,5 cm pour protéger la nuque et le cou. Les lunettes de soleil doivent avoir une protection anti-UV. [113] [114]

Un moyen d'augmenter la photoprotection par le textile consiste à imprégner le vêtement par du Tinosorb soit directement au moment de la fabrication soit en l'incorporant au moment du lavage ou du rinçage. Le Tinosorb est une substance qui absorbe dans l'UV A et l'UV B, on la retrouve dans la composition de certaines crèmes solaires. [115]

Le concept de vêtement protégeant contre les UV est récent et il y a encore un manque de recul, notamment vis-à-vis des cancers cutanés. Il y a peu d'études concernant les photosensibilisations mais une protection UV semble toujours recommandée en prévention de ce type de réactions et la protection passe aussi par les vêtements, on parle même de « texticaments ». [106]

II.C.2 Produits de protection solaire

II.C.2.a Présentation générale

Les produits de protection solaire (PPS) ou produits anti-solaires (PAS) ont une efficacité reconnue dans la protection contre les effets néfastes du soleil. Ils doivent cependant répondre à des exigences de qualités spécifiques : photoprotection de manière évidente, mais aussi innocuité, tolérance locale, stabilité notamment aux UV, et résistance à l'eau ou à la transpiration. De plus, ils doivent être facilement acceptés par le patient et donc être agréables en présentant des qualités sensorielles (aspect, texture, odeur, couleur...).

Pour cela, les fabricants de PAS ont du jouer sur les molécules utilisées, caractérisées par leur spectre d'absorption, leur absorbance, mais aussi sur la formulation (solubilité, facteur de protection, biodisponibilité, stabilité chimique et photostabilité).

Critères de choix d'un PPS :

- Degré de protection (efficacité) : il doit couvrir le spectre de façon maximale
- Populations cibles
- Stabilité (thermique, chimique, au soleil), et résistance (eau, transpiration)
- Absorption (faible) et donc rémanence forte
- Facteur de protection (relation dose / effet)

- Packaging (usage, dose, protection)

- Marketing

Un PPS est constitué d'un ou plusieurs principes actifs incorporés dans un excipient. Le principe actif peut être un filtre chimique ou un écran minéral, voire les deux. La liste des produits utilisés se limite à celle des produits autorisés au regard de leur innocuité.

D'autres agents peuvent être incorporés tels que des anti-inflammatoires, des anti-oxydants qui piègent les radicaux libres, des accélérateurs de bronzage etc. On choisit les excipients en fonction de la rémanence, de la zone d'application, du type de peau et de la facilité d'utilisation.

La liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les cosmétiques varie selon les pays. On retrouve 27 filtres autorisés par l'Union Européenne, tandis que 17 filtres sont autorisés aux Etats Unis par la FDA. Pendant longtemps, on a surtout cherché à empêcher les coups de soleil en bloquant essentiellement les UV B. Aujourd'hui avec le recul, on cherche à empêcher également l'action des UV A. Les PPS ont de nos jours des indications plus variées : empêcher le vieillissement prématuré de la peau induit par le soleil, empêcher le développement de cancers cutanés, mais aussi prévenir les réactions de photosensibilisation. [116]

II.C.2.b Facteurs de protection solaire et indices de protection

→ Coefficient de protection (CP) anti-UVB ou FPS (Facteur de Protection Solaire)

Les PPS ou PAS sont caractérisés par le coefficient de protection solaire (CP) anti-UVB. Ce coefficient permet d'évaluer l'efficacité du produit dans la protection contre la réaction inflammatoire aiguë, l'érythème actinique (coup de soleil) induit par les UVB.

On le calcule en divisant la DEM de la peau protégée par le PAS, par la DEM de la peau non protégée, mesurée chez 10 à 20 volontaires généralement. Le CP donne peu d'informations sur la protection anti-UVA. En France, on utilise généralement la méthode COLIPA avec une source lumineuse standardisée et une technique d'application du produit standardisée également, permettant une dose de 2 mg/cm². Cela soulève un problème car dans la pratique, le patient n'applique pas la dose recommandée d'où l'intérêt d'indiquer sur le produit une correspondance claire pour l'application (dispositif de mesure en cuillère à café ou flacon-pompe doseur).

Le FPS est obtenu en faisant la moyenne arithmétique des FPS calculés. Ainsi, le FPS revendiqué correspond à la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95%.

On retient un nombre limité de FPS : si la valeur est intermédiaire, elle correspondra à la valeur immédiatement inférieure. Il faut noter que les indices sont limités au chiffre 50, si la valeur est supérieure alors le produit est étiqueté 50+.

Cinq catégories de produits sont ainsi établies en fonction du FPS :

Type de protection	FPS
Faible	2-4-6
Moyenne	8-10-12
Moyenne/Haute	15-20-25
Haute/Très Haute	30-40-50
Très Haute/Ultra Haute	50+

[FIGURE 36] *Catégorie de PAS en fonction du FPS* Dubois J, *La peau : de la santé à la beauté, Notions de Dermatologie et de Dermocosmétologie*, Editions Privat, 2007.

→ L'indice de protection UVA : IPA

La méthode de détermination n'est pas standardisée. On utilise soit un système phototoxique : administration systémique ou topique de psoralène (8-méthoxypsoralène) suivie d'une irradiation UVA de la peau, à dose croissante. On détermine des doses phototoxiques minimales avec ou sans le produit, soit un système de pigmentation (détermination de doses pigmentantes minimales avec ou sans le produit). On peut faire une lecture 30 minutes après la fin de l'irradiation pour déterminer la pigmentation immédiate. On peut aussi faire une lecture après deux heures pour déterminer la pigmentation persistante. Le test de pigmentation se base sur la photo-oxydation des prémélanines.

Ainsi la valeur de l'IP UVA variera en fonction de la méthode utilisée, du temps de lecture également. Une standardisation n'étant pas mise en place, on ne peut pas comparer des IP UVA de différents produits si la méthode utilisée est différente. De plus, celle-ci n'est pas toujours indiquée sur le produit ou son emballage.

On peut aussi déterminer in vitro la transmission UVA du produit par méthode spectrophotométrique : c'est le pourcentage d'UVA arrêtés par le produit sur peau humaine ou plaque de quartz.

→ Autres facteurs caractéristiques

Si ces deux indices permettent d'évaluer la protection contre les effets immédiats ou précoces du soleil (érythème actinique etc.), ils ne permettent pas d'évaluer la protection

contre les effets tardifs.

Pour cela, on détermine la protection contre les lésions de l'ADN :

- par étude immunohistochimique ou western-blot de l'expression de la protéine p53. Quand l'ADN de la cellule est abimé, il y a activation du gène p53 et augmentation de la synthèse de la protéine p53. Celle-ci a un rôle important dans le maintien de l'intégrité du génome : elle facilite la réparation de l'ADN en ralentissant ou bloquant le cycle cellulaire, mais elle induit aussi l'apoptose si les dégâts sont trop importants. Ainsi, un bon PAS implique une absence de l'augmentation de la synthèse de p53 et protège donc contre les lésions de l'ADN.
- Par étude des mutations induites par les UV sur la protéine p53 chez la souris ou étude du développement de tumeurs cutanées. Les mutations sur p53 sont un marqueur précoce de la photocarcinogénèse. Un bon PAS empêche ces mutations.
- Par étude immunohistochimique des dimères de thymine sur peau reconstruite in vitro.
- Par le test des comètes : on étudie les cassures simple brin de l'ADN. Une suspension cellulaire est irradiée puis placée dans gel d'électrophorèse soumis à un champ électrique. Les fragments d'ADN cassés migrent vers l'anode. On effectue un marquage fluorescent et on quantifie. Sur témoin non irradié, on observe une sphère tandis que sur la suspension irradiée, les fragments qui ont migré forment une queue de comète.
- Par étude immunofluorescente indirecte des protéines de stress (HSP)

On étudie aussi la protection contre la photo-immunosuppression, in vivo, en se basant sur l'hypersensibilité retardée aux allergènes de contact et allergènes microbiens.

Il faut noter qu'une évaluation dans les conditions naturelles (dans les conditions d'usage) met en évidence un décalage important avec les tests effectués en laboratoire, globalement on observe un indice FPS diminué de 50%. Il n'y pas de standardisation donc seuls les tests de laboratoire sont utilisés pour comparer les PAS.

Une étude de la rémanence in vivo peut aussi être effectuée. On mesure le temps pendant lequel le produit reste efficace. Un produit photo-instable perd rapidement son efficacité et son spectre d'efficacité (spectre d'absorption) est modifié. On mesure les quantités de filtre au cours d'une exposition et leurs variations.

Les poudres sont photostables mais ont tendance à s'agglomérer lors de l'étalement. Les filtres pénètrent plus ou moins dans la peau ce qui influe sur la résistance à l'eau, tout comme la

nature des excipients. Ainsi, une phase externe huileuse contenant des silicones permet une rémanence maximale.

Le label « très résistant à l'eau » est accordé selon le résultat du test suivant : application du produit, repos, bain (22-27 degrés) de 20 minutes puis repos sans séchage hors de l'eau, puis de nouveau une immersion, etc. Jusqu'à quatre bains sont effectués. Le PAS est très résistant à l'eau si les indices de protection avant et après le test sont proches. [14] [117]

Sur l'emballage du produit solaire, l'IP (indice de protection) correspond souvent à l'indice de protection contre les UVB. Le FPS correspond au facteur de protection solaire décrit auparavant.

L'IPD correspond à la pigmentation immédiate, la PPD correspond à la pigmentation persistante : ces indices correspondent à la protection vis-à-vis des UVA.

La mention « protecteur de l'ADN » est apposée quand le produit a obtenu un résultat positif aux tests mettant en évidence que les molécules fondamentales du noyau cellulaire sont protégées dans la limite du respect des recommandations d'utilisation.

II.C.2.c Filtres organiques/chimiques

Les filtres solaires sont des substances chimiques de synthèse, ils s'apparentent à des chromophores c'est-à-dire qu'ils absorbent l'énergie apportée par les photons incidents. Ils retournent à l'état initial en libérant l'énergie excédentaire sous forme de chaleur, de rayonnement, de fluorescence ou par transformation en un isomère. Chaque filtre ne va absorber qu'un spectre de longueurs d'onde déterminé. Généralement, ils absorbent les UVB, alors que certains absorbent à la fois les UVA et UVB. En fonction des effets recherchés, un PAS peut renfermer plusieurs filtres chimiques voire même des écrans physiques. Certains filtres sont hydrosolubles et d'autres plutôt liposolubles.

Ainsi, les filtres à bande étroite absorbent les UV B. On retrouve :

- les salicylates
- les cinnamates
- les dérivés du camphre
- les triazolés
- les acrylates

- les benzimidazolés
- les dérivés du PABA

Les filtres à bande large peuvent aussi absorber une partie des UVA :

- benzophénones
- dérivés du dibenzoyl-méthane
- phénylbenzotriazoles.

Les plus utilisés en Europe sont :

→ **Les cinnamates** : ce sont les esters de l'acide cinnamique. Seuls, ils n'offrent pas un coefficient de protection élevé car ils sont peu stables à la lumière. Leur spectre d'absorption est situé entre 290 et 310 nm. C'est pourquoi on les associe souvent à d'autres filtres voire à des écrans minéraux. On peut les utiliser sous différentes formes car ils sont compatibles avec différents véhicules.

On retrouve notamment l'ethylhexyl-méthoxycinnamate dans le Melascreen® (Ducray).

→ **Les benzimidazolés** : on retrouve notamment l'acide phénylbenzimidazole sulfonique (Eusolex 232®), son maximum d'absorption se situe à 302 nm. Ce sont des filtres hydrosolubles qui absorbent dans l'UVB.

On le retrouve dans la gamme BepanthenSolaire® (Bayer).

→ **Les dérivés du camphre** : ils absorbent bien dans l'UVB, avec un maximum d'absorption à 300 nm. Ils sont généralement bien tolérés, et plutôt stables vis-à-vis du soleil. Le méthylbenzylidène camphre est particulièrement utilisé. On le retrouve dans le Photoderm® de chez Bioderma.

Parmi les filtres les moins utilisés, on retrouve :

→ **L'acide para-aminobenzoïque** et ses esters. Le PABA a été retiré de la liste des filtres autorisés car sa tolérance n'était pas très bonne (nombreuses allergies et photo-allergies). Ses dérivés sont moins efficaces.

→ **Les salicylates** : ils sont moins utilisés car photoprotègent moins bien et sont peu photostables. On peut citer l'octylsalicylate.

→ **Les acrylates** : nouvelle classe de filtres, représentée surtout par l'octocrylène. Celui-ci est stable, il absorbe les UVB et un peu les UVA courts. On les utilise notamment car ils

augmentent l'effet des cinnamates. Ainsi, on retrouve l'octocrylène dans Photoderm® (Bioderma), Anthelios S® (La Roche-Posay).

Parmi les filtres à bande large, on retrouve :

→ **Les dibenzoylméthanes** : leur absorption maximale se situe à 370 nm. Ils absorbent peu dans l'UVB mais protègent bien dans l'UVA long. Ils sont cependant peu stables. Ainsi, on les associe à de bons filtres UVB pour obtenir un spectre d'absorption large et donc un produit hautement protecteur.

On retrouve le dibenzoylméthane dans le Photoderm® (Bioderma) et le butyl méthoxydibenzoylméthane dans l'Anthelios 50® (La Roche Posay), crème SPF 50+ Avène Solaire® (Avène), Idéal Soleil® Spray SPF 50 (Vichy)

→ **Les dérivés de la benzophénone** : ce sont de bons filtres UVB, ils possèdent deux pics d'absorption, l'un dans l'UVA (330 nm) et l'autre dans l'UVB (290 nm). Ils sont stables et sont de bons photoprotecteurs. Ils sont cependant mal tolérés (allergie).

Parmi les filtres récents, on retrouve :

→ **Le drométrisol trisiloxane (Mexoryl XL)** : dérivé des hydroxybenzotriazoles, c'est un filtre stable liposoluble et qui a deux pics d'absorption à 303 et 340 nm. On le retrouve dans la gamme Anthelios XL® de La Roche-Posay.

→ **Le Mexoryl SX** ou l'acide téréphthalaldène dicamphor sulfonique. Il est hydrosoluble, stable et absorbe dans l'UVA court (345 nm). Il est généralement bien toléré. On le retrouve dans la gamme Idéal Soleil® de Vichy.

→ **Le Tinosorb S** (bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine) couvre les UVA et les UVB. Il est liposoluble et très stable. On le retrouve dans la gamme Sun crème Eucerin®.

→ **Le Tinosorb M** (méthylène dibenzotriazol tétraméthylbutylphénol) a un mécanisme particulier. Il a une fonction d'écran minéral en réfléchissant la lumière et une fonction de filtre organique en absorbant le rayonnement. Il a deux pics d'absorption à 303 et 358 nm (UVA et UVB, de manière égale). [118] [31]

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

[FIGURE 37] Principaux filtres chimiques, Lacour J.P, Béani J.C, Photoprotection naturelle, photoprotection externe, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007 ; 134 : 18-34

Substances	Autres appellations	Concentration maximale autorisée	Spectre d'absorption			Pic d'absorption
			UVB 280-320 nm	UVA2 320-340 nm	UVA1 340-400 nm	
Acide 4-aminobenzoïque	PABA Pabanol	5%				283 nm
2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone	Benzophénone 3 Oxybenzone, Eusolex 4360	10%				288 nm 325 nm
Octocrylène	Uvinul N-35	10%				303 nm
Homosalate	Homomentyl salicylate Filtrosol A	10%				306 nm
Octyl méthoxycinnamate	Parsol MCX Néo-Héliopan	10%				311 nm
Butyl méthoxy dibenzoylméthane	Parsol 1789	5%				358 nm
3-(4-méthylbenzylidène) camphre	Eusolex 6300	6%				300 nm
Acide téréphthalylidène dicampho sulfonique	Mexoryl SX	10%				345 nm
Drométrizole trisiloxane	Silatrizole Mexoryl XL	15%				303 nm 344 nm
Acide 2-phényl-benzimidazole-5-sulfonique	Eusolex 232	8%				310 nm

Absorption forte

Absorption faible

[FIGURE 38] Spectres d'absorption des principaux filtres chimiques, Leroy D, Les crèmes solaires, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 1999 ,126 ; 357-363

Mécanisme des filtres solaires

De par leur structure, les filtres peuvent capter un photon lorsque son énergie correspond à l'énergie nécessaire pour la transition électronique (changement d'orbitale d'un électron). Ainsi la molécule passe à l'état excité et l'énergie n'atteint pas les tissus adjacents. Il faut cependant que la molécule ne revienne pas à l'état fondamental immédiatement, et donc il faut qu'elle reste stable à l'état excité ou qu'elle libère l'énergie très progressivement.

II.C.2.d Ecrans minéraux

Les écrans physiques sont des poudres minérales inertes. Ils sont plus ou moins opaques aux rayonnements UVB, UVA, IR et visible. On les obtient par broyage. Leur capacité à bloquer les rayons dépend de la taille des particules mais aussi du type de particules. Ainsi les oxydes de titane et de zinc absorbent dans l'UV, diffractent et réfléchissent les rayons du visible et les IR. Les produits à base de mica recouverts d'oxydes de titane, fer ou magnésium réfléchissent ou dispersent les rayons UV, visible et IR.

Les écrans minéraux sont bien tolérés (peu d'allergies) mais peu acceptés par les patients car ils ont et donnent pour la plupart un aspect blanchâtre dès que leur concentration dépasse un certain seuil (5%) car les particules s'agglomèrent. On a cherché à diminuer la taille des particules en créant des produits micronisés (nanoparticules de l'ordre de 10 à 50 nm de diamètre), ces produits absorbent faiblement les UVA longs mais laissent passer le visible, ce qui améliore l'aspect. L'oxyde de titane a son pic d'absorption à 308 nm et protège en partie à 320 et 340 nm. L'oxyde de zinc absorbe mieux dans les UVA longs (380 nm).

Les écrans minéraux sont donc de bons photoprotecteurs, couvrant une bande de rayonnements large tout en étant bien tolérés et photostables : ils sont donc recommandés chez les sujets atteints de photodermatoses.

Le laboratoire Avène a mis au point un écran mixte (organo-minéral) très stable à la lumière. C'est le MPI-Sorb® qui associe des particules micronisées de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc (Mineral Protector Ingredients) ainsi que du TinoSorb M (« écran organique »). Les MPI protègent contre les UVB, tandis que le Tinosorb M apporte une protection contre les UVA. [119]

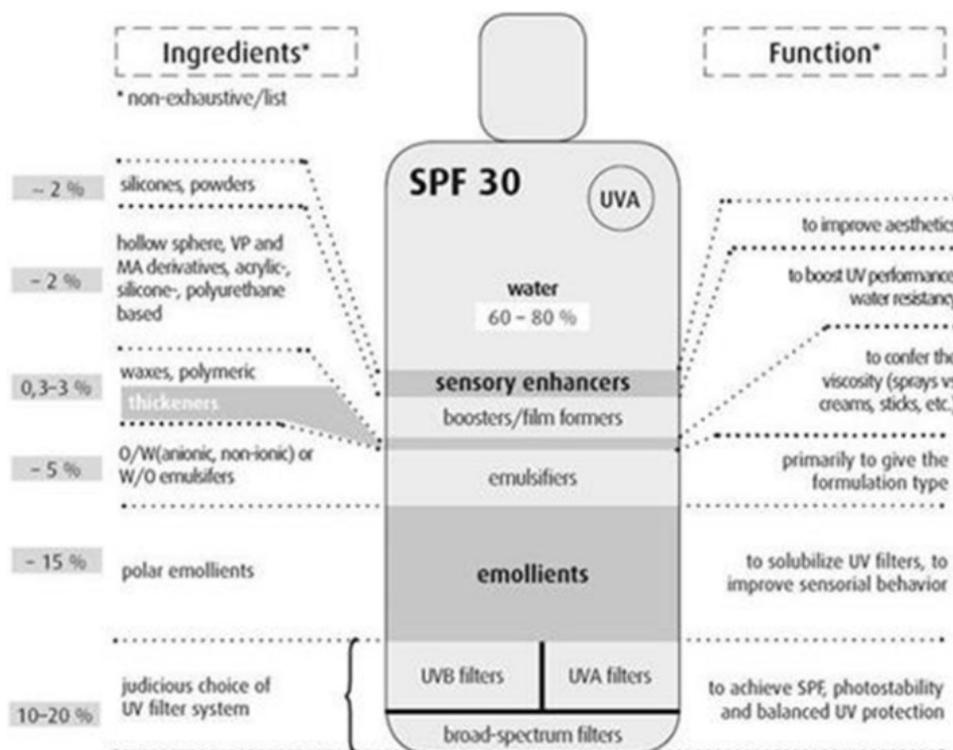
Écrans physiques.

TiO ₂ , ZnO pigmentaires	Diamètre de 200 à 500 nm Absorbe UVA longs Cosmétiquement mal accepté
TiO ₂ , ZnO micronisés (Z Cote, MPI-sorb)	Diamètre de 10 à 50 nm Absorbe faiblement UVA longs Transparent dans le visible
Dibenzotriazole (Tinosorb M®)	Diamètre de 130 nm Absorbe UVB, UVA courts et UVA longs (ratio UVB/UVA 0,94) Ne pénètre pas, insoluble dans l'huile et l'eau

[FIGURE 39] *Liste des écrans physiques*, Thomas P., Bonnevalle A. Produits de protection solaire. EMC, *Cosmétique et Dermatologie esthétique*, 2011 : 50-200-A-10

Autres actifs

On peut aussi retrouver des pièges à radicaux libres (anti-oxydants) tels que le tocophérol, les carotènes, les flavonoïdes : ils atténuent les effets ionisants des radiations non filtrées. On peut aussi trouver des anti-inflammatoires.



[FIGURE 40] *Composition d'un produit anti-solaire*, Lafforgue C, Photoprotecteurs externes : le point du pharmacologue, 17^e Journées Nationales de la Société Française de Photodermatologie, Angers, mars 2013

Excipients

Ils permettent de modifier la galénique et agissent donc sur l'étalement des principes actifs en couche uniforme mais modifient aussi la rémanence du PAS. Les huiles végétales (coco, olive, arachide) augmentent l'adhérence, la viscosité et absorbent une petite partie des UV. Il y a aussi des conservateurs, des colorants, des parfums. Les solutions huileuses protègent moins bien mais sont faciles à utiliser. Les émulsions huile dans eau s'appliquent facilement mais résistent peu à l'eau ou à la sueur. Les émulsions eau dans huile sont des crèmes grasses qui ont une bonne rémanence. [117]

IP	Composition	Laboratoire
100	Photoderm MAX® SPF 100/UVA 30 , crème 40 mL, résistance eau et transpiration. H/E. Filtres et écrans : Tinosorb M®, benzylidène camphre, octyltriazone, dibenzoylméthane, écrans minéraux enrobés (Zn, Ti). Actifs antiradicalaires. Conservateurs : parabens, phénoxyéthanol, glycocyl. Sans parfum	Bioderma
60	Photoscreen 60® SPF 60 , crème 50 mL. E/H. Octyl méthoxycinnamate 10 %, octocrylène 5 %, oxyde de titane 5 %, oxyde de zinc 5 %, extrait de bois de châtaignier 0,1 %. Sans parfum	Ducray
60	Avène 60® 60B60A , crème 50 mL. E/H. Eau Thermale Avène – MPI-sorb® 12 % M, cinnamate 10 %	Avène
40	Anthelios S® SPF 40/UVA 14 , crème visage et corps 100 mL. E/H. Eau thermale de La-Roche-Posay, octocrylène (Uvinul N539®), dioxyde de titane, butyl méthoxydibenzoylméthane (Parsol 1789), drométrizole trisiloxane (Mexoryl XL®), téréphthaldène dicamphor sulfonic acid (Mexoryl SX®)	La-Roche-Posay
30	Photoderm THP® SPF 30/UVA 15 , spray 400 mL familial. H/E. Filtres et écrans : Tinosorb M®, octyltriazone, dibenzoylméthane. Écrans minéraux enrobés (Zn, Ti). Actifs antiradicalaires. Conservateurs : parabens, phénoxyéthanol, glycocyl. Sans parfum	Bioderma
20	Avène 20B20A® , crème invisible 50 mL. H/E – MPI-Sorb® (5,5 %), cinnamate (10 %), eau thermale Avène (46 %)	Avène
15	Photoderm HP® SPF 15/UVA 7 , crème 40 mL. H/E. Filtres et écrans : octocrylène, Uvnul T-150®, octyltriazone, dibenzoylméthane. Actifs antiradicalaires, conservateurs : parabens, phénoxyéthanol, glycocyl. Sans parfum	Bioderma
10	Anthelios 10® SPF 10 , crème 50 mL. H/E. Eau thermale de La-Roche-Posay. Octocrylène (Uvinul N539®), dioxyde de titane, butyl méthoxydibenzoylméthane (Parsol 1789), drométrizole trisiloxane (Mexoryl XL®), téréphthaldène dicamphor sulfonic acid (Mexoryl SX®)	La-Roche-Posay

[FIGURE 41] *Liste des compositions des principaux anti-solaires*, Thomas P, Bonneville A, Evaluation des filtres et écrans solaires, EMC, 2001, 50-200-A-10

II.C.2.e Effets indésirables des produits de protection solaire

→ Intolérance

Il peut survenir des irritations locales avec des picotements voire des sensations de brûlure. Il peut aussi y avoir de temps en temps des démangeaisons apparaissant de façon

précoce. En revanche, l'allergie de contact apparaît de façon retardée : elle est caractérisée par un érythème et plus ou moins de l'œdème, un prurit important et des vésicules qui peuvent suinter, mais qui disparaissent rapidement. On retrouve les lésions surtout au niveau des zones d'application sans prédominance aux zones exposées aux radiations contrairement à la photoallergie où le tableau clinique est identique mais prédomine aux zones exposées. L'association des deux types d'allergie est possible.

Le diagnostic repose sur les tests allergologiques et photobiologiques (voir la partie consacrée au diagnostic). Les allergies de contact concernent surtout le PABA et ses dérivés, le méthylbenzylidène camphre, les benzophénones surtout. On retrouve des cas avec les cinnamates, le dibenzoylméthane et les salicylates, dans une moindre mesure cependant. Les photoallergies sont surtout liées au PABA et à ses dérivés, aux cinnamates et surtout à la benzophénone et ses dérivés (oxybenzone essentiellement) car ils sont très utilisés dans de nombreux cosmétiques et produits domestiques (peintures etc). On recense aussi quelques cas de photoallergies à l'octocrylène.

Ainsi, certains photoprotecteurs externes semblent être la cause de l'effet que l'on cherche à éviter (ici, la photosensibilisation de contact) et cela semble illogique. Mais devant un patient susceptible d'avoir une telle réaction, la photoprotection reste primordiale et on recommandera un PAS parmi les mieux tolérés (écrans minéraux, par exemple).

→ **Mutagénicité**

In vitro, il a été montré que les filtres chimiques (et dans une moindre mesure les écrans minéraux) étaient à l'origine de radicaux libres, ce qui semble logique puisque ce sont des chromophores qui sont donc photoréactifs. Pour avoir un pouvoir mutagène fort il faudrait que les substances pénètrent profondément dans l'épiderme pour atteindre les cibles moléculaires privilégiées et libérer les radicaux libres à proximité de ces molécules telles que l'ADN des kératinocytes proches de la membrane basale par exemple.

Or, on recherche souvent chez les PAS une rémanence au niveau de la couche cornée ce qui semble être le cas pour la majorité d'entre eux. Ce n'est pas le cas pour la totalité des filtres et des études seraient nécessaires pour étudier le pourcentage de produit qui parvient à atteindre les couches inférieures de la peau.

→ **Passage systémique**

Des doses importantes de l'ordre de 12,4 mg/cm² ont montré une excrétion urinaire de filtre solaire. La question se pose alors du passage systémique du PAS et de l'innocuité liée à

ce passage. De par leur statut de cosmétique et non de médicament, ce passage systémique reste peu étudié.

Par précaution, on préférera l'éviction solaire chez l'enfant plutôt qu'une exposition prolongée avec des couches importantes de PAS, la peau de l'enfant étant plus fine. [117] [106]

→ **Blocage de la synthèse de vitamine D**

En filtrant les UVB, les PAS peuvent perturber le métabolisme de la vitamine D. C'est un risque à prendre en compte chez les sujets carencés notamment les personnes âgées vivant dans les terres peu ensoleillées. In vitro, on a mis en évidence que le PAS (le PABA par exemple) empêchait la conversion du 7 dehydrocholestérol en cholécalciférol après une irradiation.

Mais les études menées en laboratoire respectent les conditions d'application stricte du PAS (dose de 2 mg/cm²) alors qu'en pratique cette dose est rarement respectée. De plus, une exposition de 10 minutes semble suffisante pour produire de la vitamine D (30 % de la DEM). Ainsi une exposition raisonnée au soleil associée à un PAS en cas d'exposition plus longue semble suffisante.

→ **Application fastidieuse et coûteuse**

La dose recommandée de PAS à appliquer est de 2 mg/cm². C'est une dose qu'il faut renouveler régulièrement. Cela implique ainsi une quantité de produit et un coût pour l'utilisateur. Or la quantité de produit appliquée est directement corrélée à la qualité de la protection (de façon exponentielle). Un PAS peut avoir un indice de protection élevé, il ne sera pas efficace si la quantité de produit appliquée est insuffisante. Les crèmes contenant des écrans minéraux sont plus difficiles à étaler.

→ **Incitation à la surexposition solaire**

Parfois, les PAS peuvent induire un faux sentiment de sécurité vis-à-vis du soleil. Les personnes utilisant un indice de protection élevé semblent plus enclines à s'exposer plus longtemps que les personnes utilisant un produit à indice faible. Ce sentiment est d'autant plus dangereux que les PAS ne couvrent pas forcément toutes les longueurs d'onde du spectre et particulièrement les UVA, ce qui impliquerait une fausse protection : protection contre l'érythème actinique mais pas contre les effets à long terme des UVA. [120]

II.C.2.f Choix du produit anti-solaire

On peut choisir un PAS en fonction de sa galénique (et de la zone qu'on souhaite protéger par conséquent) mais aussi en fonction du niveau de protection. Pour ce qui est du niveau de protection, plusieurs facteurs entrent en compte :

- En fonction de la sensibilité individuelle

Chaque personne a sa propre aptitude au bronzage, qu'on retrouve dans la notion de phototype. On peut distinguer trois voire quatre phototypes différents.

Ainsi le phototype I correspond à un individu à la peau (carnation) blanche, avec une DEM de l'ordre de 312 mJ/cm^2 , qui ne bronze jamais et attrape des coups de soleil systématiquement après une exposition. C'est l'individu à risque de réaction le plus élevé qui doit se protéger de façon maximale car il est extrêmement sensible au soleil. Il est généralement roux avec des tâches de rousseur.

Le phototype II correspond à un individu à la carnation claire, qui prend souvent des coups de soleil mais peut parfois bronzer (léger hâle). Il a souvent les cheveux clairs (auburn, blond, blond vénitien) avec une DEM d'environ 600 mJ/cm^2 .

Le phototype III n'existe que selon certaines classifications. C'est un individu à la peau intermédiaire voire mate, qui bronze plutôt facilement et ne prend des coups de soleil que rarement, en cas d'exposition intense.

Enfin, le phototype IV est l'individu à la carnation mate voire foncée avec une DEM d'environ 980 mJ/cm^2 . Il bronze toujours et n'a jamais de coup de soleil.

On classe ainsi selon la réponse pigmentogène aux UV : les individus mélanocompétents ou adaptables correspondent aux phototypes III et IV tandis que les mélanocompromis ou inadaptables correspondent aux phototypes I et II : le bronzage sera toujours associé à un érythème, ce qui n'est pas le cas pour les III et IV.

On trouve parfois une classification à 6 phototypes : le phototype I est une carnation blanche, un érythème systématique et une pigmentation nulle, le II est une carnation claire, un érythème toujours présent et une pigmentation faible, le III une carnation claire, un érythème souvent présent et une pigmentation modérée. Le phototype IV est le sujet à peau mate, qui a un érythème actinique de façon fréquente et une forte pigmentation, le V est le sujet à peau foncée, qui a rarement un érythème et une très forte pigmentation. Enfin, le VI est le sujet à peau noire.

Pour la protection solaire de base, on conseillera un PAS à indice maximal chez les phototypes clairs. On pourra baisser l'indice chez certains phototypes en fonction de la pigmentation acquise (signe d'activation de la photoprotection naturelle).

Pour le cas des réactions de photosensibilisation, on conseillera plutôt un PAS à indice maximal quelque soit le phototype. (Voir annexe 2)

- En fonction de l'ensoleillement et de l'environnement et donc du niveau de risque

Il faudra tenir compte de l'index UV déjà décrit dans la première partie. Ainsi il faut savoir apprécier l'ensoleillement en fonction de l'environnement, pour cela il est nécessaire de prendre en compte les facteurs photoclimatologiques, l'ensoleillement direct et indirect correspondant à la réflexion par le sol et la diffusion par le ciel. Ainsi, on sera plus à risque si on s'expose l'été, au milieu de la journée, près de l'équateur, en altitude, sous un ciel dégagé. L'index UV varie de 1 à 15 (ou 10 selon les sources). Sachant que plus il est élevé et plus on a les risques associés à une exposition aux UV. Savoir apprécier les situations à risque permet de les éviter et donc de diminuer le nombre de photosensibilisations. [121]

- Le choix de la forme galénique

En fonction de la zone d'application ou de son type de peau, on choisira un PAS selon sa forme galénique.

→ Les émulsions : crèmes et laits

On retrouve les crèmes qu'on préférera pour les petites surfaces comme le visage. Les laits s'appliquent plutôt sur le corps, leur viscosité est plus faible et on les applique plus facilement. Dans les émulsions on peut ainsi retrouver des filtres solaires hydrosolubles et liposolubles, des filtres chimiques et des écrans minéraux, ce qui permet une meilleure photoprotection.

Elles sont à préconiser chez les sujets à risque de photosensibilisation. Les émulsions eau dans huile sont plus rémanentes et préférées chez les sujets à peau sèche tandis que les émulsions huile dans eau s'éliminent plus facilement avec l'eau ou la transpiration : il faut renouveler l'application plus souvent. Les sprays sont pratiques à utiliser pour le corps et ils permettent un bon dosage (nombre de pressions nécessaire).

La texture plus ou moins riche pour les crèmes visage permet d'adapter en fonction du type de peau : les textures très riches pour les peaux très sèches, les textures riches pour les peaux sèches et, par exemple, l'émulsion Cleanance solaire® de chez Avene pour les peaux à tendance mixte.

→ Les sticks

Ce sont des PAS composés d'une phase grasse et plutôt solide. Ils sont très rémanents mais difficiles à appliquer, on les réserve donc pour les lèvres, le nez, les pommettes...

→ Les gels

Ils sont plus fluides, ils contiennent une phase grasse plus limitée et sont donc plus facilement éliminés avec l'eau. Il faut les renouveler souvent donc on ne les recommande pas pour prévenir les photosensibilisations.

→ Les huiles

Elles sont rémanentes, partent moins avec l'eau mais protègent moins bien en général.
[31]

- Savoir lire l'étiquette et reconnaître un bon PAS

On retrouvera sur l'étiquette le FPS correspondant à une catégorie de photoprotection, on peut aussi retrouver le logo « UVA » qui indique que le produit respecte un facteur de protection minimal vis-à-vis des UVA. (Voir annexe 3).

Un PAS doit aussi comporter sur l'emballage (selon la recommandation européenne) :

→ Des conseils sur les précautions à prendre vis-à-vis des expositions solaires (exemple : « la surexposition solaire est une menace sérieuse pour la santé »).

→ Des instructions d'utilisation permettant d'obtenir en pratique l'efficacité de protection solaire revendiquée (exemple : « renouvelez l'application après une baignade »).

→ Des mentions concernant la quantité de produit à appliquer pour obtenir l'efficacité revendiquée et les risques encourus si on réduit cette quantité

A noter qu'aucun PAS ne devrait porter la mention « écran total » ou « protection à 100% » car aucun PAS ne permet une protection intégrale contre tous les UV.

II.C.2.g Rappels sur la bonne application d'un PAS et conseils généraux

- **Utilisation d'un PAS :**

→ Toujours bien lire le mode et les précautions d'emploi : chaque produit est spécifique.

→ Appliquer le produit sur peau bien sèche et avant exposition (30 minutes avant), de manière uniforme sur l'ensemble des parties du corps découvertes.

→ Renouveler les applications toutes les 2h et particulièrement si exposition prolongée, ou si baignade, transpiration ou après s'être essuyé.

→ Appliquer le produit en quantité suffisante : un PAS idéal dispose d'un dispositif de mesure (bouchon doseur par exemple) ou indique de manière claire la quantité à appliquer en fonction de la région du corps à protéger (« une noix », « une cuillère à café »). Par exemple la gamme solaire Avène préconise d'appliquer l'équivalent de l'index voire de deux index pour certaines parties du corps.

→ Respecter la date de péremption si elle est indiquée sur l'emballage, et respecter la « période après ouverture » quand le produit est entamé. Un produit qui a changé d'aspect ou d'odeur ne doit pas être utilisé. De manière générale, il faut changer de produit quand celui-ci a été déjà utilisé un an auparavant (stabilité des filtres chimiques).

→ Toujours bien refermer après utilisation et éviter les écarts de température.

- **Conseils généraux vis-à-vis de l'exposition solaire**

→ Se mettre à l'abri le plus possible (zones ombragées), surtout pour les phototypes I.

→ Si l'exposition solaire ne peut être totalement évitée : proscrire l'exposition entre 12h et 16h (heures d'été), en pratique tant que la taille de son ombre portée au sol est inférieure à sa propre taille.

→ Porter des vêtements et des accessoires protecteurs (T-shirt à tissage serré, lunettes avec protections latérales protégeant des UVA et UVB, chapeau à bords suffisamment larges, protections vestimentaires adaptées aux sportifs).

→ Ne jamais exposer un enfant de moins de 24 mois directement au soleil.

→ Vis-à-vis des enfants, insister sur la bonne protection vestimentaire et des accessoires.

→ Ne jamais prolonger le temps d'exposition sous prétexte d'utiliser un PAS.

→ Ne pas réduire la quantité ni la fréquence d'application sous prétexte d'utiliser un PAS à indice élevé.

→ Ne pas oublier certaines zones du corps (oreilles, tempes, nuque, dos des mains et des pieds).

→ Utiliser un PAS même en cas de faible couverture nuageuse.

→ Le bronzage ne remplace pas un PAS, et ne pas confondre produit solaire et PAS (un auto-bronzant ne contient pas forcément de filtre UV).

Au comptoir devant un risque de photosensibilisation, il convient :

- de faire part au patient de ce risque, de s'assurer de sa compréhension, éventuellement lui remettre un document explicatif (voir Annexe 4),

- de lui rappeler l'importance de l'éviction solaire,
- si le patient a déjà eu des antécédents et qu'il est contraint de s'exposer au soleil malgré tout (pour raisons professionnelles etc) et qu'il se présente avec une ordonnance comportant un photosensibilisant, il convient d'appeler le médecin pour lui proposer une alternative,
- s'il doit s'exposer malgré tout, lui conseiller la photoprotection externe principalement : importance des vêtements (et accessoires) et puis un PAS à FPS maximal (50+),
- lui rappeler la bonne utilisation du PAS : quantité nécessaire à appliquer, lui faire comprendre que la protection sera moindre si la quantité n'est pas respectée,
- il faudra l'inciter à s'adresser à un professionnel de santé (médecin, pharmacien) s'il présente une réaction (ici, coup de soleil intense, eczéma, démangeaisons, vésicules, coloration anormale...). [122]

II.C.2.h Nouvelles stratégies de photoprotection

De nouvelles stratégies pour lutter contre les effets indésirables du soleil sont à l'étude mais leur intérêt serait surtout présent dans les photodermatoses endogènes ou dans les cancers cutanés.

Ces nouvelles stratégies peuvent cibler la réparation de l'ADN. Ainsi des topiques contenant une endonucléase, la diméricine, semblent avoir des effets bénéfiques chez les malades atteints de xeroderma pigmentosum. L'enzyme reconnaît les dimères type cyclobutane et stimule les premières étapes de réparation de l'ADN. Une autre enzyme, la photolyase, activée par les UV permet de réparer les dimères type cyclobutane en monomère, ou de réparer des photoproduits. Elle diminuerait d'autres réactions photoimmunologiques. C'est une photoprotection post-exposition qui pourrait être associée aux PAS déjà existants.

L'IL 12 (interleukine 12) permettrait de diminuer l'apoptose photo-induite et l'immunosuppression. Le mécanisme dans la réparation de l'ADN n'est pas bien élucidé. D'autres stratégies ciblent la stimulation de la mélanogénèse. C'est le cas des oligonucléotides tels que des dimères de thymine qui stimulent la synthèse de mélanine et la réparation de l'ADN mais les perspectives sont limitées par le manque de données in vivo.

Un analogue de la mélanocortine permettrait de stimuler la synthèse d'eumélanine et aurait des propriétés anti-inflammatoires (stimulation de synthèse de cytokines anti-inflammatoires et inhibition de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires). Ainsi, il induirait une pigmentation transitoire tout en diminuant le nombre de « sunburn cells » et de dimères de thymine. Des formes topiques (sprays, lotions...) sont à l'essai car ce sont des produits qui permettraient de stimuler le bronzage tout en photoprotégeant. Elles auraient donc beaucoup d'intérêt au regard des préférences actuelles en terme de bronzage et d'anti-âge.

Les inhibiteurs de COX 2 (cyclo-oxygénase) permettent de diminuer la synthèse des prostaglandines au niveau de l'épiderme. Ils permettent une élimination plus rapide des cellules dont l'ADN a été endommagé.

Les dérivés de la vitamine A, notamment les esters, absorbent les UV en partie et permettent de protéger contre l'érythème et de diminuer la synthèse des dimères de thymine.
[123]

Ces différentes stratégies nouvelles sont pour le moment au stade de l'essai et leur efficacité reste à confirmer.

CONCLUSION

Au fil des années, les études relatant des cas de photosensibilisation se sont multipliées. C'est un sujet qui reste d'actualité. Si certaines molécules à l'origine de ces réactions sont clairement identifiées depuis plusieurs années (amiodarone, psoralènes, kétoprofène, quinolones et cyclines), d'autres viennent s'ajouter à la liste. On retiendra les produits sélectionnés par la Société Française de Photodermatologie : la liste comporte les médicaments mais aussi d'autres substances issues de l'industrie agro-alimentaire, de la dermo-cosmétique ou encore des végétaux.

Deux mécanismes sont principalement décrits : la phototoxicité et la photoallergie. La première se caractérise par un coup de soleil intense sur les zones exposées aux UV et/ou au produit s'il est appliqué localement. C'est un phénomène inflammatoire lié aux lésions engendrées par les UV et le stress oxydatif. La seconde fait intervenir le système immunitaire et se caractérise le plus souvent par un eczéma plus ou moins localisé, voire par des réactions plus polymorphes (vésicules, pigmentations). Le mécanisme n'est pas entièrement élucidé.

La prise en charge reste limitée et il est donc primordial d'insister sur la prophylaxie. Dans la délivrance de médicaments photosensibilisants, il convient pour le pharmacien d'associer les conseils permettant d'éviter de telles réactions. Le patient doit être prévenu du risque, sans être inquiété inutilement, la plupart des réactions étant bénignes. Deux mesures sont à notifier en priorité : l'éviction solaire et la photoprotection externe (vestimentaire et au moyen d'un produit anti-solaire).

Le problème majeur qu'il convient de soulever est le manque d'informations vis-à-vis de ces réactions. Les médicaments photosensibilisants sont de plus en plus nombreux, mais les réactions au niveau clinique ne sont pas toujours bien identifiées, le rôle du soleil pas toujours associé à la réaction cutanée ou mis en évidence et ainsi elles ne sont pas toujours notifiées aux instances de pharmacovigilance.

La formation relative aux photosensibilisations n'est pas toujours optimale et des outils peuvent être mis à disposition de l'équipe officinale voire des patients eux-mêmes : pictogramme sur les boîtes de médicaments concernés, plaquettes d'information placées à proximité des médicaments et pouvant être remises aux patients.

Du recul est encore nécessaire pour bien évaluer l'incidence des réactions de photosensibilisation et préciser leurs mécanismes de façon détaillée.

ANNEXE 1 : Liste des photosensibilisants d'après la Société Française de Photodermatologie

Photosensibilisants de contact

Cette liste n'est pas exhaustive, et est susceptible de connaître ultérieurement des mises à jour.

ANTISEPTIQUES TOPIQUES

Salicylanilides
Hexachlorophène
Bithionol
Chlorhexidine
Triclosan
Clioquinol

MÉDICAMENTS TOPIQUES

Phénothiazines
Diphenhydramine hydrochloride
Sulfamides
Anti-inflammatoires non stéroïdiens :
. oxicams,
. arylcarboxyliques (kétoprofène),
. diclofénac
Aciclovir
Psoralènes
Trétinoïne
Thiocolchicoside
Thiobendazol

FONGICIDES

Mancozèbe
Daconil
Fentichlor

PESTICIDES

Folpet

ADDITIF ALIMENTAIRE (ANIMAL)

Olaquinox

VÉGÉTAUX

Frullania
Composées (ou Astéracées)
Lichens
Furocoumarines

GOUDRONS

MÉTAUX (CR, CO, NI) PLATINE ? SIGNALÉS DANS CSST (5)

Acrylates
Acrylonitrile
Aldéhyde cinnamique
Anhydride phtalique
Aniline : Bois exotique
Bisphénol A
Carène (delta 3)
Chloroacétamide
Chlorocrésol (p-)
Disulfirame
Éthylènediamine
Formaldéhyde
Frullania
Fumarate (diméthyl)
Glutaraldéhyde
Glyoxal
Hydralazine
Hydroquinone
Isocyanates
Latex
Manèbe
Mercaptobenzothiazoles
Persulfate d'ammonium
Phtalates
Phénylènediamine (p-)
Thiourées
Thiurams
Trinitrine
Trinitrotoluène
Zinèbe
Chrome, cobalt, platine, nickel, palladium
Constituants des parfums (ex : isoeugénol)
Térébenthine
Thioglycolates (ammonium, glycéryle)

COSMÉTIQUES

Musk ambret
Psoralènes
Baume du Pérou
6-méthyl-coumarine

FILTRES SOLAIRES

Benzophénones
. oxybenzone
. mexenone
. sulisobenzone
Cinnamates
Para-aminobenzoïque (acide) = PABA
Dérivés du camphre
Octyl triazone
Octocrylène

Photosensibilisants systémiques

Cette liste n'est pas exhaustive, et est susceptible de connaître ultérieurement des mises à jour.

ANTIPSYCHOTIQUES

Chlorpromazine
Cyamémazine
Fluphénazine
Halopéridol
Perphénazine
Prochlorpérazine
Promazine
Prométhazine
Thioridazine
Thiothixène
Trifluopérazine
Triflupromazine

ANXIOLYTIQUES

Alprazolam
Chlordiazépoxide
Clorazépate dipotassique

ANTIDÉPRESSEURS

Amitriptyline
Amoxapine
Citalopram
Clomipramine
Désipramine
Dosulépine
Doxépine
Fluoxétine
Fluvoxamine
Imipramine
Nortriptyline
Paroxétine
Protriptyline
Sertraline
Trimipramine

ANTI-ÉPILEPTIQUES

Carbamazépine
Lamotrigine
Oxcarbamazépine
Phénobarbital
Clobazam

DIURÉTIQUES

Hydrochlorothiazide
Furosémide
Chlorothiazide
Indapamide
Bumétanide
Bendrofluméthiazide
Benzthiazide
Cyclothiazide
Hydrofluméthiazide
Méthyclothiazide
Trichlorméthiazide
Amiloride
Acide étacrymique
Triamtèrene
Spironolactone
Acétazolamide
Métolazone
Quinéthazone
Chlorthalidone

AINS

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS

Naproxène
Kétoprofène
Acide tiaprofénique
Piroxicam
Diflunisal
Méloxicam

Ténoxiam
Diclofénac
Acide méfénamique
Nabumétone
Sulindac
Phénylbutazone
Indométhacine
Ibuprofène
Célécoxib
Valdécoxib

ANTIBIOTIQUES

Déméclocycline
Acide nalidixique
Acide pipémidique
Sulfaméthoxazole
Sulfasalazine
Ciprofloxacine
Énoxacine
Loméfloxacine
Ofloxacine
Norfloxacine
Oxytétracycline
Tétracycline
Doxycycline
Méthacycline
Minocycline
Triméthoprime
Isoniazide
Sulfaméthizol
Gentamicine
Clofazimine
Griséofulvine
Nitrofurantoïne
Ceftazidime
Spartoxacine

Péfloxacine
Fluméquine
Rosoxacine

ANTIFONGIQUES

Kétoconazole
Itraconazole
Voriconazole

ANTIPALUDÉENS

Chloroquine
Hydroxychloroquine
Quinine
Pyriméthamine
Méfloquine

ANTICANCÉREUX

Fluorouracile (5Fu)
Vinblastine
Bléomycine
Actinomycine
Dacarbazine
Procabazine
Flutamide
Doxorubicine
Méthotrexate
Taxanes
Cétuximab
Erlotinib
Imatinib

HYPOLIPÉMIANTS

Gemfibrozil
Clofibrate
Bézafrilate
Fénofibrate

Pravastatine
Atorvastatine
Fluvastatine
Simvastatine

HYPOLYCEMIANTS

Glibenclamide
Tolbutamine
Glipizide
Chlorpropamide
Glimépiride

ANTIHISTAMINIQUES

Cyproheptadine
Diphenhydramine
Bromphéniramine
Triprolidine

INHIBITEURS CALCIFIQUES

Diltiazem
Amlodipine
Nifédipine

BÉTABLOQUANTS

Aténolol
Propranolol

IEC

INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION

Fosinopril
Énalapril
Captopril
Quinalapril
Ramipril

AUTRES

Mésalazine (5ASA)
Azathioprine
Éfavirenz
Hématoporphyrine
Pyridoxine (vitamine B6)
Interféron alfa
Ribavirine
Sels d'or
Saquinavir
Tiotropium
Herbe de St Jean (*hypericum perforatum*)

ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II

(Sartans)
Valsartan

ANTIHYPERTENSEURS

CENTRAUX ET VASODILATEURS

Méthylidopa
Rilménidine
Dihydralazine

ANTI-ARYTHMIQUES

Amiodarone
Hydroquinidine
Disopyramide

ANTI-ULCÉREUX

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP)

Oméprazole
Ésoméprazole
Pantoprazole
Lanzoprazole
Rabéprazole

ANTI-ULCÉREUX

ANTISÉCRETOIRES GASTRIQUES (ANTI H2)

Raniditine

CONTRACEPTIFS

ORAUX ET TRANSDERMIFIQUES

MÉDICAMENTS

À USAGE DERMATOLOGIQUE

Isotrétinoïne
Méthoxy-psoralènes (mop)

ANNEXE 2 : Exemple de guide pour le choix d'un PAS, d'après Thomas P, Bonneville A, Indications des produits de protection solaire, EMC, Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 2011, 50-200-B-10

PEAU			
	Sujet extrêmement sensible au soleil (sujet à peau blanc laiteux, taches de rousseur, cheveux roux, sujet prenant toujours des coups de soleil lors d'expositions solaires, antécédents de cancers cutanés)		
	Sujet sensible au soleil (sujet à peau claire, souvent quelques taches de rousseur et/ou cheveux blond vénitien ou auburn, sujet prenant souvent des coups de soleil lors d'expositions solaires, mais pouvant avoir un hâle)		
	Sujets à peau intermédiaire (peau claire bronzant assez facilement, ne prenant des coups de soleil que lors d'expositions très intenses)		
	Sujet à peau assez résistante (peau mate bronzant facilement sans jamais prendre de coups de soleil)		
TYPE D'EXPOSITION			
	Exposition extrême (glaciers, tropiques...)		
	Exposition importante (plages, activités extérieures longues...)		
	Exposition modérée (vie passée au grand air)		
CHOIX SELON LA SENSIBILITÉ DE LA PEAU ET LES EXPOSITIONS			
			
	Haute protection	Très haute protection	Très haute protection
	Moyenne protection	Haute protection	Très haute protection
	Faible protection	Moyenne protection	Haute protection
	Faible protection	Faible protection	Moyenne protection

ANNEXE 3 : Savoir lire l'étiquette du PAS d'après ANSM (ex-Afssaps) : recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs, brochure de juillet 2011 disponible sur <http://ansm.sante.fr>

CATEGORIE DE PROTECTION INDIQUEE SUR L'ETIQUETTE	FACTEUR DE PROTECTION SOLAIRE (SPF)	FACTEUR DE PROTECTION UVA MINIMAL RECOMMANDE	LONGUEUR D'ONDE CRITIQUE MINIMALE RECOMMANDEE	
Faible protection	6	Correspondant au 1/3 du SPF indiqué sur l'étiquetage	370 nm	
	10			
Protection moyenne	15			
	20			
	25			
Haute protection	30			
	50			
Très haute protection	50+			

ANNEXE 4 : Exemple de plaquette informative à remettre au patient en cas de délivrance de gel de kétoprofène (validé par l'ANSM) <http://ansm.santé.fr>

GELS DE KETOPROFENE et risque de réactions de la peau en cas d'exposition au soleil : Les précautions importantes que vous devez connaître avant de les utiliser

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

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

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



Vous devez donc respecter ces précautions importantes :

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

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

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

Précautions pour l'application du gel :



- Procédez à un lavage soigneux et prolongé des mains après chaque application du gel, afin d'éviter tout contact involontaire avec des zones susceptibles d'être exposées au soleil.
- N'utilisez jamais ce produit sur les muqueuses, autour des yeux, ni sur une peau irritée (type eczéma), ou en cas de plaie, de brûlure, de lésions infectées ou suintantes.
- Vous ne devez pas traiter de grandes surfaces, ni recouvrir avec un pansement occlusif.
- N'appliquez pas d'autres produits à usage dermatologique ou produits cosmétiques sur la surface traitée. Il existe un risque d'allergie croisée avec les produits contenant de l'octocrylène, une substance chimique souvent retrouvée dans des produits d'hygiène et de cosmétique, et notamment des écrans solaires ou des parfums.

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

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

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

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

Gels de kétoprofène commercialisés en France et concernés par cette information

KETUM 2,5 %, gel	KETOPROFENE EG 2,5 %, gel
KETOPROFENE BGR 2,5 %, gel	KETOPROFENE SANDOZ 2,5 %, gel
KETOPROFENE BIOGARAN 2,5 %, gel	KETOPROFENE TEVA SANTE 2,5 %, gel

Document validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Lexique

Anastomose :	Connexion entre deux structures, organes ou espaces
Chéilite :	Inflammation accompagnée de fissures, des commissures des lèvres
Chromophore :	Groupement insaturé covalent responsable de l'absorption
Cytolyse :	Dissolution ou destruction de la cellule
Cytotoxicité :	Propriété d'un agent chimique ou biologique à être toxique pour la cellule
Desmosome :	Région où la membrane d'une cellule adhère à une cellule adjacente
Dyshidrose :	Affection cutanée eczémateuse des mains ou pieds avec vésicules dures
Eicosanoïde :	Famille de dérivés d'oxydation d'acides gras polyinsaturés à 20 atomes de carbone comportant les leucotriènes et les prostanoïdes
Endocytose :	Transport de molécules voire de particules vers l'intérieur de la cellule
Erythème :	Lésion dermatologique courante caractérisée par une rougeur congestive de la peau
Fibrose :	Transformation fibreuse de certains tissus à l'origine d'une augmentation du tissu conjonctif à la suite d'une destruction substantielle des tissus et d'une inflammation
Fluorescence :	Emission lumineuse provoquée par l'excitation d'une molécule immédiatement suivie d'une émission spontanée
Glycoprotéine :	Protéine comportant un ou plusieurs groupements oligosaccharides
Haptène :	Element constitutif de l'antigène qui lui donne sa spécificité
Homéostasie :	Processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur entre les limites des valeurs normales
Immunosuppression :	Inhibition de l'activation du système immunitaire
Kératinocyte :	Cellules constituant 90% de la couche superficielle de la peau et des phanères
Lichenoïde :	Qui a l'aspect du lichen
Lucite :	Photodermatose aiguë ou chronique provoquée par les UVA, allergie solaire
Métalloprotéinase :	Famille d'enzymes qui ont un ion métallique dans leur site actif et qui participe à la coupure de lésion peptidique dans les protéines
Mutagenèse :	Processus d'apparition d'une mutation

Myasthénie :	Maladie neuromusculaire auto-immune caractérisée par une faiblesse musculaire
Néoplasie :	Développement anormal de cellules qui prolifèrent sans bénéficier d'une fonction ni d'une structure utile à l'organisme
Onycholyse :	Décollement progressif du corps de l'ongle de son lit
Phlyctène :	Soulèvement de l'épiderme constitué par une accumulation de liquide (sérosité). Aussi appelé bulle dermatologique.
Phosphorescence :	Suite de pertes d'énergie par des électrons qui ont été excités et qui retournent à des niveaux d'énergie plus bas avec transition vers un état triplet
Photodermatose :	Affection de la peau survenant à la suite d'une exposition solaire
Photoisomérisation :	Conversion d'une molécule en un de ses isomères provoquée par la lumière
Photophytophotodermatose :	Affection de la peau impliquant la lumière et les plantes
Polynévrite :	Atteinte des nerfs périphériques entraînant des troubles sensitifs et moteurs
Prosthétique (groupement) :	Molécule organique non protéique maintenue dans une structure protéique par des liaisons covalentes permanentes voire des liaisons faibles
Protéoglycane :	Association d'une protéine et d'un glycosaminoglycane (molécule glucidique)
Prurit :	Sensation de démangeaisons de la peau ou des muqueuses
Spectroradiomètre :	Appareil permettant de mesurer la puissance du flux de rayonnement électromagnétique en fonction de la longueur d'onde
Sunburn cell :	Kératinocytes apoptotiques suite à une exposition solaire
Télangiectasie :	Dilatation de petits vaisseaux cutanés

Bibliographie

- [1] Jeanmougin M, Peau et soleil. EMC - *Cosmétologie et Dermatologie esthétique* 2000:1-8 [Article 50-060-A-10].
- [2] Jeanmougin M, Cesarini JP, Leroy D, Loesche C, Amblard P, Leonard F, et al. Soleil et peau. *Rev Prat* 1992 ; 42 : 1333-1382
- [3] Meunier L. Rayonnement solaire : bases physiques, effets cutanés biologiques et cliniques. EMC – *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*, 2012;7(1):1-7 [Article 50-020-8-40].
- [4] Comte C, Picot E, Peyron J.L, Dereure O, Guillot B, Les UVA-1 : propriétés et indications thérapeutiques. EM, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007 ; 134 :407-15
- [5] Société française de photodermatologie, J L Bocquet Photobiologie : Bases physiques, Ed. Arnette *Photodermatologie: Photobiologie cutanée, photoprotection, et photothérapie*, 2008 ; p. 12
- [6] Organisation Mondiale de la Santé, Rayonnement ultraviolet: indice du rayonnement UV total <http://www.who.int/> (page consultée le 14/10/2014)
- [7] World Health Organization, Global solar UV index : a practical guide, Geneva WHO, 2002
- [8] Meunier L, Index UV et photoprotection, EM, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2013 ; 140:3-4
- [9] Morris J, Laing-Morton T, Marno P, Curnow A, An investigation into the awareness and understanding of the ultraviolet index forecasts in the South West of England, RSC, *Photochem Photobiol Sci*, 2011; 10 :103-8
- [10] Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J, Photoaging of human skin, Wiley and Sons, *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 2000;16(6):239-244
- [11] Beani J-C, Photodermatoses, Encyclopédie Médico-chirurgicale, Dermatologie, 2008:1-31, [Article 98-785-A-10].
- [12] Dubertret L, Bases photophysiques, Lavoisier, *Soleil et Santé*, 2006
- [13] Bérard F, La peau et le soleil, *Peau et soleil : un capital pour la vie*, Ed. Michel Servet, 2002
- [14] Marguery M. C, Photoprotection (interne et externe), EMC - *Dermatologie* 2008:1-14 [Article 98-944-A-10].
- [15] Mao P, Wyrick J.J, Roberts S.A, Smerdon M.J, Uv-induced DNA damage and mutagenesis in Chromatin, *Photochem Photobiol*, 2016, Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/php.12646
- [16] Les porphyries cutanées, *Le Centre Français des Porphyries* <http://www.porphyrrie.net/> (page consultée le 23/10/14)
- [17] Schmutz J-L, Rosacée et ultraviolets, EM, *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2008 ; 33 (5-C1) :p.467-69
- [18] Aubin F., Photo-immunologie. Effets immunologiques des radiations ultraviolettes et implications en dermatologie, EMC, *Dermatologie*, 2012;7(1):1-10

- [19] Photovieillissement, à savoir sur le photovieillissement, par le Prof. Wolf d'après Rabe et al. <http://www.uv-damage.org/fr/> (page consultée le 06/11/14)
- [20] Cribier B, Grosshans E, Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires, EMC - *Podologie* 1999;1-15 [Article 27-070-A-15].
- [21] Cours de 5ème année de dermatologie du professeur Aliouat, faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 2013-2014
- [22] Dréno B, Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2009;136 : 247-51
- [23] Misery L, Vascularisation et innervation cutanées. EMC - *Cosmétique et Dermatologie esthétique* 2000:1-4 [Article 50-020-E-10].
- [24] Le glomus neuro-vasculaire de Masson, Histology <http://www.histology.be> (page consultée le 14/04/16)
- [25] Mantoux F, Ortonne J.P, Physiologie du système pigmentaire. EMC - *Dermatologie* 2003:1-10 [Article 98-015-A-10].
- [26] Montaudié H, Bertolotto C, Ballotti R, Passeron T. Physiologie du système pigmentaire. Mélanogénèse. EMC - *Dermatologie* 2013;8(4):1-10 [Article 98-015-A-10].
- [27] Tracqui A, Le poil : structure et physiologie, *Revue Française des Laboratoires*, 1996 ; 282 : 19-23
- [28] Piérard-Franchimont C, Piérard G. Physiologie de la sécrétion sébacée. EMC - *Dermatologie* 1999;9(3):1-6 [Article 98-020-A-10].
- [29] Piérard G, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, Sécrétions sudorale et sébacée. EMC - *Dermatologie* 2014;9(3):1-8 [Article 98-020-A-10].
- [30] Beani JC., Photodermatoses. EMC - *Dermatologie* 2001:1-24 [Article 98-785-A-10].
- [31] Pasquier C, Photosensibilisation par voie systémique : place du pharmacien et rôle dans la photoprotection, thèse de pharmacie, université de Nantes, 2004, 43-46
- [32] Beani JC, Photosensibilisations graves, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2009;136 : 76-83
- [33] Amblard P. Photodermatoses. Photoprotection. EMC - *Pédiatrie - Maladies infectieuses* 2001:1-10 [Article 4-115-A-10].
- [34] Khandpur S, Porter R.M, Boulton S.J, Anstey A, Drug-induced photosensitivity: new insights into pathomechanisms and clinical variation through basic and applied science, *British Journal of Dermatology*, 2016, 10.1111/bjd.14935
- [35] Prescrire Rédaction, Photosensibilisations médicamenteuses en bref . Interactions médicamenteuses comprendre et décider, Prescrire, 2011 ; 31N°338 p.456
- [36] Gould J.W., Mercurio M.G., Elmetts C.A. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agent. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995, 33 (4) : 551-576.

- [37] Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, Photodermatoses d'origine médicamenteuse, Folia, 2000 <http://www.cbip.be/fr/> (page consultée le 16/09/16)
- [38] Schmutz J.L, Barbaud A, Trechot P, Photoréactivation secondaire à la prise de céfazoline (Cefacidal*), *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2006;133:735
- [39] Duong T, Valeyrie-Allanore L, Toxidermies. EMC - *AKOS (Traité de Médecine)* 2010:1-13 [Article 2-0710]
- [40] Marguery M.C, Exploration d'une photoallergie de contact, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, EM, 1999;126, n3:280.
- [41] Marguery M.C, La réaction photoallergique : mécanisme d'apparition et technique d'exploration, *Revue Française d'Allergologie*, 1998; 38, 4 : 394-400
- [42] Rapport de synthèse élaboré par le groupe de réflexion de l'Afssaps sur les produits de protection solaire, Janvier 2006, <http://ansm.fr> (page consultée le 22/09/16)
- [43] Marguery M.C, Dermate actinique chronique et photoprotection, *Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique*, EM, 2007 ; 47, 2 : 36-40
- [44] Bourrain J.L, Phototoxicité, photoallergie : diagnostic et prise en charge, *Progrès en dermatologie allergologie*, Grenoble : John Libbey Eurotext, 2005, 135-149
- [45] Veyrac G, Chiffolleau A, Bourrin M, Jolliet P, Photosensibilité exogène liée à la prise d'AINS sous forme topique, *La Lettre du Pharmacologue*, Edimark, 2002;16 :161-162
- [46] Machet L, Utilité des phototests dans le diagnostic des photodermatoses : étude monocentrique de 46 patients, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, EM, 2012;139, n12S:93-94
- [47] Thomas P, Bonnevalle A, Photoallergies médicamenteuses : comment les explorer ? *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2008 ; 48 : 487-489
- [48] Avenel-Audran M, Photopatch-tests, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, EM 2009 ; 136, 626-629
- [49] Crepy M. N, INRS, Photosensibilisation, cancers cutanés et exposition professionnelle aux ultraviolets, *Documents pour le médecin du travail*, 2004 ; 97:109-119
- [50] Emmet E, The Nature of tribromosalicylanilide photoallergy, *The Journal of Investigative Dermatology*, The Williams and Wilkins Co, 1974 ; 63 : 227-230
- [51] Rivara G, Barile M, Guarrera M, Photosensitivity in a patient with contact allergic dermatitis from clioquinol, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1991 ; 8 : 225-226
- [52] Harber L.C, Targovnik S.E, Baer R.L, Studies on contact photosensitivity to hexachlorophene and trichlorocarbanilide in guinea pigs and man, *Journal of Investigative Dermatology*, The Williams and Wilkins Co, 1968 ; 51, 5 : 373-377
- [53] Colin A. R, Skin responses to Ultraviolet Radiation in Contact Photodermatitis due to fentichlor, *Journal of Investigative Dermatology*, The Williams and Wilkins Co, 1979 ; 72 : 99-102
- [54] Robin M, Les plantes photosensibilisantes, thèse de pharmacie, Université de Limoges, 2011 : 49-121

- [55] O'Brien T.J, Contact photoallergy to musk ambrette, *Australian Journal of Dermatology*, 1986; 27, 3:134-137
- [56] Kroon S, Standard photopatch testing with Waxtar, para-aminobenzoic acid, potassium dichromate and balsam of Peru, *Contact Dermatitis*, 1983 ; 9 : 5-9
- [57] Journe F, Marguery M.C, Bazex J, El Sayed F, Rakotondrazafy J, Sunscreen Sensitization : a 5-year study, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 1999 ; 79 : 211-213
- [58] Zhai H, Maibach H, *Dermatotoxicology : sixth edition*, CRC Press, 2004 : 1060-1061
- [59] Marguery M. C, Contact photoallergy to isothipendyl chlorhydrate, *Dermatology*, 2012 ; 224 : 289-291
- [60] Marchand M.S, Autret-Leca E, Boudrais E, Jonville-Béra A.P, photoallergie au gel de piroxicam : que faut-il contre-indiquer ? *Thérapie*, 2013 ; 68 : 57-58
- [61] Peyron J.L, Milpied B, Léauté-Labrèze C, Photosensibilisations exogènes chez l'enfant, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007 ; 134 : 50-52
- [62] Bastien M, Milpied B, Baudot S, Dutartre H, Litoux P, Photosensibilisation de contact au kétoprofène, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 1997 ; 124 : 523-526
- [63] Avenel Audran M, Allergies et photo-allergies de contact aux AINS topiques, *Revue Française d'Allergologie, EM*, 2014 ; 54 : 218-222
- [64] Jeanmougin M, Pedreiro J, Bouchet J, Civatte J, phototoxic activity of 5% benzoyl peroxide in man. Use of a new methodology, *Dermatologica*, 1983 ; 167 : 19-23
- [65] Rodriguez M, Photoallergic contact dermatitis from Zovirax* cream, *Contact Dermatitis*, 1999 ; 41 : 54-55
- [66] Emmet E, diphenhydramine photoallergy, *Archives dermatologiques*, 1974 ; 110 : 249-252
- [67] Swanbeck G, Ehrsson H, Serum concentration and phototoxic effect of methoxsalen in patients with psoriasis, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1979 ; 25 : 478-480
- [68] Ferguson J, Johnson B.E, Retinoid associated phototoxicity and photosensitivity, *Pharmacology and Therapeutics, EM*, 1989 ; 40 : 123-135
- [69] Snejina G, Antimicrobial Photosensitive Reactions, *Archives Internal Medicine*, 1998 ; 158 : 1993-2000
- [70] Nguyen T.A, Krakowski A.C, The "Heart Sign": An Early Indicator of Dose-Dependent Doxycycline-Induced Phototoxicity, *Pediatric Dermatology*, 2016 ; 33 : 69-71
- [71] Bryskier A. Fluoroquinolones (II) : Usage en thérapeutique et tolérance . *EMC - Maladies infectieuses* 1999;9(1):1-14 [Article 8-004-B-11].
- [72] Singal A, Bhattacharya S.N, Baruah M.C, Glibenclamide induced photosensitivity, *Indian Journal of Dermatology*, 2002 ; 68 : 240-241
- [73] Selvaag E, Thune P, Phototoxicity to sulphonamide-derived oral antidiabetics and diuretics: investigations in hairless mice, *Photodermatology, Photoimmunology, photomedicine*, 1997 ; 13 : 4-8

- [74] Sheu J, Hawryluk E.B, Guo D, London W.B, Huang J.T, Voriconazole phototoxicity in children : a retrospective review, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015 ; 72 : 314-315
- [75] Kuo S, Sivamani R.K, UV B sensitive solar urticaria possibly associated with terbinafine, *Dermatology online Journal*, 2014 ; 20
- [76] Amelot A, Dupouy-Camet J, Jeanmougin M, Phototoxic reaction associated with Malarone antimalarial prophylaxis, *Journal of Dermatology*, 2014 ; 41 : 346-348
- [77] Schmutz J. L, Barbaud A, Tréchet P, Inhibiteurs de la pompe à protons et toxidermie photodistribuée, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007 ; 134 : 212
- [78] Shukla A, Mahapatra A, Gogtay N, Khopkar U. Esomeprazole-induced photoallergic dermatitis. *J Postgrad Med* 2010;56:229-31
- [79] Gebhardt E, Eberlein B, Przybilla B, Gilbertz K.P, Placzek M, In vitro Evaluation of Phototoxic properties of IPP, H2 receptor Antagonists and statins, *Acta Derm Venereol*, 2012 ; 92 : 193-220
- [80] Kondo S, Kagaya M, Yamada Y, Matsusaka H, Jimbow K, UV B photosensitivity due to Ranitidine, *Dermatology*, 2000 ; 201 : 71-73
- [81] Miolo G, In vitro phototoxicity of phenothiazine : involvement of stable UVA photolysis products formed in aqueous medium, *Chemical Research in Toxicology*, 2006 ; 19 : 156-163
- [82] Fernandes I.C, Vilaça S, Lobo I, Sanches M, Costa V, Selores M, Photoallergic reaction to Cyamemazine, *Dermatology Online Journal*, 2013 ; 19 : 15
- [83] Doffoel-Hantz V, Boulitrop-Morvan C, Sparsa A, Bonnetblanc JM, Dalac S, Bédane C, Photosensitivity associated with selective serotonin reuptake inhibitors, *Clin. and Exp. Dermatol.*, 2009;34 : 763-765
- [84] Canudas N, Contreras C., Isolation and identification of the photodegradation products of the photosensitizing antidepressant drug clomipramine. Phototoxicity studies on erythrocytes, *Pharmazie* ; 2002 ; 57 : 405-408
- [85] Watanabe Y, Kawada A, Ohnishi Y, Tajima S, Ishibashi A, Photosensitivity due to alprazolam with positive oral photochallenge test after 17 days administration, *Journal Am Acad Dermatol.*, 1999 ; 40 : 832-833
- [86] Droitcourt C, Le Hô H, Adamski H, Le Gall F, Dupuy A, Docetaxel-induced photo-recall phenomenon, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2012 ; 28 : 222-223
- [87] Aubin F, Humbert P, Rayonnement ultraviolet et peau, *John Libbey Eurotext*, 2001
- [88] Kuwatsuka S, Kuwatsuka Y, Takenaka M, Utani A, Case of photosensitivity caused by fenofibrate after photosensitization to ketoprofen, *Journal of Dermatology*, 2016 ; 43 : 224-225
- [89] Viola G et al, The phototoxicity of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, is mediated by the formation of a benzocarbazole-like photoproduct, *Toxicol Sci*, 2010 ; 118 : 236-250
- [90] Nardi G, Lhiaubet-Vallet V, Leandro-Garcia P, Miranda MA, Potential phototoxicity of rosuvastatin mediated by its dihydrophenanthrene-like photoproduct, *Chem Res Toxicol*, 2011 ; 24 : 1779-1785
- [91] Tajima S, Fukunaga A, Nishigori C, A case of atorvastatin-induced solar urticaria, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2016 [En ligne] consulté le 29/09/16

- [92] Zachary CB, Slater DN, Holt DW, Storey GC, MacDonald DM, The pathogenesis of amiodarone-induced pigmentation and photosensitivity, *British Journal of Dermatology*, 1984; 110 : 451-456
- [93] Schürer NY, Lehmann P, Plewig G, Quinidine-induced photoallergy. A clinical and experimental study, *Hautarzt*, 1991 ; 42 : 158-161
- [94] Frye C.B, Pettigrew T.J, Angioedema and photosensitive rash induced by valsartan, *Pharmacotherapy*, 1998 ; 18 : 866-868
- [95] Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Center, Amlodipine and photosensitivity, 2007
<http://lareb.nl>
- [96] Mota A.V, Vasconcelos C, Rilmenidine-induced photosensitibility reaction, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1998 ; 14 : 132-133
- [97] Kochevar I.E, Morison W.L, Lamm J.L, McAuliffe D.J, Western A, Hood A.F, Possible mechanism of piroxicam-induced photosensitivity, *Arch Dermatol* ; 1986 ; 122 : 1283-1287
- [98] Varela P, Amorim I, Sanches M, Massa A, Santos E, Photosensitivity induced by piroxicam, *Acta Med Port*, 1998 ; 11 : 997-1001
- [99] Trujillo M. J et al., Piroxicam-induced photodermatitis. Cross-reactivity among oxicams. A case report, *Allergol Immunopathol*, 2001 ; 29 : 133-136
- [100] Quintero B, Miranda M.A, Mechanisms of photosensitization induced by drugs : a general survey, *Ars Pharmaceutica*, 2000 ; 41 : 27-46
- [101] Yazici A.C et al, Celecoxib-induced photoallergic drug eruption, *International Journal of Dermatol*, 2004 ; 43 : 459-461
- [102] Perret C.M, et al., Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation, *Br Journal of Dermatology*, 2008 ; 159 : 198-204
- [103] Murata Y, Kumano K, Ueda T, Araki N, Nakamura T, Tani M, Photosensitive dermatitis caused by pyridoxine hydrochloride, *J Am Acad Dermatol*, 1998 ; 39 : 314-317
- [104] Cott J.M, St John's Wort and Photosensitivity, *AHC*, 2001 ; 3 : 20-23
- [105] Passi S, De Pità O, Puddu P, Littarru GP, Lipophilic antioxidants in human sebum and aging, *Free Radic Res*, 2002 ; 36 : 471-477
- [106] Meunier L, Photoprotection (interne et externe). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Dermatologie*, 98-944-A-10, 2008.
- [107] Gupta R, Dixon KM, Deo SS, Holliday CJ, Slater M, Halliday GM, et al. Photoprotection by 1,25 dihydroxyvitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxide products. *J Invest Dermatol* 2007;127:707-15.
- [108] Köpcke W, Krutmann J, Protection from sunburn with beta-carotene, a meta analysis, *Photochem Photobiol*, 2008 ; 84 : 284-288
- [109] Chen L, Hu JY, Wang S, The role of antioxidants in photoprotection : a critical review, *J Am Acad Dermatol*, 2012 ; 67 : 1013-1024

- [110] Meunier L. Photoprotection interne. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2014;9(1):1-6 [Article 50-200-C-10]
- [111] El Haj N, Goldstein N, Sun protection in a pill : the photoprotective properties of Polypodium leucotomos extract, Int Journal Dermatol, 2015 ; 54 : 362-366
- [112] Beani J.C, Photothérapies et photo-chimio-thérapies par ultraviolets, EMC, Dermatologie, 2006; 98-930-A-10
- [113] Adam J, Sun-protective clothing, Journal of cutaneous Medicine and Surgery, 1998 ; 3 : 50-53
- [114] Meunier L, Photoprotection de l'enfant et de l'adolescent, Journal de pédiatrie et de puériculture, 2009 ; 22 : 19-22
- [115] Edlich RF, Cox M.J, Becker D.G, Horowitz J.H, Nichter L.S, Britt L.D, et al., Revolutionary advances in sun-protective clothing--an essential step in eliminating skin cancer in our world, Journal of Long Term Eff Med Implants, 2004 ; 14 : 95-106
- [116] ANSM (anciennement Afssaps), Produits cosmétiques de protection solaire : rapport de synthèse élaboré par le groupe de réflexion de l'Afssaps sur les produits de protection solaire, <http://ansm.sante.fr> (page consultée le 13/10/16)
- [117] Thomas P., Bonnevalle A. Produits de protection solaire. EMC,, Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 2011 : 50-200-A-10.
- [118] Thomas P, Bonnevalle A, Evaluation des filtres et écrans solaires, EMC, 2001, 50-200-A-10
- [119] Dubois J, La peau : de la santé à la beauté, Notions de Dermatologie et de Dermocosmétologie, Editions Privat, 2007.
- [120] Leroy D, Les crèmes solaires, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 1999 ,126 ; 357-363
- [121] Thomas P, Bonnevalle A, Indications des produits de protection solaire, EMC, Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 2011, 50-200-B-10
- [122] ANSM (ex-Afssaps) : recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs, brochure de juillet 2011 disponible sur <http://ansm.sante.fr>
- [123] Meunier L, Nouvelles stratégies de photoprotection, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2006 ; 133 : 395-399

Liste des figures

[FIGURE 1] *Le rayonnement électromagnétique solaire et son spectre*, site géologie Lyon, <http://e-mars.geologie-lyon.fr/> (page consultée le 10/10/14)

[FIGURE 2] *Les paramètres photoclimatologiques*, C. Bédane, R. Roelandts, Rayonnement ultraviolet : effets biologiques, EM, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007;134(5C2):9-11

[FIGURE 3] *Indice UV*, intensité et apparition d'un coup de soleil. D'après Dubois J, *La peau : de la santé à la beauté*, *Notions de Dermatologie et de Dermocosmétologie*, Editions Privat, 2007.

[FIGURE 4] *Pénétration des UV A et UV B à travers la peau*, C. Beylot, Vieillesse cutané, aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques, EM, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2008;135:157-61

[FIGURE 5] *Transmission de la lumière du soleil à la peau*, site biologie de la peau <http://biologiedelapeau.fr/> (page consultée le 08/11/14)

[FIGURE 6] *Chronologie des effets du soleil*. Peau et soleil : prévention et comportement. *Syndicat National des Dermato-Vénérologues avec le soutien des laboratoires Vichy* <http://developpement-durable.gouv.fr> (page consultée le 20/10/14)

[FIGURE 7] *Les symptômes du mélanome*, A savoir mélanome par le Prof. Dréno d'après l'American Melanoma Foundation <http://uv-damage.org/fr> (page consultée le 24/10/14)

[FIGURE 8] *Récapitulatif des effets du soleil sur la peau*, Photovieillesse, à savoir sur le photovieillesse, par le Prof. Wolf d'après Rabe et al. <http://uv-damage.org/fr/> (page consultée le 06/11/14)

[FIGURE 9] *Exposition aux rayons UV et effets sur la santé*, Organisation Mondiale de la Santé, rayonnement UV et santé <http://www.who.int/uv/health/fr/> (page consultée le 06/11/14)

[FIGURE 10] *Coupe histologique de la peau*, Site culture in-vitro de peau <http://cultureinvitrodepeautpe.e-monsite.com/> (page consulté le 28/04/16)

[FIGURE 11] *Schéma d'une coupe histologique de l'épiderme* (détail d'une planche). *La peau, le derme*, 3bscientific <https://www.3bscientific.fr/> (page consultée le 15/09/16)

[FIGURE 12] *Innervation de la peau*, issu de Gagnon V. *Étude des interactions entre les nerfs sensoriels et les follicules pileux dans un modèle in vitro de peau reconstruite par génie tissulaire*, mémoire de médecine, Université de Laval, 2005.

[FIGURE 13] *Vascularisation de la peau*, Pierre Dubus, Béatrice Vergier. *Histologie cutanée*. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2000:1-9 [Article 50-010-A-10].

[FIGURE 14] *Mélanocyte et mélanosomes*, Audra J Geras *Dermatology: A Medical Artist's Interpretation* Sandoz Medical Publications, Sandoz Pharma Limited, 1990

[FIGURE 15] *Diagramme de Jablonski : états électroniques d'une molécule et transitions entre ces états* Gilbert, A. and Baggott, J. E., *Essentials of molecular photochemistry*, Blackwell Scientific: London, 1991.

- [FIGURE 16] *Les réactions photodynamiques*, Type I and type II reaction in photodynamic therapy, Dennis E.J.G.J. Dolmans, Dai F, Rakesh K. J, Photodynamic therapy for cancer, Nature Reviews Cancer, 2003;3:380-387
- [FIGURE 17] *Réactions photodynamiques : exemple du cholestérol*, Génopole : Atelier de biophotonique 2010: mécanismes photochimiques d'intérêts biologique et médical par D. Brault, Directeur de Recherche au CNRS, <http://genopole.fr> (page consultée le 22/09/16)
- [FIGURE 18] *Les 3 types de réactions photochimiques de photosensibilisation*, Daiana K D, Koiti A, nanotechnology, Light and Chemical Action : an effective combination to kill Cancer Cells, Journal of the Brazilian Chemical Society, 2015;26,N12:60-65
- [FIGURE 19] *Mécanisme général de phototoxicité*, Douglas E. Morre, Jian W, Electron-transfer mechanisms in photosensitization by the anti-inflammatory drug benzydamine, Journal of Photochemistry and Photobiology, EM, 1998;43, N3:175-180
- [FIGURE 20] *Réaction phototoxique au niveau du décolleté*, Manciet J. R, Accidents de photosensibilisation médicamenteuse. Risques en pratique ORL. La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Edimark, 2005 ; 298:24-25
- [FIGURE 21] *Formation d'un photoproduit*, réalisé à partir de Marguery M.C, La réaction photoallergique : mécanisme d'apparition et technique d'exploration, Revue Française d'Allergologie, 1998; 38, 4 : 394-400
- [FIGURE 22] *Conjugaison du photosensibilisant à la protéine*, réalisé à partir de Marguery M.C, La réaction photoallergique : mécanisme d'apparition et technique d'exploration, Revue Française d'Allergologie, 1998; 38, 4 : 394-400
- [FIGURE 23] *Schéma de la réaction immunitaire au niveau cutané* A. Rozieres, B. Bensaid, F. Berard. Système immunitaire cutané. EMC - Dermatologie 2013;8(3):1-7 [Article 98-015-B-10].
- [FIGURE 24] *Eczéma d'origine photoallergique*, Manciet J. R, Accidents de photosensibilisation médicamenteuse. Risques en pratique ORL. La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Edimark, 2005 ; 298:24-25
- [FIGURE 25] *Tableau récapitulatif des caractéristiques de la phototoxicité et de la photoallergie*, Veyrac G, Chiffolleau A, Bourrin M, Jolliet P, Photosensibilité exogène liée à la prise d'AINS sous forme topique, *La Lettre du Pharmacologue*, Edimark, 2002;16 :161-162
- [FIGURE 26] *Détermination de la DEM*, Lim H, *Photodermatology, An Issue of Dermatologic Clinics*, EM, 2014
- [FIGURE 27] *Batterie standard de phototests de la SFD* Avenel-Audran M, Photopatch-tests, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, EM 2009 ; 136, 626-629
- [FIGURE 28] *Exemples de phototests*, Thomas P, Bonnevalle A, Evaluation des filtres et écrans solaires, EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2001:1-7 [Article 50-200-A-10].
- [FIGURE 29] *Résultat du bilan photobiologique en fonction de la photodermatose* Bourrain JL, Phototoxicité, photoallergie : diagnostic et prise en charge, *Progrès en dermato-allergologie*, Grenoble : John Libbey Eurotext, 2005, 135-149
- [FIGURE 30] *Phytophotodermatose chez un enfant ayant taillé des branches de figuier pour se faire un arc*, Peyron J.L, Milpied B, Léauté-Labrèze C, Photosensibilisations exogènes chez l'enfant, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007 ; 134 : 50-52

[FIGURE 31] *Photosensibilisation au kétoprofène topique utilisé pour une entorse*, Réaction immédiate après irradiation au test de contact, Peyron J.L, Milpied B, Léauté-Labrèze C, Photosensibilisations exogènes chez l'enfant, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007 ; 134 : 50-52

[FIGURE 32] *Phototoxicité sous doxycycline*, Snejina G, Antimicrobial Photosensitive Reactions, *Archives Internal Medicine*, 1998 ; 158 : 1993-2000

[FIGURE 33] *Erythème photoallergique sous cyamémazine et résultats de photopatch-tests*, Fernandes I.C, Vilaca S, Lobo I, Sanches M, Costa V, Selores M, Photoallergic reaction to cyamemazine, 2013 ; 19 : 15

[FIGURE 34] *Photoallergie sous amiodarone*, Ferreira Cesrtari T, Bazanella de Oliveira F, Catucci Boza J : Considerations on photoprotection and skin disorders, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, EM, 2012;139:83-91

[FIGURE 35] *Récapitulatif des photosensibilisants par voie interne* Jacobs M.C, Tennstedt D, Lachapelle J.M, Dermatite allergique de contact, EMC 98-145-A-10

[FIGURE 36] *Catégorie de PAS en fonction du FPS* Dubois J, *La peau : de la santé à la beauté, Notions de Dermatologie et de Dermcosmétologie*, Editions Privat, 2007.

[FIGURE 37] *Principaux filtres chimiques*, Lacour J.P, Béani J.C, Photoprotection naturelle, photoprotection externe, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2007 ; 134 : 18-34

[FIGURE 38] *Spectres d'absorption des principaux filtres chimiques*, Leroy D, Les crèmes solaires, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 1999 ,126 ; 357-363

[FIGURE 39] *Liste des écrans physiques*, Thomas P., Bonnevalle A. Produits de protection solaire. EMC, *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*, 2011 : 50-200-A-10

[FIGURE 40] *Composition d'un produit anti-solaire*, Lafforgue C, Photoprotecteurs externes : le point du pharmacologue, 17è Journées Nationales de la Société Française de Photodermatologie, Angers, mars 2013

[FIGURE 41] *Liste des compositions des principaux anti-solaires*, Thomas P, Bonnevalle A, Evaluation des filtres et écrans solaires, EMC, 2001, 50-200-A-10



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : P.R.E.T.E.R. G.I.L.I.E.S.

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 01 2017 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Amph. CURIE

Avis du conseiller (directeur) de thèse

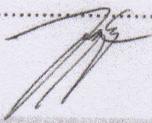
Nom : S.I.E.R.M.A.N.N.

Prénom : J.U.E.R.G.E.N.

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/11/16
Signature: 

Avis du Président de Jury

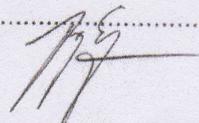
Nom : S.I.E.R.M.A.N.N.

Prénom : J.U.E.R.G.E.N.

Favorable

Défavorable

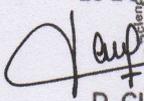
Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/11/16
Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : PRETER
Prénom : Gilles

Titre de la thèse : Les réactions de photosensibilisation : mécanismes, importance de la protection solaire et prise en charge à l'officine.

Mots-clés : Photosensibilisation, protection solaire, phototoxicité, photoallergie

Résumé : Le soleil est responsable de nombreuses réactions au niveau cutané, elles peuvent être prévisibles et largement décrites dans la littérature mais elles peuvent aussi être moins évidentes. C'est le cas des réactions de photosensibilisation qui occupent une place non négligeable.

La réaction de photosensibilisation peut impliquer une substance issue de l'alimentation, de la cosmétologie, ou de la nature en général, elle peut aussi être liée à un médicament. Elle peut concerner une substance appliquée localement ou une substance apportée par voie systémique.

Le soleil est alors à l'origine de modifications moléculaires sur des sites appelés chromophores. On a alors création d'un stress oxydatif à l'origine d'une inflammation ou alors une formation d'antigène à l'origine d'une réaction immunitaire. Ces réactions de phototoxicité ou de photoallergie seront à l'origine des symptômes qui peuvent être variés : eczéma, érythème, prurit, coloration, phlyctène, desquamation...

La prise en charge repose sur l'éviction solaire d'où l'importance de la prévention et de la protection solaire. Le rôle du pharmacien est dès lors primordial : en tant que professionnel de santé, il est à même de prodiguer les conseils adaptés relatifs à une bonne protection solaire.

Membres du jury :

Président : Monsieur Juergen SIEPMANN, Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Lille, laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle

Assesseur : Monsieur Youness KARROUT, Maître de Conférences à la faculté de pharmacie de Lille, laboratoire de Pharmacotechnie Industrielle

Membre extérieur : Monsieur Manuel CAVORET, Docteur en Pharmacie, pharmacien titulaire à Cousolre