



HAL
open science

Conseil du pharmacien en matière de photoprotection

Christel Nicolai-Comiti

► **To cite this version:**

Christel Nicolai-Comiti. Conseil du pharmacien en matière de photoprotection. Sciences pharmaceutiques. 2000. dumas-01718231

HAL Id: dumas-01718231

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01718231>

Submitted on 27 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

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

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année:2000

N° d'ordre:

7050

**CONSEIL DU PHARMACIEN EN MATIÈRE DE
PHOTOPROTECTION**

**Thèse
présentée pour l'obtention du diplôme d'état de
Docteur en pharmacie**

Par NICOLAÏ-COMITI CHRISTEL

[Données à caractère personnel]



THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 DÉCEMBRE 2000 à 18 H 30.

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Madame le Professeur Mariotte
Monsieur le Docteur Bourrain
Monsieur le Pharmacien Champon

président du jury
directeur de thèse

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année:2000

N° d'ordre:

**CONSEIL DU PHARMACIEN EN MATIÈRE DE
PHOTOPROTECTION**

**Thèse
présentée pour l'obtention du diplôme d'état de
Docteur en pharmacie**

Par NICOLAÏ-COMITI CHRISTEL

[Données à caractère personnel]



THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 DÉCEMBRE 2000 à 18 H 30.

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

**Madame le Professeur Mariotte
Monsieur le Docteur Bourrain
Monsieur le Pharmacien Champon**

**président du jury
directeur de thèse**

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
BAKRI	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galènique</i>
BENOIT-GUYOD	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco- toxicologie</i>
CALOP	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio- technique</i>
CUSSAC	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
DECOUT	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
DEMENGE	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
DROUET	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
FAVIER	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
GOULON	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
GRILLOT	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
MARIOTTE	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
RIBUOT	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
ROUSSEL	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
SEIGLE-MURANDI	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
STEIMAN	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
WOUESSIDJEWÉ	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

A Paula-Marie Paccini

A celle qui m'a tout donné et qui a cru en moi,
à celle qui m'a montré la voie de la générosité, du travail et du courage,
à celle qui m'a élevée et aimée comme sa fille ,

à Mamie...

A mon père

A mon mari

A ma petite Marine

avec tout mon amour.

A ma famille

A mes amis

avec toute mon affection.

Remerciements:

A Madame le Professeur Mariotte,

Pour avoir accepté de présider ce jury, pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail et pour la qualité de ses enseignements.

Au Docteur Bourrain,

Pour sa gentillesse, sa disponibilité, ses compétences et son aide précieuse à la réalisation de cette thèse.

A Monsieur Champon,

Pour son engagement au quotidien dans la formation des pharmaciens d'officine et la valorisation de notre profession.

A Madame Tonini,

Pour tout ce que j'ai appris à ses côtés.

PLAN

INTRODUCTION	1
PREMIÈRE PARTIE : NOTIONS FONDAMENTALES	3
CHAPITRE I: LA PEAU	4
I-1-STRUCTURE	4
I-1-1-L'épiderme	4
I-1-2-Le derme	6
I-1-3-L'hypoderme	6
I-2- PEAU ET ENVIRONNEMENT	6
I-2-1-Lutte contre les pertes hydriques	6
I-2-2-Cellules de Langerhans et environnement	7
I-3- LE PHOTOTYPE	7
CHAPITRE II: LE RAYONNEMENT SOLAIRE	9
II-1- SPECTRE SOLAIRE	9
II-1-1- Les ultra-violets (UV)	9
II-1-1-1- UVC	
II-1-1-2- UVB	
II-1-1-3- UVA	
II-1-2- Le visible	10
II-1-3- Les Infra-rouges (IR) ou rayonnement calorique	10
II-2- L'INDEX UV	11
II-3-VARIATIONS DU RAYONNEMENT REÇU	11
II-3-1- Rôle de l'atmosphère	11
II-3-1-1-Troposphère	
II-3-1-2-Stratosphère	
II-3-1-3-Mésosphère, ionosphère et exosphère	
II-3-2-Autres facteurs influant sur le rayonnement reçu	12
II-3-2-1-Les saisons, l'heure solaire et la latitude	
II-3-2-2-La nature des nuages	
II-3-2-3-L'altitude	
II-3-2-4-La nature du sol	
II-4- PÉNÉTRATION DU RAYONNEMENT SOLAIRE DANS LA PEAU	13
II-4-1-Réflexion	14
II-4-2-Absorption	14
CHAPITRE III: LES EFFETS DU RAYONNEMENT SOLAIRE	15
III-1- ACTION DU RAYONNEMENT SOLAIRE SUR LA MATIÈRE VIVANTE	15
III-1-1-Formation de radicaux libres	15
III-1-2-Stress oxydatif	15
III-1-3-Cibles moléculaires	15
III-2- EFFETS BÉNÉFIQUES	16
III-2-1- Synthèse de vitamine D	16
III-2-2- Pigmentation retardée ou bronzage	16

III-2-3- Effets psychologiques	16
III-2-4- Du soleil contre certains cancers	17
III-3- EFFETS NOCIFS	17
III-3-1-A court terme	17
III-3-1-1- Erythème actinique	
III-3-1-2- Coup de chaleur du aux IR	
III-3-2-A long terme	18
III-3-2-1- Vieillessement cutané	18
III-3-2-2- Immunosuppression	18
III-3-2-3- Cancers cutanés épithéliaux	19
Carcinomes basocellulaires	
Carcinomes spinocellulaires	
III-3-2-4- Mélanome malin (MM)	21
III-3-3- Effets oculaires	22
III-3-3-1- Effets sur la cornée	
III-3-3-2- Effets sur la conjonctive	
III-3-3-3- Effets sur le cristallin	
III-3-3-4- Effets sur la rétine	
CHAPITRE IV: PRINCIPALES PHOTODERMATOSES ET PHOTOSENSIBILISATIONS	25
IV-1- PHOTODERMATOSES CONGÉNITALES	25
IV-1-1- L'albinisme	25
IV-1-2- Le vitiligo	25
IV-1-3- Le xeroderma pigmentosum	25
IV-2- PHOTODERMATOSES IDIOPATHIQUES	26
IV-2-1- Lucites	26
IV-2-1-1- Lucite estivale bénigne (LEB)	
IV-2-1-2- Lucite polymorphe (LP)	
IV-2-2- Urticaire solaire	29
IV-2-3- Photosensibilité rémanente	29
IV-3- PHOTOSENSIBILISATIONS	30
IV-3-1- Les différents types de lésions	30
IV-3-2- Deux principaux mécanismes	30
IV-3-2-1-Photoallergie	
IV-3-2-2-Phototoxicité	
CHAPITRE V: DERMATOSES PHOTOAGGRAVÉES ET TROUBLES PIGMENTAIRES	33
V-1-DERMATOSES PHOTOAGGRAVÉES	33
V-1-1-Lupus érythémateux	33
V-1-2-Herpès récurrent et autres viroses	33
V-1-3-Acné juvénile	33
V-1-4-Dermatite atopique	34
V-1-5-Psoriasis	34
V-2-TROUBLES PIGMENTAIRES.	34
V-2-1-Troubles pigmentaires d'origine génétique	34
V-2-2-Troubles pigmentaires associés à des troubles endocriniens	35
V-2-3-Troubles pigmentaires liés à l'âge	35

CHAPITRE I: ASPECTS DE LA PHOTOPROTECTION

37

I-1- PHOTOPROTECTION NATURELLE

37

I-1-1-La pigmentation: barrière mélanique.

37

I-1-1-1-Mélanocytes.

I-1-1-2-Rôle physiologique des mélanines.

I-1-1-3-Mélanogénèse.

I-1-1-4-Pigmentation induite par les expositions solaires.

I-1-2-La couche cornée

40

I-1-2-1-Barrière cornée naturelle

I-1-2-2-Hyperplasie épidermique photoinduite

I-1-2-3-Rôle de l'acide urocanique

I-2- PHOTOPROTECTION ARTIFICIELLE

40

I-2-1-Photoprotection externe

40

I-2-1-1-Vestimentaire

I-2-1-2-Photoprotecteurs externes

-écrans

-filtres

I-2-2- Photoprotection interne

42

CHAPITRE II: LES PROMESSES DE LA PHOTOPROTECTION SYSTÉMIQUE

44

II-1-ENZYMES

45

II-1-1-Glutathion peroxydase (GSH-Px)

45

II-1-2-Catalase (CAT)

45

II-1-3- Superoxyde dismutase (SOD)

45

II-2-SYSTÈMES NON ENZYMATIQUES

46

II-2-1-Glutathion (GSH)

46

II-2-2-Vitamine E (α tocophérol)

47

II-2-3-Vitamine C (acide ascorbique)

47

II-2-4-Caroténoïdes

48

II-2-5-Vitamine B₂ (riboflavine)

49

II-2-6-Sélénium (Se)

50

II-2-7-Zinc (Zn)

50

II-2-8-Thé vert

51

CHAPITRE III: MOLÉCULES LES PLUS FRÉQUEMMENT RENCONTRÉES EN MATIÈRE
DE PHOTOPROTECTION EXTERNE

52

III-1-FILTRES CHIMIQUES.

52

III-1-1-Filtres à courte bande

52

✧ Benzimidazoles

✧ Dérivés du benzilidène camphre

✧ Cinnamates

✧ Acide para-aminobenzoïque (PABA) et ses dérivés

✧ Anthranilates dérivés de l'acide ortho-aminobenzoïque.

✧ Salicylates

III-1-2-Filtres à large bande

54

✧ Dérivés des benzophénones

✧ Dérivés du dibenzoylméthane

✧ Naphtoquinones

✧ Mexoryl SX et Mexoryl XL

III-1-3-La troisième génération :Tinisorb M®	55
III-2-ECRANS	57
III-3- PRINCIPAUX ADJUVANTS	57
III-3-1-Les émoullissants, émulsifiants, additifs de rhéologie et polymères	57
III-3-2-Les molécules filtrantes naturelles	58
III-3-3-Antioxydants	58
* Vitamine C	
* Vitamine E	
* Sélénium	
* Extraits de thé vert	
III-3-4-Activateurs de bronzage	59
* Dérivés de la bergamote	
* Tyrosilane et tyrol	
* Phytomélanines	
III-3-5-Agents adoucissants, hydratants et nutritifs	60
III-3-6-Actifs stimulant les défenses naturelles	60
* Soliactine plus® et Bio-Kp®	
* β glucans®	
III-3-7-Perspectives	61
* Les curcuminoïdes	
* Extraits de pépins de raisin	
* La sylimarine	
* L'Aloe vera	
* Les chélateurs du fer en topique	
CHAPITRE IV: FORMES GALÉNIQUES DES PHOTOPROTECTEURS EXTERNES	63
IV-1-GELS	63
IV-2-LAITS ET CRÈMES	63
IV-3-POMMADES	63
IV-4-PÂTES	64
IV-5-HUILES ET FORMES "OIL-FREE"	64
TROISIÈME PARTIE: LE CONSEIL À L'OFFICINE	65
CHAPITRE I: LE COMPORTEMENTS ET ATTENTES DES UTILISATEURS	66
I-1- LES SOURCES D'ERREUR POUR L'UTILISATEUR	66
I-1-1- Mode d'utilisation	66
I-1-2- Contre quoi est-on protégé ?	66
I-1-3- FPS ou SPF: un indice inadapté	67
I-1-4- Qu'est-ce que l'indice UVA?	67
I-2- COMPRÉHENSION DU RISQUE SOLAIRE	68
I-3- CHOIX DES PHOTOPROTECTEURS	68
I-4- DANGERS DES UV À VISÉE ESTHÉTIQUE: LES BANCS DE BRONZAGE	70
CHAPITRE II: VIGILANCE: DÉTECTION DES SUBSTANCES PHOTOSENSIBILISANTES	71
II-1-SUBSTANCES NON MÉDICAMENTEUSES RESPONSABLES DE PHOTOSENSIBILISATIONS PAR USAGE LOCAL	71
II-1-1-Produits utilisés dans les cosmétiques	71
II-1-2-Pesticides	72
II-2- MÉDICAMENTS PHOTOSENSIBILISANTS	72

II-2-1- Lésions rencontrées	73
II-2-1-1- Brûlures	
II-2-1-2- Photo-onycholyses	
II-2-1-3- Pseudo-porphyrries	
II-2-1-4- Pseudo-lichens plans	
II-2-1-5- Eruptions variées	
II-2-1-6- Pigmentations anormales	
II-2-1-7- Dermites de contact photoaggravées et photoinduites	
II-2-2- Photosensibilisants systémiques	75
II-2-3- Photosensibilisants par voie locale	82
II-3- PLANTES PHOTOSENSIBILISANTES	84
II-3-1- Rutacées	84
II-3-1-1- Le genre Citrus	
II-3-1-2- Ruta graveolens	
II-3-1-3- Dictamnus albus	
II-3-2- Clusiacées	87
II-3-3- Apiacées	87
II-3-4- Moracées	89
II-3-5- Autres familles	89
CHAPITRE III: DIFFÉRENTS POINTS DU CONSEIL	90
III-1-GUIDE GÉNÉRAL DE LA PHOTOPROTECTION	91
III-2-CAS D'ADULTES ET D'ENFANTS SAINS	92
III-3-EXISTENCE DE PHOTODERMATOSES IDIOPATHIQUES BÉNIGNES	93
III-3-1- Cas de la lucite estivale bénigne et de la lucite polymorphe	93
III-3-2- Cas de l'urticaire solaire	93
III-4-SUSPICION DE PHOTOSENSIBILISATION MÉDICAMENTEUSE	93
III-5-QUE FAIRE DEVANT UNE PHYTOPHOTODERMATOSE ?	94
III-6-COMMENT PROTÉGER SES YEUX DU SOLEIL ?	95
CONCLUSION	96
BIBLIOGRAPHIE	98

INTRODUCTION

La valeur symbolique du soleil est un phénomène de société et le bronzage s'impose toujours comme un critère de bon état physique et psychique.

Malgré les nombreuses campagnes de prévention de cette dernière décennie et le discours très médicalisé du monde scientifique, qui ne cesse de divulguer au grand public les effets indésirables du rayonnement solaire, les enfants suivent toujours, dès leur plus jeune âge, leurs parents sur les plages. Le rayonnement solaire, en particulier les UV, peuvent déclencher ou aggraver une photodermatose et créer des dégâts cellulaires irréversibles, aussi bien au niveau cutané qu'oculaire; son impact sur les êtres vivants est fonction du patrimoine génétique propre à chacun (phototype, sensibilité individuelle) et de facteurs environnementaux.

De façon schématique on peut distinguer deux types de protection vis à vis des méfaits du soleil: une photoprotection naturelle fonction du type de peau et une photoprotection artificielle, systémique ou locale, qui tend à s'améliorer avec les récentes avancées scientifiques.

Cependant, l'information sur l'existence de nombreuses substances photosensibilisantes et l'évolution des comportements sont aussi des éléments essentiels à une bonne protection.

En ce domaine les bonnes habitudes s'acquièrent dès l'enfance et il appartient à tous les professionnels de santé de jouer un rôle dans la prise de conscience générale de la nécessité d'une photoprotection bien conduite, en montrant les effets redoutables, à court et long terme, d'expositions solaires non maîtrisées.

Pour jouer efficacement son rôle dans ce domaine de santé publique, le pharmacien doit savoir renseigner, corriger erreurs et idées reçues, en gardant toujours un oeil critique, pour apporter un conseil éclairé et crédible.

Après un rappel de notions fondamentales, nous présenterons une synthèse des connaissances actuelles en matière de photoprotection; enfin nous proposerons des éléments d'aide au conseil.

PREMIÈRE PARTIE:
NOTIONS FONDAMENTALES.

-CHAPITRE I-

LA PEAU

La peau humaine représente l'interface entre le milieu intérieur et l'environnement. Elle supporte les effets physiques, chimiques et biologiques du monde qui nous entoure.

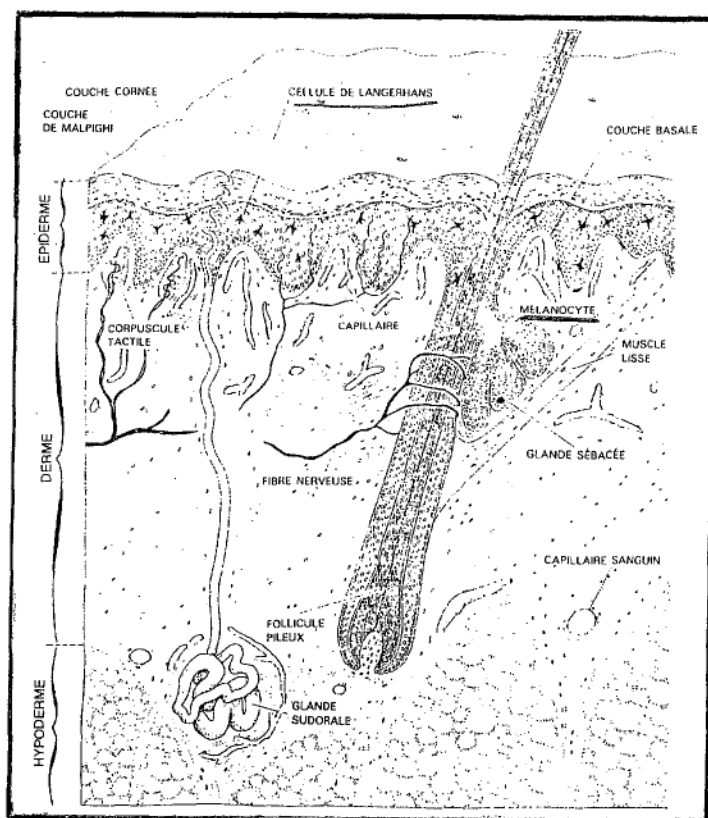
En plus de ses nombreuses fonctions physiologiques, elle a également d'autres connotations dans la société; le "teint" par exemple, renseigne immédiatement sur l'état de santé d'une personne. Ainsi la recherche d'une bonne mine a traversé les siècles pour aboutir à la quête éperdue du bronzage.

I-1- STRUCTURE

C'est une barrière entre le milieu extérieur et l'intérieur de notre corps constituée de trois couches superposées: l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

Figure n°1:

Coupe de peau (41).



I-1-1- L'épiderme

Couche superficielle en constant renouvellement composée à plus de 95 % cellules épithéliales: les *kératinocytes*.

Ces cellules naissent dans la couche profonde de l'épiderme (*couche basale*) et migrent progressivement vers la surface en subissant des modifications et en fabriquant de la kératine. La kératinisation aboutit dans la partie superficielle à la formation de la *couche cornée*, d'épaisseur variable en fonction du site anatomique, faite de cellules mortes (*cornéocytes*). Cette couche cornée est un facteur essentiel dans la protection contre les agressions chimiques et biologiques de l'environnement.

Cette barrière est renforcée par l'existence à la surface de la peau d'un film invisible, fait d'un mélange de sueur et de sébum : le *film hydrolipidique (FHL)*.

Au sein des kératinocytes de l'épiderme existent deux autres populations de cellules libres présentant des dendrites et répondant à certains types d'agressions.

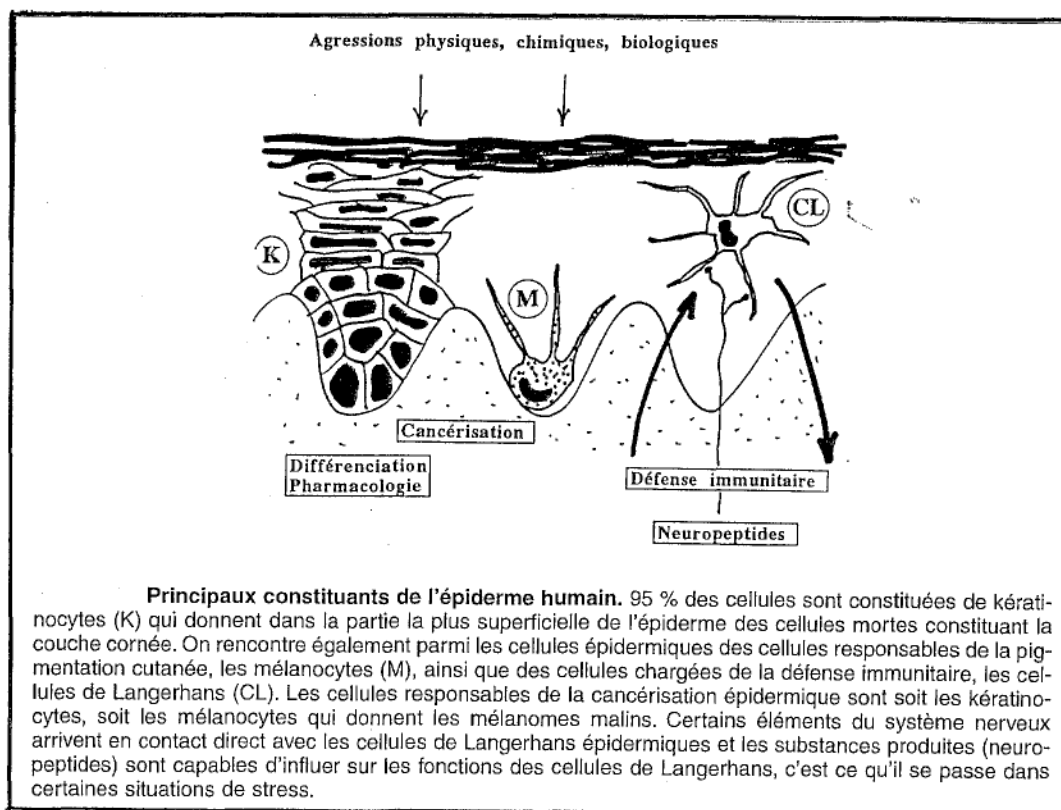
On y trouve les *mélanocytes*, responsables de la fabrication de la mélanine formée de minuscules grains opaques d'un demi micron de diamètre constituée au sein des mélanosomes, 8 fois plus gros chez les noirs que chez les blancs.

On y trouve également les *cellules de Langerhans* à l'origine des réactions de défenses immunitaires et des allergies de contact.

L'épiderme s'invagine dans des pores contenant les poils auxquels sont annexées les glandes sébacées fabriquant le sébum qui se répand à la surface de la peau où il forme avec l'eau venue de la sueur le film hydrolipidique de surface.

Figure n°2 :

Principaux constituants de l'épiderme humain (28).



I-1-2- Le derme

Véritable charpente de la peau, composée d'un réseau très dense de cellules (*les fibroblastes*) et surtout de *fibres de collagène et d'élastine*.

Plus ou moins épais selon la région du corps, mince aux endroits où la peau est fine (visage et cou), il peut atteindre un centimètre d'épaisseur au niveau du dos.

C'est aussi le *siège d'une circulation sanguine* qui s'arrête à la couche basale de l'épiderme, jouant avec la mélanine un rôle important dans la couleur et l'apparence de la peau (27).

I-1-3- L'hypoderme

C'est la couche la plus profonde de la peau, la graisse y est contenue dans des lobules séparés les uns des autres par des fibres identiques à celles du derme.

C'est une réserve d'énergie et de nutriments qui assure protection mécanique et régulation thermique.

I-2- PEAU ET ENVIRONNEMENT

La peau, organe complexe, répond par divers mécanismes à la multitude des composantes environnementales, dont le rayonnement solaire, qui peuvent l'agresser.

Nous considérerons ici de façon plus spécifique le lien de la peau avec l'eau, élément vital, ainsi que les réponses de défense des cellules de Langerhans aux agressions extérieures.

En effet ces deux aspects de la relation peau/environnement sont nécessaires à la bonne compréhension de certaines agressions du soleil sur la peau et de ses moyens de lutte propres.

I-2-1-Lutte contre les pertes hydriques (50)

Dans l'épiderme la teneur en eau varie selon les différentes couches : la couche cornée en contient 10 à 13 %. En dessous de 10%, l'épiderme est déshydraté et perd son élasticité et sa flexibilité; la peau est alors plus vulnérable à toutes les agressions.

La couche cornée capte l'eau de l'atmosphère ou d'un produit cosmétique hydratant par un ensemble de substances appelées "facteurs naturels d'hydratation" que sont notamment les acides aminés, l'Acide pyrrolidone carboxylique, l'urée, le lactate d'ammonium et les ions minéraux.

Le derme contient 70 % d'eau qui améliore ses qualités de résistance à la traction et à la compression.

I-2-2- Cellules de Langerhans et environnement

Les cellules de Langerhans naissent dans la moelle osseuse puis rejoignent la voie sanguine et colonisent nos épithéliums de revêtement.

Lorsque ces cellules ont capturé une substance étrangère, elles migrent par les voies lymphatiques vers les ganglions proximaux où elles coopèrent avec les lymphocytes T qu'elles sensibilisent.

La cellule de Langerhans apparaît donc comme une sentinelle informant en permanence l'organisme de son environnement antigénique.

Les rayons UV de la lumière solaire altèrent les cellules de Langerhans, en modifiant les molécules membranaires qu'elles expriment habituellement et qui jouent un rôle important dans les processus de défense immunitaire.

Les fortes doses de rayons UV entraînent même une mort cellulaire par apoptose et induisent la production par l'épiderme de substances appelées cytokines, qui montrent des propriétés immunosuppressives, limitant considérablement les capacités de défense de l'épiderme.

Cette sensibilité des cellules de Langerhans aux rayons UV du soleil pourrait expliquer l'amélioration des lésions d'eczéma l'été, lorsque les patients s'exposent modérément à la lumière solaire.

Malheureusement, cette diminution des capacités de défense immunitaire de la peau par les rayons UV peut aboutir à une exagération du phénomène d'immunosuppression et entraîner, à long terme, le développement de cancers cutanés (41).

I-3- LE PHOTOTYPE

Nous ne sommes bel et bien pas tous égaux sous le soleil: notre réaction dépend de notre phototype, défini par la sensibilité de la peau au soleil et par son aptitude à bronzer.

L'épiderme est en effet coloré par un pigment, la mélanine, produite par les mélanocytes dont le nombre diminue d'environ 10 % tous les 10 ans. Il existe plusieurs types de mélanines : celle que l'on trouve en priorité chez les sujets mâts (l'*eumélanine*) et celle que produisent les roux ou les blonds à peau blanche (phaeomélanine) beaucoup moins protectrice vis à vis du soleil.

Les différents phototypes sont classés en fonction de la couleur des cheveux et de la peau, de la présence éventuelle de taches de rousseur et de la facilité à attraper des coups de soleil.

Il en existe 7 résumés dans le tableau suivant :

Phototype	Couleur des cheveux	Couleur de la peau	Présence de taches de rousseur	Tendance aux coups de soleil	Aptitude au bronzage
0	blancs	albinos	0	constante	0
I	roux	laiteuse	+++	constante	0
II	blonds	claire	++	très fréquente	hâle très léger
III	A blonds	claire	+	fréquente	hâle clair
	B châains	claire	+	fréquente	hâle foncé
IV	bruns	mate	0	rare	hâle foncé
V	bruns	mate	0	exceptionnelle	hâle très foncé
VI	noirs	noire	0	0	noir

Les phototypes (50).

-CHAPITRE II- LE RAYONNEMENT SOLAIRE

II-1 LE SPECTRE SOLAIRE

Le soleil est le siège de réactions thermonucléaires à l'origine d'une série de rayonnements : ondes cosmiques , rayons γ , rayons X, UV, visible, IR, ondes radio .Ceci constitue un spectre continu .

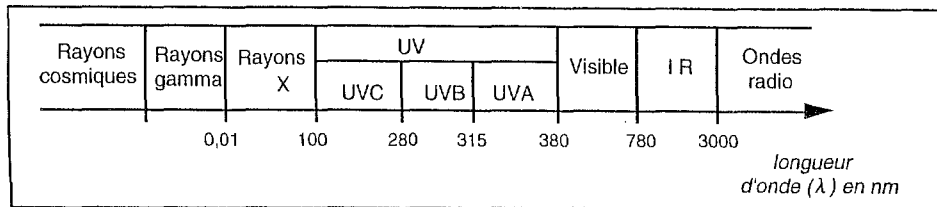


Figure n°3: Le spectre solaire(41).

Les radiations solaires électromagnétiques se présentent sous un double aspect:

-ondulatoire: phénomènes d'interférence, de réflexion, de diffraction ;

-corpusculaire :phénomènes d'absorption, effet photoélectrique et photochimique;

et se propagent sous forme d'un flot de photons caractérisés par une énergie exprimée en watts telle que :

$$E = hc/\lambda$$

c = vitesse de la lumière (300000km /seconde)

h =constante de Planck ($6,625 \cdot 10^{-34}$ joule.seconde)

λ =longueur d'onde en nm

Plus la longueur d'onde est courte, plus l'énergie est importante.

II-1-1- Les UV

Ils sont arbitrairement divisés en 3 groupes en fonction de leurs propriétés physiques et de leurs activités biologiques

II-1-3-1- Les UVC

- 100 à 280 nm , arrêtés par l'ozone , ils ne nous parviennent normalement pas.

II-1-3-2- Les UVB

- 280 à 315 nm
- arrêtés par le verre
- responsables de l'érythème actinique
- à l'origine de l'épaississement de l'épiderme et de la plupart des effets secondaires néfastes du soleil comme par exemple leur action sur l'ADN qui à long terme peut entraîner des cancers cutanés

II-1-3-3- Les UVA

- 315 à 380 nm
- traversent le verre
- responsables de la pigmentation immédiate ou directe, ils ne provoquent un érythème qu'à forte dose
- responsables (avec les UVB) du vieillissement photoinduit et de la formation des cancers cutanés
- déclenchent ou aggravent les dermatoses

II-1-2-Le visible

Il s'étend d'environ 400 à 800 nm du violet au rouge; ses limites sont définies par les limites de sensibilité de l'oeil.

Les rayons visibles n'interviennent pas directement dans le bronzage mais peuvent être responsables de phénomènes de sensibilité.

II-1-3-Les Infra-rouges (IR) ou rayonnement calorique.

Ces radiations, lorsqu'elles atteignent la peau pénètrent jusqu'au tissu sous cutané.

Elles sont responsables de vibrations moléculaires qui se manifestent par une augmentation de température.

Les infra-rouges de 1000 nm possèdent une énergie suffisante pour participer à des réactions photochimiques.

L'érythème induit par les infra-rouges s'accompagne d'une dilatation vasculaire et d'une dégranulation des mastocytes dermiques.

Les radiations IR et UV paraissent synergiques, d'autant qu'il est probable que la température augmente la cinétique de diffusion des médiateurs pro-inflammatoires, modifie la réponse vasculaire et les processus de réparation cellulaire.

L'influence des IR sur l'érythème induit par les UVA n'est pas connue.

La dénaturation et l'inactivation d'enzymes par les IR intéressent certains mécanismes de réparation de l'ADN et les rendraient aussi potentiellement carcinogènes.

II-2-L'INDEX UV.

La variation de l'intensité du rayonnement UV lié aux paramètres astroclimatiques est telle qu'il est apparu nécessaire à l'OMS et au programme des nations unies pour l'environnement de mettre au point une échelle universelle capable de quantifier l'intensité du rayonnement UV et le risque qu'il représente pour la santé : c'est l'index UV (différent de l'indice de protection des produits solaires). L'index UV dépend avant tout de la position du soleil dans le ciel (qui détermine la longueur du trajet des rayons à travers l'atmosphère), mais aussi de l'épaisseur de la couche d'ozone, de la présence des nuages et de leur nature. L'heure, la date, la latitude et l'altitude sont les principaux facteurs de variations (61).

L'intérêt de l'index UV est de fournir des chiffres parlants.

Chaque été, depuis 1995, l'index UV prévu (entre 12 et 16 heures) est diffusé pour 92 sites en France métropolitaine par la météo solaire. Ces données sont assorties de conseils de protection appropriés à adapter en fonction du type de peau. Ce service participe à la sensibilisation de l'opinion publique vis-à-vis des risques liés aux expositions solaires (64). Un sondage IFOP réalisé en janvier 2000 montrait que 85% des français ont été touchés par cette campagne et que leur connaissance du soleil et de ses dangers avait progressé.

II-3-VARIATIONS DU RAYONNEMENT REÇU.

II-3-1-Rôle de l'atmosphère.

Elle se divise en plusieurs couches dont la traversée par les rayons solaires, lors de leur propagation vers la terre, sert de filtre.

II-3-1-1- La troposphère

Elle s'étend du sol jusqu'à une altitude d'environ 15000 m et correspond à la zone où vit l'homme.

Elle absorbe une partie des IR et des UVB grâce à la vapeur d'eau et aux nuages de basse altitude. Là où l'air est sec, l'absorption des IR est minimale.

Nuages denses et pollution atmosphérique atténuent le passage de la lumière visible; CO, CO₂ et NO représentent des écrans efficaces.

Les radiations de longueur d'onde inférieure à 1500 nm passent en quantité appréciable.

II-3-1-2- La stratosphère

Elle s'étend de 15 à 25 km au dessus du sol ;elle se divise en 2 couches dont la couche supérieure est la couche vitale d'ozone qui absorbe notamment les radiations UV inférieures à 290 nm (UV C), les rayons cosmiques γ et X incompatibles avec la vie.

Cette couche d'ozone est plus importante dans les latitudes moyennes qu'à l'équateur.

On a montré qu'une diminution de 5 % de la quantité d'ozone actuelle entraînerait une augmentation des radiations UV à la surface de la terre responsable d'une augmentation de 20% des cancers cutanés.

Ainsi, plus le soleil est bas dans le ciel (ombre longue) , plus les rayons UV traversent une épaisse couche d'atmosphère et d'ozone. L'intensité du rayonnement ultraviolet est alors plus faible .

Inversement , lorsque le soleil est haut dans le ciel (ombre courte), le trajet des rayons dans l'atmosphère est court et les UVB sont peu filtrés (64).

II-3-1-3- La mésosphère, l'ionosphère et l'exosphère

La mésosphère s'étend de 25 à 80 km du sol , c'est la couche chaude où sont consumés la majeure partie des météorites.

Ionosphère et exosphère sont les couches les plus lointaines (jusqu'à 60000 km d'altitude).

II-3-2-Autres facteurs influant sur le rayonnement reçu.

Rayonnement reçu = rayonnement direct + rayonnement diffusé + rayonnement réfléchi.

II-3-2-1- Les saisons, l'heure solaire et la latitude (64).

Ils doivent être pris en compte si l'on veut apprécier l'index UV.

En effet, c'est à midi heure solaire, l'été (14 h en France), que le soleil est au zénith et que l'index UV atteint son maximum dans la journée.

Il y a trois fois moins d'UV à 10 h qu'à 14 h (heure française d'été) et la moitié du rayonnement de 24 heures est reçu entre 12 et 16 heures.

En France , bien qu'étant souvent le mois le plus chaud, le mois d'août n'est pas celui où

l'index UV est le plus élevé. En effet pour l'hémisphère nord c'est autour du solstice d'été (21 juin) qu'il y a le plus d'UV; les mois de juin et juillet ont donc les index UV les plus élevés, alors que l'index UV d'août correspond à celui de mai.

Au même moment, par ciel clair et à des latitudes différentes dans le même hémisphère, les index UV diffèrent: au niveau de la mer et à midi heure solaire, l'index UV atteint 7/8 à une latitude de 45 ° (sud de la France), 9/10 à 35 ° (sud Espagne, Maroc...) et 14 sous le Tropique du Cancer, car le trajet des faisceaux lumineux traverse une couche d'atmosphère plus fine.

II-3-2-2-La nature des nuages

La présence de nuages est parfois trompeuse quant au risque d'exposition aux UV.

En effet, les nuages bas et sombres (cumulo-nimbus) absorbent la quasi-totalité des UV alors que les nuages d'altitude (cirrus et alto-stratus) donnent une fausse impression de sécurité en réduisant fortement la luminosité sans diminuer significativement l'intensité des UV⁽⁶⁴⁾.

II-3-2-3-L' altitude

En altitude, l'épaisseur d'atmosphère qui filtre le rayonnement est réduite, il y a plus d'UV. L'index UVB augmente d'environ 10% pour 1000 mètres d'élévation .

II-3-2-4-La nature du sol

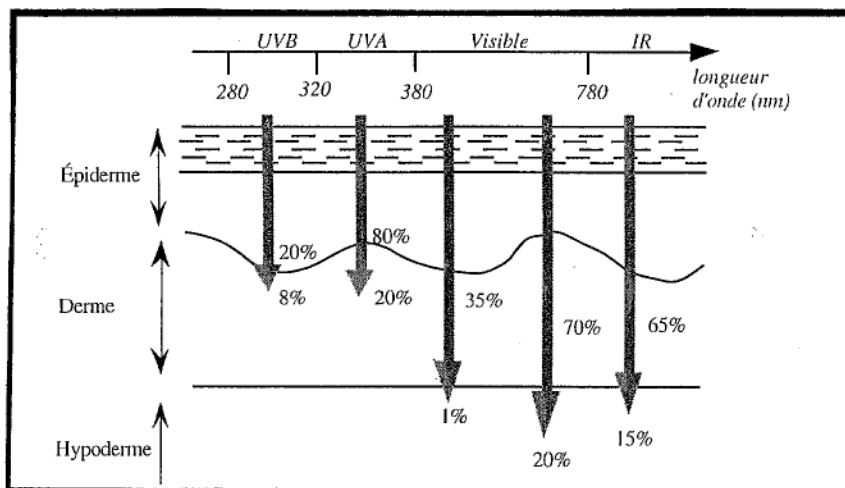
Elle influe largement sur la réverbération :

- la neige réfléchit 40 à 90% du rayonnement UV,
- l'eau , 10 à 30 %;
- le sable réfléchit assez peu, 5 à 25 %.

II-4-PÉNÉTRATION DU RAYONNEMENT SOLAIRE DANS LA PEAU

La peau a une structure hétérogène modifiant le trajet et l'intensité du rayonnement dont la pénétration dépend de sa longueur d'onde.

Figure n°5: Pénétration du rayonnement solaire dans la peau d'un sujet blanc en fonction de sa longueur d'onde (41).



II-4-1-Réflexion

Elle concerne en majeure partie le visible , essentiellement au niveau de la couche cornée.

II-4-2-Absorption

L'absorption des rayons est fonction de leur longueur d'onde.

La couche cornée absorbe surtout les UVB. La mélanine absorbe essentiellement le visible; chez le sujet noir cependant 90 % des UVB sont absorbés par le pigment mélanique.

Au final , 20 % du rayonnement UVB atteint la couche du corps muqueux de Malpighi et moins de 10 % le derme.

La majorité des UVA et du visible traversent l'épiderme, mais seulement 20 à 30 % des UVA atteignent le derme.

Les infrarouges parviennent jusqu'à l'hypoderme où ils augmentent la température.

-CHAPITRE III-

LES EFFETS DU RAYONNEMENT SOLAIRE

III-1- ACTION DU RAYONNEMENT SOLAIRE SUR LA MATIÈRE VIVANTE

III-1-1-Formation de radicaux libres

Les UV sont des radiations non ionisantes, cependant capables de favoriser la cassure de certaines molécules provoquant ainsi la formation de radicaux libres .Ceux-ci, très réactifs, altèrent les molécules environnantes (protéines, lipides , ADN).

III-1-2-Stress oxydatif

L'anion superoxyde et l'oxygène singulet sont deux espèces réactives de l'oxygène (ERO) dont la production est accrue sous l'effet des UV et notamment des UVA.

Ces espèces oxygénées ont des effets nocifs sur les composants cellulaires.

III-1-3-Cibles moléculaires

Le rayonnement solaire peut modifier la composition de certaines molécules de l'organisme:

-L'ADN dans lequel peuvent se former des dimères de thymine sous l'action des UVB: ces molécules altèrent le processus de transcription.

Les UVA peuvent également, à un moindre degré, induire des dommages au matériel génétique et être mutagènes.

-Les protéines

Les UVA et UVB ,en modifiant leur structure spatiale, peuvent entraîner l'inactivation d'enzymes, de transporteurs , de récepteurs , de canaux ioniques et de protéines du cytosquelette (7).

- Les lysosomes peuvent subir des lésions membranaires ; la libération des enzymes lysosomiales entraîne alors une autolyse cellulaire.

-Les lipides peuvent subir une peroxydation proportionnelle au degré d'insaturation des acides gras , sous l'effet des UVA .

III-2- EFFETS BÉNÉFIQUES

III-2-1- Synthèse de vitamine D

Il existe deux sources de vitamine D: l'alimentation et la peau.

Au niveau cutané, les UV induisent la transformation du 7 déhydrocholestérol (provitamine D3) en prévitamine D3.

Le calcitriol, forme biologiquement active de la vitamine D, obtenu par hydroxylations successives de la vitamine D dans le foie, les reins et les kératinocytes, intervient dans la régulation du métabolisme phosphocalcique en permettant une croissance osseuse normale: cela explique l'effet antirachitique du soleil.

Il faut noter que la synthèse de vitamine D ne nécessite que de très faibles irradiations solaires. Ainsi l'exposition des zones découvertes du corps (mains, bras, visage) durant une quinzaine de minutes en milieu de journée, deux à trois fois par semaine pendant l'été, suffit pour assurer les besoins en vitamine D (53).

III-2-2-La pigmentation retardée ou bronzage (41)

Le bronzage déclenché par les UVB et à un moindre degré par les UVA, est une réponse adaptative du mélanocyte normal à des expositions solaires répétées.

Il apparaît deux jours après l'exposition, il est maximal au vingtième jour et disparaît en l'absence d'exposition.

La pigmentation retardée correspond à la stimulation de tous les stades de la mélanogénèse : stimulation de mélanocytes dormants, activation de la tyrosinase, augmentation du nombre de dendrites, transfert de mélanosomes..

La mélanine est capable de diffracter et d'absorber la lumière.

L'énergie absorbée est ainsi transformée, sans effet néfaste ,en chaleur, tout en protégeant les structures physiologiques environnantes.

De plus la mélanine est un radical libre stable qui permet la neutralisation des espèces radicalaires réactives générées par les UV.

III-2-3-Effets psychologiques (53)

Le rythme circadien a un impact important sur notre équilibre, affectant à la fois la température de notre corps, la pression artérielle, mais aussi les sécrétions hormonales.

Certains, plus sensibles que d'autres, connaissent dépression et fatigue en hiver et sont pleins d'énergie en été.

La lumière augmente les taux de certains neurotransmetteurs (GABA, DA, 5HT) ainsi que

cortisol et fait chuter la noradrénaline et l'acétylcholine..

La lumière fait surtout chuter la mélatonine ,qui nous permet notamment de nous adapter au cycle jour/nuit. En effet, cette amine sécrétée par la glande pinéale est libérée avec l'obscurité et baisse à l'arrivée du jour.

Pendant l'hiver un décalage se crée chez certains entre le rythme social et le rythme biologique. L'aube apparaissant plus tard, le taux de mélatonine reste élevé au moment où il devrait diminuer; le corps réagit en prolongeant l'état de léthargie alors qu'il devrait être en action. Ce décalage entraîne l'apparition d'un trouble, désigné par SAD (seasonal affective disorder) qui est en réalité une forme de dépression, touchant un français sur sept, se caractérisant par les symptômes suivants: somnolence, manque d'énergie et de motivation, retrait social et appétit excessif.

Or, lorsqu'on expose les malades tôt dans la journée à la lumière naturelle ou à des formes de lumière artificielle se rapprochant de celle-ci , on assiste souvent à des rétablissements spectaculaires car la lumière "recale" la synthèse de mélatonine de la soirée.

III-2-4-Du soleil contre certains cancers ...

Une étude californienne rendue publique en novembre 1997 a rapporté que les femmes ayant passé le plus de temps dans une région ensoleillée ou ayant bénéficié d'expositions fréquentes et brèves au soleil ont le risque de cancer du sein le plus bas.

Des chercheurs de l'université de Pittsburgh ont trouvé que la mortalité liée au cancer de la prostate diminue au fur et à mesure que l'on va vers le sud des Etats-unis (53).

Aujourd'hui alors que les études positives s'accumulent, c'est avec excitation que la communauté scientifique se penche sur le potentiel anti-cancer du soleil et de la vitamine D.

III-3-Effets nocifs

III-3-1-A court terme (35)

III-3-1-1-Erythème actinique

Il diffère de la pigmentation immédiate qui apparaît dans les minutes suivant l'irradiation solaire, induite principalement par les UVA et le visible et reflétant la photooxydation des mélanosomes préexistants, sans augmentation du nombre de mélanocytes ni activation de la tyrosinase.

Son aspect clinique varie selon l'intensité de l'irradiation et le phototype du sujet.

Particulièrement rapide chez le sujet roux ou blond, il apparaît en général quelques heures après l'exposition et persiste plusieurs jours.

Une large atteinte du territoire peut s'accompagner de signes généraux.

L'érythème traduit une vasodilatation superficielle et s'accompagne d'altérations microscopiques essentiellement épidermiques.

Le spectre d'action de l'érythème se situe dans les UVB , mais UVA et IR amplifient le phénomène.

La dose érythémateuse minimale (DEM) est la quantité d'énergie nécessaire pour produire un érythème uniforme et bien limité, en 24 heures.

Chez le sujet blanc cette DEM varie de 20 à 85 millijoules/cm², ce qui correspond à une exposition de 12 à 60 minutes à midi (heure solaire), au mois de juin, sous le soleil de Méditerranée.

Quand un sujet reçoit l'équivalent de 3 DEM (1 à 2 h 30 de soleil selon le type de peau),il présente 6 à 24 heures plus tard un coup de soleil douloureux.

Quand on double cette dose (6 DEM), il se produit une brûlure grave avec décollement bulleux.

La dose érythématogène des UVA est 1000 fois supérieure à celle des UVB.

L'intensité du rayonnement UVB expose à la survenue plus rapide de coups de soleil en été, au zénith, en altitude ou encore dans les régions équatoriales.

D'autres facteurs augmentent les propriétés érythématogènes des UV (vent, humidité, chaleur).

Le soleil de fin de journée, pauvre en UVB mais riche en UVA , est susceptible d'aggraver un coup de soleil.

III-3-1-2-Coup de chaleur

Il est dû aux IR qui pénètrent profondément dans le derme provoquant une vasodilatation avec érythème transitoire et augmentation de la température cutanée.

Il existe des mécanismes régulateurs tels que la sécrétion sudorale et la vasodilatation qui sont cependant insuffisants chez l'enfant.

III-3-2- A long terme

III-3-2-1-Vieillesse cutané

La sénescence cutanée actinique correspond essentiellement à l'élastose solaire.

Elle est surtout liée à des doses cumulatives d' UVA qui pénètrent profondément dans la peau, mais les UVB et le visible sont également impliqués.

Elle atteint les parties exposées et se traduit par divers symptômes:

-L'épiderme devient sec et ridé, des taches pigmentaires apparaissent , les annexes cutanées s'atrophient⁽⁴¹⁾.

- Le tissu conjonctif du derme moyen et superficiel est touché: la structure du collagène est

modifiée, une forme de proélastine apparaît et l'ensemble prend l'aspect d'un enchevêtrement de fibres pelotonnées en masses amorphes (41). Les capillaires sont dilatés.

Ces anomalies seraient dues, entre autres, à une atteinte de l'ADN des fibroblastes et aussi à une augmentation, sous l'effet des UV, d'enzymes dégradant le collagène et d'autres protéines.

III-3-2-2-Immunosuppression

Les effets des UVA et B s'exercent localement et de façon systémique.

L'immunosuppression locale apparaît immédiatement après l'irradiation UV, alors qu'un délai de 1 à 3 jours est nécessaire avant qu'un signal systémique ne soit perceptible.

Les cellules de Langerhans sont plus sensibles aux UV que les kératinocytes.

Les altérations immunitaires induites surtout par les UVB se manifestent par:

- une diminution du nombre des cellules de Langerhans et une altération de la présentation des antigènes dans la peau (47);
- une diminution de la réponse à l'hypersensibilité de contact;
- une diminution des lymphocytes T circulants et une altération des fonctions lymphocytaires (action des lymphocytes T suppresseurs favorisée aux dépens des lymphocytes T auxiliaires);
- une induction de la libération de cytokines immunoactives par les kératinocytes (TNF α).

Les études chez l'animal ont montré que les cancers cutanés s'accompagnaient de défauts du système immunitaire ;les antigènes tumoraux ne sont plus reconnus et les cellules malignes ne sont pas détruites. La mélanine n'apparaît pas protectrice vis-à-vis de l'immunodépression photo-induite.

Cependant cette immunosuppression est sélective et elle est utilisée dans certains cas en thérapeutique.

III-3-2-3-Cancers cutanés épithéliaux

Ce sont les plus fréquents, leur incidence augmente dans tous les pays occidentaux .

Fort heureusement ce sont ceux qui ont le meilleur pronostic (95% de guérison à 5 ans, toutes formes confondues) (51).

Les cancers épithéliaux naissent à partir de cellules épidermiques et sont divisés en deux types principaux: les carcinomes (anciennement épithélioma) basocellulaires et les carcinomes spinocellulaires.

Les cancers cutanés épithéliaux primitifs peuvent survenir de novo, favorisés par de multiples facteurs dont le plus fréquent est l'irradiation solaire, ou à partir de lésions précancéreuses.

L'archétype du sujet à risque est une personne de phototype clair, d'âge mûr, fréquemment

exposé à un fort taux d'ensoleillement.

Malgré des facteurs étiologiques et une nature épidermique communs, les carcinomes baso et spinocellulaires se différencient par des éléments cliniques, histologiques et pronostiques.

Facteurs carcinogènes prédisposants:

* La lumière solaire est le principal facteur favorisant.

Elle intervient par l'action des UVB principalement, mais aussi des UVA qui provoqueraient des altérations de l'ADN.

Les UV ont une action lente, cumulative, précédée de signes précurseurs: lésions précancéreuses (kératoses actiniques) et vieillissement cutané. Cependant pour les carcinomes spinocellulaires, l'effet cumulatif des UV est plus net : la consommation du "capital solaire", génétiquement prédéterminé est réellement en cause.

* Facteurs physiques :radiations ionisantes, microtraumatismes répétés, cicatrices de brûlures...

* Facteurs chimiques:

-L'arsenic dont l'absorption ou l'inhalation chroniques exposent à la survenue de kératoses pouvant dégénérer en carcinomes épithéliaux;

-Hydrocarbures polycycliques (goudrons...);

-Psoralènes.

*Dermatoses inflammatoires chroniques (lupus érythémateux chronique, lichen scléro-atrophique et lichen plan).

*Certaines maladies congénitales (xeroderma pigmentosum, albinisme, naevomatose basocellulaire...).

*Immunodépression, traitements immunosuppresseurs.

Carcinomes basocellulaires:

Les cellules sont morphologiquement proches des cellules basales de l'épiderme.

Ils n'atteignent en général pas les muqueuses, surviennent plus volontiers de novo et ne donnent pas en général de métastases lymphatiques.

Leur incidence est d'environ 5/1000 dans les pays occidentaux et ils touchent plus volontiers les sujets âgés (avec un pic de fréquence vers 70 ans) et les hommes.

Leur pronostic est globalement meilleur que celui des carcinomes spinocellulaires.

Carcinomes spinocellulaires

Il compliquent fréquemment une lésion précancéreuse.

Leur incidence est d'environ 1/1000 et ils sont également plus fréquents chez l'homme, avec un pic de fréquence après 60 ans.

L'atteinte métastatique ganglionnaire dépend de la topographie et elle est plus fréquente avec les lésions touchant les muqueuses.

III-3-2-4-Le mélanome malin (MM)

C'est une tumeur cutanée maligne développée aux dépens des mélanocytes épidermiques.

Le mélanome malin est un problème de santé publique de plus en plus important car son incidence est en progression constante, notamment chez les adolescents.

Il représente moins de 10 % des cancers cutanés mais il est responsable de 95 à 98 % des décès pour cause de cancer cutané (environ un millier de décès par an en France).

Son indice double tous les dix ans, depuis cinquante ans, dans tous les pays du monde; il varie de 0,4/100 000 en Afrique à 40/100 000 en Australie (19).

Aux Etats-unis, c'est le cancer le plus fréquent chez la femme de 25 à 29 ans.

Le diagnostic doit être réalisé le plus rapidement possible afin d'optimiser sa prise en charge, car actuellement, seule la chirurgie permet sa guérison.

Facteurs de risque constitutionnels:

- phototype clair (peau blanche, cheveux blonds ou roux, phototypes I et II).
- de grands naevi congénitaux (plus de 5 % de la surface corporelle, diamètre 20 cm); les petits naevi congénitaux mesurant moins de 1,5 cm de diamètre ont un risque de dégénérescence mal évalué, probablement très faible;
- un grand nombre de naevi;
- naevi atypiques congénitaux ou acquis;
- syndrome des naevi dysplasiques défini par des critères histologiques;
- antécédents personnels ou familiaux de mélanome;
- xeroderma pigmentosum (anomalie génétique de la réparation de l'ADN)(51).

Facteurs de risque acquis ou comportementaux:

- l'immunodépression: VIH, hémopathie ou traitement immunosuppresseur;
- l'exposition solaire par à-coups intenses; les coups de soleil, en particulier dans l'enfance et avant 15 ans;
- la PUVA-thérapie;

Facteurs de risque discutables

- la L-dopa.
- les traumatismes.

Dépistage et diagnostic:

Le dépistage est clinique, parfois aidé de clichés photographiques de référence.

Le diagnostic est d'abord clinique, évoqué selon les critères suivants (règle de l'A,B,C,D,E):

-Asymétrie.

-Bords irréguliers. Le contour de la lésion a-t-il un aspect de "carte géographique"?

-Couleur inhomogène (brun, noir, zones dépigmentées).

-Diamètre supérieur à 6 mm.

-Evolution. La lésion a-t-elle récemment évolué (augmentation de taille, changement de sensation, démangeaisons, desquamation, saignements)?

Toute modification récente (prurit, modification de surface, ulcération, saignement...) peut être suspecte et doit amener à consulter (27).

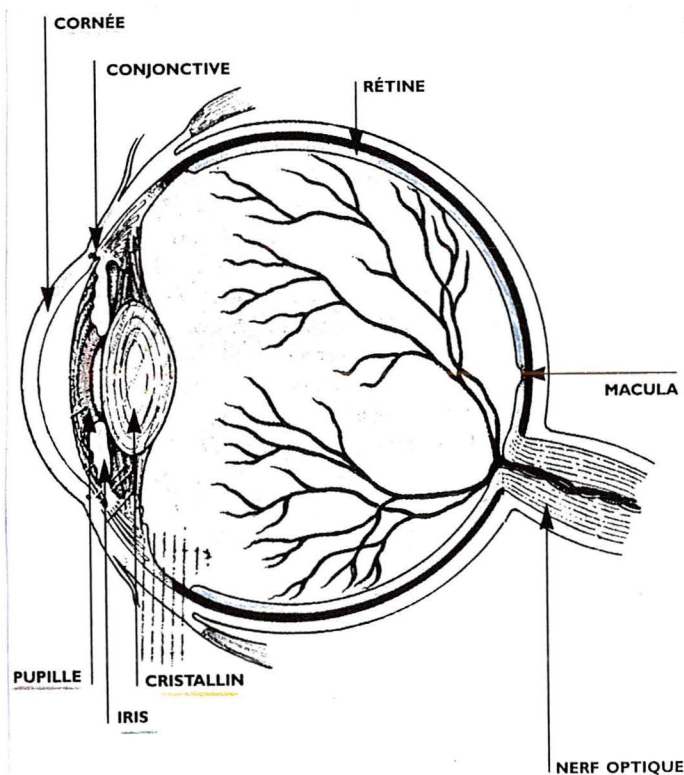
III-3-3- Effets oculaires.

En parlant de photoprotection nous avons tendance à penser uniquement aux effets nocifs du soleil sur la peau; cependant, en plus des sensations pénibles engendrées par une exposition lumineuse intense (éblouissement, érythropie, maux de tête), l'exposition aux rayonnements ultra-violets peut aussi endommager gravement la cornée, le cristallin et la rétine de l'oeil humain (43).

De violentes expositions peuvent entraîner des cécités temporaires (cécité des neiges); des excès de soleil peuvent contribuer à l'apparition de la cataracte.

D'autres formes de lésions telles la dégénérescence maculaire, sont exclusivement liées à l'exposition aux UV.

Figure n°6:
Coupe de l'oeil (53).



III-3-3-1-Effets sur la cornée

La cornée, partie visible du globe oculaire absorbe les UVB.

Dans le cas d'une exposition intense aux rayonnements ultra-violet, elle est le siège d'une brûlure superficielle (kérato-conjonctivite actinique) s'accompagnant d'une sensation de grains de sable, de douleurs oculaires, d'un oedème des paupières et d'un larmoiement important (40). Cet ulcère cornéen disparaît en un ou deux jours, mais laisse l'oeil sensible pendant une semaine.

III-3-3-2-Effets sur la conjonctive

L'évaporation des larmes, accélérée lors d'expositions au soleil et à la chaleur, est responsable d'une irritation conjonctivale avec rougeur du globe oculaire et sensation de sécheresse de l'oeil.

III-3-3-3- Effets sur le cristallin

Le cristallin permet la convergence des rayons visuels vers la rétine; il est très sensible aux UVA et aux UVB. Ceux-ci sont capables de provoquer des lésions d'autant plus sournoises qu'elles n'apparaissent qu'après des décennies d'exposition au soleil.

Les UV jouent un rôle fondamental dans le vieillissement du cristallin que l'on appelle cataracte et qui constitue l'une des premières causes de cécité dans le monde.

Les radicaux libres et l'oxygène singulet, tous générés par le rayonnement solaire, en sont les grands responsables. Sous leur impact, protéines et lipides du cristallin peuvent s'oxyder, avec pour résultat l'opacification du cristallin.

La cataracte apparaît alors comme une zone trouble ou opaque dans le cristallin d'ordinaire transparent; au fur et à mesure que l'opacification augmente les rayons lumineux sont bloqués et ne peuvent plus converger vers la rétine. Cette affection se manifeste par une vision trouble, une sensibilité à la lumière, une augmentation de la myopie ou une distorsion de la vision.

III-3-3-4-Effets sur la rétine

La rétine, située à la partie postérieure de l'oeil, assure la réception des ondes visuelles.

Le phototraumatisme rétinien s'observe chez des personnes ayant observé sans précaution une éclipse solaire ou ayant fixé le soleil les yeux grand ouverts. La rétine est, dans ce cas, lésée par l'effet calorifique des infra-rouges. Elle peut être plus sérieusement altérée par la lumière visible (dégénérescence maculaire liée à l'âge) et par les infra-rouges.

Au centre de la rétine se trouve une petite dépression appelée *fovéa* concentrant une densité

exceptionnelle de pigments caroténoïdes issus de l'alimentation; la région qui l'entoure porte le nom de *macula lutea* (région maculaire).

La dégénérescence maculaire s'installe lentement, sans douleur; elle se caractérise par des lésions qui s'accompagnent d'une diminution progressive et irréversible de l'acuité visuelle centrale. Or cette partie de la rétine est responsable de la vision des détails, indispensable pour lire, écrire ou reconnaître des visages.

Dans les pays industrialisés, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMA) est la première cause de perte de la vision chez les personnes âgées de plus de 50 ans. Il n'existe pas encore de traitement pour cette maladie et la prévention revêt donc une importance particulière, d'autant qu'elle pourrait concerner un million de français d'ici une à deux décennies.

Les risques liés à l'exposition solaire ont été mis en évidence dans plusieurs études:

-chez l'homme, la dégénérescence maculaire est associée à la durée passée à l'extérieur (sans lunettes ou chapeaux à visières)

-chez l'animal, les travaux conduits suggèrent que le risque serait surtout élevé lorsque l'on s'expose brutalement à la lumière solaire après avoir passé plusieurs mois dans un environnement sombre, comme peuvent le faire les citadins au sortir de l'hiver. En effet les rats élevés dans la pénombre, puis soumis à une violente source de lumière, souffrent plus souvent d'atteintes de la rétine que leurs congénères habitués depuis toujours à la luminosité.

On peut penser que la maladie s'installe lorsque se crée un stress oxydatif intense avec un excès de radicaux libres.

Cependant cette maladie semble dépendre de nombreux autres facteurs dont les causes et les mécanismes n'ont pas encore été tous élucidés (âge, hérédité, sexe, couleur de peau et des yeux, présence ou non d'hypertension, tabac) (53).

-CHAPITRE IV-

PRINCIPALES PHOTODERMATOSES ET PHOTOSENSIBILISATIONS

Les photodermatoses ont pour point commun une sensibilité exagérée à la lumière. Une photodermatose est suspectée lorsque les lésions, d'aspects cliniques divers, apparaissent après une exposition aux rayons UV et sont limitées aux zones découvertes ou y prédominent.

Au visage, l'éruption prédomine sur les zones de convexité (front, nez, pommettes) alors que les zones d'ombre sont en général préservées.

Parfois la photosensibilité peut se manifester par des éruptions dont on ne connaît pas le mécanisme physiopathologique: il s'agit alors de photodermatoses idiopathiques.

Dans d'autres cas la photosensibilité est liée à un agent exogène par voie externe ou systémique tel que certains végétaux, certains cosmétiques, produits industriels ou médicaments. On parlera alors de photosensibilisations.

IV-1-PHOTODERMATOSES CONGÉNITALES.

IV-1-1-L'albinisme.

Il est transmis de façon autosomique (sur les chromosomes non sexuels) récessive. L'albinisme est caractérisé par une absence de pigmentation diffuse qui atteint tout le tégument et les yeux; la peau est donc très claire et la pupille rouge puisque la rétine l'est aussi.

La lumière du soleil est très désagréable au patient qui supporte mal sa vue et elle lui est dangereuse car les coups de soleil sont faciles et, à terme, les cancers cutanés fréquents.

IV-1-2-Le vitiligo.

Il est, dans 1/3 des cas, transmis de façon autosomique dominant mais la pénétrance du gène est variable, de telle sorte que sa révélation peut être tardive. Il se manifeste par des taches blanches bien limitées sur lesquelles les coups de soleil surviennent très facilement.

Curieusement, malgré cette grande sensibilité au soleil, les cancers cutanés n'apparaissent qu'exceptionnellement.

IV-1-3-Le Xeroderma pigmentosum.

C'est une affection rare sous nos climats, courante dans les pays où les mariages consanguins sont fréquents; en effet sa transmission est autosomique récessive.

Dans cette maladie, la lumière altère gravement la peau: les coups de soleil très faciles chez le petit enfant sont suivis d'un vieillissement cutané prématuré (taches pigmentées, peau amincie) et bientôt de cancers cutanés, surtout spinocellulaires qui ne cessent d'apparaître.

Des manifestations oculaires et nerveuses sont également possibles. La mort est précoce (habituellement vers 15 ou 20 ans) par cancer ou infection.

Normalement, les rayons surtout UV attaquent l'ADN créant des mutations (7), principalement dans les cellules épidermiques, mais un système de réparation les supprime: la spirale d'ADN est déroulée par l'hélicase, la lésion de l'ADN est excisée et enfin l'ADN est reformé comme auparavant.

Dans le *Xeroderma pigmentosum* l'anomalie principale réside en un défaut de réparation de l'ADN: les mutations demeurent, d'où le vieillissement cutané et les cancers.

Un éviction très stricte de la lumière est donc préconisée dès le plus jeune âge (couverture par des vêtements et anti-solaires puissants); il faut également traiter les cancers dès qu'ils surviennent (43).

IV-2-PHOTODERMATOSES IDIOPATHIQUES.

Pour ces photodermatoses, l'agent responsable n'est pas identifié. C'est le cas des lucites et de l'urticaire solaire, plus rarement de la photosensibilité rémanente.

IV-2-1-Lucites

Le mot lucite est un terme clinique assez imprécis désignant les affections cutanées aiguës ou chroniques déclenchées par l'exposition au soleil (66).

IV-2-1-1- Lucite estivale bénigne (LEB)

Elle apparaît presque seulement chez la femme entre 20 et 30 ans au début de l'été lors des tous premiers bains de soleil, après exposition d'une grande surface cutanée.

L'éruption, qui démange très fortement, est constituée d'élevures rouges de quelques millimètres de diamètre, parfois de vésicules; elle siège sur le décolleté et plus accessoirement les avant-bras, le dos des mains et les pieds, mais elle respecte le visage.

Son évolution est très favorable: elle disparaît en une quinzaine de jours et ne réapparaît pas dans l'été, sauf en cas d'exposition très forte .

La récurrence ne survient donc, en général, que dans les années ultérieures, toujours après les premiers bains de soleil, mais l'affection ne s'aggrave pas d'année en année.

Pour prévenir la survenue des lésions, il est possible de recourir à divers moyens dont les principaux sont des médicaments per os pris pendant une quinzaine de jours avant le premier

bain de soleil:

- antipaludéens de synthèse, en particulier l'hydroxychloroquine (Plaquénil®)
 - acide para-aminobenzoïque (Paraminan®, Pabasun®)
 - caroténoïdes ("pilule à bronzer") et vitamine pp de façon moins convaincante (Phenoro®) (65);
- En cas d'échec, il est possible d'effectuer, toujours avant les premiers bains de soleil, quelques séances de PUVA thérapie ou de photothérapie UVB, plus rarement (43).

IV-2-1-2-Lucite polymorphe (LP)

Elle est assez voisine mais diffère cependant de la lucite estivale bénigne par son évolution et ses conditions d'apparition. Elle se rencontre dans les deux sexes, surtout entre 10 et 30 ans, et débute le plus souvent en mars/avril, après une exposition simple dans des conditions de vie courante (pendant quelques heures ou quelques minutes), parfois à travers une vitre (rôle des UVA plus que des UVB).

Elle est probablement due à la formation d'un allergène dans la peau sous l'influence du soleil. Elle débute par des démangeaisons parfois accompagnées d'une sensation de brûlure; en général des lésions apparaissent (petites élevures ou plaques rouges, parfois arrondies, souvent parsemées de vésicules) siégeant sur les régions découvertes (en particulier le front, les pommettes, derrière les oreilles ainsi que sur le décolleté, les faces d'extension des membres supérieurs et le dos des mains, parfois même sur la face antérieure des jambes et les pieds), mais elles peuvent s'étendre aux régions couvertes si le patient portait des vêtements assez transparents.

L'évolution est marquée, en l'absence de nouvelle exposition, par la régression des démangeaisons en quelques jours et des lésions en 2 ou 3 semaines.

Toute nouvelle exposition entraîne une récurrence.

Lors des années ultérieures, l'affection récidive, souvent de façon plus importante: plus étendue et après une exposition solaire plus faible et/ou plus précoce, elle persiste ainsi pendant plusieurs années mais finit en général par disparaître.

Le traitement repose sur la prise d'un antipaludéen de synthèse, éventuellement associé à des caroténoïdes et, en cas d'échec, sur une PUVAthérapie ou une photothérapie UVB (43).

Il est néanmoins nécessaire de se couvrir de vêtements ou d'un écran antisolaire puissant ré-appliqué toutes les deux heures(20).

	Lucite estivale bénigne	Lucite polymorphe
Fréquence	10 %	rare
Sexe-ratio	♀ (80 % des cas)	♂ ou ♀
Saison de survenue	été	printemps (y compris temps nuageux ou ensoleillement faible) et été
Délai d'apparition après exposition	12 h après une exposition intense (régression en une quinzaine de jours)	18 à 24 h (régression des lésions en 2 à 3 semaines)
Topographie significative	décolleté, respect du visage	visage, parties découvertes
Sémiologie	éruption très prurigineuse	prurit, picotements
Aggravation d'une année sur l'autre	non, mais récidive chaque année avec un degré d'ensoleillement déclenchant de plus en plus faible	oui

Tableau comparatif: LEB et LP (20).



Photo n°1:

Lucite estivale bénigne (34)

Ici, les papules érythémato-vésiculeuses siègent au niveau de la zone découverte du bras



Photo n°2:

Lucite polymorphe (35)

Ici, lésions papulo-vésiculeuses au niveau des joues.

IV-2-2-Urticaire solaire

Elle est rare et atteint surtout les femmes, particulièrement entre 20 et 40 ans.

Une à cinq minutes après le début de l'exposition au soleil, des démangeaisons et des élevures rouges apparaissent, mais seulement sur les zones habituellement couvertes (donc non habituées au soleil)⁽²⁰⁾. La poussée régresse, dans les formes habituelles, en une demi-heure à cinq heures; pendant 12 à 24 heures la peau est réfractaire à une nouvelle poussée mais dès le lendemain les lésions peuvent réapparaître.

Cependant, en cas d'exposition intense et étendue, des manifestations générales dont la sévérité peut aller jusqu'à un choc gravissime peuvent survenir .

Cette affection est très invalidante à la belle saison lorsqu'elle est provoquée par les rayons UV, mais le handicap dure toute l'année lorsque les rayons visibles sont en cause.

L'exploration photobiologique confirme le diagnostic en déclenchant la survenue de lésions sur les zones irradiées et permet de déterminer les radiations responsables.

Le traitement fait appel aux antihistaminiques et à l'induction d'une tolérance à la lumière par des exposition progressives et très prudentes aux radiations responsables, tolérance qu'il faut entretenir tous les 2 ou 3 jours; il convient également d'utiliser des antisolaires topiques adaptés ⁽⁴³⁾.

IV-2-3- Photosensibilité rémanente.

Egalement connue sous les noms de dermatite actinique chronique, actinoréticulose ou lymphome actinique, c'est une affection très grave mais heureusement assez rare. Elle atteint surtout l'homme après 50 ans et l'on retrouve parfois la notion d'un eczéma de contact antérieur provoqué par les végétaux ⁽³⁴⁾ ou une photosensibilisation induite par des médicaments pris par voie générale (phénothiazines, sulfamides) ou appliqués sur la peau (salicylanilides halogénés) ou surtout par un produit parfumé (musc des après-rasage)⁽⁴³⁾.

Les lésions sont caractérisées par des rougeurs et un oedème cutané en plaques (le plus souvent très grandes) sur les régions découvertes, avec possibilité d'extension sur les régions couvertes; les démangeaisons y sont infernales.

L'affection est extrêmement durable, avec des poussées très fréquentes au rythme des expositions solaires, si infimes soient-elles. Il se peut cependant qu'une amélioration survienne à la longue.

L'exploration photobiologique témoigne d'une DEM abaissée, parfois même effondrée, mais la sensibilité de la peau dépasse largement les UVB pour s'étendre aux UVA et même au visible. La biopsie révèle la présence dans le derme de très nombreux globules blancs, surtout des lymphocytes qui se divisent activement.

Très vraisemblablement cette affection serait due à la présence dans la peau d'un allergène

sensibilisant à la lumière que l'organisme ne parvient pas à évacuer.

Le traitement est difficile et l'éviction du soleil s'impose (rideaux filtrant fortement la lumière, vitres avec film arrêtant les UV, sorties au crépuscule l'été).

La cortico-PUVAthérapie progressive augmente la tolérance solaire mais des traitements forts et agressifs sont souvent nécessaires (43), par des immunosuppresseurs par exemple (azathioprine, Imurel®).

IV-3-PHOTOSENSIBILISATIONS

IV-3-1-Les différents types de lésions

On peut rencontrer dans ce cadre:

- des brûlures cutanées parfois graves même après une exposition solaire modérée qui peuvent être induites par certains médicaments.
- des éruptions eczématiformes ou urticariennes.
- des pseudoporphyries.
- des pigmentations anormales (hyperpigmentation ou autres dyschromies induites par des photoproduits).
- des pseudolichens.
- des dermites de contact photoaggravées ou photoinduites qui peuvent apparaître après application d'un médicament photosensibilisant(7).

IV-3-2-Deux principaux mécanismes

IV-3-2-1-Photoallergie

La réaction photoallergique dépend du statut immunologique individuel.

Elle est induite par des phénomènes de couplage d'un haptène avec les protéines dermiques. Elle fait intervenir le système immunitaire et notamment les lymphocytes T dans le processus de sensibilisation.

Les symptômes sont ceux des allergies :eczéma surtout et urticaire plus rarement.

La mélanine n'a aucune action protectrice (41).

IV-3-2-2-Phototoxicité.

La phototoxicité est l'une des expressions biologiques de la photosensibilisation ,qui peut être définie comme un processus qui rend un système sensible à la lumière via une substance exogène à ce système.

Un photosensibilisant peut être défini comme une substance absorbant la lumière qui ,

introduite à l'intérieur du système irradié, induit des effets spécifiques qui ne pourraient apparaître en son absence.

La peau peut être définie comme un tel système puisqu'elle est soumise à l'action directe de la lumière et qu'elle peut accumuler en son sein des photosensibilisants d'origine endogène (ex: porphyrines) soit d'apport exogène (ex: médicaments).

Quand la lumière interagit avec une molécule photosensibilisante dans la peau, elle excite ses atomes créant des états instables.

Les composés à structures résonnantes, comportant souvent des simples ou doubles liaisons ou des cycles aromatiques halogénés, sont particulièrement capables de provoquer des réactions de photosensibilisation.

L'énergie transférée à partir de ces composés, quand ceux-ci retournent à leur état fondamental, cause des dommages cellulaires ainsi que la génération de médiateurs de l'inflammation: la conséquence finale sera la réaction phototoxique clinique.

La photosensibilisation est un processus à étapes multiples impliquant différentes molécules cibles, cellules cibles et des mécanismes variés (7).

Les principales différences entre ces deux mécanismes sont résumées dans le tableau suivant (20):

	PHOTOALLERGIE	PHOTOTOXICITÉ
Fréquence	<p>Faible.</p> <p>La réaction dépend de la réactivité immunologique de chacun; elle ne se développe que chez un faible pourcentage de sujets au contact du photosensibilisant et s'exposant au soleil.</p>	<p>Importante.</p> <p>Tous les individus peuvent être touchés pour un produit donné.</p>
Apparition	<p>Progressive.</p> <p>Une première exposition sensibilisante est nécessaire avant l' exposition déclenchante.</p>	<p>Immédiate ou plus tardive (jusqu'à 96 heures)</p> <p>Dès la première exposition</p>
Clinique	<p>Lésions érythémateuses et prurigineuses; aspect vésiculeux, eczémateux (plus rarement aspect urticarien lichénoïde).</p>	<p>Brûlure plus ou moins intense (parfois au second degré) avec picotements, démangeaisons.</p>
Topographie	<p>Dans un premier temps, atteinte des zones exposées (y compris le visage) puis, secondairement, atteinte possible des régions non exposées.</p>	<p>Strictement limitée aux parties découvertes.</p>
Facteurs déclenchants:	<p>-dose de lumière: faible.</p> <p>-concentration cutanée en produit photosensibilisant : faible</p>	<p>-dose de lumière : importante</p> <p>-concentration cutanée en produit photosensibilisant: forte.</p>
Evolution	<p>Longue, avec possibilité de photosensibilité rémanente (aggravation des lésions lors d'expositions successives à la substance en cause).</p>	<p>Courte. La réaction disparaît à l'éviction du photosensibilisant.</p> <p>Parfois, dans les réactions intenses et étendues, une photosensibilité persiste dans les mois qui suivent l'accident aigu.</p>

-CHAPITRE V-

DERMATOSES PHOTOAGGRAVÉES ET TROUBLES PIGMENTAIRES

Il convient d'être tout aussi vigilants dans ces cas de figure, car si l'exposition solaire n'est pas directement responsable de l'anomalie, elle peut l'accentuer ou l'aggraver.

V-1- DERMATOSES PHOTOAGGRAVÉES.

De nombreuses maladies cutanées sont accentuées ou soumises à des poussées induites par le soleil. En voici quelques-unes particulièrement importantes.

V-1-1-Lupus érythémateux.

Les lupus érythémateux regroupent deux maladies différentes: l'une, exclusivement cutanée, désorganise la peau en créant des plaques d'atrophie cutanée définitives très inesthétiques; l'autre, lupus érythémateux disséminé, atteignant la peau et d'autres tissus (articulations, reins, poumons, système nerveux).

Le soleil est, dans tous les cas, susceptible de provoquer des poussées parfois sévères (35).

V-1-2-Herpès récurrent et autres viroses.

Les récurrences herpétiques, en particulier labiales, caractérisées par l'apparition itérative de petites vésicules groupées sur une plaque de 1 à 2 centimètre en général, sont extrêmement fréquentes et surviennent souvent à la faveur d'un déficit transitoire de l'immunité cellulaire. Les facteurs déclenchants sont bien connus des sujets (règles, infections, stress). L'exposition solaire est un stimulus fréquent non spécifique.

Certaines viroses de l'enfant telles que la varicelle, pourraient éclore après une exposition solaire, peut-être par baisse de l'immunité locale(35).

V-1-3-Acné juvénile.

L'action du soleil apparaît souvent comme bénéfique sur les lésions inflammatoires et les patients ressentent une amélioration aux premières expositions. Cependant, l'hyperkératose induite par l'irradiation (UVB notamment) au niveau du follicule pilo-sébacé favorise

l'apparition de comédons et des lésions inflammatoires, expliquant les nouvelles poussées à la fin de l'été.

Il n'est donc pas inutile de poursuivre un traitement local de l'acné pendant la période estivale à cause des risques de phototoxicité à la fois de la trétinoïne, du peroxyde de benzoyle et des cyclines (topiques ou per os). De plus, la trétinoïne, en réduisant l'épaisseur de l'épiderme, diminue d'autant les capacités de filtration des UV. Il est judicieux d'adjoindre un produit solaire, testé non-comédogène) pour limiter l'hyperkératose photoinduite (35).

V-1-4-Dermatite atopique.

La majorité des patients sont améliorés par le soleil; c'est la raison pour laquelle la photothérapie est proposée dans le traitement de cette pathologie. Cependant les stimuli provoquant une sudation sont susceptible d'aggraver des lésions de dermatite atopique, et à ce titre l'exposition solaire peut s'accompagner d'une poussée; ce phénomène est parfois provoqué par la prise de phénothiazines, volontiers prescrites au cours de cette affection (43).

V-1-5-Psoriasis.

C'est une dermatose bénigne, souvent familiale, érythématosquameuse, atteignant avec prédilection certaines régions (coude, genoux, région sacrée, cuir chevelu), parfois l'ensemble du corps, constituée de plaques bien limitées, recouvertes de squames épaisses blanches et nacrées, que le grattage éliminé, laissant apparaître une surface luisante, rouge et saignante. Cette affection peut se compliquer d'arthropathies, se généraliser ou prendre l'aspect très particulier de psoriasis pustuleux (66). L'évolution se fait par poussées échelonnées habituellement pendant toute la vie.

Il est habituellement très atténué par le soleil, surtout en bord de mer, mais dans de rares cas c'est l'inverse qui se produit, peut-être par phénomène de Köbner(*).

V-2-TROUBLES PIGMENTAIRES.

V-2-1-Troubles pigmentaires d'origine génétique.

Les éphélides ou taches de rousseur sont dues à une accumulation de pigments dans les cellules basales de l'épiderme; les mélanocytes y sont en nombre normal mais ont une activité excessive.

(*) phénomène de Köbner:: apparition au cours de certaines dermatoses (psoriasis, lichen plan) de lésions sur des zones cutanées traumatisées ou irritées et constituant des points d'appel (66)

Le naevus bénin ou grain de beauté, correspond à prolifération bénigne de mélanocytes se regroupant en amas.

V-2-2-Troubles pigmentaires associés à des troubles endocriniens.

Dans la maladie d'Addison, l'insuffisance cortico-surrénalienne entraîne une sécrétion accrue d'ACTH et une hyperpigmentation.

Le "masque de grossesse" ou chloasma est lié à une hyperactivité des mélanocytes due à l'intense production d'oestrogènes et de progestérone durant cette période.

V-2-3-Troubles pigmentaires liés à l'âge.

Le lentigo sénile ou tâche de vieillesse, fait intervenir une prolifération mélanocytaire. Des taches brunes apparaissent sur le dos des mains, les avant-bras, le visage ou d'autres zones découvertes.

DEUXIÈME PARTIE:
LA PHOTOPROTECTION.

-CHAPITRE I-

ASPECTS DE LA PHOTOPROTECTION

Face à l'agression solaire, la photoprotection naturelle ou la photoprotection induite naturellement par les UV s'avèrent souvent insuffisantes. Une photoprotection "artificielle" doit donc être proposée dès le plus jeune âge.

I-1- PHOTOPROTECTION NATURELLE .

La photoprotection naturelle est essentiellement le fait de la pigmentation cutanée et de la couche cornée.

Cependant ces deux facteurs ne sont pas d'égale importance (38): l'épaisseur de la couche cornée apparaît comme mineure dans la sensibilité naturelle aux UV (11 % de la photoprotection totale) si l'on considère que l'épaisseur de la couche cornée n'est pas significativement différente chez les personnes saines et les patients atteints de cancers cutanés. La photoprotection naturelle serait majoritairement déterminée par la pigmentation. Cependant d'autres études (8) montrent que la mélanogénèse est responsable (jusqu'à 95 %) de l'accroissement de photoprotection (mesurée par l'augmentation de la DEM) pendant une période d'irradiation de 4 semaines aux UV ; ensuite l'importance de la pigmentation diminue et d'autres mécanismes interviennent majoritairement dans la photoprotection naturelle.

I-1-1-La pigmentation: barrière mélanique

La couleur de la peau a deux origines: la pigmentation et la vascularisation. Les mélanines synthétisées par les mélanocytes assurent une photoprotection vitale; la couleur des pigments mélaniques dépend essentiellement de facteurs génétiques (41).

I-1-1-1-Les mélanocytes.

Ce sont des cellules de grande taille, dont les nombreux prolongements (dendrites) peuvent atteindre la troisième couche de kératinocytes. On y retrouve, en plus des organites habituels de la cellule, des mélanosomes qui migrent le long des dendrites. Leur répartition à la surface du corps n'est pas homogène: (2000 / mm² sur le visage, 890/ mm² sur le tronc).

Ils reposent normalement sur la lame basale de l'épiderme et représentent moins de 1 % de la population cellulaire épidermique; on en trouve également dans le follicule pileux et dans

l'oeil.

Avec l'âge, le nombre de mélanocytes en activité tend à diminuer (moins 10 % tous les 10 ans).

I-1-1-2-Rôle physiologique des mélanines.

Le principal rôle est celui de photoprotecteur. Les mélanines ont la propriété essentielle d'absorber le rayonnement (de 200 à 2000 nm) qui n'a pas été réfléchi à la surface de la peau; l'absorption des photons génère de la chaleur; elles évitent ainsi l'atteinte des organites vitaux de la cellule.

Les mélanines neutralisent également les radicaux libres qui se forment sous l'influence des UV ; les eumélanines sont les plus efficaces dans ce rôle.

I-1-1-3-La mélanogénèse.

C'est le processus de synthèse et de distribution des mélanines dans l'épiderme.

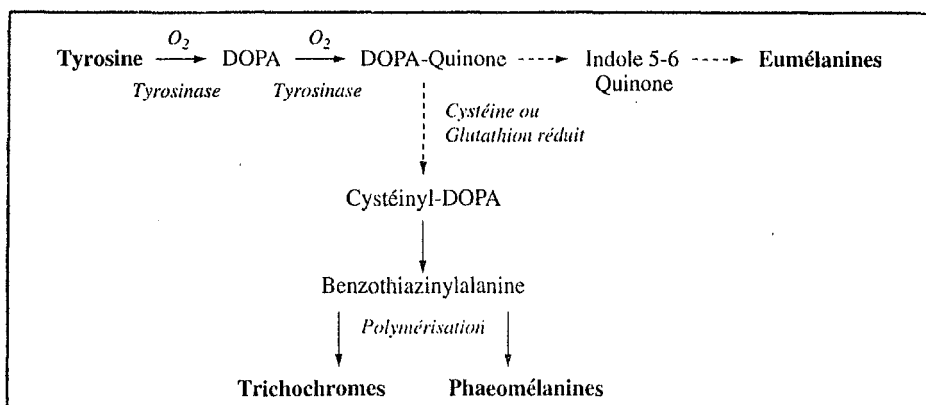
La synthèse des mélanines a lieu dans les mélanosomes, à partir d'un acide aminé, la tyrosine, et en présence d'une enzyme, la tyrosinase.

La tyrosinase catalyse l'oxydation de la tyrosine en DOPA, puis en DOPA-quinone; l'ion Cuivre est indispensable à l'activité de cette enzyme.

La conversion de la DOPA-quinone en eumélanine se fait par une série de réactions (oxydation, cyclisation, polymérisation) successives dont la plupart sont spontanées mais dans lesquelles interviennent deux autres enzymes à activité tyrosinase (TRP1 et 2).

La synthèse des phaeomélanines et des trichochromes se fait par incorporation de composés à forte teneur en soufre (glutathion et surtout cystéine) à la DOPA-quinone.

Figure n°7::Principales étapes de la biosynthèse des mélanines (41).



Formés à partir de deux vésicules (l'une dérivée du Golgi, l'autre du réticulum endoplasmique rugueux), les mélanosomes subissent une maturation puis migrent vers l'extrémité des dendrites des mélanocytes.

En bout de dendrites ils sont transférés par phagocytose aux kératinocytes qui digèrent ensuite les membranes de façon enzymatique, plus ou moins vite selon le type de peau.

I-1-1-4-Pigmentation induite par les expositions solaires.

La pigmentation photoinduite se développe en deux phases:

-La pigmentation immédiate (phénomène de Meirowski), inconstante, apparaissant dans les minutes suivant l'exposition solaire et disparaissant en quelques heures; elle est due à une photooxydation de la mélanine préexistante et ne s'observe que chez les sujets eumélaniques (elle est absente ou minime pour les phototypes I et II).

Son spectre se situe dans les UVA et le visible.

Cette pigmentation immédiate n'a pas d'action protectrice vis-à-vis de l'érythème actinique et pourrait même faciliter son apparition (32).

-La pigmentation tardive apparaît 24 à 48 heures après l'exposition et régresse après arrêt de l'exposition aux UV. Elle implique différents processus:

- l'activation de la tyrosinase;

- l'augmentation de la taille des mélanocytes et de leur nombre;

- l'accroissement du transfert des mélanosomes sous l'effet des UVB.

De plus les UVB produisent des lésions de l'ADN parmi lesquelles la formation des dimères de thymine; l'excision de ces dimères par des enzymes de réparation favoriserait la mélanogénèse.

Les UV stimulent aussi la mélanogénèse de façon indirecte en stimulant la production, par les kératinocytes, de facteurs stimulant la mélanogénèse comme la MSH (melanocyte stimulating hormone) ou les prostaglandines (PGE2).

Le spectre d'action se situe essentiellement dans les UVB à des doses voisines de celle déclenchant l'érythème actinique mais pour les sujets de phototype clair, la dose pigmentante est supérieure à la dose érythémateuse.

C'est cette photoprotection naturelle induite progressivement qui est la plus efficace vis-à-vis des UVB avec le paradoxe qu'elle permet, par un bronzage sans coup de soleil, une exposition solaire beaucoup plus importante et donc des effets néfastes augmentés à long terme (32).

I-1-2- La couche cornée.

I-1-2-1-Barrière cornée naturelle.

La couche cornée est photoprotectrice à la fois par réflexion, diffraction et absorption.

L'épaisseur de l'épiderme détermine les variations individuelles et topographiques de cette protection.

I-1-2-2-Hyperplasie épidermique photoinduite.

L'épaisseur de l'épiderme, notamment de la couche cornée, semble être un facteur protecteur fondamental chez les sujets à peau claire, réduisant considérablement les dommages induits par les UVA. A cet égard, la kératine est un meilleur filtre solaire que la mélanine; en effet, sur une peau vitiligineuse, des expositions solaires répétées peuvent apporter un facteur de protection de 15 fois la DEM de départ.

Il faut noter que les UVA seuls entraînent une photoprotection globalement inférieure à une irradiation solaire classique, car ils stimulent la mélanogénèse sans entraîner d'épaississement significatif du stratum corneum (35).

I-1-2-3-Rôle de l'acide urocanique (UCA).

Formé dans la couche cornée et sécrété par la sueur, il absorbe les radiations UV et passe d'une forme trans à cis. Son rôle est controversé. En effet, ce filtre solaire naturel serait le photorécepteur à l'origine de l'immunosuppression photoinduite, l'isomère cis initiant la suppression de certaines réponses immunes (il diminuerait les réactions d'hypersensibilité de contact).

L'application topique de produits contenant de l'UCA réduit l'érythème photoinduit mais une telle activité de l'UCA endogène n'a jamais été rapportée; expérimentalement, l'acide urocanique appliqué juste avant des irradiations UV répétées quotidiennement augmente le nombre et la malignité des tumeurs photoinduites.

Il n'a été trouvé aucune corrélation entre l'UCA total, le type de peau, la pigmentation et l'épaisseur du stratum corneum (17).

I-2-PHOTOPROTECTION ARTIFICIELLE

I-2-1-Externe

I-2-1-1-Vestimentaire

Cette protection qu'affectionnaient nos grands parents, avec leurs chapeaux et leurs maillots de bain couvrant presque tout le corps, a aujourd'hui quasiment disparu des plages.

Cela paraît regrettable lorsqu'on sait que cette protection est efficace à la fois sur les UVB, les UVA et les radiations visibles.

Toutefois plusieurs facteurs influencent la transmission des UV à travers les textiles:

- L'humidité ; un vêtement mouillé arrête moins bien les UV qu'un vêtement sec.
- La couleur; le foncé assure une meilleure protection contre les UV et le visible tandis qu'une couleur claire protège des IR.
- La matière et la densité du tissage.

Tableau: coefficients de protection de différents tissus.

Tissu	Coefficient de protection
Collants 10 deniers	1.5
Collants 40 deniers	3
Chemise en coton blanc simple	7
Chemise en coton blanc double épaisseur	19
Velours foncé	50
Denim foncé	1700

(Coefficient de protection=coefficient par lequel le photoprotecteur multiplie le temps d'autoprotection naturelle)

Depuis quelques années sont apparus des vêtements en tissus dits "transbronzants" qui filtrent les UVA avec un indice de protection équivalent à 10 et bloquent les UVB, permettant ainsi de bronzer en étant relativement protégés (52).

I-2-1-2-Photoprotecteurs externes =produits "antisolaires"

-Ecrans

Ce sont des substances minérales très finement divisées, à forte capacité couvrante, assurant une photoprotection par leur haut pouvoir de réflexion du rayonnement solaire à la surface de la peau.

Les écrans sont non sélectifs, imperméables aux rayons sans discernement de longueur d'onde .

Leur inconvénient majeur étant la blancheur opaque, on les utilise sous les formes les plus fines possibles pour les rendre acceptables sur le plan cosmétologique (25); malheureusement les procédés de microdispersion tendent parfois à rendre ces écrans sélectifs.

Les principaux écrans rencontrés sont *l'oxyde de zinc* et *le dioxyde de titane* qui, pour une concentration de 20%, réfléchit plus de 90% de la lumière visible et UV. Leurs propriétés antisolaires sont dues à un grand indice de réfraction leur conférant un excellent pouvoir de dispersion de la lumière.

On trouve également parmi les écrans la *calamine*, le *kaolin*, le *talc*, le *mica*, *l'oxyde de Fer*.

-Filtres

Ce sont des molécules organiques, d'origine synthétique pour la plupart, dont l'action photoprotectrice vient de leur capacité à absorber les photons du rayonnement en fonction de leur longueur d'onde (35); l'énergie de la radiation ainsi absorbée n'atteint donc pas les tissus sous-jacents.

Ces filtres ont une structure telle que l'énergie requise pour les transitions électroniques correspond exactement à l'énergie d'un photon provenant d'une radiation UV.

Un filtre solaire n'est considéré comme efficace que dans la mesure où il libère l'énergie absorbée lentement ou s'il reste stable à l'état excité.

Ces molécules ont une structure riche en double liaisons conjuguées, déterminant la bande plus ou moins large d'absorption du spectre UV ; d'où la notion de sélectivité des filtres.

I-2-2-Photoprotection interne

En parallèle aux photoprotecteurs externes, il existe d'autres méthodes permettant de renforcer les défenses anti-UV de la peau. De nombreuses données concernant ce sujet sont du domaine de la recherche ou restent encore très expérimentales.

La peau est très sensible aux radicaux libres, qui jouent un rôle majeur dans le vieillissement de la peau et le développement des cancers cutanés ; elle possède un système de défense antioxydant très élaboré pour lutter contre le stress oxydatif induit par les UV.

Cependant, l'exposition excessive aux UV peut submerger la capacité antioxydante cutanée, entraînant des dommages pouvant aller jusqu'au vieillissement cutané prématuré, à l'immunosuppression et même aux cancers cutanés.

Par conséquent, une stratégie intéressante pour la photoprotection serait l'appui du système antioxydant endogène.

Cela peut être réalisé par l'optimisation des fonctions de différentes enzymes antioxydantes

telles que la *glutathion peroxydase*, la *catalase*, la *superoxyde dimutase* ; on parlera alors de “photoprotection active” (36).

La supplémentation en antioxydants endogènes ou exogènes tels que le *glutathion*, l'*α tocoférol*, l'*ascorbate*, le *β carotène* ou les flavonoïdes, dont la fonction est de piéger les radicaux libres, s'est également avérée efficace: on parlera de photoprotection passive.

Il faut noter que, malgré l'efficacité des traitements à composante unique dans un large panel de dommages photoinduits, l'équilibre entre les différents antioxydants de la peau est très important. De nombreuses études ont conclu à la possibilité d'effets délétères de l'excès de certains composés; les résultats les plus prometteurs en matière de photoprotection ont été obtenus en combinant différents composés, par synergie de leurs actions (36).

- CHAPITRE II -

LES PROMESSES DE LA PHOTOPROTECTION SYSTÉMIQUE

Dans la peau, la plus importante source d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) est constituée par les radiations UV. Les UV induisent des ERO directement ou à travers des réactions endogènes de photosensibilisation; cela aboutit à la formation de l'oxygène singulet ou de l'anion superoxyde, convertis secondairement en peroxyde d'hydrogène ou autres radicaux hydroxyles. Or il semblerait que les radicaux libres soient une importante cause de cancer et d'immunosuppression au niveau de la peau, ainsi que de vieillissement cutané prématuré. Bien que la peau possède une batterie de défense étendue contre ces agresseurs, sa capacité n'est pas illimitée devant une exposition excessive aux UV. C'est pour cela que de nombreuses études portent sur les moyens d'apporter en supplément ou de stimuler certains de ces systèmes antioxydants endogènes ; l'apport d'autres antioxydants, notamment issus de plantes, est également une perspective (55). On différencie les antioxydants enzymatiques et les systèmes non enzymatiques.

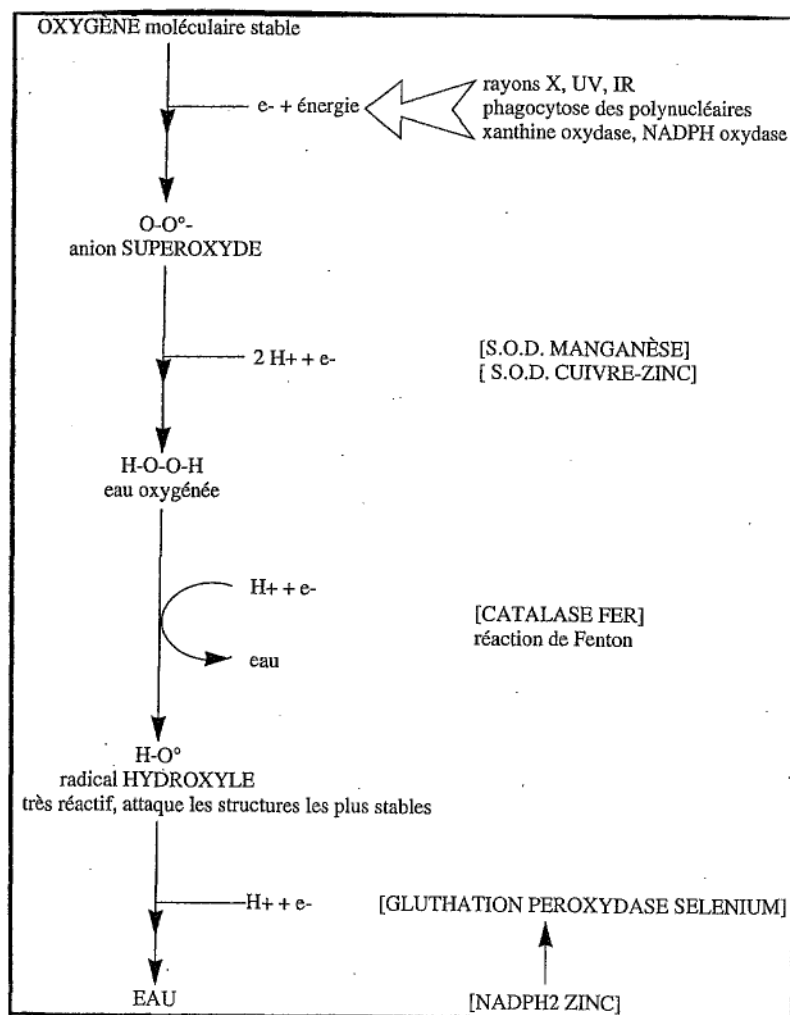


Figure n°8:
Formation et inactivation des radicaux libres.
(18)

II-1-ENZYMES

II-1-1-Glutathion peroxidase (GSH-Px)

La GSH-Px est active contre l'H₂O₂ et les peroxydes lipidiques, en catalysant les réactions du glutathion avec ces composés; elle est considérée comme l'enzyme antioxydante la plus importante du mécanisme de défense cutané. En effet, une légère augmentation de son activité est capable de compenser l'absence totale de catalase dans les fibroblastes.

L'activité de la GSH-Px est dépendante de la présence de sélénium (Se) dans chacune de ses sous-unités et d'un large approvisionnement en glutathion (son unique donneur d'hydrogène) (55). La carence en sélénium s'est avérée la cause d'une baisse de son activité, entraînant une augmentation de la carcinogénèse cutanée induite par les UVB chez la souris et de la lipodopéroxydation dans les cultures de fibroblastes.

De nombreux auteurs ont démontré un effet photoprotecteur de la supplémentation en Se; chez la souris hairless, il a été montré que l'apport de Se dans l'eau de boisson protège vis à vis des effets aigus (érythème), subaigus (pigmentation) et chroniques (induction de carcinomes) liés à l'irradiation UV (36).

II-1-2-Catalase (CAT)

Comparée à la GSH-Px, cette autre enzyme "épurant" l'H₂O₂ dans la peau, semble jouer un rôle antioxydant moins important. Son activité au niveau cutané est fortement réduite après exposition aux UVA et B, probablement à cause de dommages oxydatifs irréversibles. Cependant, elle réduit les dommages créés aux autres enzymes antioxydantes (GSH-Px et SOD) et peut maintenir leur activité durant une exposition chronique.

Il a été montré que l'apport exogène de CAT prévenait la formation de sunburn cells dans des cultures de fragments de peau de souris après exposition aux UVB. Une autre stratégie pour augmenter la CAT cellulaire serait d'utiliser des substances telles que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, induisant la prolifération des péroxysomes, dans lesquels elle se situe principalement (55).

II-1-3-Superoxyde dismutase (SOD).

Cette enzyme catalyse la réduction de l'anion superoxyde en H₂O₂ moins réactif. Elle est présente dans la peau sous différentes formes: Cu/Zn-SOD et Mn-SOD (59).

Il semble que son activité diminue après exposition aux UV, probablement à cause de dommages

oxydatifs.

Un traitement par de la SOD exogène pourrait réduire la perte d'activité et prévenir la formation des sunburn cells dans les extraits de peau.

L'étude de la protection de fibroblastes humains en culture ,vis à vis de l'agression UVA, par un traitement au manganèse (présent dans le site actif de la Mn-SOD), a montré une augmentation de cette protection , non accompagnée d'un regain d'activité de la Mn-SOD. Il semblerait que l'effet protecteur soit dû au manganèse lui-même.

Le même constat a été fait pour le zinc, qui réduirait notamment la peroxydation lipidique sans augmentation d'activité de la Cu/Zn-SOD.

Il faut noter que le produit de l'action de la SOD , H_2O_2 , demeurant toxique, une quelconque augmentation de l'activité de cette enzyme devrait idéalement s'accompagner d'une augmentation de la CAT ou de la GSH-Px. En effet, il a été prouvé que si l'activité de la SOD dépassait celle des "éboueurs" (scavengers) de l' H_2O_2 , la toxicité augmentait par accumulation d' H_2O_2 (55) .

II-2-SYSTÈMES NON ENZYMATIQUES.

II-2-1-Glutathion (GSH)

Ce tripeptide endogène joue un rôle pivot dans le système de défense cellulaire contre les dommages oxydatifs. En effet, il est actif à différents niveaux:

- comme bloqueur des radicaux par donation d'un atome d'hydrogène,formant au final une espèce beaucoup moins réactive (GSSG); il semblerait que ce soit le principal effet protecteur aux longueurs d'onde UVB,
- comme unique donneur d'hydrogène dans l'épuration de H_2O_2 par la GSH-Px, (aux longueurs d'onde UVA),
- comme donneur d'hydrogène pour la régénération de divers autres antioxydants endogènes tels que l'ascorbate, (55)

Ainsi, GSH peut potentialiser l'effet protecteur d'un grand nombre de mécanismes endogènes actifs contre différents intermédiaires réactifs.

La disponibilité d'une quantité suffisante de GSH est absolument essentielle pour la photoprotection cutanée ; pour augmenter son taux cellulaire, le plus simple serait d'apporter une source de cystéine.

Ainsi, des dérivés de la cystéine, pénétrant mieux qu'elle dans la peau et les membranes cellulaires sont souvent utilisés pour augmenter la synthèse de glutathion, qui s'avère être le plus important facteur de photoprotection des dérivés de la cystéine(54); les meilleurs résultats sont

obtenus avec des dérivés du GSH: une bonne disponibilité du GSH diminue la sensibilité aux UV dans les cultures cellulaires et les souris traitées apparaissent protégées contre la carcinogénèse (55).

II-2-2-Vitamine E (α tocophérol)

Cet antioxydant endogène lipophile protège contre les dommages oxydatifs membranaires par épuration des ERO, des radicaux libres et des peroxydes lipidiques.

L'exposition UV fait chuter son taux et il a été testé avec succès comme photoprotecteur par de nombreux chercheurs. Il est efficace contre:

- l'immunosuppression induite par les UV,
- la cancérogénèse,
- la peroxydation lipidique, les intermédiaires réactifs,
- les dommages cutanés chroniques et les tumeurs,
- l'érythème,
- la formation de sunburn cells,
- la déplétion épidermique des cellules de Langerhans,
- les dommages oxydatifs de l'ADN et la génotoxicité.

La plupart des effets in vivo mentionnés sont également observés après application topique qui est généralement plus efficace que le traitement systémique.

En revanche, quelques autres études ont conclu que l' α tocophérol n'était pas efficace sur l'œdème, l'immunosuppression à des doses UVB importantes et sur la réduction de l'érythème photoinduit. Dans ce dernier cas, on constate un effet protecteur sur l'érythème pour de faibles doses d' α tocophérol, mais celui-ci décroît à des doses supérieures.

La meilleure façon d'apporter de l' α tocophérol serait d'utiliser certaines de ses prodrogues telles que l'acétate d' α tocophérol ; lentement métabolisée dans la peau, elle permettrait d'obtenir des taux juste suffisants pour observer les effets photoprotecteurs.

Enfin, l'effet protecteur de la vitamine E est accru par la régénération des radicaux tocophéryl par l'ascorbate, le glutathion et le β carotène. En conséquence, l'utilisation combinée de l' α tocophérol et de l'ascorbate ou des caroténoïdes apparaît beaucoup plus efficace que celle du tocophérol seul (53).

II-2-3-La vitamine C (Acide ascorbique)

Cette vitamine, apportée par une alimentation riche en fruits et légumes, est importante pour la fabrication du collagène au cours du processus de cicatrisation; elle est nécessaire au maintien d'une bonne immunité, en stimulant la production d'anticorps et en augmentant la prolifération des lymphocytes (43).

De nombreuses études ont montré que l'ascorbate se comportait également comme un bon photoprotecteur; in vivo, un traitement systémique avec de l'ascorbate s'est avéré prévenir la génotoxicité induite par les UV, la peroxydation lipidique, l'inflammation, les lésions cutanées et les tumeurs sur la souris.

D'autres recherches ont abouti à des résultats moins positifs: elle ne serait pas active contre les dommages engendrés par les UVA chez la souris et ne réduirait pas les dommages induits par les UVB sur de nombreuses lignées cellulaires.

Son mécanisme d'action est double: il bloque directement ou réagit avec les espèces réactives de l'oxygène et il soutient l'action de l' α tocophérol en le régénérant.

Présent dans la peau en quantité supérieure à l' α tocophérol, il agit comme un large réservoir d'antioxydant, mais à forte concentration, il peut se comporter comme un pro-oxydant: il convient donc d'être vigilants en cas d'administration à fortes doses.

Quoi qu'il en soit, son activité pro-oxydante dépend de la disponibilité d'ions métalliques à l'état libre, dont le taux dans les cellules est généralement bas.

Par conséquent, son activité antioxydante domine et le traitement par l'ascorbate est bien toléré, même à des doses importantes (55).

II-2-4-Les caroténoïdes

Plus de 600 caroténoïdes différents ont jusqu'ici été identifiés dans la nature. Une cinquantaine d'entre eux est consommée de façon relativement fréquente dans l'alimentation humaine et les 3 principaux (β carotène, lutéine et lycopène) constituent 80% des apports.

Certaines études ont révélé que, chez des personnes en bonne santé, une supplémentation orale en caroténoïdes naturels s'accompagnait d'une diminution de la sensibilité de la peau aux rayons UV.

Selon leur structure chimique propre, les caroténoïdes ont une efficacité plus ou moins grande sur tel ou tel radical:

-La *lutéine* a, dans sa structure, des groupements OH supplémentaires par rapport au *β carotène*, lui permettant d'interrompre une réaction en chaîne d'oxydation lipidique.

-la *canthaxanthine* (présente dans Phenoro®) et l'*asaxanthine* sont plus efficaces que le β carotène pour neutraliser les radicaux libres (53).

Parmi eux, le β carotène, est utilisé avec succès depuis de nombreuses années dans le traitement de certaines maladies cutanées dues au soleil : photosensibilisations liées aux différentes formes de porphyries, urticaire solaire idiopathique, poussées estivales de lupus érythémateux., certaines photosensibilisations médicamenteuses...(65) .

Ce précurseur de la vitamine A joue un rôle essentiel en s'opposant à la formation de l'oxygène singulet.

Chez la souris, la supplémentation en β carotène protège contre la survenue des cancers cutanés induits par les UV , mais des études récentes sur l'homme n'ont pas révélé d'effet préventif sur les cancers d'une telle supplémentation (pas d'effets sur le développement des carcinomes cutanés ni sur l'incidence du mélanome)(55).

Le β carotène a fait l'objet d'un nombre considérable d'études mais à l'heure actuelle, les conclusions sont contradictoires et décevantes en ce qui concerne la prévention du coup de soleil et de la photo-immunosuppression(α).

Pour prévenir la dégénérescence maculaire, deux caroténoïdes en particulier intéressent les chercheurs: la *lutéine* et la *zéaxanthine*. En effet, ils filtrent la lumière bleue, agissant à la manière de verres de lunettes jaunes; ce sont également des antioxydants que l'on trouve dans la rétine associés à leurs sous-produits d'oxydation.

En comparant l'alimentation de patients atteints de dégénérescence maculaire à celle des personnes dont la rétine était intacte, des chercheurs ont récemment établi que le risque d'apparition de la maladie est inversement proportionnel à la consommation de caroténoïdes. Dans cette étude la protection semble venir du β carotène mais surtout du couple *lutéine-zéaxanthine*.

D'autres expériences ont montré qu'en ajoutant 60 g d'épinards à la ration quotidienne de sujets pendant plusieurs semaines on assistait à une augmentation significative des taux de pigments dans la région maculaire. Si ces résultats sont extrapolables, près de 80% de la population peut espérer améliorer fortement et durablement la protection naturelle de sa rétine (53).

II-2-5-Vitamine B2 (Riboflavine)

Cette vitamine s'avère également être un antioxydant à part entière, nécessaire au fonctionnement de la glutathion réductase qui régénère le glutathion dont la concentration dans l'oeil est particulièrement élevée.

Les carences en vitamine B2 peuvent affecter toutes les muqueuses, y compris celle de l'oeil. Une étude épidémiologique, publiée en 1992, a montré que le risque de cataracte augmentait avec des apports en vitamine B2 faibles et des études cliniques ont apporté la preuve qu'un

supplément de vitamine B2 améliore la protection des personnes de plus de 65 ans.

Il existe donc un bénéfice certain à apporter suffisamment de riboflavine pour saturer l'activité de la glutathion réductase de l'oeil; au delà d'une dose optimale qui reste encore à déterminer, le bénéfice est plus douteux, car une fois oxydée sous l'effet de la lumière, la vitamine B2 en excès pourrait devenir toxique (53).

II-2-6-Le sélénium (Se).

Cet oligoélément apparaît particulièrement intéressant pour protéger la peau du vieillissement précoce.

Il est indispensable à la croissance des fibroblastes et à l'activité de la GSH-Px, jouant un rôle protecteur majeur contre les radicaux libres générés par les UV.

Plusieurs études ont évalué les effets du sélénium dans la protection de la peau contre les UV. Le sélénium ajouté à une culture de fibroblastes humains exposés à une source d'UVA entraîne une augmentation de 35 % de la GSH-Px après irradiation, ainsi qu'une augmentation de la survie des cellules irradiées (37). Son activité protectrice semble liée à celle de la GSH-Px.

Dès lors, le sélénium aide-t-il à prévenir l'apparition des cancers et notamment celui de la peau?

Des observations épidémiologiques aux USA on révélé que c'est dans le Dakota du sud, là où l'on trouve la concentration en Se la plus forte du sol américain, que la mortalité par cancer est la plus faible du pays.

D'autres études, conduites par la suite dans une vingtaine de pays, ont montré le plus souvent que les régions dont le sol est pauvre en Se ou dont l'alimentation est pauvre en Se, sont aussi ceux où la fréquence de certains cancers est la plus élevée (leucémie, côlon, rectum, pancréas, sein, ovaire, prostate, vessie, poumon, peau).

Cependant les suppléments de sélénium ne semblent pas capables de prévenir l'apparition d'un cancer de la peau déjà traité: si le Se est protecteur, il exerce probablement son effet à un stade plus précoce de la maladie.

De plus, il semble important de maintenir son taux de Se à un niveau favorisant la pleine activité de la GSH-Px, et à ce titre, la dose moyenne de 100µg/j que l'on trouve dans les compléments vitaminiques, paraît parfaitement adaptée(53).

II-2-7-Le zinc (Zn)

Cet oligoélément intervient dans la régulation génétique de la synthèse des protéines en liaison avec l'ADN; cette particularité explique pourquoi la croissance de toutes les cellules dépend

largement de sa biodisponibilité: lorsque le Zn manque, la synthèse des protéines est perturbée, la croissance ralentie, la reproduction compromise.

Le zinc a aussi une grande importance pour la santé de la peau: il est impliqué dans les processus de cicatrisation et de réparation, il est nécessaire à des réactions enzymatiques dont dépend la sécrétion de sébum ; enfin c'est un antioxydant qui participe activement à la lutte contre les radicaux libres, car c'est un composant de la SOD. Cependant, des études ont montré que le zinc, ajouté à des cultures de fibroblastes soumises aux UVA, leur conférait une protection contre la peroxydation lipidique, alors que l'activité de la SOD diminuait quand même après irradiation.

A l'heure actuelle, les propriétés antioxydantes du Zinc semblent être indépendantes de l'activité de la SOD (37).

II-2-8-Le thé vert.

Des chercheurs du New-Jersey ont soit donné per os à des souris, soit appliqué sur leur peau, des extraits de cette plante avant de les soumettre à un traitement favorisant l'apparition de cancers cutanés: le thé vert a permis de réduire de 94 % l'incidence des tumeurs de la peau. Le simple fait de boire du thé vert , en commençant deux semaines avant l'exposition aux UV, procurait dans cette expérience une protection significative contre les coups de soleil et les tumeurs.

Riche en substances antioxydantes et anti-inflammatoires (épicatéchines), le thé vert peut renforcer les défenses naturelles contre les UV d'autant que ses bénéfices s'étendent à la prévention d'autres maladies comme l'athérosclérose (53).

Une alimentation équilibrée apporter en quantité suffisante la plupart de ces antioxydants non enzymatiques, que l'on peut rencontrer également dans de nombreux compléments alimentaires destinés à préparer la peau au soleil. Un tableau informatif d'hygiène alimentaire peut être proposé.

Bien que les molécules utilisables en photoprotection interne aient montré de nombreux avantages (sur les modèles animaux notamment) , l'évaluation de leur réel bénéfice sur l'homme est encore un sujet de recherche; de plus, elles ne dispensent pas d'une photoprotection topique.

Tableau pratique des antioxydants non enzymatiques présents dans l'alimentation (53).

	Apports journaliers recommandés	Principales sources	Risques de déficit	Suppléments conseillés pour aller au soleil
Caroténoïdes	Enfants: >3 mg/j Adultes: > 6 mg/j en β carotène	Légumes (carottes, épinards, patate douce, potiron...) Fruits (abricot +++)	Alcool, tabac, pollution Grossesse, allaitement Age > 65 ans Allergies, eczéma Diabète, cancer, SIDA	Enfants: 3 à 6 mg/j Adultes: 10 à 40
Vitamine C	Enfants: 35 à 60 mg/j Adultes: 60 à 100	Légumes verts (persil: 170 mg/100g) Fruits (kiwi: 100 mg/ 100g; orange: 55 mg/ 100g)	Enfance, âge > 60 ans Tabac, pollution Pilule, grossesse, allaitement Diabète, cancer, SIDA	Enfants: 50 à 100 mg/j Adultes: 100 à 500
Vitamine E	Enfants: 7 à 15 UI/j Adultes: 18	Fruits secs, céréales (germe de blé: 225 UI/100g)	Petite enfance, âge > 60 ans Alcool, tabac, pollution Pilule Diabète, maladies cardiovasculaires	Enfants: 10 à 40 mg/j Adultes: 50 à 200
Sélénium	Enfants: 20 à 40 μ g/j Adultes: 55 à 60	Céréales (germe de blé: 225 μ g/100g)	Age > 60 ans Alcool, tabac, pollution Maladies inflammatoires, du foie Amalgames dentaires	Enfants: 10 à 50 μ g/j Adultes: 50 à 100
Zinc	Enfants: 10 à 12 mg/j Adultes: 12 à 19	Huîtres (70 mg/ 100g), Boeuf, lentilles, porc, poulet.	Végétarisme Alcool, tabac Grossesse, allaitement Diabète, ulcères	Enfants: 5 mg/j Adultes: 10 à 30

-CHAPITRE III-
MOLÉCULES LES PLUS FRÉQUEMMENT RENCONTRÉES EN MATIÈRE DE PHOTOPROTECTION
EXTERNE

III-1-FILTRES CHIMIQUES

Un bon photoprotecteur externe doit correspondre aux critères suivants:

- être efficace contre l'érythème et contre les effets chroniques du soleil: il doit donc arrêter les UVB mais aussi les UVA et les infra rouges ;
- être stable et surtout photostable ;
- être non toxique et non allergisant ;
- maintenir une protection prolongée (substantivité) et être résistant à l'eau et à l'hyperhidration (rémanence);
- être cosmétiquement acceptable.

Au fil des années la recherche a réussi à mettre au point des filtres s'approchant de plus en plus de cet idéal.(2)

III-1-1-Filtres à courte bande

Ils absorbent de façon sélective les UVB mais sont perméables aux UVA et à la lumière visible.

✧ Les benzimidazoles

Le plus utilisé est l' Eusolex 232® (acide 2-phényl benzimidazol 5-sulfonique); c'est un des rares filtres hydrosolubles efficaces dans l' UVB entre 280 et 320 nm (35).

✧ Les dérivés du benzylidène camphre

Ce sont des filtres liposolubles stables aux UV (ils subissent une photoisomérisation réversible), bien tolérés ,dont le pouvoir d'absorption s'étend de 280 à 320 nm avec un pic à 290 nm.

Ils permettent d'obtenir un coefficient de protection moyen (8 à 10).

Le plus employé en Europe est l'Eusolex 6300 ® (3-4 méthyl benzylidène-1 camphre) ne présentant aucun risque d'effet secondaire.

✧ Les cinnamates.

Les esters de l'acide cinnamique sont d'excellents agents filtrants, très utilisés en Europe en association avec d'autres filtres.

Leur maximum d'absorption se situe entre 290 et 310 nm.

Liposolubles, inodores, non salissants et bien tolérés par l'épiderme, ils ont cependant une stabilité photochimique médiocre.

Le plus courant est l'octyl p-méthoxy-cinnamate ou *Parsol MCX*® (qui serait potentiellement mutagène dans des conditions expérimentales); on peut également rencontrer le Givtan® (2-éthoxy-éthyl-p-méthoxy-cinnamate)⁽⁵⁰⁾.

✧ L'acide para-amino-benzoïque (PABA) et ses dérivés

Le PABA fait partie des agents filtrants les plus anciennement connus. Il est considéré comme un produit de référence pour son efficacité vis-à-vis des UVB.

Il arrête 80% des UVB (en solution alcoolique à 5%) mais aussi les UVA jusqu'à 360 nm.

Son efficacité est liée à sa pénétration et à sa capacité de liaison avec les protéines de la couche cornée dans laquelle il diffuse. Cette propriété le rend résistant à la sudation.

Cependant il présente de nombreux inconvénients qui limitent son utilisation:

- sa pénétration épidermique peut lui conférer des effets sensibilisants (eczéma de contact) voire photosensibilisants. De plus il existe une sensibilisation croisée, de par la fonction amine en para, avec les anesthésiques de synthèse, les sulfamides, les antihistaminiques, la chlorpromazine et ses dérivés.
- il est mal toléré en solution alcoolique (sensations de tiraillement, d'irritation cutanée)
- il tache les textiles (coloration jaunâtre)

Les esters de PABA, légèrement moins efficaces, absorbent préférentiellement les UVB. Ils sont liposolubles, plus résistants à l'eau et tachent beaucoup moins.

Ces principaux esters sont:

- l'Escalol 106® (para-aminobenzoate de glycérol)
- le Padimate A® (amyl para-diméthylaminobenzoate)
- le Padimate O® (2-éthyl hexyl para-diméthylaminobenzoate)⁽²³⁾

✧ les Anthranilates dérivés de l'acide ortho-amino-benzoïque .

Le méthyl-anthranilate est le plus connu; considéré comme un absorbant très faible et compte tenu de son spectre limité (entre 300 et 360nm), il ne peut être jugé entièrement efficace ni contre les UVB ni contre les UVA :il est donc exceptionnellement utilisé en France.

Notons que cet acide et ses esters sont rarement allergisants et qu'il existe peu d'allergies croisées avec les dérivés aryles en para.

✧ Les salicylates

Premiers filtres utilisés par les parachutistes de l'armée en 1925, ils ont une activité médiocre vis-à-vis des UVB et perdent leurs propriétés au contact de l'air et de la lumière.

Parfois responsables d'eczéma de contact, ils sont en général peu utilisés de nos jours, excepté peut être l'homomenthylsalicylate (Filtrisol A®).

III-1-2-Filtres à large bande

Ils absorbent également les UVB (de l'ordre de 70%) mais présentent en plus une absorption plus ou moins prononcée pour les UVA (environ 50%) jusqu'à 400 nm.

Leur incorporation dans les produits solaires permet de diminuer, voire même supprimer la quantité d'écrans opaques, tout en prévenant des photodermatoses et de la photocarcinogénèse. Du fait de leur transparence ils rendent ces produits haute protection agréables sur le plan cosmétique.

✧ Les dérivés des benzophénones.

En 1975, la benzophénone a été le premier filtre associant une protection contre les différents types d'UV.

Le spectre d'absorption des dérivés est étendu des UVB, dans leur presque totalité, aux UVA jusqu'à 340 nm.

Ces molécules ont l'avantage d'être photochimiquement très stables ; elles ne pénètrent pas dans la couche cornée et sont donc bien tolérées par la peau, mais sont éliminées par la sueur et le bain.

Elles sont utilisées seules ou en association avec des filtres UVB dans les produits à haut pouvoir protecteur.

Les plus fréquentes sont:

-l'oxybenzone ou 2-OH-4-méthoxy-benzophénone (UVINUL M40®)

-la sulisobenzone ou Acide 2-OH-4-méthoxy-benzophénone hydrosoluble (UVINUL MS40®)

-la dioxybenzone ou 2,2' diOH-4-méthoxy-benzophénone.

✧ Les dérivés du dibenzoylméthane.

Le dibenzoylméthane est le premier filtre chimique absorbant uniquement les UVA.

Ces molécules se sont révélées excellentes vis-à-vis des UVA longs puisque leur absorption maximale se situe vers 360 nm. Malheureusement ils sont instables à la lumière et médiocres envers les UVB.

Il existe 2 principaux filtres liposolubles:

- *Eusolex 8020* (4- isopropyl dibenzoylméthane).
- *Parsol 1789* (4-tertiobutyl-4'méthoxydibenzoylméthane) (50) .

✧ Les naphtoquinones

Ce sont de bons photoprotecteurs, en particulier la Lawsone ®(2 hydroxy 1,4 naphtoquinone) possédant un large spectre dans l'UV. Elles sont peu allergisantes.

✧ Autres dérivés du benzylidène camphre

Mexoryl SX ®

Utilisée pour la première fois en 1994, cette molécule dérivée de l'acide benzylidène camphosulfonique (23) possède un spectre élargi aux UVA. Son maximum d'absorption se situe à 345 nm, c'est à dire proche de la limite entre les UVA courts et les UVA longs.

Elle absorbe de façon non négligeable les UVB, ce qui en fait un potentialisateur des photoprotecteurs UVB.

Elle présente une très bonne tolérance cutanée (aucun phénomène de sensibilisation mis en évidence).

Sa photostabilité est très satisfaisante (conserve 80% d'efficacité après 12 heures d'exposition); Elle possède enfin une très bonne substantivité et une bonne résistance à la sudation (coefficient de protection équivalent à celui de départ après 30 minutes d'effort physique forçant la sudation)(2).

Le Mexoryl XL ®, breveté par l'Oréal comme le Mexoryl SX® offre, en plus de celui-ci, une meilleure protection UVB .

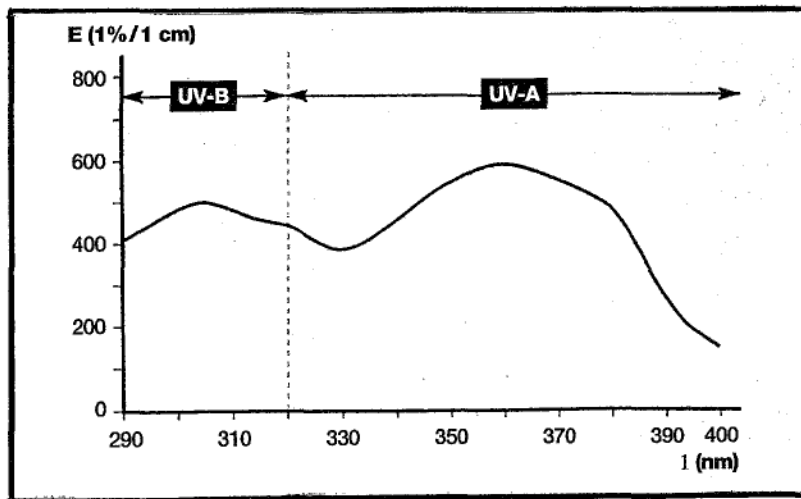
III-1-3-La troisième génération: Tinisorb M® de CIBA.

Sur la liste positive des filtres solaires de la directive européenne depuis le début de l'année 2000, il est apparu dans les nouvelles lignes solaires de Avène® et de Roc®. Ce filtre absorbe les

radiations UV comme un filtre chimique classique et réfléchit la lumière comme un pigment. Il présente des propriétés intéressantes:

- son spectre d'absorption va de 290 à 400 nm (dans les UVB jusqu'aux UVA longs)
- il renforce l'action de TiO₂ et ZnO ou de l'octylméthoxycinnamate (OMC).
- il est très photostable,
- il photostabilise les filtres auxquels il est associé (OMC par exemple),
- il est facile à formuler: se présentant sous forme d'émulsion, il s'incorpore aussi bien en phase aqueuse qu'en phase grasse.
- ses particules ne pénétrant pas dans la peau assurent une meilleure tolérance et une meilleure protection.(6)

Figure n°9: Spectre d'absorption du Tinisorb M® (6)



III-2- ECRANS

Les écrans physiques, **dioxyde de titane (TiO₂)** et **oxyde de zinc (ZnO)** permettent au formulateur de développer un produit à haut indice de protection, à large spectre, avec un bon rapport coût/efficacité. TiO₂ micronisé atténue efficacement les UVB et prévient aussi contre les UVA.

ZnO est moins efficace contre les UVB: il doit donc être utilisé en quantité plus importante que TiO₂ pour un indice de protection donné. La force de l'oxyde de zinc réside dans sa propriété à atténuer la lumière UVA, il est donc complémentaire du dioxyde de titane.

Leur texture les rendait autrefois visibles, salissants occlusifs. Le formulateur peut aujourd'hui utiliser quelques astuces pour augmenter l'efficacité de ces écrans et aboutir à un photoprotecteur à la fois efficace et agréable comme l'optimisation de la taille des particules et de leur distribution.

On notera dans les avancées récentes en matière d'écrans:

- Z-COTE® de BASF, un oxyde de Zinc transparent.
- Tioveil ®CM est une nouvelle dispersion de TiO₂ dans un fluide silicone (cyclométhicone) destiné aux formulations sans huile. C'est un gel ne nécessitant qu'une légère agitation pour le transformer en liquide, transparent et résistant à l'eau (24).
- Dans l'Univul®TiO₂, les particules de TiO₂ au diamètre moyen de 100 nm ne blanchissent pas la peau; de plus le pigment est enrobé, ce qui facilite son incorporation dans les produits solaires et empêche la formation d'agglomérats dans la formule.
- Escalol T 100 et Z 100® sont des dispersions hautement concentrées et stables (stabilisation par un polymère filmogène) d'écrans UVA et UVB (TiO₂ et ZnO) facilitant la formulation.

III-3- PRINCIPAUX ADJUVANTS

Leur rôle sera de permettre la formulation, d'améliorer l'acceptabilité galénique des photoprotecteurs externes, de renforcer ou de compléter leur action.

II-3-1- Les émoullients, émulsifiants, additifs de rhéologie et polymères.

L'efficacité de l'indice de protection d'écrans tels le dioxyde de titane dispersé et leur transparence peuvent être influencés par des *émulsifiants*, des *émoullients* ajoutés, des *additifs de rhéologie* et des *polymères*.

L'efficacité des émulsifiants, émoullients et polymères sur le degré de dispersion du TiO₂ dans une base lipidique est évalué par des études de dilution et des analyses rhéologiques.

Il a été montré qu'une dilution excessive avec des émoullients ajoutés pouvait détruire la

dispersion et aboutir à une floculation; l'addition de certains polymères peut prévenir cela en maintenant une dispersion optimale de TiO₂.

Les principaux émoullients sont *l'Octyl stéarate*, le *P6 diaprylate*, le *décyl oléate* et le *triisocétylcitrate*.

Le but de l'émoullient adéquat est d'avoir à la fois une dispersion optimale de l'écran (avec la meilleure transparence) et l'indice de protection le plus élevé. C'est l'octyl stéarate qui remplirait le mieux ces conditions (25).

III-3-2-Les molécules filtrantes naturelles

Elles peuvent permettre à elles seules d'obtenir un coefficient de protection de 2 à 3.

Ces substances végétales sont utilisées uniquement en association avec d'autres principes actifs dans de nombreux produits solaires, en raison de leurs propriétés hydratantes, de leur viscosité et de leur adhérence à l'épiderme ; leur propriété de filtre est cependant très limitée aux doses auxquelles elles sont introduites dans le produit solaire final, c'est pour cela que l'on peut se contenter de les qualifier d'adjuvants.

Parmi ces substances, on trouve des huiles riches en acides gras poly-insaturés.

Les huiles d'arachide, de coco, de coton, d'oeillette, d'olive, de sésame ont un taux d'absorption moyen d'UV de 25 %.

On trouve également les huiles de bourrache, de pépins de kiwis, d'onagre, de souci...

Les huiles d'amande douce, d'avocat, de germe de blé, de ricin et les huiles minérales sont dépourvues d'activité filtrante.

Les extraits aux propriétés colorantes peuvent diminuer la pénétration du rayonnement solaire; c'est le cas des extraits d'aloès, de café vert, de camomille, de feuilles de noyer, de rocou (43).

III-3-3-Antioxydants.

*** La Vitamine C.**

L'application topique de vitamine C a fait preuve de son efficacité dans de nombreuses expériences:

- sur la souris, une solution à 10 % de vit C bloque les effets délétères du rayonnement sur l'immunité de la peau

-un supplément en solution sur la peau de cochon (proche de la notre!), avant de la soumettre à une exposition UV, a montré que les animaux traités ont connu moins d'atteintes cellulaires et de rougeurs que les témoins.

De très nombreuses crèmes de soins quotidiens contiennent aujourd'hui de la vitamine C mais

les produits solaires sont encore peu nombreux à en renfermer; pourtant, la vitamine C ajoutée à un écran solaire, augmente nettement la protection apportée par l'écran en présence d'UVB et confère une protection significative contre les UVA, surtout dans le cadre d'une association vitamine C- vitamine E (53).

*** La Vitamine E.**

La plupart des effets de la vitamine E per os (efficace contre l'immunosuppression induite par les UV, la peroxydation lipidique, l'érythème, la formation de cellules dyskératosiques, la cancérogénèse cutanée...) sont également observés après application topique, qui s'avère être généralement plus efficace que le traitement systémique (55).

En effet, il a été démontré qu'appliqué en topique, elle prévenait l'induction des tumeurs cutanées sur des souris irradiées aux UVB et inhibait la formation des dimères de thymine (40). Cependant, l'effet protecteur de petites doses d' α tocophérol semble diminuer à des doses plus importantes; de fortes doses d' α tocophérol peuvent même s'avérer dangereuses à cause de sa photostabilité (formation de radicaux tocophéroxyl induisant peroxydation lipidique et déplétion des autres systèmes antioxydants).

Ces problèmes peuvent être évités par l'utilisation de dérivés plus photostables (55), notamment l'acétate d' α tocophérol (le plus communément employé dans les produits du commerce), qui sont cependant 5 à 10 fois moins protecteurs que l' α tocophérol lui-même (40).

*** Le Sélénium.**

Présent notamment dans les solaires contenant de l'eau riche en sélénium, il a démontré en topique une action sur l'intensité des brûlures, qui s'en trouve sensiblement diminuée après exposition au soleil (53).

*** Extraits de thé vert**

Outre ses bienfaits en tant que boisson, on le retrouve aujourd'hui dans certaines crèmes solaires. En effet, des expériences ont montré qu'en application topique, il permettait de réduire significativement l'incidence des tumeurs cutanées (43).

III-3-4-Activateurs de bronzage.

*** Dérivés de la bergamote.**

Les conclusions sont contradictoires concernant l'utilisation des psoralènes dans les produits solaires. S'il est vrai que les psoralènes combinés aux UV favorisent la voie métabolique des eumélanines aux propriétés photoprotectrices et l'augmentation d'activité de la tyrosinase (42), les études menées sur des produits bronzants du commerce contenant de l'huile de bergamote et des écrans, ont révélé un effet photosensibilisant pour des personnes de phototype I exposées à de fortes doses d'UVA.(49). De plus, lors d'une irradiation UV, l'association filtre solaire+ bergaptène est apparue illogique puisqu'elle occasionnerait le même bronzage et le même risque de cancer que le soleil sans produit (35).

*** Tyrosilane et tyrol**

Ce sont deux acides aminés naturels qui en stimulant la synthèse de mélanine activent le bronzage (23).

*** Les phytomélanines**

Ces molécules de substitution agiraient par mimétisme cutané. Protégées au sein de cornéosphères, dont la structure reproduit à l'identique celle des cornéocytes, elles se "substitueraient" à la mélanine humaine et joueraient un rôle de bouclier.

Sur une culture de mélanocytes humains, la *phycolanine* (extraite de l'algue brune *Laminaria ochroleuca*) stimule fortement l'activité de la tyrosinase et la sécrétion de mélanine. L'évaluation d'un gel à base de Phycolanine sur des volontaires exposés aux UVA a montré qu'une application quotidienne pendant deux semaines favorisait l'intensité et l'homogénéité du bronzage (23).

III-3-5-Agents adoucissants, hydratants et nutritifs.

Parmi les agents adoucissants et hydratants, on trouve fréquemment l'alphanisobutanol, l'allantoïne, la glycérine et le sorbitol (23).

Les produits nutritifs le plus souvent rencontrés sont le lactate d'ammonium, le beurre de karité, la cire d'abeille, les huiles végétales (coprah, abricot, sésame...).

III-3-6-Actifs stimulant les défenses naturelles.

*** Soliactine Plus et Bio-KP.**

L'agression de l'élastine par le soleil déclenche la production d'élastases épurant l'élastine endommagée. Cependant, à la suite de réactions en chaîne, elles s'attaquent également à l'élastine saine. Soliactine Plus et Bio-KP bloqueraient ce phénomène.

*** β glucans®.**

Ces polysaccharides de synthèse limitent la baisse des cellules de Langerhans après une exposition solaire et participent au rétablissement de la réponse immunitaire (23) .

III-3-7-Perspectives

*** Les Curcuminoïdes.**

Des études réalisées par le Food Science Department du New Jersey ont récemment montré que le rhizome de curcuma renfermait des composés phénoliques (curcuminoïdes) ayant un potentiel protecteur sur la peau contre les dommages causés par les UV.

Ils préviennent la formation des radicaux libres et des molécules inflammatoires comme les leucotriènes ou les prostaglandines (par inhibition de la COX 2); ils sont également capables de piéger les radicaux libres déjà présents dans les systèmes biologiques.

L'addition de 0,5 à 1 μ mol de curcuminoïdes dans une culture in vitro de cellules à provoqué l'inhibition d'enzymes reliées à la propagation de cellules tumorales.

Malgré la couleur jaune intense de ces composés, susceptibles, dans des préparations à usage externe, de colorer la peau, la recherche s'intéresse à leur utilisation en topique: des études de stabilité et de compatibilité ont déjà montré qu'ils pouvaient être utilisés avec de très nombreux ingrédients cosmétiques (4) .

*** Extraits de pépin de raisin**

Les HSP (heat shock proteins) existent déjà dans toutes les cellules (leur taux diminue avec l'âge) mais leur synthèse est accélérée en cas de stress quel qu'il soit (thermique, irradiation...); elles ont plusieurs rôles: conformer les protéines nouvellement synthétisées, réparer les protéines altérées, éliminer les cellules endommagées....

Des chercheurs ont montré que l'une d'elles, HSP 32, pouvait protéger les cellules cutanées contre le stress induit par les UV.. En effet, lorsqu'on soumet des cellules dermiques à une irradiation UVA, on observe dès la première heure une certaine toxicité sous forme de radicaux libres: pour se protéger, la cellule synthétise naturellement de l' HSP 32 en quantité modérée.

Or on a découvert que certains extraits de pépin de raisin stimulent fortement la production d'HSP, en présence comme en l'absence de radiations. Elles ont donc un double avantage: la photoprévention et la photoprotection.

*** La silymarine.**

Extrait du fruit du Chardon-marie, la silymarine s'est révélé être un excellent antioxydant, qui en application locale sur la peau de souris soumise à des UV a permis de réduire considérablement le nombre et la taille des tumeurs (53).

*** L'Aloe vera.**

L'utilisation du suc extrait de cette plante grasse semble très prometteur en photoprotection externe; en effet, il a un double potentiel: d'abord cicatrisant et anti-inflammatoire; des études ont révélé que des extraits appliqués directement sur la peau de souris après exposition aux UV s'opposaient à une baisse de l'immunité. Ainsi, les chercheurs estiment que l'Aloe vera pourrait aider la peau à se rétablir d'un coup de soleil mais aussi prévenir les risques de cancer (53).

*** Les chélateurs du fer en topique.**

Le fer est un facteur de dommages cutanés, probablement par participation à la production de radicaux libres oxygénés; ainsi certains chélateurs du fer topiques tels que le *furildioxime* apparaissent photoprotecteurs et leur effet est synergique avec celui des écrans (12).

-CHAPITRE IV -

FORMES GALÉNIQUES DES PHOTOPROTEURS EXTERNES.

Les "solaires" se présentaient classiquement sous forme de préparations semi-solides tels que des gels, laits, crèmes ou pommades. Ces dénominations sont liées à leur consistance plus ou moins fluide et à leur composition. Aujourd'hui les laboratoires ont trouvé de nouvelles armes de séduction sur le plan de la formulation et du conditionnement: on trouve des "fluides hydratants non gras", "émulsions fluides hydratantes" et autres "eaux protectrices rafraîchissantes avec indice de protection".

IV-1- GELS.

Transparents, leur consistance semi-solide se liquéfie sous l'effet du massage au contact de la peau. Ils sont fabriqués à partir de produits hydrosolubles épaississants (polymères de cellulose, carbopol) et d'agents humectants (glycols); ils nécessitent l'adjonction de conservateurs.

L'évaporation de la phase aqueuse donne une sensation de rafraîchissement et ils sont adaptés aux régions pileuses (39).

IV-2-LAITS ET CRÈMES.

Ce sont des dispersions dont la viscosité va de très fluide, lorsque la quantité d'eau est importante (laits), à fluide, lorsque cette proportion s'abaisse (crème).

Il s'agit d'émulsions de deux phases non miscibles entre elles (eau dans huile ou huile dans eau); l'adjonction de tensio-actifs est nécessaire pour stabiliser l'émulsion et l'adjonction de conservateurs hydrosolubles est nécessaire pour une bonne conservation.

Une phase continue aqueuse assure une meilleure qualité cosmétique et une sensation de rafraîchissement, alors qu'une phase continue lipophile qui donne à la peau un aspect plus gras a l'avantage de mieux hydrater la couche cornée.

IV-3-POMMADES.

Ce sont des préparations de consistance relativement ferme, constituées soit uniquement de corps gras (pommades anhydres) soit de corps gras associés à des tensio-actifs et de l'eau (émulsions eau dans huile).

Dans certains cas les pommades sont relativement hydrophiles (pommades et onguents à base de PEG de haut poids moléculaire).

Les avantages par rapport aux crèmes et aux gels sont:

-qu'elles ne nécessitent pas de conservateurs.

-qu'elles sont très hydratantes par leur effet occlusif.

Elles ont l'inconvénient de ne pas pouvoir être appliquées dans les régions pileuses (exception faite des PEG) et dans les plis, du fait de la macération.

IV-4-PÂTES (dans les sticks).

Dans les pâtes , des poudres sont associées à une proportion variable de corps gras ou d'eau; elles adhèrent bien à la peau, elles sont occlusives et protectrices (39).

IV-5- HUILES ET FORMES "OIL-FREE".

Les huiles ont connu un engouement par rapport aux formes plus traditionnelles (laits, crèmes...), grâce à l'aspect satiné qu'elles donnaient à la peau et à leur facilité d'application. Aujourd'hui l'expression sans huile est de plus en plus utilisée comme revendication marketing pour les produits solaires.

Cette expression peut avoir plusieurs définitions mais la plus utilisée est certainement une phase huileuse à base de silicone sans huiles ni esters organiques.

Cela signifie que la phase huileuse de l'émulsion est entièrement composée de silicones, donnant soit une émulsion silicone/eau soit eau/silicone.

L'inconvénient de ces silicones est qu'ils ont tendance à ne pas être de bons solvants pour des filtres organiques (il faut donc les combiner avec des esters organiques ou d'autres émoullissants); par conséquent, on trouvera préférentiellement des écrans dans ces formes galéniques.

Les émulsions silicone/eau sont difficiles à formuler car il faut trouver un système tensioactif émulsifiant efficacement une phase organique composée uniquement de silicones. Heureusement les systèmes "hydrosomes" (réseaux gélifiés de cristaux liquides) se prêtent bien à cette tâche, en formant une structure lamellaire dans laquelle la plupart des phases organiques peuvent être efficacement dispersées. L'avantage est double: le système intrinsèquement hydrophobe résiste à l'eau et les lotions, légères, s'étalent facilement (24).

Si la forme galénique prime dans le choix , il semble également que la politique marketing des laboratoires mette en avant les conditionnements originaux tels que les "flacons-pistolets vaporisateurs" et des produits ludiques jouant sur l'effet beauté : "couleurs, texture, parfums".

TROISIÈME PARTIE:
LES ÉLÉMENTS DU CONSEIL À L'OFFICINE

-CHAPITRE I-

COMPOTEMENTS ET ATTENTES DES UTILISATEURS

Il n'existe pas deux peaux similaires; chacun de nous est porteur de son propre patrimoine génétique, a son propre mode de vie et réagit différemment à l'environnement, au stress et au vieillissement cutané.

Lors du conseil en matière de photoprotection, il paraît important de connaître les comportements des utilisateurs pour mieux les corriger tout en répondant à leurs attentes.

Il s'agira également d'adapter le conseil à chaque cas: connaître le type de peau (grasse, sèche, normale, sensible, réactive...), son phototype déterminant sa capacité à bronzer et détecter les contacts éventuels avec des substances photosensibilisantes.

I-1- LES SOURCES D'ERREUR POUR L'UTILISATEUR .

Bien employé, un produit solaire photoprotecteur est utile mais jamais suffisant. Au pharmacien de guider les patients dans le choix du produit adapté et de leur expliquer les bonnes règles d'utilisation. L'éducation sanitaire est essentielle et repose sur une information compréhensible des risques et une démarche volontaire de photoprotection. Il s'agit de prévenir les patients d'un certain nombre de pièges:

I-1-1-Mode d'utilisation

Les indices de protection sont calculés pour une quantité de 2 mg/cm² ; or la quantité de crème appliquée en moyenne ne dépasse pas 0,5 mg/cm² : la protection est donc moindre (29).

Par ailleurs le produit photoprotecteur laisse toujours passer une certaine dose d'UV, le fait de renouveler l'application n'y change rien; aussi la crème ne permet-elle pas de prolonger l'exposition.

Enfin l'efficacité du produit solaire s'estompe au fil des heures, la crème étant éliminée par la transpiration ou les bains et les filtres étant dénaturés par l'exposition UV.

I-1-2-Contre quoi est-on protégé ?

Si on dispose aujourd'hui de filtres UVB performants et si on a beaucoup progressé dans la protection vis à vis des UVA, tous les solaires ne permettent pas encore de se prémunir contre les UVA longs .

De plus, les filtres UVB empêchant les coups de soleil, c'est à dire le signal d'alerte, l'utilisateur risque fort de poursuivre l'exposition, se croyant protégé, alors qu'il subit les dommages dus aux UVA (3). Ainsi, les photoprotecteurs externes, de plus en plus efficaces sur la survenue de l'érythème, ont permis à de nombreux sujets de s'exposer au delà de leurs limites, sans retenue, abandonnant des comportements, autrefois quasi-instinctifs, de protection aux heures de plus forte irradiation (22).

I-1-3-FPS (facteur de protection solaire) ou SPF (*sun protection factor*): un indice inadapté

Le FPS correspond au coefficient multiplicateur de la durée d'exposition sans coup de soleil: on peut également parler d'indice UVB.

Cet indice ne mesure que l'érythème (très majoritairement dû aux UVB, même s'il est potentialisé par les UVA) et non pas les autres dommages dus à l'exposition.

De plus il est évalué avec une quantité de crème bien plus élevée que celle utilisée en pratique et il s'agit d'un FPS moyen (qui protège 50 % des volontaires testés).

Au total la protection effective est aujourd'hui inférieure à celle annoncée sur le produit et ne reflète pas l'indice de protection vis à vis des UV A pour lesquels aucune méthode n'est officiellement reconnue. En effet, il paraît clair aujourd'hui que les écrans ou les filtres capables de prévenir l'érythème sont moins efficaces, voire inefficaces pour prévenir l'immunosuppression photoinduite (48) et les lésions cellulaires.

Différentes études basées sur des expositions répétées ont clairement montré la nécessité pour des produits solaires de protéger sur la totalité du spectre UV et d'apporter un SPF aussi élevé que l'indice de protection UVA (1) pour permettre une bonne protection contre les effets délétères des UV sur notre patrimoine génétique qui doit rester notre priorité.

I-1-4-Qu'est-ce que l'indice UVA?

C'est un coefficient qui mesure la capacité d'un produit à protéger spécifiquement des UVA seuls.

Contrairement au facteur de protection solaire, il n'existe pas de méthode officielle pour l'indice UVA et différents procédés sont utilisés selon les laboratoires.

Il existe différentes méthodes d'évaluation dont les deux principales sont fondées sur l'apparition d'une coloration cutanée (sous l'effet des UVA) correspondant à l'oxydation des précurseurs des mélanines, ne durant que quelques heures.

Dans la méthode dite d'IPD (*immediate pigmentation darkening*) ou DPI (*dose pigmentaire immédiate*), le phénomène est étudié immédiatement mais il est instable.

Dans la méthode dite de PPD (persistent pigmentation darkening) ou DPP (dose pigmentaire persistante), le phénomène est étudié deux heures après exposition. Comme pour le FPS, calculé sur la dose érythémale minimale, cette méthode dite japonaise (développée par l'Oréal et adoptée au Japon) établit le temps nécessaire pour obtenir une même DPP avec ou sans photoprotecteur. Les DPP vont habituellement de 2 à 30; les DPI sont deux fois plus élevées⁽¹⁶⁾. Il semble donc évident que la confusion est aisée pour le consommateur non averti, qui peut choisir un produit par rapport à un autre en croyant se protéger mieux, alors que la même méthode d'évaluation n'a pas été utilisée.

I-2- COMPRÉHENSION DU RISQUE SOLAIRE.

Selon la dernier sondage BVA-Campagne de prévention solaire (Mars 2000), près d'un français sur deux n'utiliserait aucune crème solaire; plus alarmant, cette étude met en lumière l'absence de précautions prises pour la protection des enfants.

Une étude prospective menée sur un an par le service de dermatologie du CHRU de St-Etienne, dans le but d'évaluer les connaissances des adolescents sur les expositions solaires afin d'en tirer des conclusions en terme de prévention, a révélé entre autres que:

- 33 % des filles contre 24 % des garçons estimaient subir fréquemment des coups de soleil et que seulement un quart d'entre eux s'en inquiétaient.
- 85 % des filles contre 62 % des garçons disent s'exposer fréquemment et pour la moitié d'entre eux, l'horaire privilégié d'exposition est situé entre 12 et 16 heures. Moins de 9 % d'entre eux savaient que cette période nécessite une photoprotection maximale.
- Seuls 47 % des filles et 25 % des garçons utilisent toujours un écran solaire mais il n'y a que 25 % des filles et 8% des garçons qui utilisent une crème adaptée à leur phototype et 20 % connaissent la nécessité d'une application toutes les deux heures.
- plus de 50 % d'entre eux pensent que l'exposition solaire est bénéfique pour l'acné⁽⁴⁴⁾.

Cela montre que chez les adolescents, le risque des expositions solaires est largement méconnu.

Après quelques séances d'information, la même étude a révélé que 90% des jeunes gens avaient des réponses correctes à un second test et que 60% d'entre eux avaient modifié leur photoprotection.

Il semblerait qu'une information de proximité puisse sensibiliser cette population aux risques du soleil et que cela puisse être extrapolé à leurs parents.

I-3-CHOIX DES PHOTOPROTECTEURS.

Selon une étude, menée à l'échelle européenne au début de 1998, la valeur "marque" est le premier critère d'achat chez les 17-30 ans; les attentes de soin et de haute protection suivent

dans cet ordre.

Ce sont les produits dits de haute protection (IP 30 ou plus) qui dominent le marché des solaires et ce ne sont pas les indices bas (le monoï affiche au contraire des ventes d'une étonnante stabilité) qui sont boudés par les consommateurs mais tout ce qui s'inscrit dans le cadre d'une protection moyenne (IP 12 à IP 25).

En chiffres, les solaires représentaient 10 millions d'unités vendues en 1998 dans la grande distribution et 7 millions d'unités vendues en pharmacie (5,6 millions en 1999).

**RÉPARTITION DES VENTES PAR INDICE DE PROTECTION
EN GRANDE DISTRIBUTION**

Indices de protection	Evolution	Part
De 0 à 4 (monoï inclus)	stable	23%
De 5 à 11	↗ 11%	20%
De 12 à 19	↘ 5%	14%
De 20 à 29	↘ 5%	17%
Plus de 30	↗ 24%	26%

Source: AcNielsen, Hm+SM en valeur cumul du 17/03 au 30/08

Selon une enquête Sofres de novembre 1998 sur un échantillon de population de 2000 personnes on constate qu'en France 63 % des femmes déclarent avoir utilisé un solaire au cours des 6 derniers mois contre 37 % des hommes; de plus l'achat de produits solaires s'avère être un achat "implicite", rarement délégué à d'autres personnes.

On pourrait distinguer cinq grands types de consommateurs en France, en fonction de leur comportement:

- Les Intolérants: peaux sensibles, voire très sensibles, consommateurs bien informés sur les risques de surexposition.
- Les Craintifs: aiment le soleil mais en connaissent les dangers.
- Les Epicuriens: amateurs du bronzage plaisir mais attentifs aux risques éventuels.
- Les Ultras: connaissent les dangers mais les relativisent, adeptes de l'exposition longue durée
- Les Accros: très grands amateurs de soleil, nient tout danger éventuel, utilisateurs de produits accélérateurs de bronzage.

Une difficulté supplémentaire pour les acteurs de la prévention est de "cerner" chaque type d'usager, pour le faire éventuellement évoluer vers une attitude plus raisonnée vis à vis du soleil.

	Pourcentage de population	Produit de référence
Les intolérants	33%	IP supérieur à 30
Les craintifs	17%	IP de 12 à 30
Les épicuriens	20%	IP de 3 à 12
Les ultras	15%	huiles et indices faibles
Les "accros"	15%	monoï, graisse à traire

Source: étude 98 interne Ambre Solaire "Usages & Attitudes" (3000 personnes interrogées).

I-4-DANGERS DES UV À VISÉE ESTHÉTIQUE: LES BANCS DE BRONZAGE.

Le problème se pose du fait de la profusion du nombre de cabines (environ 300.000 en France) qui sont autant de tentations pour des personnes qui veulent avoir l'air en forme.

En effet, les bancs de bronzage ont leurs adeptes (6 % de la population), les utilisant de manière un peu inconsciente à l'année pour afficher en permanence une bonne mine. Cette surconsommation d'ultraviolets est très dangereuse pour la peau. Les consommateurs occasionnels font en général appel à des expositions brèves en préparation d'un séjour au soleil; cinq séances en moyenne sont suffisantes pour se préparer et c'est une attitude souvent bénéfique.

Il existe deux types d'appareils sur le marché:

- les appareils basse pression; ils contiennent des tubes délivrant des UVA et des UVB; ils sont équipés de lampes haute pression pour le visage.
- les appareils haute pression; ils délivrent plus d'UVA que d'UVB.

Cependant, il faut se méfier du rapport UVB/ UVA en terme d'éclairement érythémal des lampes UV par rapport à celui du soleil: la lampe à haute pression UVASun, couramment utilisée dans les centres de bronzage émet 16 fois plus d'UVA ,que la quantité émise par le soleil de la Baule le 21 juin à midi! Le développement d'un nouveau chapitre de la dermatologie intitulé "les dermatoses des solariums", témoigne des effets secondaires des lampes à bronzer après quelques années d'utilisation (photosensibilisations, pseudoporphyries, héliodermie...): autant de dangers dont nous devrions être informés (57).

Pour protéger le public, un décret récent régleme l'accès à ces appareils de bronzage:

- les appareils doivent être conforme aux normes françaises et contrôlés régulièrement.
- les mineurs ne peuvent pas les utiliser.
- une information sur le bronzage doit être remise à l'utilisateur d'un appareil. Elle précise selon le phototype, la dose d'UV par séance, la durée maximale de la séance, le nombre maximal de séances annuelles et les précautions d'emploi (53).

-CHAPITRE II-

VIGILANCE: DÉTECTION DES SUBSTANCES PHOTOSENSIBILISANTES.

L'exposition de la peau au rayonnement solaire peut provoquer des brûlures qui surviennent chez tous les sujets, à chaque fois que l'exposition dépasse un seuil de tolérance variable d'une personne à l'autre. Plus rarement, chez certains, l'exposition au rayonnement solaire peut engendrer des lésions résultant d'une photosensibilité. Parfois, la photosensibilité est liée à un agent exogène par voie externe ou générale tel que certains cosmétiques, produits industriels, certains médicaments ou encore certains végétaux.

Le pharmacien, s'il doute d'un contact avec une telle substance, se doit de prévenir l'accident ou d'aiguiller un patient présentant une photodermatose sur une démarche à suivre .

Pour ce faire, il convient d'avoir une idée globale, par catégories de produits, de ceux qui peuvent être en cause dans ce type de phénomène.

II-1- SUBSTANCES NON MÉDICAMENTEUSES RESPONSABLES DE PHOTOSENSIBILISATIONS PAR USAGE LOCAL.

II-1-1- Produits utilisés dans des cosmétiques

A la question fréquente "peut-on se parfumer sur des zones susceptibles d'être exposées au soleil?", la réponse est non

En effet, les parfums, même appliqués le soir, pénètrent dans la peau et restent suffisamment longtemps pour favoriser, le jour suivant, une pigmentation lors d'une exposition solaire (50). Une réaction caractéristique de photosensibilisation liée à l'usage de parfums est la dermite en breloque, caractérisée par des lésions pigmentées en forme de coulées brunes, souvent localisées sur le décolleté, l'arrière des oreille et les bras.



Photo n° 3:
Dermite en breloques (34)

Des nombreuses substances susceptibles d'engendrer des photosensibilisations sont utilisées dans les cosmétiques; les principales sont recensées dans le tableau suivant.(B)

SOURCES	NATURE CHIMIQUE
PRODUITS SOLAIRES: -Filtres photoprotecteurs -Activateurs de bronzage	Acide para-aminobenzoïque. Benzophénones Cinnamates Dibenzoylméthane Furocoumarines
PRODUITS CAPILLAIRES: -Lotions -Teintures	Quinine Paraphénylène diamine
VERNIS À ONGLES ET ROUGES À LÈVRES	Eosine, fluorescéine Colorants
PARFUMS DE TOUS LES COSMÉTIQUES	Huiles essentielles (bergamote, cèdre, citron, lavande, vanille...)
DÉODORANTS, SAVONS, ANTISEPTIQUES	Salicylanilides

II-1-2-Pesticides.

Ce sont des produits destinés à assurer la destruction ou à prévenir l'action de certains végétaux, animaux ou microorganismes.

Les atteintes cutanées sont fréquentes, le plus souvent chez les agriculteurs, jardiniers, services de municipalité, fleuristes...et conduisent à conseiller à ces personnes le port de vêtements protecteurs (gants, tabliers, bottes, masques).

Les effets indésirables cutanés sont induits soit par les matières actives, soit par leurs solvants (xylène, fractions de pétrole, éthers de glycols...), soit par des impuretés; ce sont essentiellement des dermatites d'irritation et à un moindre degré des eczémas de contact.

Les pesticides étant en général pulvérisés, on rencontre des photosensibilisations de contact aéroportées.

Le potentiel photosensibilisant de la deltaméthrine (pyréthrinoïdes) et du parathion éthyl (organophosphoré) ont récemment été découverts après des phototests épicutanés.(56)

II-2- MÉDICAMENTS PHOTOSENSIBILISANTS.

Du 1er janvier 1985 au 30 juin 1999, les cas de photosensibilité induits par les médicaments représentent 1,01% de l'ensemble des dossiers de pharmacovigilance en France (soit 1581 cas déclarés).

Les principaux médicaments imputés sont les antibiotiques (316 cas pour les quinolones, 37 pour les

tétracyclines), les AINS (235 cas) et les hypolipémiants (75 cas dont 58 pour les fibrates, 15 pour les statines); suivent les antidépresseurs et l'amiodarone.⁽⁵⁸⁾

On peut penser, au vu de ces résultats, à un mésusage de certains médicaments ou à une sous déclaration pour d'autres (ex: amiodarone).

Les patients traités par des médicaments à l'origine de photodermatoses doivent être prévenus du risque de réactions cutanées liées à la lumière et encouragés à se protéger d'une exposition solaire intense. Penser à la responsabilité éventuelle d'un médicament devant des lésions cutanées de topographie évocatrice de photodermatose peut permettre d'obtenir une guérison ou d'éviter une récurrence.

Cependant, la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'une photodermatose chez un patient donné est souvent difficile à affirmer car les lésions cutanées sont rarement spécifiques; d'autre part elles évoluent également en fonction de l'intensité de l'exposition et de la tolérance initiale au soleil du patient.

Les photodermatoses dues aux médicaments peuvent résulter d'un mécanisme phototoxique (le plus souvent) ou photoallergique et les lésions sont d'aspects variés.

On distingue des médicaments photosensibilisants par voie générale et des médicaments photosensibilisants en application. Pour des raisons pratiques, les molécules impliquées seront présentées sous forme de tableaux.

II-2-1- Lésions rencontrées.

II-2-1-1-Brûlures.

Ce sont les photodermatoses liées aux médicaments les plus fréquentes. Les lésions, imputées à la phototoxicité, d'apparition précoce, sont limitées aux zones exposées à la lumière. Elles débutent par un érythème en nappe, avec ou sans phlyctènes, suivi par une hyperpigmentation et une desquamation; elles régressent rapidement à l'arrêt de l'exposition solaire ⁽⁶⁰⁾, mais en cas d'atteinte sévère, la pigmentation peut persister plusieurs mois voire plusieurs années. Un syndrome grippal peut parfois s'observer ⁽³⁴⁾.

Dans ce cas, la responsabilité d'un médicament est aisément envisageable lorsque la sévérité des lésions est disproportionnée par rapport à l'intensité du rayonnement habituellement tolérée par le patient.

Photo n° 4 et 5 : Erythèmes par photosensibilisation médicamenteuse.⁽³⁴⁾



Erythème phototoxique dose-dépendant, papuleux, nettement délimité, faisant songer à un banal érythème solaire



Erythème intense de coloration nettement violette (aucune lésion aux endroits recouverts par les vêtements)

II-2-1-2-Photo-onycholyses.

La photo-onycholyse correspond à un décollement distal et latéral de l'ongle, s'étendant peu à peu vers la matrice, de mécanisme phototoxique. Elle peut être isolée, mais elle est le plus souvent associée à d'autres manifestations cutanées, en particulier une brûlure solaire du dos des mains.



Photo n°6: Photo-onycholyse (34)

II-2-1-3-Pseudo-porphyrines.

Elles associent des bulles parfois hémorragiques, apparaissant sur les zones exposées à la lumière (surtout visage, dos des mains et des pieds), à une fragilité cutanée avec apparition de bulles et de plaies aux moindres traumatismes, pouvant laisser des cicatrices. Contrairement à une porphyrie cutanée tardive, il n'y a pas là d'hyperpilosité, d'anomalie du métabolisme des porphyrines, ni d'augmentation du taux des porphyrines urinaires.

Elles sont attribuées à un mécanisme phototoxique et leur régression est lente à l'arrêt du médicament (de quelques semaines à plusieurs mois).

II-2-1-4-Pseudo-lichens plans.

Les lésions lichénoïdes induites par les médicaments ont un aspect violacé ou brun, papulosquameux; elles siègent sur les zones photoexposées et ne sont pas associées à des lésions buccales.

II-2-1-5-Eruptions variées.

Les éruptions liées à une photoallergie médicamenteuse peuvent avoir divers aspects: vésiculeux, maculopapuleux, eczématiforme...Elles débutent et prédominent sur les zones découvertes mais peuvent parfois s'étendre au delà; elles peuvent s'accompagner d'un prurit intense. Elles peuvent aussi survenir plusieurs jours après l'exposition solaire et leur régression peut être lente, avec une persistance après l'arrêt de l'exposition.

II-2-1-6-Pigmentations anormales.

Ce sont des séquelles relativement communes de photosensibilisations médicamenteuses, s'installant lentement et pouvant persister durant plusieurs mois après guérison de la photosensibilisation aiguë.⁽⁶⁰⁾ Elles peuvent être gris ardoise ou bleuté, brun doré, localisées aux zones exposées à la lumière.

II-2-1-7-Dermites de contact photoaggravées et photoinduites.

Des lésions débutant sur le site d'application d'un topique photosensibilisant peuvent apparaître, puis s'étendre secondairement, y compris au-delà des zones exposées à la lumière. Leur apparition peut survenir quelques jours après le début de l'exposition au médicament et à la lumière, et la régression peut être lente.

II-2-2- Photosensibilisants systémiques.

Ils sont présentés ici sous forme de tableaux et leur liste n'est pas exhaustive.

CLASSES THÉRAPEUTIQUES	MOLÉCULES	SPÉCIALITÉS	RISQUE	REMARQUES
AINS	A.tiaprofénique Ibuprofène Kétoprofène Flurbiprofène Indométacine Diclofénac Piroxicam Acide niflumique Sulindac A.méfénamique Naproxène Nabumétone Diflunisal	Surgam Upfen, Nurofen,,Brufen... Profénid,Kétum... Antadys,Cebutid... Indocid, Indocollyre... Artotec, Voltarène... Brexin, Cycladol, Feldène Nifluril, Niflugel, Flunir... Arthrocline Ponstyl Apranax, Naprosyne Nabucox Dolobis	+ + + +	-Eruptions d'aspect varié (bulleuses, vésiculobulleuses, eczématiformes) rapportées avec acide tiaprofénique, ibuprofène, kétoprofène, indométacine, piroxicam, sulindac, naproxène.(60) -Pour indométacine et diclofénac, risques y compris pour la forme collyre -Cas de pseudoporphyries décrits pour naproxène et nabumétone; rares cas pour l'acide méfénamique(60). -Un cas de pseudo-lichen rapporté pour diflunisal (34). Il y a beaucoup plus de photoallergies par application topique que par voie systémique(ex: kétoprofène).

ANTIBIOTIQUES				
Quinolones	Acide nalidixique	Negram...	+	<p>-Réactions exagérées à la lumière fréquentes avec la plupart des fluoroquinolones; la fréquence augmente avec la durée du traitement (60).</p> <p>- De manière générale éviter toute exposition solaire pendant le traitement et même 3 jours après.</p> <p>-Photo-onycholyses avec fluoroquinolones et fluméquine.</p> <p>- Pseudoporphyries décrites avec l'acide nalidixique.</p> <p>-En 1995, des restrictions d'indication très étroites ont été imposées à la sparfloxacin, du fait de réactions cutanées fréquentes, parfois graves, dont des brûlures du second degré ayant laissé des séquelles(60).</p>
	Ciprofloxacin	Ciflox, Uniflox	+	
	Loméfloxacine	Logiflox	+	
	Acide pipémidique,		+	
	Enoxacin,Ofloxacine,		+	
	Rosoxacin		+	
	Norfloxacine	Noroxine	+	
	Péfloxacine	Péflacine	+	
	Ofloxacine	Oflocet	+	
	Fluméquine	Apurone	+	
Sparfloxacine	Zagam	++		
Tétracyclines	Doxycycline	Doxy,Tolexine,Vibramycine..	+	<p>-Provoquent le plus souvent des brûlures, des photo-onycholyses (26,31), plus rarement des pseudoporphyries.</p> <p>-Risque dose dépendant</p> <p>-Pas de risque signalé pour l'oxytétracycline sous forme collyre.</p>
	Oxytétracycline	Terramycine,Posicycline	+	
	Lymécycline,		+	
	Métacycline,		+	
	Minocycline, Tétracycline		+	
Sulfamides	Sulfafurazole	Pédiazole		
	Sulfaméthizol	Rufol		
	Sulfaméthoxazole	Bactrim...		

ANTIDÉPRESSEURS	Amitriptyline Imipramine Clomipramine Désipramine Dosulépine Fluoxétine Fluvoxamine	Laroxyl... Tofranil Anfranil Pertofran Prothiaden Prozac (53) Floxyfral (53)		
ANXIOLYTIQUES	Alprazolam Chlordiazépoxyde Chlorazépate dipotassique	Xanax Librax Tranxène		1 cas de photo-onycholyse décrit pour le chlorazépate dipotassique.
HYPNOTIQUES Phénothiazines	Acépromazine Acéprométazine Alimémazine Doxylamine	Noctran Noctran, Mépronizine Théralène Donormyl		
NEUROLEPTIQUES Phénothiazines	Chlorpromazine Cyamémazine Fluphénazine Lévomépromazine Perphénazine	Largactil Tercian Moditen, Modecate Nozinan Trilifan	+	La prise au long cours de chlorpromazine à forte dose induit une pigmentation gris ardoise des zones photoexposées; des cas de pseudo-lichens et de pseudo-porphyrries ont également été rapportés.(60)
Butyrophénones	Thioridazine Halopéridol	Melleril Haldol, Vesadol		

ANTIÉPILEPTIQUES	Carbamazépine	Tégrétol		
ANTI-HISTAMINIQUES Phénothiazines	Diphénhydramine Doxylamine Isothipendyl Méquitazine Prométhazine	Nautamine, Actifed J/N... Méréprine Apaisyl, Istamyl Primalan, Butix Phénergan, Tussisédal...		Stimulant de l'appétit
HYPOLIPÉMIANTS Fibrates	Bézafibrate Fénofibrate	Befizal Lipanthyl...		Eruption parfois lichénoïde. Réaction croisée avec le kétoprofène.
Statines	Simvastatine	Zocor, Lodales		
ANTIDIABÉTIQUES ORAUX Sulfamides	Carbutamide Glibenclamide Glibornuride Glicazide Glimépiride Glipizide	Glucidoral Euglucan, Daonil... Glutril Diamicron... Amarel Glibénèse, Ozidia...		

<p>ANTIHYPERTENSEURS</p> <p>Sulfamides diurétiques</p> <p>Autres diurétiques</p> <p>IEC</p> <p>Inhibiteurs calciques</p>	<p>Altizide Furosémide Méthylclothiazide Bendrofluméthiazide Hydrochlorothiazide Chlortalidone</p> <p>Triamtérène</p> <p>Captopril Enalapril Quinapril</p> <p>Nifédipine Vérapamil</p>	<p>dans Aldactazine, Practazin... Lasilix, Aldalix... dans Isobar Précyclan, Tensionorme... Acuilix, Captea, Modurétic... Hygroton...</p> <p>dans Cyclotériam, Isobar...</p> <p>Lopril... Renitec... Korec, Acuitel...</p> <p>Adalate... Isoptine, Tarka...</p>		<p>-Risque de phototoxicité à forte dose pour le furosémide. -Cas de pseudo-porphyrries rapportés pour furosémide et bumétanide.</p> <p>-Pseudo-lichens avec hydrochlorothiazide.</p>
<p>ANTIARYTHMIQUES</p>	<p>Amiodarone</p> <p>Disopyramide Hydroquinidine Quinidine</p>	<p>Cordarone, Corbionax</p> <p>Rythmodan Sérécór Longacor, Quinidurule</p>	<p>+</p>	<p>- Avec l'amiodarone, pigmentation bleu ardoisé avec une fréquence estimée à 15 %.</p> <p>-Pour la quinidine, quelques observations de lésions eczématiformes et de pseudo-lichens.</p>
<p>ANTIFONGIQUES</p>	<p>Griséofulvine</p>	<p>Griséfuline, Fulcine</p>		

ANTIPALUDÉENS	Quinine Chloroquine	Quinine Lafran Nivaquine (dans Savarine)		-Erythème prurigineux, lésions eczématiformes, pseudolichens et photo-onycholyses décrits avec la quinine (60). -Chloroquine (utilisée en prévention des lucites) rarement citée. La plupart des antipaludéens de synthèse sont potentiellement photosensibilisants sur la peau et les yeux et nécessitent des recommandations importantes de photoprotection (46)
ANTIACNÉIQUES	Isotrétinoïne	Roaccutane		
PSORALÈNES	Bergaptène (5MOP) Méthoxalène (8MOP)	Psoraderm Méladinine	+ +	Risque d'érythème phototoxique des zones habituellement couvertes si dose d'UVA trop forte et de cataracte si protection oculaire négligée. Possibilité de photo-onycholyse avec MOP(5)
ANTICANCÉREUX	Actinomycine D Bléomycine Dacarbazine Flutamide Fluoro-uracile Méthotrexate Vinblastine	Cosmégen-lyovac Bléomycine Bellon Déticène Eulexine Fluoro-uracile Novatrex... Velbé		
PLANTES PAR VOIE ORALE	Millepertuis Angélique			Malgré le potentiel phototoxique du millepertuis per os, les taux sanguins atteints lors des traitements antidépresseurs sont normalement trop bas pour induire des réactions de photosensibilisation cutanée(10).

II-2-3-Photosensibilisants par voie locale.

CLASSES	MOLÉCULES	SPÉCIALITÉS	RISQUE	REMARQUES
AINS	Kétoprofène	Kétum, Profénid...	+	-Eviter l'exposition jusqu'à 10 jours après application pour le kétoprofène.
	Piroxicam Diclofénac	Geldène Voltarène emulgel	+ +	-Il existe des réactions croisées du piroxicam avec le thiomersal (conservateur) -Possibilité de lésions eczématiformes au point d'application ou à distance
ANTIBIOTIQUES Cyclines	Chlortétracycline Oxytétracycline	Auréomycine... Ster-dex...		
Sulfamides	Sulfacétamide Sulfadiazine argentique	Antébor Flammazine		
ANTI-HISTAMINIQUES Phénothiazines	Diphénhydramine Isothipendyl Chlorproéthazine Prométhazine	Butix Apaisyl, Istamyl... Phénergan	 + +	 -Ces deux dernières phénothiazines sont particulièrement photosensibilisantes.

ANTIACNÉIQUES				
Acide rétinoïque	Trétinoïne	Aberel, Effederm, Locacid, Rétacnyl...	+	-Eviter l'exposition solaire ou aux UV ; si exposition exceptionnelle, ne pas appliquer la crème le jour même et le lendemain.
Rétinoïdes	Adapalène Isotrétinoïne	Différine Isotrex, Roaccutane gel...	+	
Autres	Péroxyde de benzoyle	Cutacnyl, Eclaran, Effacné, Pannogel, Panoxyl...	+	
			+	
ANTISEPTIQUES	Carbanilides Hexamidine Eosine	Solubacter, Septivon, Cutisan... Hexomédine		La chlorhexidine (Biseptine®, Septeal®...) est souvent citée, cependant un seul cas été publié.
ANESTHÉSIIQUES LOCAUX	Benzocaïne			Rarement impliquée
PSORALÈNES	Méthoxalène	Meladinine	+	Contre indiqué chez sujets de phototype I; à utiliser avec prudence chez les sujets de phototype II.

II-3- PLANTES PHOTSENSIBILISANTES.

De nombreuses phytodermatoses sont classiquement observées; l'exposition simultanée aux rayons solaires et à certains végétaux peut induire des phénomènes de phototoxicité ou de photoallergie. Ces dermatoses sont le résultat d'un contact direct avec la plante, une partie de celle-ci ou même un extrait végétal (produit industriel, pharmaceutique ou cosmétique).

La photoallergie est exceptionnelle dans le cadre de ces phytophotodermatoses (62); on rencontre essentiellement des réactions phototoxiques, favorisées par l'humidité.

L'aspect le plus fréquent est celui d'une éruption érythémateuse, vésiculo-bulleuse voire phlycténulaire, superposable aux contours de la plante incriminée, en regard des zones exposées (ex: dermite des prés).

Ces lésions évoluent généralement vers une desquamation, pouvant laisser place dans un second temps à une pigmentation résiduelle régressant spontanément en quelques semaines. Une certaine photosensibilité, même en l'absence de nouveau contact, peut être présente pendant quelques jours à quelques semaines (34,45).

Les sujets les plus exposés au risque sont les agriculteurs, les travailleurs du bois, mais bon nombre de sujets s'exposant aux plantes à l'occasion de loisirs (sports, promenades...) peuvent présenter ce type de photodermatoses.

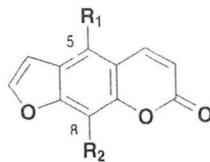
Les molécules les plus puissantes impliquées dans ces réactions appartiennent au groupe des *psoralènes* ou *furocoumarines*; elles se rencontrent dans de nombreuses espèces végétales appartenant principalement aux Rutacées ou aux Apiacées, mais également à d'autres familles. Les *lactones sesquiterpéniques* des Astéracées sont aussi parfois en cause, bien qu'elles créent surtout des eczémas de contact indépendants de toute exposition au soleil. Les *naphthodianthrone*s présentes notamment dans le millepertuis sont également responsables de photosensibilisations primaires.

Les familles le plus souvent responsables de phytophotodermatoses seront recensées ici, et certaines espèces particulièrement rencontrées y seront plus détaillées.

II-3-1- Rutacées

Les représentants de cette famille sont répartis en 150 genres, principalement rencontrés dans les régions tropicales et tempérées chaudes du globe. Majoritairement arborescents, ils sont caractérisés par des poches sécrétrices très superficielles libérant leur contenu à la moindre pression. Souvent riches en *furocoumarines* photosensibilisantes de structure linéaire (14), elles sont parfois responsables de manifestations phototoxiques.

Structure des furocoumarines
de Citrus (14)



R₁ = R₂ = H : psoralène
R₁ = OCH₃, R₂ = H : bergaptène
R₁ = H, R₂ = OCH₃ : xanthotoxine

II-3-1-1-Le genre Citrus

C' est le plus impliqué en pathologie cutanée car tous les jus de *Citrus* sont irritants et phototoxiques; citons comme exemples *Citrus aurentia* (oranger amer), *Citrus deliciosa* (mandarinier), *Citrus bergamia* (bergamotier).

Citrus aurentia, oranger amer ou bigaradier.

Acclimaté dans la région méditerranéenne, il peut être ornemental plus au nord dans des jardins abrités. C'est un arbrisseau de 4 à 5 mètres, à branches épineuses dont les fleurs produisent l'essence de néroli et servent à préparer l'eau distillée de fleur d'oranger (aux propriétés antispasmodiques légères) à l'origine de photosensibilisations dans les parfums.



Photo n°7: *Citrus aurentia* (21)

Citrus bergamia, bergamotier.

A partir de son péricarpe, on extrait l' "essence " de bergamote, très photosensibilisante à cause de la présence de bergaptène (0,2 à 0,45%).

Celle-ci est incorporée à divers produits de parfumerie et a longtemps été utilisée dans des produits accélérateurs de bronzage, à un dosage contrôlé (2 %) pour ne pas provoquer de photosensibilisations toxiques (22). Cependant, la présence de furocoumarines, mises en causes dans la cancérogénèse en cas d'utilisation au long cours, a conduit à s'interroger sur le bien fondé de son usage dans ces produits; en juin 1995, l'union européenne s'est prononcée pour l'interdiction des solaires à base de bergaptène aux concentrations habituelles.

II-3-1-2- *Ruta graveolens*, La Rue.

Il s'agit d'une plante d'origine méditerranéenne, surtout abondante dans le Midi et en Corse, que l'on trouve çà et là dans les pierrailles; herbacée, quelque peu ligneuse à la base, formant sur le sol de petits buissons pouvant atteindre jusqu'à 80 cm de haut, elle dégage une odeur particulière.

Elle contient des psoralènes et autres agents photosensibilisants; l'huile essentielle de rue contient du limonène, du pinène et de l'eucalyptol .

Le contact des feuilles produit un érythème, des vésicules et des bulles souvent suivies d'une hyperpigmentation au soleil, que l'on voit parfois chez des personnes ayant fait du débroussaillage.

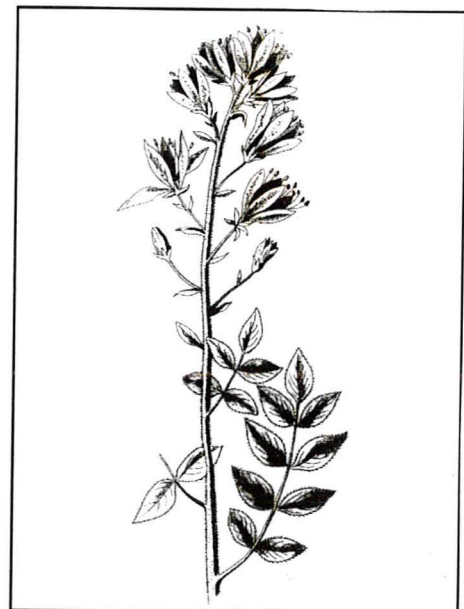
II-3-1-3- *Dictamnus albus* , La Fraxinelle.

C'est une espèce buissonnante de 60 à 120 centimètres de haut, à tiges et rameaux glanduleux et feuilles imparipennées, dégageant une très forte odeur d'épices.

Spontanée mais rare en France, les accidents peuvent être consécutifs à un contact avec des espèces cultivées à des fins ornementales; en effet, feuilles et capsules peuvent être photosensibilisantes.



Gravure n°1: *Ruta graveolens* (9)



Gravure n°2 : *Dictamnus albus* (14)

II-3-2-Clusiacées.

Le millepertuis, *Hypericum perforatum*, est une plante herbacée commune des bords des chemins en Europe, en Amérique et Afrique du nord ; elle est riche en *naphthodianthrones* (hypéricine et substances voisines) photosensibilisantes.



Photo n°8: *Hypericum perforatum* (11)

II-3-3-Apiacées (Ombellifères)

Dans cette vaste famille cosmopolite dont la plupart poussent dans les régions tempérées de l'hémisphère nord, les espèces photosensibilisantes renferment des furanocoumarines (psoralène, bergaptène, xanthotoxine et dérivés voisins) provoquant après exposition au soleil des dermatites parfois graves.

On y rencontre de nombreux "légumes": carottes, persil...et le céleri (*Apium graveolens*) responsable de réactions phototoxiques, notamment chez les ouvriers le récoltant. Pour cette dernière espèce, on connaît au moins un cas de phototoxicité per os (avec érythème généralisé, fièvre et oedème) chez une personne en ayant consommé cuit en grande quantité avant de subir une exposition en cabine de bronzage (14).

Dans nos régions, on se méfiera de la Grande berce (*Heracleum sphondylium*) et d'une espèce géante du genre atteignant 4 mètres de haut, parfois plantée dans les parcs à titre ornemental (Berce du Caucase, *Heracleum mantegazzianum*).

Le Panais brûlant (*Pastinaca sativa*), l'angélique (*Angelica archangelica*) et les Ammi (ammi majus) sont également mis en cause.

Le contact avec les espèces incriminées provoque une dermatite phototoxique d'intensité variable, allant du simple érythème à l'apparition de bulles et vésicules sur les zones exposées: c'est la dermatite des prés, dont les trois conditions d'apparition sont l'humidité (sueur, baignade...), la chaleur et l'exposition aux UV. Quelques jours après, les zones touchées sont

le siège d' une hyperpigmentation.

Heracleum sphondylium, **la grande berce**.

Cette plante vivace, mesurant 1 à 2 mètres, est absente du littoral méditerranéen mais commune ailleurs dans les prés et bois clairs; elle possède une tige robuste, fortement cannelée et couverte de poils rudes. Les feuilles, en touffe à la base, alternes sur la tige, blanchâtres à la face inférieure, dégagent une forte odeur lorsqu'elles sont froissées et ses fleurs sont regroupées en ombelles composées blanches.



Photo n°9 :Dermite des prés (34)

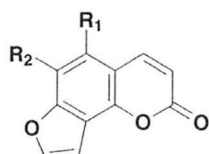


Gravuren°3: *Heracleum sphondylium* (14)

Angelica archangelica, **l'angélique** ou herbe aux anges.

Herbacée bisannuelle, pouvant atteindre jusqu'à 2,5 m de haut, on la rencontre en pays montagneux dans les endroits ensoleillés.

Sa tige est rougeâtre, robuste et cannelée; ses feuilles dégagent une forte odeur aromatique au froissement. Elle possède un suc irritant par la présence de furanocoumarines (xanthotoxine, bergaptène, angelicine et pimpinelline).



$R_1 = R_2 = H$: angelicine

$R_1 = R_2 = OCH_3$: pimpinelline

On se méfiera également des pâtisseries à l'angélique parfois en cause dans des réactions de

photosensibilisation labiales.



Photo n°10: *Angelica archangelica* (21)

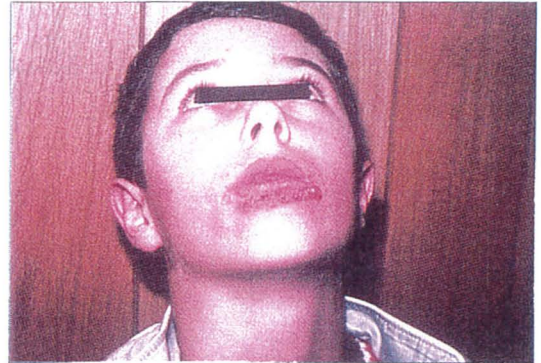


Photo n°11: éruption bulleuse au niveau de la lèvre inférieure (pâtisserie à l'angélique) (35)

II-3-4-Moracées

La plupart sont des arbustes et arbres des régions tropicales. En France le figuier (*Ficus carica*) est la plus importante cause de dermatite de contact induite par une végétal; c'est aussi une plante phototoxique par son latex contenant des furocoumarines (psoralène, bergaptène).



Photo n°12: *Ficus carica* (21)

II-3-5- Autres familles

Légumineuses

Cette famille comporte 12000 espèces cosmopolites parmi lesquelles *Psoralea coryfolia*, psoralée à odeur de bitume, contient des composés irritants et phototoxiques.

Astéracées

Avec les chrysanthèmes ont rapporte quelques cas de photosensibilisation.

Lichens

Des cas de photosensibilisation ont fait l'objet de publications; principalement des photoallergies très sévères et chroniques, chez des hommes de 50 à 60 ans exposés à ces allergènes par leur métier de forestiers.

-CHAPITRE III -

DIFFÉRENTS POINTS DU CONSEIL

En tenant compte des précédentes données, on peut considérer qu'il existe un "guide général" de la photoprotection, applicable à tous (63).

Cependant, le conseil d'utilisation d'une photoprotection doit être affiné et adapté à chacun; il faut tenir compte :

- du phototype du patient, de son âge;
- de l'existence de problèmes de photosensibilité;
- de la durée de l'exposition et de l'intensité de l'ensoleillement;
- du territoire à protéger;
- de la forme galénique qui doit être adaptée (53).

On peut être aidé, pour chaque cas, par des questions types ou des schémas décisionnels simples .

III-1-GUIDE GÉNÉRAL DE LA PHOTOPROTECTION.

Adultes et enfants doivent être informés clairement des précautions à prendre avant toute exposition au soleil :

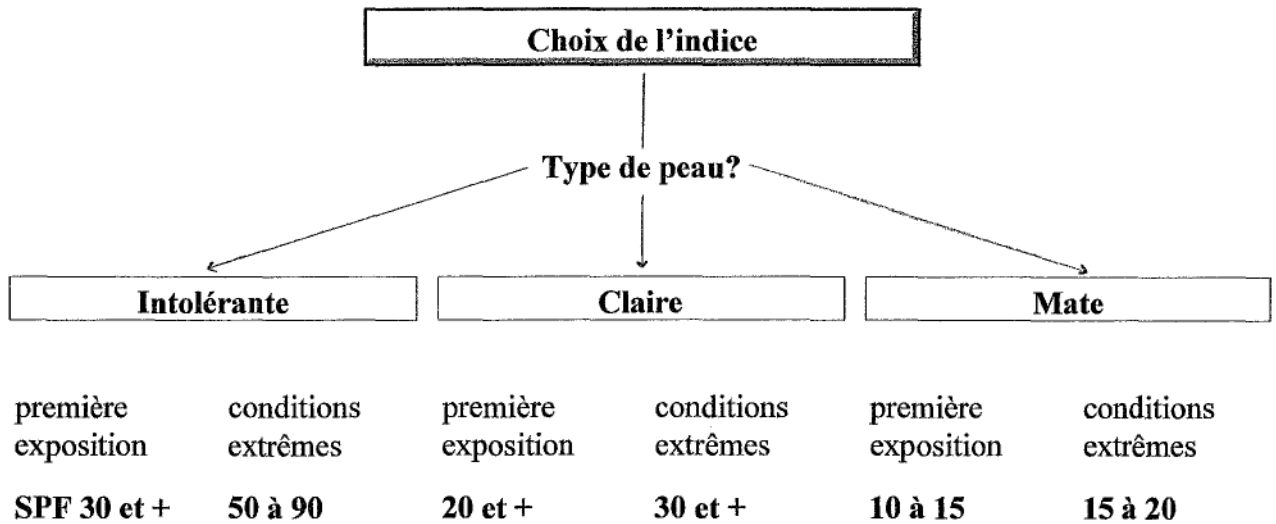
- ☞ Eviter les heures de fort ensoleillement en milieu de journée (entre 12 et 16 h l'été), chercher et créer des coins ombragés.
- ☞ Pas d'exposition pour les moins de 3 ans ou protection vestimentaire indispensable (tee-shirt, chapeau à bords larges) + lunettes de soleil + parasol.
- ☞ Attention ! la peau peut brûler même si elle n'est pas chaude: être vigilant par temps nuageux ou couvert et ne pas oublier que les sols peuvent réfléchir les rayons.
- ☞ Adapter son comportement en fonction de son type de peau, de ses activités et de l'intensité de l'exposition.
- ☞ Utiliser correctement des produits haute protection: appliquer en couche épaisse sur toutes les parties du corps exposées, au moins 1/2 heure avant l'exposition; renouveler l'application toutes les 2 ou 3 heures surtout après un bain ou un sudation importante.
- ☞ Les produits de photoprotection topiques induisent souvent une notion de fausse sécurité: ils ne doivent pas inciter à s'exposer plus au soleil, car dans ce cas ils constitueraient un danger plus grand.
- ☞ Attention aux substances photosensibilisantes.

Ces règles s'appliquent à tous et sont le pré-requis indispensable à la poursuite du conseil.

III-2-CAS D'ADULTES ET D'ENFANTS SAINS.

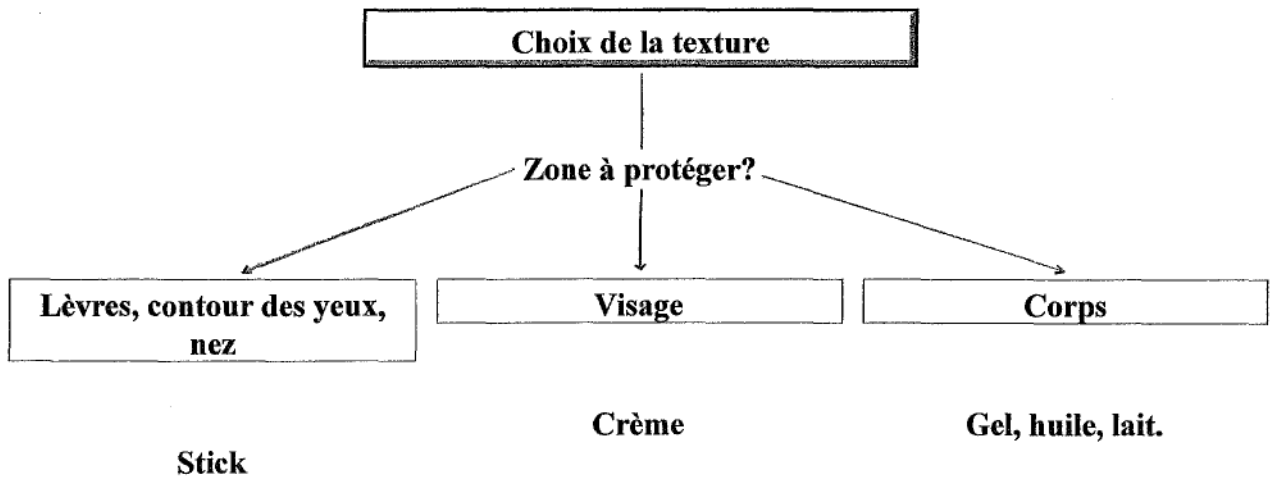
On peut artificiellement scinder cette population en 3 groupes pour faciliter la démarche du conseil:

- Peaux intolérantes (allergiques, femmes enceintes, présence de cicatrices, phototypes 0 et I, enfants en bas âge).
- Peaux claires (phototypes II et III).
- Peaux mates (phototypes IV à VI).



Veiller à un indice UVA élevé, homogène avec l'indice UVB .

Préférer les écrans physiques qui n'entraînent pas de risque de photoallergie.



Activités sportives?

↓
Oui

↓
Soin waterproof.

III-3-EXISTENCE DE PHOTODERMATOSES IDIOPATHIQUES BÉNIGNES.

Dans tous les cas, il est judicieux de conseiller une exposition solaire progressive. Des compléments nutritionnels adaptés au bronzage peuvent être utiles; ils doivent être utilisés de préférence dans le mois précédent l'exposition puis pendant toute la période d'exposition.

III-3-1-Cas de la lucite estivale bénigne et de la lucite polymorphe.

Conseiller de: -limiter les expositions solaires (essentiellement chez l'enfant) ou une exposition solaire progressive.

-utiliser un photoprotecteur externe de grade élevé (20 à 50) (43).

Les caroténoïdes sont souvent efficaces et sont prescrits pour une lucite invalidante à raison de 1 gélule de Phénoro® (Bêta-carotène, canthaxanthine) pour 10 kilos de poids corporel, durant les quinze jours précédant l'exposition puis pendant toute la durée de l'exposition.

Il existe d'autres traitements préventifs pour l'adulte (PUVAthérapie et antipaludéens de synthèse) qui ne sont pas indiqués chez l'enfant compte tenu du caractère bénin de cette affection et de son évolution souvent courte.

III-3-2-Cas de l'urticaire solaire.

Il convient dans ce cas d'utiliser un photoprotecteur externe d'indice UVA élevé (35).

La tolérance induite par des radiations successives semble efficace, c'est pour cela que la PUVAthérapie est un traitement de choix chez l'adulte.

Pour prévenir oedème et prurit, les antihistaminiques (en évitant les molécules photosensibilisantes) peuvent être intéressants.

III-4-SUSPICION DE PHOTOSENSIBILISATION MÉDICAMENTEUSE.

Il s'agit pour le pharmacien de pouvoir conseiller le patient ou de l'aiguiller sur une démarche à suivre, de l'amener à consulter si son état requiert une décision médicale.

Par exemple, si une personne arrive à l'officine avec un eczéma très prurigineux, localisé uniquement aux parties découvertes du corps, épargnant les régions sous-narinières et sous-mentonnière naturellement protégées du soleil(50), on pourrait s'orienter en posant les questions suivantes:

-Quand l'éruption est-elle apparue ? Où a-t-elle débuté ?

-Quel temps faisait-il?

-Est-ce la première fois?

-Prenez-vous des médicaments par voie générale? Si oui, lesquels?

-Utilisez-vous des médicaments topiques, des cosmétiques?

Si la photosensibilisation semble être due à un cosmétique, on peut conseiller l'éviction de celui-ci en période d'exposition solaire; en cas de prise de médicaments potentiellement photosensibilisants, il convient d'informer, de mettre en garde le patient contre un mésusage éventuel et de lui proposer une photoprotection adaptée ainsi qu'une consultation spécialisée pour discuter l'arrêt éventuel du produit.

III-5-QUE FAIRE DEVANT UNE PHYTOPHOTODERMATOSE ?

Le tableau décisionnel suivant peut être proposé (62):

Que faire en cas de phytophotodermatose?

Préventif

Systématiquement conseillée aux sujets exposés

Photoprotection externe (vestimentaire, gants)
et/ou

éviter l'exposition simultanée au photosensibilisant
et aux rayons lumineux

Curatif

1- Mesures générales:

- ☞ Décontamination immédiate des zones concernées par lavage précoce, abondant et prolongé à l'eau savonneuse
- ☞ Change des vêtements

2- Traitement local

- ☞ Crèmes ou pommades apaisantes, émollientes, hydratantes

⊗ Lésions modérées

Dermocorticoïdes de niveau II sur les membres
III ou IV sur le visage

3- Traitement systémique

⊗ Formes sévères

Corticothérapie per os (prednisone, prednisolone)

⊗ Surinfection bactérienne

Antibiothérapie per os (macrolide ou pénicilline)

III-6-COMMENT PROTÉGER SES YEUX DU SOLEIL.

La prévention en matière de photoprotection doit également toucher les yeux; il s'agit de conseiller d'une part le port de lunettes de soleil et le port de chapeaux ou de casquettes à visière, mais aussi d'éviter ce qui peut diminuer les taux sanguins de vitamines C, E et de caroténoïdes (arrêt du tabac, diminution de la consommation d'alcool).

Le choix de lunettes de soleil adéquates peut se faire selon différents items:

1-La qualité de fabrication.

Pour en juger il faut les observer, les essayer, les tordre.

2-Le matériau.

Il faut savoir que la résine est plus résistante que le verre en cas de choc, plus légère et absorbe mieux les UV.

Le polycarbonate est très résistant aux chocs (on le choisira préférentiellement en cas de sports extrêmes), il absorbe les UV jusqu'à 380 nm, mais a l'inconvénient de se rayer facilement.

3-La teinte.

Pour une utilisation quotidienne dans des conditions habituelles, on choisira une teinte moyenne; en cas d'exposition longue à la lumière vive on choisira une teinte sombre, en sachant que la couleur n'informe pas sur la capacité à bloquer les UV.

4-La protection

Le choix de la protection se fera en fonction de la signalisation mise en place par l'industrie de la lunetterie.

Protection 0: confort esthétique

Protection 1: confort en cas de faible luminosité

Protection 2: luminosité solaire moyenne

Protection 3: forte luminosité (au bord de mer, en montagne)

Protection 4: luminosité exceptionnelle, pratique de sports d'hiver ou nautiques.

Il existe des lunettes anti-infrarouges (bloquant 90 % des IR), mais ceux-ci ne semblent pas en cause pour l'instant dans l'apparition des maladies oculaires. Il existe des lunettes anti-lumière bleue (de couleur jaune en général) qui permettraient d'augmenter les contrastes, ce qui peut être utile pour les skieurs.

Le conseil se portera essentiellement sur des lunettes anti-UV (bloquant 99% des UV), car ce sont ces rayons qui sont en cause dans les maladies dégénératives de l'oeil liées au soleil.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : Christel NICOLAÏ.

TITRE: CONSEIL DU PHARMACIEN EN MATIÈRE DE PHOTOPROTECTION.

CONCLUSION

Les effets bénéfiques du rayonnement solaire tendent souvent à faire oublier ses conséquences néfastes, dont les plus redoutables n'apparaissent qu'à long terme (immunosuppression, vieillissement cutané, cancers cutanés, dégénérescence maculaire).

Chacun d'entre nous subit différemment les agressions du soleil en fonction de son patrimoine génétique mais aussi en fonction de facteurs environnementaux. Pour se défendre, la photoprotection naturelle s'avère souvent insuffisante et de nombreuses études tendent à améliorer la photoprotection artificielle (photoprotecteurs externes de plus en plus performants, antiradicalaires ...).

Cependant, malgré les progrès de cette dernière décennie, plusieurs conclusions s'imposent à nous:

- seul le vêtement mériterait le terme d'écran total.
- les antiradicalaires incorporés dans les produits de photoprotection externe ont certes renforcé leur activité vis-à-vis des dégâts photoinduits, mais il n'existe aucune preuve de leur intérêt per os dans la photoprotection du sujet sain.
- les photoprotecteurs externes ont fait, chez l'homme, la preuve de leur efficacité vis-à-vis de nombreux dégâts cellulaires mais ne préviennent pas, statistiquement, de l'apparition des cancers cutanés.

Il semblerait dans ce dernier cas que le problème résulte d'une mauvaise utilisation, due à l'usage faussement rassurant des photoprotecteurs, conduisant notamment à une surexposition.

Que faire face à des connaissances qui évoluent mais à des comportements qui ne changent pas?

Le rôle des pouvoirs publics reste fondamental avec une politique de prévention qui se doit de répondre aux impératifs suivants:

- véhiculer un message pertinent,
- s'adresser à l'ensemble de la population mais pouvoir s'adapter à des publics spécifiques,
- être cohérent avec l'action de tous les acteurs: médecins (et plus spécialement dermatologues), pharmaciens, industriels de la cosmétologie, enseignants, presse et pouvoirs publics.

La prévention repose sur l'implication durable de plusieurs intervenants pour modifier le comportement des français qui préfèrent encore guérir que prévenir.

En effet, les journées de dépistage organisées à l'initiative du syndicat national des dermatologues représentent un moyen efficace de dépistage précoce des cancers cutanés mais il existe deux limites: on ne touche que les personnes volontaires et cela a un effet ponctuel.


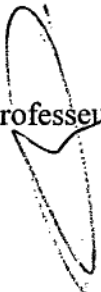
En ce qui concerne le pharmacien, informé sur les risques du soleil , sur la qualité des produits de photoprotection et l'existence de substances photosensibilisantes, sa mission est double: éduquer les 4 millions de personnes fréquentant chaque jour les 38000 officines françaises et participer activement aux actions de prévention et de dépistage précoce .

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 24 novembre 2000

LE DOYEN

Professeur P. DEMENGEDE



LE PRÉSIDENT DE THÈSE

Professeur A.M. MARIOTTE



BIBLIOGRAPHIE

- 1- AMBLARD P.:Actualité en photoprotection. *Nouvelles dermatologiques* 1996; 16:349-353.
- 2- AMBLARD P.: Intérêt d'un nouveau filtre UVA en photodermatologie. *Nouvelles dermatologiques* 1993; 12:350-356.
- 3- AMBLARD P.: Photoprotecteurs: responsables d'une surexposition solaire? *La revue du praticien- Médecine générale*, Mai 1999; 462(13):991-993.
- 4- BADMAEV V., MAJEED M. : Un bioprotecteur issu du curcuma. *Parfums cosmétiques actualités* sept 2000; 154:50.
- 5- BARAN R., BARTHELEMY H.:Photo-onycholysis caused by 5-MOP (Psoraderm) and the application of the imputation method of drug effects. *Ann Dermatol Venerol* 1990; 117(5):367-369.
- 6- BASSET F.: Le Tinisorb de Ciba dans les solaires de cet été. *Parfums cosmétiques actualités n°15* av/mai 2000.
- 7- BEANI JC.: Phototoxicité: aspects théoriques et applications. *Biologie de la peau humaine, Séminaire d'enseignement INSERM*, Ed. INSERM, Lyon ,1997; 245-263.
- 8- BECH-THOMSEN N., WULF HC.: Photoprotection due to pigmentation and epidermal thickness after repeated exposure to UV light and psoralen plus ultraviolet. A therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*1996; 11(5-6):213-218.
- 9- BECKER G.:*Plantes toxiques*, Ed.Gründ, Paris, 1984.
- 10- BERND A.,SIMON S., RAMIREZ BOSCA A. et al: Phototoxic effects of Hypericum extract in cultures of human keratinocytes compared with those of psoralen. *Photochem Photobiol* 1999 Feb; 69(2):218-21.
- 11- BIANCHINI F., PANTANO A.: *Le guide vert des plantes et des fleurs*, Ed.Solar, Paris,1985.
- 12- BISSET DL., MC BRIDE JF.: Synergistic topical photoprotection by a combination of the iron chelator 2-furildioxime and sunscreen. *J Am Acad Dermatol* 1996 oct ; 35(4):546-549.
- 13- BREATHNACK SM., HINTNER H.: *Réactions cutanées médicamenteuses*, Arnette, Niort, 1993:83-90.
- 14- BRUNETON J.: *Plantes toxiques, végétaux dangereux pour l'homme et les animaux* 1996.



- 15- CADI R., BEANI JC ., BELANGER S. et al. :Effet protecteur de l'application percutanée d'eau thermale "Roche-Posay" vis-à vis de la peroxydation lipidique et de la carcinogénèse cutanée induites par les UVB. *Nouv Dermatol.*1991; 10:266-272.
- 16- CARO D.: Le grand chambardement des photoprotecteurs. *Cosmétologie* n°27; 5-24.
- 17- DE FINE OLIVARIUS F., WULF HC., THERKILDSEN P.:Urocanic acid isomers: relation to body site, pigmentation, stratum corneum thickness and photosensitivity. *Arch Dermatol Res* 1997; 289(9):501-505.
- 18- DOUART JP.: *L'oligothérapie en pathologie fonctionnelle: données scientifiques et cliniques.* Maloine, Paris, 1994.
- 19- DRÉNO B.: Mélanome. *La revue du praticien* 1999; 49(8):833-837.
- 20- GIRAULT C.: Médicaments et photosensibilisation. *Le moniteur des pharmacies et des laboratoires* mai.2000, n° 2353:cahier II.
- 21- GIRRE L.:*Connaître et reconnaître les plantes médicinales*, Ouest France, Rennes, 1980.
- 22- GOUPIL JJ.:*Le soleil à pleines dents*, Ed. des hommes et des réussites, 1993.
- 22'- GROB JJ., RICHARD MA.: Prévention des cancers cutanés. *La revue du praticien* 1999; 49(8):838-841.
- 23- HERVÉ N., ALLAIRE A.: Se protéger du soleil. *Le moniteur des pharmacies*, mai 1999, n°2306: cahier II.
- 24- HEWITT JP.:Emulsions solaires "oil-free" à base de filtres minéraux. *Parfums Cosmétiques actualités* sept 2000; 154:48-49.
- 25- HEWITT JP.: A how to guide for formulators of sun protection products. *Global Cosmetic Industry Suncare* fev 2000; 166(2):28-36.
- 26- IBSEN HH., LASTHEIN ANDERSEN B.:Photo-onycholysis due to tetracycline-hydrochloride (abstract). *Acta Derm Venerol* 1983; 63(6):555-557.
- 27- INSERM.: *Soleil et Mélanome: Analyse des risques de cancer cutané, moyens de prévention, la documentation française*, Paris, 1990.
- 28- INSERM: *Biologie de la peau humaine, Séminaire d'enseignement* 1997, Ed. INSERM, Lyon,

1997.

- 29- JEANMOUGIN M.: Communication. *Service dermatologie de l'hôpital St Louis*, Paris, février 1999.
- 30- JEANMOUGIN M.: La prescription d'une photoprotection externe. *Bulletin esthétique dermatologie cosmétologie* 1995; (3,4):168-184.
- 31- KESTEL JL JR.: Photo-onycholysis from minocycline. Side effects of minocycline therapy (abstract). *Cutis* 1981 jul; 28(1):53-4.
- 32- KOLLIAS N., MALALLAH YH., AL-AJMI H., BAQER A., JOHNSON BE., GONZALEZ S.: Erythema and melanogenesis action spectra in heavily pigmented individual as compared to fair skin Caucasian. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996 Oct; 12 (5):183-188.
- 33- LACHAPELLE JM., FRIMAT P., TENNSTEDT D., DUCOMBS G.: *Dermatologie professionnelle et de l'environnement*, Masson, Paris, 1992 ; 165-176.
- 34- LACHAPELLE JM., MAROT L., TENNSTEDT D.: *Atlas de dermatologie de l'environnement*, UCB Pharma, Bruxelles, 1997; 4,82,134-137.
- 35- LARUCHE G., CÉSARINI JP.: *Photodermatoses et photoprotection de l'enfant*, Ed. Solal, Marseille, 1992.
- 36- LECCIA MT., BÉANI JC.: Rôle des antiradicalaires dans la photoprotection active. *Nouvelles dermatologiques* 1996; 15:335-337.
- 37- LECCIA MT., RICHARD MJ., BEANI JC. et al.: Protective effects of Se and Zn on UV-A damage in human skin fibroblasts. *Photochem Photobiol* 1993; 58 :548-553.
- 38- LOCK-ANDERSEN J., THERKILDSSEN P., DE FINE OLIVARIUS F., GNIADHECKA M., DAHLSTROM K., POULSEN T., WULF HC: Epidermal thickness, skin pigmentation and constitutive photosensitivity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13:153-158.
- 39- MACHET L.: L'art de la formulation. *Traitements locaux en dermatologie*, 1996; 43-49.
- 40- MC VEAN M., LIEBLER DC.: Inhibition of UVB induced DNA photodamage in mouse epidermis by topically applied alpha-tocopherol. *Carcinogenesis* 1997 aug; 18(8):1617-1622.
- 41- MÉLISSOLOPOULOS A., LEVACHER C.: *La peau, structure et physiologie*, Ed.Médicales internationales, Cachan, 1998.

- 42- MENGEAUD V., ORTONNE JP.: Puva (5-methoxypsoralen plus UVA) enhances melanogenesis and modulates expression of melanogenic proteins in cultured melanocytes. *J Invest Dermatol*, 1996 jul ; 107(1):57-62.
- 43- MEYNADIER J., MEUNIER L., PEYRON JL. : *Peau et Soleil*, Privat, Toulouse, 1995.
- 44- MICHEL JL., MAGANT E. et le réseau ligérien du mélanome 2000; Evaluation de la compréhension du risque solaire chez 241 adolescents. *Annales de Dermatologie et Vénérologie*, av 2000; 127:371-375.
- 45- MONDOLOT-COSSON L :Les plantes toxiques, cahier pratique. *Le Moniteur des pharmacies*, 1998, n°2259 (cahier pratique).
- 46- MOTTEN AG., MARTINEZ LJ., HOLT N. et al.: Photophysical studies on antimalarial drugs. *Photochem Photobiol*, 1999 Mar; 69(3):282-287.
- 47- NICOLAS JF.,THIVOLET J.: Immunosuppression liée aux UV. *Immunodermatologie, séminaire* 1999, EJD, France; 49-63.
- 48- MOYAL D.: Immunosuppression induced by chronic ultraviolet irradiation in humans and its prévention by sunscreens. *Eur J Dermatol* 1998; 8:209-211.
- 49- MOYSAN A., MORLIERE P., AVERBECK D., DUBERTRET L.: Evaluation of phototoxic and photogenotoxic risk associated with the use of photosensitizers in suntan preparations: application to tanning preparations containing bergamot oil. *Skin pharmacol* 1993; 6(4):282-291.
- 50- PONS-GUIRAUD A.: *Les cosmétiques et la peau*, Ed. du rocher, Paris, 1997.
- 51- SAYAG P.:*Impact Internat Dermatologie*, Jan1999.
- 52- SINCLAIR SA., DIFFEY BL.:Sun protection provided by ladies stockings. *Br J Dermatol* 1997; 136 (2):239-241.
- 53- SOUCCAR T.:*La protection solaire*, Flammarion, Paris, Mai 1998.
- 54- STEENVOORDEN DP., BEIJERSBERGEN VAN HENEGOUWEN GM.: Cysteine derivatives protect against UV induced reactive intermediates in human k eratinocytes: the role of glutathion synthesis. *Photochem Photobiol* 1997 Nov; 66(5):665-671.
- 55- STEENVOORDEN DP.,VAN HENEGOUWEN GM.: The use of endogenous antioxydants to improve photoprotection. *J photochem Photobiol* 1997 Nov; 41(1-2):1-10.

- 56- STOEUBNER PE., PEYRON JL., MEUNIER L., MEYNADIER JM.: Photosensibilisation de contact aux pesticides. *Nouv dermatol* 2000; 19:457-458.
- 57- THOMAS.: Danger des UVA à visée esthétique. *Nouv dermatol* 1996; 15:357-360.
- 58- TRECHOT P., BARBAUD A., REICHERT PENETRAT S.: Photosensibilité iatrogénique médicamenteuse et banque française de pharmacovigilance: état des lieux en juin 1999. *Nouv dermatol* 2000; 19:461-462.
- 59- VESSEY DA.: The cutaneous antioxydant system. *Clin Dermatol* 1993; 8:81-103.
- 60- VEYRACE.: Les photodermatoses dues aux médicaments. *la Revue Prescrire* Avril 2000; 205(20) :283-290.
- 61- INTERNET: The experimental UV index factsheet: explaining the index to the public; *Environmental Protection Agency*
- 62- INTERNET : Pathologies cutanées liées aux plantes (PARACELSE) ; www.egora.santé.com
- 63- INTERNET: La sécurité au soleil, Enfants et famille Canada ; www.cfc.efc.ca/docs.
- 64- INTERNET: Sécurité solaire. [HTTp://www-club-internet.fr/sécurité_solaire](http://www-club-internet.fr/sécurité_solaire).
- 65- *Dictionnaire Vidal 2000*, OVP éditions du Vidal, Paris 2000.
- 66- *Dictionnaire de Médecine Flammarion*, Ed. Flammarion médecine-sciences, Paris, 1994.





Serment

des

Apothicairees

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



