UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n’a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l’utilisation de ce document.

D’autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

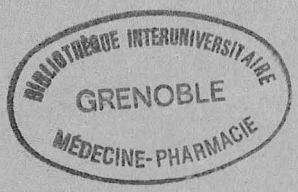
1 er Exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1989



N° 7003

LA PHOTOSENSIBILISATION A PROPOS DES PLANTES

THESE

présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mme FALLIEX Laurence née CORTE
[Données à caractère personnel]

Soutenue publiquement le 23 janvier 1989 devant :

Président du Jury : Madame le Professeur A.M. MARIOTTE

Membres du Jury : Madame le Docteur F. SERVE
Madame M.H. NOEL , pharmacien

UNIVERSITE Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U.F.R. DE PHARMACIE

Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1989



N°

LA PHOTOSENSIBILISATION A PROPOS DES PLANTES



THESE

présentée à l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Mme FALLIEX Laurence née CORTE
[Données à caractère personnel]

Soutenue publiquement le 23 janvier 1989 devant :

Président du Jury : Madame le Professeur A.M. MARIOTTE

Membres du Jury : Madame le Docteur F. SERVE
Madame M.H. NOEL , pharmacien

A Madame le Professeur A.M. MARIOTTE qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse ,

A Madame le Docteur F. SERVE ,
A Madame M.H. NOEL , qui ont accepté de faire partie du jury ,

J'adresse mes sincères et respectueux remerciements .

SOMMAIRE

INTRODUCTION 7

PHOTOBIOLOGIE CUTANEE 9

I LE RAYONNEMENT SOLAIRE 9
I.1 Rappels 9
I.2 Spectre solaire 11
I.3 Devenir du rayonnement solaire 13
I.4 Ensoleillement au sol 14
I.4.1 Le rayonnement direct 16
I.4.2 La lumière du ciel 17
I.4.3 La réflexion au sol 17

II LA PHOTOPROTECTION NATURELLE 18
II.1 Pilosité 18
II.2 Couche cornée 18
II.3 Acide urocanique 20
II.3.1 Généralités 20
II.3.2 Mode d'action 21
II.4 Barrière mélanique 22
II.4.1 Unité épidermique de mélanisation 22
II.4.2 Mélanogénèse 23
II.4.3 Mélanines 23
II.4.4 Facteurs régulant la fonction mélanocytaire 28
II.4.5 Mécanisme de photoprotection des mélanines 29
II.5 Phototypes naturels 29

III LE SOLEIL ET LA PEAU 31

III.1 Propriétés optiques de la peau 31
III.2 Pénétration du rayonnement solaire dans la peau 31
III.3 Effets physico-chimiques du rayonnement solaire 34
III.3.1 Action sur l'atome simple 34
III.3.2 Action sur les molécules 34
III.3.3 Action au niveau cellulaire 35
III.4 Effets biologiques du rayonnement solaire 37
III.4.1 Phénomènes précoces 37
III.4.2 Phénomènes retardés 38

PHOTOSENSIBILISATIONS 43

I DEFINITIONS 43

II LA REACTION PHOTOTOXIQUE 45
II.1 Généralités 45
II.2 Mécanisme d'action 46
II.3 Exemples de phototoxicité 47
II.3.1 La dermite des prés 47
II.3.2 La dermite pigmentaire en breloque 48

III LA REACTION PHOTOALLERGIQUE 49
III.1 Généralités 49
III.2 Mécanisme d'action 50

IV TABLEAU COMPARATIF 53

V DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT 54
V.1 Diagnostic 54
V.2 Traitement 55

VI LES PSORALENES 57
VI.1 Origine 57
VI.2 Structure 57
VI.2.1 Série linéaire 58
VI.2.2 Série angulaire 59
VI.2.3 Furocoumarines synthétiques 60
VI.3 Spectre d'absorption 61
VI.4 Répartition des psoralènes 62
VI.5 Photoréaction des psoralènes avec l'ADN 69
VI.5.1 Conditions de la réaction 69
VI.5.2 Déroulement de la photoréaction 70
VI.6 Induction de la pigmentation par les psoralènes et les ultra-violets 72
VI.7 Utilité thérapeutique des psoralènes 76
VI.7.1 Repigmentation du vitiligo 76
VI.7.2 Traitement du psoriasis 77
VI.7.3 Autres utilisations 77
VI.8 Toxicité des psoralènes 78
VI.8.1 Effets à court terme 78
VI.8.2 Effets à long terme 80

CATALOGUE DES PLANTES 83

I FAMILLE DES MORACEES 85
Le figuier

II FAMILLE DES CRUCIFERES 86
La roquette

III FAMILLE DES RUTACEES 87
III.1 La rue fétide 87
III.2 Le dictame 88

III.3 Espèces appartenant au genre citrus 89
Le bigaradier 89
Le bergamotier 90
Le citronnier 90

IV FAMILLE DES LEGUMINEUSES 91
Le psoralea

V FAMILLE DES OMBELLIFERES 92
V.1 L'amni élevé 92
V.2 Le céleri 93
V.3 Le persil 94
V.4 La berce spondyle 95
V.5 La berce géante 96
V.6 Le panaïs cultivé 97
V.7 Le panaïs sylvestre 98
V.8 Le panaïs urticant 98
V.9 La carotte 99

VI FAMILLE DES HYPERICACEES 100
Le millepertuis

CONCLUSION 102

BIBLIOGRAPHIE 104

INTRODUCTION

C'est au cours de mon stage hospitalier , effectué en plein été en Dermatologie que j'ai pris conscience de l'ampleur du phénomène des photosensibilisations . Bien sûr , de nombreux articles et thèses ont été publiés sur ce sujet , mais j'ai trouvé intéressant , en tout premier lieu pour moi , d'effectuer une mise au point des connaissances dans ce domaine .

Chaque été , nombreuses sont les personnes à consulter leur pharmacien ou leur médecin pour des problèmes cutanés d'apparition brûtale. Il peut s'agir d'hyperpigmentation localisée au niveau du torse , ou d'un érythème solaire particulièrement douloureux avec parfois même l'apparition de vésicules ou de bulles .

Si l'origine en est presque toujours la même , photosensibilité , les circonstances de survenue sont différentes : application d'eau de toilette contenant de l'essence de bergamote avant une exposition solaire , jeux dans l'herbe après une baignade en rivière , promenade au grand air sans protection alors que la personne prend des médicaments potentiellement photosensibilisants .

Il est important que le pharmacien ou le médecin ait une information sur le sujet pour pouvoir mettre en garde le patient . En effet , le public est très peu informé sur ces pathologies estivales et nous devons prendre en compte notre rôle de prévention .

Nous étudierons dans un premier temps , la photobiologie cutanée avec un rappel sur les réactions cutanées normales au soleil . Puis nous envisagerons les réactions cutanées anormales au soleil , la phototoxicité et la photoallergie , les causes , les effets et les traitements éventuels .

Ensuite nous nous intéresserons aux psoralènes , tout d'abord en tant que molécule de structure chimique et de mode d'action bien définis, puis en tant que composés de plantes que nos décrirons brièvement

en ne citant que les plus connues .
Enfin , nous nous attarderons sur le cas du millepertuis qui tient une place à part , car la molécule responsable n'est pas un psoralène .

PHOTOBIOLOGIE CUTANEE

I LE RAYONNEMENT SOLAIRE

I.1 RAPPELS (4)(16)(39)

Le rayonnement solaire est constitué d'une suite infinie et continue de radiations électromagnétiques , allant des rayons cosmiques aux ondes radio-électriques (figure 1) .

Chaque rayonnement comporte un double aspect , ondulatoire et corpusculaire :

I.1.1 Aspect ondulatoire

La lumière se propage à une vitesse constante $C = 3 . 10^8$ m/s sous la forme d'une onde caractérisée dans le temps par le nombre de vibrations par seconde (fréquence nu : γ exprimée en Hertz) et dans l'espace par la longueur d'onde lambda : λ exprimée en nm ou 10^{-9} m selon la relation :

$$C = \lambda . \gamma$$

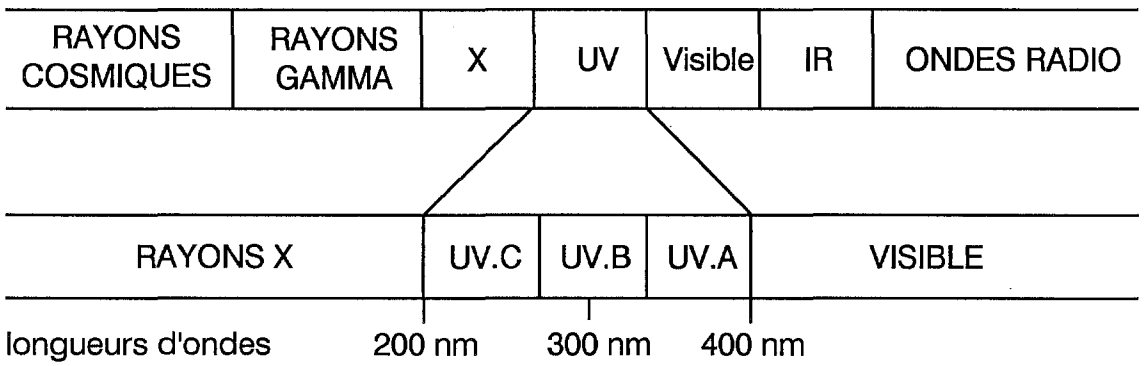


figure 1

Le spectre électromagnétique et le spectre ultra-violet (39)

I.1.2 Aspect corpusculaire

La lumière se propage en ligne droite sous forme d'un flot de particules, photons , caractérisés par leur énergie exprimée en Watt (W) . L'énergie du rayonnement est inversement proportionnelle à sa longueur d'onde selon la relation de PLANCK :

$$W = h \cdot \gamma = h \cdot e / \lambda$$

h = constante de PLANCK = $6.625 \cdot 10^{-34}$ J .

C'est ainsi que l'énergie d'un photon sera d'autant plus importante que sa longueur d'onde sera faible .

I.2 Spectre solaire (5)(16)(39)(41)(63)

La lumière n'est qu'une petite partie du spectre solaire . Ses limites sont définies par la sensibilité de l'oeil qui s'étend de 380 à 700 nm .
Au delà se situe le rayonnement infra-rouge , rayonnement calorifique qui atteint les vaisseaux sanguins et provoque une vasodilatation .
En deçà , se situe le rayonnement ultra-violet qui est divisé de manière arbitraire . Ces divisions ne sont pas strictement délimitées , elles sont plutôt dépendantes de la discipline qui s'y intéresse . Les photobiologistes divisent le spectre ultra-violet en trois portions appelées , UV.A , UV.B et UV.C de longueurs d'ondes décroissantes (figure 2) .

Il est admis par convention que les longueurs d'ondes comprises entre 200 et 290 nm soient appelées UV.C . Les radiations solaires au dessous de 290 nm ne parviennent pas à la surface de la terre . Elles

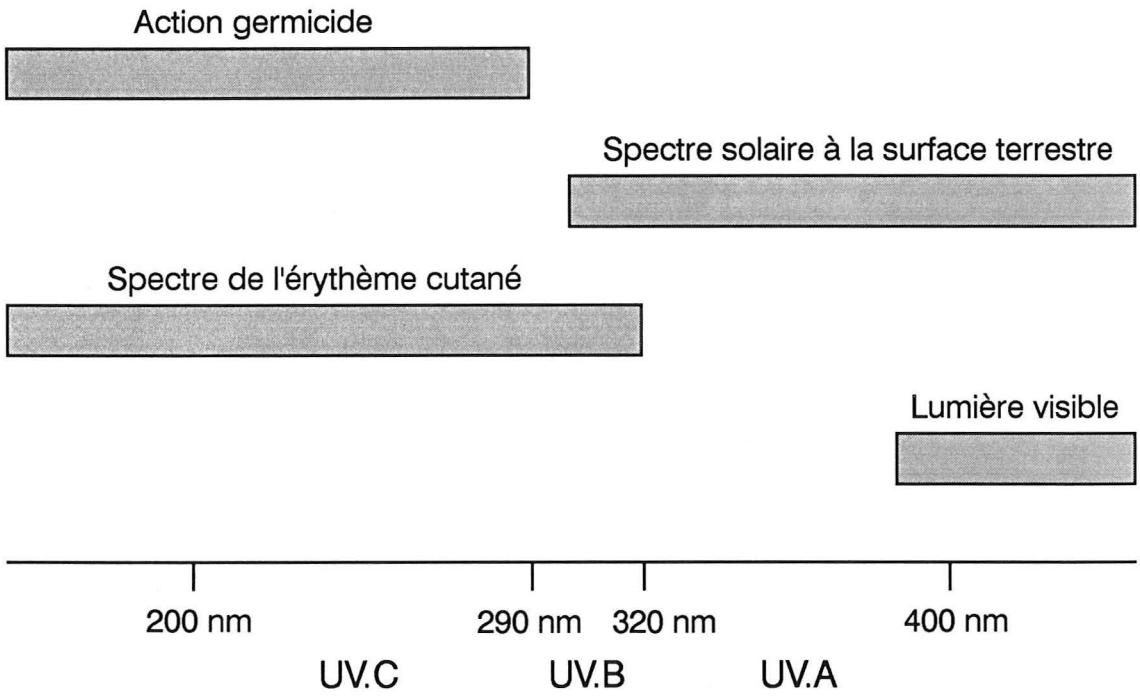


figure 2

Le spectre ultra-violet (16)

sont en effet absorbées par l'ozone formé dans la stratosphère .
La bande comprise entre 290 et 320 nm est appelée UV.B et la bande de 320 à 400 nm est appelée UV.A .

Cette terminologie est basée sur les propriétés physiques et biologiques de chacune de ces zones ultra-violettes . Les radiations UV.C induisent un érythème sur la peau normale et créent des photokératites . Elles sont appelées radiations germicides à cause de leurs propriétés de tuer les bactéries . On les appele également ultra-violets de courtes longueurs d'ondes ou ultra-violets courts .

Les radiations entre 290 et 320 nm sont absorbées partiellement par l'atmosphère , la quantité absorbée dépendant de l'épaisseur de l'atmosphère . Elles sont très efficaces pour induire des érythèmes solaires sur la peau humaine : c'est la bande érythémale . On l'appele également ultra-violet médian ou de moyennes longueurs d'ondes . Les UV.B sont arrêtés par le verre .

Au dessus de 320 nm les ultra-violets induisent peu d'érythème . En fait des travaux récents ont montrés que les UV.A étaient mélanogènes mais également érythématogènes , mais ceci à des doses considérables , mille fois plus importantes que les doses reçues dans la région des UV.B (16) . On les appele ultra-violets grandes longueurs d'ondes ou bien région de la lumière noire . En effet ce type de radiations excite la fluorescence et la phophorescence des substances sensibles .

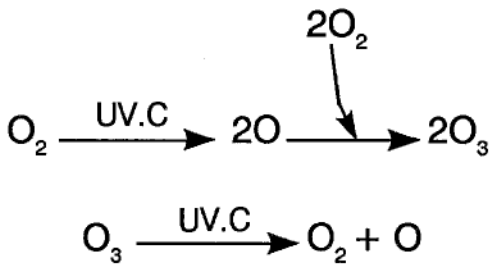
I.3 Devenir du rayonnement solaire (4)(16)(39)

Nous avons vu que les UV.C ne parvenaient pas jusqu'à la surface de la terre . Ceci parce que l'absorption atmosphérique freine considérablement les longueurs d'ondes en dessous de 300 nm et prévient très efficacement les tissus biologiques des atteintes de UV.C .

Le gaz carbonique et l'eau absorbent également une partie des radiations. C'est ainsi que les nuages et la vapeur d'eau coupent toutes radiations en dessous de 295 nm .

L'épaisseur de l'atmosphère dans laquelle les rayons pénètrent dépend considérablement de l'altitude et de l'angle solaire au zénith .

Il faut également parler de l'ozone qui a un rôle important dans l'absorption des radiations . C'est un facteur écologique essentiel . L'ozone résulte de la dissociation moléculaire atmosphérique sous l'action des ultra-violets solaires les plus courts . Il est formé et détruit en permanence (39) :



La couche d'ozone arrête les rayonnements les plus meurtriers (rayons cosmiques , rayons gamma , rayons X) , les UV.C et les UV.B les plus courts .
Les poussières et les fumées soulevées par le vent atténuent plus ou moins la lumière visible .
Les nuages absorbent une partie des infra-rouges .

I.4 Ensoleillement au sol (4)(16)(39)(56)

L'ensoleillement au sol résulte du rayonnement solaire direct , du rayonnement diffusé par le ciel et de la réflexion au sol (figure 3) .

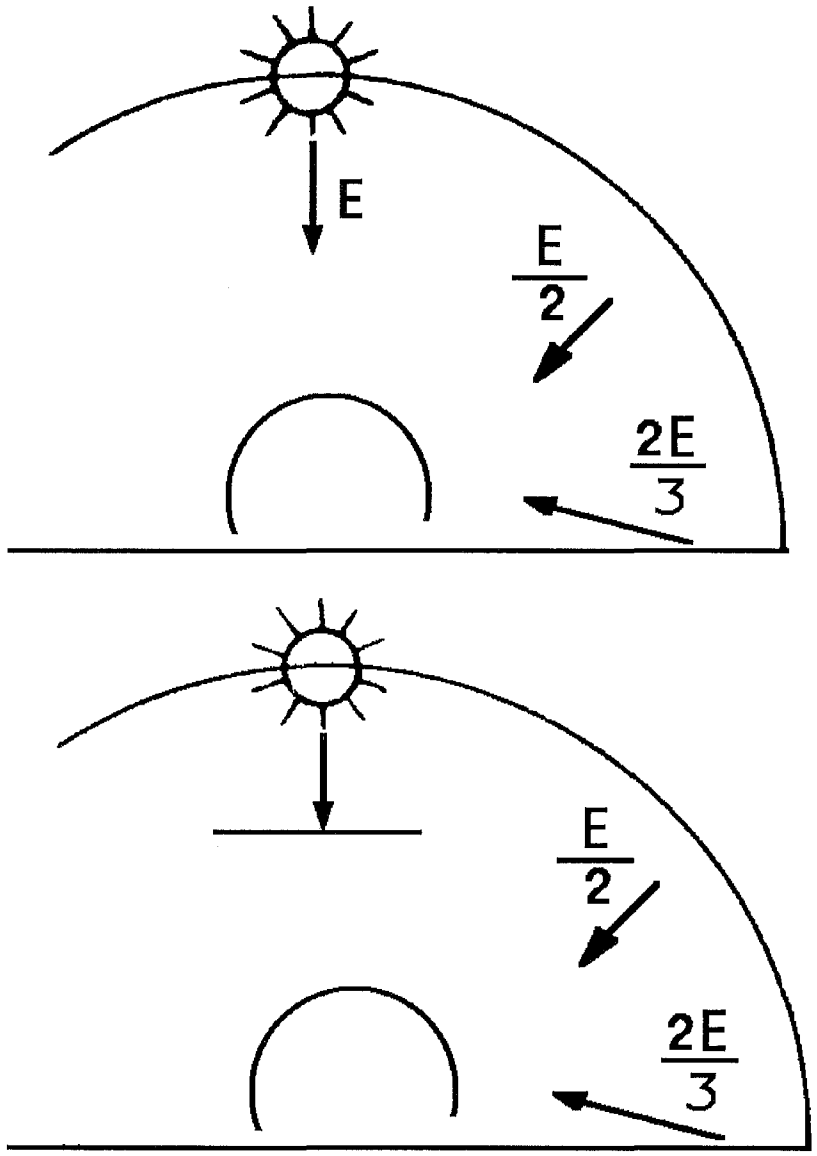


figure 3

Energie réelle reçue par un sujet debout sur une plage (16)

E = énergie reçue à midi , aux tropiques ,ciel clair ,directement au soleil
Le sujet reçoit 1/2 E en rayons diffusés par le ciel , et 2/3 E en rayons réfléchis par le sable .

I.4.1 Le rayonnement direct

La longueur du trajet du rayonnement direct modifie l'intensité et la qualité du rayonnement . Celui-ci sera d'autant plus riche en UV.B que son trajet sera plus court . C'est pourquoi la quantité d'UV.B reçue varie en fonction de plusieurs paramètres :

* la saison

Le rayonnement UV.B est cent fois plus intense en été qu'en hiver . Ceci est dû à la différence d'inclinaison de l'axe de rotation de la terre sur la trajectoire qu'elle effectue autour du soleil .

* la latitude

L'ensoleillement est maximun sous les tropiques où le rayonnement est vertical et la couche d'ozone moindre à traverser .

* l'inclinaison du soleil sur l'horizon

Plus le rayonnement est oblique , plus l'absorption par l'ozone est importante . Le rayonnement UV.B est maximum entre 11 heures et 14 heures .

* l'altitude

La quantité d'UV.B augmente de 4 % par palier de 300 mètres .

I.4.2 La lumière du ciel

Une partie non négligeable de l'irradiation provient des rayonnements diffusés par le ciel . Ceci constitue une seconde source d'ensoleillement . En effet les longeurs d'ondes les plus courtes sont dispersées et réfléchies par les particules en suspension dans l'atmosphère : c'est ainsi que le ciel apparait bleu . 30 à 50 % de l'irradiance reçue peut être constituée par ces rayons .

I.4.3 La réflexion au sol

Elle varie selon la nature du sol :

* la réflexion est très importante pour la neige : 85 % . La lumière réfléchie est aussi intense que le rayonnement solaire direct . Ceci explique l'apparition d'ophtalmies des neiges en l'absence de protection occulaire.

* pour le sable , la réflexion est de 17 % .

* elle est moindre pour l'eau : 5% , et ce , contrairement à l'opinion générale , mais les érythèmes solaires y sont effectivement plus fréquents . Ceci est dû , d'une part à l'atténuation de la chaleur par la fraîcheur et le vent , ce qui facilite une exposition prolongée , d'autre part à l'évaporation de la sueur , filtre naturel des ultra-violets , dont la disparition accentue la sensibilité aux rayons solaires.

* pour l'herbe , enfin , la réflexion est de 2,5 % .

II LA PHOTOPROTECTION NATURELLE

L'énergie solaire atteignant notre sol se répartie pour 50 % dans l'infra-rouge (800 à 2500 nm) , 40 % dans le visible (400 à 800 nm) et seulement 10 % dans l'ultra-violet . Cependant l'ultra-violet constitue la portion du spectre la plus active biologiquement (39) .

Contre cette aggression du rayonnement solaire ou aggression actinique , la peau peut se défendre dans un premier temps par ses propres moyens (4)(33)(39) .

II.1 Pilosité (5)(46)

L'homme a perdu se moyen de protection sauf au niveau du cuir chevelu ce qui témoigne d'une adaptation à la station debout .

II.2 Couche cornée (5)(33)(39)(46)(68)(69)

C'est la première barrière importante s'oposant à la pénétration des radiations dans la peau .
Cette couche superficielle de l'épiderme est constituée d'un empilement de cellules cornées ayant perdu leurs organites , formant une quinzaine de couches environ .
Elle est également riche en filaments de kératine , en substances amorphes soufrées et en lipides bipolaires .

C'est par différentes constatations que l'on démontre son action photoprotectrice (46) :

* pas de coup de soleil au niveau de la plante des pieds ou de la paume des mains où la couche cornée est très épaisse,

* sensibilité accrue aux ultra-violets après ablation de cette couche cornée ,

* épaississement de la couche cornée chez les sujets atteints de vitiligo après irradiation des zones dépigmentées .

La couche cornée est photoprotectrice par trois mécanismes (46) :

* la réflexion surtout pour le visible et l'infra-rouge ,

* la diffraction par une structure considérée comme pseudo-cristalline , les filaments de kératine alignés parallèlement à la surface cutanée ,

* l'absorption en particulier des UV.B , liée à la richesse de la kératine en acides aminés polaires (acide glutamique , acide aspartique , sérine) .

Cette barrière est néanmoins fragile et les facteurs de modification du rôle de la couche cornée sont nombreux (5)(19)(58) :

* les facteurs physiques tels le vent , la chaleur , diminuent le rôle photoprotecteur de la couche cornée .

* l'humidité joue un rôle également puisque la transmission de la lumière ultra-violette à travers le stratum corneum est favorisée par une bonne hydratation .

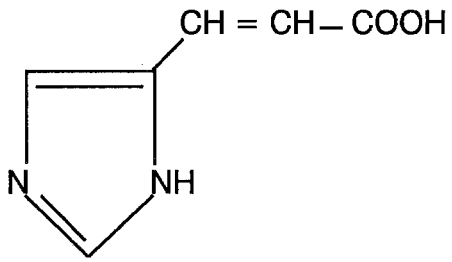
Ces effets sont dus à un changement de l'indice de réfraction air / peau. La transmission de la lumière serait d'autant plus élevée que l'indice de réfraction des substances sur la peau se rapproche de celui de la peau.

A coté du rôle photoprotecteur de la barrière cornée , l'épaississement de la couche cornée sous l'action des ultra-violets représente une

réaction d'adaptation de la peau . Cette hyperplasie épidermique résulte de l'action des ultra-violets sur l'acide desoxyribonucléïque (ADN) . En effet les ultra-violets vont provoquer , après inhibition temporaire de l'ADN , une augmentation des mitoses de cellules épidermiques vers la 72ème heure après l'exposition . Ce phénomène , plus important après des expositions répétées , est le même quel que soit l'âge et quel que soit le type de peau (46) .
Cette hyperkératinisation varie selon la longueur d'onde : les UV.C stimulent la kératinisation , les UV.B la stimule après expositions répétées , les UV.A n'ont aucune action .
Ce mécanisme est d'efficacité modérée ; il multiplie la dose érythémale par un facteur de 3 - 4 .

II.3 Acide urocanique

II.3.1 Généralités (5)(6)(46)(73)



acide urocanique ou acide imidazolacrylique (5)

Cette molécule a été découverte en 1874 par JAFFE dans l'urine de chien . C'est de là que vient son nom .
Elle est retrouvée dans l'épiderme et dans le sueur par élution secondaire . Il existe deux isomères , la forme cis et la forme trans .
La synthèse s'effectue à partir de l'histidine , contenue dans les granules de kératohyaline du stratum corneum , sous l'action d'une enzyme appelée histidinase (ou histidine ammoniaquelyase) . La

dégradation se fait au niveau du foie par l'urocanase (6) .

Le rôle photoprotecteur , encore discuté , de l'acide urocanique a été suggéré par certaines constatations (46) :

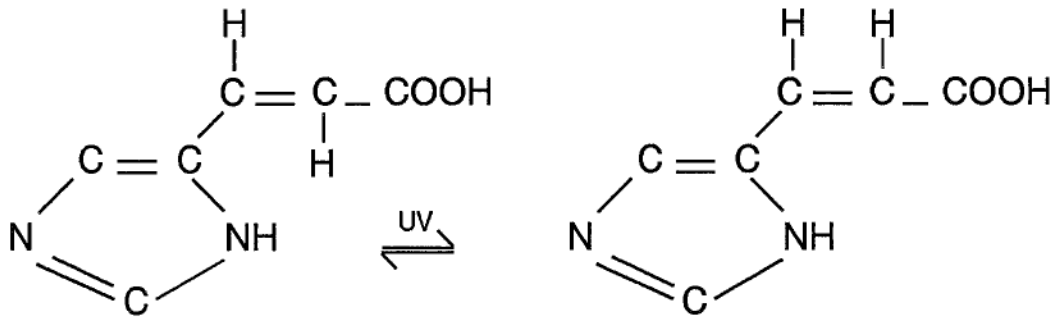
* on note une forte augmentation du taux d'acide urocanique dans l'épiderme et dans la sueur après une irradiation ultra-violette .

* de même chez les noirs africains , le teneur en acide urocanique est plus élevée que chez les sujets de race blanche .

* enfin , les sujets souffrant d'une histidinémie (déficit en histidine) ont une plus grande sensibilité aux ultra-violets .

II.3.2 Mode d'action

Là encore , la question du mode d'action de l'acide urocanique est soumise à contoverse et ce sont quelques constatations qui nous permettent d'avoir une idée sur ce mode d'action .
D'une part , l'acide urocanique est capable d'absorber les UV.B et les UV.C (avec un effet maximum à 278 nm) par un transfert de la forme trans à la forme cis (46) :



Forme trans

Forme cis

Il existe une photostabilité , car l'isomère cis garde les propriétés spectrales de l'isomère trans . L'acide urocanique permet donc de dissiper rapidement l'énergie par photoisomérisation .
D'autre part , cette molécule est un excellent capteur de l'oxygène singulet qui est hautement toxique pour les cellules .
L'acide urocanique aurait un rôle photoprotecteur quant aux dommages de l'ADN causés par les ultra-violets . De récentes études ont montrés in vitro , l'existence de liaisons photochimiques de l'acide urocanique avec l'ADN (46) .
D'autres travaux seront nécéssaires pour mieux cerner l'importance du rôle photobiologique de l'acide urocanique .

II.4 Barrière mélanique

(4)(5)(20)(25)(33)(39)(41)(58)(66)(68)

II.4.1 Unité épidermique de mélanisation (58)

Les mélanocytes , ou cellules responsables de la synthèse de la mélanine , sont présents en grande abondance dans la peau . On admet communément qu'il y en a un pour dix cellules basales épidermiques , ce qui fait mille par millimètre carré de peau (39)(45) .
Les mélanocytes produisent des grains de pigments ou mélanosomes, dans lesquels se forme la mélanine , qui filtre et absorbe les radiations ultra-violettes .
Il existe différentes étapes dans la mélanogénèse (25)(39) :

* les mélanocytes épidermiques s'intercalent entre les kératinocytes de l'assise basale ,

* ils émettent des prolongements cellulaires appelés dendrites qui vont transférer la mélanine sous forme de mélanosomes aux kératinocytes ,

*les mélanosomes se regroupent autour du noyau des kératinocytes ,

*quand les kératinocytes meurent pour former la couche cornée , les mélanosomes sont détruits et libèrent la mélanine .

Un mélanocyte prend en charge 36 kératinocytes . Cette association fonctionnelle constitue l'unité épidermique de mélanisation (figure 4).

II.4.2 Mélanogénèse (20)(25)

La maturation de la mélanine dans les mélanosomes se fait en 4 stades, déterminés grâce à la microscopie électronique (figure 5) .

*stade 1 : les mélanosomes ont une forme de petites vésicules rondes , contenant des filaments enroulés en spirale et possédant une activité thyrosinasique .

*stade 2 : cette vésicule prend une forme ovale . L'activité thyrosinasique est très élevée .

*stade 3 : la structure interne est identique à celle du stade 2 mais devient beaucoup plus dense du fait de la synthèse de la mélanine .
L'activité thyrosinasique diminue avec la mélanisation .

*stade 4 : le mélanosome mature est de forme ovale , il est opaque aux électrons et contient des corps vésiculo-globulaires de petite taille .

II.4.3 Mélanines (58)

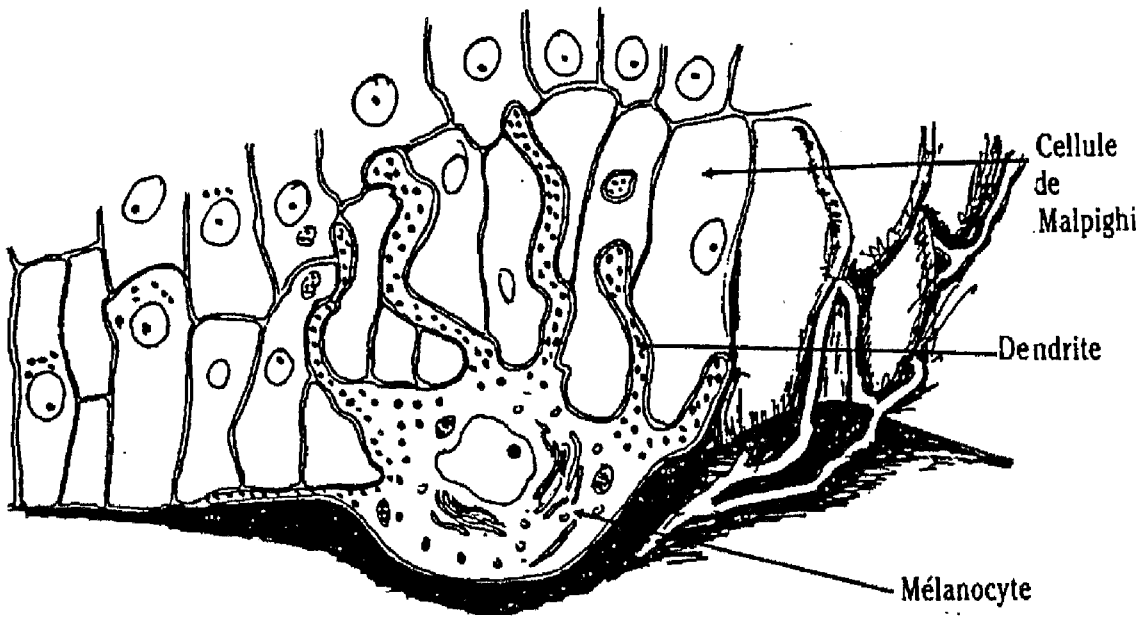
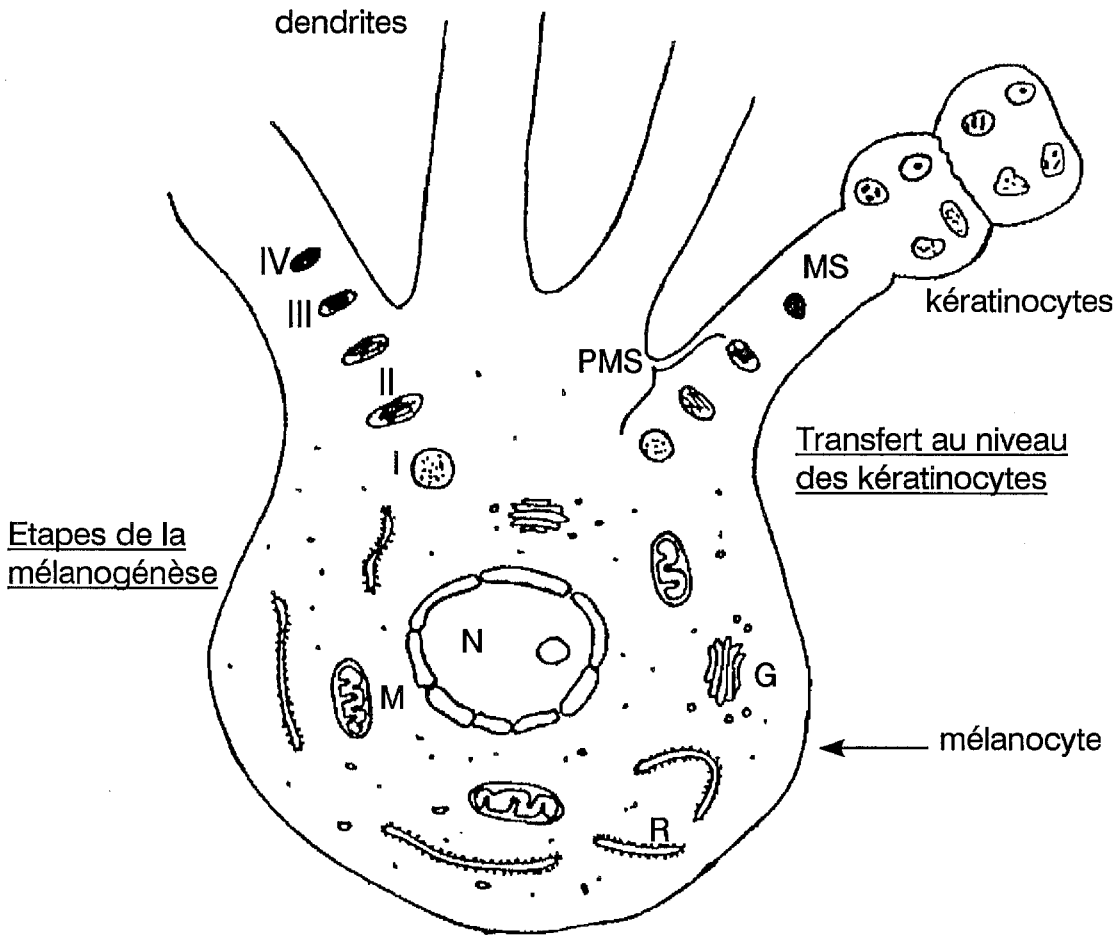


figure 4

Unité mélanocytaire épidermique (25)



PMS	: prémélanosome	M	: mitochondrie
MS	: mélanosome	G	: appareil de Golgi
N	: noyau	R	: reticulum endoplasmique

figure 5

Les différentes étapes de la mélanogénèse
et le transfert aux kératinocytes (20)(25)

On distingue deux variétés de mélanines synthétisées par les mélanocytes :

* les eumélanines , pigments bruns ou noirs, insolubles dans la soude , qui ne contiennent pas de soufre et qui sont des polymères dérivant de la DOPA (dihydroxyphénylalanine) ,

* les phaélomélanines , pigments brun-rouge , solubles dans la soude , qui contiennent du soufre et qui sont des polymères dérivant de la cystéïnylDOPA .

En fait cette classique opposition (eumélanine / phaélomélanine) est trop schématique (58) .
Il est plus probable que les mélanines humaines soient des polymères mixtes intermédiaires entre les eumélanines et les phaélomélanines pures et contenant des teneurs variées de soufre .

Ces mélanines sont issues d'une voie métabolique initiale commune (figure 6) .En effet le point de départ de la synthèse est constitué par le couple thyrosine - thyrosinase (substrat - enzyme) , conduisant à la formation de dopachrome . Les différences entre les divers pigments synthétisés par la suite ne dépendant que de la quantité de soufre incorporé dans le pigment terminal .
Le soufre est présent dans la cellule , soit sous forme d'un acide aminé, la cystéïne , soit sous forme d'un tripeptide , le glutathion qui peut lui-même donner naissance à la cystéïne sous l'action d'une glutamyl-transpeptidase . Comme la combinaison du dopachrome et de la cystéïne se produit spontanément , c'est à dire sans intervention enzymatique , la proportion de dopachrome qui se liera à la cystéïne pour donner des cystéïnylDOPAS , sera proportionnelle à la teneur en cystéïne du cytoplasme mélanocytaire ou du mélanosome .
Dans les conditions normales , le niveau d'activité des mélanocytes et la teneur intramélanocytaire en cystéïne et glutathion sont déterminés

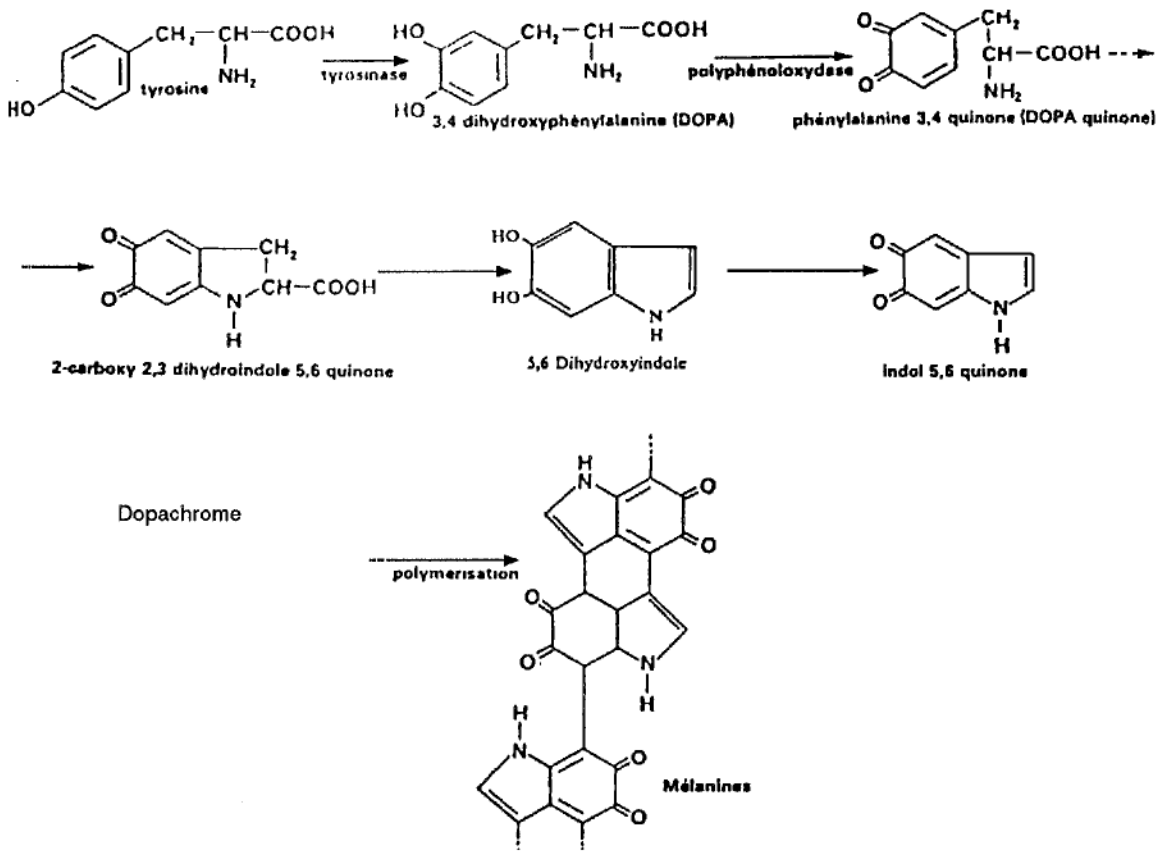


figure 6

La synthèse des mélanines (58)

génétiquement, orientant vers la synthèse d'un pigment mélanique de structure bien déterminée .

II.4.4 Facteurs régulant la fonction mélanocytaire (15)(25)(58)(66)

Les facteurs qui contrôlent la prolifération des cellules pigmentaires sont encore mal connus (figure 7) :
les mélanocytes cutanés prolifèrent spontanément très peu . Ils prolifèrent activement après blessure ou inflammation de la peau , après exposition aux ultra-violets solaires (surtout UV.B) , après traitement par PUVAthérapie (psoralènes + UV.A) ou encore en présence de produits accélérateurs de bronzage d'origine végétale : les essences de citrus .
Il est acquis que la prostaglandine E_2 et les acides gras essentiels , notamment l'acide arachidonique et l'acide linolénique stimulent la division des mélanocytes .
Enfin , le nombre des mélanocytes dans la peau , diminue avec l'âge, ce processus débutant vers 40 ans .

Prolifération spontanée ——— Lent

Prolifération accélérée ——— Blessure
UV.B
Psoralènes + UV.A
Prostaglandine E_2
Acides gras essentiels

Prolifération décroissante ——— Age (après 40 ans)

figure 7
facteurs contrôlant la prolifération des mélanocytes (25)

La MSH (mélanine stimulating hormone) peut stimuler la formation des mélanosomes et accélérer leur transfert aux kératinocytes . Il semblerait que les oestogènes agissent également , comme en témoigne le dévelopement du mélasma (masque de grossesse) au cours de la grossesse .

II.4.5 Mécanisme de photoprotection des mélanines (39) (59)

II.4.5.1 Ecran physique

La transmission des ultra-violets est très diminuée par le degré de pigmentation mélanique de l'épiderme . Les mélanosomes sont susceptibles de diffracter les rayons ultra-violets . L'importance de ce rôle est fonction du nombre de mélanosomes matures dans l'épiderme , de leur taille et de leur localisation dans les diverses assises épidermiques .

II.4.5.2 Agents protecteurs chimiques

Les mélanines absorbent l'énergie des photons ultra-violets . Cette énergie est dissipée sous forme de chaleur Les mélanines , en particulier les eumélanines , seraient capables de capter les radicaux libres , composés très réactifs qui sont susceptibles de perturber les métabolismes cellulaires du mélanocyte , aboutissant à sa destruction. Le rôle des phaelomélanines est moins connu et beaucoup plus complexe . Il semblerait qu'elles soient photolabiles , cette réaction entrainant une production importante de radicaux libres . Ceci permettrait d'expliquer pourquoi les sujets à peau claire sont particulièrement exposés aux dégats actiniques et pourquoi certaines mélanines sont , non plus photoprotectrices , mais photoaggressives .

II.5 Phototypes naturels (39)

Tous les épidermes ne sont pas égaux devant le soleil : chaque personne présente un phototype traduisant son aptitude à bronzer .

Ce phototype tient compte de la couleur des cheveux (roux , blonds, bruns) , de celle des yeux (clairs ou foncés) , de la carnation (claire ou mate) et de l'existence ou non de tâches de rousseur .
Il a été établi une classification simple (tableau I) basée sur l'érythème solaire et la capacité de pigmentation du tégument .On utilise la notion de dose érythémateuse minimale ou DEM qui est la dose minimale d'énergie déclenchant une réaction érythémateuse appréciable .

tableau I (39)

PHOTOTYPES	DEM	CARACTERISTIQUES
I (type caucasien) Sujet albinos , ne synthétisant aucun pigment	1,5 J/cm²	Brûle toujours Ne bronze jamais
II (type caucasien) Sujet roux , à peau laiteuse	2,5 J/cm²	Brûle toujours Bronze parfois
III (type caucasien) Sujet blond , châtain , peau claire	3,5 J/cm²	Brûle parfois Bronze toujours
IV (type caucasien) Sujet brun , peau mate	4,5 J/cm²	Ne brûle jamais Bronze toujours
V (métissé)	5,5 J/cm²	Sujet naturellement et modérément pigmenté
VI (type négroïde)	6,5 J/cm²	Sujet naturellement très pigmenté . Protection naturelle par bloquage complet des radiations incidentes

III LE SOLEIL ET LA PEAU

III.1 Propriétés optiques de la peau (4)(16)(39)

Lorsque les radiations solaires vont parvenir au niveau de la peau , elles vont avoir différents devenirs en fonction des propriétés optiques de la peau (figure 8) :

* la réflexion

Le rayonnemnt incident est surtout réfléchi au niveau de la couche cornée . Cette réflexion est notamment importante pour le visible et l'infra-rouge .

* la diffraction

Elle se fait par les fibres et les organites cellulaires des différentes couches , surtout la couche cornée et la couche mélanique .

* la transmission à travers les couches épidermiques .

* l'absorption

C'est le seul mécanisme qui pourra induire une réaction photochimique .
Loi de GROTHUS - DRAPER (39) :
Seules les radiations absorbées peuvent avoir un effet photochimique .

III.2 Pénétration du rayonnement solaire dans la peau (39)(40)(41)

(figure 9)

Arrivé au contact de la peau , le rayonnement lumineux est modifié par l'existence de structures photoprotectrices qui ont été étudiées précédement .

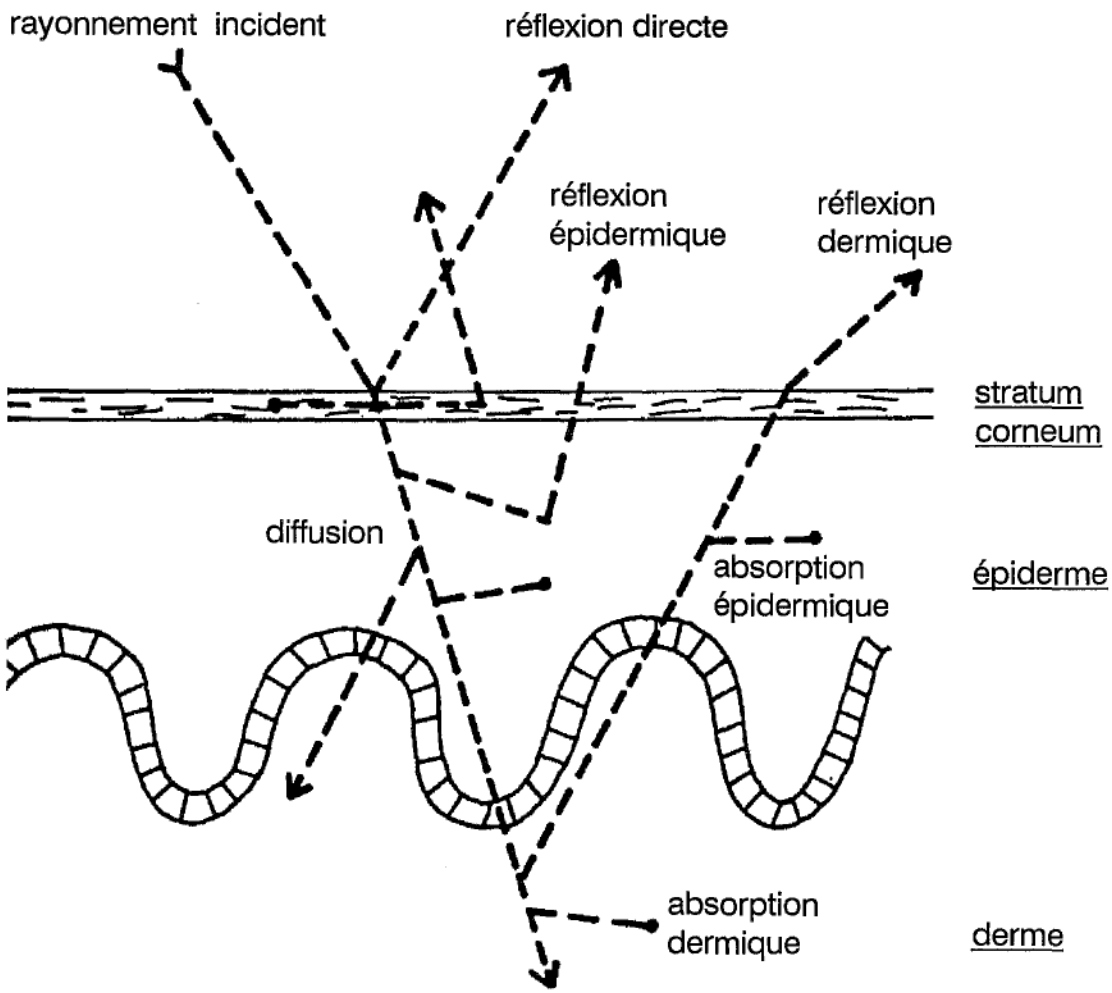


figure 8

Le trajet du rayonnement dans la peau
réflexion - diffraction - absorption (39)

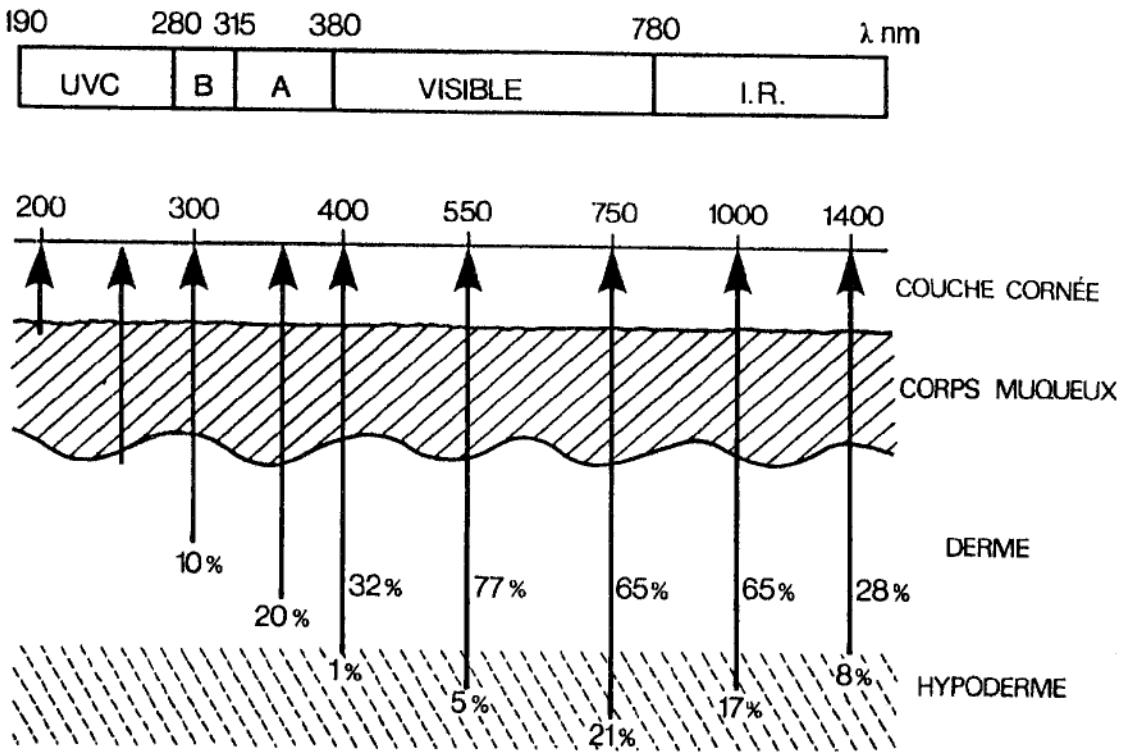


figure 9

La transmission de la lumière à travers la peau normale (39)

Les UV.C (absents du spectre terrestre) sont arrêtés à 99 % par l'épiderme .
La majorité des UV.B (70 %) est arrêtée par la couche cornée; 20 % atteignent le corps muqueux , 10 % le derme .
La majorité des UV.A et du visible traversent la couche cornée mais seulement 20 à 30 % atteignent le derme du fait de l'absorption par la mélanine .
Les longueurs d'ondes supérieures à 550 nm traversent l'épiderme , le derme et atteignent l'hypoderme .

III.3 EFFETS PHYSICO-CHIMIQUES DU RAYONNEMENT SOLAIRE (4)(14)(16)(39)

III.3.1 Action sur l'atome simple

Lorsqu'un photon est absorbé par un atome , un électron passe à un niveau d'énergie supérieure . L'atome est alors dans un état excité . On peut définir pour cet atome un état singulet excité , de durée de vie très courte ,quand le sens de rotation axiale de l'électron n'est pas modifié, ou un état triplet excité , quand le sens de rotation est inversé .
Ainsi les photons ultra-violets et visibles modifient l'arrangement des électrons mais n'agissent pas sur l'atome car leur énergie est insuffisante .

III.3.2 Action sur les molécules

L'énergie apportée par les photons est absorbée par une molécule qui devient alors activée .
Cette activation peut aboutir :

* soit à une dissociation moléculaire avec formation de radicaux libres ,

* soit , le plus souvent , à une désactivation des états singulets ou triplets par transfert d'énergie .

Ce transfert d'énergie peut se faire :
- par émission thermique
- par émission d'un rayonnement de phosphorescence

- par émission d'un rayonnement de fluorescence
- et surtout, par transfert d'énergie à une autre molécule qui devient à son tour activée .

III.3.3 Action au niveau cellulaire

La peau contient de nombreuses molécules aromatiques et des molécules ayant de nombreuses doubles liaisons qui constituent des cibles idéales pour le rayonnement .

III.3.3.1 L'acide desoxyribonucléïque (14)(16)(39)(40)

C'est la cible cutanée la plus importante car ses dommages vont retentir sur l'ensemble des synthèses cellulaires .
Les radiations provoquent essentiellement des dommages au niveau des bases organiques , particulièrement la thymine .
Il peut s'agir de réactions unimoléculaires d'hydratation, de réduction ou d'oxydation ; ou bien de réactions bimoléculaires avec formation d'un dimère de cyclobutane entre deux molécules adjacentes d'une même chaine d'ADN (figure 10) .
Il en résulte une torsion de la molécule pouvant bloquer la replication et interférer sur le processus de transcription de l'ADN .

Les photons responsables de l'altération de l'ADN se situent dans l'UV.B et l'UV.C . Les dommages causés par les UV.C (qui heureusement n'atteignent pas la surface de la terre) sont irréversibles alors que ceux causés par les UV.B sont réversibles .

Il peut aussi , très exceptionnelement , se produire des ruptures de chaines qui sont plutôt le fait des radiations ionisantes .

III.3.3.2 L'acide ribonucléïque (14)(16)(39)

Ce n'est pas une cible directe des ultra-violets mais ses altérations sont secondaires aux dommages de l'ADN .

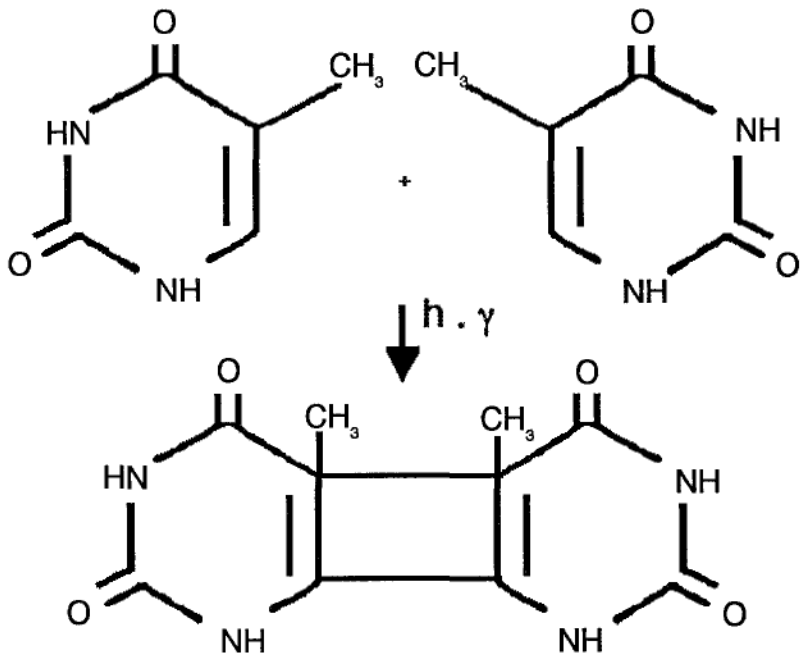


figure 10

Formation de dimères de thymine sous l'action des UV (39)

III.3.3.3 Les protéines (14)(16)(39)

Les protéines contenant une grande quantité d'acides aminés aromatiques , sont susceptibles d'être endommagées par l'irradiation . Si la molécule est une enzyme son activité biologique sera altérée .

III.3.3.4 Les lysosomes (14)(16)

Ils constituent une autre cible privilégiée . En présence d'oxygène les ultra-violets entrainent , par un mécanisme d'induction de radicaux libres , une peroxydation lipidique des acides gras insaturés , constituants de la membrane lysosomiale .Par autooxydation ces foyers se multiplient , entrainant une instabilité de la membrane et une rupture de cette dernière .

III.4 Effets biologiques du rayonnement solaire (15)(39)(40)(41)(51)(67)

Les réactions déclenchées au niveau de la peau par l'exposition solaire , sont classées en fonction du délai d'apparition en phénomènes précoces et phénomènes retardés .

III.4.1 Phénomènes précoces

III.4.1.1 Action calorique

Les infra-rouges qui représentent 50 % du spectre solaire pénètrent profondément dans le derme . Ils provoquent une vasodilatation qui entraine un érythème et une élévation de la température . Le mécanisme réflèxe de sudation permet de réguler ce phénomène .

III.4.1.2 Action antirachitique (51)

Les UV.B permettent la transformation dans l'épiderme du 7-dehydrocholestérol alimentaire en vitamine D_2 et D_3 qui seront transformées dans le foie

en 25-hydroxyvitamine D , métabolite actif .

III.4.1.3 Action antidépressive (51)

Cette action bénéfique du soleil , qui reste une hypothèse , est tout de même corroborée par de nombreux faits de la vie de tous les jours .

III.4.1.4 Pigmentation immédiate

Cette pigmentation apparait quelques minutes après l'exposition et disparait en quelques heures . Elle est connue sous le nom de phénomène de MEIROWSKI et se présente comme une pigmentation grisâtre . Elle est due à une photooxydation des précurseurs de la mélanine et à une dispersion des mélanosomes dans les kératinocytes .

III.4.2 Phénomènes retardés

III.4.2.1 L'érythème actinique ou coup de soleil (40)

Ces phénomènes apparaissent quelques heures après l'exposition solaire si celle-ci a été de durée suffisament longue . C'est le coup de soleil ou érythème actinique .

* aspect clinique
On distingue 4 degrés d'intensité (39) :

premier degré : érythème rosé apparaissant entre la 6ème et la 24ème heure, disparaissant en 1 à 2 jours sans desquamation ni pigmentation .

deuxième degré : érythème rouge vif apparaissant entre la 2ème et la 12ème heure et disparaissant en 2 à 3 jours sans desquamation avec une pigmentation transitoire

trosième degré : érythème cyanique oedémateux et douloureux apparaissant entre la 2ème et la 6ème heure , évoluant vers une desquamation laissant

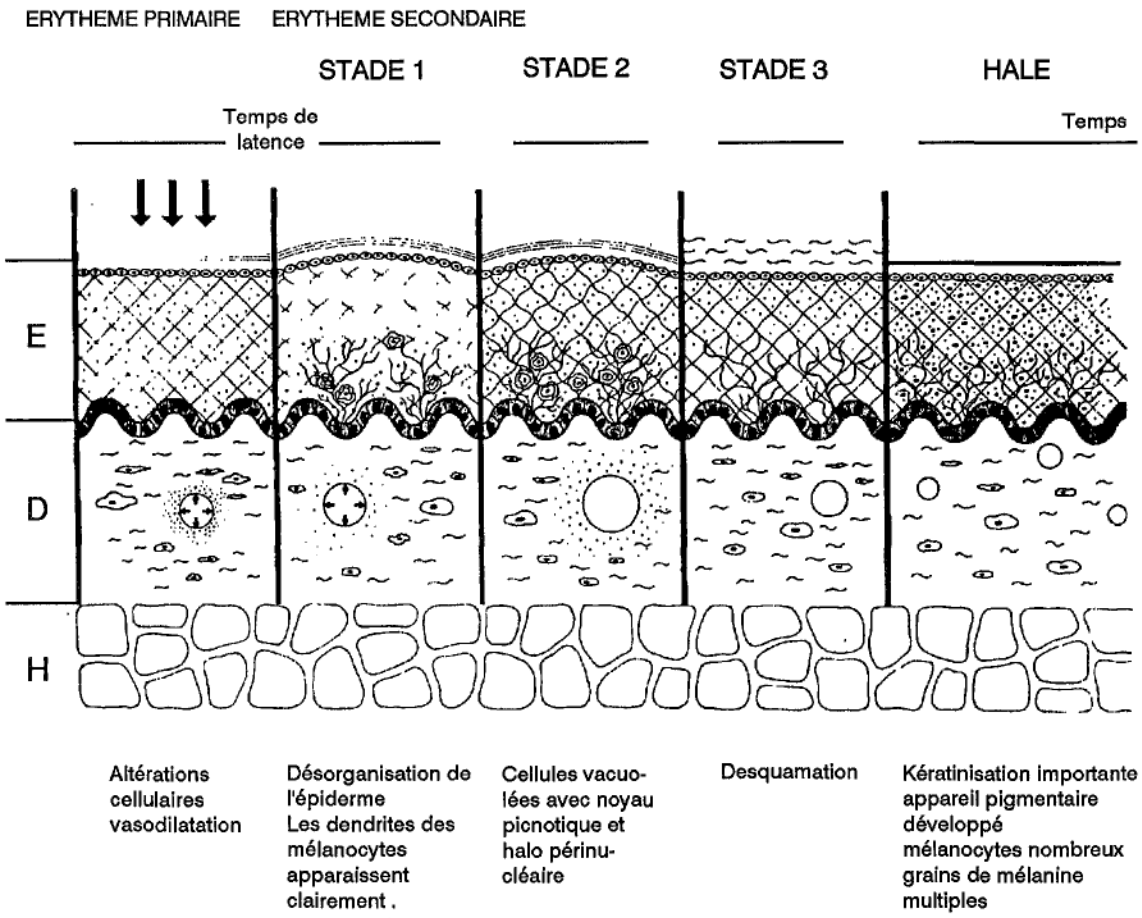
une pigmentation durable

quatrième degré : brûlures au second degré avec phlyctènes et parfois troubles généraux , fièvre à 40° , hébétude , vertiges , nausées , évoluant vers une desquamation intense sans pigmentation résiduelle

Le spectre d'action se situe dans les UV.B . Les UV.A sont érythématogènes mais nécessitent des doses 1000 fois supérieures (20 à 90 Joules / cm^2) à celles nécessaires aux UV.B (30 à 70 millijoules / cm^2). Mais il y a un phénomène de photoaugmentation : la réponse érythémale aux UV.B est augmentée par l'irradiation concomittante en UV.A .

* aspect morphologique (figure 11) (16)(40)(41)

Il s'agit essentiellement de modifications épidermiques qui varient en fonction de la longueur d'onde: elles sont faibles pour les UV.A , intenses pour les UV.B . L'altération épidermique la plus caractéristique est l'apparition de cellules dyskératosiques (sunburn cells) au milieu de kératinocytes parraissant normaux .
Ce sont des cellules à cytoplasme éosinophile avec de nombreuses vacuoles dont le noyau parait rétracté , entouré d'un halo clair .
En microscopie électronique , l'aspect est celui de cellules dyskératosiques (rétraction des tonofilaments , disparition des desmosomes , vacuolisation cytoplasmique et désintégration nucléaire) .
On les trouve dès la trentième minute dans la moitié inférieure du corps muqueux , puis à la 24ème heure dans la miotié supérieure pour former à la 72ème heure une couche cornée parakératosique .Pour expliquer cette rapidité de déplacement épidermique , on invoque un turn-over accéléré de la peau irradiée , un phagocytose des sunburn cells par les kératinocytes voisins , un retour spontané des sunburn cells à l'aspect de kératinocytes normaux .
L'apparition des sunburn cells est provoquée par la



E : épiderme
D : derme
H : hypoderme

figure 11

Les modifications histologiques de la peau provoquées par les radiations solaires (16)

lyse , sous l'action des ultra-violets , des membranes lysosomiales avec libération intrakératinocytaire d'enzymes conduisant à la destruction de la cellule . L'atteinte élective de certains kératinocytes reste plus difficile à expliquer et il existe de nombreuses hypothèses .

Il y a également des modifications dermiques mais elles sont surtout vasculaires et s'expriment par la rougeur cutanée . Ces altérations prédominent au niveau du plexus vasculaire dermique superficiel :

-vasodilatation des artériolles et des veinules ,

-turgescence des cellules endothéliales aboutissant à une occlusion partielle de la lumière vasculaire mais sans nécrose ,

-oedème périveinulaire ,

-infiltrat lymphocytaire périvasculaire ,

-dégranulation des mastocytes périvasculaires .

Deux mécanismes sont proposés pour expliquer la vasodilatation par les ultra-violets :

-action directe des ultra-violets sur les parois vasculaires ; les cibles dermiques des rayonnements seraient triples : lysosomes endothéliaux libérant des enzymes , en particulier certaines protéases , paroi vasculaire avec libération de prostaglandines, mastocytes périvasculaires libérant de l'histamine et de sérotonine,

-action indirecte de médiateurs épidermiques diffusant vers le derme : les prostaglandines et d'autres médiateurs non encore connus .

III.4.2.2 La pigmentation retardée ou bronzage (15)(16)

Elle débute environ 2 jours après l'exposition et atteint un maximum au 20ème jour . Cette pigmentation induite correspond à une stimulation de tous les stades de la mélanogénèse . C'est l'élément principal de la photoprotection naturelle .

PHOTOSENSIBILISATIONS

I DEFINITIONS (4)(7)(21)(39)(45)(50)(63)(67)

On regroupe sous le terme d'accidents de photosensibilisations , les phénomènes pathologiques cutanés déclenchés par l'action combinée au niveau de la peau d'une longueur d'onde efficace et d'une substance photosensibilisante .

La photosensibilisation se caractérise par un transfert d'énergie d'une substance photosensibilisante excitée par une longueur d'onde à un des constituants cellulaires de la peau , ce qui entraine une dénaturation ou une destruction de ses composants , d'où la réaction pathologique .

Les substances photosensibilisantes sont des constituants de médicaments , cosmétiques , végétaux , produits d'hygiène , susceptibles de modifier les réactions cutanées normales de la peau à la lumière .

Au sein des accidents de photosensibilisations , on distingue deux types de réactions :

* la réaction phototoxique ,
* la réaction photoallergique .

Ces deux réactions s'opposent sur le plan de la durée de réaction , des longueurs d'ondes responsables , de l'histopatologie , de l'aspect chimique , du mécanisme d'action . Mais cette opposition n'est pas aussi franche en pratique et nombreuses substances sont susceptibles de produire des réactions mixtes .

Les caractéristiques de chacune des deux réactions sont regroupées dans le tableau comparatif du paragraphe IV .

II LA REACTION PHOTOTOXIQUE

(3)(4)(7)(21)(22)(24)(39)(45)(50)(54)(67)

II.1 Généralités

La réaction phototoxique peut survenir chez n'importe quel individu sans prédisposition particulière .
Elle survient lorsque les conditions suivantes sont réunies :

* énergie lumineuse suffisante ,
* longueur d'onde appropriée ,
* substance photosensibilisante dans la peau à une concentration suffisante .

Elle est d'apparition brutale (pas de période réfractaire ni de période d'incubation) . La réaction cutanée à la lumière ne persiste pas longtemps après suppression du produit et arrêt de l'exposition solaire.
Les altérations cutanées restent strictement localisées aux zones exposées à l'action des radiations solaires .

Le spectre d'action est sensiblement voisin du spectre d'absorption .

Le tableau clinique est une éxagération de la réponse cutanée normale au soleil . Il revêt donc l'aspect et les manifestations d'un "coup de soleil" plus ou moins aigu . On note des sensations de brûlures , de chaleur , peu de prurit , un érythème couleur "lie de vin" , et dans certains cas plus graves , oedèmes , phlyctènes suivis d'une desquamation laissant une pigmentation durable .

Il s'agit de lésions essentiellement épidermiques , avec des cellules nécrotiques , éosinophiles , dyskératosiques , ou "sunburn cells" .
Au niveau du derme superficiel , on peut observer un oedème , une

dilatation capillaire peu importante et éventuellement un infiltrat péri-capillaire très discret .

II.2 Mécanisme d'action (27)(39)

Le mécanisme d'action fait intervenir des processus physico-chimiques liés à l'interaction matière - lumière .

Photosensibilisant + lumière

↓

Absorption d'énergie

↓

Excitation

↓

Agent phototoxique.
Changement d'état énergétique
(état singulet , état triplet , radical libre)

↓

Dispersion de l'énergie absorbée
conversion en chaleur , émission d'un rayonnement
de fluorescence ou de phosphorescence ,
transfert d'énergie à une autre molécule.

↓

Altération du noyau , du cytoplasme de la membrane

↓

Lésion cellulaire

Les substances photoactivables , après activation par la lumière solaire , vont restituer l'énergie sous forme d'un rayonnement émis dans toutes les directions : le rayonnement pourra atteindre des cibles cutanées habituellements inaccessibles aux photons directs , qui elles-mêmes , transfèreront cette énergie aux structures avoisinnantes avec déclenchement d'une réaction biologique .
Ce transfert d'énergie est responsable d'une altération des membranes lysosomiales entrainant des dégâts cellulaires importants , dommages encores aggravés par la formation de peroxydes , très réactifs, par photo-oxydation . Il est également responsable de la formation de dimères de thymine sur les chaines d'ADN , ce qui provoque un effondrement des synthèses protidiques dans les 24 heures suivant l'exposition solaire .

II.3 Exemples de phototoxicité

Deux réactions phototoxiques remarquables par leur fréquence et leurs manifestations sont à signaler ; il s'agit de la dermite des prés d'Oppenheim et de la dermite pigmentaire en breloque .

II.3.1 La dermite de prés (17)(34)(39)

Il s'agit d'une éruption de nature érythémato-vésiculeuse ou bulleuse. Elle survient sur le corps de sujets qui se sont assis ou allongés sur l'herbe , le corps humide par la transpiration ou après une baignade, et ce par temps ensoleillé .
Ces lésions reproduisent avec netteté le tracé de l'herbe ou des feuilles responsables , ce qui est évocateur pour le praticien .
Ces lésions apparaissent après quelques heures et elles évolueront vers la guérison en une dizaine de jours en laissant une pigmentation résiduelle .
Il semble que ce soit la conjonction de ces 3 facteurs qui soit

responsable de cette dermite :

* l'humidité de la peau ,
* l'exposition solaire ,
* le contact avec des plantes riches en furocoumarines.

II.3.2 La dermite pigmentaire en breloque (32)(39)(71)(75)

Elle va survenir lors d'une exposition solaire après application de parfum ou d'eau de cologne contenant de l'essence de bergamote . La molécule responsable contenue dans l'essence de bergamote est une furocoumarine : le 5-méthoxypsoralène ou bergaptène . Celui-ci est susceptible d'entrainer l'apparition de tâches pigmentées aux endroits où il est appliqué .

La réaction phototoxique aigüe est en général discrète mais une hyperpigmentation apparait tardivement et s'aggrave lors des expositions ultérieures .

Cette hyperpigmentation siège le plus souvent au niveau du cou (dermite en breloque) et sous les aisselles (hyperpigmentation en coulée) . Il faut noter que cette pigmentation peut persister pendant des années .

III LA REACTION PHOTOALLERGIQUE

III.1 Généralités (3)(4)(7)(22)(24)(39)(63)

La réaction photoallergique ne se produit que chez certains sujets prédisposés et elle ne surviendra que si le sujet a été préalablement sensibilisé .

Elle ne se manifeste jamais à la première exposition et apparait après un temps de latence de 7 à 21 jours . Ce temps de latence correspond au temps nécessaire à la création des conditions immuno-allergiques. Elle peut persister même si l'on a cessé d'utiliser la substance responsable , survenant lors d'une autre exposition solaire . Elle peut également apparaitre sous l'effet de la substance uniquement .
Elle peut se prolonger des mois et même des années .

Cette lucite est indépendante de la dose de substance photoallergique reçue et même de la dose de rayonnement .

Les lésions cutanées sont initialement localisées aux parties exposées à la lumière , mais peuvent s'étendrent aux parties du corps protégées. La dermatose tend à s'aggraver à chaque réintroduction .

Les UV.A sont essentiellement impliqués ; les UV.B jouent un rôle moindre car étant absorbés par l'épiderme , ils n'atteignent pas le derme et donc les cellules impliquées dans la photoallergie .
Le spectre d'action est souvent décalé par rapport au spectre d'absorption : ceci s'explique par le fait que dans la photoallergie , le produit est altéré par un processus physico-chimique donc le produit photoactif est différent du produit initial .

Sur le plan clinique , les lésions photoallergiques revêtent un aspect

d'urticaire avec papules de dermites de contact érythémateuses , oedémateuses , vesiculeuses . Ces lésions sont généralement très prurigineuses .
La pigmentation secondaire est très discrète .

Du point de vue histologique , on observe la présence d'un infiltrat lympho-plasmocytaire dermique à prédominance péri-vasculaire ce qui traduit la mise en oeuvre du système de l'immunité retardée . L'épiderme peut être touché et présenter des lésions de type eczéma.

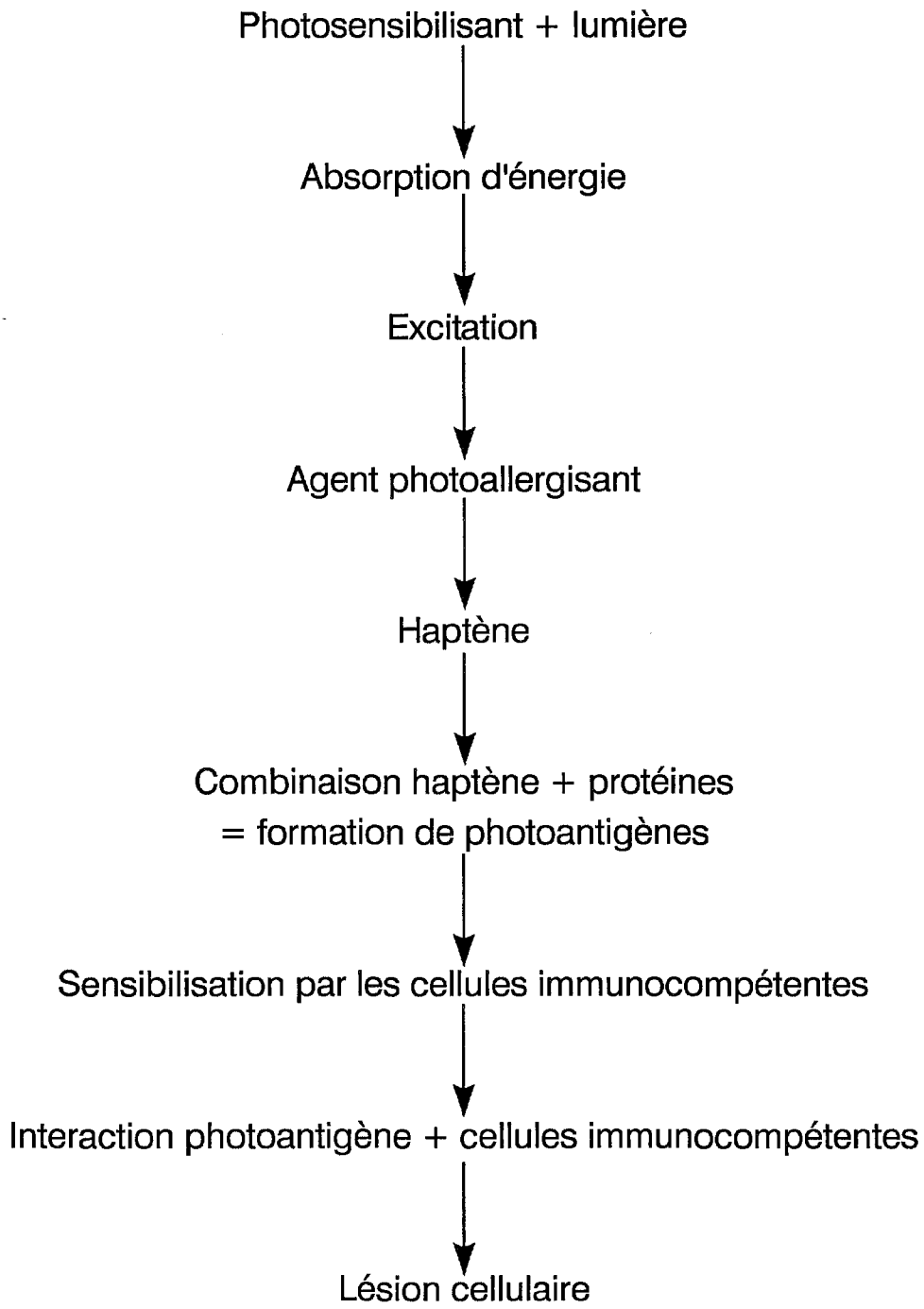
Cette dermite peut être déclenchée par une substance différente de celle qui a créé la photosensibilisation par un mécanisme de sensibilité croisée .

III.2 Mécanisme d'action (27)(39)

C'est un processus immunologique qui siège essentiellement au niveau de derme .

Dans un premier temps , la substance activée par les ultra-violets ou ses métabolites joue le rôle d'un haptène . La combinaison avec une protéine tissulaire la rend antigénique . Le photoantigène est capable d'informer les cellules immunocompétentes .

Dans un deuxième temps , la réintroduction de la substance met en route une réaction immunologique après contact avec les cellules immunocompétentes déjà sensibilisées .



En fait , la seule fonction de la lumière est de transformer l'agent photosensibilisant en un allergène plus puissant . C'est essentiellement ce qui permet de distinguer la photoallergie de l'allergie de contact .

Il faut souligner que les réactions photoallergiques sont moins fréquentes que les réactions phototoxiques mais en général plus graves.

Elles persistent plus longtemps du fait de leur mécanisme d'action allergique .
Il existe parfois des réactions croisées entre différentes molécules et de plus elles peuvent évoluer vers une lucite rémanente nécessitant une mise à l'obscurité totale des patients .

IV TABLEAU COMPARATIF (3)(7)(27)(39)

	Photoallergie	Phototoxicité
Survenue de la réaction	Chez un individu préalablement sensibilisé	Chez n'importe quel individu
Période d'incubation	Un certain temps de latence (7 à 21 jours) 2ème exposition ou plus	Sans période d'incubation 1ère exposition
Durée de la réaction	Poussées ultérieures possibles avec : soleil + substance soleil seul substance seule	Brève Arrêt à la suppression de l'agent
Facteurs nécessaires à la réaction	Apparition indépendante de la dose du produit photosensibilisant et du rayonnement reçu .	Energie lumineuse suffisante longueur d'onde appropriée. Produit photosensibilisant à concentration suffisante dans la peau .
Aspect clinique	Polymorphisme clinique , prurit fréquent , aspect d'eczéma,d'urticaire avec érythème,papules,vésicules, pigmentation secondaire discrète .	Monomorphisme clinique . Aspect coup de soleil intense sensation de brûlure,prurit, érythème,bulles,desquamation puis pigmentation .
Topographie	Atteinte possible de régions non exposées .	Eruption limitée aux zones exposées .
Histopatologie	Peu de lésions épidermiques,infiltrat lymphoplasmocytaire dermique .	"sunburn cells" au niveau de l'épiderme , oedème du derme .
Réactions croisées	Toujours possibles	Très rares .
Spectre d'action	Décalé par rapport au spectre d'absorption .	Voisin du spectre d'absorption .
Photopatch test	Réaction de type allergique	Réaction irritative simple

V DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

V.1 Diagnostic (9)(37)(39)

Le diagnostic d'accident de photosensibilisation (photoallergie ou phototoxicité) est un diagnostic d'abord clinique . Il est basé sur l'observation des lésions , leur topographie , les circonstances de survenue de l'éruption .
Ensuite on a recours à l'interrogatoire qui va permettre d'établir une concordance chronologique entre l'insolation et les troubles cutanés, de déterminer l'intensité de l'exposition , si elle a été supportée sans dommage par d'autres sujets , et éventuellement d'identifier l'agent responsable .
Le diagnostic peut ensuite être confirmé par des phototests et des photopatch tests .
Le but des phototests est de reproduire expérimentalement par la lumière seule , la lésion clinique de la photodermatose . On utilise pour cela une lampe au xénon , car son spectre continu est assez proche de celui du soleil . Un jeu de filtres ou un monochromateur permettent de préciser la longueur d'onde des rayons impliqués dans la photosensibilisation du malade .
Les photopatch tests consistent en l'application de la substance identifiée sur deux sites cutanés différents .
L'un sert de témoin et est recouvert d'un écran opaque . L'autre est irradié à la 24ème heure , et la lecture est faite 48 ou 72 heures après .
Le test est positif si il y a une réaction sur la zone irradiée et non sur la zone non irradiée . Il peut y avoir une réaction sur les deux zones avec une intensité plus forte sur la zone irradiée : on parle alors de photoaggravation .

La réalisation d'un photopatch test après un accident de photosensibilisation est surtout intéressante lorsque le produit suspecté n'est pas

connu pour induire des photosensibilités . Dans ce cas , le test est réalisé sur un volontaire et non sur le malade .

La valeur de la DEM (dose érythémale minimale exprimée en Joule/ cm^2 : c'est la plus petite dose qui donne un érythème perceptible après 24 heures) déterminée aux UV.B ou test de SAIDMAN , est abaissée par des substances photosensibilisantes , mais elle l'est également par de nombreuses photodermatoses (lucites polymorphes , vitiligo , lupus érythémateux ...) ; donc elle n'intervient pas comme test de spécificité.

V.2 Traitement (37)(39)

Le traitement commun consiste tout d'abord à soustraire le sujet à l'action de la substance responsable et du soleil .
Le traitement symptomatique visera essentiellement à calmer le prurit et à éviter toute surinfection . On recommande des pulvérisations d'eaux minérales , des applications de cérats frais ou d'excipients neutres .
En cas de surinfection , on a recours aux colorants bactéricides et aux crèmes antibiotiques .
Les colorants les plus utilisés sont l'éosine aqueuse à 2% ou le permanganate de potassium dilué au 1/10000 dans l'eau .
Les sulfamides ou les antihistaminiques ne doivent pas être employés localement car ils ont également un pouvoir photosensibilisant .
Dans les cas suraigus , on peut avoir recours aux corticoïdes généraux pour une durée trés courte .

V.2.1 Traitement des dermites phototoxiques

C'est essentiellement dans ces cas , en phase aigüe , que l'on a recours aux corticoïdes généraux . Dans les cas graves où une importante surface corporelle est touchée , le sujet doit être soigné comme un

brûlé : débridement des bulles , pansement au biogaze , antibiothérapie .

V.2.2 Traitement des dermites photoallergiques

La congestion et le prurit sont calmés par des pulvérisations d'eaux minérales ou de sérum physiologique . Après ce stade et en l'absence de suintement , on pourra utiliser des crèmes grasses et des pommades à base de corticoïdes .
Il faudra pendant plusieurs semaines préconiser l'abstention de toute exposition solaire et protéger la peau des rayons lumineux par des écrans solaires .

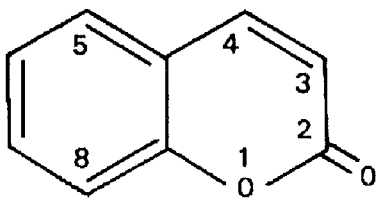
VI LES PSORALENES

VI.1 Origine (8)(27)(47)(61)

L'utilisation des plantes contenant des psoralènes est très ancienne : BENEDETTO cite les " Atharva Vedas " hindous qui 1500 ans avant JC parlent de plantes permettant de soigner le vitiligo . De même les Anciens Egyptiens utilisaient l'Amni majus , que l'on trouvait en abondance dans la vallée du Nil , comme préparation brunissante ou en traitement de vitiligo (8) .

Ces plantes contiennent des psoralènes stimulant la pigmentation mélanique et en particulier le 8-méthoxypsoralène et le 5-méthoxypsoralène . Ces deux substances sont les plus connues car les plus utilisées , notamment pour le traitement du vitiligo ou du psoriasis ou à des fins cosmétiques .

Les psoralènes sont des isomères des furocoumarines naturelles dont on compte plus de 90 variétés . Les furocoumarines , groupe hétérocyclique , sont considérées comme des dérivés de la coumarine :

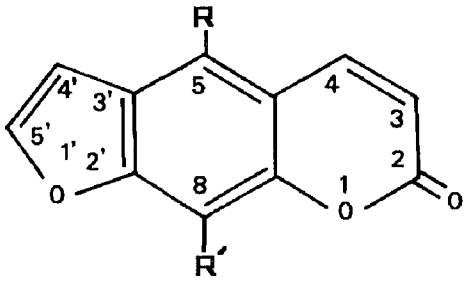


benzopyrone

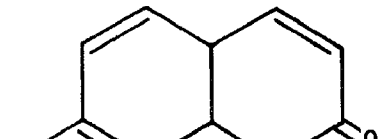
VI.2 Structure (26)(27)(47)(60)(61)

La stucture de base est une molécule hétérocyclique résultant

de la condensation d'un noyau furane avec un noyau coumarine .



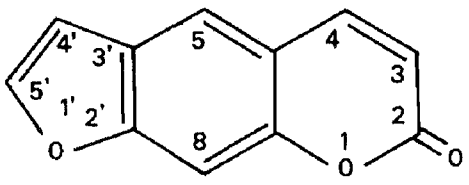
Le noyau furane est en position 6-7 sur le noyau coumarine ce qui définit la série linéaire des furocoumarines .
Parfois la fusion furane-coumarine a lieu en position 7-8 ce qui donne naissance à la série angulaire des furocoumarines , les isopsoralènes.



Voici les formules de quelques forucoumarines , parmi les plus souvent rencontrés dans le monde végétal .

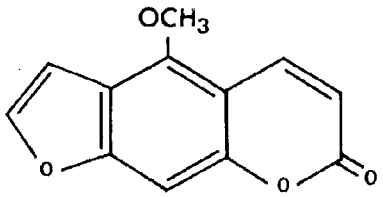
VI.2.1 Série linéaire

Psoralène



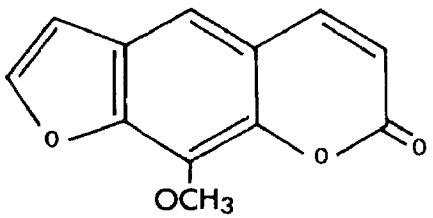
Le psoralène est extrait des graines de " Psoralea corylifolia " .

Bergaptène



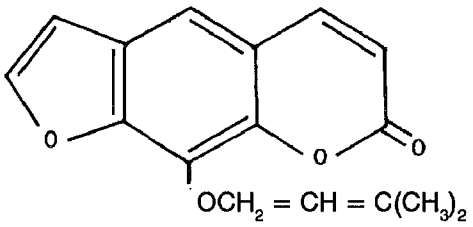
Le bergaptène provient de l'huile essentielle de Citrus aurantium var. bergamia .
C'est aussi le 5-méthoxypsoralène ou 5-MOP .

Xanthotoxine



La xanthotoxine ou 8-méthoxypsoralène ou 8-MOP est extraite des graines d'Amni majus .

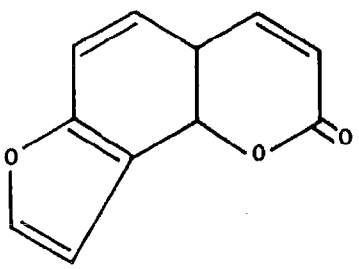
Impératorine



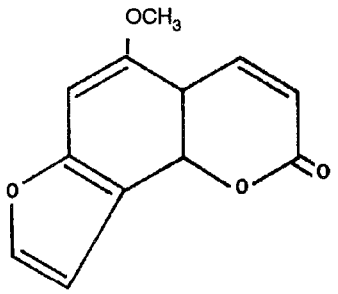
C'est aussi le 8-isoamylénoxypsoralène .

VI.2.2 Série angulaire

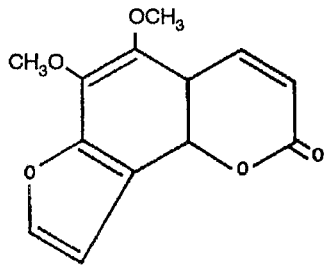
Angélicine



Isobergaptène



Pimpinelline



VI.2.3 Furocoumarines synthétiques (61)

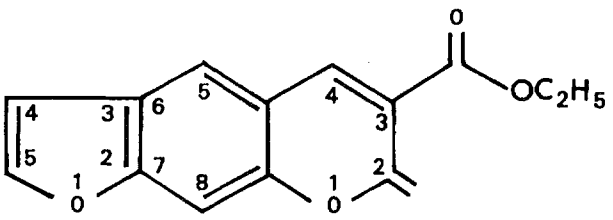
Plusieurs dérivés des psoralènes ont été récemment synthétisés et leurs propriétés sont à l'étude . L'intérêt envers les psoralènes s'est beaucoup développé depuis l'introduction en thérapeutique de molécules telles que le 5-MOP et le 8-MOP .

Dans le domaine de la biologie moléculaire , les psoralènes représentent la plus importante classe de réactifs photochimiques utilisés dans l'étude de la structure et des fonctions des acides nucléïques . Les psoralènes ont en effet la propriété de se fixer aux bases constitutives de l'ADN , soit sur un seul brin , réalisant une monoaddition , soit reliant les deux brins , réalisant un cross-link .

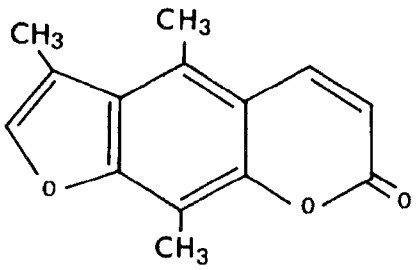
Cette propriété est corrélée avec la disposition spaciale de la molécule de psoralène et les synthèses modernes jouent sur cette propriété pour essayer d'obtenir des composés possédant des propriétés différentes .

Ces modèles moléculaires sont obtenus en introduisant dans la molécule des radicaux substitutifs supprimant l'un des deux sites photoréactif de la molécule .

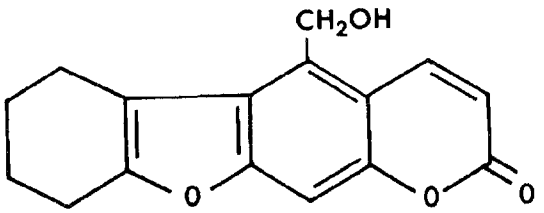
Les plus étudiés sont les suivants :



3-carbéthoxypsoralène



4-5'-8-triméthylpsoralène ou TMP



benzoangélicine

VI.3 Spectre d'absorption (26)(27)

Les spectres d'absorption des principaux psoralènes actifs sont connus . Les maxima d'absorption , obtenus par spectrophotomètre avec des solutions 4 . 10^{-5} molaire dans 25% d'éthanol , se situent entre 210 et 310 nm (27) :

Psoralène	: 212 , 245 , 295 et 329 nm
TMP	: 212 , 249 , 295 et 335 nm
8-MOP	: 217 , 248 et 303 nm
5-MOP	: 221 , 267 et 313 nm

On pourrait penser que les longueurs d'ondes situées autour de 330 nm ont le plus grand effet photosensibilisant . En fait ce sont les longueurs d'ondes supérieures à 320 nm qui ont cet effet , en particulier la zone de 360 nm .
MORIKAWA et coll. en 1972 ont établi les spectres d'activité photosensibilisante de ces psoralènes , administrés au cobaye par voie topique (10 microgrammes/cm^2) et orale (35 microgrammes/kg) , et avec exposition aux ultra-violets de longueur d'onde de 250 à 400 nm (27).
Les résultats sont les suivants :

Substance	Maximum d'activité en nm
5-MOP	330 à 340 nm
8-MOP	330 à 350 nm
TMP	330 à 360 nm

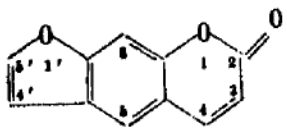
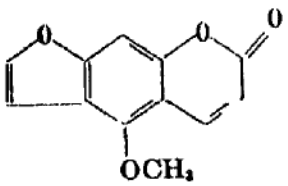
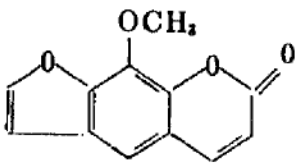
La question est de savoir pourquoi ce sont les longueurs d'ondes de 320 nm à 360 nm , pourtant peu absorbées par les psoralènes , qui augmentent la réaction de la peau . Il semblerait que les psoralènes soient plus réactifs à ces longueurs d'ondes car elles correspondent au stade d'excitation de ceux-ci (stade triplet) (27) .

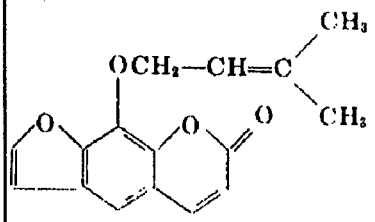
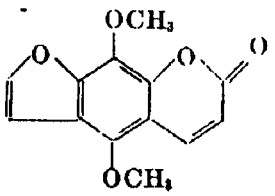
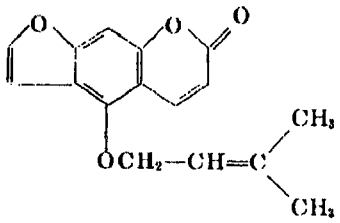
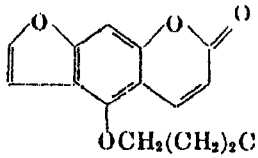
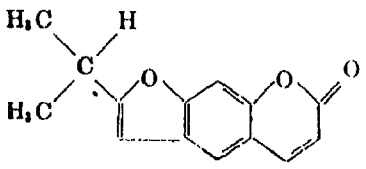
VI.4 Répartition des psoralènes (23)(42)(54)(59)(61)

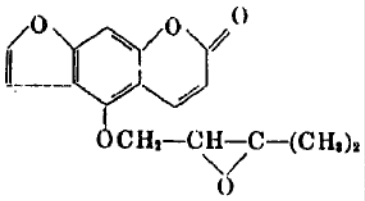
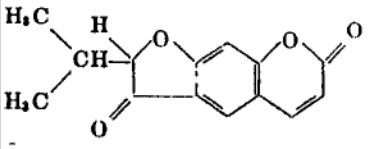
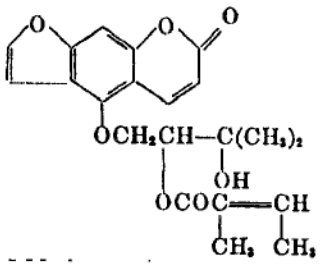
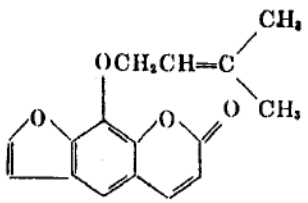
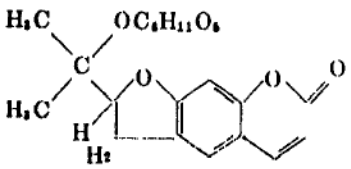
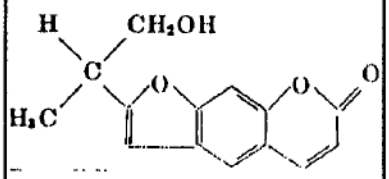
Ils sont en grande partie d'origine végétale et on les trouve dans de nombreuses plantes dont certaines alimentaires (tableau II) .
Ombellifères : persil , céleri , panaïs , amni majus , angélique , carotte sauvage , fenouil , cerfeuil sauvage , aneth .
Rutacées : citron , limette , orange amère , bergamote , rue , fraxinelle.
Légumineuses : psoralea corylipolia , xanthoxylum flavum .
Moracées : figues .

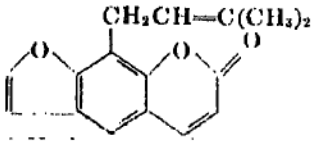
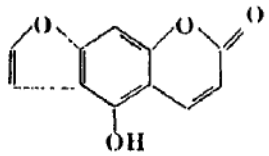
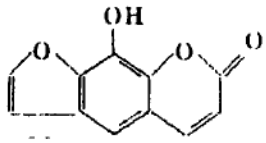
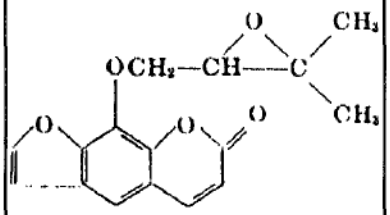
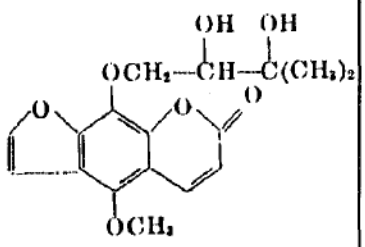
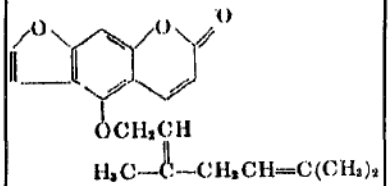
tableau II

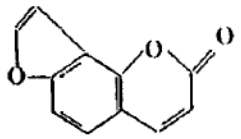
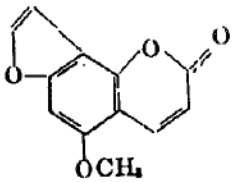
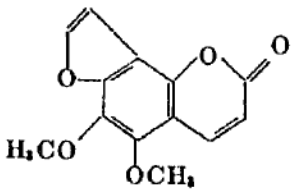
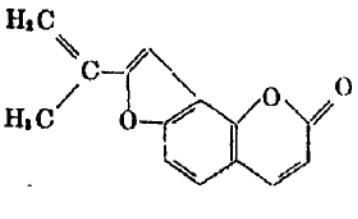
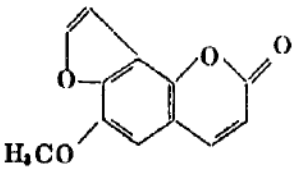
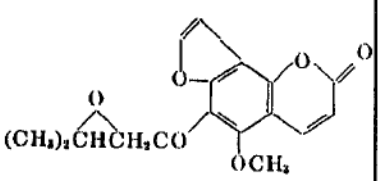
Distribution des furocoumarines dans les plantes (59)

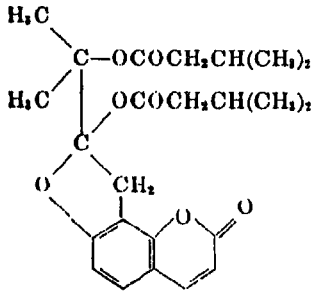
Furocoumarine	Sources naturelles	Famille
1. Psoralène 	Psoralea corylifolia	Légumineuses
	Coronilla glauca	Légumineuses
	Phebalium argenteum	Légumineuses
	Ficus carica	Moracées
	Xanthoxylum flavum	Rutacées
2. 5-MOP 	Ficus carica	Moracées
	Fagara xanthoxyloïdes	Rutacées
	Skimmia laureola	Rutacées
	Citrus bergamia (Risso)	Rutacées
	Ruta graveolens	Rutacées
	Citrus limonum	Rutacées
	Citrus acida	Rutacées
	Fagara schinofolia	Rutacées
	Ligusticum acutifolium	Ombellifères
	Ligusticum acutilobum	Ombellifères
	Heracleum sphondylium	Ombellifères
	Heracleum giganteum	Ombellifères
	Amni majus	Ombellifères
	Heracleum nepalense	Ombellifères
	Seseli indicum	Ombellifères
	Pastinaca sativa	Ombellifères
	Heracleum lanatum	Ombellifères
	Angelica archangelica	Ombellifères
	Amni visnaga	Ombellifères
	Pimpinella magna	Ombellifères
	Pimpinella saxifraga	Ombellifères
	Petroselinum sativum	Ombellifères
3. 8-MOP 	Amni majus	Ombellifères
	Angelica archangelica	Ombellifères
	Pastinaca sativa	Ombellifères
	Ficus carica	Moracées
	Ruta chalepensis	Rutacées
	Fagara xanthoxyloïdes	Rutacées
	Ruta montana	Rutacées
	Aegle marmelos	Rutacées
	Ruta graveolens	Rutacées

	Luvanga scardes	Rutacées
	Xanthoxylum flavum	Rutacées
4. Impératorine	Ruta bracteosa	Rutacées
	Imperatoria ostruthium	Ombellifères
	Angelica glabra	Ombellifères
	Angelica archangelica	Ombellifères
	Amni majus	Ombellifères
	Peucedanum ostruthium	Ombellifères
	Pastinaca sativa	Ombellifères
	Prangos pabularia	Ombellifères
	Aegle marmelos	Rutacées
	Ruta chalepensis	Rutacées
5. Isopimpinelline	Pimpinella saxifraga	Ombellifères
	Heracleum sphondylium	Ombellifères
	Seseli indicum	Ombellifères
	Skimmia laureola	Rutacées
	Citrus aurantifolia	Rutacées
	Luvanga scandes	Rutacées
	Thamnosma montana	Rutacées
	Fagara oilanthoïdes	Rutacées
	Heracleum lanatum (var nipponicum)	Rutacées
	Citrus acida	Rutacées
6. Isoimpératorine	Peucedanum ostruthium	Ombellifères
	Imperatoria ostruthium	Ombellifères
	Pastinaca sativa	Ombellifères
7. Prangenine	Prangos pabularia	Ombellifères
		
8. Peucedanine	Peucedanum officinale	Ombellifères
	Prangos pabularia	Ombellifères
		

9. Oxypeucedanine 	Peucedanum officinale Peucedanum ostruthium Prangos pabularia Imperatoria ostruthium	Ombellifères Ombellifères Ombellifères Ombellifères
10. Oreoselone 	Peucedanum officinale Peucedanum oreoselinum	Ombellifères Ombellifères
11. Ostruthol 	Peucedanum ostruthium	Ombellifères
12. Phellaptorine 	Angelica glabra Phellopterus littoralis	Ombellifères Ombellifères
13. Nodakenine 	Peucedanum decursivum	Ombellifères
14. Nodakenetine 	Peucedanum decursivum	Ombellifères

15. Psoralidine 	Psoralea corylifolia	Légumineuses
16. Bergaptol 	Citrus bergamia (Risso) Citrus aurantifolia	Rutacées Rutacées
17. Xanthotoxol 	Angelica archangelica	Ombellifères
18. Byak angelicol 	Angelica glabra	Ombellifères
19. Byak angelicine 	Angelica glabra	Ombellifères
20. Bergamotine 	Citrus aurantifolia	Rutacées

21. Angelicine 	Psoralea corylifolia Angelica glabra	Légumineuses Ombellifères
22. Isobergaptène 	Pimpinella saxifraga Heracleum sphondylium Heracleum lanatum Pimpinella magna	Ombellifères Ombellifères Ombellifères Ombellifères
23. Pimpinelline 	Pimpinella saxifraga Heracleum sphodylium Heracleum lanatum Pimpinella magna	Ombellifères Ombellifères Ombellifères Ombellifères
24. Oroselone 	Peucedanum oreoselinum	Ombellifères
25. Sphondine 	Pimpinella saxifraga Heracleum sphodylium Heracleum lanatum Thamnosma montana	Ombellifères Ombellifères Ombellifères Rutacées
26. Thamnosmine 	Thamnosma montana	Rutacées

27. Athamentine 	Athamanta oreoselinum Peucedanum oreoselinum	Ombellifères Ombellifères

VI.5 Photoréaction des psoralènes avec l'ADN

VI.5.1 Les conditions de la réaction (27)(42)(55)(62)

Les réactions biologiques et chimiques observées avec les psoralènes sont dues à une photoréaction des psoralènes avec l'ADN cellulaire , sous l'action des UV.A (320 à 400 nm) .
Cette interaction de la substance (Psoralène , 5-MOP , 8-MOP ou TMP) et des ultra-violets dépend de plusieurs facteurs spécifiques :

* la structure chimique de la substance ,

* les effets des groupes de substitution (- OCH_3 , - CH_3 , - OH, - NH_2 , - H_2 ...) dans certaines positions de la structure hétérocyclique du psoralène .
C'est en utilisant cette donnée que sont élaborées les furocoumarines synthétiques .

* la solubilité et le degré de diffusion des furocoumarines appliquées topiquement ,

* la biodisponibilité des psoralènes , c'est à dire le rapport entre la quantité de psoralène absorbée et la concentration résiduelle dans le sang et les fluides qui baignent les cellules épidermiques ,

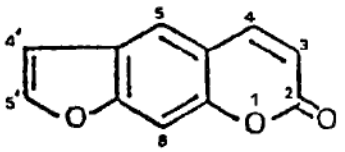
* la non réactivité des psoralènes avec les bases puriques (adénine , guanine) et leurs nucléosides et nucléotides , ainsi qu'avec des protéines comme l'albumine ou la kératine,

* le métabolisme et le degré de biotransformation des psoralènes en métabolites actifs (photodynamisants) ou inactifs.

VI.5.2 Déroulement de la photoréaction (27)(42)(55)

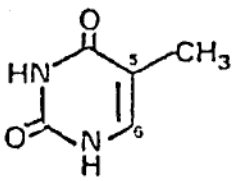
La photoréaction implique donc l'intercalation ou la formation d'un complexe moléculaire entre ADN et furocoumarines .

Ce sont les liaisons 3-4 et 4'-5' des psoralènes qui sont les sites réactifs de la molécule .



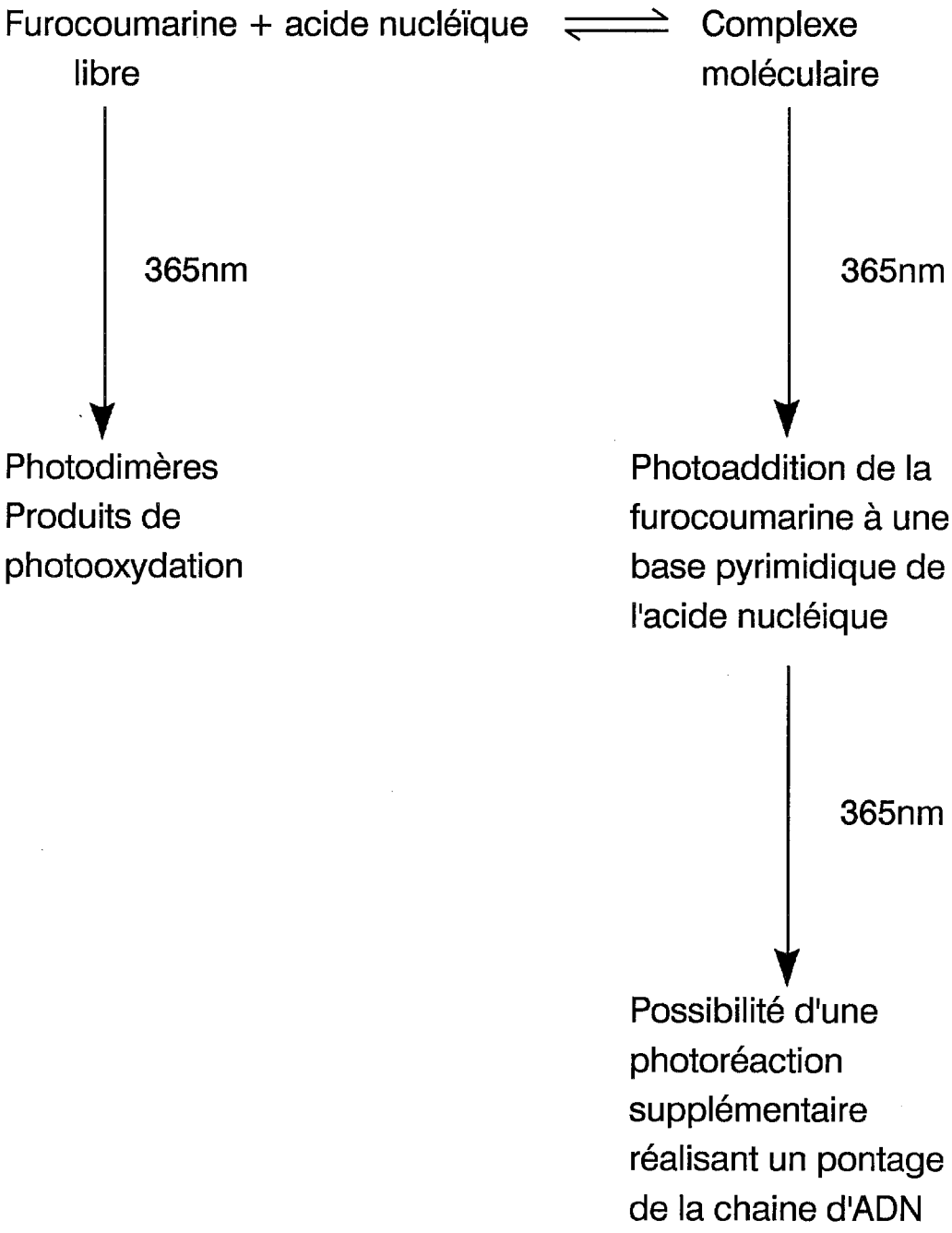
Psoralène

C'est la liaison 5-6 de la base pyrimidique qui est concernée .



Thymine

Les psoralènes vont donc réagir au niveau de leur double liaison 3-4 ou 4'-5' pour former des produits de monoadditions (figure 12).
De plus , les doubles liaisons 3-4 et 4'-5' des psoralènes peuvent réagir avec l'ADN et provoquer la formation de produits d'addition bifonctionnels (une furocoumarine agissant avec deux pyrimidines opposées de la double hélice de l'ADN) (figure 13) .



Plusieurs études ont été effectuées pour connaitre le mécanisme de la réaction . Celui-ci semble se dérouler en deux étapes :

Première étape :

Elle débute par l'entrée de la furocoumarine dans la cellule jusqu'au noyau , grâce à sa liposolubilité . La molécule s'intercale dans la

double hélice d'ADN , ceci en l'absence de lumière .
La cellule est alors irradiée par un rayonnement ultra-violet . Le psoralène absorbe l'énergie sous forme de photons ; il passe alors à un état excité qui est l'état triplet fortement réactif . Il peut ainsi établir une première liaison avec une base pyrimidique . C'est la monoaddition (figure 12) .

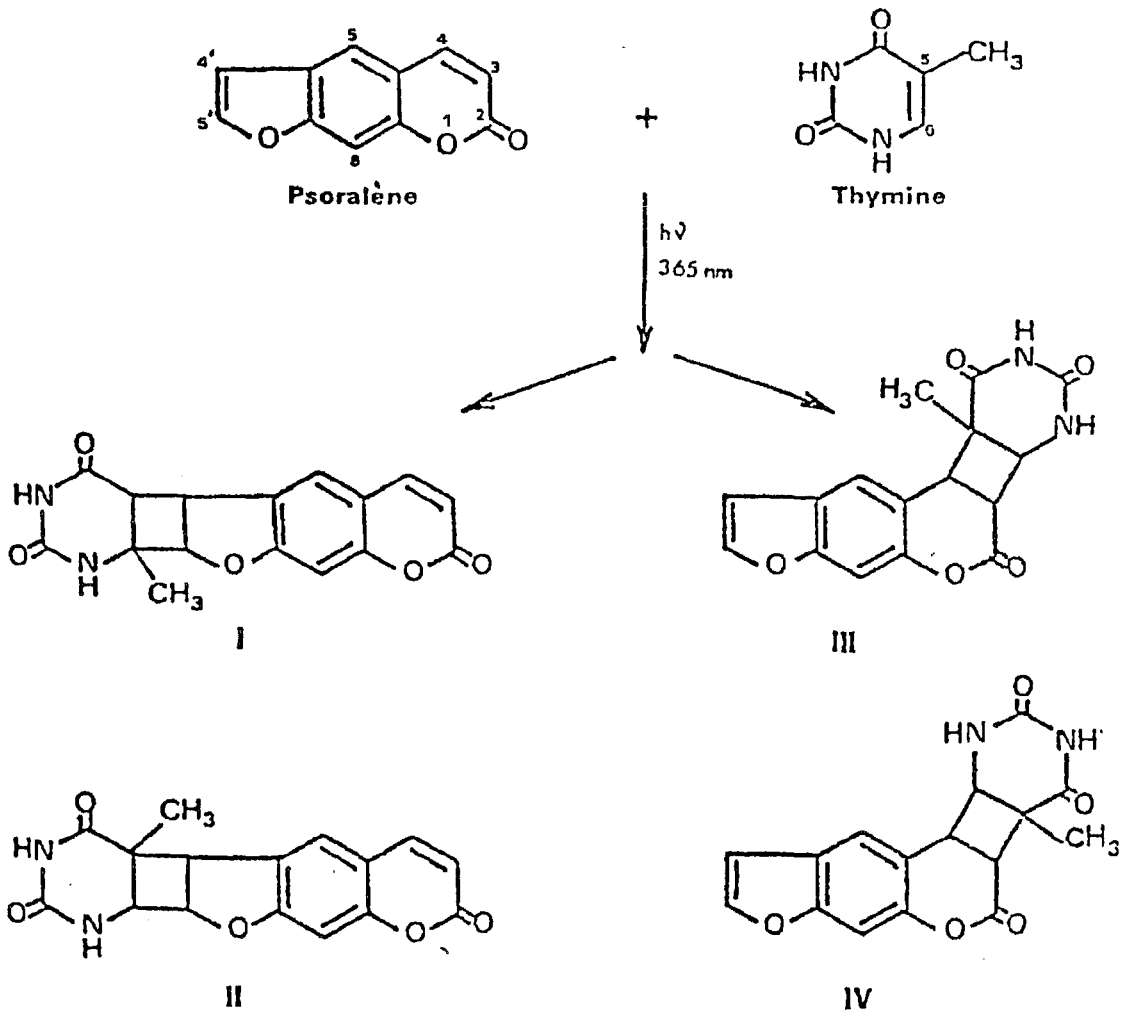
Deuxième étape :

Si l'irradiation continue , le produit de monoaddition peut encore absorber des photons . Cela concerne les produits de monoaddition en 4'-5' . Il y a alors une deuxième photoréaction au niveau de la double liaison 3-4 avec une base pyrimidique , placée à proximité sur le brin d'ADN opposé . Nous obtenons ainsi un pontage de la chaine sur la chaine d'ADN (figure 13) .
Ce pontage ou double cross linkage , est responsable apparament de l'effet photosensibilisant des psoralènes . En effet , les furocoumarines angulaires qui sont capables de s'intercaler dans la double hélice , et de former des produits de monoaddition , ne permettent pas un pontage aisé . Or on s'aperçoit que ces composés ne possèdent pas d'activité photosensibilisante importante (27) .

VI.6 Induction de la pigmentation par les psoralènes et les ultra-violets (27)(61)(62)

Une des conséquences de l'activité photodynamique des psoralènes est l'induction de la pigmentation due aux ultra-violets . Nous avons vu précédemment le fonctionnement de l'unité mélanocytaire épidermique et les quatre processus biologiques déterminant l'apparition de la pigmentation visible :

- synthèse des mélanosomes,



I , II : 4' , 5' monoadditions
III , IV : 3 , 4 monoadditions

figure 12

Les produits de photoaddition du psoralène avec la thymine (27)

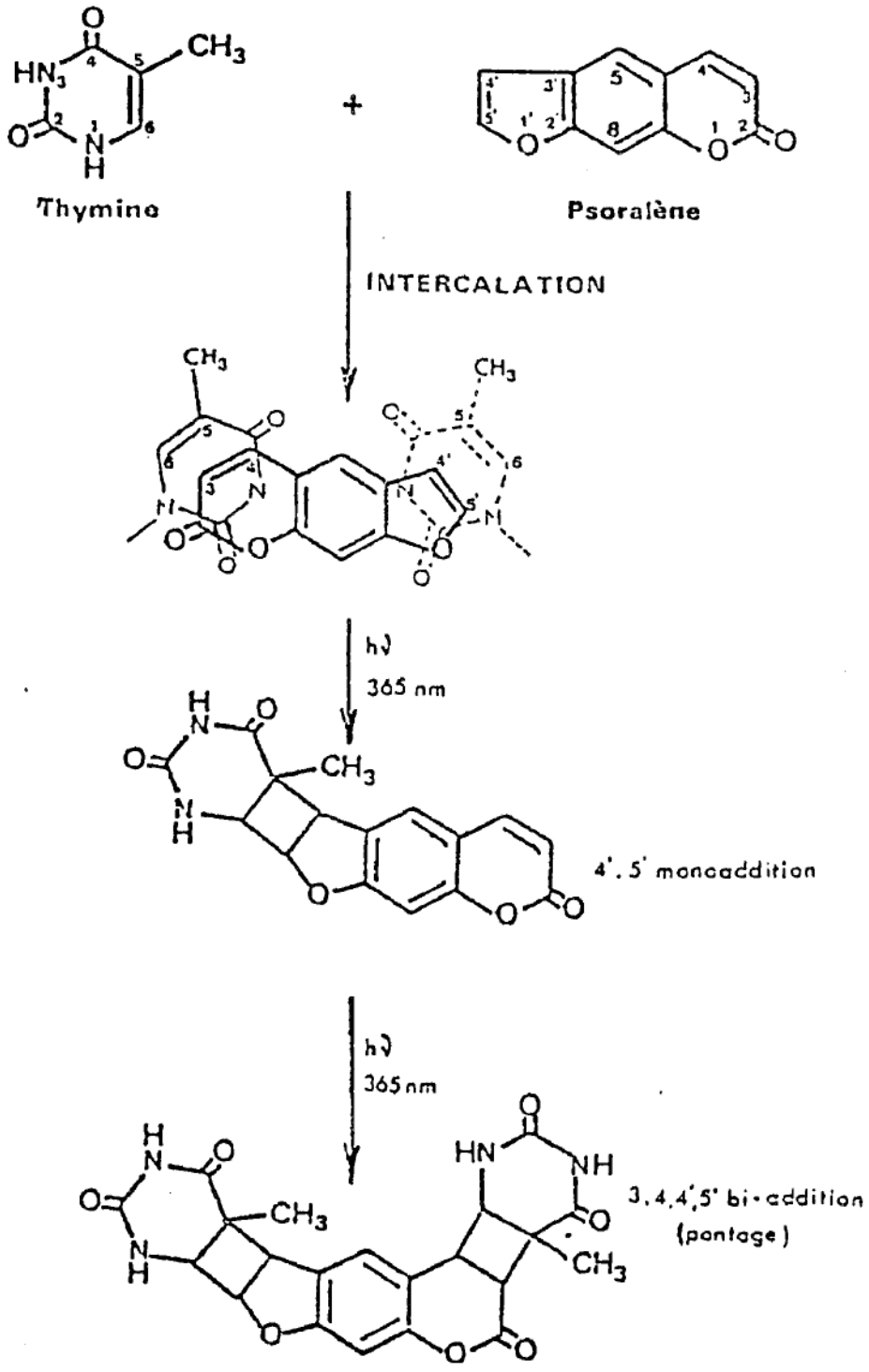


figure 13

La formation des pontages inter-brin d'ADN par la photoréaction avec les furocoumarines (27)

- mélanisation ,
- transfert des mélanosomes ,
- dégradation des mélanosomes dans les kératinocytes .

L'augmentation de la pigmentation mélanique dans la peau après une application locale ou ingestion de psoralènes , suivie d'une exposition au soleil , ou aux ultra-violets longs (320 à 400 nm) , résulte des phénomènes suivants (figure 14) :

* L'augmentation du nombre des mélanocytes augmente le résultat de la prolifération et l'activation des mélanocytes . On observe à ce stade , une hypertophie des mélanocytes et une augmentation de l'arborisation dendritique . Une activité mitotique intense est observée dans les 48 à 72 heures suivant l'exposition . Le nombre des mélanocytes fonctionnels est doublé et parfois triplé dans les 3 à 6 jours suivant l'exposition , et reste à ce niveau pendant 30 à 60 jours .

* Le nombre des mélanosomes dans les mélanocytes et les cellules de MALPIGHI augmente à la suite d'une augmentation de leur synthèse dans les mélanocytes .

* La synthèse de la tyrosinase est accrue dans las mélanocytes en division , ce qui augmente l'activité de l'enzyme .

* Le transfert des mélanosomes est augmenté par suite de l'augmentation du turn-over des kératinocytes .

Action des psoralènes sur la mélanogénèse

↗ Nombre des mélanocytes
↗ Taille des mélanocytes
↗ Production de mélanine
↗ Transfert de mélanine

figure 14 (27)

La liaison préférentielle des psoralènes à l'ADN et les observations précédentes , laissent suggérer que l'hyperpigmentation déclenchée par les psoralènes associés aux ultra-violets est due à une mitogénèse spécifique des mélanocytes et à l'induction d'une augmentation des fonctions mélanocytaires (27) .

VI.7 Utilité thérapeutique des psoralènes (61)

Les psoralènes et leurs dérivés sont largement utilisés dans les protocoles de photochimiothérapie , pour le traitement du psoriasis et du vitiligo ainsi que dans diverses préparations cosmétiques .

VI.7.1 Repigmentation du vitiligo

Le vitiligo est une maladie qui entraine la disparition par plaques limitées de la pigmentation de la peau . On observe des plaques décolorées , bien délimitées , entourées d'un halo d'hyperpigmentation . Il y a disparition dans cette zone , des mélanocytes et des follicules pileux .
Actuellement , la seule méthode qui permet quelques espoirs dans la repigmentation des macules de vitiligo , combine l'administration topique ou orale d'un des quatre dérivé du psoralène (8-MOP , 5-MOP , TMP ou psoralène) à l'exposition aux ultra-violets solaires ou artificiels (UV.A) . On peut classer le potentiel mélanogénique de ces composés dans l'ordre suivant :

8-MOP > 5-MOP > TMP > psoralène

Le 8-MOP est utilisé pour la repigmentation des sujets à peaux brunes ou sombres (types IV , V ou VI) . La dose habituelle de 8-MOP , par voie orale , est de 0,3 à 0,6 mg/kg .
Le 5-MOP moins phototoxique que le 8-MOP est utilisé à des doses

plus élevées (1 à 1,2 mg/kg) .
Le TMP convient aux traitements des peaux claires (types II ou III) , car il est beaucoup moins érythémogène par voie orale et stimule alors plus modérément la mélanogénèse .

VI.7.2 Traitement du psoriasis

Le psoriasis est une affection cutanée caractérisée par l'apparition de plaques squameuses blanchâtres , disséminées sur le corps , mais siégeant principalement au niveau des coudes et des genoux .
L'étiologie du psoriasis est inconnue . Il y a une hypertrophie de la couche cornée dans laquelle se trouvent les microabcès de MUNRO SABOURAUD , remplis de polynucléaires . Il y a donc une prolifération des cellules épidermiques de la couche basale , ce qui explique la production de squames .
B.KALIS a présenté au congrès sur les psoralènes , à Paris en avril 1988, les résultats d'une étude comparative du 5-MOP et du 8-MOP dans la photochimiothérapie du psoriasis . Cette étude a porté sur 120 patients traités à raison de 3 à 5 séances hebdomadaires . Les résultats ont été comparables sous 5-MOP et 8-MOP et acceptables en terme d'efficacité et d'inocuité . Cependant , la tolérance du 5-MOP a été nettement supérieure à celle du 8-MOP sur les plans digestifs et cutanés . La tolérance biologique et ophtalmique des deux produits a été excellente (61) .
Ces résultats confirment la supériorité maintenant bien démontrée du 5-MOP sur le 8-MOP .

VI.7.3 Autres utilisations

La puvathérapie (psoralènes + UV.A) locale est utilisée avec succès pour le traitement de la pelade . Cette maladie qui se caractérise par une perte de tous les poils du corps , est causée par un dermatophyte ou une levure , qui se loge à l'intérieur ou à l'extérieur du poil . On utilise, pour ce traitement , une crème contenant 1 % de 5-MOP associée à une

irradiation UV.A .
Le traitement du Mycosis fungoïdes se fait actuellement par puvathérapie ou par répuvathérapie (rétinoïde + psoralène + UV.A) . Cette affection causée par un dermatophyte , débute par une infiltration progressive d'un placard apparemment banal (érythémateux ou éczémateux) . Puis cela évolue en une tumeur molle , rouge sombre, s'ulcérant en excavations aasez profondes , limitées par un bourrelet.

Il faut également parler des utilisations de psoralènes en cosmétique. Depuis environ 20 ans , les effets pigmentogènes des psoralènes sont utilisés dans une gamme de produits solaires , associant des essences naturelles de citrus contenant des doses connues de bergaptène et des filtres UV.B , dans des excipients adaptés .

VI.8 Toxicité des psoralènes

VI.8.1 Effets à court terme (29)(60)(61)(64)

La phototoxicité des psoralènes peut se traduire par une brûlure et/ou une pigmentation résiduelle . Certains facteurs sont déterminants dans la survenue de ces accidents . Nous avons vu précédemment quelles étaient les conditions nécessaires au développement d'une phototoxicité dans le cas général . Il convient également de s'attarder sur le cas des nombreuses préparations cosmétiques contenant des psoralènes . La clé du problème est dans la nature de l'excipient utilisé. Des travaux ont montrés que lorsque l'essence de bergamote est en solution huileuse ou en émulsion , il n'y a pas de réaction phototoxique. Par contre , la même dose en solution alcoolique conduit à une réaction phototoxique (27) (tableau III) .

tableau III (27)

Etude de l'influence de l'excipient sur
la phototoxicité de l'essence de bergamote .

Essence de Bergamote	Irradiation UV dose érythémale		Irradiation UV dose subérythémale	
Excipient	Réaction phototoxique	Pas de réaction	Réaction phototoxique	Pas de réaction
Solution alcoolique	50	0	3	47
Solution huileuse	0	50	0	50
Emulsion non grasse	1	49	0	50

Il semble donc que dans une solution huileuse ou une émulsion , la réaction de photosensibilisation ne se produise pas à condition bien sûr que le psoralène ne soit pas concentré dans la solution . Il faut remarquer également , que dans les solutions alcooliques ou hydro-alcooliques (parfum par exemple) , lors de l'évaporation au niveau de la peau , le psoralène se concentre probablement , provoquant de ce fait , l'apparition de tâches inesthétiques , ce qui ne se produit pas pour une solution huileuse .

VI.8.2 Effets à long terme (27)(60)(61)

Les psoralènes favorisent la production de mélanine en intervenant à la fois sur le plan biochimique (production de mélanine) , et sur le plan cellulaire (mélanocytes) par des mécanismes déjà décrits . Or , la mélanine est un filtre naturel très efficace , particulièrement pour les longueurs d'ondes de 290 à 320 nm , dites radiations cancérigènes . Mais les psoralènes , en induisant la formation de radicaux libres réactifs et en se liant à l'ADN , sont des substances potentiellement mutagènes et carcinogènes . De nombreuses études ont été faites , ces dernières années , pour essayer d'affirmer ou d'infirmer ces pouvoirs potentiels .
Lors du congrès d'avril 1988 sur les psoralènes , les résultats d'une étude sur les effets à long terme de la puvathérapie aux Etats-Unis ont été publiés . Cette étude a été menée de façon prospective sur 16 centres regroupant 1380 malades , traités par puvathérapie pendant 12 ans . Les résultats montrent l'existence d'un risque accru de survenue de tumeurs cutanées chez les malades traités par puvathérapie , par rapport aux risques constatés dans la population générale (61) .

Par ailleurs , une enquête épidémiologique a été effectuée sur 110 personnes de la région de Reggio de Calabre , région de production de l'essence de bergamote . Il a été recherché , chez ces sujets , la présence de lésions prénéoplasiques objectivées par biopsies . Trois groupes de personnes ont été étudiés , un groupe comprenant des travailleurs directement en contact (mains et avant bras) depuis une vingtaine d'années avec l'essence de bergamote , un groupe d'agriculteurs cultivant la bergamote , et un groupe témoins . Les résultats sont regroupés dans le tableau IV (27) .

tableau IV (27)

Résultats d'une enquête préliminaire sur la carcinogénicité potentielle de l'essence de bergamote dans la région de production (Reggio de Calabre)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Sujets présentant les symptômes de lésions prénéoplasiques	7	8	5
Sujets sains	34	30	26

Groupe 1 : travailleurs en contact direct avec l'essence de bergamote depuis plus de 20 ans .

Groupe 2 : travailleurs occupés à la ciulture , la récolte et la manipulation des fruits de bergamote .

Groupe 3 : témoins (employés , étudiants , pêcheurs) .

L'ensemble de ces informations amène à penser que le risque à long terme est négligeable en ce qui concerne l'utilisation des produits cosmétiques contenant des psoralènes et d'emploi saisonnier . En effet , ces produits sont utilisés uniquement par voie locale et à des doses très faibles (ce qui est le cas des personnes des groupes 1 et 2 de l'étude précedente) . Pour ce qui est de l'utilisation par voie orale,nous devons émettre beaucoup plus de réserves . Il semblerait que la puvathérapie augmente le risque de survenu de tumeurs

cutanées . C'est pour cela que les protocoles de puvathérapie , aussi bien en milieu hospitalier que chez les dermatologues privés , sont suivis de manière très stricte et pour des durées déterminées en fonction des doses de psoralènes et d'UV.A reçues .

CATALOGUE DES PLANTES

Il est très difficile d'établir une liste exhaustive des plantes responsables de photosensibilisation . Il existe une entente entre les auteurs pour un certain nombre de plantes incriminées (23)(44)(54)(59)(72) . Ces plantes sont bien connues , elles ont provoqué de nombreux cas de photosensibilisations et les principes actifs , qui sont le plus souvent des psoralènes , ont été identifiés . Deux familles regroupent plus de la moitié des plantes concernées (72) : les ombellifères et les rutacées .

Pour d'autres plantes , le débat est plus ouvert : certains auteurs ont décrit pour ces plantes des accidents de photosensibilité , d'autres pensent au contraire que ce ne sont pas des photosensibilisations , mais plutôt des allergies ou des réactions irritatives . L'exemple de l'aigremoine illustre bien cette polémique : O'DONNOVAN décrit des cas de dermites des prés induites par cette rosacée (57) . Pour lui , la phototoxicité de cette plante ne fait aucun doute . Il cite de nombreux cas survenus en Angleterre dont celui d'un homme de 36 ans qui avait passé un après-midi à couper des mauvaises herbes dont faisait partie l'aigremoine . Deux jours plus tard , il consultait pour un érythème vésiculeux au niveau du tronc qui disparut au bout de trois semaines au prix d'une pigmentation résiduelle . L'aigremoine avait été rendue responsable .

Par contre , MITCHELL (52) , VAN DIJK et BERRENS (73) , pensent que son action photosensibilisante est très légère , voire même douteuse. Pour eux cette dermatose se rapproche beaucoup de celle

d'OPPENHEIM mais en fait l'exposition solaire accentuerait l'irritation provoquée par la plante ; il s'agirait d'une photo-aggravation .

Nous nous limiterons donc , dans ce catalogue à décrire les exemplaires les plus connus et les plus courants des Ombellifères et des Rutacées , qui sont responsables de photosensibilisations . Par ailleurs , d'autres familles incréminées seront citées avec description d'une ou deux plantes de la famille .
Enfin nous réserverons une place à part au millepertuis de la famille des Hypéricacées : en effet cette plante reconnue comme photosensibilisante ne renferme pas de furocoumarines mais un pigment rouge dérivant des anthraquinones , l'hypéricine .

I FAMILLE DES MORACEES

Le figuier : Ficus carica L. (2)(18)(30)(34)

Le figuier est un arbuste ordinairement de taille assez basse , qui peut cependant atteindre 5 à 6 mètres de hauteur , odorant , à suc laiteux abondant .

L'écorce est grisâtre ; les branches et les rameaux sont terminés par des bourgeons pointus .

Les feuilles sont alternes , épaisses couvertes de poils rudes , luisantes en dessus , à long pétiole et leur limbe est diversement divisé en lobes obtus , crénelés sur les bords et séparés par de larges sinus plus ou moins profonds .



FIGUIER (18)

Les fleurs sont unisexuées , apétales . Elles sont réunies en une même inflorescence , verdâtre ou violacée . Celle-ci est en forme de poire creusée d'une cavité qui n'est ouverte à sa partie supérieure que par un étroit orifice muni d'écailles . Les fleurs tapissent la paroi interne de cette cavité .

Le fruit , la figue , jaune verdâtre ou violacé , est constitué par toute cette inflorescence qui se développe et devient charnue après la fécondation . Les figues murissent à deux reprises : on récolte en juin et en juillet celles qui sont portées par les rameaux de l'année précédente et proviennent de bourgeons ayant passé l'hiver , et en septembre celles qui sont les pousses de l'année et n'ont commencé à se former qu'au printemps .

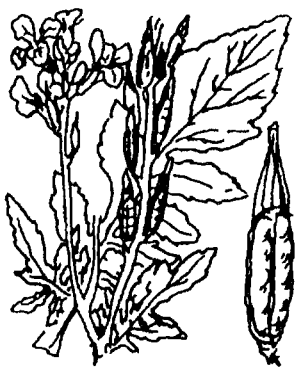
Le figuier ne s'élève guère dans les montagnes . En France , il est naturalisé dans l'ouest et le sud-ouest , dans toute la région méditerranéenne . En Europe , et hors d'Europe , on le rencontre dans toute la région méditerranéenne .

Le suc des figues et des feuilles du figuier a un pouvoir photosensibilisant . L'action pigmentogène est utilisée depuis plus de 2000 ans ; elle est mise à profit en Inde dans le traitement du psoriasis (52) .
Au printemps et au début de l'été , le latex des figues , des feuilles et des petites branches détermine des dermites . La cueillette des figues fraîches donne , 12 à 24 heures après le contact , une fine vésiculation prurigineuse des mains et des doigts . Une pigmentation s'installe à l'emplacement des coulées et des éclaboussures du suc (34) .
Le latex renferme du psoralène , du bergaptène et de la xanthotoxine. A cette photosensibilisation , se superposent des phénomènes irritatifs (52) .

II FAMILLES DES CRUCIFERES

La roquette : Eruca sativa Lam (2)(30)

La roquette est une plante annuelle ou bisannuelle de 20 à 60 cm de hauteur .
La tige est velue , surtout dans la partie inférieure .
Les feuilles poilues ou non , sont un peu épaisses , divisées en lobes inégaux , le lobe terminal étant plus grand que les autres .
Elle s'épanouit d'avril à juin en fleurs groupées en grappes , veinées de violet ou de brun , d'abord jaunâtres puis blanchâtres .
Le fruit est une silique . Les fruits mûrs sont dressés et sans poils . Les graines sont disposées en deux séries dans chaque loge dont les valves sont à



ROQUETTE (18)

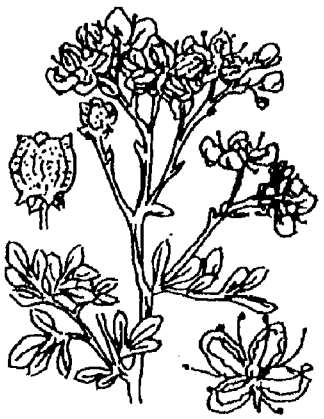
nervure principale très saillante .
Répandue dans tout le bassin méditerranéen , la roquette se retrouve ça et là jusque dans le midi de la France et de l'Europe . On la rencontre également en Asie occidentale , en Inde et en Afrique du nord .

L'huile extraite de la plante a été utilisée en Inde pour le traitement du vitiligo . Son emploi se traduit par une mélanose persistante . Appliquée sur les cheveux , elle provoque une photodermatose du cuir chevelu , de la peau du cou et des oreilles (52) .

III FAMILLE DES RUTACEES

III.1 La rue fétide : Ruta graveolens L. (2)(18)(30)

La rue fétide est une plante vivace , s'élevant jusqu'à 80 cm , glauque , glabre , non glanduleuse dans le haut . Elle se perpétue par des ramifications de sa tige souterraine .
La tige est ramifiée , vert pâle . Les feuilles sont alternes , pétiolées , d'un vert gris , très découpées .
Les fleurs , groupées en une cyme composée sont jaunes , grandes . Elles s'épanouissent de mai à juillet .
Le fruit est une capsule .
On la rencontre sur les côteaux arides , les vieux murs , ça et là dans presque toute la France et dans le sud de l'Europe . On peut la retrouver parfois en Asie et dans le nord de l'Afrique .



RUE FETIDE (18)

La plante dégage une odeur désagréable , particulièrement forte quand on écrase les tissus . C'est de la que vient son nom : graveolens signifie en latin , fortement odorant .

La rue est responsable d'accidents type dermites des prés .Les ouvriers agricoles en font souvent les frais . Elle renferme du bergaptène et de la xanthotoxine (52) .

III.2 Le dictame : Dictamnus albus L. (2)(18)(44)(53)

Le dictame , ou fraxinelle , est une plante vivace , de 50 cm à 1,20 m de hauteur , très feuillée au milieu , couverte de poils glanduleux , d'odeur très forte .
La tige fleurie est non rameuse .
Les feuilles sont coriaces , les inférieures simples , les autres divisées en folioles ovales placées à droite et à gauche du pétiole commun avec une foliole terminale. Ces folioles sont ponctuées par de petites poches à essence .
Les grappes de fleurs , blanches ou roses, veinées de rouge ou de violet , s'épanouissent de mai à juillet , parfois jusqu'en août.
Le fruit est une capsule à 5 lobes profonds, ridés en un réseau et terminés par une petite pointe .
Elle croît dans les côteaux calcaires de l'est et du midi , de l'Alsace aux Alpes Maritimes et aux Pyrénnées orientales .
On la rencontre en Europe centrale et méridionale , en Asie occidentale jusqu'à l'Himalaya .



DICTAME (2)

Les accidents sont nombreux . Ils surviennent soit à la suite d'un contact accidentel , soit chez les jardiniers , lors de la taille des buissons ornementaux . L'essence surtout est très active , de même que les feuilles et les fleurs (52) . VAN DIJK et BERRENS en ont isolé

du bergaptène et de la xanthotoxine (72) .

III.3 Espèces appartenant au genre citrus (2)(18)(30)

Les citrus sont de petits arbres ou de arbustes atteignant de 5 à 15 m de hauteur , assez souvent épineux et à feuillage dense , persistant , généralement très foncé . Les jeunes pousses et les jeunes plants sont d'un vert nettement plus clair .
Les feuilles sont persistantes , simples en général , habituellement minces , non coriaces , le pétiole est ailé et articulé .
Les fleurs ont 5 sépales soudées et 5 pétales épais , blancs . Elles apparaissent à l'aisselle des feuilles , solitaires , ou en petites grappes.
Le fruit ou hespéride est une baie . Les parties externes et moyennes de la paroi des carpelles donne la peau du fruit appelée écorce . Celle-ci comprend à l'intérieur , une zone spongieuse blanche , et à l'extérieur, de très nombreuses poches à essence . L'épiderme interne des carpelles donne les " quartiers " du fruit . Dans chaque quartier , on trouve une ou plusieurs graines fixées au plateau axile (30) .

Les huiles essentielles sont retirées des fleurs et des feuilles par entrainement à la vapeur d'eau , des fruits frais par expression (52) . L'intensité des dermites est très variable selon qu'il s'agit de fruits cueillis sur l'arbre ou achetés par le public . Les divers procédés employés pour faire mûrir artificiellement les fruits , et la durée de stockage influent sur la quantité d'huile essentielle présente . De plus, les fruits sont recouverts d'une pellicule de cire afin d'en améliorer l'aspect : la peau n'entre donc qu'imparfaitement en contact avec l'écorce (52) .

* Le bigaradier ou oranger amer : Citrus aurantium L. var amara ou Citrus vulgaris Risso (18)(30)

C'est un arbre de 4 à 5 m , à tronc très ramifié , à branches épineuses.

Les fleurs sont d'un blanc très pur , très odorantes . Les fruits sont de taille moyenne , subglobuleux ; l'écorce est orange , brillante , rugeuse; la pulpe est très acide , amère .

L'essence d'orange amère , obtenue à partir du zeste du fruit induit des photodermatoses . L'huile essentielle de fleur d'oranger ou Néroli , et celle obtenue par distillation des feuilles (essence de petit grain) , sont responsables de dermites phototoxiques et irritatives (52) . Toutes deux sont employées en parfumerie .

* Le bergamotier : Citrus aurantium L. var bergamia ou Citrus limetta Risso bergamia (18)(30)

Le bergamotier est un arbrisseau épineux originaire de l'Inde . Les feuilles sont à pétiole étroitement ailé . Les fleurs sont groupées en corymbes denses , elles ont une odeur très suave .
Les fruits , jaune verdâtre à jaune d'or , sont de grosseur moyenne , subsphériques ou en poire , à écorce très parfumée . La pulpe est acide , parfumée , mais non comestible .

Les zestes frais servent à préparer par expression l'essence de bergamote , essence très utilisée en parfumerie . Cette essence est le principal responsable des dermites pigmentaires dûes aux cosmétiques .
Le fruit renferme diverses coumarines dont le bergaptène (52) .

* Le citronnier : Citrus medica L. pro parte ou Citrus limonium Risso (18)(2)

Le citronnier est un petit arbre de 3 à 5 m , à feuilles vert clair , ovales.
Les fleurs , très odorantes ont des pétales blancs à l'intérieur , pourpres à l'extérieur .
Le fruit est ovoïde , terminé par un mamelon prohéminent . Sa surface est jaune pâle , brillante . La pulpe est acide et agréable .

Le citron , ainsi que ses extraits, peuvent être mis en cause dans le déclenchement de phytophotodermatoses . En effet son essence renferme plusieurs furocoumarines dont le bergaptène (52) .



CITRONNIER (30)

Le genre citrus comporte d'autres espèces qui contiennent du bergaptène comme :

- Citrus decumana L. : le pamplemousse

- Citrus aurantifolia Swingle : le limettier

IV FAMILLE DES LEGUMINEUSES

Le psoralea : Psoralea corylifolia (35)

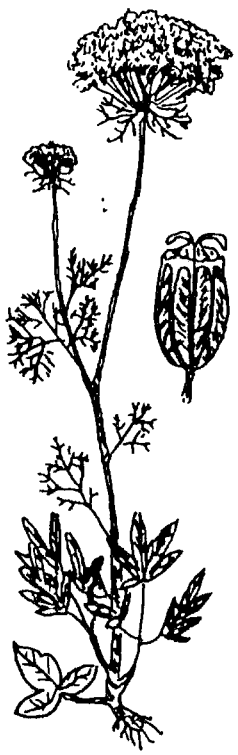
Le psoralea est une mauvaise herbe , dont les jeunes pousses sont pubescentes d'un rouge sombre .
Les feuilles sont simples , ovales , à pétioles courts .
Les fleurs sont pourpres . Les graines sont aplaties et noirâtres .

Ces graines sont utilisées depuis très longtemps en Inde pour leur action curative sur les taches de vitiligo , corollaire de leur action photosensibilisante (8) . C'est à partir des graines de psoralea qu'a été isolé pour la première fois le psoralène (52) .

V FAMILLE DES OMBELLIFERES

V.1 L'amni élevé : Amni majus L. (8)(18)(28)

L'amni élevé est une plante annuelle de 20 à 80 cm de hauteur , ordinairement plus ou moins glauque , à racine principale allongée et développée , pivotante .
La tige est élancée , dressée , rameuse , striée en longueur jusqu'au sommet , à feuilles écartées .
Les feuilles inférieures sont une ou deux fois complètement divisées en segments qui forment des lobes ovales allongés , dentés en scie sur les bords , ou même parfois plus ou moins découpés . Les feuilles supérieures sont deux fois complètement divisées en segments dont les bords sont étroits et allongés , portant sur les bords de petites dents cartilagineuses et blanchâtres à leur pointe .
Les fleurs sont blanches , groupées en grandes ombelles . Elles s'épanouissent de juillet à septembre .
Le fruit est un petit akène ovoïde , comprimé latéralement .



AMNI ELEVE (2)

L'ami élevé croît très communément dans le midi et l'ouest de la France, ainsi que dans tout le bassin méditerranéen . On la rencontre en Asie occidentale et centrale , et en Afrique septentrionale .

Au XIII^{ème} siecle , IBN EL BITAR propose comme traitement du vitiligo des applications d'une préparation faite de miel et d'une poudre obtenue à partir dre graines d'une plante aujourd'hui identifiée comme étant Amni majus , que l'on trouvait en abondance dans la vallée du Nil . Les patients devaient ensuite s'exposer à la lumière violente pendant une à deux heures . Elle continua d'être utilisée jusqu'au XX^{ème} siecle (8) .

On trouve dans le fruit 5 furocoumarines dont le 5-MOP et le 8-MOP (52) , qui sont responsables des accidents de photosensibilité .

V.2 Le céleri : Apium graveolens L. (2)(11)(18)

Le céleri est une plante bisannuelle de 30 à 80 cm , luisante , glabre , aromatique .
La racine principale est épaisse , développée , pouvant devenir charnue par la culture .
La tige est creuse , fortement sillonnée dans sa longueur , très rameuse .
Les feuilles sont d'un vert foncé , luisantes , un peu épaisses . Les inférieures sont une fois complètement divisées en segments en coin à la base et qui sont eux-même plus ou moins découpés en lobes irrégulièrement dentés et assez larges .
Les feuilles tout à fait supérieures sont ordinairement réduites à trois lobes plus longs que larges et ont une gaine étroite bordée de blanc.
Les fleurs sont groupées en ombelles , petites et blanc verdâtre . Elles s'épanouissent de juillet jusqu'en septembre . Les pétales sont en coeur , plans et entiers .
Le fruit est petit , très anguleux , comprimé latéralement et sans poils.



CELERI (2)

Le céleri se localise surtout dans les sols contenant du sel marin : on le trouve dans les marais salins de la Manche , de l'Océan , de la Méditerranée et dans les sources salines de l'intérieur des terres . Il est de même sur presque toutes les côtes d'Europe , en Asie occidentale, en Afrique ainsi qu'en Amérique .

Les photodermatoses professionnelles provoquées par le Céleri sont bien connues (11) .

Les lésions dermatologiques siègent au niveau des mains et des avant-bras , parfois au niveau des jambes lorsque les maraîchers portent des shorts (36) .
D'une année à l'autre , les dermites sont plus ou moins importantes . Les maraîchers ont remarqué que l'intensité est grande lorsque le céleri présente un champignon : Sclerotinia sclerotinium , agent de la pourriture rose (10) .
En fait , le céleri sain possède un léger pouvoir phototoxique . MUSAJO et RODIGHIERO ont isolé du bergaptène (36) (55) . Mais le céleri infesté par la pourriture rose est responsable de la majeure partie des accidents observés . BIRMINGHAM et Coll. pensent qu'une composante photoallergique se superpose au mécanisme phototoxique (11).

V.3 Le persil : Petroselinum sativum Hoffm (2)(18)(30)

Le persil est une plante bisannuelle et de 20 à 80 cm , glabre , luisante , aromatique , dont les feuilles exhalent une odeur très caractéristique lorsqu'on les froisse .
La racine est soit grêle , soit renflée en fuseau.
La tige est striée et rameuse .
Les feuilles longuement pétiolées , de contour général triangulaire , sont divisées en segments dentés parfois enroulés .
Les fleurs , vert jaunâtre sont groupées en ombelles composées ; elles se montrent de juin à septembre .



PERSIL (2)

Les fruits sont subglobuleux , comprimés latéralement , aromatiques; il n'y a pas de côtes secondaires .

On rencontre le persil sur les murs , rocailles , décombres et jusque dans les potagers les plus élevés de France . Il est cultivé et parfois

subspontané dans toute l'Europe , en Asie occidentale , en Afrique du nord et ça et là en Amérique du nord .

Le persil est responsable de photodermatoses professionnelles chez les maraîchers et les jardiniers (28)(36) .
MUSAJO et RODIGHIERO ont isolé du 5-MOP dans les extraits de persil (55) . Ce même bergaptène est responsable de l'eczéma photoallergique déclenché chez un agriculteur par la manipulation du persil (48) .

V.4 La berce spondyle : Heracleum sphondilium L. (2)(18)(28)

La berce spondyle , ou Blanc Ursine est une plante vivace dont la taille peut atteindre 1,60 m .
La tige est robuste , fortement sillonnée , anguleuse , velue .
Les feuilles sont grandes , pubescentes et blanchâtres en dessous .
Les feuilles inférieures sont divisées en 3 ou 5 segments distincts oblongs ou lancéolés , portés chacun par un pétiole secondaire et qui sont eux-mêmes divisés en lobes .
Les ombelles sont composées ; elles présentent 12 à 40 rayons . Elles ont un contour rayonnant par suite des dimensions bien plus grandes des fleurs du pourtour de l'ombelle , dont les pétales sont beaucoup plus développés que les autres .



BERCE SPONDYLE (2)

Les fleurs sont blanches ou blanchâtres , parfois rosées . Elles s'épanouissent de juin à septembre .
Les fruits sont très comprimés sur le dos et très aplatis . Ils ont un

contour plus ou moins ovale et peu échancré au sommet . Les fruits mûrs sont glabres . Ils ne présentent pas de côtes secondaires .

La berce habite les prairies fraîches , les clairières . Elle recherche les endroits humides . C'est une plante commune en France excepté sur le littoral méditerranéen . Répandue dans toute l'Europe , le nord et l'ouest de l'Asie , le nord-ouest de l'Afrique , elle se naturalise en Amérique du nord .

Cette espèce serait responsable de la majorité des cas de dermite des prés observés (72)(74) . Le potentiel phototoxique est variable suivant les sous-espèces et la localisation géographique . Les fruits immatures ou à maturité sont toujours fortement toxiques (70) . Les racines et les feuilles ont une activité plus variable ; les tiges renferment du psoralène et du bergaptène (47) .

V.5 La berce géante : Heracleum mantegazzianum Sommiers et Lev. (2)(12)(18)(28)

C'est une plante vivace , robuste , velue , pouvant atteindre 2 à 3,50 m.
La tige est épaisse .
Les feuilles sont amples , à divisions très grandes .
Les ombelles sont composées , larges de 50 cm . Elles portent de 10 à 40 rayons .
Les fleurs , blanc de neige , s'épanouissent de juin à septembre .
Le fruit est très comprimé sur le dos et très applati , velu , arachnéen, plus ou moins bordé d'aiguillons .
C'est une plante qui croît fréquemment tout au long des cours d'eau .

Les accidents sont nombreux , parfois graves . Le traitement peut nécessiter une hospitalisation , surtout chez les enfants lorsqu'une surface corporelle importante est atteinte .
Les pêcheurs , les baigneurs sont fréquemment touchés , ainsi que les enfants qui utilisent les branches creuses de cette plante comme

sarbacane ou trompette (1) .
Les lésions sont localisées aux mains , au dos , à la bouche .
Un cas d'eczéma photoallergique induit par les psoralènes que la plante renferme a été observé à la suite de contacts répétés (12) .
On y trouve diverses furocoumarines , en particulier du 5-MOP et du 8-MOP (12) ; mais il existe des races chimiques dont le contenu furocoumarinique est variable .
Au Royaume-Uni , l'éradication de la berce géante a été envisagée . Mais elle risque de se traduire par une dissémination de l'espèce tout au long des cours d'eau , les fleurs et les branches risquant d'être entrainées en aval lors des travaux (12) .

V.6 Le panaïs cultivé : Pastinaca sativa L. (2)(18)

Le panaïs est une plante bisannuelle , de 50 cm à 1 m de hauteur , pubescente .
La racine est grêle , amère (var pratensis) ou épaisse , charnue , savoureuse (var hortensis) .
La tige est anguleuse , creusée de fortes cannelures .
Les feuilles sont pubescentes surtout en dessous ; les inférieures sont seulement une fois complètement divisées en 5 à 11 segments ovales , souvent à 2 à 5 lobes crénelés ou à dents inégales . Les petites feuilles sont étroites , entières ou divisées en 3 lobes .
Les ombelles sont composées , de 3 à 10 rayons plus ou moins inégaux . L'ombelle centrale est souvent plus grande que les autres .



PANAIS CULTIVE (2)

Les fleurs jaunes se montrent de juillet à août , et parfois encore en septembre . Les pétales sont entiers , à pointe enroulée en dedans .

Le fruit , très comprimé sur le dos et très applati , est à contour ovale.
Le panaïs sauvage est répandu dans les prés , les terrains incultes , au bord des chemins . La variété cultivée peut s'élever dans le montagnes jusqu'à 1600 m .
Le panaïs est une plante commune en France . Il est répandu dans presque toute l'Europe , en Amérique et en Australie où il a été introduit par l'homme et s'est multiplié .

V.7 Le panaïs sylvestre : Pastinaca sylvestris Mill. (2)(18)

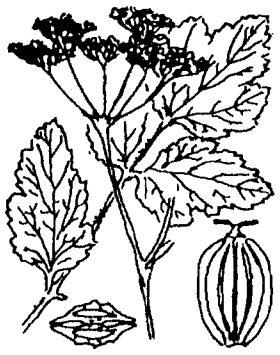
Le panaïs sylvestre est une plante velue , grisâtre , à feuilles inférieures dont les folioles sont très obtuses , dentées , en coeur à la base . La tige est anguleuse , profondément cannelée . L'ombelle supérieure est grande , à rayons très inégaux .
On le rencontre dans les lieux cultivés et incultes , dans presque toute l'Europe , le Caucase , la Sibérie .



PANAIS SYLVESTRE (18)

V.8 Le panaïs urticant : Pastinaca urens Req. (2)(18)

Il se distingue du précédent par sa tige arrondie , superficiellement striée ; par ses ombelles peu inégales , petites , à 5 à 7 rayons peu inégaux .
Il croît dans les lieux cultivés et incultes , dans le midi et le centre de la France .



PANAIS URTICANT (2)

Les dermatoses déclenchées par le contact accidentel , ou dans le cadre d'une activité professionnelle , des panaïs sont fréquentes .
La phase érythémato-vésiculeuse est connue

sous les noms de "mal des panaïs" , "panaisie" , maladie de la pastenade dans le sud-ouest ; sous celui de "gâle de la panouille" dans le lyonnais (49) .
Toutes les parties de la plante sont susceptibles de causer l'éruption. Pendant l'hiver la racine subsiste , plantée en terre . Le contact de la peau avec cette racine a pu amener des accidents . Mais les effets sont surtout évidents et fréquents pendant la floraison et par contact avec les tiges et les feuilles . L'inflorescence est elle aussi très active (17)(49).
Pastinaca sativa renferme du psoralène , de 5-MOP , Pastinaca sylvestris et Pastinaca urens renferment de 5-MOP et du 8-MOP (52).

V.9 La carotte : Daucus carota L. (2)(18)

La carotte est une plante bisannuelle , de 30 à 80 cm de hauteur , plus ou moins velue surtout vers la base , à rameaux supérieurs souvent rudes au toucher .
La racine est grêle , blanche .
Les feuilles sont molles , toutes découpées en lanières étroites , espacées et terminées par une très courte arête ; les supérieures sont très différentes des inférieures . Les feuilles inférieures sont 2 fois complètement divisées en lobes plus ou moins dentés ou découpés .
Les ombelles , composées , sont grandes, fortement rapprochées et recourbées à maturité . Les fleurs , blanches ou rosées ont souvent une fleur plus grande au centre , rouge . Elles s'épanouissent depuis le mois de mai jusqu'au mois d'octobre .
Le fruit est ellipsoïde , les côtes les plus



CAROTTE (2)

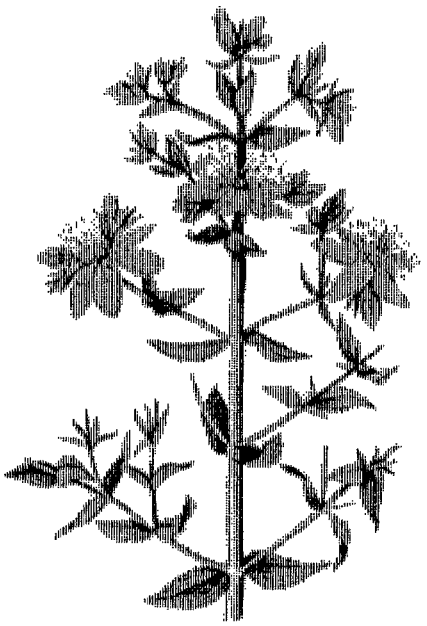
saillantes portent chacunes de 8 à 18 aiguillons .
C'est une plante très commune en France , ainsi que dans toute l'Europe , sauf en zone artique et en montagne . On la rencontre en Asie centrale et occidentale , et au nord de l'Afrique .

Alors que la carotte sauvage induit des dermites type dermite des prés, les fanes de carotte sont responsables de photodermatoses professionnelles chez les maraîchers et les jardiniers (52) .
D'après VAN DJIK et BERRENS , le pouvoir phototoxique de la carotte sauvage est assez faible (72) .

VI FAMILLE DES HYPERICACEES

Le millepertuis : Hypericum perforatum L. (2)(18)(37)

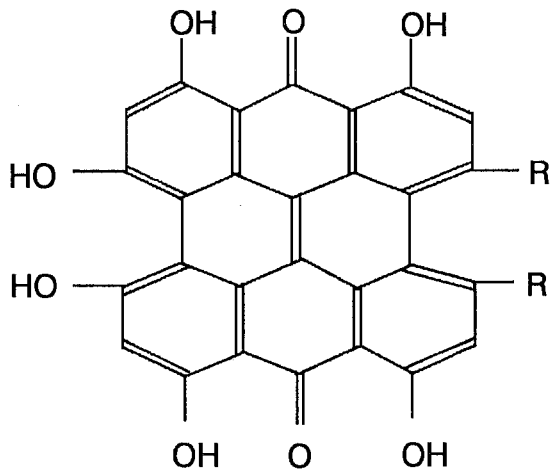
Contrairement aux plantes que nous avons citées jusqu'ici , le millepertuis ne doit pas son action phototosensibilisante à la présence de furocoumarines , mais à celle d'un pigment : l'hypéricine .



MILLEPERTUIS (2)

C'est une plante herbacée , de 20 à 80 cm de hauteur . La tige , raide et rameuse , présente deux ailes latérales , peu saillantes . Les feuilles ovales-allongées sont opposées et possèdent la particularité d'avoir sur toute leur surface des petites poches sécrétrices d'huile essentielle , visibles par transparence . C'est à cette particularité que le millepertuis doit son nom car pertuis en ancien français signifie trous .
Les fleurs jaunes forment des grappes corymbiformes au sommet de la tige , ou des rameaux latéraux . Lorsque l'on écrase la fleur , elle

devient rouge car on libère des pigments rouges : l'hypéricine et la pseudohypéricine (37) .



Hypéricine R = - CH_3

Pseudohypéricine
R = - CHOH - CH_3

Ces pigments , fluorescents , sont responsables de la phototoxicité du millepertuis . C'est chez le bétail et en particulier sur les animaux à pelage peu ou pas pigmenté que l'on observe les symptômes de l'hypéricisme : la consommation de millepertuis , en mélange avec d'autres plantes fourragères des pâtures , suivi d'une exposition au soleil , entraine érythème , tuméfaction et prurit . Ces troubles disparaissent progressivement si le animaux sont mis à l'ombre des étables mais par contre , ils s'aggravent si le bétail reste exposé au soleil (2).

Le millepertuis se retrouve de manière très courante dans toute l'Europe .

CONCLUSION

SOLEIL , PEAU , PHOTOSENSIBILISANT : voilà les 3 facteurs nécessaires au déclenchement d'une photosensibilisation .
Les radiations solaires , particulièrement les ultra-violets , arrivées au contact de la peau , vont agir sur les structures cutanées . La peau possède de nombreuses défenses pour réagir face à cette agression actinique : couche cornée , acide urocanique , mélanines . Elle réagit plus ou moins bien , en fonction du type de peau de la personne et les seuls accidents constatés sont les classiques "coups de soleil".Mais un facteur peut venir modifier cet équilibre : c'est la présence au niveau de la peau d'un produit photosensibilisant . Ce facteur externe qui peut être en contact direct avec la peau ou être ingéré , va modifier la réponse cutanée normale de la peau au soleil , par deux mécanismes différents : soit en exagérant la réponse cutanée au soleil , c'est la phototoxicité , soit en entrainant une réaction allergique , c'est la photoallergie .
De nombreuses plantes possèdent cette propriété photosensibilisante et il est difficile d'en établir une liste exhaustive .
On a pu mettre en évidence des molécules qui , sous l'action des ultra-violets , vont réagir avec les structures cutanées en créant des dommages : ce sont les psoralènes .
Ces psoralènes sont présents dans de nombreuses plantes réunies en quelques principales familles botaniques , Moracées , Rutacées , Ombellifères et Légumineuses . Cependant , il existe d'autres plantes photosensibilisantes ne contenant pas de psoralènes , comme par exemple le Millepertuis , où la molécule responsable est un dérivé des anthraquinones , l'Hypéricine , pigment rouge .
Nous avons donc pu voir que l'exposition solaire , à la mode à notre époque , n'est pas anodine et qu'il ne faut pas sous estimer les dermites photosensibilisantes . Elles peuvent laisser des traces disgracieuses, longues à disparaitre sur la peau des sujets , elles peuvent entrainer

des complications graves telles que des surinfections .

Le but de ce travail était donc de faire une mise au point des connaissances sur les photosensibilisations , afin de pouvoir effectuer une bonne information auprès du public et des professions de santé. Les photosensibilisations , sans être une pathologie gravissime , restent néanmoins une affection douloureuse et invalidante , mais heureusement facile à prévenir .

BIBLIOGRAPHIE

(1)- ADLERFLIGEL C.
Cas d'intoxication par la berce géante
Bull. Med. Leg. et Toxicol. , 1974 , 17 , 278-279

(2)- AICHELE D.
Quelle est donc cette fleur ?
Edition Fernand Nathan , 1975

(3)- AMBLARD P. , BEANI J.C. , REYMOND J.L.
Photodermatoses
Le Concours Médical , 1981 , 103 , (22) , 3655-3669

(4)- AMBLARD P. , THOMAS P.
Photodermatologie et photothérapie
Edition Masson , 1988

(5)- ARON-BRUNETIERE R.
La protection du revêtement cutané contre les agressions solaires
La Revue de Médecine , 1979 , 26-27 , 1461-1466

(6)- BADEN H.P. , PATHAK M.A.
The metabolism and function of urocanic acid in skin
J. Invest. Dermatol. , 1967 , 48 , 11-17

(7)- BEANI J.C. , REYMOND J.L. , AMBLARD P.
La photosensibilisation
Travail du laboratoire de recherche photobiologique de Grenoble.
Edité par les laboratoires Galénic , 1982

(8)- BENEDETTO V.
Les psoralènes : de l'Egypte Pharaonique aux molécules d'aujourd'hui
Cutis , 1977 , 1 , 737-740

(9)- BERETTI B. , GRUPPER C.
Exploration photobiologique et photosensibilité
Tempo Médical , 1980 , 61 , 39-40

(10)- BUTHANI L.K. , RAO D.S.
Photocontact dermatitis caused by Parthenicum hysterophorus
Dermatologica , 1977 , 157 , 206-209

(11)- BIRMINGHAM D.J. , KEY M.M. , TUBICH G.E. , PERONE V.B.
Phototoxic bullae among celery harvesters
Arch. Derm. , 1961 , 83 , 73-84

(12)- CAMM E. , BUCK H.W.L. , MITCHELL J.C.
Phytophotodermatitis from Heracleum mantegazzianum
Contact Dermatitis , 1976 , 2 , 68-72

(13)- CAMPBELL A.N.
"Non accidental injury" and wild parsnips
British Medical Journal , 1982 , 284 , 708-709

(14)- CESARINI J.P.
Cibles macromoléculaires des U.V. et réparation des lésions
Les Nouvelles Dermatologiques , 1987 , 6 , (2) , 225-227

(15)- CESARINI J.P.
Photoprotection induite par les UV.A et UV.B
Les Nouvelles Dermatologiques , 1987 , 6 , (2) , 234-235

(16)- CESARINI J.P.
Les radiations U.V. : nature , mesures et effets biologiques
La Revue de Médecine , 1979 , 26-27 , 1405-1409

(17)- CHARPY L.
Les formes jardinières de la dermite des prés d'Oppenheim et leurs séquelles verruciformes
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph , 1939 , 43 , 247-250

(18)- COSTE H.
Flore descriptive et illustrée de la France , de la Corse et des contrées limitrophes , 3 volumes
Edition Librairie des Sciences et Arts , 1901-1906
Réimpression:Librairie Scientifique et Technique A.Blanchard 1937

(19)- DONALD W. , OWENS D.W.
Influence of heat , wind , and humidity on ultra-violet injury
Arch. Derm. , 1978 , 17-1 , 52-54

(20)- DUPPERAT B.
La mélanogénèse
La Revue du Praticien , 1975 , 25 , (51) , 3965-3970

(21)- ENJOLRAS O.
Photosensibilisations
Gaz. Med. Fr. , 1980 , 87 , 2669-2673

(22)- EPSTEIN J.H.
Photoallergy
Arch. Derm. , 1972 , 106 , 741-748

(23)- EVANS F.J. , SCHMIDT R.J.
Plants and plant products that induce contact dermatitis
Planta Medica , 1980 , 38 , 289-316

(24)- FITZPATRICK T.B. , PATHAK M.A. , MAGNUS I.A. , CURWEN W.L.
Abnormal reactions of man to light
Ann. Rev. Med. , 1963 , 14 , 195-214

(25)- FORLOT P.
Phénomènes pigmentaires
Parfums , Cosmétiques , Arômes , 1987 , 74 , 61-67

(26)- FORLOT P.
Furocoumarines : leur utilisation en cosmétique et en thérapeutique ; données toxicologiques , pharmacologiques et cliniques
Dossier non publié fourni par le centre de recherches dermatologiques , laboratoire Goupil , 1988

(27)- FORLOT P.
Les psoralènes en photobiologie , utilisation en cosmétologie
Journal de Pharmacie de Belgique , 1978 , 33 , (6) , 351-365

(28)- FOURNIER P.
Le livre des plantes médicinales et vénéneuses de France
Tomes I , II , III
Edition Lechevalier , 1948

(29)- GIRARD J. , UNKOVIC J. , DELAHAYES J. , LAFILLE C.
Etude expérimentale de la phototoxicité de l'essence de bergamote
Dermatologica , 1979 , 158 , 229-243

(30)- GUIGNARD J.L.
Abrégé de botanique
Edition Masson , 1977

(31)- HARBER L.C. , BAER R.L.
Effect of humidity on the photosensitive response to 8-MOP
J. Invest. Dermatol. , 1965 , 44 , 61-65

(32)- HARBER L.C. , HARRIS H. , LEIDER M. , BAER R.L.
Berloque dermatitis
Arch. Derm. , 1964 , 90 , 572-576

(33)- HURIEZ CL. , DESMONS F. , BERGOEND H.
Abrégé de dermatologie et de vénéréologie
Edition Masson , 1973

(34)- HURIEZ CL. , MARTIN P. , VANOVERSCHELDE M.
Les dermites de contact d'origine végétale
Gaz. Med. Fr. , 1966 , 73 , 3389-3392

(35)- INNOCENTI G. , DALL'ACQUA F. , GUIOTTO A. , CAPORALE G.
Investigation on skin photosensitizing activity of various kind of psoralea
Planta Medica , 1977 , 31 , 151-155

(36)- INNOCENTI G. , DALL'ACQUA F. , CAPORALE G.
Investigations of the content of furocoumarins in Apium graveolens and in Petroselinum sativum
Planta Medica , 1976 , 29 , 165-170

(37)- JAMROZ S.
Description , action physiologique et utilisation des plantes photosensibilisantes
Thèse pharmacie - Clermont Ferrand , 1984

(38)- JEANMOUGIN M.
La peau et le soleil
La Revue du Jeune Médecin , 1981 , 65 , 10-18

(39)- JEANMOUGIN M.
Photodermatose et photoprotection
Edition Roche , 1982

(40)- JEANMOUGIN M.
Lesions cellulaires et érythème actinique
Les Nouvelles Dermatologiques , 1987 , 6 , (2) , 227-229

(41)- JUNG E.G.
Sun and skin
Dermatologica , 1975 , 151 , 257-267

(42)- KAIDBEY K.H. , KLIGMAN A.M.
Photosensitisation by coumarin derivative
Arch. Derm. , 1981 , 117 , 258-263

(43)- KALVI G. , VOLDEN G. , RAA J.
Accidental induction of photocontact allergy to Heracleum laciniatum
Acta. Derm. Venereol. , 1982 , 62 , 435-438

(44)- KLABER R.
Phytophotodermatitis
Brit. J. Dermatol. , 1942 , 54 , 193-211

(45)- LARREGUE M.
Pigmentation et photosensibilité
Vie Médicale , 1973 , 20 , 2549-2560

(46)- LEONARD F. , ARNOULT E. , KALIS B.
La photoprotection naturelle non mélanique
Les Nouvelles Dermatologiques , 1987 , 6 , (2) , 215-217

(47)- LOUFTY M.A. , HASSAN M.M.A. , ABU SHADY H.
Furocoumarins
Die Pharmazie , 1975 , 30 , 749-750

(48)- LUNGGREN B.
Psoralen photoallergy caused by plant contact
Contact Dermatitis , 1977 , 3 , 85-90

(49)- MARCERON L.
La dermite des Ombellifères : la maladie de la Pastenade en particulier
Revue de Phytothérapie , 1948 , 12 , 351-353

(50)- MEYNADIER J.
Photosensibilisation
Journal de Médecine Esthétique , 1978 , 20 , 177-181

(51)- MEYNADIER J.
Les effets bénéfiques du soleil
Les Nouvelles Dermatologiques , 1987 , 6 , (2) , 224-225

(52)- MITCHELL J.C. , ROOK A.
Botanical dermatology : plant injurious to the skin
Edition Greengrass , 1979

(53)- MOLLER H.
Phototoxicity of Dictamnus alba
Contact Dermatitis , 1978 , 4 , 264-269

(54)- MUSAJO L. , RODIGHIERO G.
The skin phosensitizing furocoumarins
Experentia , 1962 , 18 , 153-161

(55)- MUSAJO L. , RODIGHIERO G.
L'activité photodynamique des coumarines naturelles
Bull. Soc. Chim. Biol. , 1954 , 36 , 213-225

(56)- Notes prises au cours de la conférence faite par le docteur BAZEX
Le soleil et la peau
Actualités Pharmaceutiques , 1976 , 123 , 21-23

(57)- O'DONOVAN W.J.
Dermatitis bullosa striata pratensis , Agrimony dermatitis
Brit. J. Derm. Syph. , 1942 , 54 , 39-42

(58)- ORTONNE J.P.
La photoprotection mélanique
Les Nouvelles Dermatologiques , 1987 , 6 , (2) , 217-218

(59)- PATHAK M.A. , DANIELS F. , FITZPATRICK T.B.
The presently known distribution of furocoumarins in plants
J. Invest. Dermatol. , 1962 , 39 , 225-239

(60)- PSORALENS IN COSMETICS AND DERMATOLOGY
Proceedings of the International Symposium , Paris , april 13-15 1981 , Pergamon Press

(61)- PSORALENES : CE QUE L'ON SAIT , CE QUE L'ON NE SAIT PAS
Compte rendu du symposium de Paris , avril 1988

(62)- REBONDY J.P. , BAZEX J.
Photoprotection induite par des applications externes de psoralènes
Les Nouvelles Dermatologiques , 1987 , 6 , (2) , 235-237

(63)- ROBIN J.
Les effets photosensibilisants du rayonnement solaire
La Revue de Médecine , 1979 , 26-27 , 1417-1421

(64)- ROQUIER D.
Soleil et psoralènes
Actualités Pharmaceutiques , 1981 , 179 , 45-46

(65)- SCHIMMER O.
Bestimmung der phototoxischen und photomutagenun potenz furocoumarinhaltiger drogenzubereitungen und handelspra-paräte mit dem testsystem chlamydomonas
Planta Medica , 1983 , 47 , 79-82

(66)- SEILLER M. , ROQUIER D.
Peau et soleil : les réactions cutanées normales au soleil
Actualités Pharmaceutiques , 1982 , 188 , 79-83

(67)- SEILLER M. , ROQUIER D.
Peau et soleil : les réactions cutanées anormales au soleil
Actualités Pharmaceutiques , 1982 , 189 , 66-71

(68)- SEILLER M. , ROQUIER D.
Peau et soleil : la photoprotection et les produits solaires
Actualités Pharmaceutiques , 1982 , 190 , 61-64

(69)- SEILLER M. , ROQUIER D.
Peau et soleil
Actualités Pharmaceutiques , 1982 , 191 , 80-81

(70)- SOMMER R.G. , JILLSON O.F.
Phytophotodermatitis : gas plant and wild parsnip
New England Journal of Medecine , 1967 , 276 , 1484-1486

(71)- TEMINE P. , BONNIOL J.P. , BONERANDI J.J.
Peau , cosmétiques , médicaments et soleil
Les Actualités Pharmaceutiques , 1976 , 123 , 24-27

(72)- VAN DIJK E. , BERRENS L.
Plants as an etiological factor in phytophotodermatitis
Dermatologica , 1964 , 129 , 321-328

(73)- WARWICK L. , MORRISSON T. , KELLEY S.P.
Urocanic acid may not be the photoreceptor for UV induced suppression of contact hypersensitivity
Photodermatology , 1986 , 3 , 98-101

(74)- WEIMARK G. NILSSON E.
Phototoxicity in Heracleum sphondylium
Planta medica , 1980 , 38 , 97-110

(75)- ZAYNOUN S.T. , AFTIMOS B.A. , TENEKJAN K.K. , KURBAN A.K.
Berloque dermatitis : a continuing cosmetic problem
Contact dermatitis , 1981 , 7 , 111-116

GRENOBLE
MEDECINE-PHARMACIE

AUTORISATION D'IMPRESSION

De la Thèse dont l'intitulé est : la photosensibilisation : A propos des plantes.

CANDIDAT : M Madame Laurence Fallier.

VU

GRENOBLE, le 28/11/1988

Le Président du Jury

Mariotte

VU

GRENOBLE, le 9.12.1988

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER SCIENCES TECHNOLOGIE MEDECINE GRENOBLE