



HAL
open science

Allergies et photoallergies aux filtres solaires

Nathalie Chevallier

► **To cite this version:**

Nathalie Chevallier. Allergies et photoallergies aux filtres solaires. Sciences pharmaceutiques. 1997.
dumas-01726222

HAL Id: dumas-01726222

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01726222>

Submitted on 8 Mar 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>



D 115 018866 1

un exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE 1
Science Technologie Médecine

U. F. R. de PHARMACIE

Domaine de la Merci - LATRONCHE

ANNEE : 1997

N° d'ORDRE : *7010*

ALLERGIES ET PHOTOALLERGIES
AUX FILTRES SOLAIRES

THESE

Présentée à l'université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle CHEVALLIER Nathalie

[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 10 avril 1997

devant : Monsieur le Professeur E. Drouet Président du Jury

UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE 1
Science Technologie Médecine

U. F. R. de PHARMACIE

Domaine de la Merci - LATRONCHE

ANNEE : 1997

N° d'ORDRE :

ALLERGIES ET PHOTOALLERGIES
AUX FILTRES SOLAIRES

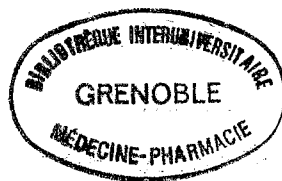
THESE

Présentée à l'université Joseph FOURIER - GRENOBLE 1
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle CHEVALLIER Nathalie

[Données à caractère personnel]



Cette thèse sera soutenue publiquement le 10 avril 1997

devant : Monsieur le Professeur E. Drouet Président du Jury

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent surtout au docteur Jean-Luc Bourrain, sans qui rien n'aurait été possible, ainsi qu'à Mlle Natacha Chevallier pour sa précieuse et indispensable collaboration.

Je voudrais aussi remercier toutes les personnes qui m'ont aidée dans la réalisation de ce travail de près ou de loin :

* Le personnel du service de dermatologie du CHU de Grenoble, pour son amabilité et sa disponibilité.

* Mme Jacqueline Foucaud-Gamen, du laboratoire de bactériologie de la faculté, pour ses conseils et sa gentillesse.

* Mrs Richard et Gilles Chevallier pour leur éternelle patience lors de l'élaboration technique et la mise en page.

* Mme Raphaëlle Masut, pharmacien d'officine et Mr le Pr. Drouet, pour m'avoir prêté de leur temps afin de faire partie des membres du jury.

* Mes parents pour leur fidèle soutien tout au long des mes études

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	p. 1
SOMMAIRE	p. 2
INTRODUCTION	p. 10
<u>Chapitre 1</u> : ALLERGIES ET PHOTOALLERGIES	p.12
❶ Définitions	p. 12
1 - 1 <u>Allergie de contact</u>	p. 13
1 - 2 <u>Photoallergie de contact</u>	p. 14
❷ Mécanismes de l'allergie de contact	p. 15
2 - 1 <u>Les 3 phases de l'eczéma de contact</u>	p. 19
2 - 2 <u>Aspects moléculaires de l'allergie de contact</u>	p. 26
2 - 3 <u>Allergie croisée</u>	p. 28
❸ Manifestations de l'allergie de contact	p. 34
3 - 1 <u>Signes cliniques</u>	p. 34
3 - 2 <u>Signes histologiques</u>	p. 36

④ Dermatoses par photosensibilisation de contact	p. 38
4 - 1 <u>Réactions phototoxiques de contact</u>	p. 38
4.1.1 <i>Caractéristiques</i>	p. 38
4.1.2 <i>Manifestations cliniques et histologiques</i>	p. 39
4.1.3 <i>Fréquence de survenue avec les filtres solaires</i>	p. 40
4 - 2 <u>Réactions photoallergiques de contact</u>	p. 43
4.2.1 <i>Mécanismes</i>	p. 43
4.2.2 <i>Manifestations cliniques</i>	p. 45
4 - 3 <u>Complications : lucites rémanentes</u>	p. 47
⑤ Diagnostic	p. 49
5 - 1 <u>Diagnostic clinique = diagnostic de présomption</u>	p. 49
5 - 2 <u>Diagnostic différentiel</u>	p. 51
5 - 3 <u>Enquête allergologique = diagnostic étiologique</u>	p. 55
5.3.1 <i>Procédé d'une enquête allergologique</i>	p. 55
5.3.2 <i>Procédé d'une enquête photoallergologique</i>	p. 63
5 - 4 <u>Évolution de la nature des différents allergènes impliqués</u>	p. 71

⑥ Facteurs favorisants	p. 73
6 - 1 <u>Antécédents personnels de dermatose et/ou photodermatose chronique</u>	p. 73
6.1.1 <i>Principales photodermatoses chroniques</i>	p. 76
6.1.2 <i>Conseils aux patients atteints de photodermatoses</i>	p. 84
6 - 2 <u>Utilisation croissante des filtres solaires</u>	p. 87
6.2.1 <i>Incorporation dans divers produits cosmétiques</i>	p. 87
6.2.2 <i>Réactions croisées</i>	p. 88
⑦ Traitements	p. 89
7 - 1 <u>Éviction du filtre</u>	p. 89
7 - 2 <u>Traitement local : dermocorticoïdes</u>	p. 89
7.2.1 <i>Propriétés pharmacologiques</i>	p. 90
7.2.2 <i>Propriétés pharmacocinétiques</i>	p. 90
7.2.3 <i>Mode d'emploi</i>	p. 92
7.2.4 <i>Effets indésirables et contre indications</i>	p. 94
7 - 3 <u>Traitements par voie orale</u>	p. 97
7.3.1 <i>Corticothérapie orale</i>	p. 97
7.3.2 <i>Antihistaminiques H1</i>	p. 99
7 - 4 <u>Traitements préventifs des photodermatoses idiopathiques</u>	p. 101

7.4.1 Médicaments « antiphotosensibilisants » « de première intention »	p. 101
7.4.2 Médicaments antiphotosensibilisants « alternatifs »	p. 102
7.4.3 En cas d'échec aux médicaments précédents	p. 104

Chapitre 2 : LE PRODUIT SOLAIRE p. 110

❶ Formes galéniques concernées p. 110

❷ Rôles des produits solaires p. 112

2 - 1 Intérêt principal p. 112

2 - 2 Prévention du photovieillissement cutané p. 121

2 - 3 Prévention de la photocarcinogénèse cutanée p. 125

2 - 4 Rôle dans la conservation des autres constituants p. 131

2 - 5 Importance pour les personnes intolérantes au soleil p. 131

❸ Composition des produits solaires p. 132

3 - 1 Les agents actifs : les filtres solaires p. 132

3 - 2 Les agents antibactériens p. 134

3 - 3 Les fragrances p. 134

3 - 4 Les conservateurs p. 135

3 - 5 Les excipients p. 135

3 - 6 Autres actifs p. 136

3 - 7 Divers p. 137

④ Effets nocifs	p. 143
4 - 1 <u>Allergie et photosensibilisation</u>	p. 143
4 - 2 <u>Inhibition de la synthèse de la vitamine D</u>	p. 143
4 - 3 <u>Problème de l'absorption percutanée</u>	p. 144
4 - 4 <u>Problème de carcinomes et mélanomes</u>	p. 144
⑤ Mécanismes d'action, efficacité des filtres solaires	p. 146
5 - 1 <u>Effets biologiques des ultraviolets : mécanismes, conséquences</u>	p. 146
5.1.1 <i>Bases fondamentales de l'interaction peau-lumière</i>	p. 147
5.1.2 <i>L'érythème solaire</i>	p. 151
5.1.3 <i>L'immunosuppression spécifique photoinduite</i>	p. 151
5.1.4 <i>Rôle de la (photo) immunosuppression dans la carcinogenèse cutanée</i>	p. 168
5 - 2 <u>Efficacité des filtres solaires dans la protection contre les effets immunologiques causés par les ultraviolets</u>	p. 171
5.2.1 <i>Procédés de recherche</i>	p. 171
5.2.2 <i>Discussion sur l'efficacité</i>	p. 174
5.2.3 <i>Perspective à envisager : association avec des liposomes</i>	p. 177

<u>Chapitre3 : LES DIFFÉRENTES FAMILLES DE FILTRES SOLAIRES</u>	p. 181
❶ Filtres chimiques à spectre étroit (UVB)	p. 182
1 - 1 <u>L'acide para-aminobenzoïque ou PABA et ses esters</u>	p. 182
1.1.1 <i>Historique, potentiel allergisant</i>	p. 182
1.1.2 <i>Propriétés physiques du PABA</i>	p. 182
1.1.3 <i>Avantages du PABA (et de ses esters)</i>	p. 183
1.1.4 <i>Inconvénients du PABA</i>	p. 184
1.1.5 <i>L'acide glycéryl para-aminobenzoïque = Escalol 506</i>	p. 185
1.1.6 <i>L'acide amyldiméthyl para-aminobenzoïque = Padimate A</i>	p. 186
1.1.7 <i>L'acide octyl diméthyl para-aminobenzoïque = Padimate O = Escalol 507</i>	p. 186
1 - 2 <u>Les salicylates</u>	p. 187
1 - 3 <u>Les cinnamates</u>	p. 189
1.3.1 <i>Utilisation</i>	p. 189
1.3.2 <i>Potentiel allergisant</i>	p. 190
1.3.3 <i>Conseils aux patients sensibilisés</i>	p. 190
1 - 4 <u>Dérivés du benzylidène - camphre</u>	p. 191
1.4.1 <i>Utilisation, potentiel allergisant</i>	p. 191
1.4.2 <i>Synthèse de molécules apparentées : nouvelle classe éventuelle de filtres UVA</i>	p. 192

② Filtres chimiques à large spectre (UVB + UVA)	p. 195
2 - 1 <u>Les benzophénones</u>	p. 195
2.1.1 <i>Classification, caractéristiques</i>	p. 196
2.1.2 <i>Utilisation</i>	p. 197
2.1.3 <i>Potentiel allergisant</i>	p. 198
2.1.4 <i>Interaction avec les fibrates hypolipémiants</i>	p. 202
2.1.5 <i>Conseils, perspectives</i>	p. 208
2 - 2 <u>Les dérivés dibenzoylméthane</u>	p. 209
2.2.1 <i>Caractéristiques</i>	p. 209
2.2.2 <i>Utilisation</i>	p. 211
2.2.3 <i>Potentiel allergisant</i>	p. 212
2 - 3 <u>Les anthranilates</u>	p. 214
2 - 4 <u>Le Mexoryl - SX</u>	p. 215
③ Filtres physiques = filtres écran	p. 216
3 - 1 <u>Caractéristiques</u>	p. 216
3 - 2 <u>Avantages</u>	p. 217
3 - 3 <u>Inconvénients</u>	p. 218

CONCLUSION GÉNÉRALE	p. 228
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	P. 231
RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUES	p. 233
ANNEXE	p. 238

INTRODUCTION

A une époque où le soleil devient de plus en plus synonyme de pathologies cutanées graves, la photoprotection et même dans un sens plus large, la « photoprévention », sont devenues une nécessité pour l'ensemble des populations, en particulier pour les races blanches occidentales, qui constituent un groupe à risque et qui du fait d'un certain « modernisme » et d'un certain « pouvoir d'achat », sont de plus en plus sensibilisées à ce problème.

Ainsi, dans ces dernières dizaines d'années, l'utilisation des produits solaires a connu une forte progression et deux principaux types de composés se sont développés dans le but de renforcer la photoprotection naturelle :

les agents écran, assurant une protection physique, et les filtres, assurant une protection chimique.

Ces différents agents, de même que leurs particularités, leur rôle, leur efficacité, sont détaillés dans cette étude.

Mais, bien que les filtres soient de plus en plus utilisés et grandement performants, ce sont des agents photosensibilisants de contact potentiels. Ils peuvent également être responsables d'allergie de contact.

Si ces allergies et photoallergies de contact restent rares, elles ne doivent pourtant pas être méconnues car elles peuvent être source d'erreurs diagnostiques.

De plus, ces molécules, que l'on trouve bien évidemment dans les produits destinés à la photoprotection solaire, sont incorporées de plus en plus fréquemment dans les

produits cosmétiques d'usage quotidien pour tenter de prévenir le vieillissement et la carcinogenèse cutanée.

Le problème de sensibilisation prend donc de plus en plus d'ampleur.

Il semble ainsi très intéressant de découvrir quelles grandes familles de filtres solaires sont utilisées, quels sont les produits les plus incriminés en matière d'allergie et / ou de photoallergie, ainsi que de comprendre comment a lieu la sensibilisation, dans quelles conditions, ceci afin de l'éviter au maximum, de la diagnostiquer plus facilement, de mieux la traiter et d'informer.

Sur ce dernier point, le pharmacien pourrait avoir, en tant que dispensateur de produits parapharmaceutiques, un rôle non négligeable à jouer.

ALLERGIE ET PHOTOALLERGIE

On connaît l'existence des réactions dites « allergiques » depuis l'antiquité. Mais le terme « allergie » a été créé seulement au début du siècle. Ces dernières dizaines d'années, de nombreuses recherches sur les mécanismes de ces réactions ont permis de mieux les cerner et de progresser en matière de prophylaxie et de traitement. Mais encore aujourd'hui, de nombreux points restent à élucider, en particulier pour ce qui est de la prédictivité du risque allergique potentiel d'une nouvelle molécule.

Les phénomènes de réactions allergiques aux filtres solaires sont assez récents ; ils sont apparus en parallèle au développement croissant des produits solaires.

Même si leur incidence est faible, il est important, en particulier pour les pharmaciens, de connaître leur existence, leurs origines, leurs mécanismes, leurs manifestations cliniques, leurs facteurs favorisants ainsi que leurs méthodes de diagnostic, tout ceci dans le but d'apporter des conseils toujours meilleurs aux clients, en sachant que les pharmaciens sont chaque année de plus en plus sollicités pour ce genre de produits.

❶ Définition

En ce qui concerne l'ensemble des réactions allergiques aux filtres solaires, il est important de distinguer d'une part l'allergie de la photoallergie et d'autre part la photoallergie de la phototoxicité.

1 - 1 L'allergie de contact

* On désigne par le terme général « allergie », l' « autre réaction », c'est à dire une réaction paradoxale pathologique d'un individu par rapport à ses condisciples vis à vis d'une substance exogène normalement tolérée et appelée alors allergène.

* On parle en fait d'hypersensibilité, qui correspond à une réponse immunitaire exagérée ou inappropriée.

Elle peut conduire à des lésions tissulaires responsables de pathologies.

Quatre types d'hypersensibilité existent, selon la classification de Gell et Coombs ; les trois premiers sont dus à des anticorps (pas toujours pour le second), le quatrième à des lymphocytes T et macrophages :

⇒ Hypersensibilité de type I = Hypersensibilité immédiate à IgE.

Exemples : rhinite allergique, asthmes extrinsèques, certaines urticaires, certaines allergies médicamenteuses.

⇒ Hypersensibilité de type II = Hypersensibilité cytotoxique (dépendante des anticorps : IgG et IgM). Exemples : Toxidermies médicamenteuses

Elle intéresse surtout les cellules du sang.

⇒ Hypersensibilité de type III = Hypersensibilité par complexes immuns avec un antigène soluble.

Exemples : maladie sérique, hypersensibilités médicamenteuses, connectivites, alvéolite allergique, pemphigoïdes bulleuses.

⇒ Hypersensibilité de type IV = Hypersensibilité retardée, mettant en jeu les mécanismes de l'immunité cellulaire, avec prolifération de lymphocytes T.

Exemples : eczéma de contact, certaines toxidermies.

* Dans le cadre des dermatites de contact aux filtres solaires, il s'agit exclusivement d'hypersensibilité de type IV, dont les mécanismes seront détaillés par la suite.

Les allergies de contact aux filtres solaires se développent suite à la sensibilisation du sujet au filtre lors d'un premier contact. Elles se manifestent par des réactions cutanées lors de contact ultérieurs, plusieurs heures à plusieurs jours après l'application du filtre.

1 - 2 La photoallergie de contact

* La photoallergie est une variété d'allergie, déclenchée par une molécule devenue allergénique par l'exposition aux U.V.. Dans le cas des photoallergies de contact, la réaction survient après l'application d'un produit sur la peau, les produits solaires en l'occurrence.

* Les réactions de photosensibilisation par contact exogène se répartissent en deux catégories :

⇒ les réactions phototoxiques

⇒ les réactions photoallergiques

Il est important de faire la distinction entre ces deux types de photosensibilisations qui ne mettent pas en jeu les mêmes mécanismes, bien que leurs manifestations soient très proches. Les réactions phototoxiques correspondent à une « brûlure chimique » due à une molécule activée par les U.V. et ne font pas intervenir le système immunitaire de façon spécifique.

② Mécanismes de l'allergie de contact

* L'hypersensibilité de type IV ou retardée, fait intervenir les mécanismes de l'immunité cellulaire : il y a prolifération de lymphocytes T (leucocytes mononucléés de durée de vie allant de 5 à 6 mois) spécifiques de l'antigène, qui viennent au contact de cet antigène et le détruisent par sécrétion de lymphokines et développent une réaction inflammatoire, par attraction de nouvelles cellules mononucléées.

La figure 1 expose de façon plus claire le mécanisme général d'une hypersensibilité retardée.

* Les hypersensibilités de type IV peuvent être mises en évidence par injections intradermiques de l'antigène (intradermo-réactions). Cela est notamment réalisé avec la tuberculine dans le cadre du BCG. Si on injecte l'antigène au sujet sensibilisé, il apparaît au point d'inoculation une induration et un érythème après 48 heures. (voir figure 2).

Une biopsie réalisée au niveau de la réaction révèle alors la présence d'une infiltration du derme par les lymphocytes et les macrophages.

La réaction est qualifiée de « retardée » car les signes cliniques apparaissent dans un délai supérieur à 48 heures, temps nécessaire à la mobilisation des cellules effectrices : les lymphocytes T spécifiques de l'antigène.

Ces intradermo-réactions sont donc témoins de la mise en jeu de l'immunité cellulaire.

* Il est ainsi essentiel de différencier l'eczéma de contact, où il y a notion de contact avec un produit responsable de lésions locales, mettant en jeu l'immunité cellulaire, de l'eczéma atopique où l'immunité cellulaire retardée également est médiée par les IgE.

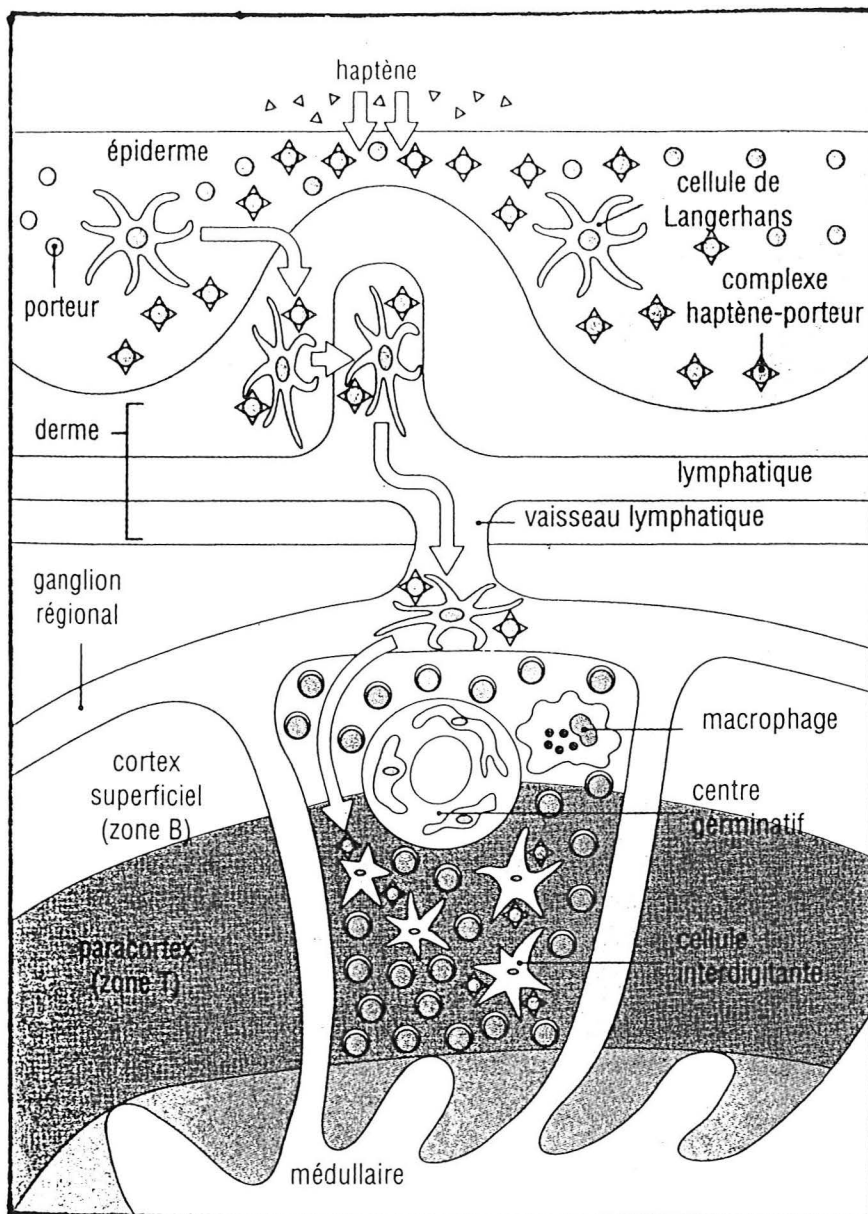


Figure 1 : Induction d'une hypersensibilité de contact.

L'haptène forme un complexe haptène-porteur dans l'épiderme. Les cellules de Langerhans transportent l'antigène par les vaisseaux lymphatiques afférents jusqu'au paracortex du ganglion lymphatique régional où elles se transforment en cellules interdigitantes qui présentent l'antigène aux cellules T CD4+.

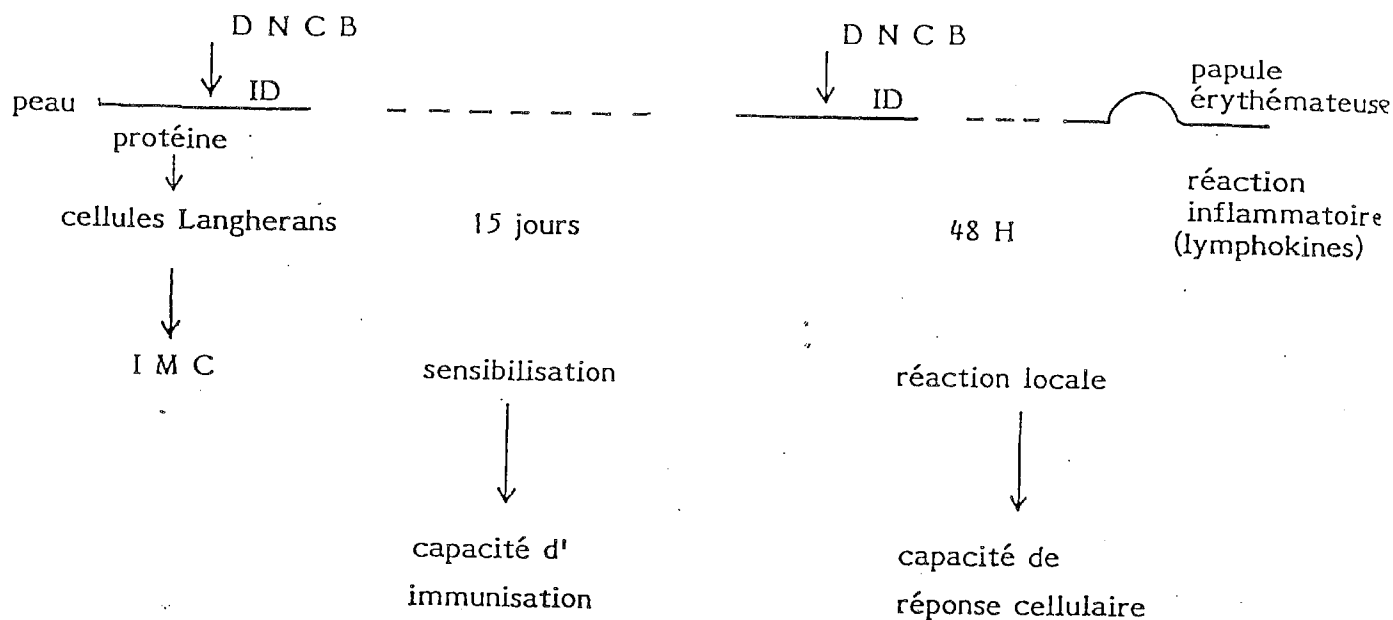


Figure 2 : Test cutané au dinitrochlorobenzène.

Le dinitrochlorobenzène est connu pour être un haptène puissant. Il sert notamment à l'étude des filtres solaires, afin de déterminer leur efficacité à protéger de la photoimmunosuppression induite par les UV. Pour cela, les animaux sont sensibilisés au préalable par le DNCB. Si le filtre est efficace, l'exposition aux UV se traduit par une manifestation allergique, l'immunosuppression induite par ces radiations ayant été enrayée par la présence du filtre.

DNCB = dinitrochlorobenzène
 ID = intradermoréaction
 IMC = immunité à médiation cellulaire

2 - 1 Les 3 phases de l'eczéma de contact (voir figure 3 et 4)

- L'eczéma de contact est une réaction inflammatoire aigüe qui fait suite au contact d'une molécule de faible poids moléculaire « dénommée haptène » avec la peau d'un individu sensibilisé. L'eczéma de contact (« contact sensitivity » en anglais) est donc une hypersensibilité retardée de contact médiée par l'activation de lymphocytes T effecteurs dans la peau, à la suite de l'interaction avec des cellules présentatrices d'haptène.

Trois partenaires sont donc indispensables au développement d'un eczéma : l'haptène, la cellule présentatrice d'antigène (CPA) et les lymphocytes T spécifiques (LT).

- on distingue 3 phases dans la physiopathologie de l'eczéma de contact :

⇒ Une phase de sensibilisation ou induction ou immunisation, qui se produit lors du premier contact avec l'haptène et qui initie le phénomène. Cette phase dure 10 à 15 jours chez l'homme et 5 jours dans les modèles expérimentaux murins. Elle aboutit à la génération de lymphocytes T spécifiques d'haptènes qui se retrouvent préférentiellement dans le tissu cutané après avoir été activés dans le ganglion.

⇒ Une phase de révélation, où il y a déclenchement de la lésion d'eczéma, qui se produit lors d'un contact ultérieur avec l'haptène. Cette phase ne survient que chez des individus sensibilisés. Elle débute 1 à 2 jours après le contact de l'haptène avec la peau et est maximale à 48 - 72 heures chez l'homme et à 24 - 48 heures dans les modèles murins. Elle est dûe à l'activation des lymphocytes T spécifiques d'haptène présents dans la peau et au recrutement des cellules inflammatoires qui aboutissent à la lésion d'eczéma.

⇒ Une phase de guérison de l'inflammation, ou résolution.

La régulation de l'eczéma de contact, et de façon plus générale de l'inflammation cutanée, est encore mal connue mais c'est une étape obligatoire puisque la lésion d'eczéma dure 3 à 5 jours puis disparaît spontanément alors que l'haptène est encore présent dans l'épiderme. Cette régulation passe donc par des mécanismes actifs.

* Phase de sensibilisation :

Lors du contact de la peau avec l'haptène, celui-ci diffuse dans l'épiderme et interagit avec des résidus peptidiques des protéines épidermiques. C'est là que les étapes de métabolisation des haptènes complexes peuvent survenir, avec génération de dérivés faisant suite à des oxydations, acétylations et polymérisations des molécules hapténiques.

- La première étape de cette phase de sensibilisation est la prise en charge des protéines hapténisées par les cellules de Langerhans (« hapténisation » des CL). La morphologie dendritique de ces cellules est compatible avec leur fonction au niveau épidermique, qui est de prendre en charge le maximum d'informations antigéniques venant de l'extérieur. Les CL ont dans l'épiderme une activité très importante d'endocytose (présence de granules de Birbeck). Plusieurs possibilités de prise en charge existent : internalisation des protéines, diffusion de l'haptène à l'intérieur de la CL, fixation directe de l'haptène sur les peptides présents dans le sillon des molécules du CMH (Complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I et de classe II.

L'application de l'haptène sur la peau provoque une production de cytokines par les kératinocytes et les CL, qui participent à la prise en charge de l'haptène et à la migration des CL en dehors de l'épiderme.

- Il y a donc ensuite migration des CL hapténisées vers le ganglion de drainage, ceci par l'intermédiaire du derme puis des canaux lymphatiques afférents jusqu'à la zone para-corticale des ganglions.

Cette migration est secondaire à la modification d'expression des molécules adhésives, permettant aux CL de quitter l'épiderme, et s'accompagne de modifications morphologiques et fonctionnelles.

Les CL deviennent plus arrondies (ce sont les cellules « indéterminées » du derme et les cellules « voilées » des canaux lymphatiques) pour reprendre leur forme dendritique dans la zone paracorticale des ganglions (zone T) ; on les appelle alors cellules interdigitantes.

Au cours de leur migration, les CL changent aussi de fonctions : dans les ganglions, elles ont acquis une activité de présentation de peptides hapténisés plus importante.

- L'haptène est présenté aux lymphocytes T dans de la zone para-corticale et aboutit à la génération de lymphocytes T mémoires spécifiques d'haptène, selon les règles classiques de la présentation d'antigène protéiques : présentation de peptides hapténisés nichés dans le sillon des molécules du CMH de classe I et II à des L.T. CD8+ et CD4+ respectivement.

Quelques différences existent néanmoins :

⇒ Capacité pour un même haptène d'induire une activation de LT CD4+ classe II - restreints, et une activation de LT CD8+ classe I - restreints.

⇒ Induction sur les LT d'un antigène, l'antigène CLA (Cutaneous lymphocytes antigen) qui permet l'interaction des LT CLA+ avec une adressine spécifique des veinules post-capillaires cutanées.

- La phase de sensibilisation se termine par la migration des LT spécifiques d'haptène du ganglion à la peau, grâce à l'antigène CLA. A ce stade, aucune modification cutanée n'est observable mais tout est prêt pour qu'il y ait une réponse inflammatoire lors de contacts ultérieurs de la peau avec le même haptène.

Le devenir des CL après présentation des peptides hapténisés est mal connu.

Phase de révélation : déclenchement d'un eczéma de contact.

- L'haptène, lors de contacts ultérieurs avec la peau est pris en charge par les CL, qui vont migrer dans le derme où elles présentent les peptides hapténisés en association avec les molécules du CMH de classe I et II aux LT CD8 et CD4 spécifiques d'haptènes. Le rôle des sous-populations de LT CD4+ et CD8+ dans la réponse inflammatoire est peu connu : ces deux types de LT peuvent produire des cytokines et participent ainsi à la réponse effectrice inflammatoire.

- L'activation lymphocytaire est associée à la production de cytokines de type Th1 (IL2 et IFN γ), ce qui aboutit à l'activation de cellules endothéliales et de kératinocytes.

- Les kératinocytes activés produisent des cytokines inflammatoires : IL1, TNF α , IL6 et IL8.

L'IL8 et d'autres chémokines participent au recrutement des cellules inflammatoires et à leur attraction dans l'épiderme. Les kératinocytes expriment sous l'influence de l'IFN γ les molécules ICAM - 1 et HLA - DR et pourraient ainsi participer à la présentation d'haptène aux LT.

- Les cellules endothéliales des veinules post-capillaires sont activées par les cytokines inflammatoires et les modifications qui en résultent aboutissent au recrutement des cellules inflammatoires :

⇒ vasodilatation avec ralentissement du flux sanguin,

⇒ margination et extravasation des leucocytes du vaisseau dans la peau,

⇒ constitution de l'infiltrat inflammatoire dermique et épidermique : eczéma.

* Phase de régulation de l'inflammation : guérison.

Le contrôle de la réponse inflammatoire peut mettre en jeu différentes cellules, comme les kératinocytes ou des LT régulateurs et être médié par différents effecteurs, comme les cytokines régulatrices anti-inflammatoires (IL4, IL10) ou des cellules cytotoxiques qui détruiraient les LT effecteurs.

* Le mécanisme de la photoallergie de contact est identique à ceci près qu'il est initié par la lumière solaire. La molécule initiale est un prohaptène transformé en haptène par l'irradiation U.V..

La photosensibilisation désigne l'ensemble des réactions cutanées liées à l'interaction de la lumière avec une substance photosensibilisante (filtres solaires notamment).

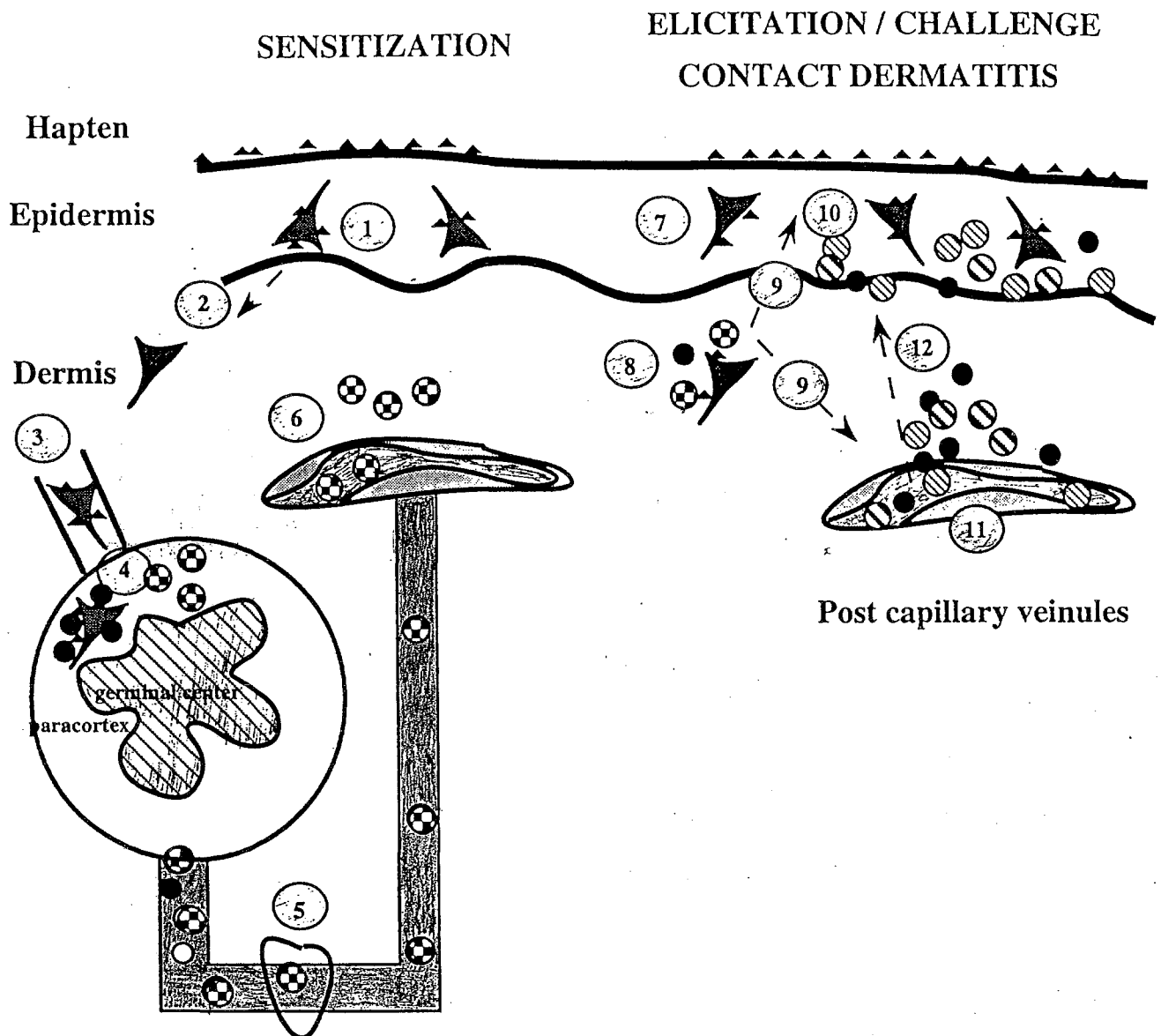


Figure 3 : Physiopathologie de l'eczéma de contact.

Etape 1 : hapténisation des cellules de Langerhans.

Etapes 2 et 3 : migration des cellules de Langerhans au ganglion de drainage.

Etape 4 : présentation de l'haptène aux lymphocytes T.

Etapes 5 et 6 : migration des lymphocytes T vers la peau.

Etape 7 : prise en charge de l'haptène par les cellules de Langerhans lors d'un contact ultérieur.

Etape 8 : présentation des peptides hapténisés aux lymphocytes CD8 et CD4 spécifiques d'haptène.

Etape 9 : activation de cellules endothéliales et de kératinocytes.

Etape 10 : libération de cytokines inflammatoires.

Etape 11 : activation de cellules endothéliales des veinules post-capillaires par les cytokines.

Etape 12 : constitution de l'infiltrat inflammatoire.

SENSITIZATION

ELICITATION / CHALLENGE

ATOPIC DERMATITIS

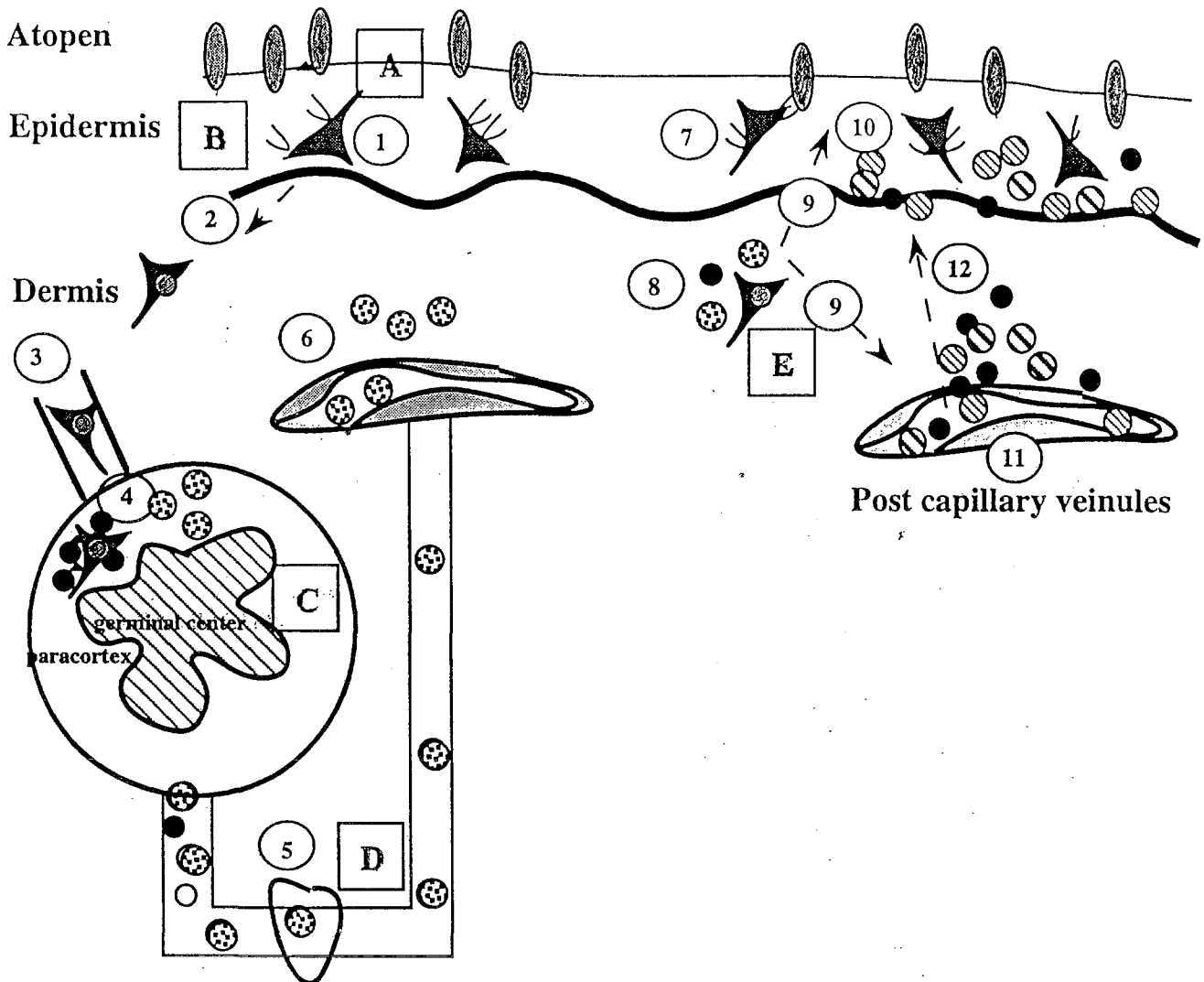


Figure 4 : Physiopathologie de l'eczéma de la dermatite atopique; comparaison avec l'eczéma de contact.

Les différentes étapes sont les mêmes que celles décrites pour l'eczéma de contact (voir Figure 3).

Quelques différences sont cependant à noter:

- * il y a altération de la barrière cutanée,
- * les antigènes sont des allergènes de l'environnement = atopènes,
- * l'hypersensibilité retardée est médiée par les IgE,
- * la phase de sensibilisation pourrait être initiée par des cellules dendritiques épidermiques (Langerhans et autres) équipées d'un récepteur à haute affinité pour les IgE (FcεR1),
- * la dermatite atopique serait donc le paradigme d'une réaction de type IV médiée par des cellules dendritiques épidermiques porteuses d'IgE. La spécificité de la dermatite atopique serait qu'après pontage des IgE, l'activation cellulaire serait différente par rapport à la cellule normale.

A : altération de la barrière cutanée.

B : épiderme.

C : ganglion de drainage.

D : circulation générale.

E : derme et veinules post-capillaires.

2 - 2 Aspects moléculaires de l'allergie de contact.

A l'examen des structures des allergènes les plus connus, on s'est aperçu que la plupart avaient des propriétés électrophiles, c'est à dire que ce sont des substances « pauvres en électrons ».

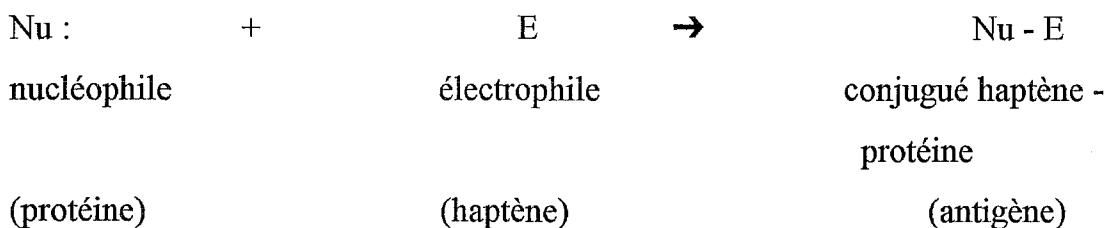
D'autres cependant pourraient agir par un mécanisme différent, du fait de leur lipophilie.

D'autres encore doivent subir des transformations chimiques *in vivo* pour devenir des électrophiles vrais, ce sont des prohaptènes. Enfin, certains haptènes ne sont actifs qu'en présence de lumière, ce sont des photoallergènes.

* Propriétés électrophiles des allergènes cutanés :

- On peut interpréter l'induction, puis la révélation de l'allergie de contact comme une modification moléculaire des protéines épidermiques, par la formation d'une liaison forte, covalente.

Les protéines, cutanées ou autres, possèdent des groupes fonctionnels riches en électrons, les nucléophiles Nu, (comme le groupement amine - Nh₂) capables de « donner » un doublet électronique (:) à une substance pauvre en électrons, appelée électrophiles E, l'haptène en l'occurrence.



- Cette liaison transforme la protéine autologue ou « self » (c'est à dire reconnue par l'organisme comme lui appartenant) en protéine hétérologue ou « non self » (et donc étrangère et antigénique).

- Exemples d'haptène électrophiles :

sels métalliques (nickel), allergènes végétaux (quinones, sesquiterpènes), acrylates, dinitrochlorobenzène.

* Haptènes lipophiles :

Pour ce type d'haptènes, la longueur de leurs chaînes est importante car le pouvoir allergisant croît avec le nombre d'atomes de carbone. (ex : catéchols).

Ces haptènes, très solubles dans les solvants organiques, ont la propriété de s'insérer dans les membranes cellulaires, formant ainsi des liaisons hydrophobes. Ce sont des molécules amphiphiles.

* Prohaptènes :

La peau, comme les autres tissus, est équipée de systèmes enzymatiques complexes permettant toutes sortes de transformations chimiques : oxydation, hydrolyse, estérification, etc.

En subissant ces transformations, les prohaptènes peuvent ainsi devenir des haptènes à part entière, capables de former des liaisons covalentes avec les protéines.

Exemples : diphénols, paradiamines, colorants azoïques, terebenthine.

* Photoallergènes :

Les liaisons haptène - protéine qui conduisent à la formation d'un allergène complet peuvent aussi être créées sous l'action de la lumière et donc par réaction photochimique.

C'est dans ce cas qu'on parle de photoallergie.

- Sous l'action de la lumière, certaines liaisons chimiques, en particulier les liaisons carbone-halogène, se brisent en donnant des radicaux libres, c'est à dire des espèces à un électron célibataire.

Le radical formé peut alors se coupler à un radical provenant d'une protéine cutanée, donnant ainsi l'allergène complet.

- Parmi les photoallergènes, on peut trouver des filtres solaires, c'est le cas de l'acide para-aminobenzoïque (PABA), ou de certains cinnamates, entre autre.

2 - 3 Allergie croisée.

Selon Sulzberger, l' « allergie de groupe ou réaction croisée est attribuable au rapport de deux ou plusieurs allergènes avec des groupes chimiques qu'ils possèdent en commun ».

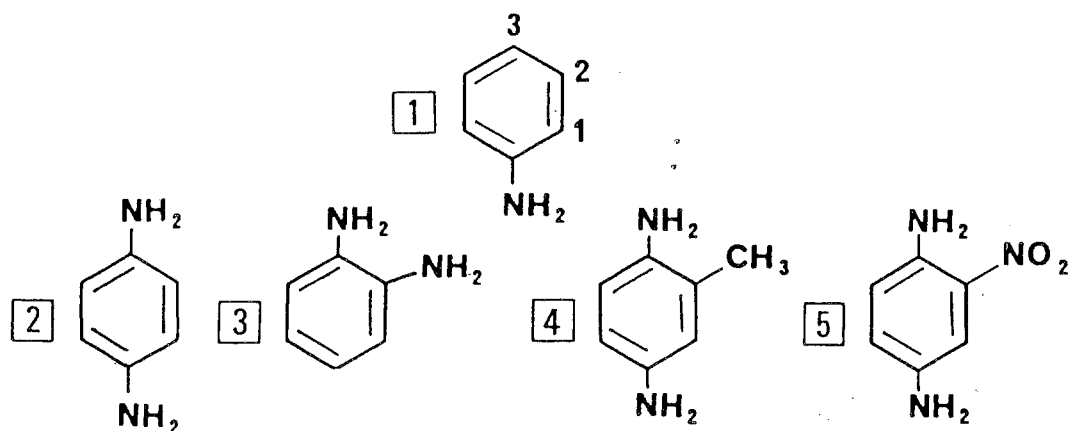
Elle se manifeste lorsqu'un patient allergique à une substance A présente une récurrence d'eczéma ou un test épicutané positif envers une autre substance B, et alors qu'il n'a jamais auparavant été en contact avec la substance B.

L'allergène A est le sensibilisant primaire, l'allergène B, le sensibilisant secondaire. On ne connaît pas habituellement le sensibilisant primaire chez l'homme, sauf en cas de sensibilisation expérimentale.

L'analogie, fonctionnelle ou structurale, est telle que les cellules immunocompétentes ne font pas la distinction entre les 2 allergènes A et B.

* Allergie croisée par analogie fonctionnelle :

Les molécules ont une même fonction chimique, par exemple la fonction amine en position para.

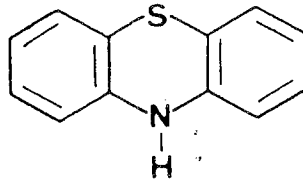


1. 1 : position ortho
2. 2 : position méta
3. 3 : position para
2. Paraphénylène-diamine (P.P.D.)
3. Orthophénylène-diamine
4. Paratoluyène-diamine (P.T.D.)
5. Nitroparaphénylène-diamine

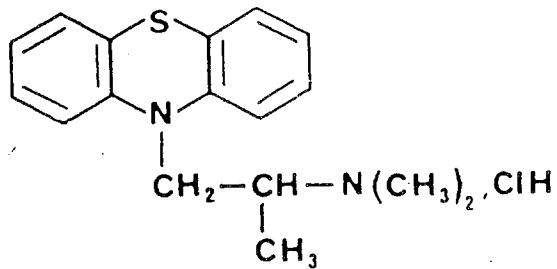
Figure 5 : Exemple d'allergie de groupe par analogie fonctionnelle.

* Allergie de groupe par analogie structurale :

La famille des phénothiazines en est un exemple.



Phénothiazine base



Prométhazine (*Phénergan**)

Figure 6 : Exemple d'allergie de groupe par analogie structurale.

Cette distinction entre analogie fonctionnelle et structurale n'est pas toujours facile et certaines molécules peuvent posséder la double appartenance.

* Interprétation de l'allergie croisée :

Il existe plusieurs théories permettant d'expliquer certains cas de sensibilisation croisée, mais la plupart restent encore inconnus.

⇒ Similitude chimique

⇒ Deux substances A et B peuvent donner des réactions d'allergie croisée, si elles se décomposent toutes deux dans le même métabolite, l'haptène proprement dit.

⇒ Une substance B, peut donner une réaction d'allergie croisée chez des malades sensibles à une substance A, si cette substance B, par réaction in vivo se transforme en A.

- La spécificité de l'allergie croisée est également discutée : suffit-il de posséder le même groupement fonctionnel ou une structure similaire pour donner une réaction croisée ? Il apparaît en fait que l'allergie de contact peut-être énantiospécifique, c'est à dire que la sélection clonale engendre des lymphocytes T possédant des récepteurs reconnaissant énantiomères droit et gauche (molécules dont les images dans un miroir ne sont pas superposables).

* Diagnostic différentiel :

L'allergie croisée répond à des critères précis et ne doit pas être confondue avec :

⇒ La polysensibilisation ou cosensibilisation.

Très souvent, un individu peut être exposé à des mélanges de produits. Le risque est alors de se sensibiliser à plus d'un allergène à la fois.

Il s'agit donc d'une allergie simultanée ou successive à plusieurs molécules non apparentées chimiquement, au hasard des circonstances.

Certains auteurs parlent de « cosensibilisation » pour désigner une polysensibilisation apparue simultanément pour des molécules renfermées dans un même produit, par exemple le chrome et le cobalt dans le ciment.

Il faut signaler que la cosensibilisation n'est pas limitée à des mélanges et peut provenir d'impuretés contenues dans des substances réputées pures.

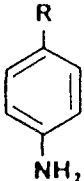
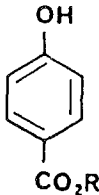
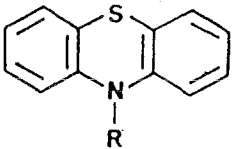
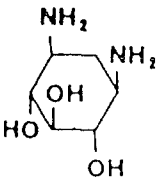
⇒ La fausse allergie croisée.

C'est une intolérance à des produits apparemment très différents mais qui en réalité contiennent la même molécule (même dérivé dans plusieurs mélanges naturels).

Remarque : on parle parfois « d'allergie couplée » pour désigner un phénomène allergique provoqué par l'exacerbation de la sensibilité à un faible allergène lors de son association à un allergène plus puissant.

Le tableau I rappelle brièvement les cas d'allergie croisée les plus classiques.

Tableau I : Exemples de cas classiques d'allergie croisée.

FORMULE TYPE D'ALLERGIE DE GROUPE	SUBSTANCES APPARENTÉES
<p data-bbox="298 376 748 412"><i>FONCTION AMINE EN PARA</i></p> <div data-bbox="474 510 557 689" style="text-align: center;">  </div>	<p data-bbox="813 376 1272 412"><i>AMINE PRIMAIRE EN PARA :</i></p> <p data-bbox="813 412 1333 479">Sulfamides et sulfamides antidiabétiques.</p> <p data-bbox="813 479 1333 546">Anesthésiques de surface du type ethoforme et butoforme.</p> <p data-bbox="813 546 1333 613">Anesthésiques injectables du type procaïne.</p> <p data-bbox="813 613 1188 649">Acide <i>para</i>-aminobenzoïque.</p> <p data-bbox="813 649 1333 716">Antibiotiques et spécialités contenant de la procaïne.</p> <p data-bbox="813 716 1333 784">Pommades renfermant un anesthésique local.</p> <p data-bbox="813 784 1333 851"><i>AMINE SECONDAIRE EN :</i> tétra-caïne.</p>
<p data-bbox="289 882 733 981"><i>GROUPE DES PARAHYDROXYBENZOATES (PARABENS)</i></p> <div data-bbox="468 1016 566 1209" style="text-align: center;">  </div>	<p data-bbox="806 882 1333 1016">Tous les topiques et médicaments injectables et produits cosmétologiques renfermant un conservateur de type <i>PARABEN</i>.</p>
<p data-bbox="326 1254 717 1290"><i>FONCTION HYDRAZINE</i></p> <p data-bbox="326 1290 717 1335">$H_2N - NH_2$ (HYDRAZINE)</p> <p data-bbox="409 1335 619 1379">$R - HN - NH_2$</p>	<p data-bbox="806 1254 942 1290">Isoniazide</p> <p data-bbox="806 1290 964 1326">Apressoline</p> <p data-bbox="806 1326 1025 1361">Phénylhydrazine</p>
<p data-bbox="258 1420 763 1456"><i>GROUPE DES PHENOTHIAZINES</i></p> <div data-bbox="397 1478 628 1626" style="text-align: center;">  </div>	<p data-bbox="806 1420 1333 1487">Tous les topiques contenant des dérivés de la phénothiazine.</p> <p data-bbox="806 1487 1164 1523">Certains antihistaminiques.</p>
<p data-bbox="267 1680 742 1778"><i>GROUPE DES ANTIBIOTIQUES DERIVES DE LA DESOXYSTREPTAMINE</i></p> <div data-bbox="437 1800 597 1980" style="text-align: center;">  </div> <p data-bbox="329 2011 689 2047"><i>DESOXYSTREPTAMINE</i></p>	<p data-bbox="806 1680 1164 1715">Néomycine et Framycétine</p> <p data-bbox="806 1715 973 1751">Kanamycine</p> <p data-bbox="806 1751 979 1787">Gentamycine</p>

③ Manifestations de l'allergie de contact

3 - 1 Signes cliniques

* L'eczéma de contact est la forme clinique la plus fréquente des allergies de contact.

La lésion est érythémato-vésiculeuse prurigineuse et évolue en quatre phases dans sa forme typique :

⇒ érythème, rougeur plus ou moins intense des téguments, disparaissant avec la pression.

⇒ vésicules, petites lésions de la peau, consistant en un soulèvement circonscrit de l'épiderme contenant une sérosité transparente.

⇒ Prurit (démangeaisons).

⇒ phase suintante et croûteuse, suintement plasmatique formant une croûte jaunâtre.

⇒ Desquamation, qui aboutit à la guérison par régénération de l'épiderme, s'il n'y a plus de contact avec l'allergène.

La topographie des lésions est caractéristique, apparaissant de façon systématique au niveau des zones d'application du topique, avec éventuellement quelques lésions à distance.

* Les complications éventuelles de l'eczéma de contact sont :

⇒ la surinfection, due à la flore microbienne cutanée de transit. C'est ce qu'on appelle l'impétiginisation, avec formation de croûtes mélicériques jaunes.

⇒ la lichénification, survenant lors du grattage, avec épaissement des lésions qui sont aussi grisâtres et quadrillées.

⇒ l'érythrodermie, où la rougeur est étendue à l'ensemble du corps, il n'y a plus d'espace de peau saine.

* La photo-allergie de contact se traduit dans l'ensemble par des signes cliniques similaires, correspondant à des zones cutanées où l'agent responsable a été appliqué et exposé au soleil.

* Les manifestations de l'allergie et de la photo-allergie de contact peuvent cependant être plus ou moins typiques, apparaissant, persistant ou régressant dans des délais variables.

Une enquête épidémiologique longitudinale réalisée en Australie de septembre 1991 à avril 1992 sur la fréquence des réactions secondaires allergiques aux filtres solaires illustre la variabilité dans les manifestations de ces réactions. (15)

Les 90 personnes (sur 606 de l'étude) qui ont réagi aux filtres solaires ont présenté divers symptômes : démangeaisons, bulles, oedème des paupières, rash érythémateux, urticaire, maculo-papules, vésicules, érythème...

La majorité des sujets a développé des réactions dans un délai variant de 5 jours à 3 mois (pour 50 % des sujets, le délai était de 1 mois). Dans la plupart des cas, les symptômes ont duré au moins 48 h mais ont cessé 3 semaines après l'arrêt du produit solaire.

Des réactions plus sévères peuvent parfois apparaître, avec signes locaux graves mais également avec signes généraux comme fièvre, troubles digestifs, perturbation des constantes biologiques. De telles réactions sont cependant rares et pourraient être favorisées par la survenue de sensibilisations croisées entre topiques, notamment entre les filtres solaires. (33)

3 - 2 Signes histologiques (voir figure 7)

De part le mécanisme de l'allergie et de la photoallergie de contact, la biopsie cutanée des lésions, montre la présence de vésicules épidermiques proéminentes (spongiose), ainsi qu'un infiltrat dense de cellules mononucléaires inflammatoires (prédominance des cellules CD4⁺, petit nombre de cellules CD2⁺ et de cellules de langerhans CD1⁺) à la périphérie des vaisseaux.

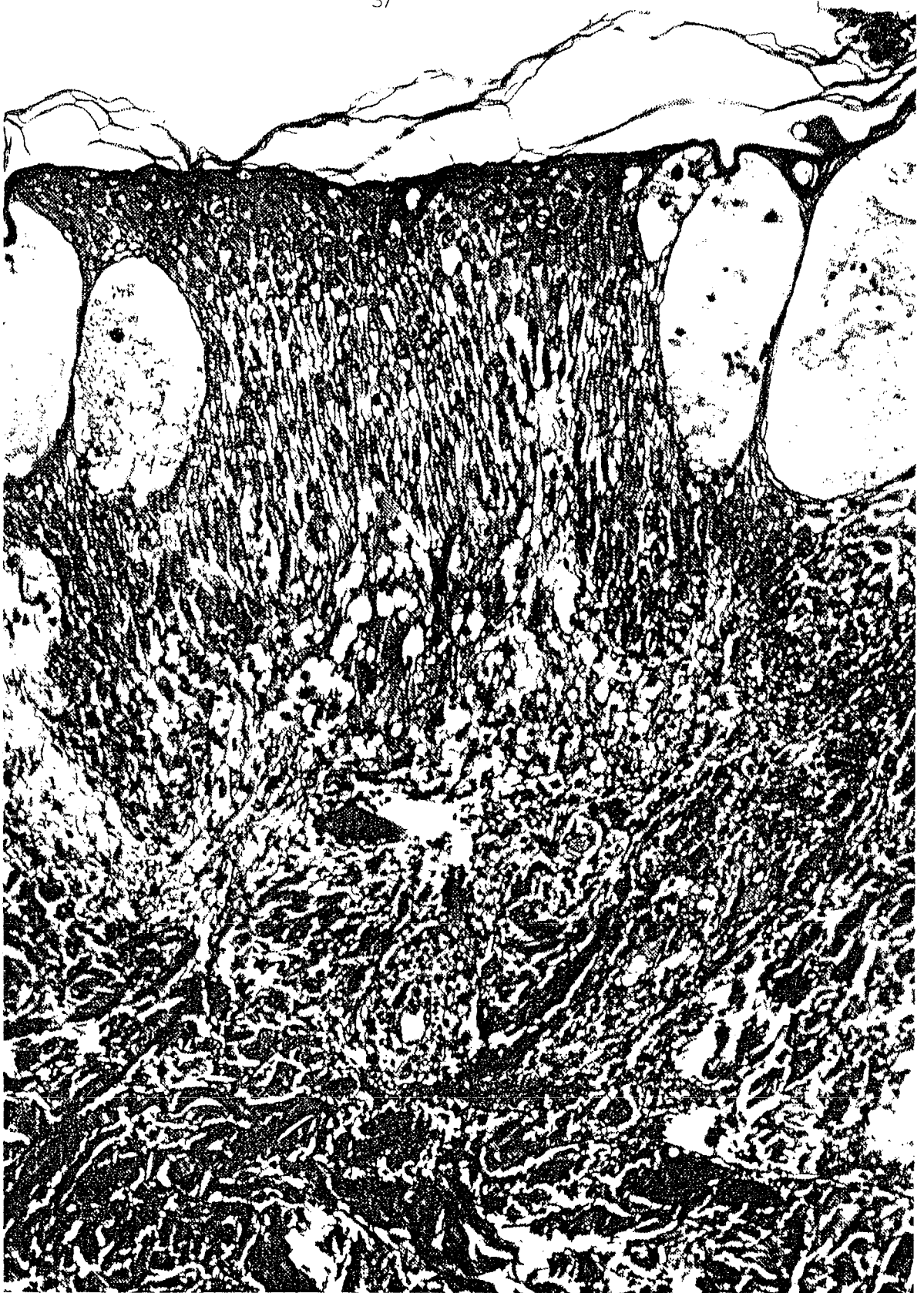


Figure 7 : Image histologique d'un test épicutané de nature allergique.

L'histologie après photoépidermotest montre la formation de vésicules épidermiques proéminentes ainsi qu'un infiltrat dense de cellules mononucléaires inflammatoires. (hématoxyline et éosine, X165)

④ Dermatoses par photosensibilisation

4 - 1 Réactions phototoxiques de contact

4.1.1 *Caractéristiques*

* Les réactions phototoxiques de contact sont des réactions photochimiques non immunologiques qui sont consécutives à l'application de certains corps chimiques sur le tégument, à la double condition que la peau subisse une exposition solaire ou artificielle (dose suffisante d'un rayonnement de longueur d'onde adéquate) et qu'elle contienne en quantités suffisantes (concentrations relativement élevées) une substance chimique ayant un pouvoir phototoxique. Elles peuvent survenir chez tous les individus, ne faisant intervenir aucune prédisposition particulière.

* Il s'agit d'une réaction chimique photo-induite, provoquée par l'absorption sélective de photons de longueur d'onde appropriée, par certaines molécules appelées chromophores.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ce type de réaction :

⇒ effet photodynamique, au cours duquel le transfert d'énergie du photosensibilisant à un système chimique engendre des réactions photochimiques avec oxydation des macromolécules voisines du chromophore.

⇒ réaction non photodynamique, avec formation de liaisons covalentes entre le chromophore et une macromolécule telle que l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Les cibles cutanées préférentielles sont les molécules ayant une structure cyclique aromatique ou possédant de nombreuses doubles liaisons. L'ADN est la cible la plus

importante en raison de conséquences sur la division cellulaire et sur l'ensemble des synthèses cellulaires.

L'acide ribonucléique (ARN) ne semble pas être une cible directe. Ses altérations semblent secondaires à celles de l'ADN.

4.1.2 *Manifestations cliniques et histologiques.*

* Sur le plan clinique, les réactions phototoxiques (qu'on appelle aussi parfois réactions par photoirritation) se traduisent par une exagération de la réponse cutanée normale au soleil.

Ce sont des dermatoses érythémateuses, parfois très oedémateuses, parfois érythémato-bulleuses, qui correspondent de manière stricte aux zones cutanées irradiées et imprégnées de la substance phototoxique : c'est un coup de soleil exagéré par rapport à la dose d'U.V. reçue.

Les limites des lésions sont le plus souvent comme « coupées au couteau », par opposition aux réactions photoallergiques dont les limites sont en général assez floues. Des sensations de brûlures ou de picotements sont classiques dans la plupart des cas. Les lésions disparaissent le plus souvent en quelques jours, en laissant subsister une pigmentation résiduelle, dont l'importance varie considérablement d'une observation à l'autre.

* Histologiquement, les lésions sont essentiellement épidermiques avec présence de cellules dyskératosiques « Sunburn cells ».

Il peut exister un oedème superficiel au niveau dermique.

* Le spectre d'activité de nombreuses molécules phototoxiques se situe essentiellement dans les UVB : 280 à 315 nm.

* Le tableau II résume les principales substances phototoxiques

Tableau II : Principales substances phototoxiques

Hydrocarbures polycycliques aromatiques :

anthracène, pyrène, phénanthrène (présents dans le coaltar)

Brai (résidu pâteux de la distillation de la houille ou du pétrole)

Créosote (liquide caustique extrait du goudron par distillation)

Psoralènes : fucocoumarines : (spectre d'action dans les UVA)

8-méthoxypsoralène, 5-méthoxypsoralène (industrie pharmaceutique, cosmétique, puvathérapie)

Végétaux : Ombellifères (fenouil, panais, aneth, céleri, berce...)

Rutacées (bergamote, citron vert, fraxinelle...)

Moracées (figue verte) etc...

Filtres solaires ?

(spectre d'action dans les UVA)

4.1.3 Fréquence de survenue avec les filtres solaires

* Aux Etats-Unis, une étude récente (1995) sur la souris sans poils a révélé la survenue surprenante d'un phénomène de photo-irritation, c'est-à-dire de phototoxicité, provoquée par l'utilisation d'un produit solaire à base d'oxybenzone, ce qui n'avait encore jamais été observé avec ce filtre chez l'animal. (23)

* Cette étude s'est basée sur une étude précédente qui avait comparé les effets protecteurs de deux filtres contre les UVA chroniques :

l'oxybenzone -Eusolex 4360 et le 4 - tertio - butyl - 4' - méthoxydibenzoylméthane (Parsol 1789).

Les résultats avaient alors montré que le Parsol 1789 avait fait preuve d'une grande efficacité, alors qu'avec l'oxybenzone, les dommages histologiques photo-induits dépassaient largement ceux induits normalement par les UVA en l'absence de filtres solaires (voir figure 8). Ce phénomène de photo-irritation observé avec l'oxybenzone a surpris les chercheurs du fait que l'oxybenzone est au contraire reconnue comme un excellent filtre de protection pour l'exposition chronique aux UVA.

* L'étude de 1995 réalisée à l'université de Pennsylvanie aux Etats-Unis a donc eu pour but de confirmer cette observation et d'identifier le composé responsable de ce phénomène.

Les résultats de cette étude ont en fait montré que l'oxybenzone n'est probablement pas en cause dans ce phénomène, bien que les filtres solaires puissent parfois être photo-irritants ; mais n'ont pas réussi à identifier quel composant des produits solaires est responsable de cette réaction.

Cette étude suggère même que la photoirritation induite par les UVA avec certains filtres photoirritants n'est ni une manifestation de phototoxicité, ni celle d'une photo-allergie, mais est davantage liée à leur pouvoir irritant intrinsèque, responsable d'une irritation chronique.

L'étude pose en fait surtout le problème du manque d'informations sur les composants des produits solaires que les fabricants mentionnent sur les emballages. Elle incite même à inclure des tests de photo-irritation lors des études toxicologiques réalisées sur les nouveaux filtres solaires.

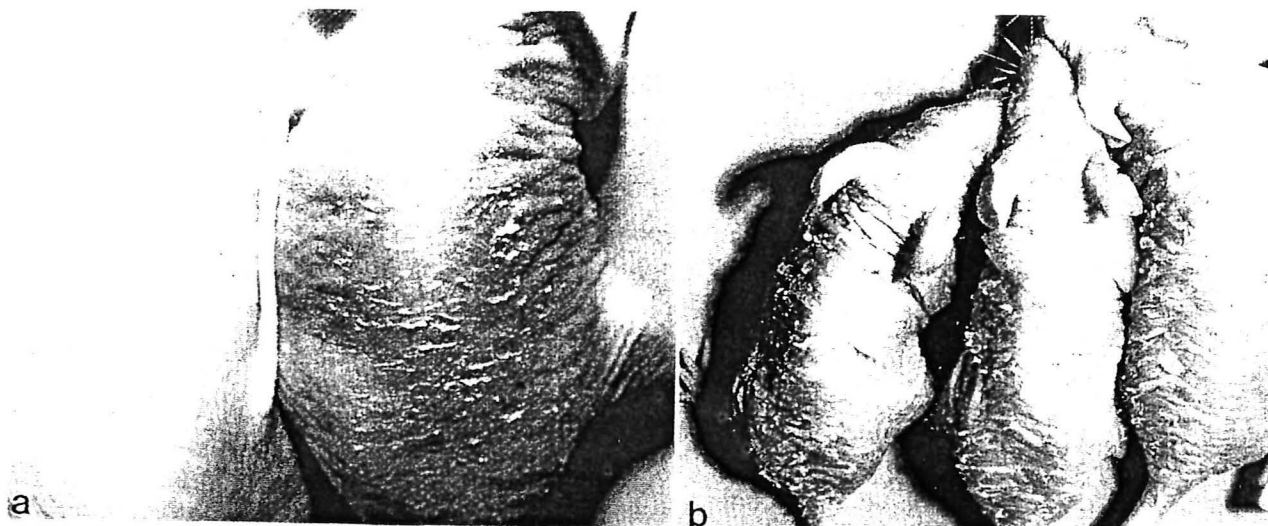


Figure 8 : Réaction de photo-irritation chez la souris sans poils.

a : sur la gauche de la photo on peut voir le dos d'une souris sans poils traitée par un filtre non photo-irritant, après exposition aux radiations UVA.

Sur la droite de la photo, il s'agit du dos d'une souris sans poils également après exposition aux UVA mais après traitement par un filtre photo-irritant.

On peut constater que la peau de la souris de droite est bien plus endommagée que celle de la souris de gauche.

b : peaux de souris sans poils après 2 semaines d'irradiation UVA avec application d'un filtre photo-irritant.

De larges et épaisses squames couvrent les zones traitées.

4 - 2 Réactions photo-allergiques de contact

4.2.1 *Mécanisme*

Les réactions photoallergiques de contact sont, contrairement aux réactions phototoxiques, des réactions photo-immunologiques ; comme les eczémas de contact, elles mettent en jeu les mécanismes de l'immunité cellulaire.

La molécule photosensibilisante, ou l'un de ses métabolites, se comporte comme un haptène ou dénature une protéine et la rend antigénique.

Le système immunitaire va être « informé » de la présence de ce photo-antigène et lors de la réintroduction de la molécule, en présence de photons de longueurs d'onde appropriées, une réaction d'hypersensibilité de type IV classique est mise en route.

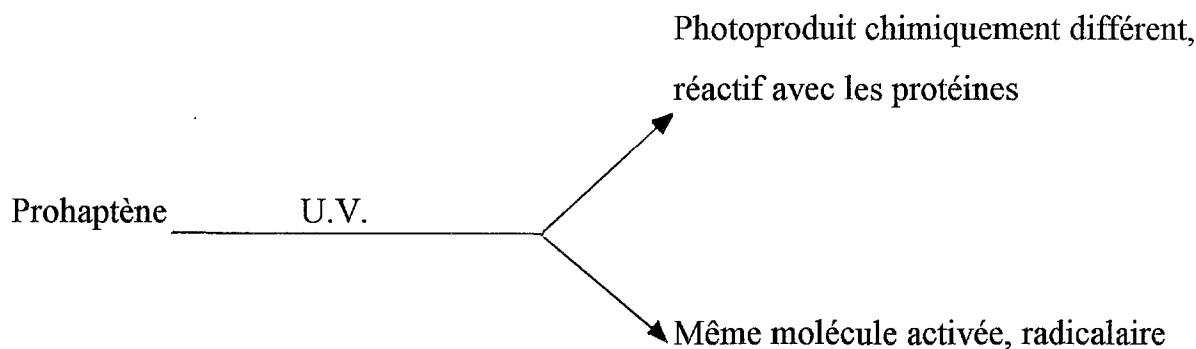
Cette réaction nécessitant une sensibilisation préalable, ne survient que chez certains sujets prédisposés, après un temps de latence plus ou moins long.

L'apparition de la réaction est indépendante de la concentration de la molécule, qui peut être minime, et de la dose de rayonnement reçue.

* Cependant, certains mécanismes de la réaction d'hypersensibilité de contact ne sont pas encore tout à fait bien compris (40), notamment :

⇒ le mécanisme de formation des photo-allergènes :

L'agent photosensibilisant est un «pro»-haptène qui se transforme en un véritable haptène sous l'influence des ultra-violets.



Pour certains prohaptènes, l'irradiation les transforme en espèces radicalaires très réactives et réagissant avec les protéines.

⇒ l'implication d'intermédiaires oxygénés dans la production des photoallergènes.

⇒ le rôle des cellules de Langerhans dans la présentation du photoantigène. Etant donné que les cellules de Langerhans semblent être endommagées par les UVA, la réaction d'hypersensibilité retardée ne serait possible que si d'autres cellules que les cellules de Langerhans sont capables de présenter le photoantigène (cellules mononucléées de l'infiltrat par exemple), à moins qu'il soit possible de protéger les cellules de Langerhans des effets des U.V. (Les cellules de Langerhans ne sont pas totalement détruites et les filtres solaires les protègent.).

Ainsi, bien que faisant partie des réactions d'hypersensibilité retardée, la photo-allergie de contact a des aspects différents par rapport à une sensibilité de contact ordinaire, en particulier dans la formation du photo-allergène.

* Enfin, il faut également noter que des phénomènes de «photosensibilisation croisée» entre substances immunologiquement apparentées peuvent se rencontrer. Il existe également des réactions croisées photoallergie/allergie. Exemple : photoallergie au piroxicam et allergie de contact au.

4.2.2 Manifestations cliniques :

Sur le plan clinique, les réactions photoallergiques se reconnaissent aisément à leur localisation élective aux régions découvertes du tégument : dos des mains et avant-bras, visage et cou jusqu'aux limites du décolleté. (voir figure 9).

Sur le visage, les régions relativement protégées des rayons solaires sont indemnes ou moins atteintes, par exemple la région située sous le menton, les paupières supérieures, la région rétro-auriculaire.

A l'opposé des réactions phototoxiques qui sont relativement monomorphes (érythème et/ou lésions érythémato-bulleuses), les symptômes cliniques des réactions photoallergiques de contact sont souvent polymorphes :

érythème, papules isolées ou confluentes, plaques d'eczéma vésiculeux ou vésiculo-suitant, parfois vésiculo-bulleux.

En outre, les lésions s'accompagnent en général d'un prurit assez important. Elles s'étendent au-delà des territoires exposés au soleil. Elles apparaissent le plus souvent dans les 24 heures qui suivent l'exposition solaire.

Parfois, les quantités d'énergie lumineuse nécessaires à l'apparition des lésions sont très peu importantes.

Le diagnostic est confirmé par la mise en oeuvre de «photopatchtests».



Figure 9 : Eczéma par photosensibilisation.

4 - 3 Complications des réactions photo-allergiques de contact : lucites rémanentes

* Une complication possible des réactions photo-allergiques est la persistance d'une sensibilité anormale prolongée à la lumière, en dépit de la suppression apparente de tout contact avec l'agent photosensibilisant : on parle de lucites rémanentes.

* En effet, les dermites par photosensibilisation allergique de contact s'estompent en général dans les jours ou les semaines qui suivent la cessation du photocontact allergisant qu'il soit d'origine médicamenteuse, végétale, cosmétique ou professionnelle.

Cependant, certains patients ne guérissent pas et présentent au contraire des lésions évolutives pouvant durer des mois, voire des années. De nouvelles poussées surviennent en dehors de tout contact ; ces patients sont désignés dans la littérature anglo-saxonne sous le vocable imagé de «persistent light reactors».

* Les lucites rémanentes sont caractérisées par les éléments suivants :

⇒ une éruption érythémato-oedémateuse des régions découvertes, souvent lichénifiée, pouvant déborder sur les territoires couverts et mener dans certains cas à une véritable érythrodermie.

⇒ à l'examen histologique, un infiltrat lymphohistiocytaire du derme superficiel en bande continue ou périvasculaire avec souvent une exocytose d'éléments lymphoïdes.

⇒ une dose érythémateuse minimale (DEM) effondrée intéressant les UVB et les UVA et parfois les radiations visibles.

* Les lucites rémanentes sont consécutives dans de nombreux cas à des réactions photo-allergiques.

Les photo-allergènes les plus souvent incriminés dans ce contexte sont les phénothiazines, les sulfamides, le musc ambrette (qu'on peut trouver dans les produits solaires), les sulfanililides.

Elles peuvent aussi faire suite à des eczémas de contact aéroportés.

* Le tableau clinique des lucites rémanentes, appelées aussi parfois dermatites actiniques chroniques est assez proche de celui des pseudo-lymphomes actiniques :

Ce pseudo-lymphome correspond à une photodermatose grave avec DEM effondrée et phototest positif, survenant presque exclusivement chez l'homme de la cinquantaine.

Il débute par un eczéma de type photo-allergique qui est suivi d'une photosensibilité rémanente durable.

Ces malades ne pouvant plus vivre normalement à la lumière du jour deviennent dépressifs et des cas de suicide ont été signalés. Bien que des photo-haptènes soient dûment authentifiés dans certains cas, les mécanismes immunologiques de la photosensibilisation persistante et de l'infiltration pseudo-lymphomateuse de la peau exposée à la lumière ne sont pas bien connus.

⑥ Diagnostic :

Différents éléments doivent être pris en considération par le dermatologue afin de poser un diagnostic précis :

- ⇒ la topographie des lésions
- ⇒ la notion d'une situation exposée
- ⇒ la chronologie des récurrences
- ⇒ l'enquête allergologique

5 - 1 Diagnostic clinique : diagnostic de présomption

* Le diagnostic résulte de la confrontation de données anamnestiques, obtenues par l'interrogatoire, avec l'examen clinique.

S'il y a cohérence entre des faits extérieurs antérieurs à l'apparition de la manifestation allergique et les caractères cliniques de cette dernière, une présomption d'allergie et/ou de photo-allergie de contact peut être avancée.

* C'est ainsi que la topographie particulière des lésions (zones d'application du produit solaire, zones du corps exposées à la lumière) ainsi que leur chronologie (survenue systématique à la suite de l'application, après une exposition solaire) sont essentielles au diagnostic.

De même, la notion d'une situation exposée, par exemple certaines personnes travaillant au soleil ou présentant des pathologies cutanées et utilisant donc régulièrement des produits solaires, est un élément important d'orientation.

* En ce qui concerne plus précisément la photo-allergie aux filtres solaires, en dehors des cas évidents d'eczéma aigu suivant l'application d'un photoprotecteur, il faut aussi savoir y penser devant :

⇒ un sujet suspect de dermatite aux cosmétiques, pour lequel l'allergène responsable de la dermatose du visage et du cou sera une molécule filtrante incorporée dans un produit cosmétique d'usage quotidien.

⇒ une dermatose photo-aggravée, notamment après l'application d'un produit solaire (par exemple une rosacée en été...).

⇒ un patient atteint d'une photodermatose connue mais dont l'éruption des régions découvertes n'est pas améliorée (voire aggravée) par les traitements photoprotecteurs. D'ailleurs, on peut préciser qu'au cours des lésions chroniques et particulièrement des photosensibilisations persistantes, l'incidence de la sensibilisation aux filtres solaires est plus élevée, du fait des réactions immunitaires sous-jacentes et de l'application permanente de ces produits sur des territoires déjà atteints par une dermatose inflammatoire. (voir ⑥ sur les facteurs favorisants).

* En fait, le dermatologue ne dispose parfois au moment de la consultation que du seul critère anamnestique, étant donné que les symptômes cliniques ont disparu ou sont fortement atténués : il s'agit alors bien souvent d'un diagnostic de présomption purement rétrospectif.

A ce stade, il faut donc penser à toutes les situations et notamment au fait qu'un eczéma allergique de contact peut être apparu sur une dermatose préexistante.

Les situations dans lesquelles une telle superposition intervient ne manquent pas en dermatologie.

Outre les cas de photodermatoses préexistantes, on peut aussi citer parmi les plus fréquentes :

⇒ la dermatite d'irritation des mains et l'eczéma allergique de contact aux gants de protection utilisés pour réduire l'irritation.

⇒ la dermatite atopique du visage chez le jeune adulte et l'eczéma allergique de contact aux produits cosmétiques autres que solaires, ou médicamenteux, appliqués sur la peau pour réduire les symptômes subjectifs liés à l'atopie (sécheresse, prurit...).

⇒ la xérose au pourtour d'un ulcère de jambe et l'eczéma allergique de contact aux préparations locales appliquées dans et autour de l'ulcère.

Dans tous les cas, le diagnostic de présomption repose à nouveau sur la confrontation des données anamnestiques avec l'évaluation précise du tableau clinique.

* La plupart du temps, le diagnostic clinique ne suffit pas à prouver la pathologie ni l'allergène responsable et le diagnostic ne peut-être certain qu'après une enquête allergologique.

5 - 2 Diagnostic différentiel

Il concerne essentiellement les réactions photo-allergiques de contact, qu'il convient donc de ne pas confondre avec :

⇒ les réactions phototoxiques de contact :

les principaux critères de diagnostic différentiel ont été cités précédemment et sont rassemblés dans le tableau III.

⇒ l'eczéma de contact aéroporté :

en effet, en présence d'un eczéma des parties découvertes et en particulier du visage, un piège guette le clinicien : s'agit-il d'une réaction photoallergique ou d'un eczéma de contact aéroporté ?

Ce dernier mime les caractères cliniques d'une photoallergie : eczéma dont la topographie épouse les parties du tégument exposées à l'air avec débordement discret sur les parties couvertes, prurit intense, aspect suintant, sec ou lichénifié de l'eczéma.

L'exemple le plus documenté d'eczéma aéroporté est la « dermite aux astéracées » qui résulte d'une allergie de contact à des oléorésines (lactones sesquiterpéniques) présentes dans les fragments de plantes transportées par l'air et qui viennent s'agglutiner sur la peau du visage et des mains.

Si la topographie d'ensemble des lésions ne permet pas de séparer les deux entités, quelques points de différences relatifs à des localisations privilégiées ont une valeur d'orientation.

Ainsi, le triangle sous-mentionner, les paupières supérieures et la région située derrière le pavillon de l'oreille, habituellement épargnés en cas de photosensibilisation allergique, sont atteints de manière évidente dans l'eczéma de contact aéroporté.

Ces différents points sont repris dans le tableau IV.

Néanmoins, l'enquête allergologique et photoallergologique permet seule d'aboutir au verdict diagnostique.

Tableau III : CRITERES DISTINCTIFS ENTRE REACTIONS PHOTOTOXIQUES DE CONTACT ET DERMITES PAR PHOTOSENSIBILISATION ALLERGIQUE DE CONTACT

CRITERES	REACTIONS PHOTOTOXIQUES	REACTIONS PHOTO-ALLERGIQUES
<i>Symptômes subjectifs</i>		
Prurit	Absent	Présent, parfois très intense
Sensations brûlures	Présentes	Absentes
<i>Symptômes objectifs</i>	Aspect "monomorphe" de l'éruption. Placards érythémateux, parfois infiltrés (oedème), parfois parsemés de vastes bulles.	Aspect "polymorphe" de l'éruption : érythème, papules isolées ou confluentes, eczéma aigu vésiculeux, parfois vésiculo- bulleux, parfois suintant
Moment d'apparition	Précoce : dans les heures qui suivent le photocontact	Plus tardif : dans les 24 heures qui suivent le photocontact
Dissémination	Lésions strictement limitées aux territoires exposés au soleil, " coupées au couteau"	Lésions qui s'étendent en général au -delà des territoires exposés au soleil ; bords émiettés
Tests épicutanés simples	(-)	(-)
Photopatchtests	Positifs de type phototoxique (c'est à dire strictement limités à la zone d'application)	Positifs de type photo-allergique (c'est à dire débordant la zone d'application)
Evolution	Disparaît rapidement après la cessation du photocontact	Ne disparaît pas rapidement après la cessation du photocontact. Possibilité de lucite rémanente.

Tableau IV : ECZEMAS ALLERGIQUES DE CONTACT AEROPORTES ET REACTIONS DE PHOTSENSIBILISATION ALLERGIQUE DE CONTACT : CARACTERES COMMUNS ET CRITERE DISTINCTIFS

	<i>Eczémas de contact aéroportés</i>	<i>Réactions photo-allergiques</i>
Aspect clinique des lésion	Eczéma suintant, sec, ou lichénifié	Eczéma suintant, sec, ou lichénifié
Topographie d'ensemble des lésions	Parties découvertes du tégument (avec débordement discret sur les régions couvertes)	
Régions du visage et du cou soumises à un moindre ensoleillement (paupières supérieures triangle soumentonnier, région rétroauriculaire)	Atteintes de la même manière que les régions avoisinantes (et parfois davantage par accumulation préférentielle des particules allergéniques dans ces régions)	Relativement épargnées par rapport aux régions avoisinantes.
Tests épicutanés simples	Positifs à l'(aux) allergène (s) responsable (s) de l'eczéma aéroporté	Négatifs
Photopatchtests	Positifs N.B. les tests épicutanés positifs peuvent être (ou non) photo-amplifiés par l'exposition aux rayons U.V.	Positifs au(x) photo-allergène(s) responsable(s) de la réaction photo-allergique de contact
Evolution	Disparaissent en général dans les jours ou les semaines qui suivent la cessation du contact avec l'agent responsable. Peuvent se perpétuer sous forme de lucites rémanentes	

5 - 3 L'enquête allergologique et/ou photoallergologique : diagnostic de certitude, étiologique

L'enquête allergologique est indispensable.

Elle consiste à reproduire expérimentalement l'eczéma (ou autre signe) observé cliniquement.

Elle comporte au minimum des tests épicutanés, appelés épidermotests, avec la batterie standard ICDRG, une batterie solaire standard, et les produits commerciaux suspects.

L'exploration photobiologique est le plus souvent nécessaire, notamment l'irradiation d'un deuxième exemplaire de tests épicutanés par 10 Joules/cm² d'UVA.

Ainsi, l'allergène responsable pourra être mis en évidence, tout en sachant qu'il est nécessaire d'obtenir la coopération des firmes commercialisant les produits afin de connaître leur composition précise (excipients compris), d'autant que les cas de polysensibilisations sont loin d'être négligeables.

5.3.1 Procédé d'une enquête allergologique

*** Allergènes :**

Le but est de mettre en contact les produits suspectés avec la peau

Pour tester les allergènes, le dermatologue dispose d'une batterie standard ICDRG des allergènes les plus fréquemment responsables d'allergies de contact.

La batterie standard européenne ICDRG comprend 23 allergènes qui sont répertoriés dans le tableau V suivant :

Tableau V: Batterie standard ICDRG européenne

Chrome	Mercapto-mix (caoutchouc)
PPD = para phénylène diamine	Résines époxy
Thiuram-mix (caoutchoucs)	Baume du Pérou
Néomycine	Résine formol-pt-butyl phénol
Cobalt	Formaldéhyde
Benzocaïne	Fragrance-mix (parfums)
Nickel	Quaternium 15
Quinoline	Primine synthétique
Colophane	Lanoline
Parabens	Kathon
Sesquiterpene lactone mix	Mercaptobenzothiazole (caoutchouc).
IPPD (caoutchoucs)	

Les allergènes cités dans cette batterie se retrouvent un peu partout : topiques médicamenteux, produits ménagers, colorants, colles, pansements, produits cosmétiques, ciments etc...

Dans le cadre des allergies et photoallergies de contact aux produits solaires, une batterie standard française des photopatchtests, comprenant un ensemble de filtres UVA et UVB, ainsi que d'autres produits photosensibilisants, est également à la disposition du clinicien. (voir tableau VI). Cette batterie est réactualisée assez régulièrement. Il n'existe pour l'instant pas de batterie internationale.

La version la plus récente de cette batterie est apparue à la suite d'une étude prospective réalisée de 1993 à 1995 par la société française de photodermatologie. (26).

Cette batterie peut se diviser grossièrement en 6 catégories :

⇒ antiseptiques

⇒ végétaux (élimination du Wood mix, mélange de bois, et introduction de la lactone mix, marqueur d'allergie des lactones sesquiterpéniques)

⇒ médicaments (seules les phénothiazines ont été gardées)

⇒ cosmétiques

⇒ filtres solaires : tous ont été testés à une concentration réaliste de 10 % . Le mexoryl SX a également été testé dans le produit fini.

⇒ divers (métaux réputés photosensibilisants, quinine)

Bien sûr, tous les produits commerciaux suspects utilisés par le patient sont aussi à tester.

Il peut même être utile, parfois indispensable de compléter les tests par des batteries plus spécifiques, comme celles fournies par certains laboratoires (Trolab notamment) : batteries des « excipients et émulsifiants », des « parfums et arômes »...

On peut ainsi découvrir un allergène moins connu : véhicules (alcool benzylique, huile minérale, vaseline...), conservateurs (Germall 115, Kathon CG), composés variés ajoutés aux produits solaires pour leurs qualités hydratantes, adoucissantes ou régénératrices (huile d'avocat, huile de karité, dexpanthol).

* Matériel

Pour mettre en contact de façon efficace les allergènes avec la peau, les tests cutanés se présentent sous forme d'épidermotests ou de patchtests : on parle de « patchtests », chaque allergène à tester correspond à un patch.

Toute une série de patches est donc appliquée sur le dos du patient.

Pour cela, on utilise des petites cupules d'aluminium (« Finn Chambers ») collées sur un sparadrap adhésif (micropore) dans lesquelles on dispose les différents allergènes, à des dilutions et avec des supports bien déterminés. (voir figure 10 et tableau VII)

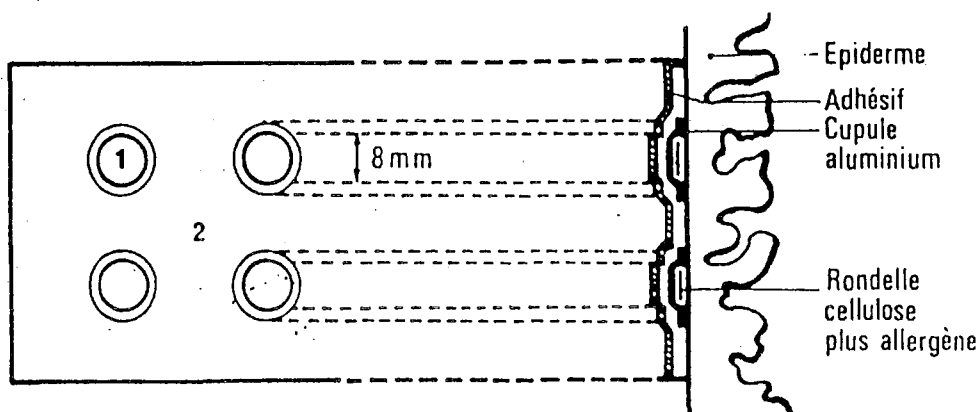


Figure 10 : Finn-chamber test.
1: cupule d'aluminium
2: ruban adhésif

Les patches sont laissés sur le dos du sujet pendant 48 heures : à la 24^{ème} heure, on retire cependant les tests pour éviter les faux-positifs dus à l'occlusion et on laisse le tout 24 heures à l'air libre.

* Lecture :

La lecture des tests s'effectue à la 72^{ème} heure (3 jours après la pose), et si possible également à la 98^{ème} heure.

La réaction au test est positive s'il y a eu apparition d'un petit oedème, d'un érythème, de vésicules et de prurit c'est à dire d'un eczéma de contact.

L'intensité de la réaction étant variable, le dermatologue l'évalue en la cotant de une à trois croix, selon une classification internationale ICDRG :

NT : Non testé

?+ : Réaction douteuse, léger érythème seulement

+ : Réaction positive faible (non vésiculeuse) :
érythème, infiltration, quelques papules

++ : Forte réaction violente : avec présence d'érythème, de papules, de
vésicules

+++ : Réaction positive très violente : avec présence de bulles

- : Réaction négative

IR : Réaction d'irritation

Tableau VI : Batterie standard française des photopatchtests (version 96)

Antiseptiques	<p>Triclosan (Irgasan DP 300) 2 % vas.</p> <p>Tetrachlorosalicylanilide 0,1 % vas.</p> <p>Tribromosalicylanilide 1 % vas.</p> <p>Hexachlorophène 1 % vas.</p> <p>Bithionol 1 % vas.</p> <p>Fentichlor 1 % vas.</p> <p>Chlorhexidine digluconate 0,5 % eau</p>
Végétaux	<p>Wood tar mix 12 % vas. (pin, hêtre, genévrier, bouleau)</p> <p>Oak moss absolute 2 % vas. (atranorin, evernic acid, usnic acid)</p> <p>Lactone mix 0,1 % vas.</p> <p>Frullania</p>
Médicaments	<p>Promethazine 1 % vas.</p> <p>Chlorpromazine 0,1 %</p>
Cosmétiques	<p>Fragrance mix 8 % vas.</p> <p>Musc ambrette 5 % vas.</p> <p>6-methyl coumarine 1 % vas</p> <p>Formaldéhyde 1 % eau</p> <p>Baume du Pérou 25 % vas.</p>
	<p>UVB :</p> <p>PABA (acide para-aminobenzoïque) 1 % vas.</p> <p>Escalol 507 (2 éthylhexyl diméthyl aminobenzoate) 10 % vas.</p>

Filtres solaires	Parsol MCX (2 ethylhexyl para-methoxycinnamate) 10 % vas. Isoamyl P methoxycinnamate 10 % vas. Eusolex 6300 (3-4 methylbenzylidène camphre) 10% vas. UVA : Eusolex 8020 (isopropylidibenzoylméthane)10 % vas. Eusolex 4360 (oxybenzoine) 10 % vas. Mexonone (2-hydroxy-methoxymethylbenzophénone) 10 % vas. Benzophénone 4-2 % vas. Mexoryl SX 4 % (Anthelios) Eusolex 232 (5 phenyl benzimidazol sulf. acid)
Divers	Nickel sulfate 5 % vas. Potassium dichromate 0,5 % vas. Cobalt chloride 1 % vas. Quinine sulfate (1 % vas.)

Tableau VII : Concentrations en filtres solaires et supports utilisés lors de l'enquête photoallergologique.

Allergènes
2-Ethylhexyl-p-Diméthylaminobenzoate, 10 % Pet (Escalol 507, Eusolex 6007, octyldiméthyl-PABA)
2-Ethylhexyl-p-Méthoxycinnamate, 10 % Pet (Parsol MCX, Escalol 557)
2-Hydroxy-4-méthoxy-4'-méthylbenzophénone, 2 % Pet (Mexenone)
2-Hydroxy-4-méthoxybenzophénon-5-sulfonique, 10 % Pet (Benzophénone 4, sulisobenzone, Uvinyl MS-40)
2-Hydroxy-4-méthoxybenzophénone, 10 % Pet (Oxybenzone, Eusolex 4360, Escalol 567)
3-(4-Méthylbenzylidène)-Camphor, 10 % Pet (Eusolex 6300)
4-Isopropyl-dibenzoylméthane, 10 % Pet (Eusolex 8020, 1-[4-Isopropylphényl]-3-phényl-1,3-propanedione)
4-Isopropyl-dibenzoylméthane, 2 % Pet (Eusolex 8020, 1-[4-Isopropylphényl]-3-phényl-1,3-propanedione)
4-tert-Butyl-4'-méthoxy-Dibenzoylméthane, 10 % Pet (Parsol 1789)
p-Aminobenzoïque Acid, 10 % Pet (PABA)
2-Ethylhexyl-p-Diméthylaminobenzoate, 2 % Pet (Escalol 507, Eusolex 6007, octyldiméthyl-PABA)
2-Ethylhexyl-p-Méthoxycinnamate, 2 % Pet (Parsol MCX, Escalol 557)
2-Hydroxy-4-méthoxybenzophénon-5-sulfonique, 2 % Pet (Benzophénone 4, sulisobenzone, Uvinyl MS-40)
2-Hydroxy-4-méthoxybenzophénone, 2 % Pet (Oxybenzone, Eusolex 4360, Escalol 567)
2-Phényl-5-benzimidazole-sulfonique Acid, 10 % Pet (Eusolex 232)
3-(4-Méthylbenzylidène)-Camphor, 2 % Pet (Eusolex 6300)
p-Aminobenzoïque Acid, 5 % Pet (PABA)
Phénylbenzimidazole-5-sulfonique acid, 2 % Pet (Eusolex 232, Novantisol)

5.3.2 Procédé d'une enquête photoallergologique

* Principe :

L'enquête photo-allergologique est réalisée en parallèle aux épidermotests. Les mêmes batteries d'allergènes sont utilisées.

Deux séries de patch identiques sont disposées de part et d'autre de la ligne médiane dorsale (voir figure 11). Une seule est irradiée par les ultraviolets (photopatchtests) ; la seconde batterie sert de témoin non irradié.

* Matériel (voir figure 12)

Les sources d'U.V. proviennent d'appareils qui peuvent reproduire différentes longueurs d'onde :

⇒ UVA de 320 à 400 nm : lampes fluorescentes utilisées dans les cabines de photothérapie, type Philipps TL09

⇒ UVB de 280 à 320 nm : simulateur solaire constitué d'une lampe à vapeur de xénon équipée d'un filtre à eau et d'un filtre coupant les UVC et UVB courts, type WG 305 1 mm.

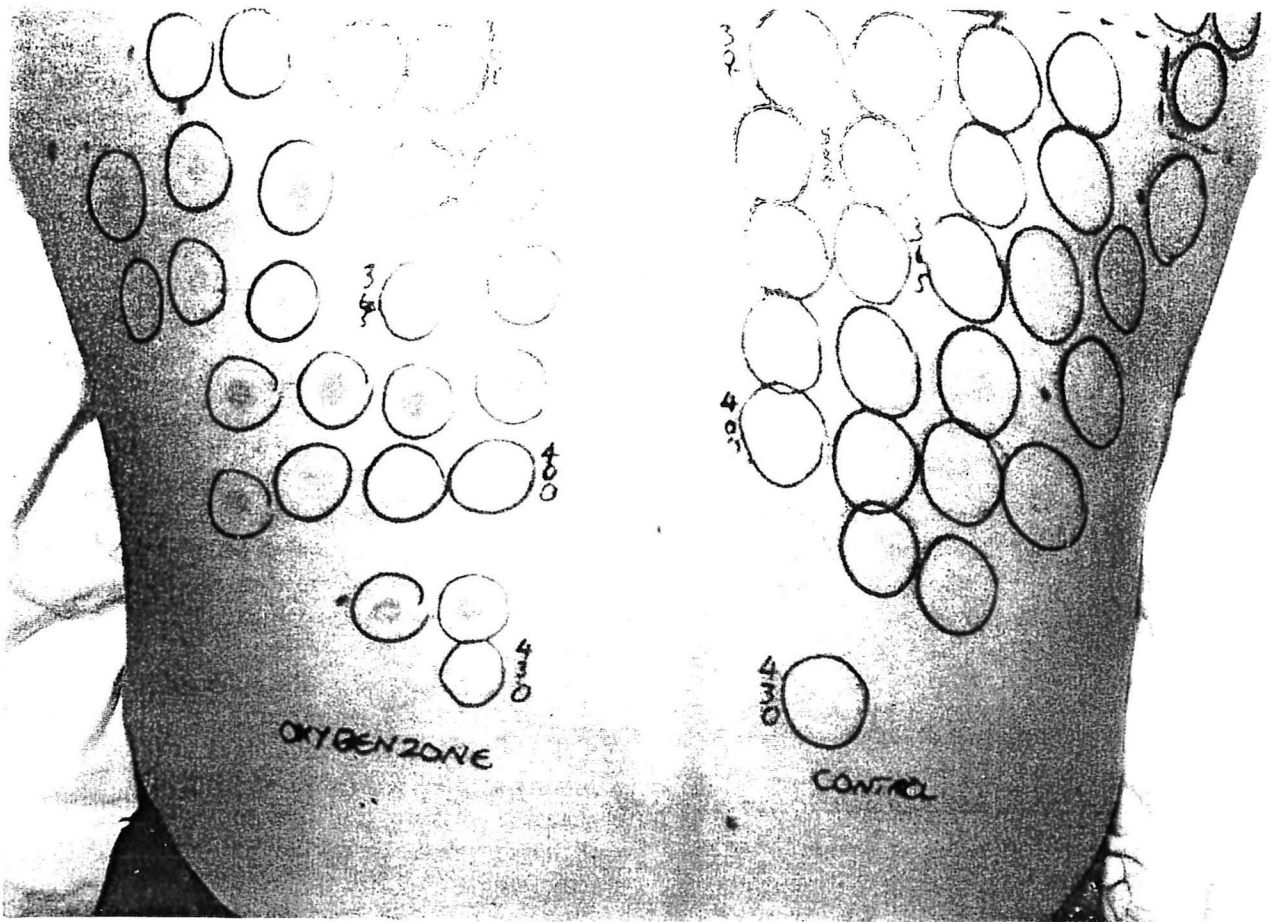


Figure 11 : Photopatchtests, lecture des résultats à 24 h.

Les tests sont réalisés sur la peau du dos.

Le dermatologue apprécie l'intensité de la réaction photo-allergique éventuellement apparue dans chaque cercle en la quotant de 1 à 3 croix.

La comparaison des résultats des deux séries permet de poser un diagnostic précis.

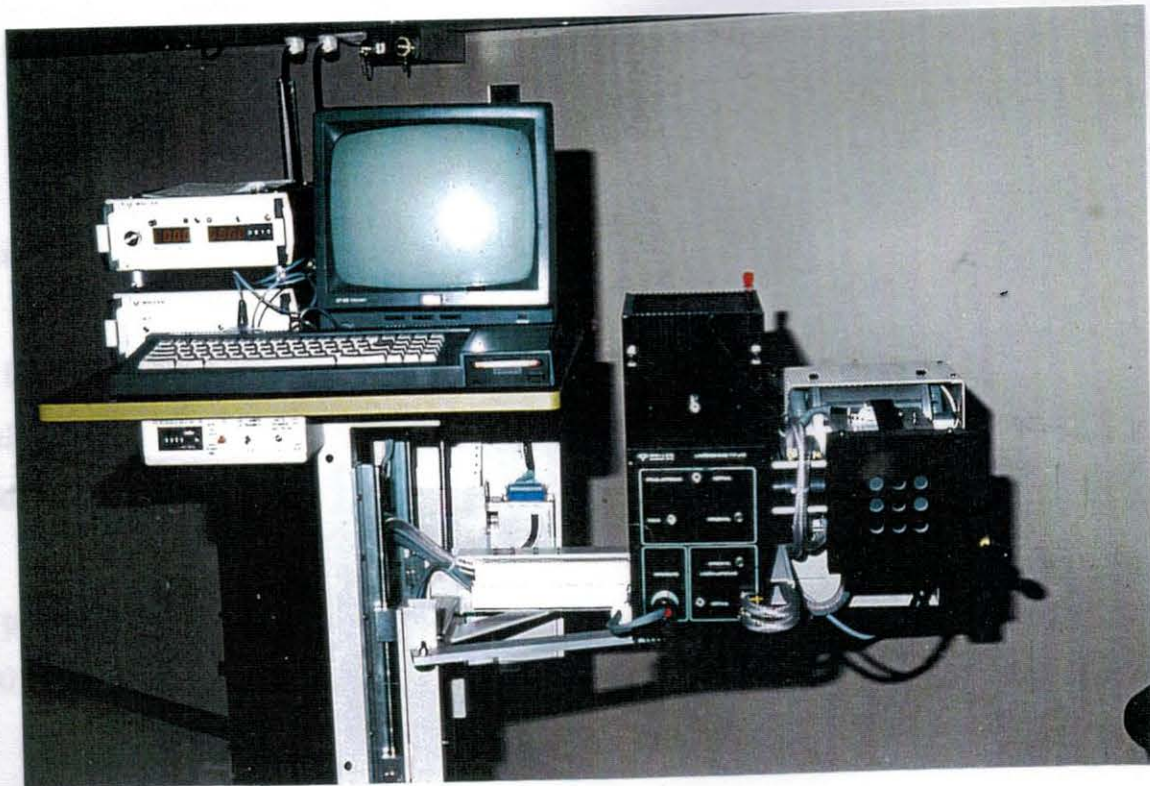


Figure 12 : Simulateur solaire Müller.

* Détermination de la dose érythémateuse minimale (DEM) :

Avant de réaliser des photopatchtests, il est important de déterminer quelle dose minimale de radiations UVB déclenche chez le sujet un érythème : on parle de dose érythémateuse minimale = DEM.

Cette dose peut-être déterminée avec les UVA et avec les UVB.

Des doses croissantes d'UVB (10 à 80 mJoules/cm²) et d'UVA (1 à 40 Joules/cm²) sont appliquées sur des zones cutanées non habituellement exposées à la lumière solaire (dos, fesses).

La DEM est définie comme la quantité minimale de radiations nécessaires pour produire un érythème perceptible minimal sur la zone testée, 24 heures après irradiation.

En principe, on considère qu'une DEM aux UVA est normale quand elle est supérieure à 20 J/cm², anormale si elle est inférieure ou égale à 10 J/cm².

La DEM aux UVB varie par contre de façon importante selon le type de peau : de 20 à plus de 80 mJ/cm².

⇒ UVA : DEM > 20 J/cm²

⇒ peau de sensibilité normale

DEM ≤ 10 J/cm²

⇒ peau de sensibilité exacerbée

⇒ UVB : 20 < DEM < 80

⇒ sensibilité variable selon le type de peau.

Plus la DEM est basse, plus la peau est sensible au soleil :
risque accru de « coup de soleil ».

* Réalisation de phototests :

Après détermination de la DEM, des phototests UVA + UVB sont réalisés afin de savoir si la lumière seule peut déclencher la pathologie.

La peau du sujet est donc irradiée par des doses déterminées d'UVA et d'UVB supérieures à la DEM.

Ces tests permettent de déceler la présence d'une photodermatose endogène (lucite) non liée aux filtres solaires, si les résultats sont positifs.

Quand les résultats sont négatifs, on poursuit l'enquête par les photoépidermotests. Ce n'est en effet que lorsque les phototests sont négatifs et les photopatches positifs, que le diagnostic de photoallergie aux filtres solaires peut-être posé.

* Réalisation pratique :

La série d'allergènes testés est donc appliquée en double, de chaque côté du dos, comme décrit précédemment.

Une seule série d'allergènes est irradiée par les UVA (8-10 J/cm²).

Une étude récente suggère que l'utilisation des UVA à faible dose (1-2 J/cm²) serait d'ailleurs plus fiable. (33).

La série non irradiée sert de témoin négatif.

Parfois, on met trois séries : non irradiée, UVA, UVB.

Puis les deux séries d'allergènes (irradiée et non irradiée) sont recouvertes d'un matériau opaque (gaze et feuille d'aluminium maintenues par du papier adhésif par exemple) afin d'être totalement protégées de la lumière. (en fait rarement fait en pratique).

Après un délai supplémentaire de 48 heures, les tests sont lus.

* Lecture et diagnostic : (voir figure 13)

La lecture de la batterie des photopatchtests se fait de la façon suivante :

⇒ la réaction photoallergique est graduée de la même façon que des épidermotests classique. (classification ICDRG)

⇒ la réaction phototoxique est mesurée par un érythème simple, avec ou sans oedème

Les réactions photoallergiques sont positives à partir de + et surtout si la réaction s'aggrave ou persiste ou fil des jours.

En cas de réaction phototoxique, une biopsie cutanée est souvent nécessaire pour confirmer le diagnostic et différencier dans ces cas les photoallergies des phototoxicités.

Une photoaggravation est possible s'il existe une aggravation nette du photopatchtest par rapport au patchtest simple, lui-même positif.

Au vu des résultats, différents diagnostics sont posés :

⇒ le diagnostic d'allergie de contact est posé quand la réaction est positive à la fois au niveau des sites irradiés et non irradiés.

⇒ le diagnostic de photo-allergie de contact est posé quand la réaction est positive uniquement pour les sites irradiés.

⇒ le double diagnostic d'allergie et de photo-allergie de contact est posé quand les deux sites sont positifs mais avec une réaction plus intense pour les sites irradiés.

Tableau VIII : Lecture des photopatchtests

Diagnostic	Sites irradiés	Sites non irradiés
Pas de sensibilité	–	–
Photo-allergie de contact	+	–
Allergie de contact	+	+
Photo-allergie et allergie de contact	++ >	+

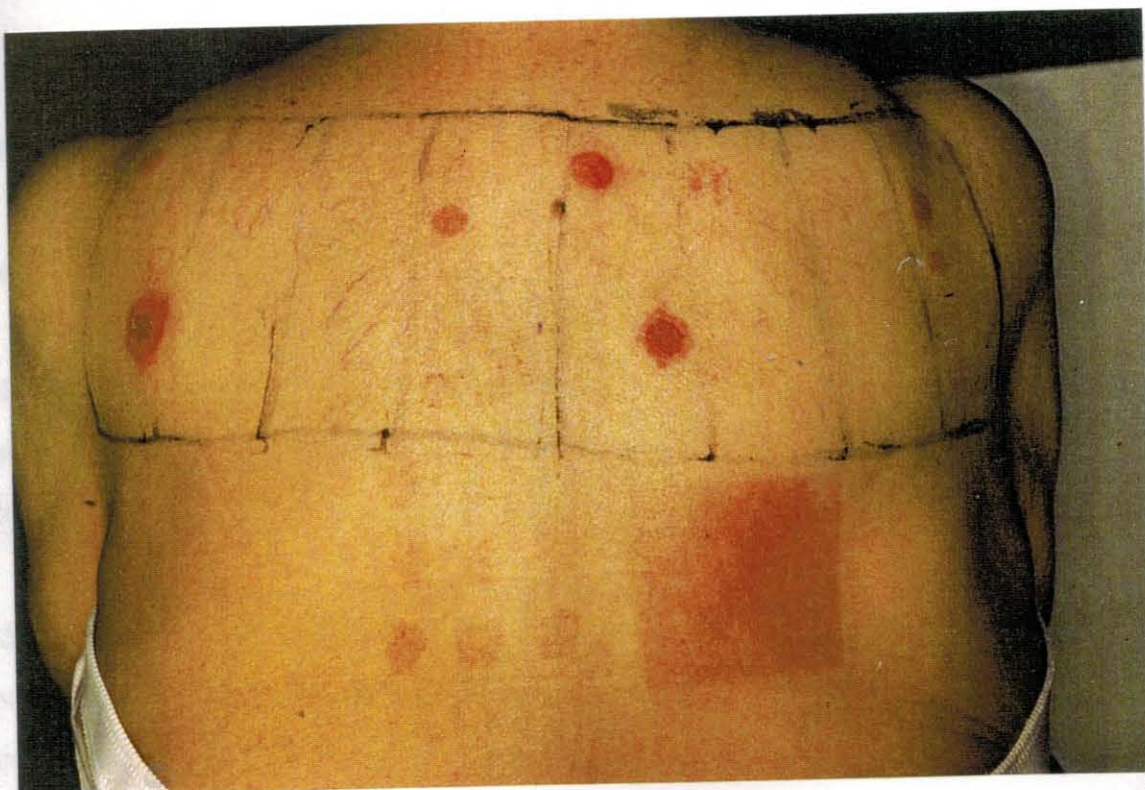


Figure 13 : Lecture de photopatchtests positifs.

5 - 4 Evolution de la nature des différents allergènes impliqués dans les réactions allergiques aux produits cosmétiques

* Une enquête épidémiologique longitudinale réalisée en 1993 sur une population définie a permis d'établir des estimations précises sur la proportion de personnes qui présentent des effets secondaires aux produits cosmétiques. (15).

Cette étude estime que 2 à 3 % de la population générale a déjà présenté une réaction secondaire à un produit cosmétique.

Parmi ces cas :

⇒ 30 % environ seraient attribués aux conservateurs, notamment au Parabens. Il semblerait cependant que ces dernières années, ce chiffre soit en diminution du fait de l'utilisation décroissante de ce type de composés dans les produits cosmétiques.

⇒ 25 % environ dus aux parfums utilisés fréquemment dans ce type de produits. Mais encore une fois, la part de ces composants serait en diminution, de plus en plus délaissés par les fabricants.

Le musc ambrette était le photo-allergène le plus courant dans les années 1970-1980, suivi de la 6-méthylcoumarine. Ces deux fragrances ayant été ensuite progressivement retirées de nombreux produits, la fréquence des photo-allergies à ces parfums a diminué ces dernières années, alors que le phénomène de sensibilité aux filtres solaires ont augmenté.

⇒ 15 % environ attribuables aux filtres solaires, qui sont donc les moins souvent impliqués, mais les chiffres évoluent chaque année et progressent certainement dans le sens d'une augmentation.

Les sites les plus touchés sont le visage (en particulier le pourtour des yeux), les avant-bras et les mains.

Les résultats de cette étude vont même jusqu'à préciser qu'en fait seulement 10 % des effets secondaires aux cosmétiques sont de véritables phénomènes allergiques de contact (allergie et photo-allergie confondues).

La majorité des effets secondaires serait en effet due à des phénomènes d'irritation ou d'aggravation de dermatoses préexistantes ; les personnes avec une constitution d'atopie étant plus sujettes aux effets irritants.

Ramenée à la population générale, on peut donc dire que l'incidence des réactions allergiques aux filtres solaires est très faible.

* Quant à la nature des filtres solaires impliqués, elle a évolué au cours de leur utilisation et évoluera encore certainement selon les tendances qui seront adoptées.

On estime actuellement que les filtres solaires sont les photo-allergènes les plus fréquents.

Le PABA et ses esters, qui ont été les premiers filtres solaires à large diffusion, étaient les plus souvent impliqués dans les années 1980- 1985. Du fait de la fréquence des effets secondaires qu'ils occasionnaient, ils ont été progressivement remplacés par les benzophénones .

Actuellement, l'oxybenzone est sans aucun doute le filtre U.V. le plus courant dans les produits cosmétiques, et en parallèle à ce succès, occasionne à son tour une large part de réactions secondaires aux filtres solaires.

Elle se partage néanmoins la vedette avec l'isopropyldibenzoylméthane (Eusolex 8020), qui comme l'oxybenzone est apprécié pour son spectre d'absorption et provoque des cas d'allergies de plus en plus nombreux.

La fréquence des réactions aux cinnamates et au 4-tertio-butyl-méthoxydibenzoylméthane (Parsol 1789) est pour l'instant étonnamment basse.

En fait, si le potentiel sensibilisant de chaque filtre joue un rôle important, il semble tout de même que l'étendue des réactions allergiques soit étroitement liée à l'importance de leur utilisation sur le marché des cosmétiques.

Un filtre grandement employé occasionnera toujours plus de réactions secondaires qu'un filtre peu utilisé.

⑥ Facteurs favorisants :

6 - 1 Antécédents personnels de dermatose et/ou photodermatose chronique

* La présence d'une dermatose ou photodermatose chronique comme facteur de risque a déjà été évoquée de nombreuses fois au cours de ce sujet sur les allergies et photo-allergies aux filtres solaires.

Il est en effet prouvé par diverses enquêtes épidémiologiques que l'incidence des réactions secondaires aux filtres solaires est plus élevée chez ces personnes, qui présentent déjà à la base une sensibilité ou photosensibilité exacerbée.

Ainsi, l'application d'un filtre chimique (de même d'ailleurs que tout autre topique) sur une peau fragilisée, voire sur une peau présentant des lésions importantes, se traduit souvent par le développement d'une réaction secondaire, qui peut se superposer à la pathologie déjà existante ou même l'aggraver.

* Les dermatoses chroniques peuvent donc être un facteur de risque :
exemple : eczéma atopique

La nature inflammatoire des lésions constitue en effet une prédisposition aux réactions secondaires.

On peut en fait élargir la question en disant que toute altération de la barrière cutanée est un facteur de risque.

* Les photodermatoses chroniques sont en revanche moins bien cernées.

Leur incidence dans la population générale n'est pas négligeable.

Les résultats (publiés en 1995) d'une enquête réalisée sur plus de 7 années aux Etats-Unis sur la fréquence des différentes photodermatoses parmi les personnes consultant pour troubles de la photosensibilité sont représentés sur la figure 14. (16).

Les mécanismes et les causes des photodermatoses chroniques ne sont pas encore bien compris mais il est certain qu'elles constituent un facteur de risque important pour le développement d'une photo-allergie aux filtres solaires ; d'autant plus qu'il y a nécessité pour les sujets atteints d'appliquer régulièrement des photoprotecteurs externes.

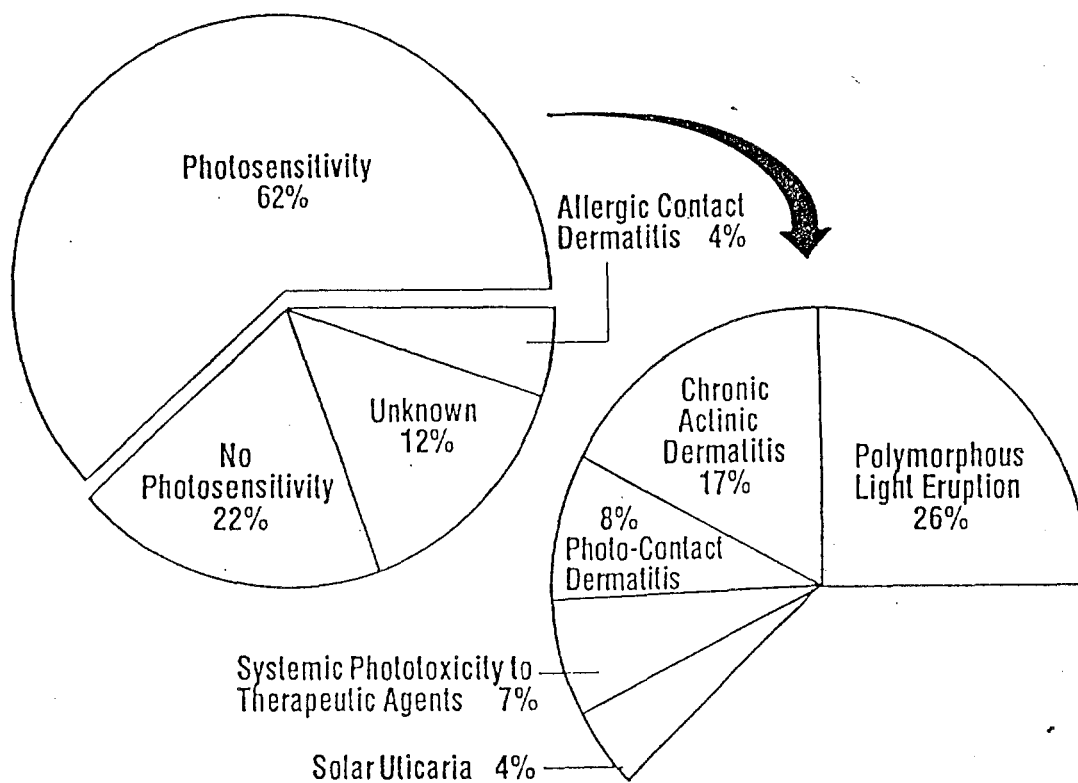


Figure 14 : Fréquence des différentes dermatoses chroniques parmi les patients consultant pour troubles de photosensibilité.

L'étude a été réalisée sur 203 patients examinés pour troubles de photosensibilité entre juin 1986 et octobre 1993 dans un hôpital à New-York.

La lucite polymorphe a été le diagnostic le plus fréquent, suivie de la dermatite actinique chronique.

(chez les anglo-saxons, la P.L.E. ou Polymorphous Light Eruption englobe la lucite polymorphe et la lucite estivale bénigne)

6.1.1 Principales photodermatoses chroniques

L'ensemble de ces pathologies sont déclenchées par l'action des rayons lumineux sur la peau.

* La lucite polymorphe (polymorphous light éruption = PLE)

L'enquête new-yorkaise publiée en 1995 (16) estime à 26 % la fréquence de la lucite polymorphe parmi les personnes présentant des troubles de photosensibilité, la donnant comme la photodermatose la plus courante.

Dans la population générale, l'incidence de la lucite polymorphe varie de 10 à 21 %, ce qui est important.

Elle touche plus couramment les jeunes femmes.

Une autre enquête épidémiologique réalisé au Royaume -Uni et en Australie démontre également que la lucite polymorphe est plus fréquente pour les climats tempérés (Europe du Nord en particulier) que près de l'équateur. (32).

Il est en effet probable que le développement des lésions soit inhibé par l'immunodépression induite par les ultra-violets dans les climats plus ensoleillés.

De plus, les variations dans la proportion d'UVA et d'UVB de la lumière solaire aux différentes latitudes jouent certainement un rôle, étant donné que les UVA sembleraient être importants dans l'induction des lésions.

Ainsi, la plus grande proportion d'UVA par rapport au UVB dans les climats tempérés peut certainement expliquer cette constatation.

Enfin, dans les pays tropicaux on observe une meilleure tolérance clinique qui , là encore, pourrait s'expliquer par la plus forte exposition aux U.V. dans ces régions.

D'un point de vue clinique, la lucite polymorphe est une photodermatose idiopathique d'évolution chronique parfois sévère, par contraste avec les lucites estivales bénignes.

Les lucites polymorphes donnent une éruption touchant autant l'homme que la femme, débutant entre 10 et 30 ans mais aussi parfois plus précocément ou plus tardivement, avec parfois un facteur familial.

Le début se fait surtout au printemps, après une exposition solaire souvent modérée. L'éruption apparaît de façon retardée, dans les 12 à 24 heures après l'exposition, et touche les zones les plus exposées : visage, décolleté, membres supérieurs et dos des mains, face antérieure des jambes et des pieds.

L'éruption présente deux caractères majeurs :

⇒ l'importance du prurit

⇒ son polymorphisme (d'où le terme de « lucite polymorphe »)

- petites papules érythémateuses le plus souvent ; parfois surmontées d'une petite vésicule ou d'aspect lichénoïde

- lésions érythématovésiculeuses eczématiformes

- lésions de prurigo touchant le dos des mains et les avant-bras

- lésions en plaques confluentes

- lésion urticariennes

- atteintes muqueuses possibles.

L'évolution des lucites polymorphes est variable. A court terme, l'évolution immédiate est le plus souvent favorable avec amélioration au cours de la saison estivale et développement d'une tolérance solaire, ou alors avec apparition de poussées successives.

A long terme, les lucites polymorphes récidivent pendant plusieurs années, la sensibilité solaire allant tantôt en s'aggravant, tantôt en diminuant, tantôt stable.

L'enquête photobiologique révèle des doses érythémateuses minimales (DEM aux UVA et aux UVB) normales ou légèrement abaissées et des photopatchtests négatifs. Contrairement à la dermatite actinique chronique, il est cependant rare de trouver des photopatchtests positifs.

Enfin, il semblerait que des mesures minimum de traitement soient peu efficaces chez la majorité des patients : l'application d'écrans solaires très puissants peut parfois suffire mais le plus souvent, il faut des traitement médicamenteux ou une puvathérapie pré-estivale.

* La lucite estivale bénigne

C'est une photodermatose idiopathique extrêmement fréquente, d'évolution bénigne par rapport aux lucites polymorphes, atteignant avec prédilection les jeunes femmes, et typiquement saisonnière. Le spectre responsable semble situé dans les UVA, la reproduction étant possible par phototests UVA à fortes doses sur les sites atteints. Comme pour la lucite polymorphe, le mécanisme intime et le chromophore de cette pathologie restent inconnus.

D'un point de vue clinique, la lucite estivale bénigne se caractérise par l'apparition chez une femme jeune entre 25 et 35 ans d'une éruption aiguë survenant au 2ème et 4ème jour d'une exposition solaire prolongée (bain de soleil, vacances d'été, cabines UVA d'esthétique).

L'éruption est très prurigineuse et atteint avec prédilection les zones couvertes en période non estivale : décolleté, épaules et membres supérieurs. Le « respect du visage » est un signe très important.

Les lésions sont souvent d'aspect polymorphe : micropapules érythémateuses acuminées, papulovésicules excoriées, placards urticariens, toutes étant très prurigineuses.

L'évolution de la lucite estivale bénigne est le plus souvent favorable. L'éruption persiste pendant les 10-20 premiers jours d'exposition et régresse ensuite rapidement en 8 à 10 jours, guérissant sans séquelles avec l'apparition de la pigmentation.

L'éruption récidive les années suivantes, à condition que l'intensité d'ensoleillement soit suffisante, sans aggravation particulière.

L'enquête photobiologique classique est négative :

DEM normale, photopatchtests négatifs. (phototest uniquement positif s'il est suffisamment répété et intense).

Avec des traitements préventifs adaptés (voir 7 - 3), on peut empêcher la survenue de la poussée chez deux tiers des patients environ. Si la poussée survient malgré ces mesures préventives, le praticien peut, en dehors de la mise à l'ombre, prescrire des dermocorticoïdes et des antihistaminiques.

La lucite estivale bénigne n'est authentifiée que par les français. Les anglo-saxons l'incluent dans les PLE.

* La dermatite actinique chronique

Initialement, le terme de dermatite chronique a été inventé pour réunir un groupe de pathologies par photosensibilisation qui en apparence étaient cliniquement similaires.

Ces pathologies portaient alors des noms variables comme :

actinoréticulose, eczéma photosensible, ou réaction persistante à la lumière (cette dernière correspondant en fait à la lucite rémanente).

Ces termes ont été revus au début des années 1990 et il a été alors suggéré que le terme de dermatite actinique chronique s'applique à une définition plus précise : elle concerne les individus présentant des maladies cutanées eczémateuses persistantes photodéclenchées avec une dose érythémateuse minimale aux UVB abaissée, ou avec une hypersensibilité aux UVA et à la lumière visible.

L'enquête new-yorkaise (16) estime à 17 % les cas de dermatite actinique chronique parmi les personnes atteintes de troubles de la photosensibilité, ce qui la place en deuxième position des photodermatoses les plus fréquentes. On ne connaît pas son incidence dans la population générale mais elle ne serait pas aussi basse qu'on le pense.

Sur le plan clinique, la dermatite actinique chronique touche typiquement les hommes d'un certain âge.

Elle a comme caractéristique clinique principale un aspect de dermatite persistante (éruption eczémateuse) apparaissant sur les zones exposées au soleil, en l'absence d'exposition continue à des agents photosensibilisants.

La biopsie cutanée montre les signes d'eczéma chronique, avec ou sans aspect de lymphome.

Les patients montrent une photosensibilité à une large bande de longueurs d'onde (UVB, UVA et visible). Les photoépidermotests ont des résultats variables, le plus souvent positifs cependant.

Lors des épidermotests, les patients présentent souvent des allergies de contact multiples, à différents allergènes de la batterie standard européenne ICDRG, aux composites des oléorésines et aux fragrances.

En fait, la dermatite allergique de contact est un symptôme courant de la dermatite actinique chronique : plus de 40 % des patients atteints auraient des antécédents d'allergies de contact.

* Des phénomènes immunitaires sembleraient intervenir dans le développement des dermatites actiniques chroniques.

Souvent, les patients développent ces photodermatoses chroniques après une période de plusieurs années pendant laquelle ils ont eu fréquemment des dermatites allergiques de contact. Ils semblent donc prédisposés à développer des réactions aux nouveaux allergènes, ce qui suppose qu'ils sont facilement sensibilisables. Une des suggestions émises est que la photosensibilisation est peut-être elle-même une réaction allergique de contact, due à l'altération d'un élément constitutif de la peau par le soleil, (une protéine par exemple).

La nature précise de cette altération immunologique présumée n'est pas cernée. Des recherches plus poussées sont nécessaires.

En fait, il semblerait que certains dysfonctionnements immunitaires soient également des facteurs de risque.

* L'urticaire solaire :

Il s'agit d'une réaction d'urticaire (éruption cutanée prurigineuse constituée de papules érythémateuses à centre blanc et à contour nets) qui apparaît en quelques minutes lors de l'exposition à la lumière solaire ou à une lumière artificielle de spectre d'absorption adapté.

Comme pour la lucite polymorphe, il est fréquent lors de l'examen clinique des patients, de ne trouver aucune lésion cutanée ; les photoépidermotests sont également négatifs. Le diagnostic est fait par la positivité du phototest, cinq minutes après sa réalisation.

L'enquête new-yorkaise estime (16) à 4 % les cas d'urticaire solaire parmi les personnes présentant des troubles de la photosensibilité.

Cette photodermatose est donc moins fréquente.

Le tableau IX reprend les principales caractéristiques des 4 photodermatoses décrites.

Tableau IX : Caractéristiques des principales photodermatoses chroniques

	Lucite polymorphe	Lucite estivale bénigne	Dermatite actinique	Urticaire solaire
Sexe le plus souvent atteint	Indifféremment homme ou femme	Femme jeune	Homme mûr	Indifféremment homme ou femme
Type d'éruption	Eczémateuse ± papuleuse	Aigüe très prurigineuse	Eczémateuse	Urticarienne
Délai d'apparition	Retardée (12-24 h)	Retardée (2-4 j.)	Retardée	Immédiate (quelques mn)
Persistance	3-5 jours si plus d'exposition	10-20 jours puis tolérance	Persistance même après arrêt d'exposition	Toute la durée de l'exposition
Topographie	Zones les plus exposées	Zones couvertes pendant l'hiver et exposées l'été	Zones exposées et non exposées	Zones habituellement protégées qui ont été exposées
DEM (UVA+UVB)	Normale	Normale	UVB diminuée	Normale
Photopatchtests	Souvent négatifs	Négatifs	Souvent positifs	Négatifs

6.1.2 *Conseils aux patients atteints de photodermatoses*

* En fait, en cas de photosensibilisation, la mise à l'ombre reste le traitement le plus efficace puisqu'on supprime la cause même de la maladie. Le problème est que cette mise à l'ombre doit être très stricte car la plupart des photodermatoses s'expriment dès l'exposition à la lumière, qu'il y ait du soleil ou non, ce qui est très contraignant pour les malades, voire invalidant. En pratique, cela est difficilement réalisable et doit donc être modulé en fonction de la sévérité de la photodermatose, de son pronostic, du spectre de rayonnement en cause et de l'intensité d'U.V. nécessaire au déclenchement des symptômes.

Une photoprotection externe stricte et permanente est donc toutefois nécessaire puisqu'il est quasiment impossible de vivre normalement sans être exposé à la lumière, ne serait-ce que le plus faiblement. Cette photoprotection externe consiste en :

⇒ le port de vêtements protecteurs : tee-shirts à manches longues, pantalons, sans oublier le chapeau à larges bords pour protéger le visage...

⇒ l'utilisation d'écrans solaires UVB et UVA d'indice de protection élevé renouvelés toutes les 2 heures.

Les filtres physiques sont donc particulièrement recommandés du fait de leur faible potentiel allergisant.

Ainsi, pour les patients atteints de dermatite actinique chronique ou de lucite polymorphe, on utilisera de préférence un filtre physique à large spectre, éventuellement associé à un filtre chimique lui aussi à large spectre s'il y a pas de réactions allergiques, le tout sans fragrances.

De même, dans les cas d'urticaire solaire où les malades ne réagissent qu'aux seuls UVB, l'utilisation d'un produit solaire associant un filtre chimique et un écran physique comme le dioxyde de titane peut s'avérer efficace.

Cependant, il faut reconnaître que la photoprotection externe est en fait surtout indiquée chez le sujet sain car elle est le plus souvent insuffisante au cours des maladies de la lumière (voir figure 15) où une photoprotection interne est indispensable. Ainsi, associé à une photoprotection externe stricte, le β -carotène trouve ici sa principale indication. (19).

* Encore une fois, les personnes atteintes de photodermatoses chroniques risquent une éventuelle sensibilisation aux filtres solaires.

Le fait est que les patients atteints de photodermatoses chroniques ne sont pas conscients de ce risque et montrent la nécessité d'une évaluation clinique continue accompagnée de tests larges (4). Il faudrait faire systématiquement des épidermo tests et des photoépidermotests avec les filtres les plus sensibilisants à toutes ces personnes, en n'oubliant pas que les filtres en question peuvent se retrouver dans un grand nombre de produits cosmétiques (solaires ou non) et d'hygiène corporelle. Cela est fait lors de la réalisation du bilan photobiologique car les filtres font partie de la batterie standard française.

C'est à ce niveau que l'information est indispensable. Elle concerne à la fois le dermatologue, qui doit être conscient de l'éventuelle sensibilisation du patient à un filtre solaire et lui indiquer les produits pouvant être utilisés ou non, et le malade qui doit se prendre en charge, suivre les conseils de son dermatologue, se renseigner sur les produits qu'il achète afin d'en connaître exactement la composition.

Lucites idiopathiques :	
— Hydroa vacciniforme	non
— Lucite estivale bénigne	oui : IP 20 UVB + 4 UVA
— Lucite polymorphe	oui : dans les formes UVB-sensibles
— Photodermatose juvénile printanière	non
— Urticaire solaire	non
Eczémas photoallergiques chroniques	non
Herpès photo-induit	oui : IP 15 UVB, étude pharmacologique
Lupus érythémateux	non
Porphyries	non
Pseudolymphomes actiniques	non
Photocarcinogénèse	oui : IP 17 UVB + 10 UVA
Photosénescence	non

Figure 15 : Etudes cliniques contrôlées de l'efficacité de la photoprotection externe dans les principales photodermatoses.

Les personnes atteintes de photodermatoses chroniques présentent une photosensibilité anormale à la lumière solaire qui les oblige à utiliser régulièrement des produits solaires.

L'efficacité de protection de ces derniers est cependant variable selon la photodermatose en question.

De plus, l'incidence des réactions allergiques aux filtres solaires est plus élevée chez ces personnes.

(IP = indice de photoprotection, déterminé selon la méthode de Schultze ou selon les normes nord-américaines).

Enfin, à propos des tests pratiqués, il serait peut-être utile que les agents utilisés comme photo-allergènes dans les différentes batteries soient réactualisés régulièrement. De même, il faut faire attention à ce que certains agents moins utilisés, comme le padimate A par exemple, ne soient pas systématiquement éliminés des batteries d'allergènes car une réactivité à ces agents peut parfois persister, du fait d'une ancienne sensibilisation, d'une réactivité croisée ou de l'utilisation encore actuelle de ces agents dans d'autres pays.

Ces remarques, qui s'appliquent plus particulièrement aux tests réalisés chez les personnes atteintes de photodermatoses chroniques, sont valables pour l'ensemble des individus sensibilisés aux filtres solaires, dans le but de toujours améliorer le diagnostic.

6 - 2 Utilisation croissante des filtres solaires :

6.2.1 *Incorporation dans divers produits cosmétiques*

Le développement des produits solaires en cette fin de siècle et leur incorporation de plus en plus fréquente dans de nombreux produits cosmétiques est la cause majeure d'apparition de réactions secondaires aux filtres solaires.

Le passé en témoigne, avec par exemple le succès qu'ont connu le PABA et ses dérivés dans les années 1970-1980 et le nombre important de réactions allergiques à ces filtres qui sont apparues en parallèle, conduisant à leur retrait progressif des produits solaires.

Aujourd'hui, le même phénomène se rencontre avec les benzophénones, qui ont remplacé le PABA et ses dérivés dans de nombreux produits, et avec les dibenzoylméthanes, ces deux familles de filtres solaires connaissant toutes deux un grand succès du fait de leur efficacité.

Ces filtres sont ainsi incorporés dans la majorité des produits solaires à indice de protection élevé, qui sont de plus en plus recommandés, mais le sont aussi de plus en plus systématiquement dans divers produits cosmétiques, occasionnant donc un nombre croissant de réactions de sensibilisation.

6.2.2 Réactions croisées

Il ne faut pas en effet oublier les phénomènes de réactions croisées qui peuvent se produire entre molécules apparentées et causer des cas d'allergie supplémentaires.

Ces phénomènes existent pour la plupart des familles de filtres chimiques. On peut citer entre autre :

⇒ le PABA où des réactions croisées avec la benzocaïne, le paraphénylène diamine, l'aniline, les sulfonamides, les chlorothiazides et avec ses propres esters sont connues, (11).

⇒ les cinnamates qui occasionnent des réactions croisées avec de nombreux produits, très divers : parfums, médicaments, produits alimentaires, huile de cannelle...

⇒ les benzophénones avec d'autres filtres

⇒ des cas entre les deux principaux représentants des dibenzoylméthanes : Eusolex 8020 et Parsol 1789. (33).

⑦ Traitements

7 - 1 Eviction du filtre

Supprimer le ou les allergènes ou photo-allergènes identifiés reste bien entendu la prescription principale et la plus efficace.

Cette mesure était en fait souvent difficile car la législation française n'imposait pas sur l'emballage des produits cosmétiques ou domestiques la notification de tous les composants, y compris les filtres solaires. La nouvelle loi en vigueur depuis début 1997 devrait rendre cette mesure possible.

Cependant; presque tous les produits de dermatopharmacie précisent depuis quelques années le nom des filtres solaires incorporés dans leurs produits. Il n'en est d'ailleurs pas de même pour les produits vendus en grandes surfaces ou en parfumeries.

Dans les cas de poly (photo) sensibilisation, il est recommandé d'avoir recours à un écran physique minéral ne contenant aucun filtre chimique. Si cette photoprotection est insuffisante, on peut envisager une puvathérapie ou un traitement par voie orale pour les patients atteints de photodermatoses.

Il faut également rappeler que pour les patients atteints de photodermatoses chroniques, se protéger du soleil est essentiel.

7 - 2 Traitement local de la (photo) allergie de contact : Dermocorticoïdes

Il s'agit en fait de traiter un eczéma de contact classique.

L'eczéma de contact aigu est une indication idéale de la corticothérapie locale du fait de l'efficacité d'un traitement bref et d'un sevrage rapide.

Cela n'est par contre pas le cas pour les dermites chroniques, notamment les photodermatoses chroniques, où il y a souvent plusieurs allergènes impliqués, des facteurs d'irritation qui rendent le traitement plus lent avec des phénomènes de dépendance et de rebond.

7.2.1 Propriétés pharmacologiques des dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques et antiprurigineuses utiles au traitement de l'eczéma de contact. Ils possèdent aussi un effet antimitotique utilisé dans le traitement du psoriasis.

Leur action anti-inflammatoire entraîne :

⇒ une vasoconstriction, une inhibition de la phagocytose et de la migration des polynucléaires, une stabilisation des membranes lysosomiales.

⇒ une synthèse de polypeptides inhibant la phospholipase A2, qui provoque une baisse de l'acide arachidonique précurseur des médiateurs de l'inflammation (prostoglandines, leucotriènes, thromboxane).

⇒ une diminution de l'activité des cellules de Langerhans et de la réponse spécifique des lymphocytes après reconnaissance de l'antigène.

7.2.2 Propriétés pharmacocinétiques des dermocorticoïdes

L'absorption se fait à travers la couche cornée de l'épiderme.

Après application locale, il se forme un réservoir de dermocorticoïdes dans la couche cornée à partir duquel le principe actif pénètre dans l'épiderme sous-jacent de façon continue pendant une période plus ou moins longue. Grâce à cet effet "réservoir", une application par jour est en général suffisante.

L'activité des dermocorticoïdes dépend du principe actif et de sa concentration finale dans la peau, qui elle-même est dépendante de la concentration de la préparation et de la nature de l'excipient.

La résorption cutanée est relativement faible mais peut-être décuplée en cas d'application étendue ou sous pansement occlusif.

L'occlusion permet en effet d'augmenter l'hydratation et la perméabilité de la couche cornée.

Selon le terrain, l'absorption peut-être également plus ou moins grande :

⇒ plus la peau est fine et perméable, plus l'absorption est importante. Par exemple, l'absorption est plus grande sur le visage, dans les grands plis qu'au niveau des coudes, des genoux ou de la plante des pieds.

⇒ le nourrisson est un sujet à risque car le passage transcutané est grand, souvent favorisé par le port de couches-culottes, et peut se traduire par une toxicité systémique. Le nourrisson n'est cependant pratiquement jamais traité pour allergie de contact aux filtres solaires car on évite normalement de l'exposer au soleil.

⇒ dans les dermatoses où la couche cornée est altérée, donc dans l'eczéma, la perméabilité est augmentée.

7.2.3 Mode d'emploi des dermocorticoïdes

Il faut d'abord choisir la forme galénique adaptée à la nature et à la topographie de l'eczéma de contact :

⇒ les crèmes sont utilisées dans les plis et sur des zones suintantes étant donné qu'elles laissent passer l'exsudation, et sont bien tolérées sur le plan cosmétologique.

⇒ les pommades sur des lésions sèches, lichénifiées ou hyperkératosiques en raison de leur effet occlusif, mais sont contre-indiquées dans les plis ou les lésions suintantes car elles augmentent la macération.

⇒ les gels sont agréables d'un point de vue cosmétologique mais sont de tolérance moyenne.

⇒ les lotions sont adaptées aux zones pileuses mais peuvent être irritantes dans les plis.

Le choix du niveau d'activité du dermocorticoïde doit également être adapté.

Les dermocorticoïdes sont classés en fonction de leur activité sur une échelle européenne qui va de I à IV dans le sens décroissant : (voir tableau X)

- ⇒ niveau I = très forts
- ⇒ niveau II = forts
- ⇒ niveau III = assez forts
- ⇒ niveau IV = modérés

Le choix du niveau d'activité dépend de l'état de la couche cornée, du siège des lésions, du terrain et de la sensibilité de l'affection aux dermocorticoïdes.

⇒ il faut appliquer uniquement des niveaux faibles sur le visage, les paupières, les seins, le cou et les plis

⇒ les niveaux forts sont recommandés pour les lésions palmoplantaires, des genoux, des coudes.

⇒ les dermocorticoïdes de niveau I sont à proscrire chez les enfants

Dans le cadre de l'eczéma de contact aux filtres solaires où la topographie des lésions peut-être étendue, on utilisera les niveaux II et III pour le corps (bras, jambe, tronc) et les niveaux III et IV pour le visage.

La formulation à base de dermocorticoïde est donc appliquée sur la zone à traiter. Un tartinage en couche épaisse est inutile car la concentration du corticoïde dans la peau est uniquement augmentée par des concentrations élevées dans l'excipient et non par l'application de quantités importantes.

En traitement d'entretien, une application par jour est suffisante du fait de l'effet « réservoir », et permet de limiter les effets indésirables.

En revanche, en traitement d'attaque des applications plus fréquentes se justifient quand la couche cornée est altérée.

La durée du traitement est évaluée en fonction de la nature et de la sévérité de l'eczéma de contact.

Il est conseillé d'interrompre le traitement de façon progressive, soit en utilisant des dermocorticoïdes d'activité décroissante, soit en espaçant progressivement les applications, mais cela n'est pas strictement obligatoire pour les eczémas de contact.

7.2.4 Effets indésirables et contre-indications des dermocorticoïdes.

* Les effets indésirables sont proportionnels à la puissance d'action du dermocorticoïde et surviennent surtout en cas d'utilisation prolongée, ce qui est rarement le cas pour le traitement des eczémas aigus.

On peut citer :

- ⇒ une atrophie dermoépidermique, due à l'effet antimitotique
- ⇒ des vergetures
- ⇒ des troubles pigmentaires
- ⇒ de l'hypertrichose
- ⇒ l'apparition de surinfections
- ⇒ et en cas de passage systémique, les effets indésirables classiques de la corticothérapie orale.

En revanche, il est important de savoir que les dermocorticoïdes peuvent eux-mêmes être responsables d'allergie de contact et il faut y penser quand un eczéma traité ne guérit pas ou même s'aggrave.

* L'application de dermocorticoïdes est contre-indiquée si l'eczéma de contact est surinfecté ou s'il y a hypersensibilité à l'un des constituants.

Tableau X : DERMOCORTICOIDES

Principe actif	Nom de Spécialité	Présentation
Niveau I :: très forts		
Clobétasol propionate 0,05 %	DERMOVAL	Crème, gel
Bétaméthasone Dipropionate 0,05 % avec propylène- glycol	DIPROLENE	Pommade
Niveau II : forts		
Fluocinolane acétonide 0,025 %	SYNALAR CREME/GRAS	Crème, pommade
Bétaméthasone valérate 0,1 %	BETNEVAL CELESTODERM	Crème, pommade lotion Crème, pommade
Bétaméthasone dipropionate 0,05 %	DIPROSONE	Crème, pommade
Désoximéthasone 0,25 %	TOPICORTE	Crème
Difluprednate 0,25 %	EPITOPIC	Crème, gel
Fluocorolone acétonide 0,025 %	TOPILAR	Crème, pommade
Diflucortolone valérianate 0,1 %	NERISONE	Crème, pommade

	NERISONE GRAS	Pommade
Fluocinonide 0,05 %	TOPSYNE AGP TOPSYNE GRAS	Crème, pommade Pommade
Amcinonide 0,1 %	PENTICORT	Crème, pommade
Halcinonide 0,1 %	HALOG	Crème
Hydrocortisone acéponate 0,127 %	EFFICORT EFFICORT	Crème hydrophile Crème lipophile
Hydrocortisone butyrate 0,1 %	LOCOID	Crème, pommade, lotion
Desonide 0,1 %	LOCATOP	Crème
Niveau III : assez forts		
Difluprednate 0,02 %	EPITOPIC 0,02 %	Crème
Fluocinolone acétonide 0,01 %	SYNALAR Propylèneglycol	Lotion
Fluocinonide 0,01 %	TOPSYNE 0,01 % TOPSYNE capillaire	Pommade Lotion
Fluocortolone 0,025 %	ULTRALAN	Pommade
Triamcinobone bénétonide 0,075 %	TIBICORTEN	Crème
Bétaméthasone valérate 0,05 %		Crème
Désonide 0,1 %	CELESTODERM	

Désonide 0,5 %	Relais	Crème
Alclométasone dipropionate 0,05 %	LOCAPRED TRIDESONIT ACLOSONE	Crème Crème, pommade
Niveau IV modérés		
Hydrocortisone acétate 1 %	HYDROCORTISONE Crème	Crème
Hydrocortisone acétate 0,5 %	HYDRACORT	Crème

7 - 3 Traitement par voie orale

7.3.1 *Corticothérapie orale*

* La corticothérapie orale est prescrite parfois, lors d'états allergiques sévères, avec fièvre, réactions inflammatoires sévères, perturbation de certaines constantes biologiques...

Les corticoïdes de synthèse, différant des glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) par des effets métaboliques et de rétention hydrosodée réduits, sont alors employés pour leur effet anti-inflammatoire, antiallergique et immunodépresseur à forte dose, durant une période la plus brève possible, afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables et d'un effet rebond lors de l'arrêt brusque du traitement.

* Plusieurs corticoïdes de synthèse sont sur le marché, parmi les plus employés figurent :

- ⇒ Prednisone : CORTANCYL
- ⇒ Prednisolone : SOLUPRED, HYDROCORTANCYL
- ⇒ Méthylprednisolone : MEDROL

- ⇒ Bétaméthasone : CELESTENE, BETNESOL, CELESTAMINE
- ⇒ Dexaméthasone : DECADRON, DECTANCYL

Un traitement court (moins de 10 jours) et à faible dose (1-2 mg/kg/j) permet l'arrêt brutal et ne nécessite pas de surveillance particulière.

* En traitement prolongé et à forte dose, les corticoïdes oraux présentent par contre de nombreux effets indésirables, dont les principaux sont :

- ⇒ des troubles métaboliques : rétention hydrosodée, hypokaliémie, ostéoporose...
- ⇒ des troubles endocriniens : syndrome de Cushing
- ⇒ des troubles digestifs : ulcère gastroduodéal
- ⇒ des troubles psychiques : euphorie/insomnie
- ⇒ des troubles divers : acné, atrophie cutanée, glaucome...
- ⇒ un réveil des infections

* Il n'y a aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie brève. Il faut tout de même se méfier :

- ⇒ de certaines viroses en évolution (herpès, zona oculaire, hépatites aiguës)
- ⇒ des états infectieux ou mycosiques non contrôlés
- ⇒ de l'ulcère gastroduodéal en évolution
- ⇒ de la goutte, de la cirrhose éthylique avec ascite
- ⇒ des états psychotiques
- ⇒ des vaccins à virus vivants

* Il faut cependant préciser que l'indication des corticoïdes reste exceptionnelle dans les eczémas de contact.

7.3.2 Antihistaminiques H1

* Les anti-histaminiques H1 peuvent être prescrits dans le traitement symptomatique adjuvant des dermatoses prurigineuses. Ils pourront donc être indiqués dans le traitement des symptômes de l'allergie et de la photoallergie aux filtres solaires, ainsi que pour les photodermatoses chroniques en traitement curatif.

Les anti-histaminiques H1 ont la particularité d'agir au niveau des récepteurs histaminergiques de type H1 par antagonisme spécifique et compétitif, expliquant leur effet avant tout préventif et leur inefficacité dans les réactions allergiques graves. Ce type de traitement annexe n'est donc pas tout à fait indispensable dans les eczémas de contact où l'histamine joue un rôle annexe.



* Il existe sur le marché deux types d'antihistaminiques H1 qui se distinguent par la présence ou l'absence d'effets anticholinergiques, (voir tableau XI)

Tableau XI : Principaux antihistaminiques H1

Non anticholinergiques

non-sédatifs : CLARITYNE Loratadine
 VIRLIX ZYRTEC Cétirizine
 HISMANAL Astémizole

Sédatifs : TINSET Oxatomide

Anticholinergiques

sédatifs : PHENERGAN Prométhazine
 THERALENE Alimémazine
 ACTIDILON Triprolidine
 ALLERGA Méfénidramium
 DIMEGAN Bromphéniramine
 POLARAMINE Dexchlorphéniramine
 ISTAMYL Isothipendyl

Non-sédatifs : PRIMALAN BUTIX Méquitazine

7 - 4 Traitements préventifs des photodermatoses idiopathiques.

La stratégie thérapeutique peut-être divisée en 3 étapes.

7.4.1 *Médicaments « antiphotosensibilisants » « de première intention »*

Les antiphotosensibilisants sont employés quand la photoprotection externe est insuffisante ; ils concernent donc exclusivement les personnes atteintes de photodermatoses solaires idiopathiques (lucites et urticaire) :

on parle alors de photoprotection interne, dont le but est surtout préventif.

Plusieurs types d'antiphotosensibilisants existent.

* Les caroténoïdes : β - carotène + canthaxanthine 15 mg (PHENORO)

Le Bêta-carotène (provitamine A) et la canthaxanthine (caroténoïde de synthèse non transformé dans l'organisme en vitamine A) ont en effet une action préventive sur les réactions de photosensibilité.

Ils sont utilisés à la posologie de 1 gélule /10 kg/Jour pendant 15 jours avant l'exposition puis 4 gélules / jour, en 1 à 3 prises au cours de repas riches en graisses pour favoriser leur absorption.

Les caroténoïdes peuvent présenter quelques effets indésirables :

⇒ coloration brun-orangée des paumes des mains, des selles et parfois des larmes et donc des lentilles de contact, qu'il ne faudra donc pas porter pendant le traitement.

⇒ troubles digestifs transitoires (nausées, vomissements, diarrhées)

⇒ dépôts rétiens péri-maculaires favorisés par l'hypertonie oculaire et l'usage prolongé.

⇒ risque d'hypervitaminose A en cas d'association à la vitamine A.

Ils sont donc contre-indiqués dans les cas suivants : grossesse et allaitement, atteinte rétinienne, glaucome, hypervitaminose A.

* l'acide para-aminobenzoïque (PABA) :

⇒ PABA comprimés à 500g :(PARAMINAN/PABASUN)

Par voie orale, le PABA possède une propriété antidyschromique intervenant dans la formation de mélanine. De plus, la toxicité du PABA est pratiquement nulle par voie systémique.

Il peut donc être utilisé dans la prévention et le traitement des photodermatoses solaires idiopathiques. La posologie est de 4 comprimés par jour en traitement d'attaque puis 1 à 2 comprimés par jour en traitement d'entretien, les prises devant être effectuées au cours des repas. Il faut commencer le traitement 15 jours avant l'exposition solaire et le poursuivre jusqu'au bronzage.

Il faut rappeler la possibilité de réactions allergiques chez les sujets sensibilisés aux substances du groupe para : anesthésiques locaux de type procaïne, colorants et conservateurs. Dans ces cas, le PABA est contre-indiqué.

7.4.2 *Médicaments antiphotosensibilisants « alternatifs »*

Ils ont plus d'effets secondaires mais sont aussi très efficaces.

* Antipaludéens de synthèse

⇒ Hydroxychloroquine sulfate. Comprimés à 200 mg : (PLAQUENIL)

⇒ Chloroquine sulfate. Comprimés à 100 mg : (NIVAQUINE)

Les antipaludéens peuvent en effet être aussi utilisés pour la photoprotection par voie interne dans les lucites et les urticaires solaires invalidantes car ils diminuent la sensibilité cutanée aux rayons U.V. On les emploie alors à la posologie de 1 à 3 comprimés par jour, à commencer une semaine avant l'exposition solaire et à poursuivre pendant 3 à 4 semaines.

Des effets indésirables à type de réactions cutanées, de toxicité rétinienne, peuvent survenir mais à des doses élevées uniquement. La rétinopathie et l'hypersensibilité à l'un des composants sont donc des motifs de contre-indication.

Cependant, aux doses utilisés pour la photoprotection interne, qui sont relativement faibles, de tels problèmes sont rares.

Pour une durée courte de traitement (< 3 mois), ces médicaments ne nécessitent pas de surveillance particulière.

* Nicotinamide (vitamine PP) :

Elle est empiriquement prescrite avec des résultats médiocres (NICOBION 500)

* Gammaglobulines :

Elles étaient quelques fois utilisées, à la posologie d'une injection IM par semaine pendant les 3 semaines précédant l'exposition solaire sans que leur efficacité ait pu être établie. Elles ont été abandonnées à cause de leur coût et des risques viraux (ce sont des dérivés sanguins).

7.4.3 *En cas d'échec des médicaments précédents :*

D'autres méthodes thérapeutiques peuvent être indiquées, dont les effets secondaires potentiels (et/ou le coût) font qu'elles ne peuvent habituellement pas être prescrites en première intention, même si leur efficacité est estimée à 85-95 %

* Puvathérapie = Photochimiothérapie

* C'est une thérapeutique bien spécialisée qui s'applique essentiellement au traitement du psoriasis mais qui peut aussi parfois être utilisée en prévention de certaines lucites polymorphes et dans les lucites estivales bénignes, quand la photoprotection externe par les filtres solaires et les médicaments de première intention sont insuffisants.

Elle constitue donc dans ce cadre une mesure prophylactique adoptée dans des cas bien précis.

* Le but de la puvathérapie dans la prophylaxie des photodermatoses chroniques est de provoquer une photoimmunosuppression et un bronzage protecteur.

Les effets immunosuppresseurs de la puvathérapie sont en effet connus depuis plusieurs années, que ce soit sur les lymphocytes circulants, les réactions d'hypersensibilité retardée ou chronique et les cellules de Langerhans. (2 ; 3).

Traités par puvathérapie, les patients atteints de photodermatoses chroniques, développent donc moins de réactions allergiques du fait de la photoimmunosuppression.

Le mécanisme de la photoimmunosuppression induite par la puvathérapie reste obscur, mais paraît être proche de celui qui est induit par les UVB.

* La puvathérapie combine deux thérapies :

⇒ L'absorption orale ou l'application percutanée de psoralènes ou fucocoumarines.

Ces produits entraînent une photosensibilisation maximale après 2 à 4 heures et disparaissant après 6-12 heures. (voir tableau XII).

Tableau XII : photosensibilisants : Psoralènes ou méthoxypsoralènes

Psoralènes par voie orale

Méthoxalène = 8 MOP ou 8-méthoxypsoralène	MELADININE	comprimés à 10 mg
--	------------	-------------------

Bergaptène = 5 MOP ou 5-méthoxypsoralène	PSORADERM	comprimés à 20 mg
---	-----------	-------------------

Psoralènes par voie locale

Méthoxalène = 8 MOP ou 8-méthoxypsoralène	MELADININE FAIBLE	solution alcoolique à 0,1 %
--	-------------------	-----------------------------

"	MELADININE FORTE	solution alcoolique à 0,75 %
---	------------------	------------------------------

⇒ L'irradiation ultraviolette UVA

* Le protocole consiste à ingérer les comprimés ou à badigeonner les lésions avec la solution alcoolique, 2 heures (pour les comprimés) avant la séance d'UVA, où la photosensibilité sera donc maximale.

L'irradiation se fait à dose progressive en fonction de la tolérance. Rendre encore plus photosensible un patient qui l'est déjà semble plutôt contradictoire. En fait, des doses faibles d'UVA sont utilisées et ont pour but d'augmenter progressivement le seuil de tolérance du sujet à la lumière de façon à ce qu'il réagisse mieux à la lumière solaire lors de l'exposition.

* L'efficacité de la puvathérapie est excellente dans 90 % des cas en appliquant le protocole suivant (CERPC) :

- Méladinine (0,6mg/kg) 2 heures avant la séance
- 3 séances par semaine pendant les 5 semaines précédant l'exposition
- dose initiale de 0,5 à 1,5 J.cm² d'UVA en fonction du phototype
- progression de 0,5 J/cm² toutes les 2 séances

En suivant cette méthode, les incidents sont rares : prurit, déclenchement d'une poussée. Les facteurs limitants à cette photochimiothérapie sont le coût, le caractère astreignant et la limitation à une série annuelle.

* La puvathérapie est efficace, pratique et assez sûre à condition de bien maîtriser les doses de radiations UVA. Il faut en effet ne pas dépasser une dose totale de 1500 à 2000 Joules / cm² sur une vie et exclure les sujets à phototype clair ou exposés à d'autres agents mutagènes (antimitotiques, radiothérapie, liqueur de Fowler et dérivés arsenicaux), à cause du risque carcinogénique.

Le rôle que pourrait avoir la photoimmunosuppression de la puvathérapie dans l'apparition de cancers cutanés est fortement suspecté ; il est à noter cependant que les tumeurs cutanées induites par la puvathérapie n'ont pas les mêmes propriétés immunogéniques que les carcinomes induits par UVB.

La protection des yeux ne doit pas non plus être négligée en raison du risque de cataracte. L'utilisation de lunettes opaques aux U.V. est donc nécessaire pendant l'irradiation.

Il est de même recommandé d'éviter toute surexposition aux U.V. durant les 8 heures suivantes, en portant des lunettes de soleil efficaces et une crème écran total.

Chez la femme en âge de procréer, une contraception efficace est indispensable en raison de l'effet mutagène.

* Des effets indésirables peuvent se produire :

⇒ nausées et gastralgies (fréquentes avec le 8 MOP, exceptionnelles avec le 5 MOP)

⇒ sécheresse cutanée constante, imposant l'utilisation d'émollients.

⇒ prurit

⇒ hypertrichose

⇒ érythème phototoxique, notamment des zones habituellement couvertes, si la dose d'UVA est trop forte

⇒ vieillissement cutané précoce lors de traitements prolongés.

* La puvathérapie est contre-indiquée dans les cas suivants :

⇒ porphyries, lupus érythémateux aigu disséminé

⇒ états précancéreux cutanés, mélanomes, carcinomes

⇒ cataracte, chorioretinites

⇒ insuffisance hépatique ou rénale

⇒ association à d'autres produits photosensibilisants.

⇒ Grossesse.

* Photothérapie UVB :

Elle est plus difficile à manipuler du fait de son risque phototoxique. Son protocole comprend 3 séances par semaine pendant 5 semaines avec une dose initiale de 50 % de la DEM et une augmentation des doses de 15 % à chaque séance.

* Injection intramusculaire d'un corticoïde retard (KENACORT)

Dans les jours précédant l'exposition solaire son injection est habituellement rejetée par les dermatologues, du fait de ses effets secondaires potentiels.

Indiscutablement efficace, c'est un traitement d'exception qui ne doit être réservé qu'aux formes extrêmement rebelles.

Conclusion :

Le traitement de l'allergie et de la photoallergie de contact aux filtres solaires est simple : supprimer le filtre responsable et traiter l'eczéma de contact en sont les principales directives.

L'utilisation de traitements comme les antiphotosensibilisants ou la puvathérapie ne présente un intérêt que pour les personnes atteintes de photodermatoses chroniques dans un but essentiellement préventif, cette prophylaxie étant bien souvent indispensable chez ces patients.

LES PRODUITS SOLAIRES : RÔLES, COMPOSITION, MÉCANISMES DE PHOTOPROTECTION

① Formes galéniques concernées :

* Les formes galéniques contenant des filtres solaires sont très variées et sont toutes destinées à la photoprotection externe, c'est-à-dire à l'usage local (les photoprotecteurs internes, absorbés par voie orale, à effet systémique, existent, mais ne sont pas concernés par le sujet présent).

Se trouvent ainsi sur le marché des produits solaires :

- des crèmes
- des laits
- des huiles
- des gels
- des baumes
- des sprays
- des sticks.

La forme galénique a une grande importance car à côté de leur pouvoir protecteur, ces produits doivent être d'application facile sur la totalité du corps, résister à la transpiration et à l'eau, et bien sur être les moins allergisants possibles.

A qualité d'actifs équivalente, l'efficacité du produit solaire est d'autant plus grande que la pénétration cutanée est faible.

⇒ Les huiles solaires sont à base d'huiles minérales, synthétiques ou végétales. La pénétration cutanée est minimale, ceci parce que les huiles sont uniquement lipophiles et qu'une certaine hydrophilie est nécessaire pour traverser la couche cornée (ce sont les émulsions qui pénètrent le mieux).

Elles assurent habituellement une protection peu élevée et sont conseillées surtout pour le corps.

⇒ Les laits et les crèmes sont les formes les plus répandues. Elles montrent le maximum d'efficacité car on peut introduire un filtre dans la phase huileuse et un autre dans la phase aqueuse (ce sont des émulsions).

En raison de leur pénétration cutanée, il faut renouveler l'application régulièrement, surtout pour les laits et les crèmes H/E solubles dans l'eau.

⇒ Les sticks sont d'un indice en général élevé, destinés aux parties sensibles du visage (lèvres, nez, pommettes) ainsi qu'aux cicatrices, et contiennent toujours des écrans physiques.

* Outre les formes galéniques destinées spécifiquement aux produits solaires, d'autres formes, adaptées aux produits cosmétiques d'usage quotidien, peuvent aussi renfermer des filtres :

- crèmes pour cheveux
- shampooings
- lotions
- eaux de toilette
- fond de teint
- fards

- rouge à lèvres
- vernis à ongles

② rôles du produit solaire

2 - 1 Intérêt principal

L'intérêt premier de l'application d'un produit solaire est la prévention de l'apparition de l'érythème solaire, nommé aussi « coup de soleil », qui peut aboutir à de graves brûlures cutanées. (avec apparition de « Sun-burn cells » = cellules brûlées par le soleil à l'examen histologique) (voir figure 16, 17 et 18).

Le produit solaire est pour cela caractérisé par son **indice de protection = IP**. Cet indice est déterminé dans des conditions standardisées définies par des normes internationales.

Le rôle du filtre est d'empêcher les rayons solaires (Infrarouge et surtout Ultraviolets = U.V.) d'exercer leur action néfaste dans la peau, ou du moins de l'atténuer.

La détermination du coefficient de protection (CP) in vivo chez l'homme est standardisée et suit des protocoles établis, qui diffèrent cependant selon les pays.

* Détermination classique du coefficient de protection UVB par la méthode de Schultze :

- Aux USA, puis en Europe, ont été mises en place des normes visant à standardiser le calcul du coefficient de protection. Quelque soient les normes, la méthode de Schultze constitue la référence.

Elle est basée sur la détermination de la DEM (Dose Erythémale Minimale) d'un sujet donnée, soumis à une source lumineuse artificielle, d'une part sans photoprotecteur (DEMO), d'autre part après application du photoprotecteur externe testé (DEMp). Le rapport DEMp/DEMO constitue le coefficient de protection.

- Plusieurs protocoles existent :

protocole de la FDA (Food and Drug Administration) américaine, établie en 1978,

protocole du DIN (Deutsches Institut für Normung), établi en 1984,

protocole du CERPC (Club d'Etude et de Recherche en Photobiologie Cutanée), établi en 1985,

protocole australien, établi en 1986,

protocole du CIE (Comité International de l'Eclairage), établi en 1989,

protocole Colipa de la fédération européenne des industries et de la parfumerie, établi en 1994.

Les caractéristiques de ces protocoles sont résumées dans le tableau XIII.

* Détermination du coefficient de protection UVA.

-Les UVA jouent un rôle à la fois dans les effets aigus liés à une exposition solaire (érythème - pigmentation) et dans les effets chroniques (photovieillessement -cancers) mais ils exigent des doses 1000 fois supérieures à celles qui sont nécessaires aux UVB pour produire le même effet érythématogène.

- Le pouvoir érythématogène des UVA étant inférieur à celui des UVB, l'évaluation de la photoprotection contre les UVA par le calcul de la DEM, pose un problème à cause du niveau d'énergie trop important, nécessaire pour obtenir un érythème.

Il n'existe donc aucune standardisation pour la mesure du CP UVA mais essentiellement 2 méthodes sont utilisées :

⇒ mesure de l'inhibition de la pigmentation immédiate : (IPD)

- l'irradiation cutanée par les UVA provoque l'apparition d'une pigmentation foncée, immédiate (phénomène de Meirowski). Ainsi, la plupart des travaux mesurent la « dose pigmentante minimale », définie comme la dose minimale nécessaire pour produire une pigmentation nettement visible et ne s'effaçant pas à la pression.

- le coefficient de protection correspond alors au rapport de la dose pigmentante minimale avec filtre solaire par la dose pigmentante minimale sans écran solaire, et repose sur l'irradiation à doses croissantes de sites situés au niveau du dos (doses côté non protégé de 2,5 à 80 J/cm², doses du côté protégé pouvant atteindre 448 J/cm²).

La durée d'irradiation maximale est de 130 mn.

- la lecture s'effectue immédiatement, puis après 1h, 4h, 24h et 7 jours (mesure de la pigmentation retardée = PPD ou érythème).

⇒ mesure de l'inhibition de la phototoxicité :

- le principe repose sur la mesure de la dose toxique minimale après sensibilisation du sujet aux UVA. L'un des protocoles consiste à sensibiliser le patient par la prise orale d'un psoralène, le 8-méthoxypsoralène. Deux heures après l'administration, les patients sont irradiés dans une cabine de Puvathérapie.

- là encore, le coefficient de protection correspond au rapport de la dose minimale phototoxique (érythème, pigmentation immédiate ou retardée) avec photoprotection par la même dose sans protection.

- deux types de coefficient UVA ont donc été définis, ils ne sont pas équivalents mais en général, les coefficients UVA sont inférieurs à 5 et les coefficients « phototoxiques » sont significativement plus élevés que les coefficients établis chez des sujets non sensibilisés.

Un effort de standardisation serait donc utile.

* Le coefficient de protection Infra-Rouge IR est parfois précisé, mais rarement (mesure de l'effet calorique).

PROFONDEUR D'UNE BRULURE

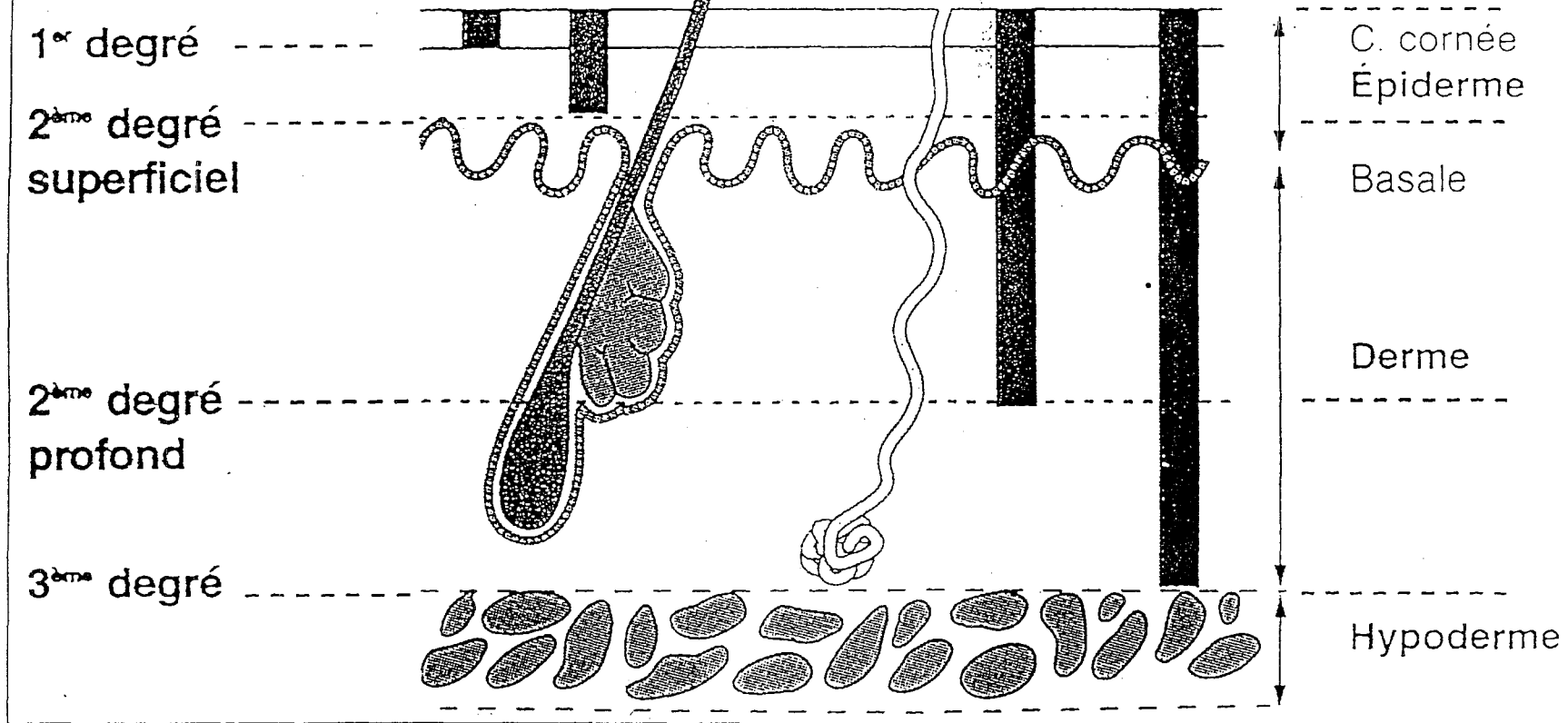


Figure 16 : Les différents degrés d'une brûlure cutanée.

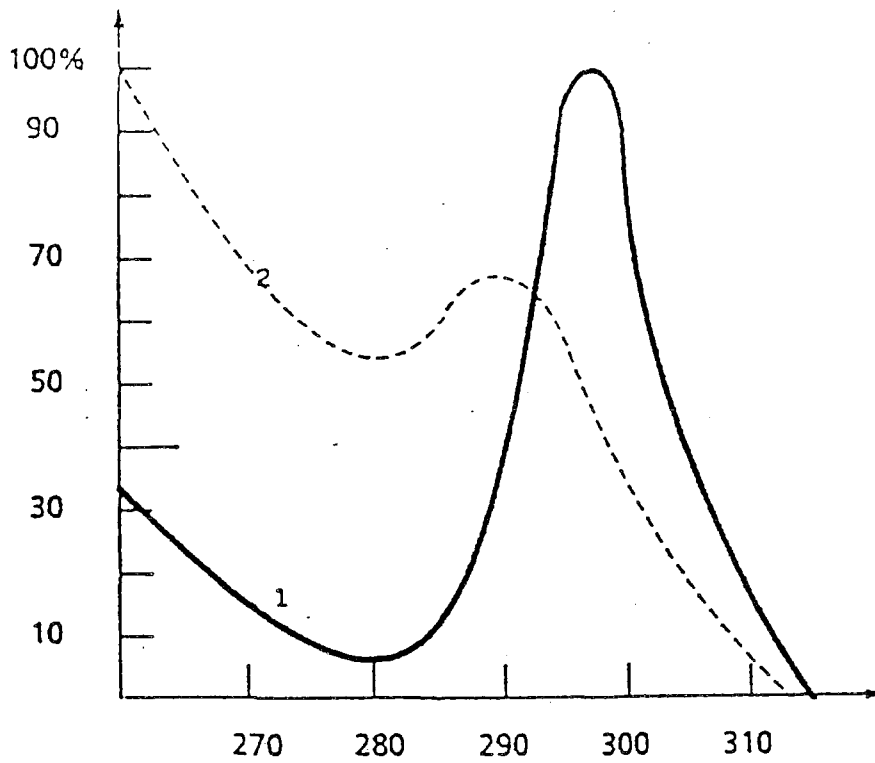


Figure 17 : - Spectres d'action érythémal (échelle linéaire)

Courbe 1 : HAUSER ET VAHLE

Courbe 2 : EVERETT, FREEMAN et HOUSET

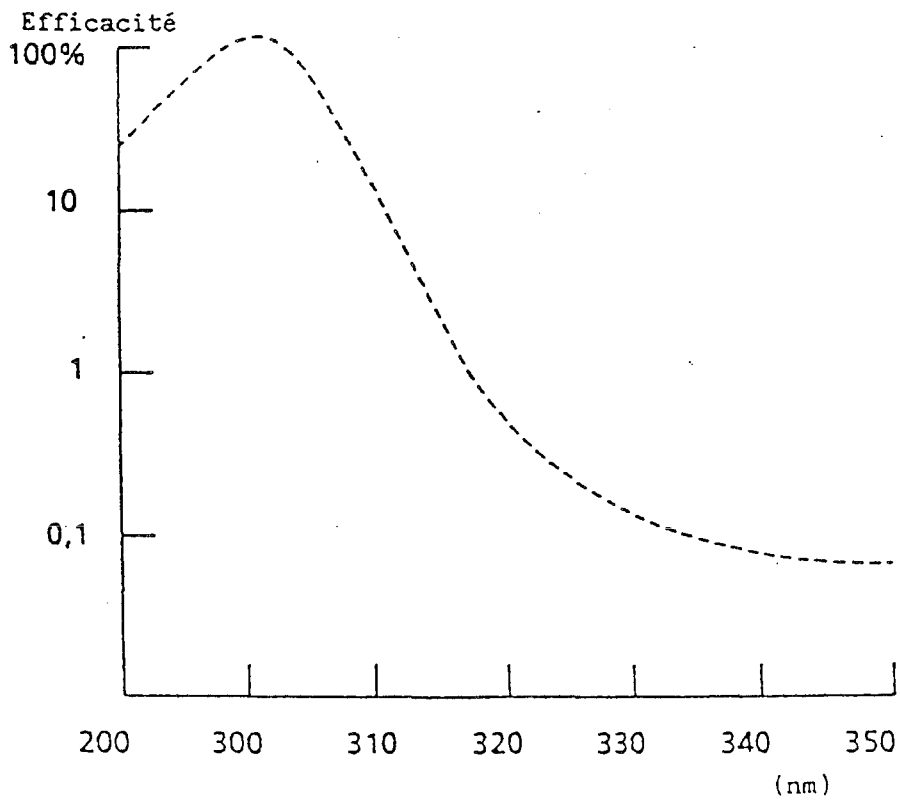


Figure 18 : - Spectre d'action érythémal selon PARRISH (échelle logarithmique)

TABLEAU XIII : Détermination du coefficient de protection (CP) d'un filtre solaire

PROTOCOLE	FDA (1978)	DIN (1984)
SUJETS	≥ 20 sujets volontaires sains des 2 sexes. phototypes I, II, III	≥ 20 sujets volontaires sains des 2 sexes phototypes I; II, III
SOURCE D'IRRADIATION	Lampe xénon + filtres IR et WG 320 de 1000 à 2500 W à arc court	4 lampes à vapeur de mercure
IRRADIATION	Partie sup. du dos. Surface de chaque site ≥ 1cm ² . Surface totale ≥ 50 cm ² Progression géométrique r=1.25	Partie sup. du dos Surface de chaque site ≥ 0.4 cm ² Progression géométrique r = √2
FILTRE	Concentration = 2mg/cm ² sur 50 cm ² au moins. Temps entre application et irradiation : 15 min.	Concentration = 1.5mg/cm ² sur 900 cm ² . Temps entre application et irradiation : 20 min.
STANDARD	Homosalate 8 % CP = 4.2	Cinnamate 2.7 % CP = 3.7
CRITERE	DEM lue à la 20ème heure ± 4. Méthode de Schultze	DEM lue à la 24ème heure ± 2. Méthode de Schultze
CALCUL DU CP	Moyenne arithmétique	Moyenne géométrique
CLASSIFICATION DES PRODUITS	5 classes : protection minimale à très élevée	
ETUDE DE RESISTANCE A L'EAU	Obligation d'affichage du CP après épreuves de bain.	

CERPC (1985)	Australian Standards (1986)	CIE (1989)
≥ 30 sujets, volontaires sains des 2 sexes, phototypes I, II, III	≥ 10 sujets volontaires sains des 2 sexes, phototypes I, II, III	≥ 20 sujets volontaires sains des 2 sexes, phototypes I, II et III ou I et II si forts CP testés.
Lampe xénon + filtre IR et WG 305 ou WG 295 de 1000 à 2500 W à arc court	Lampe xénon	Lampe xénon + filtres WG 320
Partie sup. du dos Surface de chaque site ≥ 1cm ² Progression géométrique $r = \sqrt{2}$ pour CP faibles et 1.09 pour CP forts	Partie sup. du dos Surface de chaque site ≥ 1cm ² Surface totale ≥ 30 cm ² Progression géométrique $r = 1.25$	Partie sup. du dos Surface de chaque site ≥ 0.4 cm ² Surface totale ≥ 35 cm ² Séparation entre les sites ≥ 1 cm. Progression géométrique $r = 1.25$
Concentration = 1.5mg/cm ² sur 100 cm ² . Temps entre application et irradiation : 20 min.	Concentration = 2mg/cm ² sur 30cm ² au moins Temps entre application et irradiation : 15 min.	Concentration = 2mg/cm ² sur 35 cm ² Temps entre application et irradiation : 15 min.
Homosalate 8% CP=4 pour CP faibles Standard CP=10 pour CP élevés.	Homosalate 8 % CP=4.09	Homosalate 8 % ou cinnamate 2.7 % pour CP faibles et standard CP 12 pour CP élevés.
DEM lue à la 22ème heure ± 4. Méthode de Schultze	DEM lue à la 20ème heure ± 4 Méthode de Schultze	DEM lue à la 22ème heure ± 2 Méthode de Schultze Eclairage des sites par la lumière du jour ou lampe au tungstène
Moyenne géométrique	Moyenne arithmétique	Moyenne géométrique
4 classes ; protection modérée à très élevée	4 classes ; protection minimale à maximale	4 classes ; protection modérée à très élevée
		Obligation d'affichage du CP après épreuves de bain.

PROTOCOLE	COLIPA (1994)
SUJETS	10 - 20 sujets sains, des 2 sexes, entre 18-60 ans phototypes I, II, III ou valeur colorimétrique ITA > 28 °
SOURCE D'IRRADIATION	Lampe au xénon + filtres (notamment UG5 et UG 11)+ UV - mètre
IRRADIATION	Partie sup. du dos. Surface de chaque site $\geq 0,4 \text{ cm}^2$ Surface totale $\geq 35 \text{ cm}^2$ Séparation entre les sites $\geq 1 \text{ cm}$ Nombre minimale de sites exposés = 5 Progression géométrique $r = 1,25$
FILTRE	Concentration : $2 \pm 0,04 \text{ mg/cm}^2$ sur 35 cm^2 au moins. Temps entre application et irradiation : 15mn.
STANDARD	En fonction du CP attendu pour le produit à tester - standard de faible CP = 4,0 à 4,4 - standard de haut CP = 14 à 17 ou standard CFTA ou JCIA (11,5 à 17,9)

CRITERE	DEM lue à la 20ème heure \pm 4 Méthode de Schultze. Le même jour et dans les mêmes conditions d'environnement (température, éclairage) + méthode instrumentale de calibrage de l'évaluation visuelle.
CALCUL DU CP	Moyenne arithmétique

2 - 2 Prévention du photovieillissement cutané

* Le photovieillissement cutané, appelé aussi héliodermie ou élastose actinique, correspond aux modifications dermiques induites par l'exposition prolongée et chronique de la peau aux radiations solaires. Cette élastose est fonction de deux facteurs : la dose cumulative d'U.V. et la qualité des défenses naturelles liée au phototype (voir tableau XIV).

* Le spectre responsable se situe habituellement dans les UVA car ce sont eux qui pénètrent le plus dans la peau, la transperçant jusqu'au derme, alors que les UVB n'atteignent que l'épiderme (voir figure 19). On peut cependant parfois incriminer les UVB, responsables de l'attaque du derme superficiel et les infrarouges avec effets cumulatif.

* La cible électivement touchée est le fibroblaste : l'attaque de l'ADN par les photons induit la synthèse de collagène et des fibres élastiques de mauvaise qualité.

* Le diagnostic clinique est habituellement aisé chez les sujets atteints à partir de 40 ans :

⇒ atteinte préférentielle des zones découvertes (visage et front, faces latérales du cou, nuque, décolleté, dos des mains)

⇒ aspect clinique polymorphe : peau sèche ridée avec taches pigmentaires (lentigos solaires) et revêtant des aspects particuliers :

- aspect épaissi et quadrillé de la « peau rhomboïdale » (nuque)
- couleur jaunâtre de la « peau citréine » (par ressemblance avec le citron)
- dilatation des pores avec kystes et comédons
- parfois, « érythrosis interfollicularis colli » sur le cou où la peau est rosée avec des télangiectasies et des petites papules donnant un aspect de peau de poulet fumé.
- perte de l'élasticité de la peau, qui garde le pli quand on la plisse

* L'histologie révèle un épiderme aminci, des annexes atrophiées mais c'est surtout dans le derme que les changements sont les plus nets : enchevêtrement de fibres pelotonnées, éfilochées et épaissies, prenant l'orcéine, définissant l'élastose solaire. Le collagène est également atteint et a tendance à disparaître.

* La photoprotection externe (hygiène solaire et filtres solaires) constitue le seul traitement existant et doit être d'autant plus rigoureuse que le sujet est de phototype clair et l'exposition solaire intense.

Tableau XIV : Phototypes de Cesarini et Thomas

MELANOTYPE	CHEVEUX	CARNATION (hiver)	EPHELIDES	ÉRYTHÈME	BRONZAGE intensité	BRONZAGE capacité	PROTECTION Contre le soleil
0 Albinos	Blanc	Rose	0	Constant +++	0		
I	Roux	Laitéuse	+++	Constant ++	Léger	0	0
II	Blond	Claire	++	Constant +	Léger	Difficile	Très faible
IIIa	Blond	Claire	+	Fréquent	Moyen	Difficile	Faible
IV	Brun	Mate	0	Rare (avant le bronzage)	Foncé	Difficile	Légère
V Méditerranéens	Brun	Mate	0	Exceptionnel	Très foncé	Facile	Grande
VI Race noir	Noir	Noire	0	Absent	Noir	Très facile	Très grande

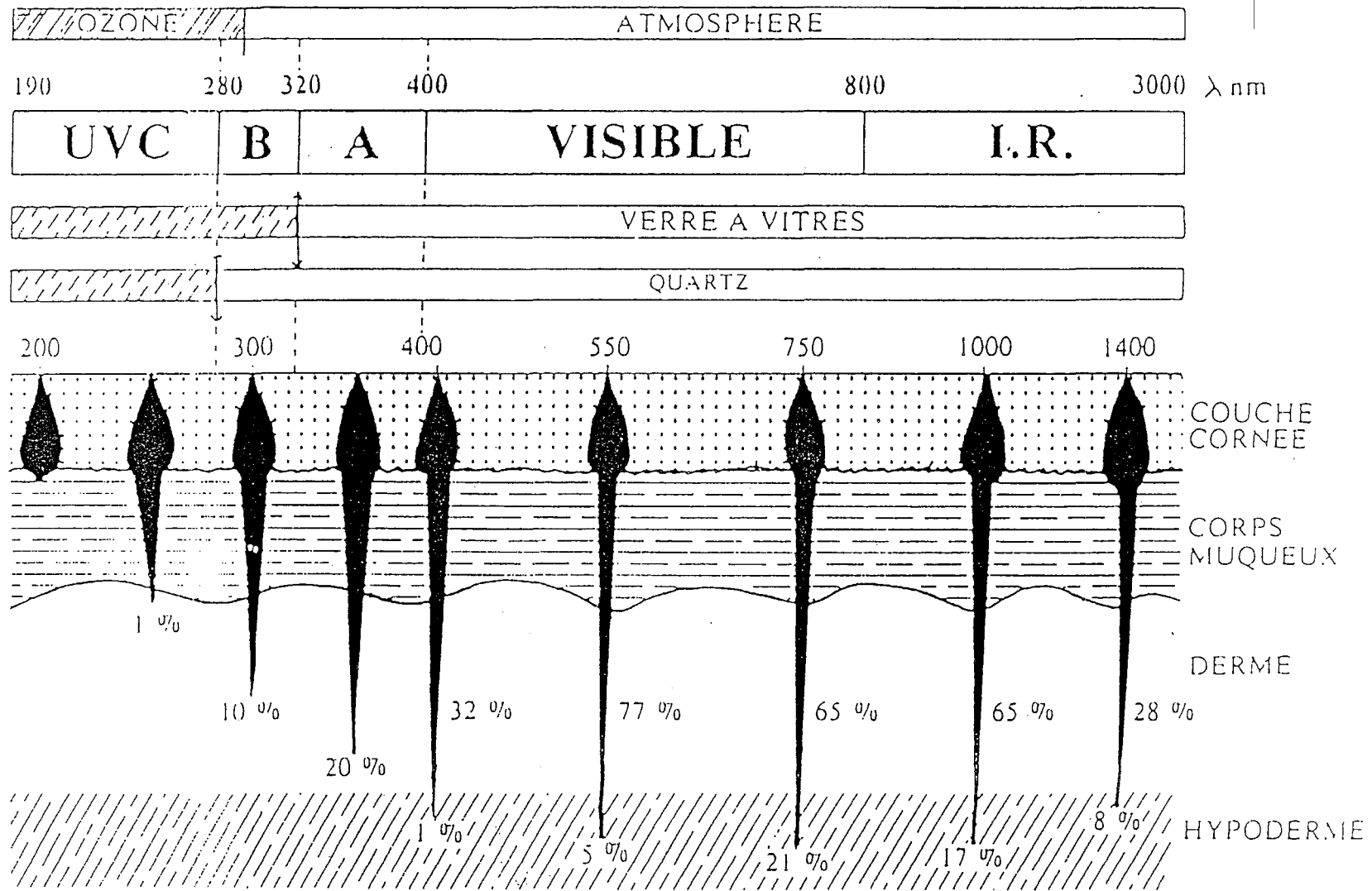


Figure 19 : Transmission de la lumière à travers la peau normale.

2 - 3 Prévention de la photocarcinogénèse cutanée

Les cancers de la peau sont les formes les plus fréquentes de cancer chez l'homme et l'exposition aux U.V. est reconnue comme le facteur étiologique le plus important.

L'apparition d'un cancer cutané a toutefois l'avantage de pouvoir être dépistée rapidement. Il n'y a que quelques tumeurs particulièrement agressives qui peuvent envahir la profondeur ou disséminer par voie lymphatique. Le nombre de ces tumeurs étant cependant en perpétuelle augmentation, il convient d'en connaître les principales formes :

* Les carcinomes baso-cellulaires : (voir figure 20)

- Ils sont de loin la tumeur maligne cutanée la plus fréquente. Le patient présente une lésion qui ressemble à un dôme, parfois à un cratère plat, entouré de petites perles. Le fond du cratère est parfois discrètement ulcéré, rose et suintant. La peau est dure. Cette lésion peut-être très minime, mais on sent qu'elle est indurée. La présence de télangiectasies à la surface est caractéristique.

- Le plus souvent situés au visage, ils surviennent également sur les autres zones photo-exposées. Ils apparaissent aussi au cuir chevelu, derrière les oreilles et au tronc.

- Cette lésion cancéreuse n'est pas en soi dramatique, dans la mesure où elle n'a qu'une évolution locale. Elle ne dissémine pratiquement jamais et plus l'exérèse chirurgicale est précoce, moins les dégâts sont importants.

- Certains aspects sclérodermiformes sont mal limités, rendant l'exérèse chirurgicale difficile, et exposant à la récurrence locale.

* Les carcinomes spino-cellulaires : (voir figure 21)

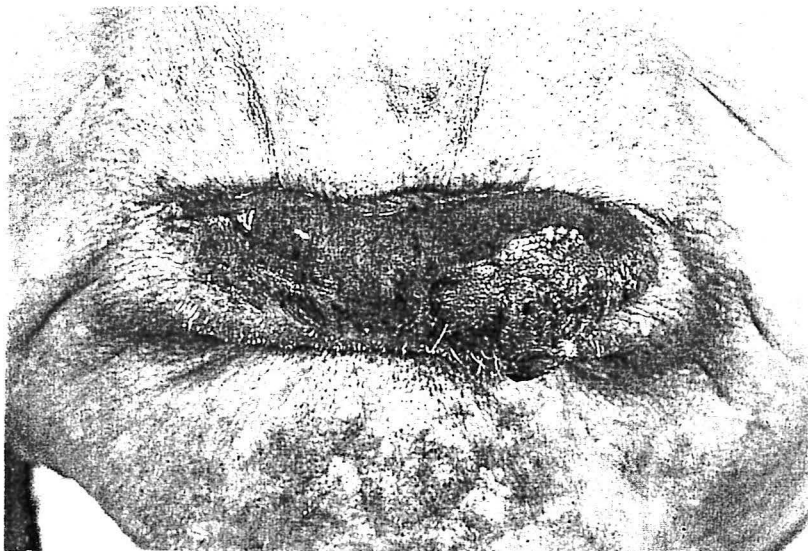


Figure 21 : Carcinome spinocellulaire de la lèvre inférieure.



Figure 20 : Carcinome basocellulaire.
On peut remarquer la présence de télangiectasies.

- C'est un cancer de la peau un peu différent ; il est bourgeonnant et creusant à la fois. Les bourgeons sont irréguliers, entourés de squames. En profondeur, on peut trouver des crevasses d'allure plus ou moins infectée.

- Ces lésions peuvent survenir à la face dorsale de la main, ou sur le visage, surtout autour des oreilles, mais aussi sur les joues, le ou les lèvres.

- Le pronostic de ce carcinome est moins favorable que celui du précédent car il a tendance à migrer en profondeur et à suivre les chaînes lymphatiques. En plus de son exérèse l'exérèse des ganglions lymphatiques et un traitement complémentaire chimiothérapique sont donc parfois nécessaires.

* Les tumeurs cutanées à croissance rapide :

Certaines tumeurs sont plus rares, moins évidentes et n'ulcèrent pas la peau.

Ce peut-être des tumeurs des mélanocytes, des annexes cutanées, des glandes sudoripares. Parfois, il s'agit de sarcome, tumeur provenant des fibroblastes, particulièrement grave et extensive.

* Le mélanome malin : (voir figure 22)

- Il s'agit de la plus grave des tumeurs cutanées malignes : c'est la redoutable tumeur noire, qui peut simuler un simple grain de beauté ulcéré, qui soudain grossit et s'étend aussi bien en surface qu'en profondeur. Le plus souvent il apparaît d'emblée sur la peau sous forme de tâche marron-foncé, extensive et vite croûteuse.

- La migration du mélanome en profondeur dans l'organisme est rapide. La précocité du diagnostic est donc essentielle.

- Le traitement du mélanome est plus invasif : exérèse large éventuellement suivie d'une greffe de peau.

- Une surveillance régulière et prolongée est ensuite nécessaire en raison d'un risque important de récurrence locale, ganglionnaire ou métastatique. Ce risque est proportionnel à l'épaisseur initiale de la tumeur.

- A la différence des carcinomes spinocellulaires favorisés par la dose cumulée d'UV, les mélanomes sont favorisés par les expositions solaires intenses épisodiques.

Pour éviter ces risques, les associations de santé dans le monde recommandent de diminuer l'exposition de la peau au soleil en portant notamment des vêtements protecteurs, des chapeaux à larges bords ou en restant à l'ombre pendant les heures les plus critiques, mais aussi en appliquant régulièrement des produits solaires.

L'irradiation par les U.V. contribue en effet à la formation de cancers cutanés par leurs effets mutagènes directs sur les cellules cutanées ainsi que par leurs effets indirects, par l'intermédiaire du système immunitaire, en provoquant mutations et photoimmunosuppression. Les mécanismes ainsi que le mode de protection des filtres solaires seront détaillés dans un chapitre suivant.

Différentes études ont déjà montré l'implication des U.V. dans les phénomènes de cancérisation :

* Ainsi, appliquer régulièrement une protection solaire avant l'âge de 18 ans équivaldrait à 70 % de risques en moins pour un enfant d'avoir un cancer à l'âge adulte, l'enfance apparaissant comme la période de vie où l'exposition solaire potentielle est maximale (dose annuelle d'UVB en moyenne 3 fois supérieure à celle de l'adulte). (10).

Des études sur l'animal (1) ont montré chez les souris albinos qu'une crème solaire d'IP2 réduit de 50 % le nombre d'animaux présentant une tumeur, et qu'une crème d'IP15 empêche totalement la formation des tumeurs.

Il faut cependant préciser que ces données restent très théoriques et que les études récentes (1) donnent un avis opposé : la prévalence des cancers serait plus importante quand on utilise des filtres solaires (4).

* Enfin, des enquêtes épidémiologiques ont révélé que l'incidence de la carcinogénèse cutanée peut avoir un lien avec la latitude géographique. (32).

En effet, les proportions d'UVA et d'UVB de la lumière solaire varient selon les différentes latitudes.

La plus grande proportion d'UVA par rapport aux UVB dans les climats tempérés pourrait être un facteur favorisant certaines maladies.

Il faut cependant rester prudent dans l'interprétation de ces résultats car il n'a pas été encore réellement prouvé que l'application d'un filtre solaire diminue l'incidence des cancers cutanés de l'homme.

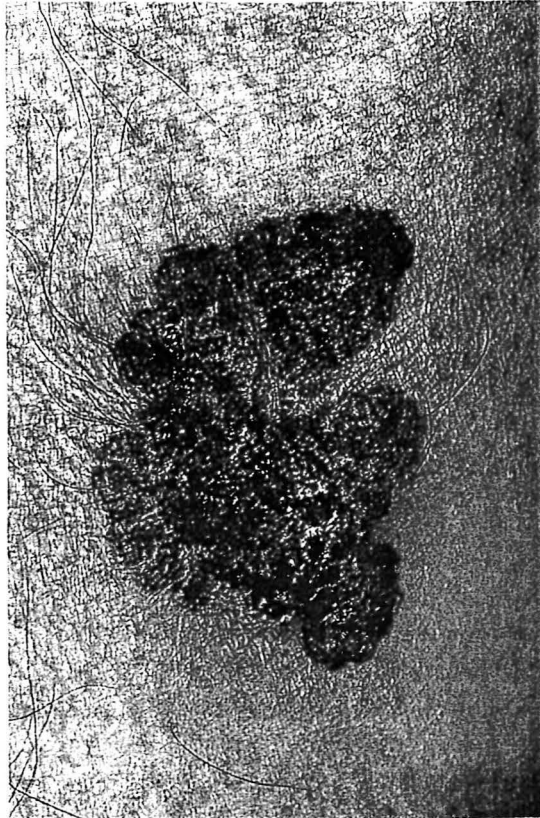


Figure 22 : Mélanome malin à extension superficielle.

2 - 4 Rôle dans la conservation d'autres constituants.

Au delà du rôle de photoprotection cutanée, les filtre solaires ont un intérêt dans la stabilité des autres molécules faisant partie de la formulation : ils empêchent leur dégradation par la lumière solaire.

Certains filtres chimiques sont par ailleurs souvent incorporés dans les textiles et matières plastiques afin d'éviter leur décoloration ou leur détérioration par les radiations U.V.

2 - 5 Importance pour les personnes intolérantes au soleil.

- Un certain nombre de personnes ont une nécessité de se protéger du soleil, soit par une inaptitude de leur peau à bronzer (sujets roux par exemple), soit par l'existence d'une photodermatose.
- Ces dernières sont déclenchées dans des limites spectrales bien particulières (le plus souvent dans les UVA) pour chaque patient et nécessitent donc l'usage de filtres solaires adaptés.
- En ce qui concerne l'utilisation de filtres dans ces conditions, en plus de leur efficacité, leur usage fréquent et prolongé sur une peau déjà altérée nécessite une grande tolérance. L'utilisation d'un filtre physique réfléchissant à large spectre et sans fragrance serait une bonne alternative.

③ Composition des produits solaires (voir tableau XV)

Outre les agents actifs, les filtres, il est important de connaître tous les autres constituants car ils pourront également être responsables d'allergie et de photoallergie, voire de réactions de sensibilisation avec les filtres solaires, sachant que ces constituants peuvent se retrouver dans les produits cosmétiques autres que les produits solaires.

Il est donc indispensable que la composition exhaustive de chaque produit figure sur son emballage. La mention de cette composition a été rendue obligatoire à partir de 1997 mais se pose le problème des synonymes (sauf pour les parfums où la composition reste secrète). (9) (voir tableau XVI).

3 - 1 Les Agents actifs : les filtres solaires

Deux types de filtres existent :

* Les Agents écran ou filtres physiques, constitués de substances opaques inertes minérales qui assurent une photoprotection par leur forte opacité et leur haut pouvoir de réflexion du rayonnement, de façon à ce que ce dernier ne soit pas absorbé par la peau.

* Les filtres chimiques, nombreux et en constante évolution. Leur action protectrice est due à leur capacité d'absorber les radiations avant qu'elles n'atteignent le tégument. Suivant leur structure, ils absorbent dans une zone du spectre plus ou moins étendue. On distingue ainsi deux grands groupes de filtres chimiques :

⇒ Les filtres à spectre étroit :

Ils n'absorbent que dans la zone des UVB érythémateux (zone de 280 à 315 nm = U.V. de courtes longueurs d'ondes) ne bloquant pas la pigmentation immédiate (bronzage) et n'empêchant pas les réactions de photosensibilité des UVA (zone de 315 à 400 nm = U.V. de grandes longueurs d'ondes). Ils protègent du « coup de soleil » (ou érythème actinique).

Ce sont l'acide para-aminobenzoïque ou PABA et ses esters, les cinnamates, les salicylates, le benzylidène camphre...

⇒ Les filtres à spectre large :

Ils filtrent à la fois les UVA et UVB, offrent une haute protection, protègent mieux des photodermatoses et préviennent mieux la photosénescence.

A côté des benzophénones et des dérivés du benzoylméthane est récemment apparue le Mexoryl SX, premier filtre anti-UVA courts.

Sur le plan qualitatif, pour obtenir le maximum d'absorption spectrale, plusieurs filtres sont habituellement associés, sans dépasser une concentration de 6-10 % dans le produit fini.

Sur le plan quantitatif, l'absorbance de chaque filtre est fonction de sa concentration.

L'excipient ne permet pas seulement l'étalonnage des principes actifs, il intervient également dans la substantivité et la rémanence du produit fini, qui sont d'autant plus marquées que l'excipient est plus liposoluble.

3 - 2 Les Agents antibactériens

Ils permettent de garantir la « stérilité » et donc l'innocuité bactériologique de la préparation.

A la base, ces agents ont d'abord été inclus dans les savons antibactériens (tétrachlorosalicylanilide, tribromosalicylanilide).

En raison de sérieux problèmes de sensibilisation et de photosensibilisation, dont certaines rémanentes, survenus avec ces molécules, de nouveaux agents se sont développés, tels le dichlorophène et le tétrachlorophène, moins sensibilisants. Certains agents, comme le fluorophène sont aussi utilisés dans des produits industriels, vétérinaires ou agricoles.

Selon une étude française récente (26), le fenticlor est le photoallergène le plus fréquent parmi les agents antibactériens.

La majorité de ces agents, comme la plupart des autres constituants des filtres solaires, sont inclus dans les batteries de tests utilisées pour tester les patients sensibilisés.

Les agents antibactériens ne sont maintenant pratiquement plus présents dans les produits solaires.

3 - 3 les fragrances = les parfums

Le Musc-ambrette a été largement utilisé dans les produits cosmétiques depuis les années 1970, dans les produits solaires entre-autre mais également dans de nombreux produits pour homme tels que les après-rasages, les eaux de toilette.

Cette fragrance a été certainement le photoallergène le plus courant dans la fin des années 1970 et au début des années 1980. Actuellement, il est fortement déconseillé pour tous les produits d'application cutanée car est inducteur de photoallergies rémanentes et de dermatites actiniques chroniques, comme les salicylanilides. Il n'est donc pratiquement plus utilisé, mais persisterait tout de même dans un petit nombre de produits pour homme dans certains pays.

La 6-méthyl-coumarine a été aussi beaucoup utilisée et a causé de nombreux cas de photoallergies de contact dans le sud de États-Unis quand elle était incluse comme fragrance dans les filtres solaires.

Elle a été retirée de ces produits.

Le plus souvent, les parfums utilisés sont considérés comme secret professionnel et donc non spécifiés en détail dans la composition.

En général, pour minimiser le risque de sensibilisation, il faut éviter dans les produits cosmétiques, surtout solaires, les parfums, qui constitue l'allergène le plus fréquent.

3 - 4 Les conservateurs :

Ils sont bien-sûr essentiels pour la stabilité de la préparation. Mais là encore, ils peuvent être source d'allergie : Paraben, Kathon, Euxyl K400, phénoxyéthanol, imidazolidinylurée, formaldéhyde...

3 - 5 Excipients :

Ce sont les ingrédients de base de la formulation dans lesquels sont introduits les constituants actifs. Ils diffèrent donc selon la forme galénique désirée (huile, crème, lait, gel etc...).

Ils ont notamment une grande importance dans le pouvoir de pénétration cutanée de la préparation. Le pouvoir de pénétration est maximal pour les émulsions et donc dans l'efficacité du filtre solaire.

3 - 6 Autres actifs :

Les produits solaires, en plus des filtres ou écrans, renferment des molécules destinées à préserver l'hydratation et l'élasticité de la peau.

La vitamine E bloque les radicaux libres et ralentirait le photovieillessement cutané.

La glycérine est hydratante

L'extrait de Calendula et l'allantoïne sont adoucissants et apaisants

La soliacine (molécule brevetée par Pierre Fabre) renforce l'élasticité et la fermeté de la peau

Le Monoï est hydratant, nutritif, adoucissant.

Le Bio-KP est un agent antiélastase breveté qui contribuerait à restaurer un réseau élastique de qualité.

Le plancton thermal biotechnologique et la SOD (Superoxyde dismutase) sont antiradicalaires.

Les phospholipides renforceraient les membranes cellulaires.

Le dérivé de la tyrosine a des propriétés anti-inflammatoires et antiradicalaires

3 - 7 Divers

- prométhazine, chlorpromazine, ont des propriétés antihistaminiques H1 (phénothiazines), donc intéressantes dans le cadre de prurit ou d'allergie.

- solution de formaldéhyde à action bactéricide, sporicide, antifongique et virucide.

- benzocaïne, anesthésique local.

Tableau XV : Principaux constituants des filtres solaires

Agents actifs	<p><u>Filtres physiques</u> : dioxyde de titane</p> <p style="padding-left: 40px;">oxyde de zinc</p> <p style="padding-left: 40px;">oxyde de fer</p> <p style="padding-left: 40px;">mica</p> <p style="padding-left: 40px;">kaolin</p> <p style="padding-left: 40px;">magnésie</p> <p style="padding-left: 40px;">talc</p> <p><u>Filtres chimiques</u> :</p> <p>à spectre étroit : PABA</p> <p style="padding-left: 40px;">cinnamates</p> <p style="padding-left: 40px;">salicylates</p> <p style="padding-left: 40px;">benzylidène camphre</p> <p>à spectre large : benzophénones</p> <p style="padding-left: 40px;">dérivés du dibenzoylméthane</p>
Antibactériens	<p>Tetrachlorocarbanilide</p> <p>Dichlorophène</p> <p>Fluorophène</p> <p>Hexachlophène</p> <p>Fentichlor</p> <p>Bithionol</p> <p>Tribromosalicylanilide</p> <p>Tétrachlorosalicylanilide</p>

<p>Fragrances</p>	<p>Musc-ambrette 6-méthyl-coumarine Essence de bois de Santal</p>
<p>Conservateurs</p>	<p>Paraben Propylparaben Imidazolidinylurée = Germall 115 Méthylizolhiazolinone / méthylchloroisothiazolinone = Kathon CG Dowicil 200 = quaternium 15</p>
<p>Excipients</p>	<p>Baume du Pérou Huiles minérales Eau Stéarate de glycéryl Ethanol Lanoline EDTA Palmitate d'isopropyl PVP Hydroxyéthylcellulose</p>
<p>Autres actifs</p>	<p>Vit E Glycérine Calendula</p>

	<p>Soliactine</p> <p>Monoï</p> <p>Bio-KP</p> <p>Planton thermal</p> <p>SOD</p> <p>Phospholipides</p> <p>Dérivés de la tyrosine</p>
<p>Divers</p>	<p>Prométhazine</p> <p>Chlorpromazine</p> <p>Formaldéhyde</p> <p>Benzocaïne</p>

Tableau XVI : Principales Mesures du 6ème amendement de la Directive Européenne des Cosmétiques

Date de mise en vigueur	1er janvier 1997
Contenu	Obligation pour tous les fabricants à indiquer leurs ingrédients sur l’emballage, ou dans certains cas sur le prospectus, l’étiquette ou ruban, accompagnant le produit.
But	Identifier les composants spécifiques du produit pouvant être source d’allergie chez certains patients, afin de les éviter
Nomenclature	Basée sur la nomenclature américaine CFTA
Dénomination de la nomenclature	Système INCI = International Nomenclature of Cosmetic Ingrédients
Contenu de la nomenclature	<p>* <u>Colorants</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tous sont énumérés, sous leur numéro d’Index Couleur (CI) (voir (1) de l’exemple). - sauf les colorants capillaires qui possèdent des noms INCI <p>* <u>Composants végétaux</u> :</p> <p>énumérés en précisant leur genre et leur espèce selon le système « Linnaean » (voir (2) de l’exemple)</p> <p>* <u>Mention « INGRÉDIENTS »</u> en lettres majuscules pour annoncer la liste des composants (voir (3) de l’exemple)</p> <p>* Terme de « parfum » pour désigner les fragrances, sans obligation d’en préciser les différents ingrédients (voir (4) de l’exemple)</p> <p>* Terme « aroma » pour désigner les arômes, sans obligation d’en préciser les différents ingrédients</p>

**Contenu de la nomenclature
(suite)**

* Terme « alcohol denat » pour désigner l'alcool dénaturé

* Maquillage :

tous les colorants utilisés comme ombres doivent être précédés du terme « may contain », avec le signe +/- (voir (5) de l'exemple)

* Interdiction des noms courants ou triviaux :

se référer aux noms latins ou autres dénominations de la pharmacopée Européenne (voir (6) de l'exemple)

* Substances confidentielles : désignées par 7 - numéro de code.

* Ne sont pas considérés comme ingrédients :

les impuretés des matières premières, les auxiliaires technologique, les solvants et véhicules des parfums et arômes

* Les ingrédients doivent être notés par ordre de concentration décroissante si leur concentration est supérieure à 1 %, dans un ordre quelconque si elle est inférieure à 1 %

Exemple de nomenclature

INGRÉDIENTS (3)
AQUA (6), CYCLOMETHICONE,
MICA, POLYBUTENE,
TRISOSTEARIN
QUATERNIUM - 18 HECTORITE,
POLYMETHYLMETHACRYLATE,
PERSEA GRATISSIMA (2),
CERA ALBA (6),
PROPYLENI CARBONATE,
METHYLPARABEN,
PHENOXYENTHANOL,
PROPYLPARABEN, LECITHIN,
BHT, PARFUM (4)
[+/- (5) CI77491 (1), CI 77492, CI77499, CI77891]

④ Effets nocifs des topiques photoprotecteurs

4 - 1 Allergie et photosensibilisation :

Ce sont les phénomènes qui font l'objet de cette étude. (voir chapitre 1)

Ils restent cependant assez rares en dehors des photosensibilisations aux benzophénones dont l'utilisation est peu à peu abandonnée.

4 - 2 Inhibition de la synthèse de la vitamine D

Des travaux (1) ont montré que :

- in vitro, sur échantillon de peau humaine, une crème solaire contenant 5 % d'acide para-aminobenzoïque inhibe la synthèse de la prévitamine D3.

- in vivo, chez l'homme, ce produit empêche l'élévation du taux sérique de la vitamine D3 après irradiation minimale.

- surtout, il existe des taux sériques de 25 - hydroxyvitamine D3 significativement plus bas chez les utilisateurs de produits solaires au long cours par rapport aux non-utilisateurs. Certains sujets pourraient même avoir un véritable déficit en vitamine D.

Se pose donc le problème de la photoprotection du sujet âgé porteur de kératoses, de carcinomes ou d'héliodermie, qui utilise régulièrement des produits solaires, d'autant qu'avec l'âge, la capacité de la peau à synthétiser la vitamine D3 diminue.

On pourrait donc discuter l'intérêt d'une supplémentation vitaminique per os systématique chez ces sujets.

4 - 3 Problème de l'absorption percutanée des topiques photoprotecteurs

La pharmacocinétique des filtres solaires n'a pas encore été bien étudiée pour l'instant.

Cependant, un filtre solaire appliqué sur la peau peut se retrouver excrété dans les urines au bout de 48 heures en faible concentration. (4% de la dose appliquée de PABA par exemple).

Il est donc probable qu'une application sur une peau lésée (coup de soleil notamment) risque d'accroître considérablement la pénétration.

Sur ce plan-là, les filtres écrans paraissent plus sûrs.

4 - 4 Problème de carcinomes et mélanomes

Au premier abord, il peut paraître surprenant de penser qu'il n'existe pas de consensus pour savoir si les produits solaires préviennent la survenue de tumeurs cutanées chez l'homme.

Pourtant, certains auteurs (1) se sont questionnés récemment sur le risque de mélanome engendré par les produits solaires, en se basant sur la constatation que les pays où l'on enregistre les plus grands taux de mélanomes cutanés sont ceux où les écrans solaires chimiques ont été recommandés et adoptés. Aux États-Unis, au Canada, en Australie et dans les pays scandinaves, les taux de mélanome ont augmenté en flèche dans les décennies récentes, avec la plus grande augmentation survenue après l'introduction des filtres.

En fait, trois études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de crèmes solaires ne prévient pas l'apparition de cancers cutanés et les résultats obtenus par l'étude EORTC seraient même en faveur d'une élévation du risque de mélanome dans la population utilisant des produits solaires, particulièrement s'ils sont associés à un psoralène.

Pour expliquer ces études, deux hypothèses ont été émises.

⇒ Certains métabolites de la vitamine D suppriment in vitro la croissance des cellules mélaniques ; on a donc invoqué la diminution de synthèse de la vitamine D3 due aux topiques photoprotecteurs.

⇒ L'autre hypothèse fait jouer un rôle important aux UVA. On sait maintenant que ces longueurs d'onde sont capables de provoquer des dégâts dans la peau, malgré leur faible rendement énergétique.

On se base alors sur les faits que les UVA atteignant la surface de la terre sont très importants en quantité, en terme de flux et de dose (présents pratiquement depuis le lever jusqu'au coucher du soleil, surtout l'été). De même, après avoir revu le spectre d'action pour les principaux effets du soleil il semble que le rendement tumoral soit 10 fois supérieur au rendement érythématogène dans la zone étroite des UVA1 (340-400nm) par rapport aux autres UVA. C'est pourquoi une étude a conclu au rôle inducteur des UVA, en complément des UVB qui restent les principaux responsables (1000 fois plus actifs).

L'interprétation de ces résultats reste très délicate. En effet, il est bien évident que ce sont les sujets qui s'exposent le plus au soleil, qui utilisent le plus de produits solaires, et ce d'autant qu'ils ont un phototype clair et que le produit est souvent mal appliqué ; ce qui pourrait expliquer ces résultats en partie.

Cependant, l'explication paraît ailleurs et pourrait être liée, d'une part à l'absence jusqu'à ces dernières années de filtres UVA dans les produits solaires, et d'autre part à l'association UVA + UVB. Un produit ne contenant qu'un filtre UVB pourrait favoriser l'apparition des tumeurs en permettant une irradiation UVA intense en l'absence du signal d'alarme que constitue l'érythème (déclenché par les UVB).

Loin de contester les preuves de l'activité des produits photoprotecteurs, qui sont indiscutables, ces résultats posent cependant les questions suivantes :

- Les indices de protection contre les UVA sont-ils suffisants ?
- Faut-il envisager un indice pour les UVA2 et un autre pour les UVA1 qui sont potentiellement plus carcinogènes ?
- Une dissociation importante entre l'indice UVB et l'indice UVA est-elle dangereuse ?

⑤ Mécanisme d'action, efficacité des filtres solaires

Afin de connaître comment les filtres solaires agissent, il est essentiel d'essayer de comprendre quels sont les effets des ultraviolets, par quels mécanismes ils sont néfastes pour la peau mais aussi pour l'ensemble de l'organisme.

5 - 1 Effets biologiques des U.V. : mécanismes, conséquences

5.1.1 Bases fondamentales de l'interaction peau-lumière

L'exposition lumineuse déclenche dans la peau une cascade de réactions physico-chimiques dont l'aboutissement est un phénomène biologique. Parmi le spectre solaire qui arrive au sol, (voir figure 23 et 24) les photons ultra-violet les plus énergétiques sont les plus impliqués dans ce type de réactions. L'action la plus nocive semble attribuée aux UVB (290 - 320 nm) mais les UVA auraient également une action nocive additionnelle ou potentialisatrice des UVB, en particulier les plus courts, les UVA2 (320 - 342 nm). Par ailleurs, les UVA pénètrent plus profondément dans la peau (voir figure 19).

L'absorption des photons par une molécule de la matière, appelée chromophore, constitue la réaction photochimique primaire. Par modification des états énergétiques de l'atome ou de la molécule, cette réaction conduit à des états atomiques excités et/ou à l'apparition de radicaux libres. Ces états excités très réactifs interagissent avec les molécules du milieu environnant, en particulier l'oxygène moléculaire qui prend une forme activée appelée anion superoxyde, à l'origine de réactions en chaîne génératrices de diverses espèces réactives d'oxygène particulièrement toxiques pour les cellules.

Dans la réaction photochimique directe, le chromophore est modifié après absorption des photons, tandis que dans les réactions dites de photosensibilisation, le chromophore ne sert que de capteur et de transmetteur d'énergie vers les molécules avoisinantes et est restitué en bout de chaîne pour un nouveau cycle réactif.

Ces mécanismes seront détaillés par la suite.

Les UVA sont plus particulièrement concernés par les réactions de photosensibilisation.

Dans la peau « normale », il existe des chromophores « directs » qui sont directement altérés par l'exposition U.V., (le principal est l'ADN), et des photosensibilisateurs endogènes (flavine, riboflavine, bilirubine, phaeomélanine) qui sont à l'origine de la production d'espèces réactives d'oxygène, nocives pour l'ADN, les protéines et les membranes cellulaires (par induction du phénomène de peroxydation lipidique sur les phospholipides membranaires). Ceci explique les effets biologiques négatifs des U.V., en particulier l'action sur les cellules du système immunitaire.

La présence anormale dans la peau de photosensibilisateurs d'origine endogène (métabolique, responsable des photodermatoses chroniques) ou exogène (topiques comme les filtres solaires ou médicaments locaux ou systémiques) majore la réactivité de la peau à la lumière. Le chromophore « anormal » peut se comporter comme les chromophores endogènes normaux et donc induire le même effet biologique aigu mais majoré, à savoir un coup de soleil intense : on parle alors de réaction phototoxique (exemple : cyclines, quinolones).

Ce chromophore peut également après absorption des photons, se lier aux protéines de la peau pour devenir un antigène complet reconnu et mémorisé par les cellules immunocompétentes : tout se déroule alors comme dans une réaction allergique de type IV, selon la classification de Gell et Coombs (exemple : fibrates, kétoprofène).

Tous ces points seront repris ultérieurement.

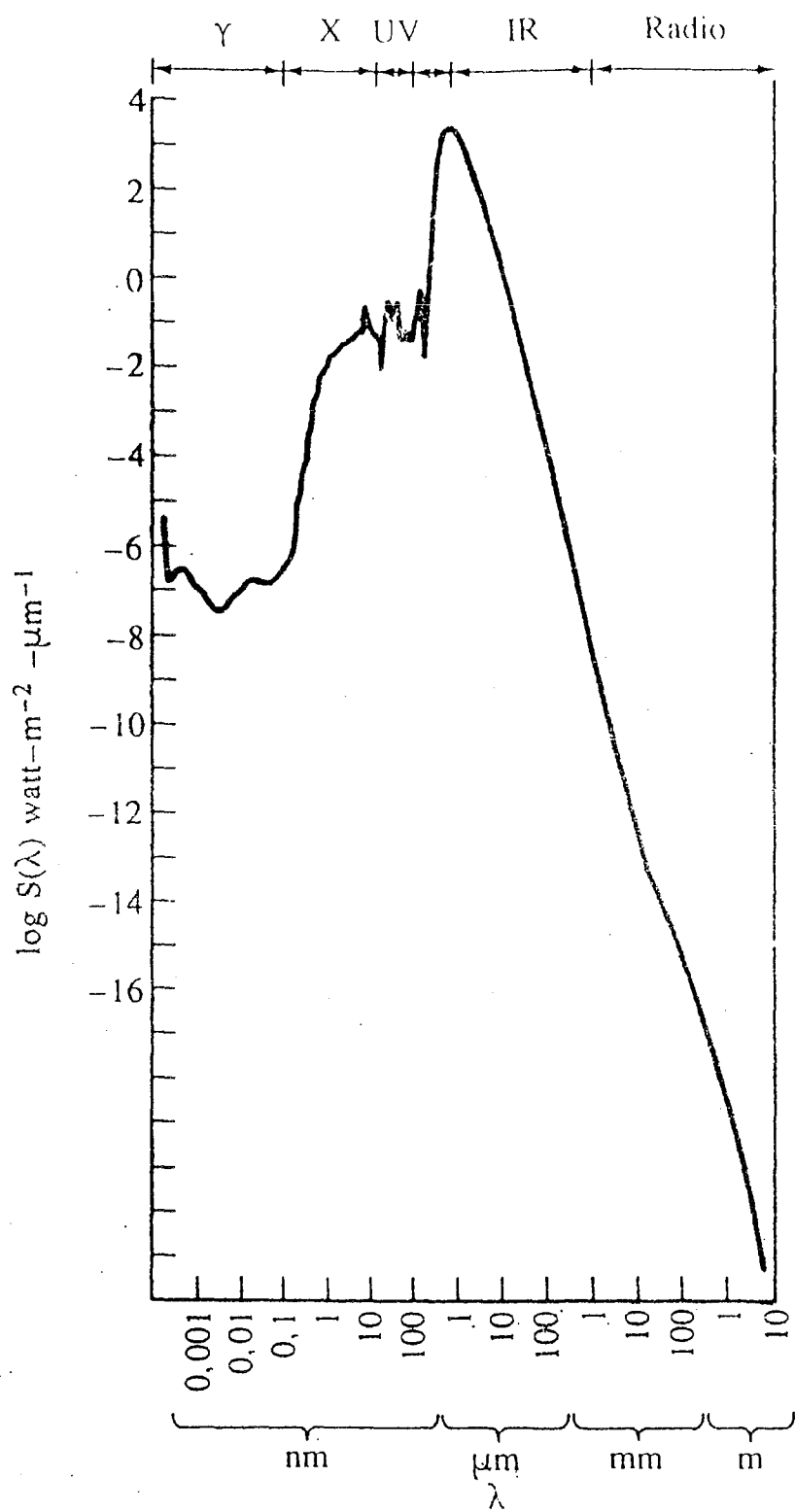


Figure 23 : Spectre de la lumière solaire.

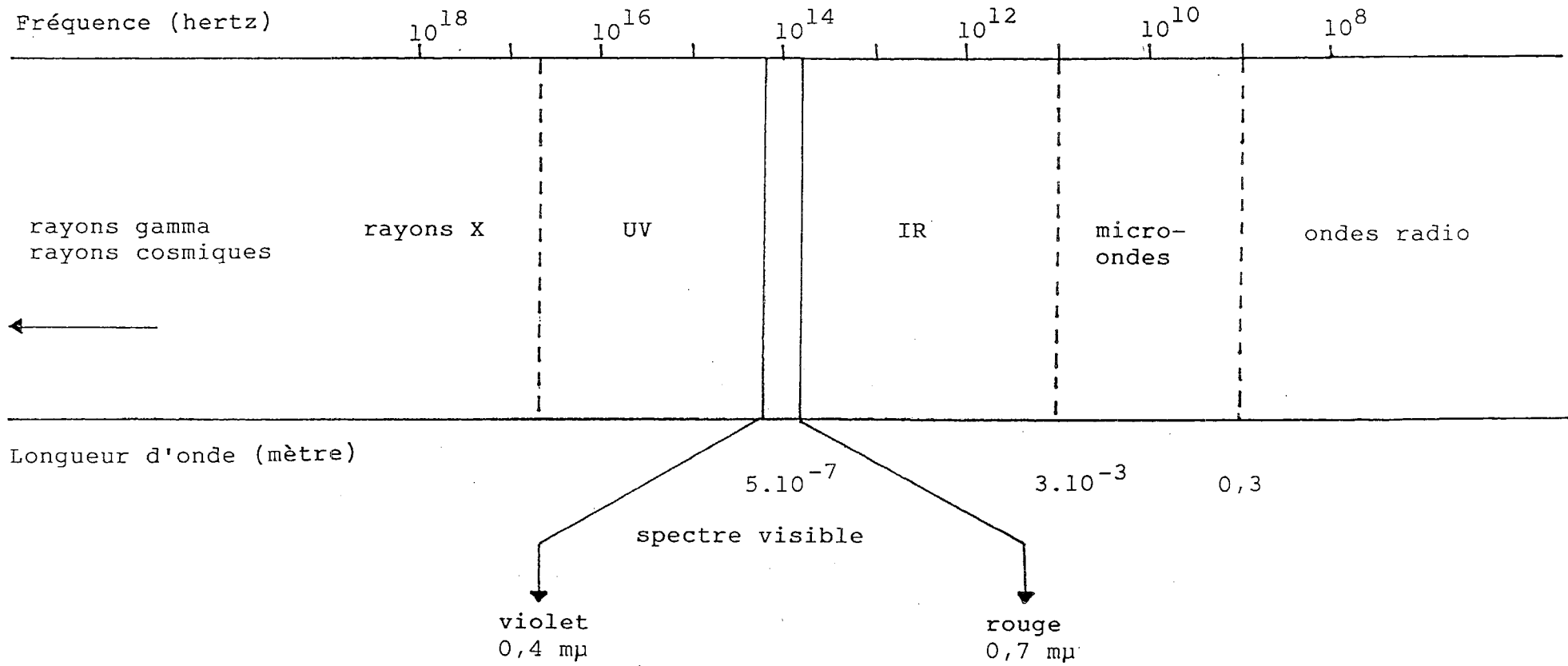


Figure 24 : Echelle des radiations électromagnétiques.

5.1.2 *L'érythème solaire*

C'est une brûlure du premier degré (voir figure 16) ; seule la partie superficielle de l'épiderme est atteinte. La peau est rouge vif et douloureuse. Il peut y avoir un oedème. La douleur témoigne de l'intégrité des terminaisons nerveuses. L'érythème solaire, vulgairement appelé « coup de soleil », guérit spontanément en quatre à cinq jours, avec une desquamation.

Mais attention, les rayons U.V. solaires peuvent être également responsables de brûlures très graves, de degrés supérieurs.

Lors d'études sur la souris sans poils, visant à évaluer les effets des U.V. sur la peau, cet érythème, qui n'est autre qu'une inflammation, peut se mesurer en déterminant l'épaisseur de l'oedème cutané de l'animal, au niveau du pli de la peau du dos par exemple (grâce à un micromètre).

5.1.3 *L'immunosuppression spécifique photoinduite (voir figure 26)*

La lumière solaire est en mesure de modifier le système immunitaire et d'entraîner une diminution des réactions de défense immunitaire. L'interaction des ultra-violets, notamment les UVB, avec le système immunitaire peut ainsi se traduire par la suppression de la sensibilisation de contact, c'est à dire des réactions d'hypersensibilité de contact, immédiates ou retardées.

Ces états d'hypersensibilité correspondent à l'état d'un organisme apte à présenter des manifestations pathologiques lors d'une rencontre antigène - anticorps.

Les raisons qui conduisent à une inhibition de ces réactions lors de l'irradiation UVB sont incomplètement connues.

L'immunosuppression spécifique photoinduite a été établie chez la souris au travers des réactions d'hypersensibilité retardée de contact (HSC). Il a pu ainsi être mis en évidence une photoimmunosuppression tant locale que systémique (18 ; 43 ; 45)

⇒ **Photoimmunosuppression locale :**

On a constaté que l'induction de la sensibilisation de contact à cet haptène est inhibée, et ce de manière spécifique pour un antigène donné, par une irradiation préalable au site de sensibilisation avec des doses faibles d'UVB.

Cette photoimmunosuppression est durable, les cellules de Langerhans semblent y jouer un rôle majeur et elle est liée à la génération de lymphocytes T suppresseurs spécifiques de l'antigène.

⇒ **Photoimmunosuppression systémique :**

Elle s'observe lors de l'irradiation à forte dose d'UV (20 KJ/m²), qui induit des modifications immunitaires qui ne restent pas localisées à la zone irradiée.

Ainsi, l'irradiation de la peau ventrale de la souris est susceptible d'inhiber la sensibilisation à un allergène appliqué à un autre site cutané (oreille). L'hypersensibilité retardée systémique n'est altérée qu'à fortes doses, elle est conservée avec de faibles doses d'UV.

Il semble également qu'on puisse définir deux groupes génétiques d'individus : U.V. résistants et U.V. sensibles, comme cela a été montré lors d'une étude sur des volontaires humains pour déterminer si une irradiation UVB aigüe faible dose est capable d'altérer la sensibilisation de contact au DNCB (3). Certains sujets conservent la capacité à développer une réaction au DNCB après irradiation, alors que d'autres la perdent (démonstré initialement chez la souris).

Cette capacité génétiquement déterminée des UVB à empêcher l'induction de l'hypersensibilité de contact pourrait pour certains être appréciable in vitro par la mesure de la sécrétion d'IL3 par les lymphocytes après présentation de l'haptène correspondant.

Les mécanismes de l'action des ultra-violets sur le système immunitaire sont donc très complexes, pour beaucoup à l'état de découverte et nécessitent des recherches plus poussées.

Ces mécanismes sont cependant de mieux en mieux cernés et méritent d'être détaillés, ceci afin d'essayer de comprendre les différents éléments qui interviennent dans la photoimmunosuppression.

Ainsi, la photoimmunosuppression, tant locale que systémique est liée à la génération sous l'action de l'irradiation U.V. de lymphocytes T à activité immunosuppressive donc appelés suppresseurs (Ts), spécifiques de l'antigène. Cette variété de lymphocytes (CD8+) ont la particularité de pouvoir inhiber la réponse immunitaire, que celle-ci soit humorale (anticorps) ou à médiation cellulaire.

Dans la photoimmunosuppression locale, le rôle majeur semble revenir aux cellules présentatrices de l'antigène (CPA), alors que dans la photoimmunosuppression systémique, des médiateurs solubles épidermiques libérés sous l'effet des U.V. agiraient à distance sur les CPA et sur les lymphocytes ganglionnaires et spléniques, transférant ainsi la réaction à l'ensemble de l'organisme. (2 ; 3)

*** Cellules présentatrices de l'antigène et U.V.:**

⇒ Cellules de Langerhans (CL).

Ces cellules constituent 2 à 4 % de la population cellulaire épidermique, sont issues de la moëlle osseuse et sont situées préférentiellement en position suprabasale dans l'épiderme où elles sont très mobiles et capables de transporter un antigène.

Les CL sont des cellules dendritiques épidermiques présentatrices de l'antigène. Or, sous l'effet des U.V., les CL sont altérées de telle manière qu'elles deviennent incapables de présenter l'antigène aux lymphocytes CD4+. L'activation de cette variété de lymphocytes (appelés aussi T helpers ou auxiliaires) est essentielle dans le développement de la réaction immunitaire car ces lymphocytes participent à la production d'anticorps et à l'immunité à médiation cellulaire.

En fait, les UVB provoqueraient plus une modification des marqueurs de membrane et des altérations morphologiques qu'une réelle disparition des cellules de Langerhans. Ils pourraient également perturber l'expression par ces cellules des molécules d'adhésion cellulaire telles l'ICAM-1, indispensables à une stimulation lymphocytaire optimale.

Le rôle des altérations morphologiques des CL est encore flou : les CL altérées pourraient jouer soit un rôle passif, en empêchant une réponse immunitaire normale du fait d'une altération dans la présentation de l'antigène, soit en stimulant la voie effectrice dans le sens d'une immunosuppression.

⇒ Autres cellules épidermiques présentatrices de l'antigène. Deux types de cellules différentes, UV-résistantes et stimulant la voie suppressive, ont été isolés chez la souris :

- Les cellules dendritiques Thy - 1+, Ia- d'origine médullaire, qui ont été mises en évidence pour la première fois en 1983. Elles représenteraient un précurseur épidermique des lymphocytes T suppresseurs UV-induits, possèdent une activité cytotoxique et un rôle immunomodulateur des réactions d'hypersensibilité de contact. Le mécanisme d'activation de ces cellules n'est pas encore éclairci mais pourrait faire intervenir les cellules de Langerhans.

- Les cellules I-J de Granstein, découvertes en 1984, positives pour les antigènes IG, négatives pour l'antigène Ia et résistantes aux UV. Ces cellules seraient responsables de l'activation des lymphocytes T suppresseurs spécifiques après immunisation des souris avec des cellules épidermiques couplées à un haptène et irradiées aux UV.

⇒ Cellules présentatrices de l'antigène, dermiques et ganglionnaires.

Les macrophages et les cellules dendritiques dermiques sont capables de participer à la réponse immunitaire dans certaines circonstances, ayant également une activité de présentation de l'antigène. La participation de ces cellules dermiques paraît cependant faible du fait de la pénétration cutanée limitée des UVB dans le derme.

Les ganglions drainent le site d'une réaction immunologique et sont également le siège d'interactions entre les cellules présentatrices de l'antigène et les lymphocytes T. Au niveau ganglionnaire, on retrouve des cellules dendritiques capables de présenter l'antigène appliqué de façon épicutanée et ayant des caractères communs aux CPA épidermiques.

Les CPA ganglionnaires sensibilisées à un antigène sont capables d'induire une réaction d'hypersensibilité de contact après injection sous-cutanée chez la souris. Elles correspondent à des cellules de Langerhans ayant migré vers le ganglion lymphatique où elles présentent l'antigène aux lymphocytes. Par contre, si une irradiation U.V. précède la sensibilisation, l'injection n'induit aucune réaction d'hypersensibilité de contact, mais au contraire active la prolifération des lymphocytes T suppresseurs.

Ainsi, l'activation ou la suppression de la réponse lymphocytaire T dépendrait de deux types de CPA différents, dont la sensibilité aux U.V. serait différente. La stimulation du système immunitaire serait liée aux cellules de Langerhans, alors que la photoimmunosuppression serait due aux cellules Thy - 1+ et I - J.

Cependant, le rôle des cellules de Langerhans dans la photoimmunosuppression n'est pas totalement exclu.

*** Les médiateurs solubles :**

Les cytokines (protéines sécrétées par certaines cellules et assurant la communication avec les cellules voisines pour déclencher divers phénomènes : activation, suppression maturation, chimioattraction) ont un rôle majeur dans la modulation de la réponse immunitaire. Leur place précise dans l'induction de la photoimmunosuppression n'est pas encore définie clairement. Après irradiation U.V., de nombreux facteurs solubles sont libérés par les kératinocytes. Parmi ceux-ci, il est possible de distinguer les interleukines (IL1, IL3, IL6 et IL8), des interférons, des « colony stimulating factors » (GM - CSF et G - CSF), des cytokines (TNF α et β) et des facteurs suppresseurs.

⇒ IL1 (interleukine 1) α , β et contra - IL1.

L'IL1 pourrait être un médiateur de la photoimmunosuppression indirecte des réactions d'hypersensibilité de contact. L'irradiation U.V. des kératinocytes humains induit une augmentation de la synthèse d'ARN messenger codant l'IL1.

Habituellement activatrice lymphocytaire dans la sensibilisation de contact, l'IL1 à forte dose induit un état de désensibilisation similaire à celui créé par les U.V., étant capable d'inhiber les réactions lymphocytaires T par induction de la synthèse de prostaglandines. L'équivalent kératinocytaire de l'IL1, l'« épidermal call-derived thymocyte-activating factor » (ETAF), serait inhibé par les UVB, perturbant ainsi la fonction de présentation de l'antigène par les cellules épidermiques.

Des études récentes (18) ont montré que l'IL1 α peut inhiber la fonction de présentation de l'antigène tumoral des cellules de Langerhans dans l'induction de l'immunité antitumorale, mais il semble qu'elle le fasse par l'intermédiaire d'un autre médiateur soluble, le TNF α .

La contra-IL1 a pour activité biologique le blocage de l'activité de l'IL1 et donc l'activation lymphocytaire. Son poids moléculaire est de 40kD et elle est libérée par les kératinocytes irradiés par les U.V. ou traités par les promoteurs tumoraux. Les effets de la contra-IL1 ne seraient pas suspendus par les antihistaminiques, les inhibiteurs de la lipo- ou de la cyclooxygénase, ni par les corticostéroïdes. La libération de cette cytokine in vitro a lieu également in vivo car une substance analogue au plan biochimique et biologique a été retrouvée dans le sérum de souris irradiées.

⇒ Les cytokines immunosuppressives.

Certaines cytokines, différentes de l'acide urocanique et des prostaglandines (qui ne sont pas des cytokines), de poids moléculaire compris entre 20 et 50 kD, sécrétées par les kératinocytes uniquement après irradiation U.V., ont la propriété d'empêcher la survenue d'eczéma de contact, de bloquer l'hypersensibilité retardée et d'induire la génération de lymphocytes T suppresseurs. La caractérisation biochimique de ces facteurs reste à faire.

⇒ L'IL10 (interleukine 10)

Cette cytokine a suscité récemment l'intérêt par ses effet immunosuppresseurs qui sont similaires à ceux des U.V. L'IL10, tout comme les U.V., supprime les réactions d'hypersensibilité retardée de manière spécifique avec maintien de la production d'anticorps, la fonction de présentation de l'antigène des macrophages et des cellules dendritiques et régule négativement l'expression des antigènes d'histocompatibilité majeur de classe II et les cellules présentant l'antigène.

Sécrétée par les cellules Th2 activées, l'IL10 est habituellement connue pour ses propriétés d'inhibition de la synthèse d'IFN γ , des cytokines proinflammatoires et de la fonction des cellules présentatrices de l'antigène.

Les résultats les plus récents semblent cohérents pour démontrer que les kératinocytes irradiés libèrent de l'IL10 biologiquement active et que l'IL10 dérivée des kératinocytes est peut-être responsable de la photoimmunosuppression.

⇒ L'IL12 (interleukine 12)

L'IL12 est une cytokine au large spectre d'activités biologiques, qui est un facteur au centre de la cascade des cytokines. Elle favorise la différenciation des cellules Th - 1 et donc le développement d'une hypersensibilité à médiation cellulaire, ceci en induisant la sécrétion de l'IFN γ par les lymphocytes T. Elle joue donc un rôle déterminant dans la différenciation des cellules T de type Th -1 et dans l'inhibition de la différenciation des cellules T de type Th - 2 (immunité humorale).

Cette cytokine semble susciter un intérêt particulier depuis quelque temps car du fait de ses propriétés immunorégulatrices, elle pourrait représenter un grand espoir pour le traitement de certains types de cancers et de maladies infectieuses.

⇒ Le TNF α (tumor necrosis-factor).

Le TNF est libéré par les kératinocytes après irradiation et s'est révélé avoir une activité immunosuppressive, agissant par immobilisation transitoire des cellules de Langerhans. (18)

En effet, dans des conditions normales, les cellules de Langerhans sont capables d'induire une immunité, antitumorale notamment, mais ceci seulement après activation par le GMCSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), qui est un facteur de croissance. Or, l'exposition de ces cellules au TNF inhibe cette activation et donc annule leur capacité à induire une immunité antitumorale. Cependant, toutes les études ne sont pas cohérentes quant à l'effet protecteur des anticorps anti-TNF vis à vis des effets immunosuppresseurs des UVB.

⇒ Rôle des eicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes, substances phospholipidiques dérivées de l'acide arachidonique). Il a été suggéré en raison de la restauration des réactions d'hypersensibilité de contact au DNFB après traitement par indométacine et de la libération de prostaglandines E2 et F, dans les cultures kératinocytaires irradiées.

⇒ Autres médiateurs libérés par les kératinocytes après irradiation U.V. :

L'IL3, IL6, IL8 (autres interleukines), le GMCSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), les interférons α et β (IFN) sont également sécrétés par les kératinocytes mais leurs rôles immunomodulateurs au cours de la photoimmunosuppression ne sont pas encore connus.

Ainsi, les kératinocytes irradiés sécrètent de nombreux facteurs, présents dans le supernageant des cultures, qui possèdent différentes propriétés immunosuppressives, parfois paradoxales.

Ces facteurs peuvent être sécrétés également par d'autres cellules, dont la nature n'est pas encore bien déterminée, qui peuvent être atteintes *in vivo* par la pénétration U.V. particulièrement UVA. La participation à la photoimmunosuppression de chacun des ces facteurs et de leurs antagonistes reste à préciser, d'autant que la longueur d'onde peut conditionner leur sécrétion, aboutissant à des effets sélectifs sur l'hypersensibilité de contact et l'hypersensibilité retardée selon la dite longueur d'onde.

* Les photorécepteurs :

La nature du photorécepteur cutané qui absorbe les U.V. et transforme l'énergie de ces derniers en signal immunologique est sujette à controverse et spéculation depuis de nombreuses années. Deux types de photorécepteurs sont sans conteste impliqués : l'acide urocanique et l'ADN, et il semblerait en fait qu'à la fois la formation de dimères de pyrimidine suite à des altérations de l'ADN, et la photoisomérisation de l'acide urocanique interviennent comme photorécepteurs initiateurs. (18) :

⇒ L'acide urocanique (A.U)

Ce métabolite de l'histidine, situé dans la couche cornée de l'épiderme, jouerait un rôle de chromophore dans la photoimmunosuppression, agissant comme un photorécepteur UVB (35) : après absorption de photons de longueur d'onde appropriée, l'acide trans-urocanique se photoisomérisé en acide cis-urocanique, qui se convertit en médiateur de la réponse immunitaire, intervenant en quelque sorte comme immunomodulateur de l'épiderme superficiel. Ainsi, une coïncidence exacte entre le spectre d'action U.V. de la transformation chimique de la forme « trans » inactive en forme « cis » active et celui de la photoimmunosuppression existe. Cependant, certains auteurs contestent la place centrale de l'A.U.

A la suite de débats, le schéma suivant a été proposé : les UVB altèrent l'induction d'une hypersensibilité de contact chez la souris en convertissant l'acide trans-urocanique en acide cis-urocanique dans l'épiderme ; l'acide urocanique se lierait alors soit à un récepteur kératinocytaire induisant l'activation du gène transcripteur du TNF, soit directement sur un récepteur des cellules de Langerhans, induisant à l'intérieur même de ces cellules la synthèse de TNF, avec, dans les deux cas de figure, altération de la fonction des cellules de Langerhans et donc photoimmunosuppression.

⇒ L'ADN (acide désoxyribonucléique). (voir figure 25).

Son intervention a été évoquée par la constatation que l'exposition des souris aux U.V., produit des lésions à l'ADN cellulaire et induit une suppression systémique de l'hypersensibilité de contact. L'ADN pourrait donc aussi jouer un rôle de photorécepteur. Les altérations intervenant sur les bases de l'ADN aboutissent à la formation de cyclobutylpyrimidine et cette transformation pourrait être un facteur initiateur de l'immunosuppression locale ou systémique.

En effet, la lumière photoréactive, définie par sa capacité à activer des enzymes photoréactives, provoque le renversement enzymatique des dimères de pyrimidine. Ainsi, la formation de ces dimères serait un des éléments déclenchant la photoimmunosuppression (43). Les formes modifiées d'U.V. (psoralènes, UVA) et l'irradiation par les rayons X pourraient aussi provoquer une suppression, non pas en modifiant les dimères de pyrimidine, qu'elles n'atteignent pas, mais en provoquant d'autres altérations de l'ADN.

Ainsi, la cascade d'événements initiée par l'absorption de photons dans la peau par certains chromophores et conduisant à la génération de lymphocytes T suppresseurs et à une suppression de l'hypersensibilité de contact commence à être connue. L'étude du spectre d'action intervenant dans ces phénomènes indique que l'ADN et l'acide

urocanique sont deux photorécepteurs potentiels de la photoimmunosuppression. L'absorption des U.V. par l'acide urocanique, induisant sa photoisomérisation, pourrait être une étape initiale mais les lésions à l'ADN des kératinocytes ou d'autres cellules pourraient aussi être impliquées de manière prépondérante. En effet, alors que le rôle de l'acide urocanique est discuté, l'action immunosuppressive des dimères de pyrimidine a été démontrée, confirmant la fonction de cible privilégiée de l'ADN. Toutefois, on ne sait pas encore si les lésions de l'ADN surviennent au sein des cellules de Langerhans ou dans les autres cellules épidermiques, en particulier les kératinocytes. Il est en effet possible que les effets des U.V. sur les cellules de Langerhans soient secondaires aux altérations kératinocytaires. D'autres cibles ont été suggérées, telles les membranes cellulaires, qui seraient endommagées par la formation de radicaux libres. Pour être complet, il faut donc ajouter que les radicaux libres pourraient également intervenir dans la photoimmunosuppression, dans la libération des médiateurs solubles, en particulier sur les kératinocytes, mais aussi par leur action délétère sur l'ADN, voire sur les récepteurs membranaires cellulaires.

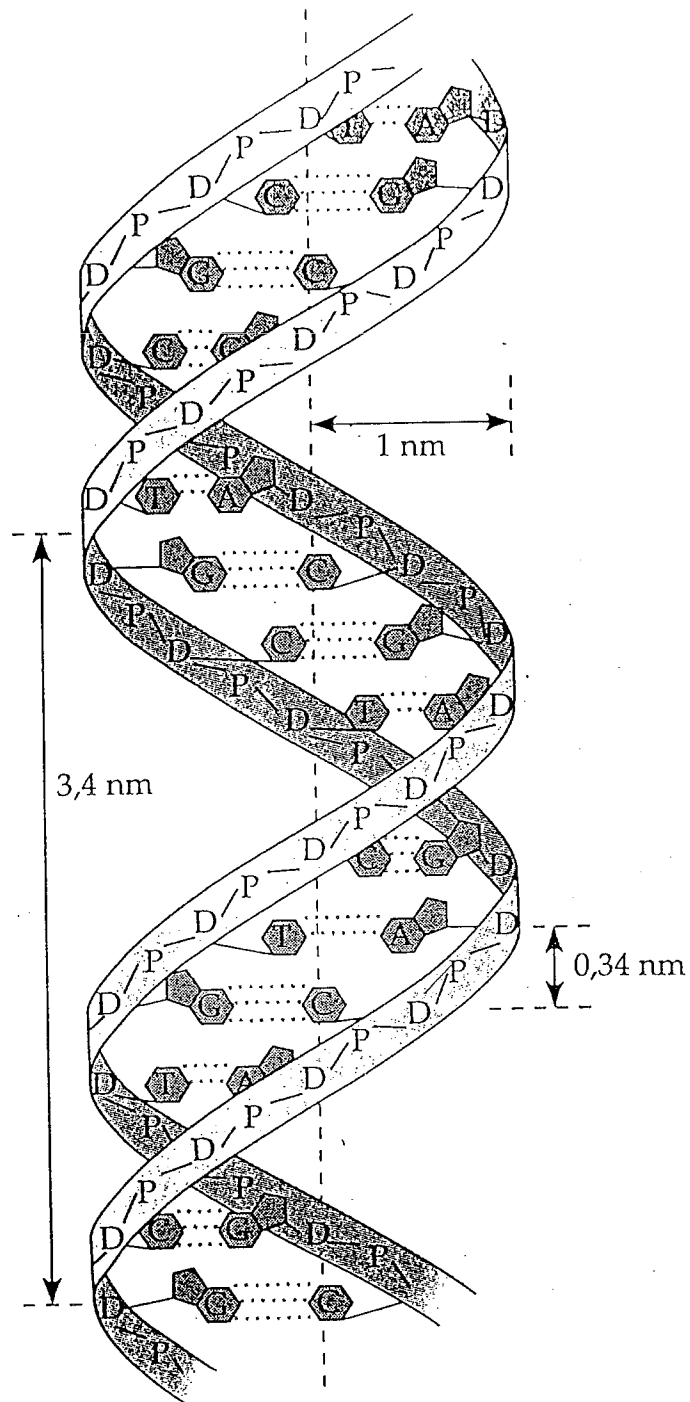


Figure 25 : La double hélice d'ADN.

Les rubans de ce diagramme représentent les squelettes désoxyribose-phosphate des deux brins de l'ADN. Les deux brins sont reliés par des liaisons hydrogène entre les bases azotées (dont la thymine T), dont l'appariement s'effectue au centre de la double hélice.

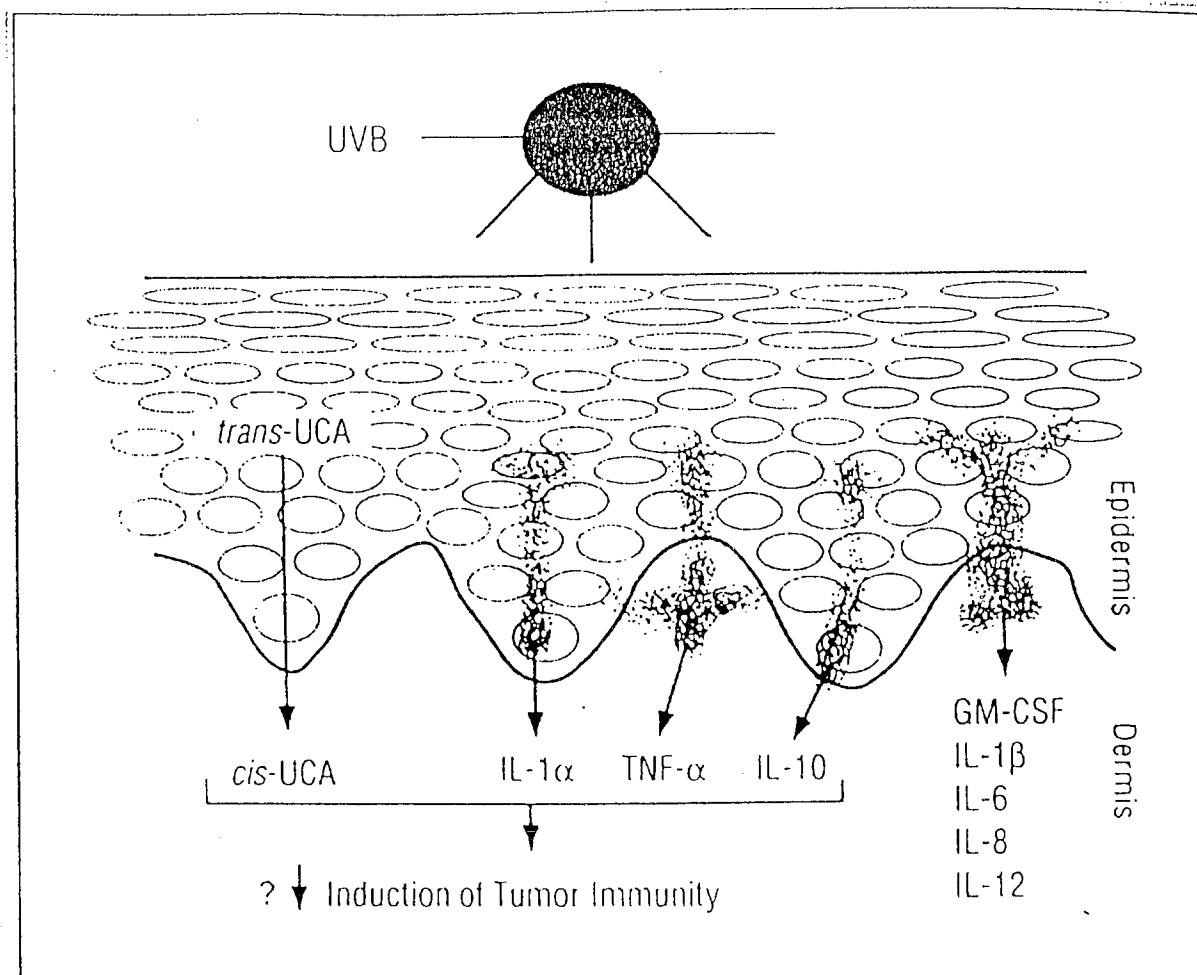


Figure 26 : Effets biologiques des UV, mécanismes de la photoimmunosuppression.

L'exposition de la peau aux UVB pourrait libérer des cytokines immunomodulatrices depuis l'épiderme.

Les kératinocytes exposés aux radiations UVB *in vitro*, répondent en produisant ou en libérant un certain nombre de cytokines, dont celles qui peuvent inhiber la présentation d'antigènes tumoraux par les cellules épidermiques dans certaines conditions.

L'irradiation par les UVB se traduit également par l'isomérisation de l'acide trans-urocanique en acide cis-urocanique, qui inhibe l'immunité cellulaire de certains systèmes.

Sur ce schéma ne figurent pas les altérations moléculaires sur l'ADN, provoquées aussi par les UV.

*** La voie cellulaire effectrice de la photoimmunosuppression :** (voir figure 27)

La suppression de l'hypersensibilité de contact par la préirradiation du site à sensibiliser avec de faibles doses d'UVB nécessiterait plusieurs étapes cellulaires aboutissant à l'installation d'une tolérance active. Les mécanismes conduisant à l'activation de la voie effectrice de la photoimmunosuppression sont peu connus mais différentes possibilités sont suggérées, faisant essentiellement intervenir une dégradation de la fonction de présentation de l'antigène. (3)

Tout d'abord, à l'étage des cellules épidermiques, il apparaît que soit les cellules de Langerhans irradiées, soit d'autres cellules présentant l'antigène résistantes aux U.V., stimulent préférentiellement une voie lymphocytaire immunosuppressive. Les kératinocytes eux-mêmes participeraient à cette orientation par la sécrétion d'IL10.

Cette immunosuppression s'exercerait au moins en deux étapes :

⇒ Tout d'abord l'induction de lymphocytes T suppresseurs de premier ordre CD4+ CD8- dans la rate, qui seraient en fait des T inducteurs de T suppresseurs de deuxième ordre.

⇒ Ces derniers CD8+ (véritables lymphocytes T suppresseurs) constitueraient les cellules effectrices et exerceraient leur action par l'intermédiaire des médiateurs solubles.

Ainsi, ce ou ces facteurs auraient un poids moléculaire compris entre 60 et 80 k Da, seraient spécifiques de l'antigène et agiraient en inhibant la sécrétion d'IL2 (« Fs anti IL2 »).

On peut rapprocher ce système de celui où l'orientation vers l'hypersensibilité retardée ou la tolérance serait fonction de la balance lymphocytes de type Th1/Th2 .

L'irradiation U.V. limiterait l'activation des Th1 par leur plus faible stimulation par les cellules de Langerhans ainsi que par la sécrétion d'IL10 inhibitrice par les kératinocytes et les Th2. Les lymphocytes Th2 se comporteraient comme les Ts de premier ordre et induiraient dans la voie afférente de l'hypersensibilité retardée des Ts de second ordre.

Ce concept, pour être plus complet, se doit d'intégrer d'autres facteurs cellulaires ou d'autres médiateurs permettant d'orienter la réponse immunitaire vers un mode cellulaire. En effet, l'équilibre Th1/Th2 est également impliqué dans le choix isotypique de la réponse immunitaire antitumorale.

Conclusion : Sous U.V., les modèles animaux et in-vitro montrent des altérations des cellules présentatrices de l'antigène et la production de médiateurs solubles conduisant à la génération de lymphocytes T suppresseurs spécifiques et expliquant tant la suppression de l'hypersensibilité retardée que la tolérance tumorale. L'extrapolation à l'homme reste cependant hasardeuse. On peut quand même signaler que ces perturbations photoinduites sont également exploitables à des fins thérapeutiques : prévention du rejet de greffe allogénique, des réactions du greffon contre l'hôte, ou le traitement de dermatoses « immunologiques ».

Ainsi, même si depuis une dizaine d'années, les recherches ont beaucoup progressé, certains points restent à préciser, comme :

- les effets de la photoimmunosuppression sur l'évolution des maladies infectieuses et des pathologies auto-immunes photosensibles.
- le rôle de la susceptibilité génétique dans l'acquisition de la photoimmunosuppression ;

- les conséquences de la déplétion stratosphérique en ozone sur la photoimmunosuppression ;

- le rôle éventuellement protecteur de la mélanine ou d'autres facteurs d'adaptation.

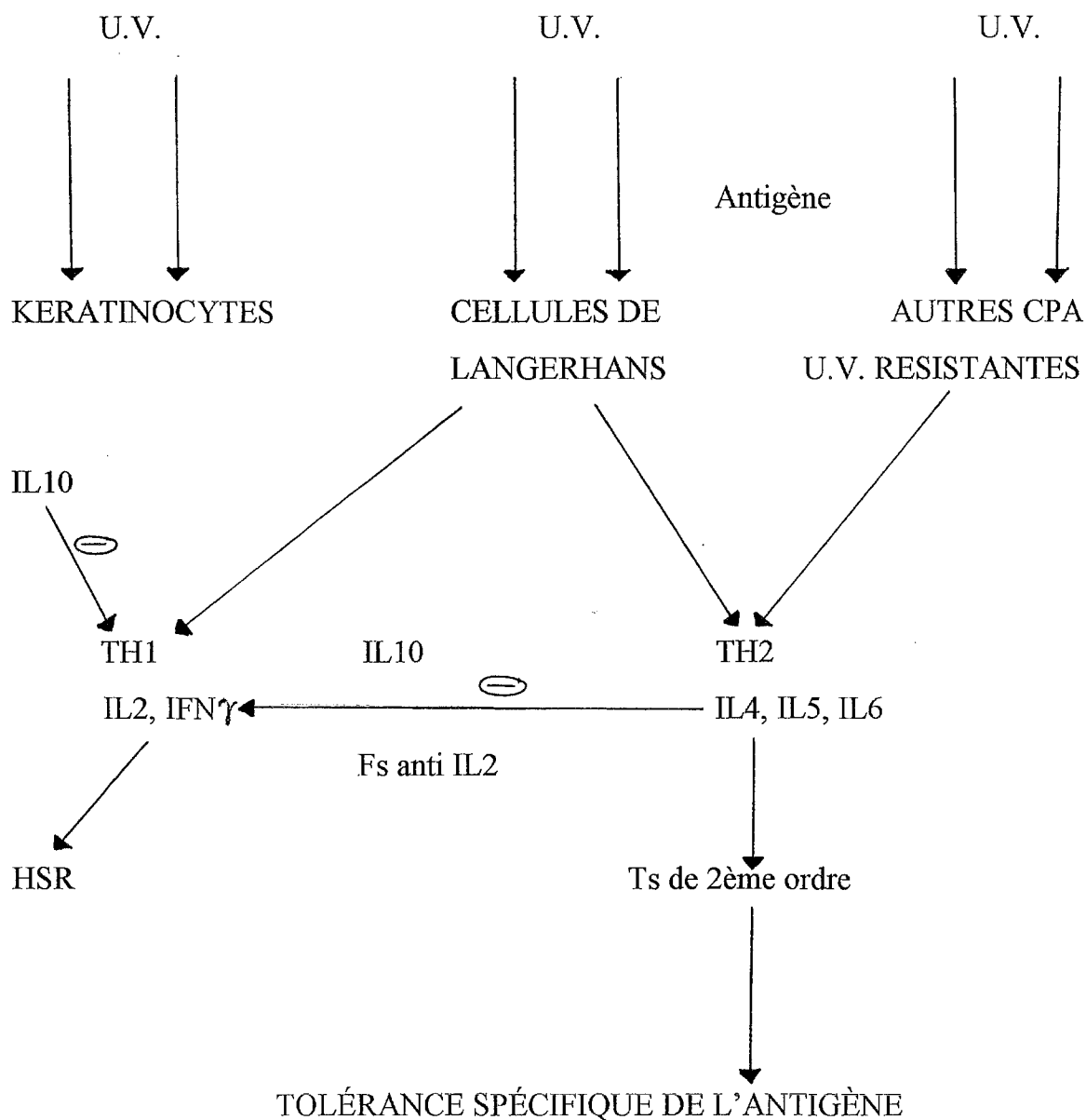


Figure 27 : **LA VOIE CELLULAIRE EFFECTRICE DE LA PHOTOIMMUNOSUPPRESSION**

5.1.4 Rôle de la (photo) immunosuppression dans la carcinogenèse cutanée.

Il est actuellement évident que l'irradiation par les U.V. joue un rôle crucial dans l'apparition des cancers cutanés (2 ; 3) :

⇒ **par des effets carcinogènes directs** sur les cellules cutanées, les U.V. intervenant comme initiateurs, promoteurs de tumeurs.

⇒ **par action indirecte**, par l'intermédiaire du système immunitaire ; l'immunosuppression engendrée par les U.V. a un rôle déterminant à ce niveau, ce qui nous intéresse plus particulièrement.

Un deuxième fait biologique fondamental est en effet constaté après exposition aux U.V. (le premier étant l'immunosuppression de contact) : la tolérance des cancers cutanés photoinduits. Les mécanismes responsables de ce phénomène seraient assez similaires à ceux impliqués dans l'hypersensibilité de contact.

* **Études chez la souris :**

L'essentiel des connaissances sur le sujet provient des travaux sur l'immunologie des tumeurs cutanées UVB induites. Ce type de cancer possède la particularité d'être extrêmement antigénique d'où un rejet immunologique observé après transplantation sur des animaux receveurs normaux et syngéniques (c'est - à - dire qui possèdent le même patrimoine génétique, qu'ils soient homo-ou hétérozygotes). Par contre, les greffons tumoraux transplantés chez des animaux syngéniques immunodéficients se développent sans être rejetés.

Ce phénomène de tolérance est induit de la même façon lors de l'exposition des animaux receveurs à des doses non carcinogéniques d'UVB.

Cette tolérance UVB induite est transmissible, systémique et s'accompagne de la production de lymphocytes T suppresseurs spécifiques de la tumeur greffée.

De plus, si l'on immunise un animal avec un antigène tumoral avant qu'il ne soit irradié par des UVB, la greffe de la tumeur ayant servi à l'immunisation est rejetée, ce qui suppose que les UVB altèrent la phase d'acquisition de la réponse immune plutôt que sa phase d'expression.

L'hypothèse proposée serait que les tumeurs photo-induites expriment un antigène spécifique mais également un antigène commun UV-induit (les antigènes étant des substances étrangères à l'organisme et déclenchant des réactions immunitaires spécifiques).

L'antigène spécifique est reconnu par les lymphocytes T Helpers (variété de lymphocytes T qui collaborent avec les lymphocytes B dans la production des anticorps, et avec d'autres lymphocytes T dans l'immunité à médiation cellulaire), conduisant au rejet de la greffe. Par contre, l'antigène commun est reconnu par les lymphocytes T suppresseurs (variété de lymphocytes T, les T CD8+, inhibant la réponse immunitaire humorale et à médiation cellulaire, jouant donc un rôle dans la tolérance immunitaire), ce qui conduit à la tolérance de la greffe tumorale chez les animaux préirradiés.

La caractérisation biochimique de ces antigènes reste à découvrir.

*** Études chez l'homme :**

Des arguments convaincants lient déficience du système immunitaire et développement de carcinomes cutanés. Le rôle des U.V. dans la genèse de ces cancers est définitivement démontré.

Par exemple, la fréquence des carcinomes UV-dépendants est plus grande chez les sujets immunodéprimés, tels les greffés rénaux, les sidéens et les patients traités pour hémopathie. De même, les patients atteints de Xéoderma Pigmentosum (affection caractérisée par un risque majeur et précoce de développement de carcinomes cutanés et de mélanomes, en partie liée à un déficit génétique des enzymes réparatrices des dégâts à l'ADN UV-induits) présentent des réactions d'hypersensibilité de contact diminuées, en corrélation directe avec le degré de sévérité de l'affection.

Certains points sont encore mal éclaircis mais quoiqu'il en soit, il existe des preuves suffisantes du lien de la photoimmunosuppression avec la photocarcinogénèse, chez l'homme tout comme la souris. Il est à noter que la suppression observée à la suite d'exposition U.V. est unique en ce sens qu'elle est hautement spécifique. Alors que les réactions immunes à médiation cellulaire sont supprimées chez la souris, de nombreuses autres réactions comme la formation d'anticorps restent normales.

Ainsi, les U.V. représentent l'agent carcinogène majeur dans l'étiologie des cancers cutanés humains, au moins pour les carcinomes baso-et spinocellulaires (dose cumulée d'UV pour les carcinomes, « coups de soleil » pour les mélanomes).

Il se pourrait tout de même qu'il existe dans la population une hétérogénéité dans la capacité de chacun à subir une immunosuppression lors de l'exposition aux UVB.

Il semblerait alors que la sensibilité individuelle à cette suppression soit un facteur de risque pour le développement de cancers cutanés.

Enfin, il faut noter que l'immunosuppression induite par les UV a aussi d'autres conséquences et peut favoriser :

⇒ les infections cutanées (récurrences herpétiques)

⇒ les échecs aux vaccinations (référence)

donc de risques importants pour les personnes immunodéprimées ou en malnutrition.

⇒ Les érythèmes polymorphes

5 - 2 *Les filtres solaires protègent-ils efficacement des effets immunologiques causés par les U.V. ?*

La réponse à cette question est controversée, même si des études de plus en plus nombreuses tendent à prouver que les filtres solaires peuvent avoir réellement un effet favorable, au moins dans certaines conditions.

5.2.1 *Procédés de recherche*

Dans la plupart des études menées, le but est d'observer si l'immunosuppression locale et/ou systémique induite par les U.V. peut-être atténuée, voire supprimée par l'application d'un filtre solaire. Certaines études ont aussi pour but de rechercher des anomalies immunologiques en l'absence d'érythème.

Les études se déroulent sur l'animal de la façon suivante (45) :

* Les animaux utilisés sont le plus souvent des souris sans poils et non pigmentées pour les tumeurs, sélectionnées, de même type, spécifiques. (lignées pures UV-sensibles ou UV-résistantes).

* Les animaux sont au préalable sensibilisés avec un haptène efficace, comme le 2,4 - dinitrochlorobenzène (=DNCB). On applique le produit dilué dans un solvant comme l'acétone sur la face externe et interne des oreilles.

* Ils sont ensuite traités ou non par une préparation à base de un ou plusieurs filtres solaires dans des conditions normalisées de concentration.

Le groupe de souris non traitées sert de témoin négatif.

* Les animaux sont alors irradiés par des doses d'U.V. définies, grâce à des lampes de spectres UVB ou UVA, à une distance de la lampe normalisée et pendant un temps strict. Un groupe d'animaux témoins négatifs, non irradiés, peut également être gardé.

* On apprécie alors l'intensité de la réponse immunitaire lors de la réapplication de l'allergène en mesurant à l'aide du micromètre l'épaisseur des oreilles, c'est à dire de l'oedème dû à la réaction inflammatoire allergique.

Dans les grandes lignes, on considère que s'il y a oedème, le filtre s'est montré efficace; l'immunosuppression induite par les U.V. ayant été contrée, permettant donc à l'animal sensibilisé de réagir contre l'haptène. A l'inverse, s'il n'y a pas d'oedème, le filtre est inefficace.

* En fait, la suppression ou non de la réaction d'hypersensibilité de contact est calculée plus précisément grâce à une formule qui prend en compte le gonflement d'oreilles de chaque série d'animaux.

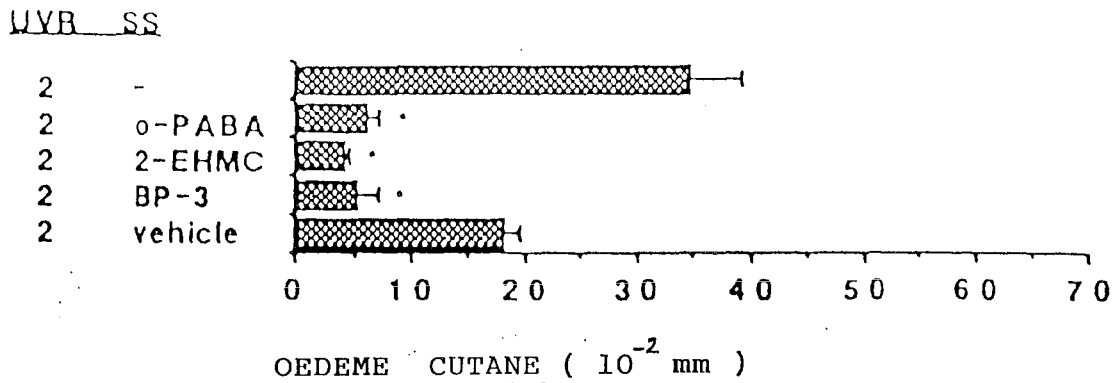
Le pourcentage de protection du filtre est ensuite calculé selon une autre formule.

On considère alors que la protection venant du filtre est complète quand il n'y a pas de différence significative entre les souris traitées et non traitées. Cependant, ceci concerne des allergènes exogènes et n'est pas directement applicable à la photocarcinogénèse.

* La figure 28 est une illustration des résultats obtenus lors d'études sur l'efficacité de protection de filtres solaires.

UVR = radiations UV
 SS = filtres solaires
 Sens = animaux sensibilisés au DNCB

A



B

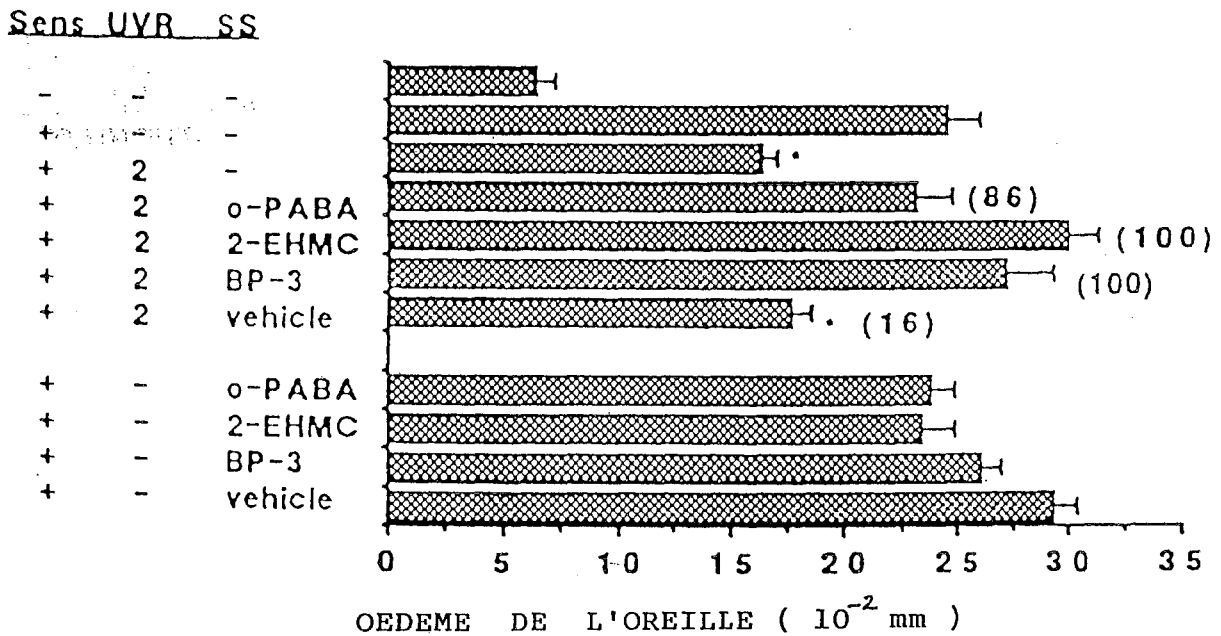


Figure 28 : Etude de l'efficacité des filtres solaires dans la protection contre les effets des UV.

Les schémas A et B exposent les résultats d'une étude visant à tester les effets des filtres solaires sur l'inflammation (tableau A) et sur la suppression locale de l'hypersensibilité de contact (tableau B), induites lors de l'irradiation par les UVB, sur la souris.

Les souris ont été exposées à 2 kJ/m^2 d'UVB, protégées ou non par un filtre solaire.

*A : oedème cutané 48 h après l'exposition. Les souris non traitées présentent un important oedème, alors que ce dernier est nettement réduit chez les souris traitées par un filtre.

*B : oedème des oreilles représentatif de la réaction allergique au DNCB, 24 h après exposition aux UV. L'oedème des souris sensibilisées et exposées est le plus fort pour les souris protégées par un filtre, ce qui témoigne de la restauration de la réaction allergique, qui est normalement inhibée par les UVB. On peut aussi noter que la capacité de protection varie d'un filtre à l'autre (valeurs entre parenthèses).

5.2.2 Discussion sur l'efficacité :

* Il semble tout d'abord que la capacité de photoprotection des filtres solaires est UV-dose dépendante : les filtres solaires laissent toujours passer un certain pourcentage d'U.V. ; si cette quantité est suffisante (fonction de la durée d'exposition et de l'heure d'exposition) un érythème survient. Il y a discussion sur l'efficacité des filtres, car une dose non suffisante pour déclencher l'érythème, pourrait par contre suffire pour altérer l'immunité (immunosuppression) ou l'ADN (induction de tumeurs).

* Au vu des résultats, il apparaît ensuite que la capacité des filtres à empêcher l'immunosuppression induite par les U.V. est inférieure à celle à empêcher l'inflammation.

L'interprétation est en réalité difficile car il y a une certaine variabilité dans la quantité d'immunosuppression observée, dont la cause est mal déterminée.

On peut tout de même remarquer que la méthode de détermination de l'oedème cutané n'est pas très pointilleuse.

* Des études plus approfondies sur les effets des filtres à l'échelon moléculaire, ont mis en évidence une sorte de contradiction : (45) :

⇒ d'une part, les filtres solaires diminuent les dommages causés sur l'ADN par les U.V., donc diminuent l'immunosuppression.

⇒ d'autre part, ils empêchent les phénomènes de réparation des dimères de pyrimidine en interagissant avec les bases d'ADN, ou induisent la formation d'autres lésions, ce qui dans les deux cas favorise l'immunosuppression.

* De plus, les mécanismes de protection seraient différents pour chaque filtre solaire UVB. (35).

Il y aurait en effet parfois une discordance entre la capacité de protection et le spectre d'absorption des filtres, ce qui indique que leur capacité de photoprotection n'est pas totalement dépendante de leurs propriétés optiques. Il se pourrait que cela soit dû à une éventuelle interaction entre le filtre et l'acide urocanique, ce qui doit certainement se produire dans la couche cornée de l'épiderme où l'acide urocanique est en grande partie extracellulaire.

L'interaction chimique pourrait conduire à des variations dans la photoisomérisation de l'acide urocanique, donc à des variations de la capacité de protection du filtre. Cette interaction mériterait d'être examinée de plus près.

* En résumé sur l'efficacité des filtres, on peut dire que la découverte que certains filtres solaires peuvent inhiber l'immunosuppression par les UVB n'est actuellement plus une surprise. il apparaît en effet « évident » que certains filtres solaires, tels des boucliers métalliques ou d'autres matériaux opaques, inhibent les effets des radiations UVB. Mais nous ne savons pas si tous ces effets (érythémateux, immunologiques, carcinologiques) sont inhibés de façon homogène. Il y a danger si l'érythème est plus inhibé que les 2 autres car l'on perd alors le signal d'alarme qu'est le « coup de soleil ».

Bien sûr, les filtres solaires monochromatiques permettent à certains photons de certaines longueurs d'ondes d'atteindre quand même la peau. De plus, dans les longueurs d'ondes filtrées, les photons ne sont pas arrêtés à 100 %. Ainsi, bien qu'on ne connaisse que peu les interactions des photons avec l'immunodépression, on peut s'attendre à ce que les filtres solaires ne soient pas tous efficaces dans l'inhibition des phénomènes survenant lors des interactions entre la peau et les UVB.

De plus, les mécanismes de l'abolition de l'énergie transférée aux filtres lors de l'absorption des photons ne sont pas bien compris et pourraient, en toute hypothèse, avoir des effets biologiques.

D'autres causes pourraient expliquer la difficulté à obtenir des résultats convaincants :

⇒ la distribution inégale des filtres sur la peau.

⇒ le fait que les filtres puissent se concentrer dans les couches profondes de l'épiderme mais pas en surface, permettant donc aux U.V. d'atteindre l'acide urocanique.

⇒ les éventuelles interactions chimiques des filtres avec des molécules cellulaires essentielles pour l'immunosuppression.

⇒ le manque de renseignements sur d'éventuels effets biologiques provenant des excipients.

⇒ le fait que la majorité des études ait été réalisées sur l'animal mais jamais sur l'homme. Les seules études chez l'homme sont les études épidémiologiques rapportées plus haut.

* En conclusion, on peut dire que toutes les études réalisées donnent la confirmation des effets bénéfiques des filtres solaires et supportent le concept que les individus devraient systématiquement utiliser des filtres solaires à indice de protection élevé quand ils décident ou doivent s'exposer au soleil. Mais cela ne doit pas être fait au détriment d'une bonne hygiène solaire. Ils ne sont pas là pour permettre une exposition intensive car l'on ne peut pas affirmer que l'absence de survenue d'un érythème actinique s'accompagne d'une absence de photocarcinogénèse.

On ne peut ainsi pas dire « utilisez un écran solaire puissant et exposez-vous autant que vous le voulez, vous ne risquez rien ». L'utilisation de filtres solaires fait partie de l'hygiène solaire mais les éléments principaux restent la durée et les heures d'exposition.

5.2.3 *Une perspective à envisager : l'association des filtres solaires avec des liposomes (voir figures 29 et 30).*

* En effet, une étude intéressante assez récente (44) a montré l'intérêt de l'association entre les filtres solaires et les liposomes T4N5 dans la prévention des effets nocifs des U.V.

Cette catégorie de particules sphériques artificielles minuscules, constituées d'une double couche de lipides enveloppant un volume aqueux, possédant la propriété de traverser les membranes cellulaires et ayant la particularité de pouvoir transporter une enzyme, pourrait en effet augmenter l'efficacité de photoprotection des filtres solaires. Les études ont suggéré qu'une enzyme endonucléase de réparation des coupures de l'ADN, encapsulée dans les liposomes T4N5, nommés ainsi de par le type d'enzyme, pourrait être utilisée dans ce but.

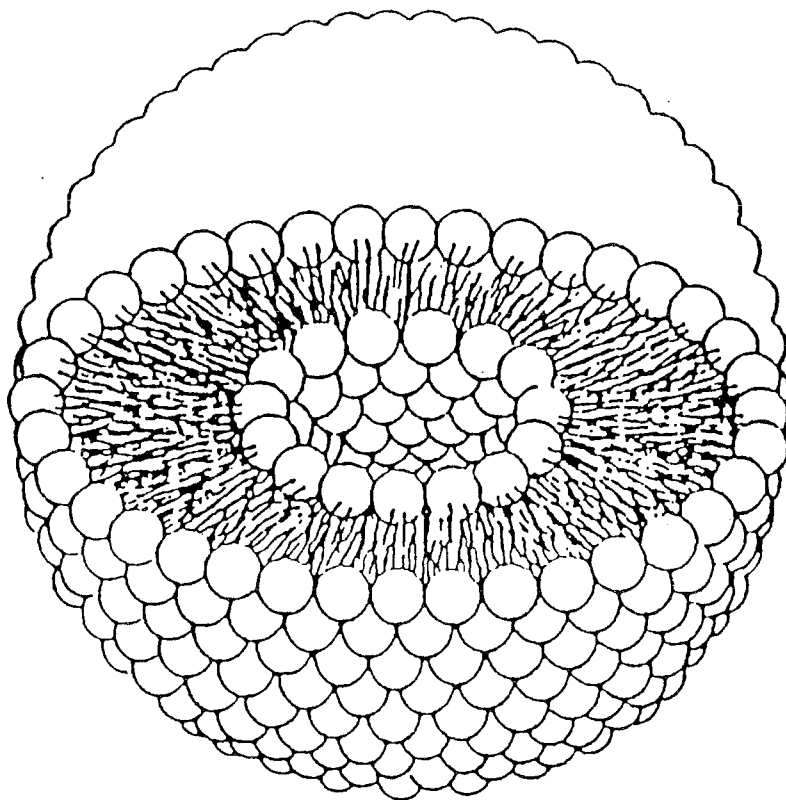
* Les liposomes appliqués localement pénètrent et se localisent dans la peau : ils permettent de faciliter les réparations de l'ADN, donc d'empêcher la formation des dimères de pyrimidine, et de diminuer le risque de brûlure cutanée.

Par contre, ils semblent être inaptes à empêcher totalement les brûlures, ce qui est peut-être dû aux différences dans les vitesses de formation des brûlures (rapide) et de réparation de l'ADN (plus lent).

* Pour soutenir cette suggestion intéressante, les capacités de photoprotection des liposomes T4N5 ont été comparées avec celles des filtres solaires.

Les résultats montrent que les filtres solaires procurent une bonne protection contre l'immunosuppression locale et les effets inflammatoires provoqués par les U.V., alors que les liposomes T4N5 sont plus efficaces dans la protection contre l'immunosuppression systémique.

On peut donc suggérer que l'application de liposomes T4N5 pourrait être complémentaire à celle des filtres solaires pour prévenir les altérations locales dues aux U.V., étant donné qu'ils permettent une protection efficace contre les U.V. quand ils sont appliqués une fois que la brûlure cutanée est amorcée.



Liposome

Figure 29 : Représentation tridimensionnelle d'un liposome.

Ce schéma représente une vue en coupe transversale d'un liposome. Cette structure sphérique a la particularité de comprendre une double couche phospholipidique.

Les cercles représentent les têtes hydrophiles et les lignes ondulées correspondent aux chaînes latérales d'acides gras hydrophobes.

Du fait de cette disposition, les liposomes pénètrent facilement les membranes cellulaires cutanées (sorte de tensio-actifs).

La particularité des liposomes T4N5 est de posséder en leur centre, dans la cavité, une enzyme endonucléase spécifique, capable de réparer les lésions sur l'ADN causées par les UV.

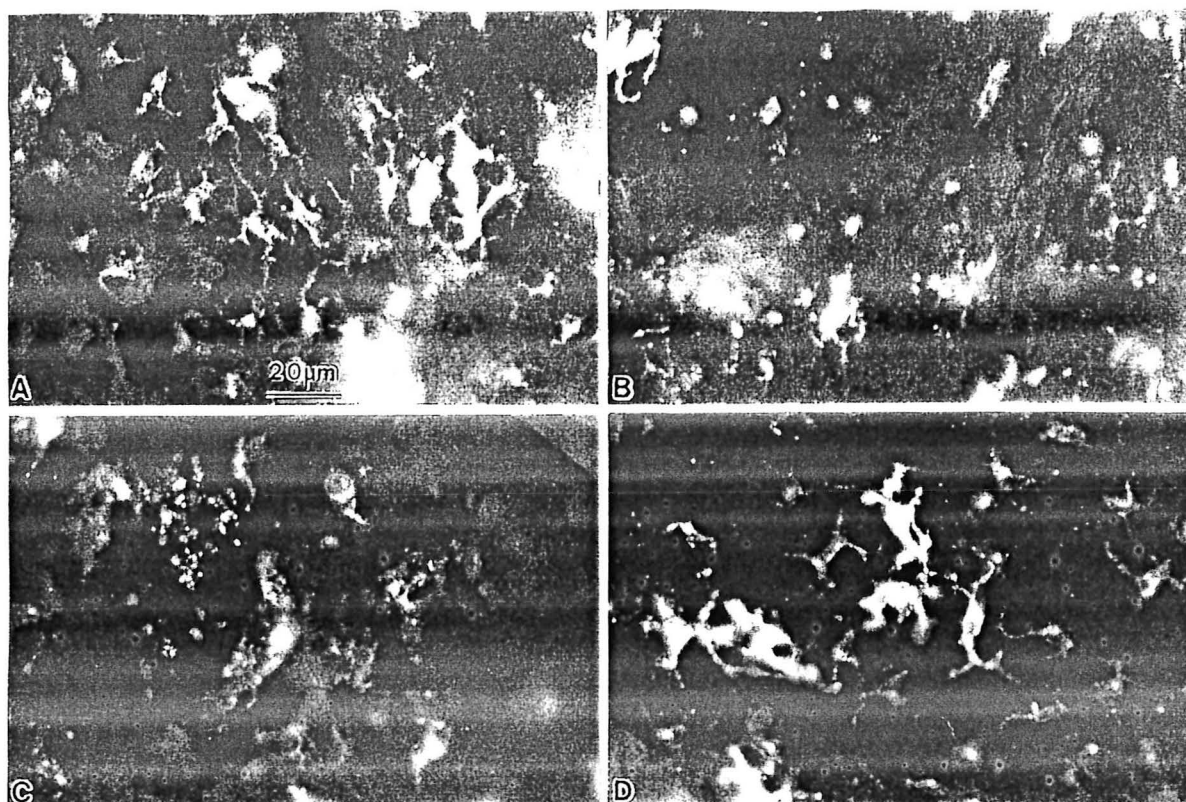


Figure 30 : Irradiation UV de cellules de Langerhans de peaux traitées ou non par application de liposomes.

Ces photos agrandies au X400 montrent que les liposomes T4N5 restaurent en nombre et en morphologie les cellules de Langerhans cutanées de souris exposées aux UV.

- *A : peau de souris non traitée (pas d'UV, pas de liposomes) mettant en évidence des cellules de Langerhans, après addition d'anticorps anti-cellules de Langerhans spécifiques.
- *B : idem pour des souris irradiées par 500 mJ/cm d'UVB. On remarque que les cellules sont moins nombreuses.
- *C : idem pour des souris traitées par liposomes inactifs, c-à-d sans enzyme, immédiatement après irradiation aux UVB. Il n'y a aucune action des liposomes. Les cellules sont nettement altérées dans leur morphologie et dans leur nombre.
- *D : idem pour des souris traitées par liposomes T4N5 en application immédiatement après irradiation aux UVB. on peut noter la complète préservation de la densité et de la morphologie des cellules.

LES DIFFÉRENTES FAMILLES DE FILTRES SOLAIRES

Depuis l'émergence des produits solaires dans les années 1950 - 1960, tous les groupes de filtres solaires commercialisés ont répertorié à leur actif des cas d'allergie ou de photoallergie de contact. Des réactions d'irritation aux différents constituants des formulations solaires ont été également souvent rapportées.

Il faut quand même savoir que le principe du filtre solaire a été exploité dès l'antiquité ; des métaux étaient utilisés comme filtres écran dans les produits de beauté.

La fréquence des réactions allergiques aux agents filtres solaires est cependant supposée faible ; d'autant plus qu'il est très difficile de faire la part de responsabilité des filtres solaires d'une part, et des excipients d'autre part, dans l'origine de l'allergie, car des tests allergologiques ne sont pas toujours réalisés.

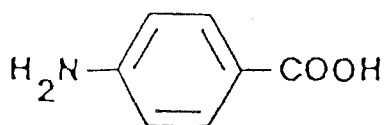
Ainsi, on estime que 2 à 3 % de la population adulte a présenté au moins une fois un épisode allergique à un constituant d'un produit cosmétique, solaire ou non (15). Parmi ces cas, 30 % seraient dus aux conservateurs et 25 % aux parfums qui entrent dans la composition de ces produits.

Il faut donc relativiser l'implication du filtre solaire dans ces phénomènes : certains auteurs estiment l'incidence d'effets secondaires aux filtres solaires à 1 % ou 2 % de la population générale. (41).

Cependant, si faible soit l'incidence de véritables réactions allergiques aux filtres solaires, étant donné leur utilisation massive et croissante dans de nombreux produits cosmétiques, il convient de connaître les principales familles de filtres existant, leur potentiel allergisant éventuel, leur utilisation. (voir tableau XVIII)

● Filtres chimiques à spectre étroit (UVB)

1 - 1 L'acide Para-aminobenzoïque ou PABA, et ses esters



p-Aminobenzoic acid (PABA)

1.1.1 *historique, potentiel allergisant*

L'utilisation du PABA en Europe et aux États-Unis a fortement diminué ces dernières années, ceci après une période où il avait connu un grand succès. En effet, du fait de ses hautes propriétés sensibilisantes et face aux nombreux cas d'allergies qui en ont résulté, les produits solaires sans PABA se sont développés.

Dans les années 1980 - 1985, la prévalence de la sensibilisation au PABA en Scandinavie était de 4,4 % (41). La diminution de la commercialisation de ce filtre, à la fois aux États-Unis et en Europe, au profit de la famille des benzophénones, a conduit à une baisse significative de la prévalence des réactions allergiques.

Aux USA, le PABA a été remplacé par ses esters comme le Padimate A et O. Ces esters de PABA sembleraient moins sensibilisants.

1.1.2 *Propriétés physiques du PABA*

L'acide para-amino benzoïque est un filtre UVB. Il n'absorbe pas les UVA, ni la lumière visible et permet donc le bronzage dû à ces radiations (effet pigmentant).

Le PABA est peu soluble dans l'eau mais se dissout bien dans les solutions alcooliques. Il serait le plus efficace à une concentration de 5 % en solution d'éthanol à 70 % (11). Les concentrations autorisées de PABA dans les produits solaires ne dépassent pas 10 %.

1.1.3 *Avantages du PABA (et de ses esters)*

* Le principal avantage du PABA est sa capacité à pénétrer dans la couche cornée.

L'utilisation continue de PABA conduit à la formation d'une sorte de « barrière photoprotectrice » dans la peau, qui se renforce lors d'un usage régulier.

En effet, une des propriétés importantes d'un filtre solaire est sa capacité à rester sur la peau et à résister à l'eau et à la transpiration.

Les termes de « Water - resistant » (résistant à l'eau) et « Waterproof » (imperméable à l'eau) sont utilisés pour désigner deux propriétés distinctes :

⇒ le mot « Water - resistant » se réfère à la persistance de la protection solaire dans les 40 mn suivant un bain dans l'eau.

⇒ le mot « Waterproof » étend cette protection à 80 mn

Des filtres solaires comme le PABA et ses esters peuvent assurer cette protection grâce à leur capacité à adhérer à la peau comme un film et à diffuser dans la couche cornée où ils peuvent être conjugués à des protéines épidermiques, notamment de la kératine, afin d'élargir leur photoprotection.

Le PABA et ses esters, du fait de leurs propriétés structurales qui leur permettent une bonne pénétration dans la couche cornée, sont donc plus « Water-resistant » et plus « Waterproof » que d'autres filtres solaires.

De plus, les résidus de PABA prolongent la propriété de photoprotection même après l'élimination du principe actif lors du lavage.

Cependant, ce processus ne prend pas place immédiatement après l'application mais dans l'heure qui suit.

Il faut aussi noter que l'hydratation de la peau avant l'application de PABA favorise son absorption.

Ainsi, le PABA et ses esters permettent une protection prolongée même après l'exposition, le bain ou la transpiration.

* Les résultats d'études sur l'animal attribueraient également au PABA un rôle bénéfique dans la protection contre la photocarcinogénèse cutanée. (11).

1.1.4 Inconvénients du PABA :

Outre son potentiel sensibilisant, l'utilisation du PABA peut causer certains désagréments :

⇒ Le PABA peut colorer les tissus de coton ou les tissus synthétiques comme le Nylon et le polyester par simple contact cutané. La photo-oxydation du PABA provoque en effet une décoloration jaune qui est parfois indélébile, même après un lavage soigneux.

⇒ L'utilisation des solutés alcooliques utiles pour la dissolution du PABA peut causer un dessèchement cutané, une sensation de tiraillements ou de picotements.

L'addition d'agents émoullissants à ces solutions apporte un autre inconvénient car elle diminue considérablement la capacité de photoprotection.

⇒ Des réactivités croisées entre le PABA et la benzocaïne, de même que le paraphénylènediamine, l'aniline, les sulfonamides, les chlorothiazides et les esters du PABA ont été démontrées. (11).

En effet, du fait de la parenté structurale de ces molécules, des réactions croisées entre ces différents allergènes peuvent survenir.

Ces mécanismes ont été détaillés dans un chapitre précédent.

L'élément en commun est la structure d'amine en para.

1.1.5 *L'acide glycéryl para-aminobenzoïque = Escalol 506*

De nombreux cas de sensibilisation à cet ester du PABA ont suscité une inquiétude.

Mais dans la majorité de ces cas, on a montré qu'il s'agissait en fait de réactions allergiques sévères à la benzocaïne, dont les résidus se retrouvent fréquemment dans les produits cosmétiques à base d'Escalol 506 (1 à 18 %). (11).

Cependant, quelques cas sporadiques de réactions allergiques ont été rapportés pour des produits à base de cet ester, pour lesquels il n'y avait pas de réaction à la benzocaïne lors des tests cutanés. On a donc pensé qu'une véritable allergie à l'Escalol 506 existait.

Mais encore une fois, aucun test cutané réalisé avec de l'acide glycéryl para-aminobenzoïque purifié par chromatographie liquide haute performance n'a révélé de positivité.

On pense donc actuellement que la présence d'une ou plusieurs impuretés autres que la benzocaïne est à l'origine de la sensibilisation.

Au cours de ces études, on a aussi découvert que certains esters du PABA contiennent entre 0,2 et 4,5 % de PABA lui-même.

Il est donc possible également que ces impuretés de PABA interviennent dans certains cas de sensibilisation aux esters du PABA.

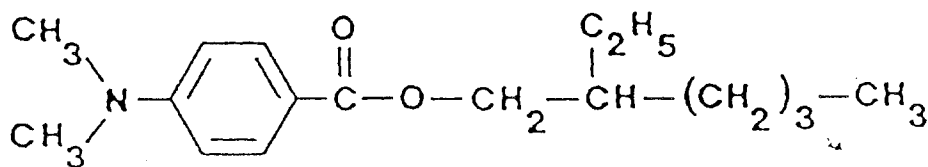
1.1.6 Acide Amyl diméthyl para-aminobenzoïque = Padimate A

Cet ester du PABA peut-être utilisé seul ou en association avec d'autres filtres chimiques.

Il est actuellement largement remplacé par le Padimate O.

Le Padimate A ne possède pas de groupement NH₂ et peut causer une phototoxicité.

1.1.7 Acide Octyl Diméthyl para-aminobenzoïque = Padimate O = Escalol 507



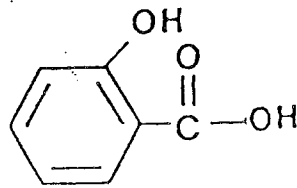
Octyl dimethyl PABA

Cet ester de PABA est particulièrement facile à incorporer dans les formulations cosmétiques et, de ce fait, est le filtre chimique le plus vendu aux États-Unis.

Le potentiel de sensibilisation de ce filtre serait également beaucoup plus faible que celui du PABA ou de l'Escalol 506 : très rares cas d'allergies ou de photoallergies rapportés. Ceci pourrait être dû au fait que le Padimate O n'est pas un vrai ester du PABA : il ne contient pas le groupement NH₂ présent dans le PABA, l'acide glycéryl para-aminobenzoïque et la benzocaïne.

1 - 2 Les Salicylates

* Les salicylates sont dérivés de l'acide salicylique dont la formule est la suivante :



* Les salicylates sont des filtres UVB légers, à faible effet, et doivent donc être utilisés à forte concentration. Ceci dit, ils sont considérés parmi les filtres solaires les moins dangereux. Ils ont même été utilisés comme étalons dans les méthodes de détermination de l'indice de protection solaire.

* Ces filtres présentent en outre d'autres avantages qui font leurs succès :

⇒ Certains salicylates, comme l'octyl salicylate, peuvent être facilement incorporés dans les formulations cosmétiques.

⇒ Les salicylates présentent un intérêt dans la solubilisation d'autres filtres solaires insolubles, tels les benzophénones.

⇒ Ils ont une bonne stabilité chimique.

⇒ Leur émollience est un atout.

⇒ Leur insolubilité dans l'eau leur permet de rester actifs même après un bain.

⇒ Les cas connus de réactions allergiques à ce produit sont rares : fin 1992, seuls 2 cas d'allergie et de photoallergie de contact à l'homomenthyl salicylate étaient répertoriés dans la littérature ; aucun pour l'octyl salicylate qui est pourtant le principal salicylate utilisé dans les produits solaires. (14).

* On distingue parmi les salicylates utilisés comme filtre :

⇒ l'octyl salicylate, qu'on retrouve notamment dans la spécialité « Piz Buin ».

⇒ l'homomenthyl salicylate = homosalate

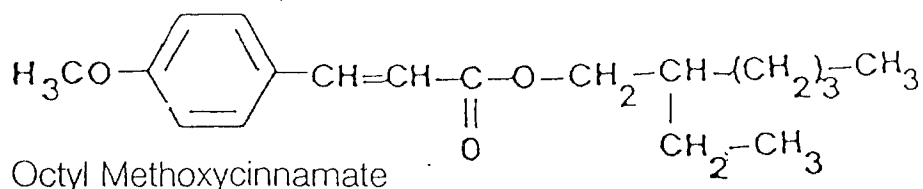
Ces deux salicylates sont les plus courants

⇒ le 2 - éthylhexylsalicylate

⇒ le menthyl salicylate

⇒ le benzyl salicylate

1 - 3 Les cinnamates :



1.3.1 *Utilisation*

Le cinnamate le plus utilisé comme filtre solaire est le 2 - étylhexyl - para - méthoxycinnamate, filtre UVB également connu sous le nom de Parsol MCX.

Moins courant, le 2 - éthoxyéthyl - para - méthoxycinnamate est aussi appelé « giv-tan f » ou cinoxate. Un exemple de formule développée de cinnamate figure ci-dessus.

Les cinnamates sont souvent utilisés en association avec les benzophénones. L'association du filtre UVB avec un filtre UVA comme les benzophénones permet une photoprotection plus complète.

Le Parsol MCX a été produit pour la première fois en Allemagne en 1970.

Au Japon, il a été reconnu comme ingrédient cosmétique en 1984 et y est devenu de plus en plus populaire grâce à son large spectre d'absorption et ses effets sensibilisants mineurs.

Actuellement, environ 90 à 100 % des produits cosmétiques japonais en renferment, très variés : (22)

lotions, laits, crèmes, sticks, fond de teint, fards à paupière, eye-liner, shampooings, chemises, bas...

Par contre, les cinnamates ne sont pratiquement pas utilisés aux États-Unis.

1.3.2 *Potentiel allergisant*

Il semble que les cinnamates fassent partie des filtres solaires les moins sensibilisants.

Une étude réalisée en 1995 (22) énonce le premier cas de photodermatite de contact au Parsol MCX ; des réactions allergiques aux autres cinnamates ayant déjà été répertoriées.

Par contre, les allergies croisées entre les cinnamates et d'autres produits sembleraient fréquentes et variées, certainement dues à l'utilisation courante de dérivés de l'acide cinnamique dans divers domaines : parfums, topiques médicamenteux, produits d'hygiène, produits alimentaires...

1.3.3 *Conseils aux patients sensibilisés:*

Du fait des possibilités de réactions croisées entre les cinnamates et de nombreux produits il faut se méfier : (12)

⇒ des parfums, qui pourraient par exemple être mieux tolérés s'ils étaient appliqués sur les vêtements ou les cheveux (mais pas la peau). Les formes médicamenteuses ou cosmétiques à base de fragrances sont aussi à éviter.

⇒ des agents alimentaires aromatisants, notamment de l'huile de cannelle, (fréquemment utilisée dans les gâteaux), le dentifrice, le tabac, le vermouth, les apéritifs, les sodas de type Cola...

Le risque de dermatite à l'huile de cannelle est accru chez les boulangers, les confiseurs, les cuisiniers, (les femmes au foyer).

⇒ des médicaments : laxatifs, décongestionnants nasaux à base d'éphédrine, aromatisants à base de cerise (contenant de l'aldéhyde et de l'alcool cinnamiques).

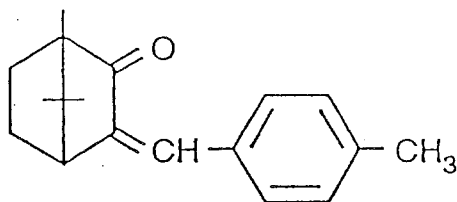
⇒ de certaines pâtes dentifrice, de certains bains de bouche.

Il faut veiller à ce que ces produits ne renferment ni aldéhyde, ni alcool cinnamiques.

Mais la composition détaillée des parfums n'est jamais précisée.

Bien sûr, tous les patients sensibilisés doivent éviter les produits solaires renfermant des cinnamates et donc se renseigner sur leur composition. Dans ce sens, la nouvelle législation sur l'étiquetage des produits cosmétiques sera utile (9) (voir tableau XVI).

1 - 4 Dérivés du benzylidène - camphre



3-(4'-Methylbenzylidene)-d-1-camphor

1.4.1 *Utilisation, potentiel allergisant*

Les dérivés du 3-benzylidène camphre, en particulier ceux substitués en 4 sur le cycle benzénique, constituent une classe connue de filtres solaires UVB, qui est utilisée dans de nombreux produits cosmétiques.

Certaines de ces molécules sont également connues pour leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques.

Le dérivé le plus largement utilisé de cette famille est le 3-(4'-méthylbenzylidène) camphre, appelé aussi Eusolex 6300. Plusieurs fabricants l'associent à un autre filtre solaire, l'isopropyl-dibenzoylméthane ou Eusolex 8020 (filtre à large spectre), afin d'obtenir un filtre UVB puissant nommé Eusolex 8021.

Le potentiel sensibilisant de l'Eusolex 6300 semble bas, on le considère comme faible allergène.

En fait, la plupart des cas de réactions allergiques rapportés proviendraient de l'association avec le dérivé dibenzoylméthane Eusolex 8020.

Des sensibilités mélangées aux deux agents ont été déjà répertoriées sous le terme d'« allergies couplées ». (5).

Un des mécanismes suggérés de cette allergie serait l'exacerbation de la sensibilité à un faible allergène (Eusolex 6300) par un allergène « puissant » (Eusolex 8020).

Aussi, l'utilisation de plus en plus fréquente des dibenzoylméthanes pourrait jouer un rôle dans l'éventuelle augmentation des cas d'allergie aux dérivés benzylidène camphre.

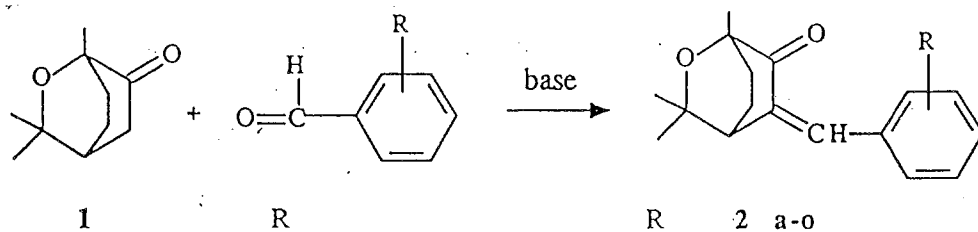
En fait, ces deux groupes de filtres solaires semblent de plus en plus obtenir les faveurs des tendances actuelles.

1.4.2 Synthèse de molécules apparentées aux dérivés du 3 benzylidène camphre : nouvelle classe éventuelle de filtres UVA

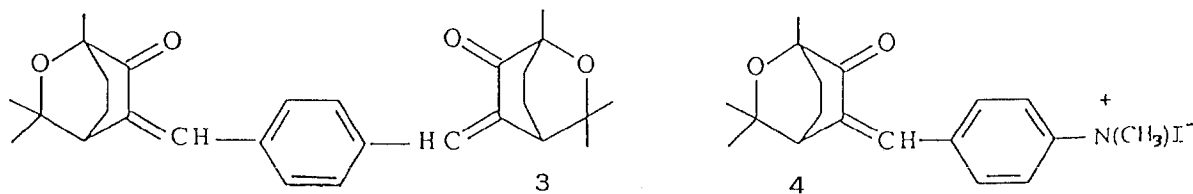
* Synthèse :

En tenant compte de travaux antérieurs sur les dérivés du cinéole et les corrélations structurales entre les cycles bicycliques du bornane et du cinéole, une série de 5-(arylméthylène)-1, 3, 3-triméthyl-2 = oxabicyclo [2;2;2] octan-6-ones ont été synthétisées et sont apparentées aux dérivés du 3 benzylidène camphre. (29)

Le tableau suivant donne un récapitulatif de la synthèse réalisée et des différents dérivés obtenus :



a	H	g	2-OC ₂ H ₅
b	4-CH ₃	h	4-OC ₂ H ₅
c	4-CH(CH ₃) ₂	i	4-SCH ₃
d	2-OCH ₃	l	4-Br
e	3-OCH ₃	m	4-Cl
f	4-OCH ₃	n	4-F
		o	4-N(CH ₃) ₂



* Tests de phototoxicité pratiqués sur les nouvelles molécules :

D'avantage que la méthode de synthèse de ces dérivés, qui est complexe et qui n'est qu'une illustration des techniques d'obtention des filtres solaires, sont encore plus intéressants les tests qui sont pratiqués sur les nouveaux filtres solaires.

Deux méthodes peuvent être utilisées pour tester la phototoxicité *in vitro* des nouveaux composés :

⇒ Le test candida est particulièrement sensible pour les réactions impliquant des dommages sur l'ADN après irradiation par les U.V.

Des cultures de *Candida albicans* en suspension dans l'eau sont ensemencées sur des plaques de milieu Sabouraud dextrose.

Des solutions d'acétone contenant les différents filtres à tester sont déposées sur des disques de papier filtre qui sont alors placés sur les plaques.

Les plaques sont irradiées par une dose standard d'UVA et maintenues 24h à 37° C.

Les effets phototoxiques sont ensuite mesurés en mm d'inhibition de culture (témoins négatifs sans irradiation).

⇒ Le test de photohémolyse est adapté à la détermination de la phototoxicité des produits cosmétiques, en particulier où des dommages membranaires oxygène-dépendants sont impliqués.

Il se réalise sur sang frais hépariné centrifugé.

Le plasma est séparé, centrifugé et lavé plusieurs fois jusqu'à obtenir quelques ml de suspension de globules rouges qui sont alors placés dans une boîte de Pétri composée d'un couvercle laissant passer les UVA.

La boîte est donc irradiée par les UVA puis centrifugée. Après un délai d'attente de 30 mn, l'absorbance est lue au spectrophotomètre et permet de calculer le pourcentage de photohémolyse.

* Discussion :

Après détermination des spectres d'absorption et interprétation des tests de phototoxicité, l'avenir en tant que filtre solaire du dérivé obtenu est discuté.

Les dérivés obtenus dans l'étude en question ont ainsi été considérés comme filtres UVA potentiels, de faible phototoxicité *in vitro*.

Ces tests permettent d'évaluer la phototoxicité de ces produits mais pas leur caractère allergique ou photoallergique pour lequel il n'y a pas de test prédictif fiable. Seules les données bibliographiques concernant des molécules chimiquement proches apportent quelques informations.

❶ **Filtres chimiques à large spectre (UVA + UVB)**

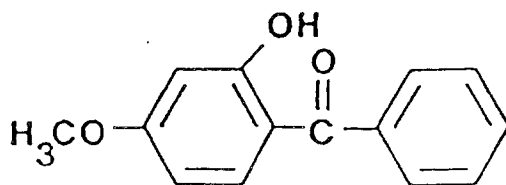
2 - 1 Les Benzophénones :

2.1.1 classification, caractéristiques

Environ une douzaine de benzophénones sont commercialisées sous diverses formes mais essentiellement 4 sont utilisées comme filtre solaire. Elles peuvent avoir 3 dénominations, voire 4 :

⇒ Oxybenzone = benzophénone 3 = Eusolex 4360 =
2 - hydroxy - 4 - méthoxybenzone.

C'est la plus utilisée, sa formule est la suivante :



Benzophenone-3

⇒ Sulisobenzone = benzophénone 4 =
2 - hydroxy - méthoxybenzone

⇒ Dioxybenzone = benzophénone 8 =
2,2 - dihydroxy - 4 - méthoxybenzone

⇒ Mexenone = benzophénone 10 =
2 - hydroxy - 4 - méthoxy - 4 - méthylbenzone.

D'autres benzophénones, comme la benzophénone 2, sont souvent utilisées comme conservateurs.

Les benzophénones s'utilisent fréquemment en association avec d'autres filtres solaires chimiques.

Cette famille de filtres chimiques, surtout l'oxybenzone, est appréciée pour les larges spectres d'absorption que présentent les molécules. Cette caractéristique est d'ailleurs aussi valable pour la famille des dibenzoylméthanes et c'est pour cette raison que ces deux familles de filtres chimiques se sont fortement développées ces dix dernières années. Il faut quand même préciser que les benzophénones absorbent plutôt les UVA de courtes longueurs d'ondes.

Du fait de leur efficacité, les benzophénones se retrouvent dans la majorité des produits solaires à indice de protection élevé ($IP \geq 8$).

2.1.2 Utilisation

Une douzaine au moins de benzophénones existent. Elles connaissent de larges et diverses utilisations depuis déjà plus de 30 ans.

En effet, les benzophénones sont utilisées depuis longtemps dans de nombreux produits industriels :

⇒ textiles, matières plastiques où elles empêchent la décoloration provoquée par les radiations ultra-violettes.

⇒ matériaux transparents comme le verre afin d'éviter des défauts des fenêtres, ou filtres des lentilles plastiques pour la photographie couleur.

⇒ sprays aérosols pour conserver la couleur des peintures.

⇒ polystyrènes, acryliques pour empêcher leur noircissement et la perte d'efficacité.

⇒ peintures, vernis, laques fluorescentes pour éviter la dégradation des couleurs etc.

Enfin, depuis une dizaine d'années environ, les benzophénones ont été incorporées dans les produits solaires, pour remplacer progressivement le PABA et ses dérivés du fait du potentiel allergisant important de ces molécules.

Ces dernières années, l'oxybenzone était de loin le filtre chimique le plus utilisé dans les produits solaires, surtout ceux à indice de protection élevé. Actuellement, elle est beaucoup moins utilisée.

Les benzophénones ont été également de plus en plus fréquemment incorporées dans d'autres produits cosmétiques, surtout aux USA : sprays et colorants capillaires, parfums, shampooings, produits d'hygiène etc.

Dans la communauté européenne, l'oxybenzone sera peut-être introduite dans certains produits cosmétiques à une concentration de 10 %. Sa présence doit être déclarée quand la concentration excède 0,5 %. (7).

2.1.3 *Potentiel allergisant*

Le premier cas d'allergie de contact à l'oxybenzone a été rapporté en 1972, celui de photoallergie en 1982.

Initialement, on ne pensait pas qu'elle était photosensibilisante, mais au cours des années suivantes, les cas se sont multipliés.

Les enquêtes épidémiologiques se sont alors succédées :

⇒ une étude réalisée en France (25) sur deux années consécutives (du 1er janvier 1989 au 31 décembre 1990) a révélé une incidence élevée des réactions allergiques ou photoallergiques à l'oxybenzone :

7 cas sur une série de 54 patients, soit 13 %.

⇒ une autre, plus récente (41), réalisée de janvier 1990 à juin 1993 sur 108 patients en Italie, a impliqué l'oxybenzone dans 3,7 % des cas d'allergies et / ou de photoallergies. Dans cette même étude, 7,4 % des patients avec suspicion de photodermatite se sont d'ailleurs révélés sensibilisés à un filtre solaire.

Ainsi, les benzophénones, en formulation dans un produit solaire ou cosmétique autre, peuvent produire diverses réactions allergiques :

urticaire de contact mais aussi eczéma et photoallergies (voir figure 31).

Les réactions photoallergiques sembleraient les plus fréquentes.

En fait, il est probable que l'incidence croissante des allergies aux benzophénones ne soit pas due à un potentiel sensibilisant élevé de ces molécules (les cinnamates et le PABA le seraient davantage) mais plus certainement à l'utilisation la plus importante et toujours croissante de ces filtres. (25)

Les produits solaires à indice de protection élevé sans benzophénone 3 (oxybenzone) étaient en effet quasiment impossibles à trouver.

De plus, le diagnostic de photoallergie peut ne pas être très évident à la fois pour le médecin et pour le patient, étant donné que la personne peut avoir été sensibilisée auparavant lors de l'utilisation de produits cosmétiques autres que solaires qui contenaient des benzophénones, sans que cela soit précisé.

Des réactions de sensibilisations multiples ou de sensibilisation croisée avec d'autres filtres solaires peuvent également se produire.

Les réactions allergiques peuvent même apparaître comme une complication d'une autre photodermatose.

La prévalence des réactions allergiques aux benzophénones est plus élevée chez les patients atteints de photodermatoses chroniques (lucite polymorphe, dermatite actinique chronique..). Cette constatation pourrait être liée à l'utilisation fréquente chez ces personnes d'un produit solaire, à l'altération de leur barrière cutanée et à une fonction immunitaire éventuellement anormale. (25)

Quoiqu'il en soit, le fait de présenter une photodermatose chronique est un facteur favorisant pour le développement d'une sensibilisation de contact lors de l'utilisation des filtres solaires, avec aggravation de symptômes.

Des tests réalisés en lumière monochromatique (7) ont révélé que la longueur d'onde responsable de la photoallergie à l'oxybenzone se situe dans la région des UVA.

Ce qui montre l'intérêt de l'utilisation des UVA dans les photoépidermotests.

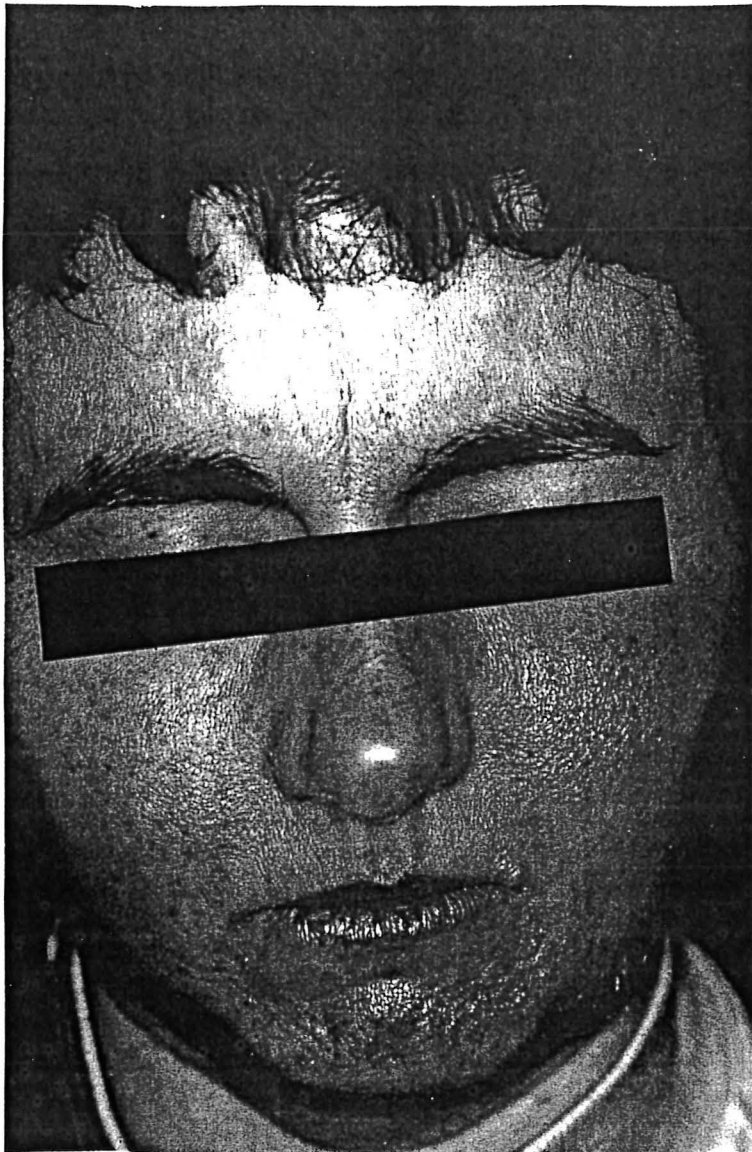


Figure 31 : Cas de photoallergie de contact à l'oxybenzone chez une patiente qui avait appliqué le filtre uniquement sur la partie gauche du visage.

2.1.4 Interaction avec les fibrates hypolipémiants (voir figure 32)

Parmi les molécules pouvant occasionner des réactions croisées avec les filtres benzophénoniques, les agents hypolipémiants tels que les fibrates en sont un exemple caractéristique, plusieurs fois cité dans la littérature, et qui montre que les molécules incriminées ne sont en fait pas les fibrates eux-mêmes mais leurs métabolites.

Les fibrates sont des médicaments normolipémiants qui diminuent la synthèse hépatique des lipoprotéines riches en triglycérides et augmentent leur catabolisme. Ils sont donc habituellement recommandés pour traiter les hypertriglycémies sévères. Les produits les plus prescrits en France sont par ordre décroissant : le fénofibrate (LIPANTHYL ; SECALIP), le ciprofibrate (LIPANOR), le bézafibrate (BEFIZAL), le gemfibrozil (LIPUR), le clofibrate (LIPAVLON) et le clofibrade (LIPENAN).

Depuis 1975, plus de 7 millions de malades ont été traités en Europe par le fénofibrate. (21). Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fibrique qui provoque une diminution significative du cholestérol LDL (low-density-lipoprotein) chez les patients qui ont des taux élevés, d'où l'utilisation croissante de cette molécule comme agent hypolipémiant.

Le fénofibrate apparaît être une molécule relativement inoffensive, bien que certains effets indésirables soient possibles : ce sont avant tout des effets d'ordre gastro-intestinal (dyspepsie) et hépatique (lithiase biliaire, cytolyse), les fibrates appartenant à une classe chimique de composés agissant sur les enzymes peroxisomales hépatiques. Cependant, des réactions cutanéomuqueuses sont enregistrées chez près de 2 % des patients : prurit, xérose, alopecie, urticaire, éruptions maculo-papuleuses, y compris quelques cas de photosensibilisation avec éruption d'aspect eczématiforme, volontiers vésiculeuse ou bulleuse, apparaissant sur les régions découvertes des patients traités de puis quelques semaines et exposés à la lumière solaire. L'éruption régresse rapidement après l'arrêt du médicament, sans effet de rémanence lors des expositions ultérieures.

Les quelques cas de photosensibilisation répertoriés en 1993 étaient apparus avec le fénofibrate essentiellement, un cas avec le clofibrate, un autre avec le bézafibrate (21). C'est alors que l'on a pensé que la structure moléculaire impliquée dans la réaction de photosensibilisation était la partie benzophénonique des fibrates, par analogie aux photoallergies aux benzophénones. (voir figure 33).

Plus tard, ces hypothèses se sont confirmées : c'est au cours de leur métabolisation hépatique que certains fibrates donnent naissance à des métabolites possédant une structure chromophore « clé » benzophénonique responsable des effets photosensibilisants.

La métabolisation hépatique des fibrates et plus particulièrement du clofibrate et du béclofibrate avait déjà été explorée, dans le but de connaître plus précisément les effets de ces deux molécules, ainsi que celle de deux métabolites du béclofibrate (dont une benzophénone), sur l'activité peroxisomale et microsomale des enzymes hépatiques, ces effets étant à l'origine de l'action pharmacologique mais aussi d'une toxicité hépatique. (24).

A la suite d'études *in vitro* et *in vivo* sur le fénofibrate en particulier (30), il est apparu que le fénofibrate est en fait une prodrogue. Chez les êtres humains, son administration orale est rapidement suivie par sa métabolisation sous forme active en acide fénofibrique, son principal métabolite, qui est photolabile.

La photodégradation de l'acide fénofibrique conduit à deux dérivés « photo-induits » de structure benzophénonique qui se sont révélés, tout comme l'acide fénofibrique, phototoxiques *in vitro*. (voir figure 34).

La présence du chromophore benzophénone dans la structure des molécules est en effet responsable des effets photobiologiques, ceci en initiant la photoperoxydation de la chaîne radicale lipidique.

Cette structure relie les deux cycles benzéniques et permet une plus grande conjugaison. En conséquence, l'absorption dans les régions UVA/UVB est accrue.

Ainsi, du fait de la présence ou de la formation de molécules possédant un noyau de type benzophénone chez les fibrates hypolipémifiants, notamment le fénofibrate, des réactions croisées sont possibles entre ces médicaments et les filtres solaires à base de benzophénones, ce qui augmente le potentiel allergisant de ce type de filtres.

Aussi, en cas de sensibilisation aux benzophénones filtres solaires, il faudra donc avoir à l'esprit cette possibilité de réaction croisée et donc éviter les fibrates tout comme cette catégorie de filtres, tout en sachant que tous les fibrates ne possèdent pas une structure benzophénonique et qu'en revanche d'autres médicaments possèdent une structure de ce type et pourraient occasionner aussi l'apparition de (photo) allergies (exemple : Kétoprofène).

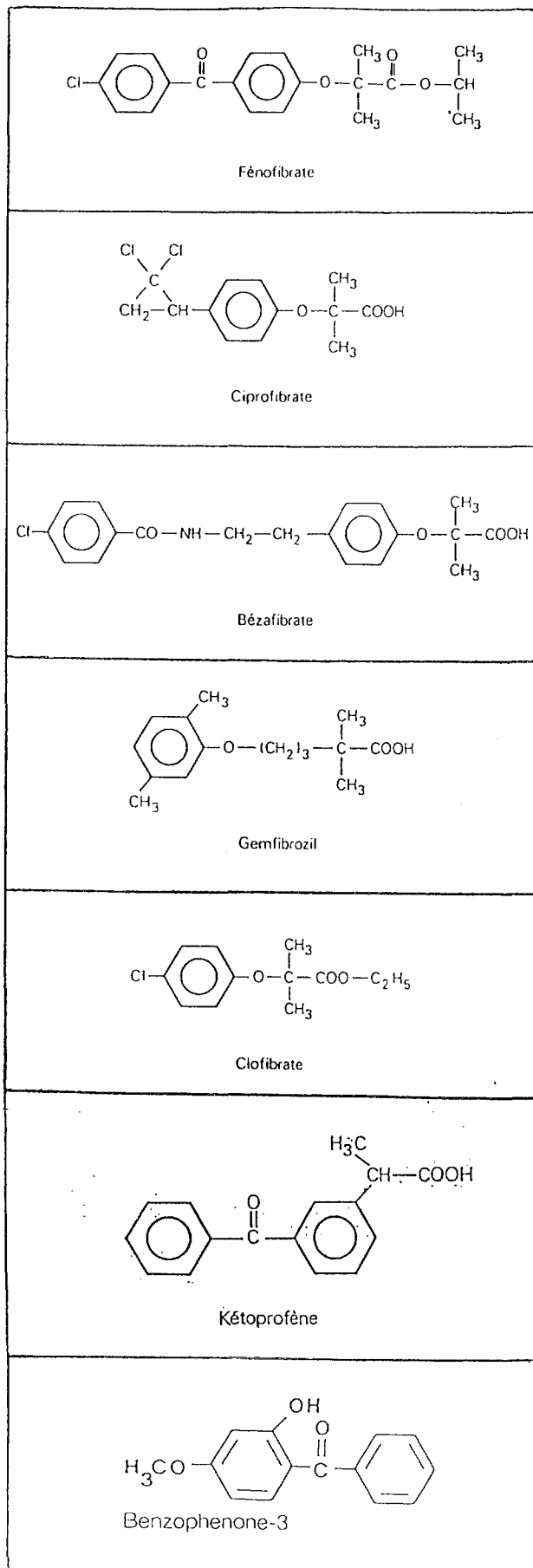
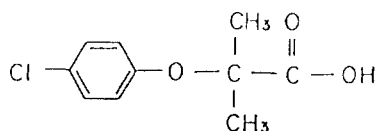
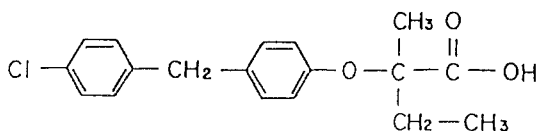


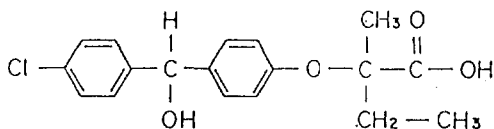
Figure 32 : Formules chimiques de médicaments normolipémiants ainsi que du kétoprophène et de la benzophénone 3. On peut remarquer la similitude des structures chimiques.



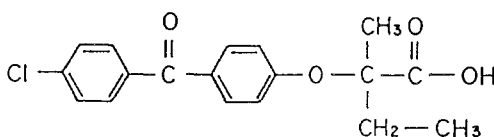
CLOFIBRIC ACID



BECLOBRIC ACID

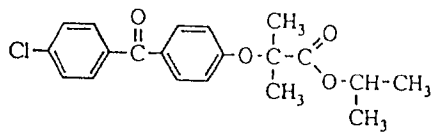


M2

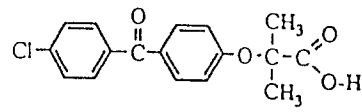


M3

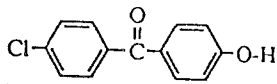
Figure 33 : Structures chimiques de l'acide clofibrique, de l'acide béclofibrique, du carbinol (M2) et d'une benzophénone (M3) , métabolites de l'acide béclofibrique.



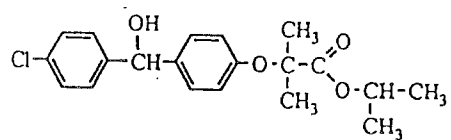
1 (FENOFIBRATE)



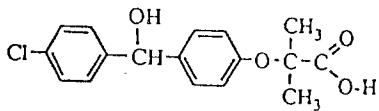
2 (FENOFIBRIC ACID)



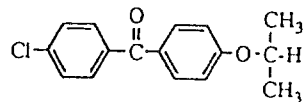
3



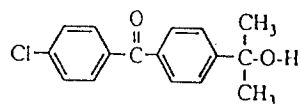
4



5



6



7

Figure 34 : Structures chimiques du fénofibrate (1), de ses métabolites (2-5) et de deux dérivés "photo-induits" (6 et 7).

2.1.5 *Conseils, perspectives*

Étant donné l'importance des réactions allergiques ces dernières années, l'oxybenzone devrait être systématiquement testée, avec ou sans irradiation chez les patients avec suspicion de photodermatite de contact et surtout chez les personnes atteintes de photodermatoses chroniques pour qui le risque est encore plus grand.

Il a donc été judicieux d'inclure l'oxybenzone, et des benzophénones « mix » (en mélange) dans les batteries d'allergènes des photoépidermotests et d'autre part d'utiliser les UVA pour réaliser ces tests puisqu'ils sont au moins impliqués dans l'apparition des photoallergies à l'oxybenzone.

Une fois les patients informés de leur sensibilisation au filtre solaire, il est alors indispensable qu'ils connaissent les différentes dénominations possibles du filtre, (nom courant, numéro de benzophénone, dénomination commune internationale, voire numéro d'Eusolex) afin d'éviter les produits solaires qui mentionnent la présence du filtre sur leurs étiquettes d'emballage. Cela va être à présent possible avec la nouvelle législation (seul le détail des parfums ne sera pas spécifié). (9).

En fait, face au nombre croissant de réactions allergiques aux benzophénones, la composition de nombreux produits cosmétiques, dont solaires, a été reconsidérée par les fabricants, au profit d'autres filtres.

Enfin, il est important que les dermatologues soient au courant chaque année des changements éventuels dans la formulation des produits solaires. En effet, un produit dépourvu de filtre allergisant la saison précédente, peut le renfermer l'année d'après sans que son nom ait changé.

L'inverse peut également se produire.

2 - 2 Les dibenzoylméthanés

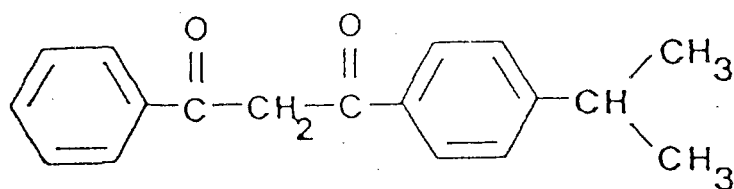
2.2.1 *Caractéristiques*

La principale caractéristique des dibenzoylméthanés est leur efficacité : ils ont un excellent spectre d'absorption (voir figures 35 et 36).

En effet, alors que les benzophénones absorbent la plupart des radiations UVA de courtes longueurs d'ondes, les dibenzoylméthanés sont les seuls filtres chimiques actuellement commercialisés absorbant les radiations ultra-violettes sur une large bande : absorption des UVB et maximum d'absorption pour les UVA.

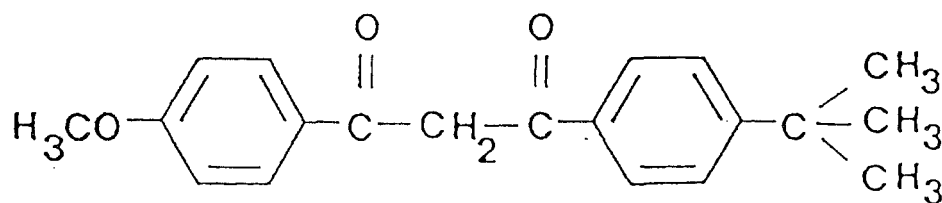
Deux filtres dibenzoylméthanés sont les principaux représentants de cette famille :

⇒ Le 4 isopropyl dibenzoylméthane = Eusolex 8020



4-Isopropyl-dibenzoylmethane

⇒ Le butyl-méthoxydibenzoylméthane = Parsol 1789



Butyl methoxydibenzoylmethane

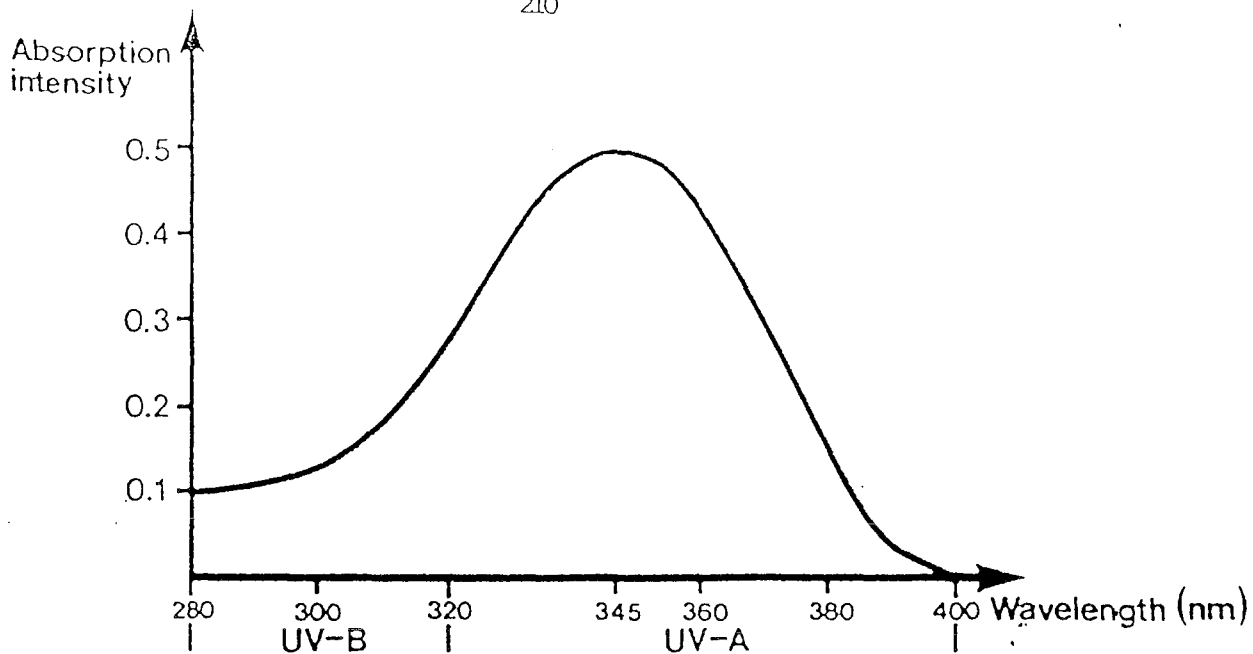


Figure 35 : Spectre d'absorption d'EUSOLEX 8020
(4-isopropyl-dibenzoylméthane)
Le maximum d'absorption se situe à 345 nm.

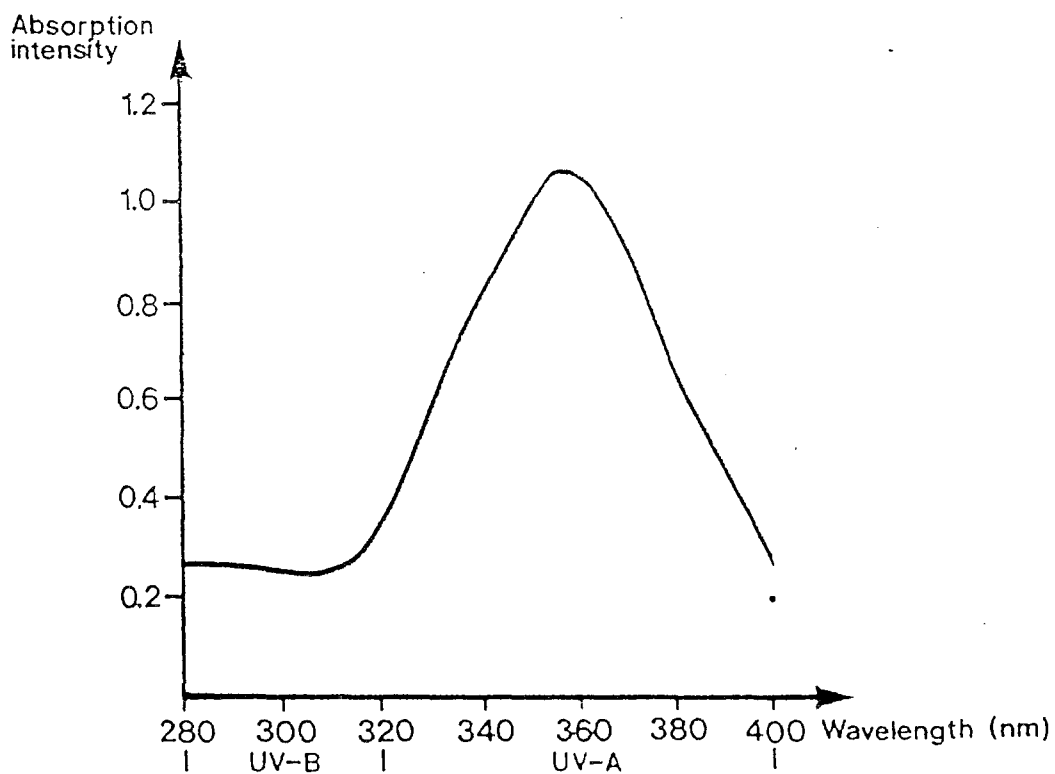


Figure 36 : Spectre d'absorption du PARSOL 1789
(4-tertiobutyl-méthoxydibenzoylméthane)
Le maximum d'absorption se situe à 355 nm.

2.2.2 Utilisation

* Les dibenzoylméthanes ont été introduits en Europe dans les années 1980, où ils ont connu depuis un succès croissant.

Le premier dibenzoylméthane à être développé couramment a été le 4 - isopropyl-dibenzoylméthane (Eusolex 8020) qui a été incorporé dans de nombreux produits solaires, mais également dans divers produits cosmétiques.

Cependant, face au nombre important de réactions allergiques à ce filtre, les fabricants l'ont peu à peu abandonné ; aux États-Unis, il a été retiré du marché.

En fait, l'Eusolex 8020 est particulièrement répandu en Europe depuis les années 1980 alors qu'il a été peu, voire pas incorporé dans les produits américains.

* Depuis une dizaine d'années environ, un autre dibenzoylméthane a été développé au profit de l'Eusolex 8020 : le butyl-méthoxydibenzoylméthane (Parsol 1789).

Il a progressivement remplacé l'Eusolex 8020 dans de nombreuses formulations dans le courant de l'année 1992 et connaît un franc succès.

On considère en effet que le Parsol 1789 et le Parsol MCX (2-éthylhexyl-p-méthoxycinnamate) font partie des filtres chimiques les plus fréquemment utilisés par la population européenne. Ces deux filtres sont appréciés pour leur très faible potentiel allergisant et sont de plus en plus utilisés.

Le Parsol 1789 a même récemment obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis, après que son profil de sécurité ait été approuvé par la FDA (Food Drug Administration).

* En fait, les législations concernant l'utilisation des filtres solaires varient entre l'Europe et les États-Unis, ce qui explique en partie les différences dans le développement et le succès des filtres solaires sur ces deux territoires.

Les filtres solaires sont en effet plus utilisés en Europe qu'aux Etats-Unis car en Europe, les produits solaires sont sur le plan légal considérés comme des produits cosmétiques, c'est à dire reléguant de la parapharmacie, alors qu'aux Etats-Unis ils sont considérés comme des médicaments. (42).

En Europe, les produits solaires bénéficient donc d'une législation plus souple qui facilite leur développement.

* Cependant, il faut savoir que la commercialisation d'un filtre solaire en Europe ne se déroule pas sans certaines exigences de qualité et de sécurité. En effet, en Europe, des tests sur la toxicologie et le profil de sécurité du produit sont réalisés systématiquement avant la commercialisation, ce qui n'est pas le cas aux Etats-Unis.

C'est pour cette raison que la population européenne serait davantage protégée d'éventuels effets secondaires survenant lors de l'utilisation des produits solaires.

Cela serait d'autant plus favorable aux américains d'adopter de telles précautions qu'aux Etats-Unis, l'exposition au soleil est en moyenne beaucoup plus intense et prolongée qu'en Europe et que l'utilisation de produits solaires doit donc être plus importante.

2.2.3 *Potentiel allergisant*

* Les cas d'allergies et / ou de photoallergies de contact aux dibenzoylméthanes sont devenus de plus en plus fréquents ces dix dernières années, même s'ils restent très ponctuels. La plupart des réactions sont survenues avec l'Eusolex 8020 alors que les réactions au Parsol 1789 restent très rares, ceci malgré sa large diffusion en Europe.

En 1993, 16 cas d'allergies de contact et 17 cas de photoallergies de contact à l'Eusolex 8020 étaient répertoriés contre 6 et 12 respectivement pour le Parsol 1789.

(5)

Cela semble confirmer que le Parsol 1789 est un plus faible sensibilisant que le dérivé isopropyl Eusolex 8020.

* La survenue de réactions allergiques peut certainement encore une fois s'expliquer par une sensibilisation croissante de la population générale du fait de l'incorporation fréquente des dibenzoylméthanes dans les produits solaires mais aussi dans de nombreux autres produits cosmétiques ; même si malgré tout, le risque est faible.

* Il ne faut pas oublier la possibilité d' « allergies couplées », décrite précédemment (5), qui peut se produire lors de l'association de l'Eusolex 8020 au dérivé benzylidèncamphre Eusolex 6300.

* Des réactions allergiques « croisées » entre les deux dibenzoylméthanes Eusolex 8020 et Parsol 1789 peuvent également survenir.

L'existence de cette sensibilisation croisée pourrait d'ailleurs être responsable de réactions sévères, comme celle décrite récemment au Royaume-Uni en 1995 (33) : une patiente a en effet présenté lors de cette réaction non seulement des symptômes locaux (prurit, érythème, oedème, bulles) mais aussi des symptômes systémiques avec fièvre, nausées, diarrhées, et même des anomalies dans les fonctions vitales (taux d'enzymes comme les phosphatases alcalines, les gamma-glutamyltransférases, élevés), ce qui n'avait jamais été encore observé.

* Enfin, une part importante des réactions allergiques aux dibenzoylméthanes a lieu chez des sujets atteints de photodermatoses chroniques : comme cela a déjà été dit auparavant, les allergies ou photoallergies de contact sont plus susceptibles de se développer sur une peau présentant des lésions ou une inflammation.

* En fait, en considérant l'utilisation croissante du Parsol 1789 ces dix dernières années, il est en fait étonnant que si peu de cas d'allergies soient répertoriés.

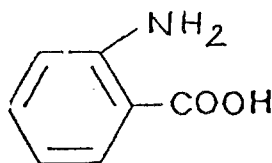
On peut penser qu'avec l'incorporation de plus en plus fréquente des dibenzoylméthanes dans divers produits cosmétiques, le nombre de cas risque d'augmenter, de la même façon que le développement d'une réaction allergique reste possible lors de l'utilisation de tout agent chimique.

Mais ces éventualités ne devraient pas entraver de beaucoup le succès de filtres solaires aussi efficaces que les dibenzoylméthanes.

* D'un point de vue plus large, il faut d'ailleurs rester très objectif vis à vis de l'importance des réactions allergiques aux filtres solaires en général car les effets nocifs des UVA sont en fait significativement plus importants que ces réactions secondaires qui restent rares. Tout revient à évaluer le risque par rapport au bénéfice et dans la plupart des cas, le bénéfice apporté par l'utilisation des filtres solaires est incontestable.

2 -3 Les Anthranilates :

Les anthranilates sont des dérivés de l'acide ortho-aminobenzoïque dont la formule est la suivante :



Les anthranilates absorbent peu les UVB : ils absorbent principalement les UVA entre 322 et 350 nm.

Comme les benzophénones, ils sont fréquemment combinés à d'autres filtres UVB, les cinnamates le plus souvent, afin d'élargir leur spectre d'absorption.

Un anthranilate typique est le menthylantranilate (qu'on trouve par exemple dans le produit Neutrogéna écran total). Mais il faut reconnaître que les anthranilates ne font pas partie pour l'instant des filtres les plus couramment utilisés.

Les anthranilates, comme la majorité des dérivés de l'acide ortho-aminobenzoïque, ne sont pourtant pas des agents sensibilisants courants, contrairement aux dérivés de l'acide para-aminobenzoïque (PABA).

Ils sont même considérés comme des sensibilisants extrêmement rares, qualité qui pourrait peut-être être appréciée à l'avenir.

2 - 4 Le Mexoryl - SX :

Lancé en 1993 dans la gamme Capital Soleil de Vichy, ce nouveau filtre solaire a nécessité plus de dix ans de recherche. Il s'agit du premier vrai filtre anti-UVA courts reconnu sur la liste européenne des filtres autorisés.

Son maximum d'absorption se situe à 345 nm, à la limite des UVA courts et longs.

On le trouve dans tous les produits solaires du groupe l'Oréal. (Vichy, Roche-Posay, Biotherm).

On ne connaît pas encore bien le potentiel sensibilisant de ce filtre qui, du fait de sa sortie récente, n'a pas été encore testé. Il semblerait qu'il soit cependant bien toléré.

Il a cependant été introduit récemment dans la batterie standard française des photopatchtests, mais il n'est jamais pur car « L'Oréal » ne le fournit pas ; on teste l'« Anthélios L » tel quel. (26).

③ Filtres physiques = Filtres écran

3 - 1 Caractéristiques

* Les filtres physiques sont constitués de substances minérales opaques inertes qui n'exercent pas une photoprotection de la même façon que les filtres chimiques : au lieu d'absorber les radiations ultraviolettes comme le font tous les filtres chimiques cités, les filtres physiques possèdent quant à eux une propriété de réflexion et de dispersion des rayonnements UVA, UVB et visibles (de 200 à 700 nm), ceci du fait de leur forte opacité, de la taille des particules et de l'épaisseur de l' « écran » qu'ils constituent. Ce sont des poudres blanches très finement divisées à fort pouvoir couvrant.

* Les plus employés sont :

⇒ Le dioxyde de titane TiO_2

⇒ L'oxyde de zinc ZnO

⇒ L'oxyde de fer FeO

⇒ Le mica (silicate d'aluminium et de potassium), minéral brillant abondant dans les roches éruptives et métamorphiques

⇒ Le kaolin (feldspath orthose), variété d'argile blanche très pure, provenant de la dégradation des feldspaths, minéraux de couleur claire fréquents dans les roches éruptives.

⇒ La magnésie : MgO (Oxyde de magnésium)

⇒ Le talc : silicate naturel de magnésium, onctueux et tendre qu'on rencontre dans les schistes cristallins.

Parmi ces filtres, l'oxyde de zinc semble être le plus efficace.

3 - 2 Avantages

* Les avantages des filtres physiques sont nombreux :

⇒ aucun risque, ni de picotements dans les yeux, ni d'allergies cutanées, puisque les particules solides, insolubles dans l'huile comme dans l'eau, ne pénètrent pas dans la peau.

⇒ ces filtres, en réfléchissant les rayons, ne s'autodétruisent pas en les absorbant, leur effet protecteur est constant dans le temps.

⇒ une nouvelle génération d'écrans, constituée par des complexes à fort pouvoir réfléchissant, composés notamment de mica-TiO₂; présente l'avantage d'être plus transparente tout en conservant des qualités réfléchissantes.

* Pour ces différentes raisons, les filtres physiques sont donc particulièrement recommandés pour :

⇒ les zones du visage comme le nez et les lèvres qui brûlent facilement.

⇒ les personnes atteintes de photodermatoses chroniques qui présentent une sensibilité anormale à la lumière solaire et développent fréquemment des allergies aux filtres solaires chimiques, qui aggravent leurs symptômes.

Les agents écran leur garantissent une bonne photoprotection sans risque d'allergie, ce qui est très important pour ces personnes qui sont obligées d'utiliser fréquemment des produits solaires.

Parmi les photodermatoses les plus courantes on trouve : la lucite estivale bénigne, la lucite polymorphe, l'urticaire solaire, la dermatite actinique chronique, les porphyries, le lupus, le xeroderma pigmentosum.

⇒ les sujets atteints de vitiligo qui peuvent grâce aux filtres écrans cacher les zones de la peau dépourvues de mélanocytes et surtout les protéger des dommages causés par les U.V.

⇒ les personnes présentant des lésions hyperpigmentées (mélanoze). Les filtres physiques empêchent les lésions de se colorer davantage.

⇒ les personnes sous médicaments photosensibilisants. (voir tableau XVII)

⇒ les sujets à peau claire particulièrement sensibles aux UVA et à la lumière visible.

⇒ les personnes qui sont amenées de par leurs activités à être constamment exposées au soleil : agriculteurs, garde-côte, maître-nageurs, ouvriers des travaux publiques (cependant difficilement réalisable à cause du coût et de la nécessité d'une application fréquente).

3 - 3 Inconvénients :

* Les agents écran, de par leur nature, présentent les désagréments de pouvoir tâcher les vêtements, de rester visibles sur la peau et d'être occlusifs.

Pour des raisons esthétiques, il est vrai que ces produits peuvent être délaissés par les femmes qui trouvent disgracieux de garder le visage blanc après l'application.

Il faut quand même savoir que les filtres physiques ont tendance à fondre sous l'effet de la chaleur solaire ce qui atténue progressivement l'effet.

Ce « défaut » des filtres écran a été à l'opposé mis à profit pour la fabrication de formulations colorées brillantes souvent fluorescentes qui sont populaires chez les jeunes gens.

Également, en possédant un caractère occlusif, les filtres physiques, notamment le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc, peuvent favoriser le développement de l'acné, des folliculites.

* Un deuxième inconvénient des filtres physiques est de fondre facilement à la chaleur, ce qui limite la capacité de photoprotection lors d'une exposition au soleil de plusieurs heures. Il faut à ce propos ajouter que l'indice de protection des filtres physiques est limité comparé aux filtres chimiques, à moins d'appliquer le produit en couche très épaisse (la coloration blanche est alors persistante).

Conclusion : Malgré les quelques désagréments que peut présenter l'utilisation des filtres physiques, ils n'en restent pas moins très appréciés et sont de plus en plus utilisés dans les produits solaires récents, souvent en association avec des filtres chimiques.

Il existe en effet de nombreuses associations d'écrans minéraux, enrobés et ultra-fins, dans de nombreuses marques.

De plus la recherche galénique est de plus en plus performante et parvient actuellement à rendre ces filtres plus transparents. Et enfin, les filtres-écran sont les produits de choix pour les personnes allergiques aux filtres chimiques.

Tableau XVII : QUELQUES MEDICAMENTS PHOTSENSIBILISANTS

Par voie locale	Exemples
AINS ANESTHESIQUES ANTI-ACNEIQUES ANTISEPTIQUES ANTIMITOTIQUES PHENOTHIAZINES PSORALENES SULFAMIDES	Kétoprofène, Piroxicam, Benzydamine Benzocaïne Peroxyde de Benzoyle, Trétinoïne Eosine, Chlorhexidine, salicylanilides Fluorouracile Prométhazine, diphenhydramine 8 MOP, 5 MOP, TMP Sulfonamide
Par voie générale	Exemples
AINS ANTIMITOTIQUES CYCLINES PHENOTHIAZINES	Diclofénac, Kétoprofène, piroxicam Actinomycine D, méthotrexate, vinblastine Doxycycline, tétracycline, minocycline Chlorpromazine, carbamazépine, alimémazine

PSORALENES	8 MOP, 5 MOP, TMP
QUINOLONES	Acide nalidixique, ciprofloxacine
SULFAMIDES	Chlorothiazide, furosémide, sulfonamide
TRICYCLIQUES	Imipramine, amitryptiline, protryptiline
DIVERS	Amiodarone, captopril; fénofibrate, chlordiazépoxyde, griséofulvine, hématoporphyrine, pyritinol, quinidine, quinine

Tableau XVIII : Récapitulatif des principaux filtres solaires

FILTRES CHIMIQUES A SPECTRE ÉTROIT (UVA)

PABA et ses esters

Acide para-aminobenzoïque = PABA

Acide glycéryl-para-aminobenzoïque = ESCALOL 506

Acide amyl-diméthyl-para-aminobenzoïque = PADIMATE A

Acide octyl-diméthyl-para-aminobenzoïque = PADIMATE O
= ESCALOL 507

Salicylates

Octyl-salicylate

Homomenthylsalicylate = homosalate

2-éthylhexylsalicylate

Menthylsalicylate

Benzylsalicylate

Cinnamates

2-éthylhexyl-p-méthoxycinnamate = PARSOL MCX

2-éthoxyéthyl-p-méthoxycinnamate = GIV-TAN f = cinoxate

Dérivés du benzylidèncamphre

3-(4'-méthylbenzylidène) camphre = EUSOLEX 6300

Divers

Acide 2-phénylbenzimidazole-5-sulphonique = EUSOLEX 232

FILTRES CHIMIQUES A LARGE SPECTRE (UVB + UVA)

Les benzophénones

oxybenzone = 2-hydroxy-4-méthoxybenzone =

benzophénone 3 = EUSOLEX 4360

sulisobenzone = 2 hydroxy - méthoxybenzone =

Benzophénone 4

dioxybenzone = 2,2 - dihydroxy - 4 - méthoxybenzone =

benzophénone 8

mexenone = 2-hydroxy - 4 - méthoxy - 4 - méthylbenzone =

benzophénone 10

Les Dibenzoylméthanes

4 - isopropyl - dibenzoylméthane = EUSOLEX 8020

4 - tertio-butyl-méthoxydibenzoylméthane = PARSOL 1789

Les Anthranilates

méthylanthranilate

Le Mexoryl - SX : 1er filtre UVA courts

Association (s)

3-(4'- méthylbenzylidène) camphre + 4 - isopropyl -dibenzoylméthane = EUSOLEX
8021

FILTRES PHYSIQUES

Dioxyde de titane

Oxyde de zinc

Oxyde de fer

Mica

Kaolin

Magnésie

Talc

Conclusion :

De récentes études suggèrent que les filtres solaires sont devenus les photoallergènes les plus fréquents. En effet, une étude prospective réalisée de 1993 à 1995 par la société française de photodermatologie (41) place les phénothiazines (médicaments) et les benzophénones comme les allergènes les plus photosensibilisants en France. Des études plus anciennes avaient incriminé auparavant le musc ambrette et le PABA, puis les benzophénones en deuxième rang, comme photosensibilisants les plus fréquents. Ainsi, selon cette étude aujourd'hui en France, tous les filtres solaires sauf Eusolex 232, 6300 et Escalol 507 donnent des photoallergies ou des photoaggravations.

CONCLUSION GENERALE

L'allergie est une pathologie très ancienne qui a toujours existé mais qui s'est fortement développée au cours du vingtième siècle et a pris une ampleur considérable, du moins dans les pays développés.

En parallèle c'est une pathologie qui a été et qui est encore de plus en plus étudiée, étant donné l'augmentation permanente du nombre de cas, liée entre autre à la modernisation et à l'évolution du mode de vie. En ce sens, l'allergie aux filtres solaires se calque sur ce modèle général.

Les phénomènes d'hypersensibilité sont donc de mieux en mieux cernés même si d'énormes progrès restent à faire dans la compréhension du risque allergique d'une molécule nouvelle. En ce qui concerne plus spécifiquement les filtres solaires, l'existence de la photoallergie complique encore le tout et la compréhension des mécanismes qui entrent alors en jeu est encore loin d'être parfaite, ce qui laisse de belles années à venir à la recherche en matière de photobiologie.

Quoiqu'il en soit, sur un plan plus concret, bien que rares mais sans doute sous-estimées et en tout cas en constante augmentation, l'allergie et la photoallergie de contact aux produits de photoprotection doivent être systématiquement recherchées chez les sujet suspects de dermite aux cosmétiques, de dermatose ou de photodermatose apparues ou aggravées après application de produits solaires.

L'enquête allerge-photodermatologique permet en général d'identifier le ou les allergènes ou photoallergènes de contact, qu'il s'agisse de parfums, de filtres solaires ou plus rarement d'un composant de l'excipient. Parmi les filtres solaires incriminés, le méthylbenzylidène camphre (Eusolex 6300) semble un des allergènes de contact les plus fréquents alors que l'oxybenzone (Eusolex 4360), également à l'origine d'allergie de contact, est surtout responsable des photoallergies. (c'est actuellement l'allergène le plus fréquent parmi les filtres solaires, allergies et photoallergies confondues).

Ces réactions en nombre croissant ont incité les fabricants à supprimer progressivement l'oxybenzone dans les formulations, au profit d'autres filtres chimiques éventuellement moins allergisants, dibenzoylméthanes notamment. Reste à savoir comment évoluera l'épidémiologie des allergies à ces derniers filtres, étant donné que le facteur favorisant le plus important dans le développement de la sensibilisation à un produit est l'importance de sa diffusion.

Pour supprimer totalement le risque d'allergie, le mieux est encore d'utiliser des filtres minéraux et si leur opacité reste le principal inconvénient de ces filtres, les progrès réalisés en matière de galénique y pallient de plus en plus.

Ainsi, afin d'améliorer la prévention, le diagnostic et le traitement des allergies et photoallergies aux filtres solaires, plusieurs points sont essentiels à prendre en compte :

⇒ Tout d'abord, il est indispensable, d'une part de connaître tous les produits commercialisés contenant des filtres solaires et d'autre part, d'obtenir des firmes industrielles cosmétiques la notification sur l'emballage de la totalité des composants du produit. A cet égard, il faut remarquer un pas en avant, enfin accompli en Europe. Comme cela existe déjà au Etats-Unis, à partir du 1er janvier 1997, l'étiquetage des cosmétiques devra comporter la composition qualitative complète des produits ("full labelling"). Il permettra de faire un net progrès dans le diagnostic et la prévention ainsi que la mise en place d'une cosmétovigilance active et mondiale.

⇒ De plus, les techniques de diagnostic et de prévention adoptées par les dermatologues doivent être continuellement mises à jour et uniformisées, notamment en ce qui concerne les batteries d'allergènes et de photoallergènes utilisées lors de l'enquête allergologique. A une époque où l'outil informatique et la télétransmission sont à l'ordre du jour, on peut citer un nouveau programme informatique, d'origine belge, qui facilite le travail du clinicien.

Ce système permet, en sélectionnant un allergène, de connaître l'ensemble des produits cosmétiques commercialisés par divers laboratoires connus, qui ne contiennent pas cet allergène, produits qui pourront donc être utilisés par le patient sensibilisé. Ce programme a été mis au point par une pharmacienne, le professeur A. Goosens et semble très prometteur. En fait, il est très probable que de tels programmes se développent de façon importante dans l'avenir (KV Leuven. Dermatologie. Afdelin Kontaktallergie. Pr. A. Goossens. Dr. M. Matura).

⇒ Enfin, au bout de la chaîne se trouve le pharmacien, conseiller important en matière de santé, souvent oublié ou négligé mais qui est pourtant un des principaux dispensateurs de cosmétiques. Son information et son conseil auprès de la clientèle et en particulier auprès des sujets sensibilisés sont donc essentiels. Pour cela, il est indispensable que le pharmacien soit tenu au courant des données épidémiologiques concernant la fréquence des allergies et/ou photoallergies, le ou les filtres impliqués et les noms des produits concernés. Cette connaissance est ce qui différencie le pharmacien du vendeur de parapharmacie.

La liste d'éviction aux filtres solaires éditée chaque année par le professeur Meynadier pourrait par exemple être un support intéressant dans cette optique. En fait, une collaboration étroite entre médecins, pharmaciens et fabricants serait bénéfique à chaque professionnel de santé et surtout au patient, ce qui est bien sûr le plus important.

Liste des abréviations utilisées

<u>Abréviation</u>	<u>Définition</u>
Ac	= anticorps
ADN	= acide désoxyribonucléique
Ag	= antigène
AU	= acide urocanique
CD	= cluster of differentiation (antigène de différenciation)
CERPC	= club d'étude et de recherche en photobiologie cutanée
CL	= cellules de Langerhans
cm	= centimètre
CMH	= complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	= cellules de présentatrices de l'antigène
DEM	= doses érythémale minimale
DNFB	= dinitrofluorobenzène
EDTA	= acide éthylène diaminotétracétique
EORTC	= organisation européenne de recherche et de traitement du cancer
ETAF	= epidermal call-derived thymocyte-activating factor
FDA	= food and drug administration
Fs anti IL2	= facteur inhibant la sécrétion d'interleukine 2
GMCSF	= granulocyte macrophage colony stimulating factor
HLA	= human leukocyte antigen
HSC	= hypersensibilité de contact
HSR	= hypersensibilité retardée

ICAM	=	intercellular adhésion molécule
ICDRG	=	international contact dermatitis research group
IFN	=	interféron
IL	=	interleukine
IP	=	indice de protection
IPD	=	dose de pigmentation immédiate
IR	=	infra-rouge
kD	=	kilo-Dalton
kJ	=	kilo-Joule
m	=	mètre
mg	=	milligramme
mn	=	minute
nm	=	nanomètre
PABA	=	acide para-aminobenzoïque
PIS	=	photoimmunosuppression
PPD	=	dose de pigmentation persistente
PVD	=	polyvinylpropylène
SOD	=	superoxyde dismutase
TH1	=	thymocytes de type 1 = Thy - 1
TH2	=	thymocytes de type 2 = Thy - 2
TNF	=	tumor necrosis factor
Ts	=	lymphocytes T suppresseurs
USA	=	united states of america
UV	=	ultraviolets

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) AMBLARD P., BEANI JC. Est-il dangereux d'utiliser des topiques photoprotecteurs ? *Ann Dermatol Venereol* 1994 : 121 : 875 - 879.

- 2) AUBIN F. , AGACHE P. Photoimmunologie. In : Editions techniques. Encyclop. Med. chir. Dermatologie 1991. 12900 A10 : 1 - 7.

- 3) BEANI JC. , BOURRAIN JL. Photoimmunologie. In : THIVOLLET. J, SCHIMITT. D. La biologie de la peau : Ed. INSERM ; John Libbey - Eurotext. Paris 1993 : 233 : 213 - 24.

- 4) BILSLAND D. , FERGUSON J. Contact allergy to sunscreen chemicals in photosensitivity dermatitis / actinic reticuloid syndrome (PD/AR) and polymorphic light eruption (PLE). *Contact Dermatitis* 1993 : 29 : 70 - 73

- 5) BUCKLEY DA. , O'SULLIVAN D. , MURPHY GM. Contact and photocontact allergy to dibenzoylmethanes and contact allergy to methylbenzylidene camphor. *Contact Dermatitis* 1993 : 29 : 47.

- 6) CHARPIN J. , VERVLOET D : Allergologie. Flammarion 1992.

- 7) COLLINS P. , FERTGUSON J. Photoallergic contact dermatitis to oxybenzone. *Br J Dermatol* 1994 : 131 : 124 - 9

- 8) DE LEO VA. SUAREZ SM. , MASO MJ. Photoallergic contact dermatitis. Results of photopatch testing in New-York, 1985 to 1990. *Arch Dermatol* 1992 : 128 : 1513 - 8.

- 9) DILLARSTONE A. Letters to the Editor. *Contact Dermatitis* 1996 : 35 : 64 - 9

- 10) FALLET C. Les produits solaires. Le moniteur des pharmacies et des laboratoires 1996 : n° 2171 : 37-44.

- 11) FISHER AA. Sunscreen dermatitis : para-aminobenzoic acid ant its derivatives. *Cutis* 1992 : 50 : 190 - 2.

- 12) FISHER AA. Sunscreen dermatitis : Part II - The cinnamates. *Cutis* 1992 : 50 : 253 - 4.
- 13) FISHER AA. Sunscreen dermatitis : Part III - The benzophenones. *Cutis* 1992 : 50 : 331 - 2.
- 14) FISHER AA. Sunscreen dermatitis : Part IV - The salicylates, the anthranilates, and physical agents. *Cutis* 1992 : 50 : 397 - 8
- 15) FOLEY P. , NIXON R. , MARKS R. , FROWEN K. , THOMPSON S. The frequency of reactions to sunscreens : results of a longitudinal population - based study on the regular use of sunscreens in Australia. *Br J. Dermatol* 1993 : 128 : 512 - 8.
- 16) FOTIADES J. , SOTER NA. , LIM HW. Results of evaluation of 203 patients for photosensitivity in a 7,3 - year period. *J Am Acad Dermatol* 1995 : 33 : 597 - 602.
- 17) GENDREAU - TRANQUART C. , BARBIEUX JP. , GILLON JM. et ai. Un cas d'hépatite à l'exifone et au bezafibrate. *Gastroenterol clin Biol* 1989 : 13 : 427.
- 18) GRANSTEIN RD. Evidence that sunscreens prevent UV Radiation - induced immunosuppression in humans. *Arch Dermatol* 1995 : 131 : 1201 - 4.
- 19) GROSSHANS E. Etudes contrôlées des photoprotecteurs externes en pathologie cutanée. *Ann Dermatol Venerol* 1994 : 121 : 512 - 14.
- 20) HO KK. , HALLIDAY GM. , BARNETSON RS. Sunscreens protect epidermal Langerhans cells and Thy - 1+ cells but not local contact sensitization from the effects of ultraviolet light. *J Invest Dermatol* 1992 : 98 : 720 - 4.
- 21) JEANMOUGIN M. ; MANCIET JR. , DE PROST Y. , REY GAGNE P. , PINQUIER L. , DUBERTRET L. Photo-allergie au fénofibrate. *Ann Dermatol Venerol* 1993 : 120 : 549 - 54.
- 22) KIMURA K. , KATOH T. Photoallergic contact dermatitis from the sunscreen ethylhexyl - p - methoxycinnamate (PARSOL MCX). *Contact dermatitis* 1995 : 32 : 304-5.

- 23) KLIGMAN LH. , ZHENG P. , KLIGMAN AM. Photoirritation : a new photobiologic phenomen induced by long wave length UVA radiation in hairless mice treated with broad - spectrum sunscreens. *Acta Derm Venereol* 1995 : 75 : 205 - 11.
- 24) KOCAREK TA. , FELLER DR. Induction of peroximal fatty acyl - CoA oxidase and microsomal laurate hydroxylase activities by beclobfibric acid and two metabolites in primary cultures of rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol* 1987 : 36 : 3027 - 32.
- 25) LENIQUE P. , MACHET L. , VAILLANT L. et ai. Contact and photocontact allergy to oxybenzone. *Contact Dermatitis* 1992 : 26 : 177 - 81.
- 26) LEONARD F. , KALIS B. , ADAMSKI H. et ai. La nouvelle batterie standard des photopatchtests en France. *Nouv Dermatol* 1996 : 15 : 343 - 48.
- 27) LEOW YH. , WONG WK. , Ng SK. , GOH CL. 2 years experience of photopatch testing in Singapore. *Contact Dermatitis* 1994 : 31 : 181 - 2.
- 28) MAGE C. Les brûlures. *Le Moniteur des pharmacies et des laboratoires* 1995 : n° 2138 : I - VIII.
- 29) MARIANI E. , SCHENONE P. , GUARRERA M. , DORATO S. Synthetis and in vitro phototoxicity of 5 - (arylmethylene) - 1, 2, 3 - trimethyl - 2 - oxabicyclo [2.2.2] octan - 6 - ones, a class of potential sunscreens. *Farmaco* 1993 : 48 : 1687 - 95.
- 30) MIRANDA MA. , BOSCA F. , VARGAS F. , CANUDAS N. Photosensitization by fenobribrates. II. In vitro phototoxicity of the major metabolites. *Photochem Photobiol* 1994 : 59 : 171 - 4.
- 31) MOULONGUET. MICHAU. Corticothérapie locale. In : DUBERTET. L. *Thérapeutique Dermatologique*. Flammarion. 1991 : 739 - 746.
- 32) PAO C. , NORRIS PG. , CORBETT M. , HAWK JL. Polymorphic light eruption : prevalence in Australia and England. *Br J Dermatol* 1994 : 130 : 62 - 4.
- 33) PARRY EJ. , BILSLAND D. , MORLEY WN. Photocontact allergy to 4 - tert - butyl - 4' - methoxy-dibenzoylmethane (Parsol 1789). *Contact Dermatitis* 1995 : 32 : 251 - 2.

- 34) PONS - GVIRAVDA. , JEANMOUGIN M. Allergie et photo-allergie de contact aux crèmes de photoprotection. *Ann Dermatol Venerol* 1993 : 120 : 727 - 31.
- 35) REEVE VE. , BOEHM - WILCOX C. , BOSNIC M. ; REILLY WG. Differential photoimmunoprotection by sunscreen ingredients is unrelated to epidermal cis urocanic acid formation in hairless mice. *J Invest Dermatol* 1994 : 103 : 801 - 6.
- 36) REVILLARD JP ; Immunologie. - De Boeck - Wesmael S.A. bruxelles. 1994.
- 37) SCHAUDER S. , IPPEN H. Phototallergic and allergic contact dermatitis from dibenzolmethanes. *Photodermatology* 1986 : 3 : 140 - 47.
- 38) SILVIA R. , ALMEIDA LM. , BRANDAO FM. Photoallergy to oxybenzone in cosmetic creams. *Contact Dermatitis* 1995 : 32 : 176.
- 39) TAÜBER U. Dermatocorticosteroids : structure, activity; pharmacokinetics. *Eur J Dermatol* 1994 : 4 : 419 - 29.
- 40) TOKURA Y. , TAKIGAWA M. Immunological mechanisms of contact photosensitivity. *Eur J Dermatol* 1993 : 3 : 87 - 91.
- 41) TREVISI P. , VINCENZI C. , CHIEREGATO C. , GUERRA L. , TOSTI A. Sunscreen sensitization : a three - year study. *Dermatology* 1994 : 189 : 55 - 7.
- 42) URBACH F. Risk of Contact dermatitis from UV - A sunscreens. *Contact Dermatitis* 1993 : 29 : 220 - 1.
- 43) WHITMORE SE. , MORISON WL. Prevention of UVB - Induced immunosuppression in humans by a high sun protection factor sunscreen. *Arch Dermatol* 1995 : 131 : 1128 - 33.
- 44) WOLF P. , COX P. , YAROSH DB. , KRIPKE ML. Sunscreens and T4N5 liposomes differ in their ability to protect against ultraviolet - induced sunburn cell formation, alterations of dendritic epidermal cells, and local suppression of contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1995 : 104 : 287 - 92.

45) WOLF P. ,DONAWHOCK. , KRIKKE LM. Analysis of the protective effect of different sunscreens on ultraviolet radiation - induced local and systemic suppression of contact hypersensitivity and inflammatory responses in mice. J invest Dermatol 1993 : 100 : 254 - 9.

ANNEXE

Exemple d'utilisation du programme informatique belge du professeur
A. Goosens

COSME/WIN

27/02/1997

Dr. JL Bourrain
Explorations allergologiques et photobio
Service de dermatologie
CHU de Grenoble
BP 217X
38000 GRENOBLE Cedex 09

Paul MARTIN

Vous êtes allergique à :

oxybenzone

Tenant compte de votre problème d'allergie, les produits cosmétiques suivants peuvent être utilisés :

Produits solaires

ANTHELIOS "L" 60B 12A IR CREME (La Roche-Posay) 20/11/95
 ANTHELIOS "L" 60B 12A IR LAIT (La Roche-Posay) 28/05/96
 ANTHELIOS "S" (La Roche-Posay) 28/05/96
 ANTHELIOS CREME 10B 10A (La Roche-Posay) 28/05/96
 ANTHELIOS ECRAN INVISIBLE 20B 7A IR (La Roche-Posay) 28/05/96
 ANTHELIOS GEL LAIT SOLAIRE NON GRAS 15B 5A (La Roche-Posay) 28/05/96
 ANTHELIOS LAIT ECRAN INVISIBLE 20B 7A IR (La Roche-Posay) 27/07/95
 ANTHELIOS STICK 30B 6A (La Roche-Posay) 28/05/96
 ANTHERPOS 50B 10A IR (La Roche-Posay) 10/01/96
 AVENE CREME ECRAN EXTREME INTOLERANCES SOLAIRES 50B 10A IR (Pierre Fabre) 12/06/95
 AVENE CREME PROTECTRICE 12B 6A IR (Pierre Fabre) 01/06/95
 AVENE CREME SOLAIRE ECRAN TOTAL 20B 7A INVISIBLE (Pierre Fabre) 01/06/95
 AVENE CREME SOLAIRE ECRAN TOTAL 20B 7A TEINTEE (Pierre Fabre) 01/06/95
 AVENE LAIT ECRAN TOTAL 20B 7A (Pierre Fabre) 01/06/95
 AVENE LAIT PROTECTEUR 12B 6A IR (Pierre Fabre) 12/06/95
 AVENE LAIT PROTECTEUR 6B 4A IR (Pierre Fabre) 01/06/95
 AVENE SPRAY EMULSION ECRAN (10 A 15) (Pierre Fabre) 01/06/95
 AVENE STICK SOLAIRE ECRAN TOTAL 20B 7A (Pierre Fabre) 12/06/95
 GALENCO LAIT SOLAIRE IP3 (Galenco) 24/05/96
 GALENCO SOLARIUM (Galenco) 04/05/95
 GALENCO STICK (Galenco) 04/05/95
 GALENCO SUN REFLEX ECRAN TOTAL (Galenco) 08/06/95
 GALENCO SUN REFLEX IP15 (Galenco) 08/06/95
 ILRIDO 25 PROTECTION SOLAIRE (Merck-Belgolabo) 09/05/95
 PHOTODERM SPÉCIAL CRÈME (Bioderma) 31/10/96
 PHOTODERM SPÉCIAL LAIT (Bioderma) 31/10/96
 PH5-EUCERIN ZON CREME F 15 (Beiersdorf) 26/04/95
 PH5-EUCERIN ZON CREME F 25 (Beiersdorf) 26/04/95
 PH5-EUCERIN ZON GEL F 8 (Beiersdorf) 18/05/95
 PH5-EUCERIN ZON LOTION F 10 (Beiersdorf) 26/04/95
 PH5-EUCERIN ZON LOTION F 4 (Beiersdorf) 09/06/95
 ROC CREME ECRAN TOTAL INVISIBLE (Roc) 27/04/95
 ROC CREME ECRAN TOTAL+ (Roc) 23/10/95
 ROC CREME ECRAN TOTAL+ TEINTEE (Roc) 23/10/95
 ROC CREME SOLAIRE FILTRANTE UVA UVB C6 (Roc) 09/06/95
 ROC CREME SOLAIRE FILTRANTE UVA UVB C9 (Roc) 09/06/95

ROC DERMATOLOGIC ECRAN TOTAL 15 LAIT SANS FILTRE CHIMIQUE (Roc) 16/02/96
ROC DERMATOLOGIC ECRAN TOTAL 20 CREME SANS FILTRE CHIMIQUE (Roc) 16/02/96
ROC FLUIDE SOLAIRE FILTRANT UVA UVB C6 (Roc) 09/06/95
ROC LAIT AUTO-BRONZANT FILTRANT UVA UVB C6 (Roc) 09/06/95
ROC LAIT ECRAN TOTAL INVISIBLE (Roc) 09/06/95
ROC LAIT SOLAIRE FILTRANT UVA UVB C3 (Roc) 09/06/95
ROC LAIT SOLAIRE FILTRANT UVA UVB C9 (Roc) 09/06/95
ROC STICK ECRAN (Roc) 27/04/95
SVR 25B CREME (SVR) 04/10/96
SVR 25B LAIT (SVR) 04/10/96
SVR 50B (SVR) 04/10/96
WIDMER ALL DAY F15 (Widmer) 15/02/96
WIDMER CREME SOLAIRE F8 (Widmer) 15/02/96
WIDMER CREME SOLAIRE F8 NON-PARFUME (Widmer) 15/02/96
WIDMER ECRAN TOTAL CREME F15 (Widmer) 15/02/96
WIDMER ECRAN TOTAL EMULSION F15 (Widmer) 15/02/96
WIDMER GELEE SOLAIRE F10 (Widmer) 15/02/96
WIDMER GELEE SOLAIRE F10 NON-PARFUME (Widmer) 15/02/96
WIDMER LAIT SOLAIRE F6 (Widmer) 15/02/96
WIDMER LAIT SOLAIRE F6 NON-PARFUME (Widmer) 15/02/96
WIDMER LAIT SOLAIRE F8 (DUO) (Widmer) 15/02/96
WIDMER LAIT SOLAIRE F8 DUO NON-PARFUME (Widmer) 15/02/96
WIDMER SOINS LEVRES UV (Widmer) 14/02/96
WIDMER UVCREME DE JOUR (Widmer) 14/02/96
WIDMER UVCREME DE JOUR NON-PARFUME (Widmer) 15/02/96

COSME/WIN

27/02/1997

Dr. JL Bourrain
Explorations allergologiques et photobio
Service de dermatologie
CHU de Grenoble
BP 217X
38000 GRENOBLE Cedex 09

Paul MARTIN

Vous êtes allergique à:

oxybenzone

Tenant compte de votre problème d'allergie, les produits cosmétiques suivants peuvent être utilisés:

Auto bronzant

AUTOHELIOS HALE BRONZE (La Roche-Posay) 28/05/96
AVENE LAIT AUTOBRONZANT (Pierre Fabre) 01/06/95
GALENCO CREME FACIALE AUTOBRONZANTE (Galenco) 18/05/95
GALENCO LAIT AUTOBRONZANTE POUR LE CORPS (Galenco) 18/05/95
ROC IMPRESSION D'ETE (Roc) 09/06/95

AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

ALLERGIES ET PHOTOALLERGIES AUX FILTRES
SOLAIRES

CANDIDAT : M^{lle} CHEVALIER Nathalie

Vu

GRENOBLE, le 21/7/97

Le Président du Jury


Emmanuel DROUET
Professeur des Universités

Vu

GRENOBLE, le 22/01/97

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

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie




Pr. A. FAVIER
Directeur UFR Pharmacie

RESUME

Les filtres solaires, chimiques et physiques, sont des molécules à la mode qui sont incorporées dans de nombreux produits cosmétiques pour leur action préventive sur l'érythème solaire, le photovieillissement et la photocarcinogenèse cutanés. Les allergies et photoallergies à ces produits sont devenues de plus en plus fréquentes, bien que leur incidence reste faible, et des molécules comme l'oxybenzone et l'acide para-amino-benzoïque ont été retirées progressivement du marché, au profit d'autres filtres comme les cinnamates et les dibenzoylméthanes. En cas d'allergie, les filtres physiques minéraux sont cependant les plus recommandés. Les mécanismes des réactions (photo) allergiques, ainsi que ceux de la photoimmunosuppression induite par les ultra-violets, sont de mieux en mieux cernés mais de nombreux points restent à élucider. La manifestation la plus fréquente de la (photo) allergie est l'eczéma de contact mais le diagnostic clinique seul est insuffisant et l'enquête allergologique et/ou photoallergologique est une démarche essentielle dans la recherche du ou des allergènes impliqués, des réactions croisées entre allergènes étant possibles. Il faut de plus différencier les réactions photoallergiques des réactions phototoxiques et même des photodermatoses idiopathiques, ces dernières maladies étant déclenchées uniquement par la lumière solaire mais représentant toutefois un risque supplémentaire de photoallergie aux filtres solaires. L'éviction de l'allergène reste le traitement de référence et la législation européenne a fait récemment des progrès afin que tous les produits cosmétiques, à l'exception des parfums, mentionnent sur leur conditionnement l'intégralité de la composition.

Mots - clés :

Filtre solaire ; allergie ; photoallergie ; photoimmunosuppression ; phototoxicité ; photodermatoses.