

*UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT*  
*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-*

*ANNEE: 2017*

*THESE N°: 64*

**LES RADICAUX LIBRES  
ET COMPLICATIONS CUTANÉES**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mme. Fatima OUBANE**  
*Née le 14 Décembre 1974 à Midelt*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : Radicaux libres – Photodermatoses – Vieillesse cutané –  
Photoprotection.

**JURY**

**Mr. A. BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. F. JABOUIRIK**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. S. EL HAMZAOU**

Professeur de Microbiologie

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت  
العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى  
الْعَظِيمِ





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNIAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufik DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNIAOUI Mohamed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid

Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie

Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 Pr. ESSAKALI Malika  
 Pr. ETTAYEBI Fouad  
 Pr. HADRI Larbi\*  
 Pr. HASSAM Badredine  
 Pr. IFRINE Lahssan  
 Pr. JELTHI Ahmed  
 Pr. MAHFOUD Mustapha  
 Pr. RHRAB Brahim  
 Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
 Pr. ABDELHAK M'barek  
 Pr. BELAIDI Halima  
 Pr. BENTAHILA Abdelali  
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 Pr. CHAMI Ilham  
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 Pr. JALIL Abdelouahed  
 Pr. LAKHDAR Amina  
 Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
 Pr. AMRAOUI Mohamed  
 Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 Pr. BARGACH Samir  
 Pr. CHAARI Jilali\*  
 Pr. DIMOU M'barek\*  
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
 Pr. EL MESNAOUI Abbes  
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila  
 Pr. HDA Abdelhamid\*  
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
 Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
 Pr. BELKACEM Rachid  
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 Pr. GAOUZI Ahmed  
 Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
 Pr. OUADGHIRI Mohamed  
 Pr. OUZEDDOUN Naima  
 Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie

Urologie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Gynécologie – Obstétrique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique

Pr. BEN SLIMANE Lounis  
 Pr. BIROUK Nazha  
 Pr. ERREIMI Naima  
 Pr. FELLAT Nadia  
 Pr. HAIMEUR Charki\*  
 Pr. KADDOURI Nouredine  
 Pr. KOUTANI Abdellatif  
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 Pr. TAOUFIQ Jallal  
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
 Pr. BENOMAR ALI  
 Pr. BOUGTAB Abdesslam  
 Pr. ER RIHANI Hassan  
 Pr. BENKIRANE Majid\*  
 Pr. KHATOURI ALI\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
 Pr. AIT OUMAR Hassan  
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 Pr. EL FTOUH Mustapha  
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 Pr. ISMAILI Hassane\*  
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
 Pr. TACHINANTE Rajae  
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
 Pr. AJANA Fatima Zohra  
 Pr. BENAMR Said  
 Pr. CHERTI Mohammed  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
 Pr. EL HASSANI Amine  
 Pr. EL KHADER Khalid  
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
 Pr. MAHASSINI Najat  
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIK ABDELAH\*

Urologie  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale  
 Hématologie  
 Cardiologie

Pneumophtisiologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Pneumo-phtisiologie  
 Neurochirurgie  
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**  
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Interne



Neurologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**  
 Urologie  
 Rhumatologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Neurologie

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie



### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed \*

Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. IKEN Ali

Pr. JAAFAR Abdeloihab\*

Pr. KRIOUILE Yamina

Pr. LAGHMARI Mina

Pr. MABROUK Hfid\*

Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RACHID Khalid \*

Pr. RAISS Mohamed

Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*

Pr. RHOU Hakima

Pr. SIAH Samir \*

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan

Pr. AMRANI Mariam

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Pr. BENKIRANE Ahmed\*

Pr. BOUGHALEM Mohamed\*

Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed\*

Pr. CHAGAR Belkacem\*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal\*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*

Pr. HACHI Hafid

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Pr. MOUGHIL Said

Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*

Pr. TARIB Abdelilah\*

Pr. TIJAMI Fouad

Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah

Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*

Pr. ALLALI Fadoua

Pr. AMAZOUZI Abdellah

Pr. AZIZ Nouredine\*

Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina

Pr. BENYASS Aatif

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Ophtalmologie

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Pédiatrie

Ophtalmologie

Traumatologie Orthopédie

Gynécologie Obstétrique

Oto-Rhino-Laryngologie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Néphrologie

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

Anatomie Pathologique

Oto-Rhino-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Cardiologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Pharmacie Clinique

Chirurgie Générale

Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Chirurgie Générale

Rhumatologie

Ophtalmologie

Radiologie

Rhumatologie

Pédiatrie

Cardiologie



Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. EL HAMZAoui Sakina\*  
 Pr. HAJJI Leila  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 Pr. NIAMANE Radouane\*  
 Pr. RAGALA Abdelhak  
 Pr. SBIHI Souad  
 Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 Pr. AKJOUJ Said\*  
 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 Pr. BENCHEIKH Razika  
 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 Pr. DOGHMI Nawal  
 Pr. FELLAT Ibtissam  
 Pr. FAROUDY Mamoun  
 Pr. HARMOUCHE Hicham  
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
 Pr. JROUNDI Laila  
 Pr. KARMOUNI Tariq  
 Pr. KILI Amina  
 Pr. KISRA Hassan  
 Pr. KISRA Mounir  
 Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 Pr. MANSOURI Hamid\*  
 Pr. OUANASS Abderrazzak  
 Pr. SAFI Soumaya\*  
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 Pr. SOUALHI Mouna  
 Pr. TELLAL Saida\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*

Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie (mise en disponibilité)  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
 Radiologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire

Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne



Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram

Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BELAIZI Mohamed\*  
 Pr. BENCHEBBA Driss\*  
 Pr. DRISSI Mohamed\*  
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
 Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
 Pr. ER-RAJI Mounir  
 Pr. JAHID Ahmed  
 Pr. MEHSSANI Jamal\*  
 Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Traumatologie Orthopédique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumophtisiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie pathologique  
 Psychiatrie  
 Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
 Pr. AIT EL CADI Mina  
 Pr. AMRANI HANCHI Laila  
 Pr. AMOUR Mourad  
 Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BELAYACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENNANA Ahmed\*  
 O.  
 Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria

Pharmacologie – Chimie  
 Toxicologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie



Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
 Pr. GHOUNDALE Omar\*  
 Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Urologie  
 Médecine Interne

***\*Enseignants Militaires***



## **MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**\*Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

## **DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

**\*Enseignants Militaires**

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



## **AOUT 2015**

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## **JANVIER 2016**

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie – chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie – chimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biologie moléculaire  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





*À ma très chère mère*

*Hajjam Aziza*

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer mon profond amour, ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été toujours d'un grand secours.*

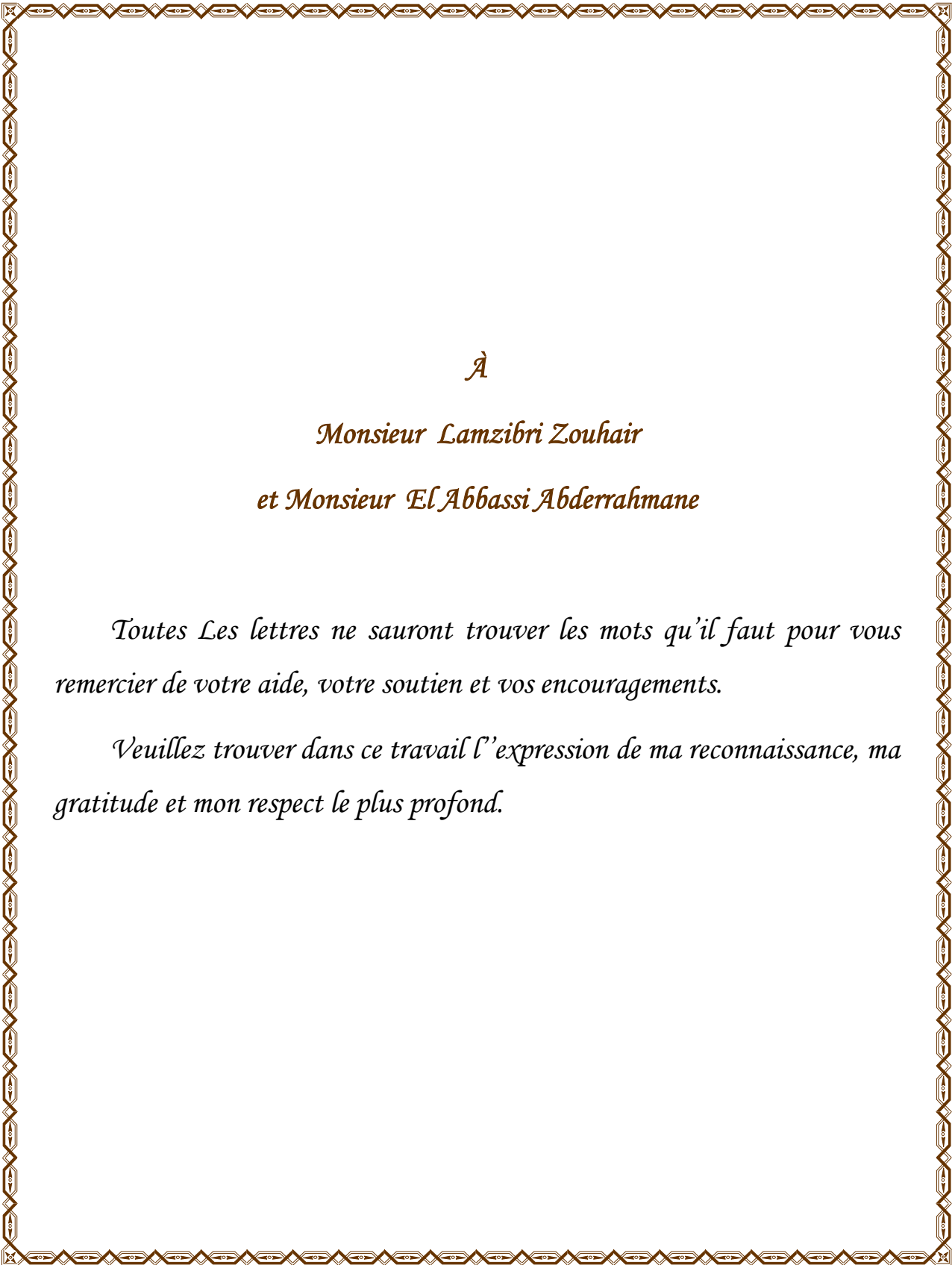
*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*À mes deux sœurs  
Khadija et Samira  
et leurs petites familles*

*Je ne peux pas exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments  
d'amour et de tendresse envers vous.*

*J'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon  
affection pour vous.*

*Puisse Dieu vous garder en bonne santé, et vous prêter longue vie  
pleine de bonheur et de succès.*



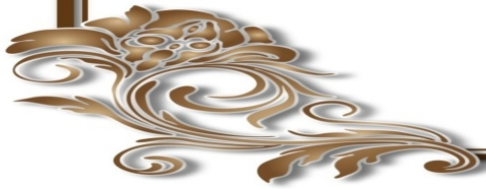
*À*

*Monsieur Lamzibri Zouhair  
et Monsieur El Abbassi Abderrahmane*

*Toutes Les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut pour vous  
remercier de votre aide, votre soutien et vos encouragements.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance, ma  
gratitude et mon respect le plus profond.*

# *Remerciements*



*À notre maître et président de thèse*

*Monsieur le professeur A. BENTAHIL A*

*Professeur de pédiatrie*

*Hôpital d'Enfants - CHU Ibn Sina*

*Rabat*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Nous avons été sensibles à la gentillesse avec laquelle vous nous avez accueillis.*

*Veuillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute considération.*

*À notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame le professeur F.JABOUIRIK*

*Professeur de pédiatrie*

*Hôpital d'Enfant - CHU Ibn Sina*

*Rabat*

*C'est un grand honneur de nous confier ce travail, nous vous remercions d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse.*

*Nous espérons avoir mérité votre confiance.*

*Veuillez accepter l'expression de nos sentiments les plus respectueux et les plus reconnaissants.*

*À notre maître et juge de thèse*

*Madame le professeur S. HAMZAOUI*

*Professeur de microbiologie*

*Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Rabat*

*Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.*

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer  
nos sincères remerciements et notre profond respect.*

*À notre maître et juge de thèse*

*Madame le professeur S.TELLAL*

*Professeur de biochimie*

*Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Rabat*

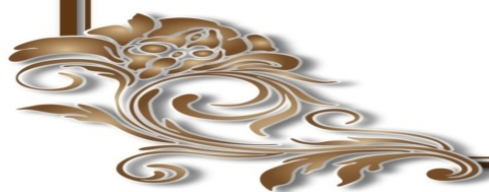
*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez accepter, chère maître, l'expression de notre estime et de notre considération.*

## Liste des abréviations

|               |                                                                |
|---------------|----------------------------------------------------------------|
| ADN mt        | : ADN mitochondrial                                            |
| ADN           | : acide désoxyribonucléique                                    |
| ADNn          | : ADN nucléaire                                                |
| ADP           | : adénosine diphosphate                                        |
| AFSSAPS       | : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé |
| ATP           | : adénosine triphosphate                                       |
| CRM           | : chaîne respiratoire mitochondriale                           |
| DAC           | : dermatite actinique chronique                                |
| DEM           | : dose érythémateuse minimale                                  |
| ERO           | : espèces réactives de l'oxygène                               |
| GPX           | : glutathion peroxydase                                        |
| IR            | : infrarouge                                                   |
| MEC           | : matrice extracellulaire                                      |
| MMP           | : métalloprotéinases matricielles                              |
| NADPH         | : nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate                |
| NF-kB         | : facteur nucléaire kappa B                                    |
| PPS           | : produit de protection solaire                                |
| SOD           | : superoxyde dismutase                                         |
| TIMP          | : tissu inhibiteur des métalloprotéinases matricielles         |
| TNF- $\alpha$ | : facteur alpha de nécrose tumorale                            |
| UV            | : ultraviolet                                                  |

# *Sommaire*



|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I. Introduction .....</b>                          | <b>1</b>  |
| <b>II. Histologie et physiologie de la peau .....</b> | <b>4</b>  |
| A. Structure de la peau .....                         | 5         |
| 1. L'épiderme .....                                   | 6         |
| 1.1. Les kératinocytes .....                          | 7         |
| 1.2. Les mélanocytes .....                            | 7         |
| 1.3. Les cellules de Langerhans .....                 | 8         |
| 1.4. Les cellules de Merkel .....                     | 8         |
| 2. Le derme .....                                     | 9         |
| 3. L'hypoderme .....                                  | 10        |
| B. Les annexes de la peau .....                       | 10        |
| 1. Les glandes sudoripares .....                      | 10        |
| 2. Les glandes sébacées .....                         | 11        |
| 3. Le follicule pileux .....                          | 11        |
| 4. Les ongles .....                                   | 12        |
| C. Les fonctions de la peau .....                     | 13        |
| D. Notion de phototype .....                          | 13        |
| <b>III. L'ensoleillement au sol .....</b>             | <b>16</b> |
| A. Rayonnement solaire .....                          | 17        |

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| B. Qualité du rayonnement.....                           | 18        |
| C. Ensoleillement.....                                   | 19        |
| <b>IV. Radicaux libres et stress oxydant .....</b>       | <b>20</b> |
| A. Définition .....                                      | 21        |
| B. Réaction en chaîne radicalaire .....                  | 21        |
| C. L'oxygène et ses dérivés.....                         | 22        |
| 1. L'oxygène moléculaire $O_2$ .....                     | 22        |
| 2. Les principales formes réactives de l'oxygène .....   | 22        |
| 2.1. L'oxygène singulet ( $^1O_2$ ).....                 | 23        |
| 2.2. L'anion superoxyde ( $O_2^-$ ).....                 | 24        |
| 2.3. Le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ).....           | 24        |
| 2.4. Le radical hydroxyle ( $OH^\cdot$ ).....            | 25        |
| D. Production des radicaux libres dans l'organisme ..... | 26        |
| 1. La mitochondrie .....                                 | 26        |
| 2. L'inflammation .....                                  | 26        |
| 3. Autres systèmes enzymatiques .....                    | 27        |
| 4. Les mécanismes de cycles rédox .....                  | 27        |
| 5. Les métaux lourds .....                               | 28        |
| 6. Les rayonnements .....                                | 28        |
| E. Contrôle des radicaux libres par la cellule.....      | 28        |

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| F.Stress oxydant et conséquences biochimiques .....                        | 33        |
| 1.Les dommages de l'ADN .....                                              | 33        |
| 2.Les dommages des lipides .....                                           | 36        |
| 3.Les dommages des protéines .....                                         | 38        |
| 4.L'oxydation des sucres (glycoxydation) .....                             | 40        |
| 5.Les effets des ERO sur la mitochondrie .....                             | 40        |
| 6.L'activation des voies de signalisation membranaires et nucléaires ..... | 42        |
| G.Facteurs contribuant à augmenter le stress oxydant .....                 | 45        |
| <b>V. Complications cutanées du stress oxydant .....</b>                   | <b>46</b> |
| A.Le vieillissement cutané précoce .....                                   | 47        |
| 1.Rôle des radicaux libres dans le vieillissement cutané .....             | 47        |
| 2.Aspects cliniques des syndromes de vieillissement cutané prématuré ..... | 51        |
| 2.1.Syndromes progéroïdes .....                                            | 51        |
| 2.1.1.Syndrome de Hutchinson-Gilford Progeria .....                        | 51        |
| 2.1.2.Syndrome de Cockayne .....                                           | 53        |
| 2.1.3.Syndrome de Rothmund-Thomson .....                                   | 54        |
| 2.1.4.Syndrome de Bloom .....                                              | 56        |
| 2.1.5.Ataxie télangiectasie .....                                          | 57        |
| 2.1.6.Trichothiodystrophie .....                                           | 59        |
| 2.1.7.Dermopathie restrictive .....                                        | 60        |

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.Syndromes liés à des anomalies du tissu conjonctif.....                      | 60 |
| 2.2.1.Cutis Laxa .....                                                           | 60 |
| 2.2.2.Syndrome d'Ehlers-Danlos .....                                             | 62 |
| 2.2.3.Pseudoxanthome élastique.....                                              | 63 |
| 2.2.4.Syndrome de Costello .....                                                 | 64 |
| 2.2.5.Acrogéria .....                                                            | 64 |
| 2.2.6.Métagéria .....                                                            | 65 |
| 2.3.Formes particulières .....                                                   | 65 |
| 2.3.1.Syndrome de Kindler .....                                                  | 65 |
| 2.3.2.Syndrome de Wiedemann- Rautenstrauch .....                                 | 66 |
| B.Les photodermatoses .....                                                      | 66 |
| 1.Les réactions photochimiques .....                                             | 66 |
| 2.La photosensibilisation cutanée .....                                          | 70 |
| 3.Diagnostic d'une photodermatose .....                                          | 71 |
| 3.1.Diagnostic positif.....                                                      | 71 |
| 3.2.Diagnostic étiologique.....                                                  | 72 |
| 4.Classification et aspects cliniques des photodermatoses .....                  | 75 |
| 4.1.Dermatoses liées à une déficience de la protection cutanée naturelle. 75     |    |
| 4.1.1.Anomalies de la formation et/ou de la distribution de la<br>mélanine ..... | 75 |

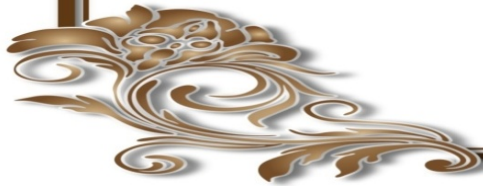
|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1.1.1. Albinisme oculocutané .....                                                | 75 |
| 4.1.1.2. Phénylcétonurie .....                                                      | 76 |
| 4.1.1.3. Piébaldisme .....                                                          | 77 |
| 4.1.1.4. Vitiligo .....                                                             | 78 |
| 4.1.2. Déficit des systèmes de réparation de l'ADN : xéroderma<br>pigmentosum ..... | 79 |
| 4.2. Dermatoses aggravées ou révélées par le soleil .....                           | 80 |
| 4.2.1. Dermatoses auto-immunes .....                                                | 81 |
| 4.2.1.1. Lupus érythémateux .....                                                   | 81 |
| 4.2.1.2. Dermatomyosite .....                                                       | 82 |
| 4.2.1.3. Pemphigus foliacé, érythémateux, vulgaire et pemphigoïde<br>bulleuse ..... | 82 |
| 4.2.3. Maladies infectieuses .....                                                  | 82 |
| 4.2.3.1. Herpès récurrent .....                                                     | 82 |
| 4.2.3.2. Infection à VIH .....                                                      | 83 |
| 4.2.4. Dermatoses actiniques .....                                                  | 83 |
| 4.2.4.1. Lichen actinique .....                                                     | 83 |
| 4.2.4.2. Granulome actinique .....                                                  | 84 |
| 4.2.5. Dermatoses variées .....                                                     | 84 |
| 4.3. Dermatoses par photosensibilisation ou photodermatoses stricto<br>sensu .....  | 85 |

|                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1. Lucites idiopathiques.....                                              | 86  |
| 4.3.1.1. Urticaire solaire.....                                                | 86  |
| 4.3.1.2. lucite polymorphe : lucite estivale et hivernale bénigne.....         | 86  |
| 4.3.1.3. Éruption juvénile printanière .....                                   | 89  |
| 4.3.1.4. hydroa vacciniforme.....                                              | 90  |
| 4.3.1.5. Prurigo actinique .....                                               | 91  |
| 4.3.1.6. Les syndromes de Sweet photodistribués.....                           | 93  |
| 4.3.2. Photosensibilisations endogènes.....                                    | 93  |
| 4.3.2.1. Porphyries .....                                                      | 93  |
| a) Protoporphyririe érythropoïétique .....                                     | 93  |
| b) Porphyrie cutanée et porphyrie hépatoérythropoïétique .....                 | 95  |
| c) Porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther) .               | 98  |
| 4.3.2.2. Troubles du métabolisme du tryptophane (érythème<br>pellagroïde)..... | 99  |
| 4.3.3. Photosensibilisations exogènes.....                                     | 100 |
| 4.3.3.1. Agents incriminés.....                                                | 100 |
| 4.3.3.2. La réaction phototoxique .....                                        | 101 |
| a) Érythème phototoxique.....                                                  | 101 |
| b) Dermite «des prés» .....                                                    | 102 |
| c) Photo-onycholyse .....                                                      | 102 |

|                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------|------------|
| d) Phototoxicité des nouvelles quinolones.....            | 103        |
| e) Photoréactivation .....                                | 103        |
| 4.3.3.3. La réaction photoallergique .....                | 104        |
| a) Eczéma des parties découvertes .....                   | 104        |
| b) Eczémas photoaggravés .....                            | 104        |
| C.Les cancers cutanés .....                               | 107        |
| 1.Effets mutagènes des rayons ultraviolets .....          | 107        |
| 2.Aspects cliniques des cancers cutanés photoinduits..... | 108        |
| 2.1.Carcinome basocellulaire .....                        | 108        |
| 2.2.Carcinome épidermoïde ou spinocellulaire.....         | 109        |
| 2.3.Mélanome .....                                        | 111        |
| <b>VI. La photoprotection.....</b>                        | <b>112</b> |
| A.Photoprotection naturelle.....                          | 113        |
| B.Photoprotection artificielle externe .....              | 114        |
| 1. Photoprotection vestimentaire .....                    | 114        |
| 2. Produits de protection solaire .....                   | 115        |
| 2.1.Molécules incorporées.....                            | 116        |
| 2.2.Coefficient de protection .....                       | 116        |
| 2.3.Risque des antisolaires .....                         | 117        |
| 2.4.Photoprotecteur idéal .....                           | 118        |

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| 2.5.Choix du facteur de protection solaire .....     | 119 |
| 3.La photothérapie .....                             | 119 |
| C.Photoprotection artificielle interne.....          | 120 |
| 1.Les caroténoïdes.....                              | 120 |
| 2.Les antipaludéens de synthèse (APS) .....          | 120 |
| 3.Le thalidomide .....                               | 120 |
| 4.L'acide para-amino-benzoïque (PABA) .....          | 121 |
| 5.Photoprotection diététique et antiradicalaire..... | 121 |
| 6.Associations d'antioxydants .....                  | 122 |
| D.Photoprotection de l'enfant .....                  | 122 |
| <b>VII. Conclusion</b> .....                         | 124 |
| <b>VIII. Résumé</b> .....                            | 126 |
| <b>Références bibliographiques</b> .....             | 130 |

# *I. Introduction*



Depuis quelques années, le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du «stress oxydant», c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux libres toxiques, situation que les chercheurs impliquent dans la plupart des maladies humaines.

Ces notions ne sont toutefois pas nouvelles puisque, vers le milieu des années cinquante, Gerschman et Hartman avaient déjà évoqué la toxicité de l'oxygène et la «free radical theory» pour expliquer le processus de vieillissement. En 1969, les Américains McCord et Fridovich isolent à partir de globules rouges humains, un système enzymatique antioxydant, la superoxyde dismutase, capable d'éliminer l'anion superoxyde, démontrant ainsi pour la première fois, que notre organisme produit des espèces réactives de l'oxygène. Cette découverte sera le point de départ, dans le monde entier, de nombreuses recherches sur le stress oxydant et les antioxydants.

La peau sert de barrière entre l'intérieur de l'organisme et son environnement, lui permettant d'assurer un équilibre face aux agressions multiples à la fois internes et externes. Ces agressions directes ou indirectes peuvent générer, entre autres, un stress oxydant. La principale source exogène, de ce stress oxydant, à laquelle la peau fait face, sont les rayonnements ultraviolets qui, par des phénomènes de photosensibilisation endogène, entraînent une production excessive des espèces réactives de l'oxygène dans toutes les cellules cutanées et au niveau de la matrice extracellulaire du derme, conduisant à des altérations de structure et de fonctions de la peau.

Les enfants sont particulièrement exposés à ces effets nocifs du soleil car passent une grande partie de la journée en plein air (dans une vie humaine, la majeure partie de l'exposition solaire a lieu avant l'âge de dix-huit ans), et leur peau est plus sensible aux ultraviolets.

Notre travail a donc pour objectifs principaux de:

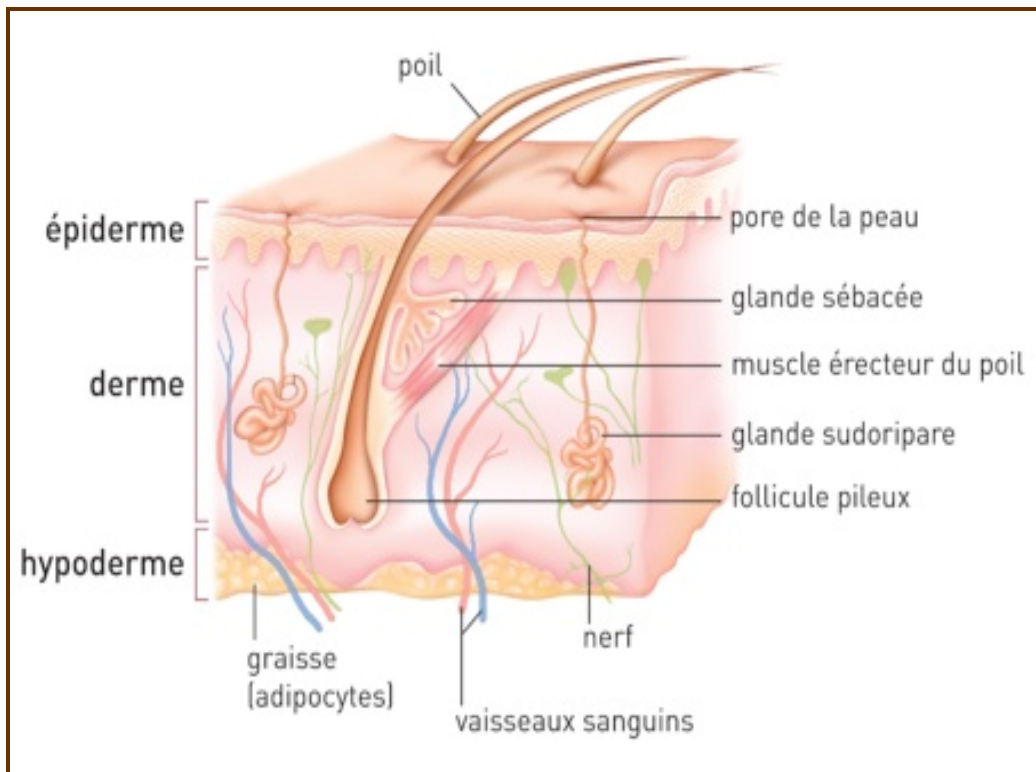
- Développer les mécanismes d'action biochimiques du stress oxydants.
- Décrire les aspects cliniques des différentes complications cutanées du stress oxydant chez l'enfant.
- Détailler les mesures de photoprotection, principal moyen préventif du stress oxydant cutané et de ses complications.

A decorative flourish in a golden-brown color, featuring intricate scrollwork and leaf-like patterns, positioned at the bottom left of the text box.

## *II. Histologie et physiologie de la peau*

## A. Structure de la peau

La peau est l'enveloppe du corps, elle est en continuité avec les muqueuses recouvrant les cavités naturelles de l'organisme. C'est le plus gros organe de l'être humain, représentant un tiers du poids de l'organisme et une surface de l'ordre de 2 m<sup>2</sup> chez un adulte. Elle correspond à un ensemble de cellules constituant trois couches superposées l'épiderme, le derme et l'hypoderme [1]. (Fig. 1)



**Figure 1. Les différentes couches de la peau [2].**

## 1. L'épiderme

L'épiderme constitue la couche la plus superficielle de la peau, c'est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé. Il n'est pas vascularisé mais il est innervé [3], il est cependant nourri par diffusion de l'oxygène et des nutriments à travers la jonction dermo-épidermique depuis les vaisseaux sanguins du derme [4] [5]. Il est recouvert d'un film de surface, «le film hydrolipidique» constitué principalement de lipides et d'eau jouant un rôle dans l'hydratation, la protection, l'aspect et l'odeur de chaque individu. En moyenne son épaisseur est d'environ 0.10 mm mais varie selon les zones du corps [3].

De la profondeur à la superficie, l'épiderme est constitué de diverses couches cellulaires qui correspondent aux stades successifs de la différenciation. (Fig. 2)

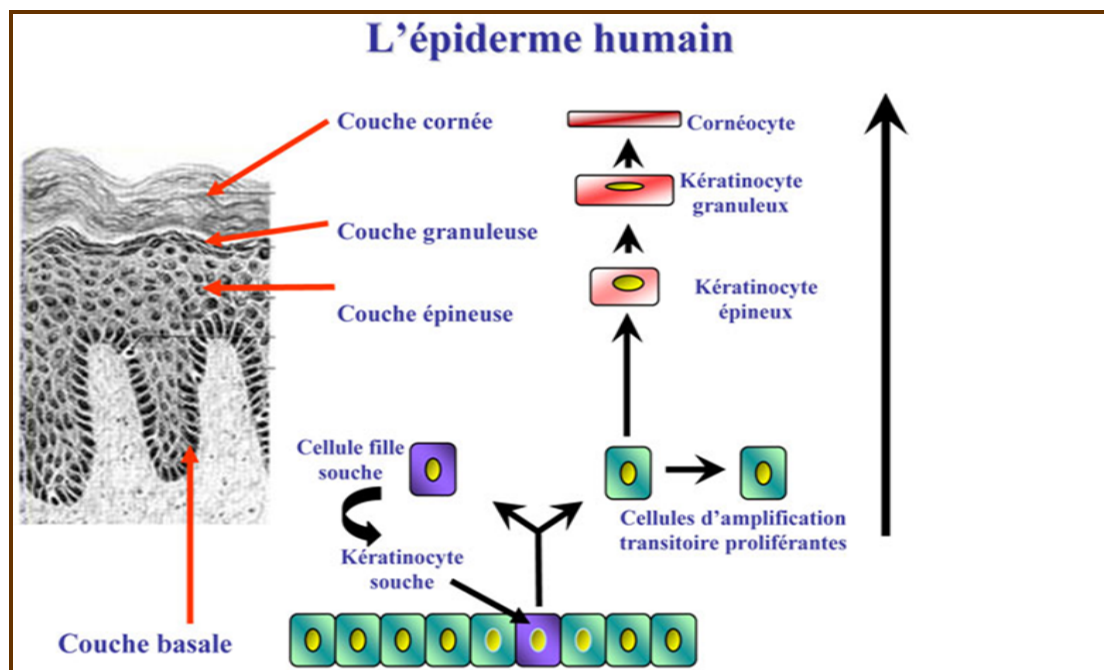


Figure 2. Evolution d'un kératinocytes au sein des quatre couches de l'épiderme [6].

Quatre populations cellulaires épidermiques sont définies :

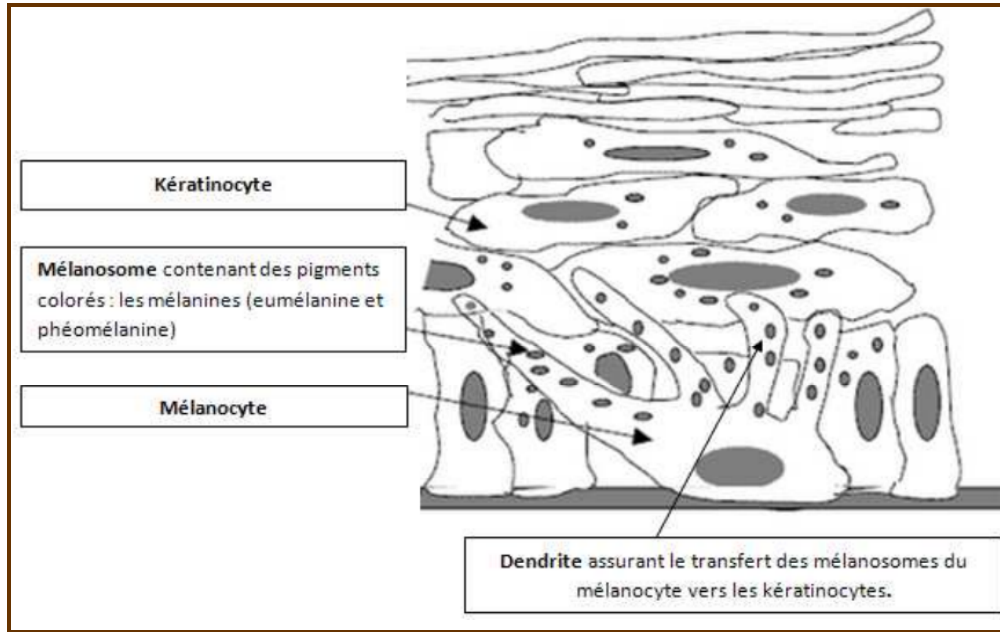
### **1.1. Les kératinocytes**

Les kératinocytes assurent la structuration de l'épiderme. Ils constituent la majorité de la population cellulaire épidermique (80% à 90%). Ils se différencient en permanence de la profondeur à la surface (Fig. 2) afin de produire de la kératine qui est une protéine fibreuse, insoluble dans l'eau et qui assure une très bonne protection de la peau [7] [8].

### **1.2. Les mélanocytes**

Les mélanocytes sont des cellules d'origine nerveuse qui ont colonisé secondairement l'épiderme. A terme, ils sont exclusivement situés dans la couche basale de l'épiderme. Leur fonction est d'assurer la synthèse des mélanines dans des organites spécialisées, les mélanosomes, et qui sont ensuite transférées aux kératinocytes. Chaque mélanocyte appartient à une unité de mélanisation épidermique qu'il constitue avec les trente-cinq à quarante kératinocytes voisins; il leur délivre la mélanine par le biais de ses dendrites [9]. (Fig. 3)

Les mélanines appartiennent à deux familles : les eumélanines, pigments brun-noir, et les phéomélanines, pigments jaune-rouge. La répartition entre les eumélanines et les phéomélanines est à l'origine du phototype cutané. Leur rôle photoprotecteur est fondamental, elles absorbent plus de 90% des ultraviolets ayant franchis la couche cornée [11].



**Figure 3. Structure d'un mélanocyte [10].**

### **1.3. Les cellules de Langerhans**

Elles sont issues de précurseurs hématopoïétiques et constituent 2 à 7% des cellules de l'épiderme. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes, elles ont par conséquent un rôle immunitaire [7], [12], [13].

### **1.4. Les cellules de Merkel**

Les cellules de Merkel sont des cellules neuro-épithéliales, dérivant des cellules souches de l'épiderme fœtal. Situées entre les kératinocytes basaux, au contact des terminaisons nerveuses, ce sont des mécanorécepteurs à adaptation lente, de type I, responsables de la sensation tactile fine. Elles détectent les déformations localisées, proches d'elles et libèrent des neuromédiateurs vers les fibres nerveuses voisines [14].

## **2. Le derme**

Le derme est un tissu de soutien de l'épiderme. Une des caractéristiques importantes du derme est qu'il contient le réseau vasculaire de la peau, contrairement à l'épiderme qui n'est pas vascularisé. Son épaisseur est d'environ 1 à 4 mm et varie selon les zones du corps. Nous retrouvons dans le derme la matrice extracellulaire (MEC). Elle est composée de substance fondamentale contenant des protéoglycanes, du collagène, de l'élastine et des glycoprotéines. Le derme constitue aussi le siège d'implantation des annexes cutanées comme les glandes sébacées, les glandes sudoripares et les follicules pileux [12], [15]. Il est constitué de deux couches; le stratum papillaire et le stratum réticulaire :

Le stratum papillaire est la partie superficielle du derme. Il est composé de tissu conjonctif aréolaire contenant des fibres élastiques. La surface du derme est fortement agrandie par les papilles dermiques qui renferment des boucles de capillaires, des corpuscules tactiles capsulés (corpuscules de Meissner : terminaisons nerveuses sensibles au contact), ou des terminaisons nerveuses libres qui déclenchent des sensations de froid, de chaleur, de douleur et de démangeaison.

Le stratum réticulaire, qui représente environ 80% du tissu dermique, est composé de tissu conjonctif dense, irrégulier contenant des fibres de collagènes et de quelques grosses fibres élastiques. Cette association confère à la peau sa résistance, son élasticité et son extensibilité. Les espaces entre les fibres renferment quelques adipocytes, des follicules pileux, des nerfs, des glandes sébacées et des glandes sudoripares [16].

### **3. L'hypoderme**

Il est constitué de tissus adipeux et renferme aussi un peu de tissu conjonctif aréolaire. Sa répartition et son épaisseur varient en fonction de l'âge, du sexe, des hormones et de l'état nutritionnel [17]. Il ne fait pas partie à proprement parler de la peau mais il lui permet d'assurer certaines de ses fonctions de protection. De plus, il relie la peau aux structures sous-jacentes, comme les muscles, et lui permet de s'étirer et de s'adapter aux mouvements de ses structures, ce qui a pour conséquence un certain amortissement des chocs. Il joue également un rôle important dans le contrôle des pertes de chaleur.

## **B. Les annexes de la peau**

### **1. Les glandes sudoripares (Fig. 4)**

Il en existe deux sortes. Les glandes sudoripares eccrines et les glandes sudoripares apocrines. Les premières débouchent à la surface cutanée par un pore et sont présentes sur toute la surface du corps. Elles sont indépendantes du poil contrairement aux glandes apocrines. Elles secrètent de façon permanente une faible quantité d'un liquide incolore, salé et aqueux, la sueur. Les glandes sudoripares eccrines ont toutes la même structure et s'étendent de l'hypoderme à l'épiderme. Les glandes sudoripares apocrines débouchent dans le follicule pileux, et se trouvent principalement au niveau du pubis et des aisselles. Elles secrètent de la sueur lors de températures élevées ou d'une affluence d'adrénaline. Cette sueur a une teinte légèrement jaunâtre et a une certaine odeur [3], [19], [20].

## **2. Les glandes sébacées (Fig. 4)**

Les glandes sébacées sécrètent une substance grasse, le sébum, qui forme un film imperméable à la surface de l'épiderme; elles sont logées auprès des follicules pileux, formant l'appareil pilo-sébacé. Elles sont présentes sur tout le corps sauf au niveau des plantes des pieds et des paumes des mains [20], [21], [22]. Le sébum est formé d'acides gras, de cholestérol et de triglycérides. Il a plusieurs fonctions, il est fongistatique et bactériostatique. Il protège la peau des agressions par des solutions acides et il est un bon moyen de protection, pour les peaux blanches, contre les rayonnements solaires sur le visage [12], [23].

## **3. Le follicule pileux (Fig. 4)**

Les poils sont présents sur la quasi-totalité du corps sauf les paumes, les plantes et les muqueuses buccales et génitales. Il existe plusieurs sortes de poils. Les poils terminaux, longs, épais et souvent colorés se trouvent au niveau des zones pileuses. Les poils duveteux, minces, courts et incolores se trouvent au niveau des zones glabres. Ils sont composés de deux ou trois couches de cellules kératinisées. Le poil appartient au follicule pilo-sébacé. Une partie du bulbe pileux, la papille dermique, assure la nutrition du poil grâce à sa vascularisation et à son innervation importantes. La seconde partie du bulbe pileux, la matrice pilaire, est une zone de division cellulaire active. Nous retrouvons des kératinocytes et des mélanocytes [12], [19], [20].

## 4. Les ongles

L'ongle est une annexe cutanée kératinisée présente sous forme de plaque dure, lisse, flexible et semi transparente. Il est constitué de kératines dures qui sont également retrouvées dans les cheveux. Nous retrouvons aussi de l'eau (environ 18 %), des lipides, des constituants minéraux comme le calcium et le fer. L'ongle est composé de différentes parties, la racine insérée dans la peau, la lunule représentant une tache blanche à la base de l'ongle, une zone rosée dont la couleur est due à sa riche vascularisation et le bord libre qui n'adhère pas au tissu sous-cutané. L'ongle joue un rôle de protection, de préhension et dans la sensibilité pulpaire tactile [3].

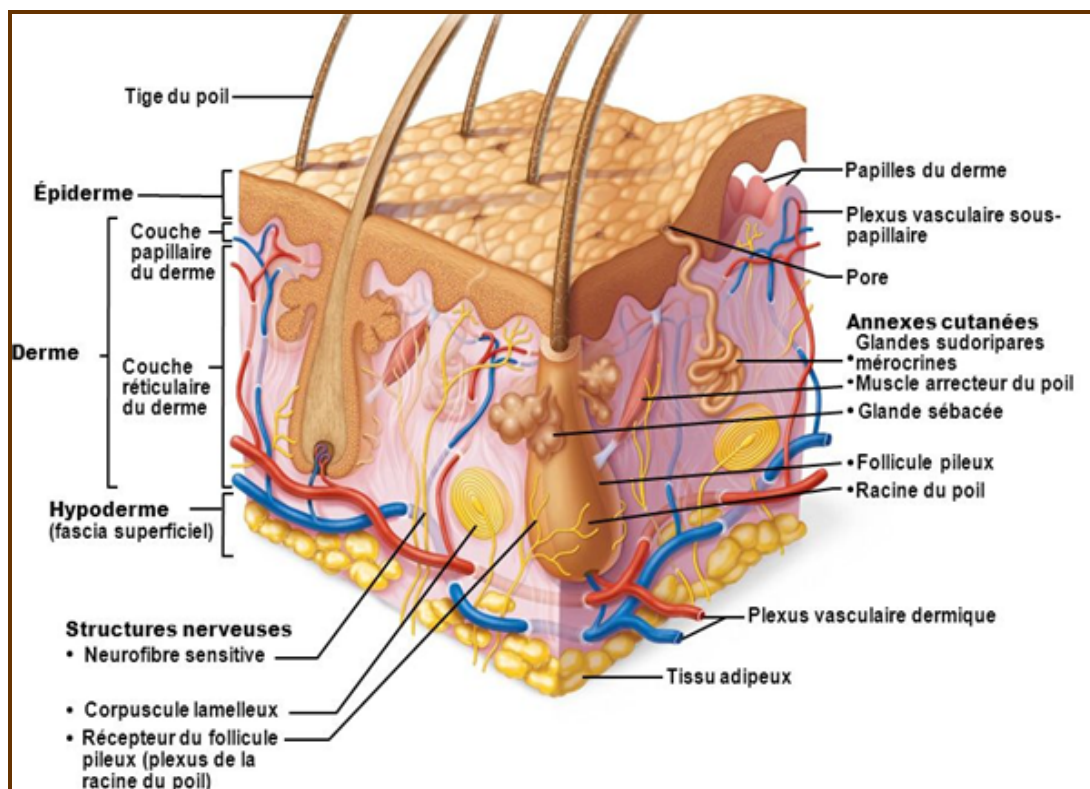


Figure 4. Vue tridimensionnelle de la peau montrant les annexes cutanées [18].

## **5. Les fonctions de la peau**

Les cinq fonctions essentielles de la peau sont :

**La protection :** la peau est une barrière physique qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures. Elle protège notre organisme des traumatismes mécaniques, des toxines chimiques, des ultraviolets et des agents infectieux tels que les bactéries et les champignons.

**La sensibilité :** la peau est l'organe le plus étendu de l'organisme et renferme de nombreux récepteurs pour le toucher, la pression, la douleur et la température.

**La thermorégulation :** le tissu sous-cutané assure une isolation contre les pertes de chaleur et la sécrétion de sueur aide à réguler la température corporelle, elle augmente avec la température et provoque un rafraîchissement grâce à son évaporation en surface.

**Les fonctions métaboliques :** la principale fonction métabolique de la peau est la synthèse de vitamine D3, et le tissu adipeux sous cutané constitue une réserve importante d'énergie sous forme de triglycérides.

**La communication et l'expression :** travers sa couleur, sa texture et son odorat, la peau transmet des messages sociaux et sexuels [24], [25].

## **6. Notion de phototype**

Le phototype est établi par le classement des sujets en fonction de la couleur de la peau, des cheveux, de leur capacité de bronzage et de leur susceptibilité aux coups de soleil. (Tab. 1)

| Type de peau | Cheveux  | Carnation | Susceptibilité aux coups de soleil | Capacité de bronzage               |
|--------------|----------|-----------|------------------------------------|------------------------------------|
| Type 0       | Blancs   | Albinos   | Brûle toujours                     | Ne bronze jamais                   |
| Type I       | Roux     | Laitéuse  | Brûle toujours                     | Ne bronze jamais                   |
| Type II      | Blonds   | Claire    | Brûle facilement                   | Bronze peu                         |
| Type III     | Châtains | Claire    | Brûle peu                          | Bronze progressivement             |
| Type IV      | Bruns    | Mate      | Brûle très peu                     | Bronze toujours bien               |
| Type V       | Bruns    | Brune     | Brûle rarement                     | Bronze intensément                 |
| Type VI      | Noirs    | Noire     | Ne brûle jamais                    | Bronze intensément et profondément |

**Tableau 1. Les différents phototypes.**

Plus le phototype est proche de zéro, moins l'adaptation aux rayonnements solaires est importante, et plus rapidement surviendra le coup de soleil. Donc plus la peau est claire, plus il est nécessaire de la protéger du soleil.

Dans les «Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs» [26], l'AFSSAPS simplifie cette classification en quatre catégories. (Tab. 2)

|                                             |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sujet extrêmement sensible au soleil</b> |    | <ul style="list-style-type: none"><li>- Sujet à peau « blanc-laiteux » avec de nombreuses taches de rousseur, des cheveux roux.</li><li>- Sujet prenant toujours des coups de soleil lors de l'exposition solaire et ne bronzant que très difficilement.</li><li>- Sujet ayant des antécédents de cancers cutanés ou de pathologies s'accompagnant d'une photosensibilité.</li></ul> |
| <b>Sujet sensible au soleil</b>             |   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Sujet à peau claire, avec souvent quelques taches de rousseur et/ou cheveux blond vénitien ou auburn.</li><li>- Sujet prenant souvent des coups de soleil lors de l'exposition solaire, mais pouvant obtenir un hâle.</li></ul>                                                                                                              |
| <b>Sujet à peau intermédiaire</b>           |  | Peau claire bronzant assez facilement, ne prenant des coups de soleil que lors des expositions intenses.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Sujet à peau assez résistante</b>        |  | Peau mate bronzant facilement sans prendre de coups de soleil.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Tableau 2. Sensibilité de la peau au soleil [27].**

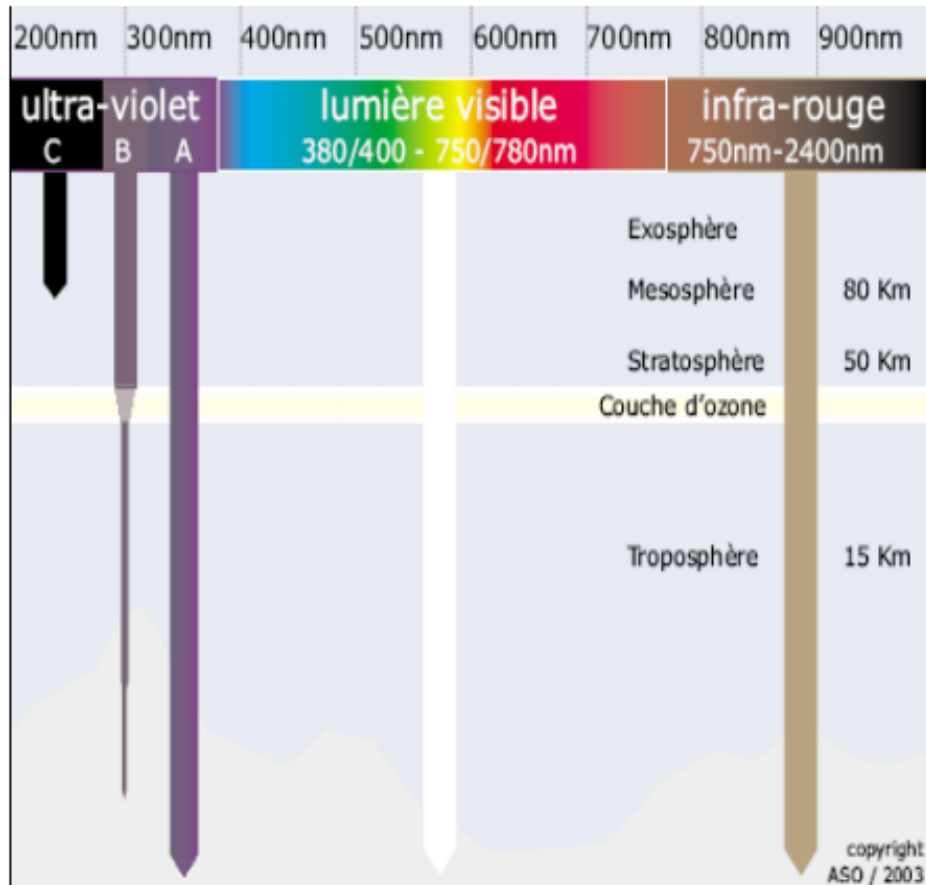
### *III. L'ensoleillement au sol*



## **A. Rayonnement solaire**

Les radiations électromagnétiques se présentent sous un double aspect ondulatoire et corpusculaire. Elles se propagent en effet dans le vide sous forme d'une onde caractérisée dans le temps en un point donné par une période, exprimée en hertz (Hz), et dans l'espace à un instant donné par une longueur d'onde, exprimée en nanomètres (nm), et elles se propagent en ligne droite sous forme de particules, appelées photons, caractérisées par leur énergie exprimée en joules (J) ou en électronvolts (eV). L'énergie est reliée à la fréquence par la constante de Planck, et ainsi plus la longueur d'onde d'un photon est courte, plus son énergie est grande (induit donc plus d'effets biologiques). Un rayonnement est monochromatique quand tous les photons qui le constituent ont la même longueur d'onde, dans le cas contraire, il est polychromatique [28], [29].

En raison de la filtration atmosphérique, le spectre solaire atteignant la surface terrestre ne comporte que les radiations de longueur d'onde comprises entre 290 et 3 000 nm : une partie UVB (290-320 nm, arrêtés par le verre de vitre), les UVA [320-400 nm, divisés en UVA courts (320-340 nm) et UVA longs (340-400 nm)], la lumière visible (400-780 nm, atténuée par les poussières et fumées) et une partie des infrarouges (IR) (780-3 000 nm, absorbés partiellement par la vapeur d'eau en suspension et les nuages de la basse atmosphère). La couche d'ozone arrête les radiations de longueur d'onde inférieure à 290 nm : UVB les plus courts, UVC, rayons X, gamma et cosmiques [30], [31], [32]. (Fig. 5)



**Figure 5. Spectre solaire au sol [32].**

## **B. Qualité du rayonnement**

Elle n'est pas une constante et varie selon l'altitude (la quantité d'UVB est de 20 % supérieure à 1 500 m, par rapport au bord de la mer), la latitude, la saison, l'heure de la journée, l'hygrométrie et la pollution atmosphérique. Sous nos latitudes, le spectre est particulièrement riche en UVB entre 11 h et 14 h (heure solaire) et l'ensoleillement maximal en juin. La quantité d'UVA reçue est très largement supérieure à la quantité d'UVB tant en termes de flux (2,5 à 6,5 W/cm<sup>2</sup> d'UVA contre 0,02 à 0,06 W/cm<sup>2</sup> d'UVB) qu'en termes de dose

puisque les UVA sont présents pratiquement du lever au coucher du soleil. Ainsi, peut-on admettre que lors d'une exposition solaire sur une plage, pendant une journée, on reçoit 100 fois plus d'UVA que d'UVB [29], [30].

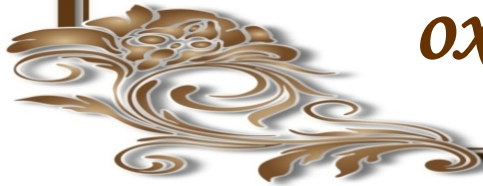
### **C. Ensoleillement**

L'ensoleillement effectivement reçu par l'individu n'est pas seulement le fait de ce rayonnement direct. S'y ajoutent:

- les radiations diffusées par le ciel, phénomènes de réflexion et dispersion dépendant de la longueur d'onde du photon et de la taille des particules en suspension dans l'atmosphère. En atmosphère nuageuse, les altocumulus laissent passer peu d'UV à l'inverse, les cirrus en laissent passer presque autant qu'un ciel clair.

- le rayonnement réfléchi par le sol : la réflexion qui atteint 82 % pour la neige ,17 % pour le sable, 5 % pour l'eau, 3 % pour l'herbe faisant, par exemple, concevoir la protection toute relative procurée par un parasol sur une plage sablonneuse. Au total, l'énergie solaire reçue à la surface de la terre se répartit pour 50 % dans l'IR, 40 % dans la lumière visible et 10 % dans l'UV. L'UV est cependant la partie du spectre la plus active biologiquement [30], [31].

*IV. Radicaux  
libres et stress  
oxydant*



## **A. Définition**

Dans les molécules qui constituent la matière vivante, les atomes sont liés les uns aux autres par covalence. Cette covalence consiste à la mise en commun d'électrons à spins antiparallèles qui s'apparient en un mariage particulièrement stable (le spin électronique est un vecteur qui représente le champ magnétique induit par la rotation sur lui-même de l'électron). L'appariement électronique se fait entre électrons de spins opposés qui annulent réciproquement leur champ magnétique.

Lors d'un apport d'énergie important (chimique, lumineuse ou thermique) le couple électronique apparié peut être rompu, et le champ magnétique de chaque électron "libéré" peut se manifester. Les molécules ou les atomes porteur de tels électrons "célibataires", présentant des remarquables propriétés paramagnétiques, sont très instables car ils sont impatients à réappairier leurs électrons célibataires. Ces molécules ou atomes à électron libre sont désignés par «RADICAUX LIBRES» [33].

Ainsi on appelle un radical libre, tout atome ou groupe d'atomes possédant un électron non apparié "célibataire" sur son orbitale externe. Ce radical porte une charge électrique négative.

## **B. Réaction en chaîne radicalaire**

Un radical libre est une espèce chimique très réactive qui cherche dans son environnement un électron pour s'apparier (c'est-à-dire créer une liaison chimique); ainsi l'électron enlever fait de l'atome ou de la molécule dont il a été enlevé un nouveau radical libre, c'est la réaction en chaîne radicalaire décrite par PRYOR [34].

## **C. L'oxygène et ses dérivés**

### **1. L'oxygène moléculaire O<sub>2</sub>**

A l'état fondamental, l'oxygène moléculaire (constitué de deux atomes d'oxygène) est un biradical puisqu'il comporte deux électrons célibataires à spins parallèles placés dans des orbitales externes distinctes. Une telle configuration lui confère une très grande stabilité et une faible réactivité lui permettant d'interagir seulement avec les molécules ayant comme lui deux électrons célibataires à spins parallèles [35].

### **2. Les principales formes réactives de l'oxygène**

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires appelé radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction des radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron, comme l'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) et le radical hydroxyle (OH<sup>•</sup>), ou dérivent de l'azote comme le monoxyde d'azote (NO<sup>•</sup>). D'autres espèces dérivées de l'oxygène comme l'oxygène singulet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et le nitroperoxyde (ONOOH) ne sont pas des radicaux libres, mais peuvent être des précurseurs de radicaux [36], [37]. (Fig. 6)

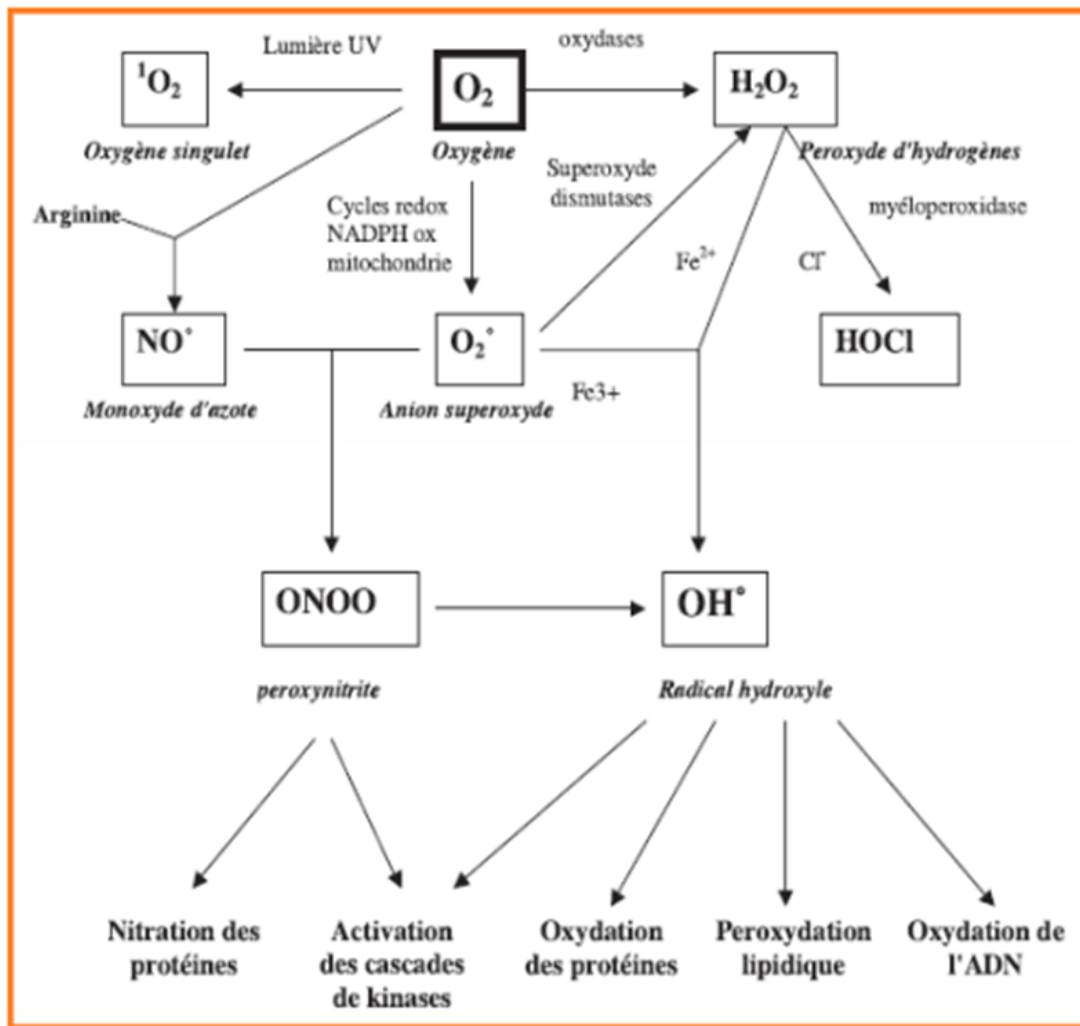


Figure 6. Les différents radicaux libres impliqués en biologie [37].

## 2.1. L'oxygène singulet ( $^1\text{O}_2$ )

Certaines réactions chimiques ou photochimiques (en particulier avec les UVA) conduisent à l'excitation de la molécule de dioxygène. Cet état est appelé oxygène singulet, il est constitué d'un seul atome d'oxygène et se caractérise par la présence d'électrons périphériques à spin antiparallèle. C'est une forme d'oxygène très instable et extrêmement réactif. Elle se désactive au

contact des molécules de son environnement, notamment l'eau en libérant de l'énergie. Sa durée de vie est très limitée [35].

## **2.2. L'anion superoxyde ( $O_2^-$ )**

L'anion superoxyde est le résultat de la réduction monovalente de l'oxygène moléculaire c'est-à-dire l'addition d'un électron à l'oxygène moléculaire :  $O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$

En milieu aqueux, l'anion superoxyde est peu réactif, ainsi il se déplace assez loin de son lieu de production et se dismute spontanément pour donner du peroxyde d'hydrogène et de l'oxygène. Sa charge électrique le rend incapable de diffuser à travers les membranes biologiques. En dépit d'une réactivité assez faible, il présente des dangers pour les structures biologiques dans la mesure où il peut réduire des métaux comme le fer ou le cuivre qui deviennent réactifs [35].

## **2.3. Le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ )**

Le peroxyde d'hydrogène est aussi appelé dioxyde de dihydrogène ou "eau oxygénée".

Il résulte de la réduction à deux électrons de l'oxygène. Il peut être généré par:

- Dismutation de l'anion superoxyde :  $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
- Réduction univalente de l'anion superoxyde :  $O_2^- + e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$
- Réduction bi-électronique de l'oxygène :  $O_2 + 2e^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$

L'absence de charges électriques à sa surface le rend très lipophile et peu réactif en milieux aqueux. C'est un radical libre potentiellement toxique car sa faible réactivité, associée à sa capacité de traverser les membranes biologiques, font qu'il puisse se retrouver à une grande distance de son lieu de synthèse. En présence d'ions métalliques, tels que les ions ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) ou cuivre ( $\text{Cu}^+$ ), il peut aussi se décomposer en radicaux hydroxyle, l'oxydant le plus puissant produit par les organismes vivants [35].

#### **2.4. Le radical hydroxyle ( $\text{OH}^\bullet$ )**

Il est généré dans la cellule soit par :

- clivage réducteur du peroxyde d'hydrogène:  $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}^+ + \text{e}^- \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{OH}^\bullet$ ,
- coupure homolytique du peroxyde d'hydrogène, sous l'influence de rayons ionisants par exemple:  $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^\bullet$ ,
- décomposition du peroxyde d'hydrogène, catalysée par des métaux, en particulier le fer ou le cuivre (réaction de Fenton):  
$$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} (\text{Cu}^+) \rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^- + \text{Fe}^{3+} (\text{Cu}^{2+}),$$
- ou interaction du peroxyde d'hydrogène avec l'ion superoxyde (réaction d'Haber-Weiss):  $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2^- \rightarrow \text{OH}^\bullet + \text{OH}^- + \text{O}_2$

Il est extrêmement réactif avec tous les substrats de son entourage et représente donc une source potentielle de lésions moléculaires, cellulaires et tissulaires importantes. Il intervient directement dans la dégradation des acides nucléiques, la peroxydation des lipides détériorant les membranes lipidiques des cellules et l'oxydation des protéines [35].

## **D. Production des radicaux libres dans l'organisme**

Dans l'organisme, on distingue deux groupes d'ERO selon leur origine enzymatique ou non. Il existe de nombreuses sources d'ERO dont l'importance varie selon les tissus. [38], [39].

### **1. La mitochondrie**

La chaîne respiratoire mitochondriale, joue un rôle capital dans la cellule en couplant l'oxydation de coenzymes transporteurs d'hydrogène ou d'électrons avec la phosphorylation de l'ADP (Adénosine DiPhosphate) en ATP (Adénosine TriPhosphate). Les conséquences de cette activité mitochondriale sont doubles et paradoxales. D'une part, la mitochondrie fournit à la cellule une source d'énergie importante puisque 36 molécules d'ATP à haut potentiel énergétique sont générées lors de la réduction de l'oxygène. Par contre, dans les conditions physiologiques, environ 0,4 à 4 % d'électrons s'échappent, réagissent directement avec l'oxygène dissous dans le cytoplasme et donnent naissance à des formes réactives de l'oxygène [40].

La mitochondrie est la source de production majeure d' $O_2^-$  dans les conditions physiologiques. La formation de ce radical peut s'amplifier lorsque la respiration devient plus intense (effort physique, hyperoxie) ou lorsque interviennent des désordres mitochondriaux génétiques, inflammatoires (effet du TNF- $\alpha$ ) ou nutritionnels (carence en ubiquinone) [41].

### **2. L'inflammation**

L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement par le complexe enzymatique NADPH oxydase

des cellules phagocytaires activées. Ce mécanisme, lorsqu'il est contrôlé, est capital dans la lutte anti-infectieuse car il permet la phagocytose des bactéries et des corps étrangers. De plus les cellules inflammatoires et immunes peuvent produire des cytokines comme le TNF- $\alpha$  qui est capable de faire produire des radicaux libres par les mitochondries des cellules cible [41].

### **3. Autres systèmes enzymatiques**

Plusieurs autres systèmes enzymatiques produisent des radicaux libres au cours de réactions biochimiques (xanthine oxydase, hème oxygénase, cytochrome P450...). Une autre espèce radicalaire le monoxyde d'azote ( $\text{NO}^\bullet$ ) est elle aussi produite par des systèmes enzymatiques que sont les différentes NO Synthases, à des fins de médiation cellulaires. Rappelons que la production concomitante dans un même site de  $\text{NO}^\bullet$  et de superoxyde s'avère très dommageable en donnant naissance au radical peroxynitrite [41].

### **4. Les mécanismes de cycles rédox**

Une autre source importante de radicaux est les mécanismes de cycles redox que produit dans l'organisme l'oxydation de molécules comme les quinones. Ces différentes molécules endogènes ou exogènes (ascorbate, glutathion réduit, adrénaline, flavines) réagissent spontanément avec l' $\text{O}_2$  et sont ainsi oxydées conduisant à la formation de l'anion superoxyde. Ce mécanisme est souvent mis en cause pour expliquer la toxicité de l'alcool, des résidus de la fumée de cigarette, ou de certains médicaments (chloroquine, adriamycine, acetaminophène), mais il existe aussi pour des composés endogènes comme le lévulinate et surtout les catécholamines. Les  $\text{O}_2^-$  sont

également produits lors de la formation de méthémoglobine à partir d'oxyhémoglobine [41].

## **5. Les métaux lourds**

Les métaux toxiques (chrome, vanadium, cuivre) mais aussi le fer libres (existant lors de surcharges générales ou localisées) génèrent en présence de peroxyde d'hydrogène des radicaux hydroxyles par la réaction de Fenton. Les particules inhalées telles que l'amiante et ou la silice sont aussi des sources de radicaux libres par la phagocytose exacerbée qu'elles déclenchent et aussi car elles sont recouvertes de sels de fer en surface [41].

## **6. Les rayonnements**

Les rayonnements sont capables de générer des radicaux libres, soit en scindant la molécule d'eau lorsqu'il s'agit des rayons ionisants X ou  $\gamma$ , soit en activant des molécules photosensibilisantes lorsqu'il s'agit des rayons ultraviolets qui vont par ce mécanisme produire des anions superoxydes et de l'oxygène singulet [37].

## **E. Contrôle des radicaux libres par la cellule**

Notre organisme est équipé de tout un système complexe de défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques, localisé dans les compartiments intra- et extracellulaire (tab. 3). Un antioxydant est une substance qui inhibe ou retarde significativement l'oxydation d'un substrat, alors qu'elle présente une concentration très faible dans le milieu où elle intervient [42], [43].

| Les systèmes enzymatiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Les systèmes non enzymatiques                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Elimination de l'anion superoxyde<br>Les superoxydes dismutases                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Elimination de l'anion superoxyde<br>Les vitamines C et E<br>Les flavonoïdes<br>Les caroténoïdes<br>L'ubiquinone (coenzyme Q <sub>10</sub> ) |
| Elimination du peroxyde d'hydrogène<br>Les peroxydases hémiques<br>Catalase<br>Les peroxydases non hémiques<br>Glutathion peroxydases & glutathion réductase<br>Peroxyrédoxines et thiorédoxine réductase<br>Régulation intracellulaire de la concentration en fer libre<br>Internalisation via les récepteurs à transferrine<br>Stockage par la ferritine | Elimination du peroxyde d'hydrogène<br>Les vitamines C et E<br>Le glutathion (GSH)<br>La thiorédoxine                                        |

**Tableau 3. Les systèmes antioxydants chez l'homme [44].**

Les cellules utilisent de nombreuses stratégies antioxydantes et consomment beaucoup d'énergie pour contrôler leur niveau d'ERO. Certains composés antioxydants comme les vitamines E (tocophérol), C (ascorbate), Q (ubiquinone), ou les caroténoïdes apportés par les aliments, agissent en piégeant les radicaux et en captant l'électron célibataire, les transformant en molécules ou ions stables [45]. La vitamine piègeuse va devenir un radical, puis sera soit détruite, soit régénérée par un autre système. Ainsi, la vitamine E

est régénérée par la vitamine C qui est elle-même régénérée par des enzymes, les ascorbates réductases [46]. Ce type d'antioxydant est appelé piègeur ou éboueur («scavenger» pour les Anglo-saxons). De très nombreux composés alimentaires peuvent aussi avoir ce comportement : polyphénols, alcaloïdes, phytates [47]. Il existe de plus des composés endogènes synthétisés par les cellules et jouant le même rôle; le plus important est le glutathion réduit qui protège non seulement contre les radicaux oxygénés, mais aussi contre les peroxydes ou le  $\text{NO}^\bullet$ . D'autres composés endogènes jouent un rôle sans doute important mais encore mal évalué : les thioredoxines, les glutaredoxines, les métallothionéines, l'acide lipoïque ou les polyamines.

L'autre stratégie utilisée est de nature enzymatique, visant à détruire les superoxydes et peroxydes. Ainsi, les superoxydes dismutases (SOD) sont capables d'éliminer l'anion superoxyde par une réaction de dismutation, formant avec deux superoxydes une molécule d'oxygène et une molécule de peroxyde d'hydrogène. Les SOD existent sous plusieurs isoformes dont la structure d'ensemble est très bien conservée lors de l'évolution, formant un puits hydrophobe au centre de la protéine dans lequel se glisse l'anion superoxyde [48]. Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au cœur de l'enzyme dont la nature permettra de distinguer les SOD à manganèse (MnSOD) protégeant la mitochondrie, des SOD à cuivre-zinc protégeant le cytosol (cCu-ZnSOD), la face externe de la membrane des cellules endothéliales (ecCu-ZnSOD) ou le plasma sanguin (pCu-ZnSOD). Les principales enzymes capables de détruire le peroxyde d'hydrogène sont les catalases à cofacteur fer, présentes dans les hématies et les peroxysomes hépatiques, et les glutathions peroxydases (GPX) à cofacteur sélénium [49].

Des GPX à sélénium existent dans le cytosol (cGPX) dans le plasma (pGPX), au niveau de la membrane cellulaire (hpGPX), et une isoenzyme est spécifique des cellules digestives (giGPX). Ces enzymes sont sans doute le principal système de protection car elles détruisent non seulement  $H_2O_2$ , mais aussi les peroxydes organiques toxiques formés par oxydation des acides gras ou du cholestérol. L'activité de ces enzymes est très dépendante de l'apport nutritionnel en sélénium.

Le rôle des SOD et des peroxydases est complémentaire car une bonne protection ne peut être obtenue par les SOD seules (Fig. 7). Il existe de nombreuses autres enzymes antioxydantes comme les peroxyredoxines, l'hème oxygénase, la glutathion transférase, les thioredoxines réductases ou les thioredoxines peroxydases. La plupart des enzymes décrites ci-dessus, de même que les enzymes de réparation des dommages oxydants, vont utiliser un donneur d'équivalent réducteur, le NADPH, qui constitue avec le glutathion les plaques tournantes de la défense antioxydante. La production d'énergie ne semble pas ici en elle-même capitale (la diminution de l'ATP facilitant même la formation du NADPH) [37].

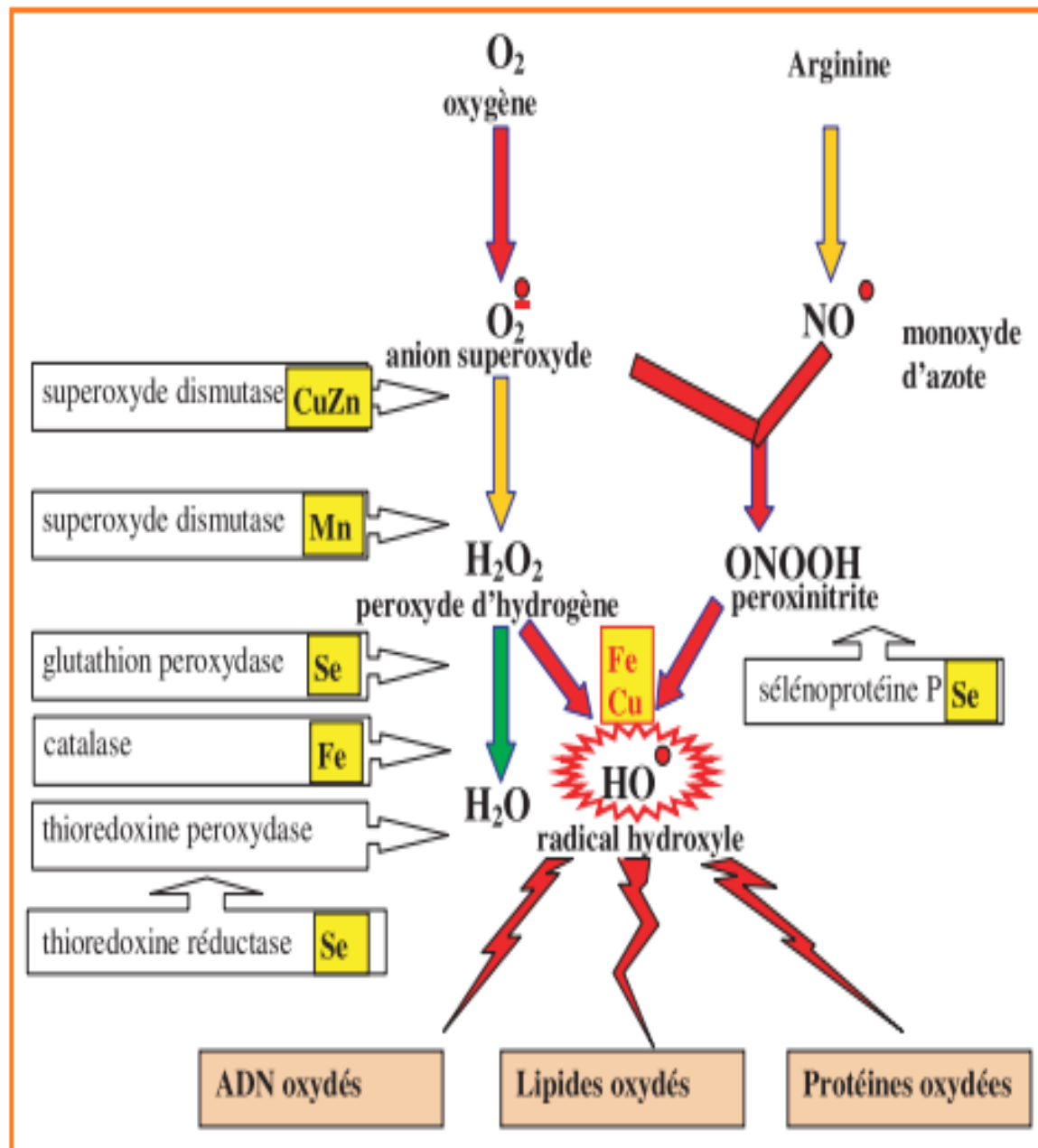


Figure 7. Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques [37].

## **F. Stress oxydant et conséquences biochimiques**

On appelle «STRESS OXYDANT», la situation où on observe un excès de molécules instables; suite à un déficit en antioxydants ou une surproduction de radicaux libres.

Dans les conditions physiologiques normales, il y a un équilibre entre les radicaux libres et les défenses antioxydantes de la cellule. La rupture de cet équilibre aboutit, au niveau de la peau, à des altérations progressivement irréversibles qui favorisent le développement d'un certain nombre de manifestations cutanées comme les photosensibilisations, les cancers cutanés, le vieillissement cutané [51], les troubles de la pigmentation [52], et la sécheresse cutanée.

Dans le derme conjonctif, les ERO agissent sur la substance fondamentale, l'élastine, le collagène et les fibroblastes [50]. Dans les couches épidermiques, il existe de nombreuses cibles potentielles (ADN, lipides, protéines et glucides) dont la dégradation due au stress oxydant conduit à l'altération de l'élasticité du tissu cutané, à l'inflammation et au vieillissement précoce [53], [54].

### **1. Les dommages de l'ADN**

L'ADN est une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux oxygénés. Les attaques radicalaires de l'ADN peuvent être classées en cinq catégories selon le type de dommages causés [55], [56]. (Fig. 8)

✓ Les modifications des bases azotées en particulier la guanine. Cela entraîne un nonappariement des bases, ou un mauvais appariement, ou encore un blocage de la réplication de l'ADN [57].

✓ La formation de sites abasiques due à la rupture de la liaison N-glycosidique entre le désoxyribose et la base azotée [58].

✓ Les coupures des brins résultant essentiellement d'une déshydrogénation du désoxyribose.

✓ La formation d'adduits due aux aldéhydes issus de la peroxydation lipidique en particulier le 4-hydroxy-2-nonéanal et la malondialdéhyde [59].

✓ Les pontages ADN-protéines: les radicaux libres peuvent agir indirectement en attaquant les protéines qui sont en contact de l'ADN: histones, enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription, etc. Les protéines oxydées réagissent alors avec l'ADN formant des pontages ADN-protéines [60].

Les conséquences des radicaux libres sur l'ADN peuvent participer à une mutagénèse, à un arrêt des divisions cellulaires par blocage des mécanismes de réplication, à un arrêt de la synthèse protéique par blocage des mécanismes de transcription/traduction, et enfin à une mort cellulaire [55], [61], [62].

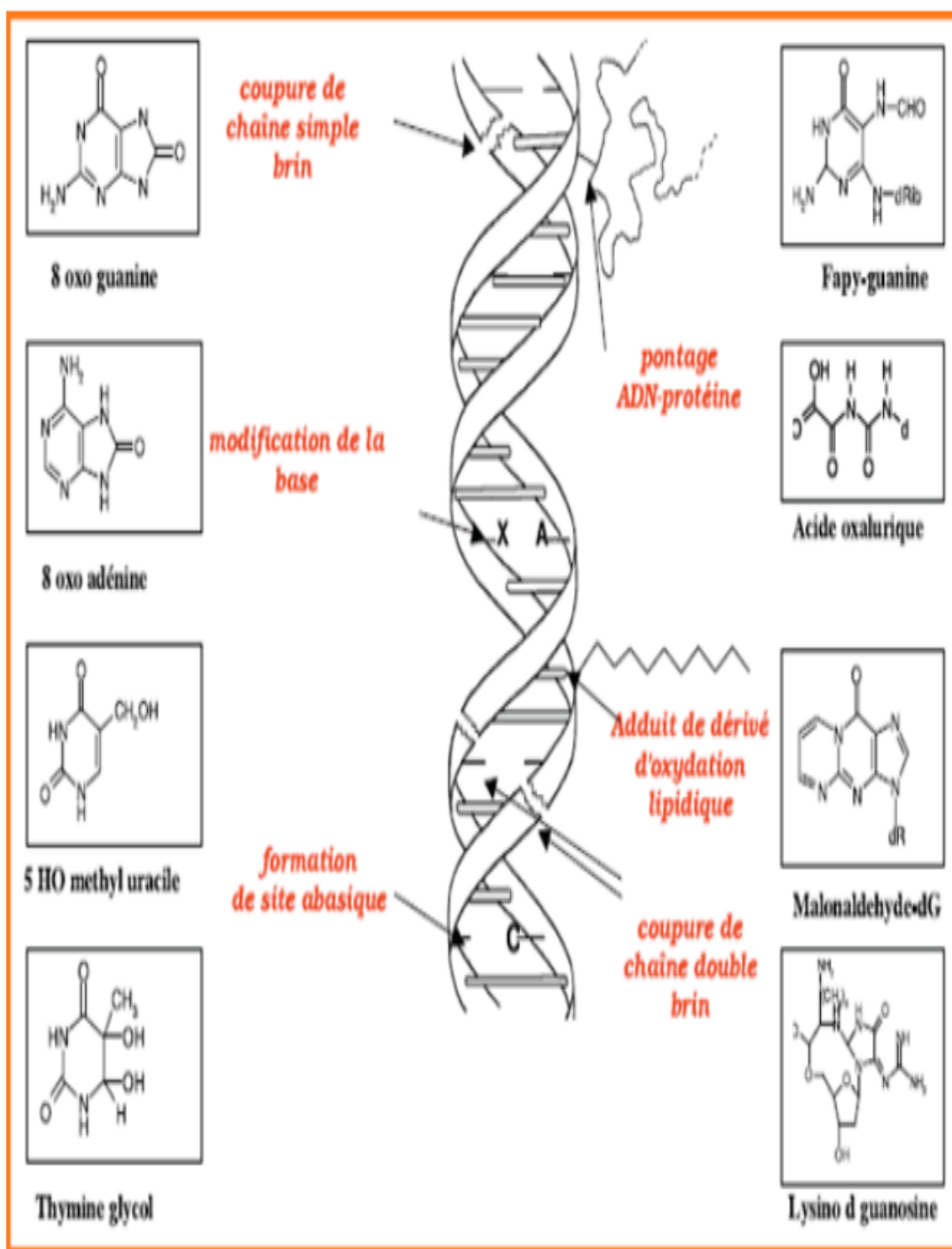


Figure 8. Les dommages oxydatifs de l'ADN par les ERO [37].

## **2. Les dommages des lipides**

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque radicalaire de radical hydroxyle [59], [63]. Ce radical est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons pour former un radical diène conjugué. Cette réaction est appelée peroxydation lipidique [37], [64].

Les peroxydes peuvent alors suivre plusieurs voies. Ils peuvent être réduits et neutralisés par une enzyme antioxydant, la GPX ou continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes acides et en alcanes comme l'éthane, l'éthylène ou le pentane. Le radical peroxyde peut libérer différents aldéhydes comme le 4 hydroxy-2-nonénal (4-HNE) ou le malonalaldéhyde (MDA). Ces deux derniers produits réagissent avec les protéines et l'ADN. Une fois fixé à la molécule d'ADN, Le MDA semble être le produit le plus mutagène, alors que le 4-HNE est le plus toxique pour la cellule; La transmission en chaîne de la réaction de peroxydation lipidique est stoppée par la vitamine E présente dans les membranes biologiques [37], [59]. (Fig. 9)

L'attaque des phospholipides membranaires modifie la fluidité des membranes et entraîne une perturbation des communications intercellulaires avec un dysfonctionnement de certains récepteurs et des voies de transduction du signal [37].

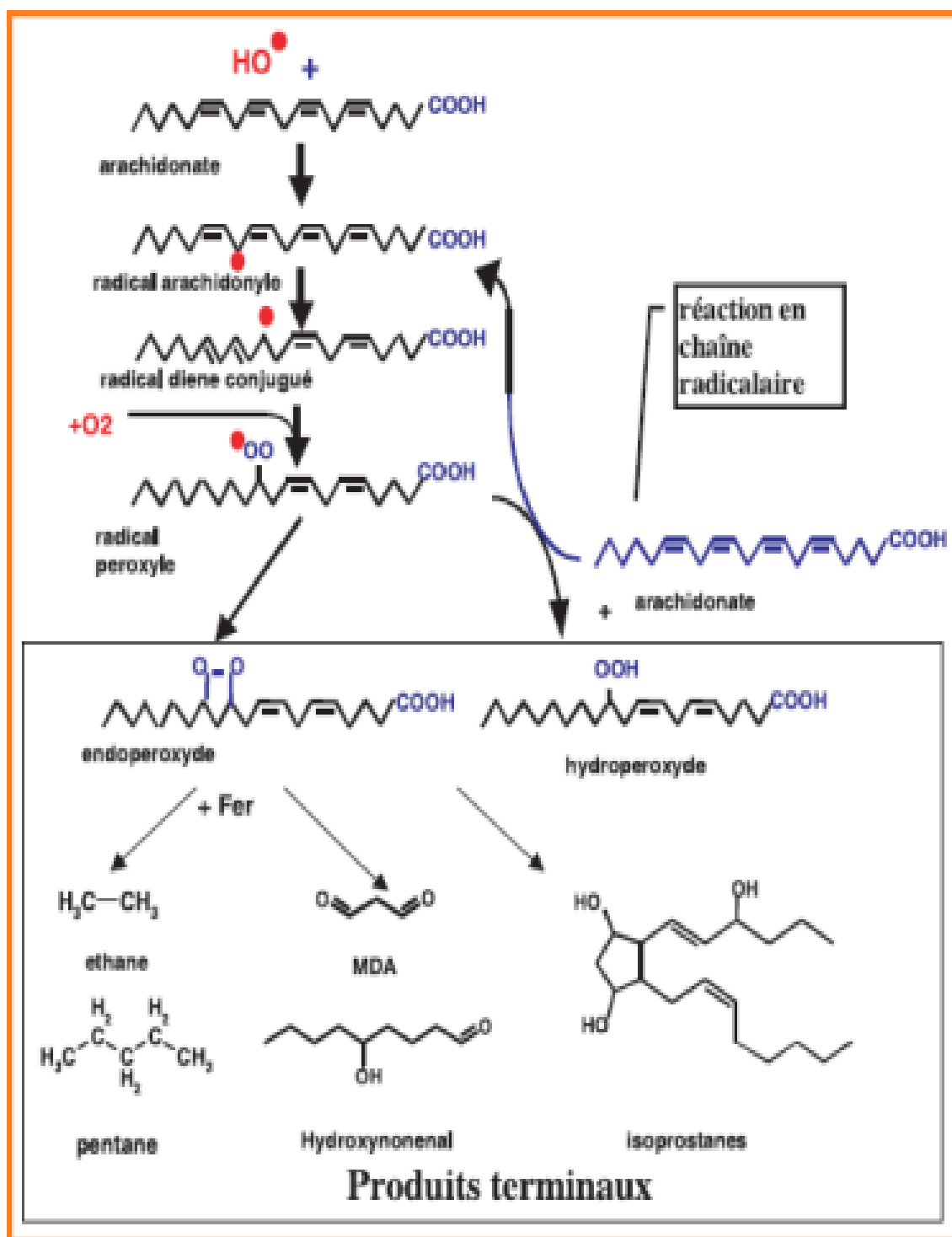


Figure 9: Mécanismes en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés [37].

### **3. Les dommages des protéines**

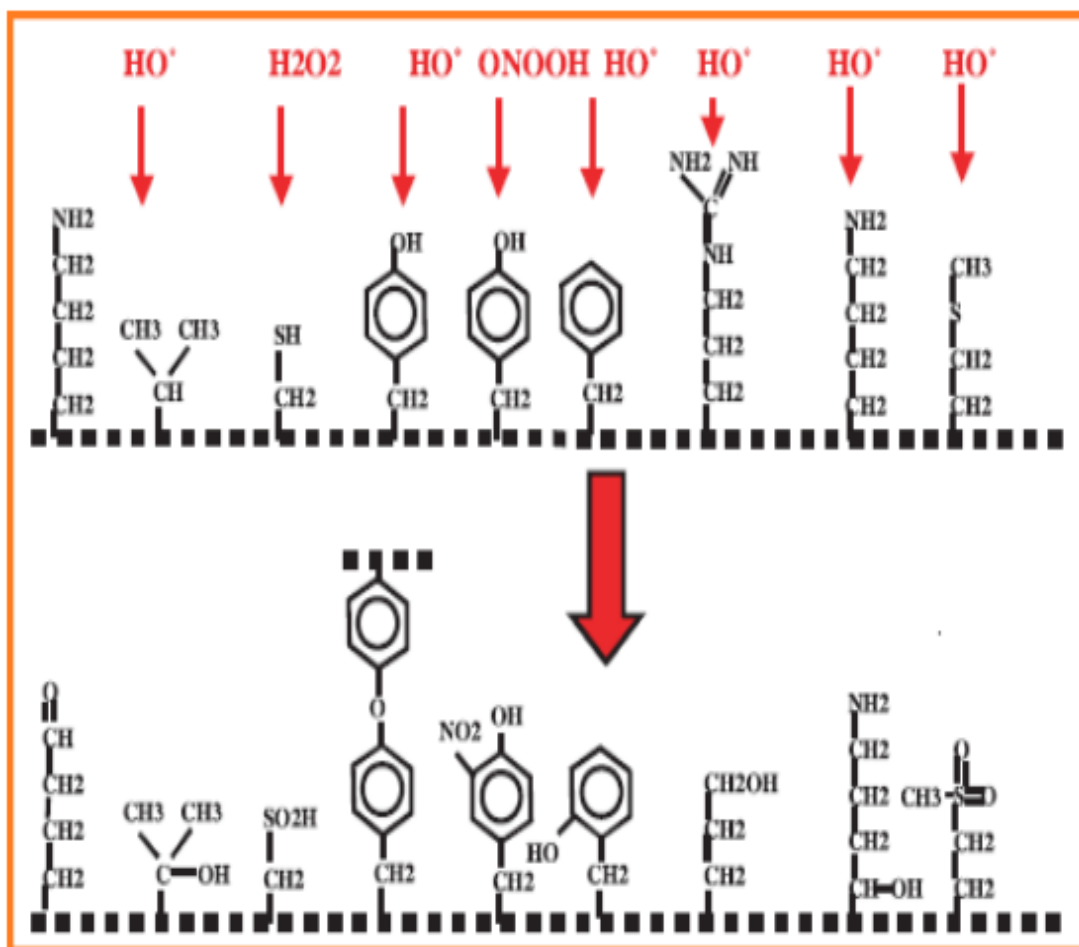
L'oxydation des protéines par l'action des ERO, et en particulier par l'action de  $\text{OH}^\bullet$  peut avoir lieu par deux mécanismes différents : celui qui casse les liaisons peptidiques et modifie la chaîne peptidique et celui qui modifie les peptides par addition de produits issus de la peroxydation lipidique (exemple: 4- HNE) [65]. (Fig 10)

Les dommages protéiques catalysés par les métaux regroupent la scission oxydative, la perte de résidus histidine, les ponts bi-tyrosine, l'introduction de groupements carbonyles, la formation de groupements alkyles ( $\text{R}^\bullet$ ), alkoxyles ( $\text{RO}^\bullet$ ) et alkylperoxyes ( $\text{ROO}^\bullet$ ) et la formation de radicaux [66], [67].

L'ONOO est capable de réagir avec les groupements sulfhydryles présents dans les protéines au niveau des résidus tyrosine et tryptophane [68] et, peut également oxyder les résidus méthionine en méthionine sulfoxyde dont la concentration tissulaire augmente avec l'âge, en particulier au niveau du collagène [69]. La nitration des résidus tyrosine est un processus irréversible qui empêche la phosphorylation de ces résidus dans les protéines régulatrices [70].

Ces altérations protéiques portent à la fois sur les protéines de structure et les protéines fonctionnelles comme les enzymes ou les hormones [71]. Cependant, Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont celles qui contiennent un groupement sulfhydryle (SH), motif que l'on retrouve dans de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport [37]. Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases et notamment du protéasome

[37]. Elles deviennent aussi très hydrophobes, soit par suppression de groupements amines ionisables, soit par extériorisation des zones hydrophobes. Elles vont alors former des amas anormaux associés aux lipides difficilement dégradables, sous le terme de lipofuschines (pigment brun fluorescent) qui s'accumulent au cours du vieillissement cellulaire au niveau des cellules fibroblastiques [37], [72].



**Figure 10.** Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire [37].

#### 4. L'oxydation des sucres (glycoxydation)

La glycoxydation est une réaction non enzymatique dépendante de la concentration en sucre, de l'importance du stress oxydatif et du temps [73].

Les sucres sont attaqués par les ERO, avec abstraction d'hydrogène au niveau d'une des liaisons CH-OH. Le radical alkyles ( $\dot{\text{C}}\text{-OH}$ ) ainsi formé se combine immédiatement avec de l'oxygène pour former un carbonyle ( $\text{C=O}$ ) et expulser un radical hydroperoxyde ( $\dot{\text{OOH}}$ ). L'opération se prolonge jusqu'à former un composé dicarbonylé (contenant deux  $\text{C=O}$ ) [74], [75], dont les plus connus sont les glyoxal et les glycolaldéhydes, qui pourront se lier à des protéines par réaction de Maillard et altérer les propriétés chimiques de celles-ci par formation de « produits finaux de glycosylation » (PFG) [76]. (Fig. 11)

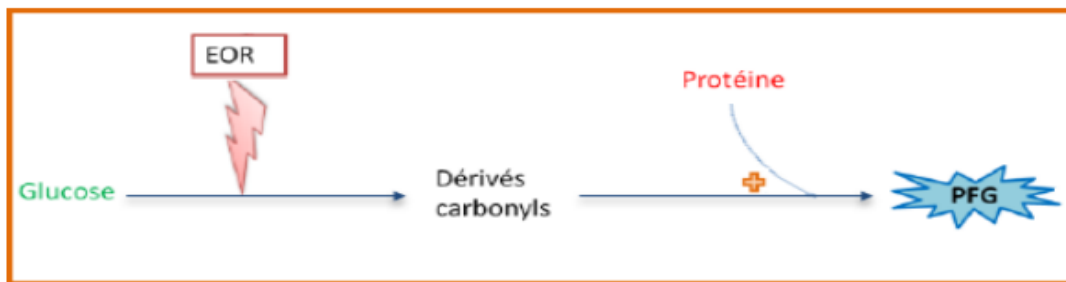


Figure 11. Oxydation du glucose [77].

#### 5. Les effets des ERO sur la mitochondrie

Les mitochondries sont les organites de la cellule qui produisent de l'énergie sous forme d'ATP tout en consommant de l'oxygène. Chaque cellule dispose de 100 à 1000 mitochondries et chacune d'elle comporte 1 à 10 copies

d'ADN mitochondrial (ADN mt). Cet ADN est circulaire et à double brin, il est composé de 16559 paires de bases [78].

Si la mitochondrie est considérée comme l'une des principales sources des ERO intracellulaire, elle est surtout la principale cible. Les ERO peuvent avoir une action directe sur l'activité mitochondriale. Ainsi, l' $O_2^-$  peut réagir avec l'oxyde d'azote ( $NO^*$ ), et produire le peroxynitrite ( $ONOO^{\bullet-}$ ) qui peut inhiber la chaîne respiratoire [79] et endommager différents composants mitochondriaux (complexe de la chaîne respiratoire, membrane, ADN). En effet, l'ADNmt est à proximité directe de la source de production, du fait qu'il est fixé à la membrane interne. L'ADNmt est fragile car il est dépourvu d'histones et ne semble pas avoir de systèmes de réparation aussi efficaces que celui de l'ADNn [80], [81], la fréquence des mutations de l'ADNmt est cinquante fois plus élevée que pour l'ADNn [78]. Les sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM) sont codées en partie par l'ADNn et par l'ADNmt. Ainsi 13 sous-unités protéiques qui constituent la CRM sont codées par l'ADNmt (7 sous-unités du complexe I, une du complexe III, 3 du complexe IV, et 2 pour l'ATPsynthase). Une altération de l'ADNmt pourrait donc altérer le fonctionnement de la chaîne respiratoire [82], affecter la capacité de l'organite à générer de l'énergie pour la cellule [78], [83] et déclencher un cercle vicieux augmentant la production de ERO et les dégâts oxydatifs mitochondriaux. De même, une oxydation accrue des phospholipides membranaires mitochondriaux pourrait modifier le fonctionnement mitochondrial [82].

Une corrélation a par ailleurs été montrée entre les fonctions décroissantes des mitochondries et l'induction de la MMP-1 [78], [83].

## **6. L'activation des voies de signalisation membranaires et nucléaires**

### **✓ Activation des récepteurs membranaires des cellules de la peau**

Dans un premier temps, les récepteurs aux facteurs de croissance, tels que le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF), le récepteur du facteur de croissance fibroblastique (FGF) ou le récepteur à l'insuline sont activés par les ERO et ce de façon dose dépendante. Les récepteurs aux molécules pro-inflammatoires appelées cytokines tels que le récepteur au facteur alpha de nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ) et le récepteur à l'interleukine-1 sont également activés tout comme le récepteur à la protéine tyrosine kinase (PTK) [84], [85].

L'activation du récepteur à l'EGF se fait par phosphorylation d'une tyrosine présente sur ces récepteurs et ce du fait de l'inhibition par les ERO de la protéine tyrosine phosphatase (PTP) [84]. L'inhibition de cette phosphatase est due à l'oxydation par les ERO des résidus de cystéines, essentiels à l'activité catalytique de l'enzyme. L'activité des kinases est alors trois fois plus importante que celle des phosphatases. Le rôle de la PTP est donc de garder les récepteurs membranaires inactifs c'est-à-dire hypo-phosphorylés [86].

Les ERO peuvent également inhiber des récepteurs membranaires, c'est le cas du récepteur aux facteurs de croissance transformant beta de type II (TGF- $\beta$  de type II) qui joue un rôle dans la régulation de la MEC du derme via la phosphorylation et la translocation dans le noyau de SMAD2: son inhibition réduit la synthèse de collagène de type I [77].

✓ **Activation du facteur de transcription AP-1**

Dans un second temps, l'activation des récepteurs membranaires est couplée à l'activation de trois kinases appelées Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK): les kinases régulatrices du signal extracellulaire, les c-Jun-N-terminal kinases (JNK) et la protéine p38 [84], [87]. Une fois activées, les MAPK induisent l'expression du facteur de transcription AP-1, composé de deux sous unités protéiques: c-Jun et c-Fos. La phosphorylation de la sous unité c-Jun par la JNK l'active et la stabilise, lui permettant alors de s'associer à c-Fos pour former AP-1.

L'activité d'AP-1 est également régulée directement par les ERO à travers la réduction du résidu cystéine de la protéine Jun [87], [88].

L'activation d'AP-1 favorise à la fois un défaut de synthèse du collagène et une augmentation de sa dégradation car AP-1 contrôle à la fois l'expression des gènes de la synthèse des procollagènes I et III et de ceux qui codent pour Les métalloprotéinases, ayant pour conséquence finale une diminution de la formation de la MEC du derme [89].

✓ **Activation du facteur de transcription NF-KB**

Les ERO activent également le facteur de transcription NF-kB (Nuclear factor kappa B), facteur induisant l'expression de cytokines pro-inflammatoires [84], [87], [90]. Ce facteur est composé de deux protéines, p50 et p65. Ces deux sous-unités sont séquestrées dans le cytoplasme par l'inhibiteur de NF-kB: l'IkB.

En présence d'ERO l'IkB est phosphorylé puis dégradé par le protéasome permettant ainsi la translocation de NF-kB dans le noyau [84], [91].

L'expression de cytokines proinflammatoires telles que IL-1 et IL-6, du facteur de croissance des cellules endothéliales (VEGF), du TNF- $\alpha$ , des protéines impliquées dans l'immuno-régulation, et des métalloprotéinases (MMP) est alors stimulée [86].

✓ **Les métalloprotéinases matricielles et la matrice extracellulaire du derme**

Les MMP, présentes dans les kératinocytes de l'épiderme et dans les fibroblastes du derme, sont des enzymes dégradant la MEC du derme [84], [92]. Celles-ci sont activées de deux façons. Premièrement, les ERO inhibent le tissu inhibiteur des métalloprotéinases matricielles (TIMP): la diminution du TIMP est suffisante pour activer les MMP [78]. Secondairement, les ERO, via les facteurs de transcription AP-1 et NF-KB, activent l'expression des gènes codants les MMP. Le déséquilibre entre les niveaux de MMP et du TIMP est renforcé, la MEC du derme est donc dégradée [84].

Il est à noter que le facteur de transcription AP-1 induit l'expression de MMP-1, -3, -7, -9, -12 et -13 alors que le facteur NF-KB induit celle de MMP-1, -3, -8, -9, -13 et l'augmentation dans les fibroblastes du niveau des ARN messenger codant l'élastase, une enzyme dégradant les fibres d'élastine [84],[85]. La MMP-1 est une collagénase dégradant le collagène de type I, II et III; la MMP-3 est la stromelysine-2, celle-ci dégrade le collagène de type IV et V tandis que la MMP-9, une gélatinase, dégrade les fragments générés par la MMP-1 [78], [83], [84]. La MMP-8 est une collagénase neutrophile qui aggrave la dégradation de la MEC [85].

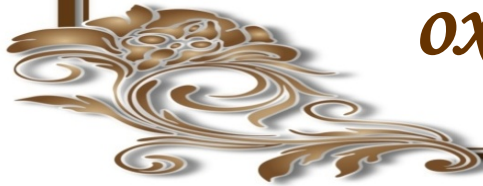
## **G. Facteurs contribuant à augmenter le stress oxydant**

Comme le montre le tableau 4, les sources de stress oxydant peuvent avoir diverses origines endogènes et exogènes.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mode de vie</b><br><br>Tabagisme<br>Faible consommation en fruits et légumes<br>Alcool<br>Médicaments<br>Pilule contraceptive<br>Exposition au soleil<br>Exercice intense ou mal géré                                                                                                                                                       |
| <b>Environnement</b><br><br>Pollution<br>Ozone<br>Amiante<br>Radiations<br>Contacts avec des substances cancérogènes                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Mécanismes biochimiques</b><br><br>Xanthine-oxydase (ischémie-reperfusion)<br>Inflammation<br>Altération de la fonction endothéliale<br>Surcharge en fer<br>Oxydation de l'hémoglobine<br>Altérations mitochondriales<br>Biosynthèse des prostaglandines<br>Interventions chirurgicales<br>(Circulation extra-corporelle, transplantations) |

**Tableau 4. Sources endogènes et exogènes de stress oxydant [93]**

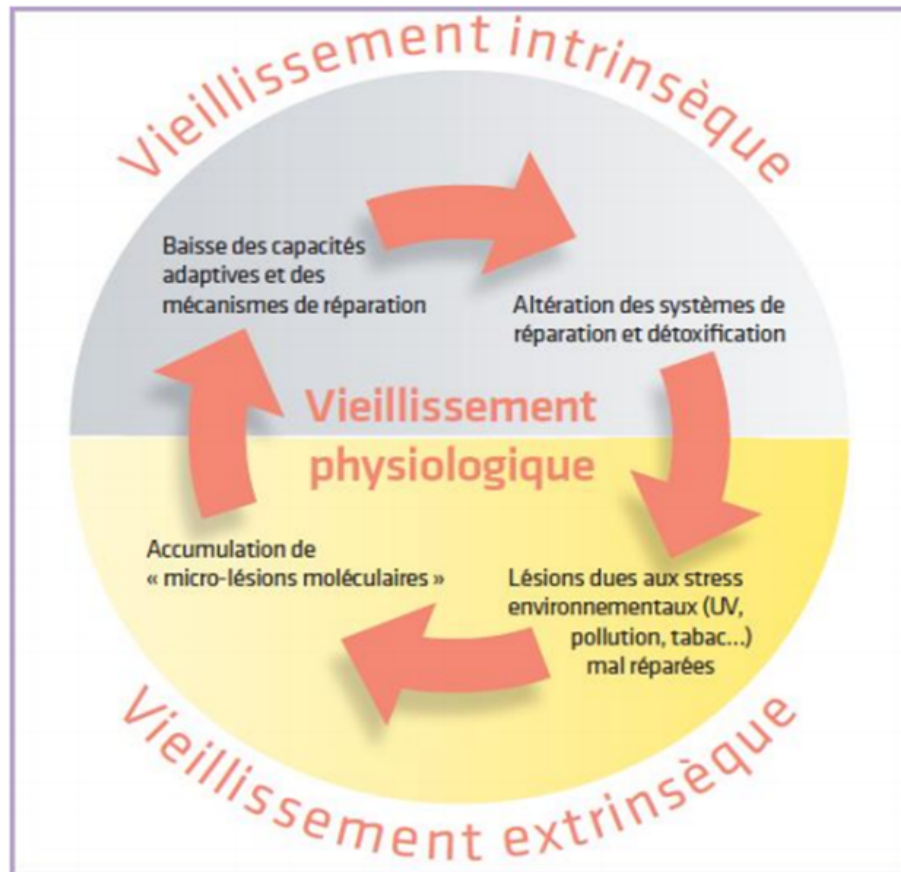
*V. Complications  
cutanées du stress  
oxydant*



## **A. Le vieillissement cutané précoce**

### **1. Rôle des radicaux libres dans le vieillissement cutané**

Le vieillissement cutané est un processus plurifactoriel très complexe. Il découle essentiellement de deux processus : le vieillissement chronologique encore appelé intrinsèque, touchant l'ensemble du revêtement cutané, et le vieillissement héliodermique (photo-induit), lié à l'action néfaste des rayons ultraviolets et intriqué au vieillissement environnemental (extrinsèque) [94], [95]. (Fig. 12)

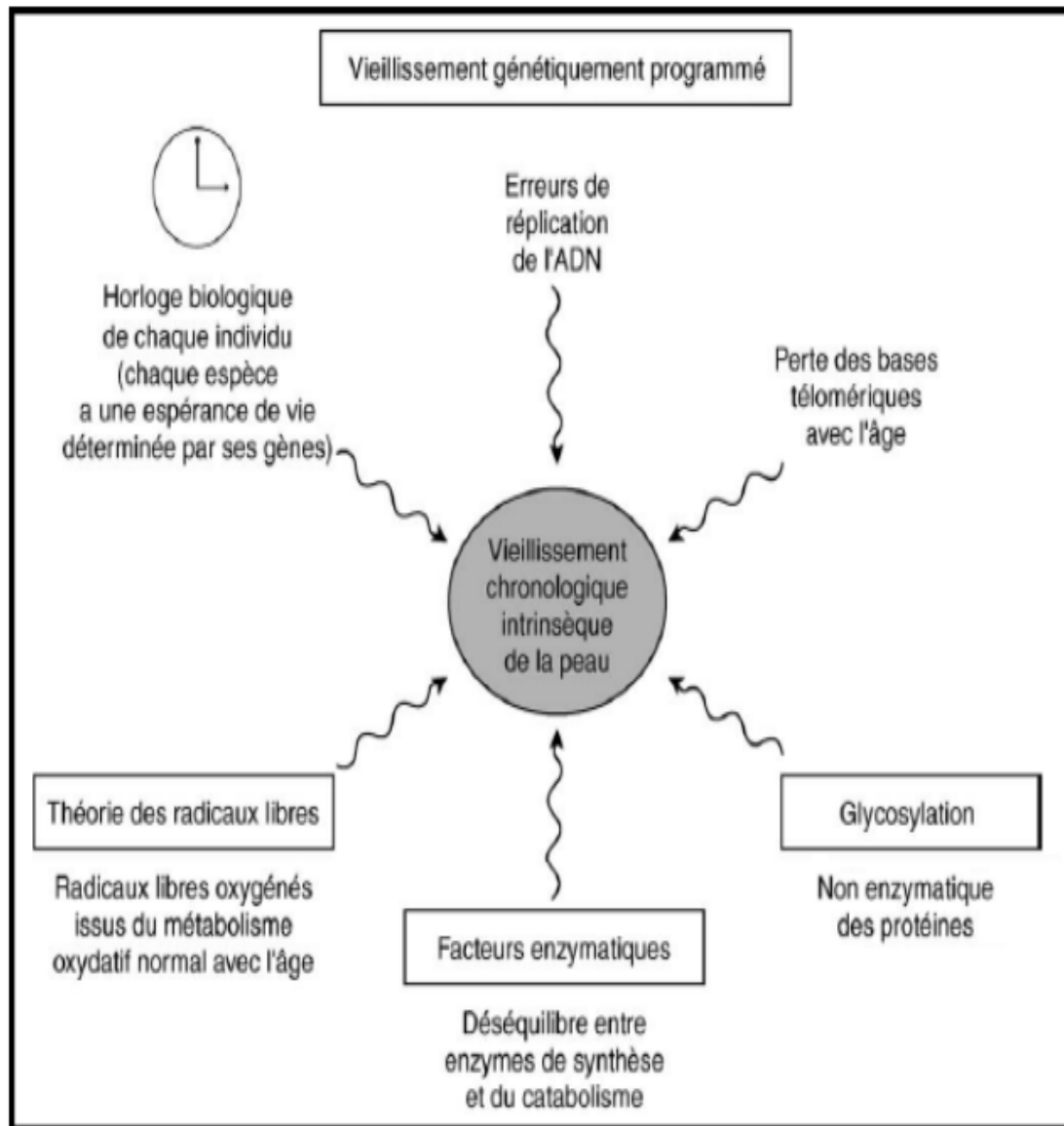


**Figure 12. Le processus de vieillissement cutané physiologique [96].**

**Le vieillissement intrinsèque:** concerne uniquement les changements physiologiques et morphologiques observés avec l'âge. Deux mécanismes principaux permettent de l'expliquer: le vieillissement cellulaire génétiquement déterminé et la théorie des radicaux libres. Ces deux mécanismes sont intimement liés, comme le montrent des travaux sur la trisomie 21 qui ont mis en évidence une augmentation de la quantité des ERO chez ces patients [97].

La génération d'ERO au niveau de la peau augmente avec l'âge car nos défenses enzymatiques naturelles vis-à-vis des radicaux libres sont également altérées au cours du vieillissement chronologique. Une inhibition de l'activité de la SOD, de la catalase et de la GPX est observée, en rapport avec une modification de leur structure quaternaire [98], [99]. Les ERO exercent une activité pro-inflammatoire qui intervient dans le processus de vieillissement chronologique: on parle alors d'une théorie du vieillissement d'origine inflammatoire [100].

D'autres facteurs interviennent de façon plus limitée comme les processus non enzymatiques de glycosylation des protéines, la diminution des capacités de défense du système immunitaire avec l'âge, les anomalies neuroendocriniennes avec un dysfonctionnement du système hypothalamo-hypophysaire (notion d'horloge supérieure), les modifications en rapport avec l'état de fonctionnement de nombreux organes, le statut hormonal de la femme au cours de la ménopause. (Fig. 13)



**Figure 13. Mécanismes du vieillissement cutané intrinsèque [101]**

**Le vieillissement cutané extrinsèque:** il est lié aux effets néfastes des rayons du soleil mais également conséquence d'autres agressions environnementales (pollution, tabac...). Le vieillissement photo-induit ou actinique ou encore héliodermie correspond à des modifications cliniques, histologiques et fonctionnelles caractéristiques liées aux expositions solaires chroniques et siégeant donc sur les zones photo-exposées. En fait, au niveau de ces zones les deux processus, déterminisme génétique et facteurs extrinsèques, surviennent simultanément et se superposent.

La démonstration scientifique du rôle du rayonnement solaire dans la constitution des dommages caractérisant l'héliodermie a été apportée grâce à l'étude des irradiations chez la souris sans poil (skh-1) [102], [103] et des cellules cutanées humaines issues de biopsies de zones photo-exposées ou non [104].

Les UVA et les UVB entraînent tous les deux un stress oxydatif dans la cellule par, à la fois, la genèse d'ERO et la dégradation des systèmes de défense antioxydante ce qui altère les différents composants de tissu cutané.

Les rayonnements UVB sont majoritairement absorbés par l'épiderme, alors que les rayonnements UVA (320-400 nm) pénètrent jusqu'au derme. Ces radiations sont par ailleurs très abondantes dans le spectre solaire tout au long de la journée et de l'année. Il est ainsi actuellement établi que les irradiations UVA, représentent le principal facteur pathogénique à l'origine de l'héliodermie et même du vieillissement cutané extrinsèque dans son ensemble.

## **2. Aspects cliniques des syndromes de vieillissement cutané prématuré**

Un certain nombre d'affections génétiques monogéniques mimant partiellement un processus de vieillissement physiologique accéléré et appelées syndromes progéroïdes ont été progressivement décrites [105], [106]. Récemment, la compréhension physiopathologique de ces différents syndromes a fait des progrès très significatifs grâce à la mise en évidence de leur substratum moléculaire génétique, permettant dans certains cas d'entrevoir les mécanismes du vieillissement prématuré et parfois du vieillissement physiologique [107], [108].

Les enfants atteints de ces syndromes rares ou rarissimes, présentent de nombreuses manifestations cliniques. Seules les manifestations cutanées chez eux nous intéressent ici.

### **2.1. Syndromes progéroïdes**

#### **2.1.1. Syndrome de Hutchinson-Gilford Progeria**

Ces premiers signes cutanés sont la cyanose péribuccale, la peau qui devient sèche, ridée, due à l'induration du tissu conjonctif et la perte du tissu adipeux sous-cutané avec une veine visible au niveau du pont nasal. On note la présence d'un œdème prenant le godet situé au niveau du bas-ventre, des fesses, des organes génitaux et de la partie antérieure des cuisses. La perte de graisse sous-cutanée menant à une lipodystrophie qui apparaît à partir de 6 mois et devenant visible à 3-4 ans. La peau des doigts est d'habitude rouge et gonflée avec des ongles qui sont dystrophiques. On note une perte progressive des cheveux avec disparition complète des sourcils et des cils, les enfants

deviennent presque chauves à l'âge de 2-3 ans avec larges veines qui sont devenues clairement visibles au niveau du cuir chevelu [109]. (Fig. 14)



**Figure 14. Enfant de neuf ans, avec syndrome de Hutchinson-Gilford Progeria [110].**

### **2.1.2. Syndrome de Cockayne**

Les enfants ont une peau très fine et sensible aux UV: la moindre exposition provoque des coups de soleil sévères qui peuvent, parfois, laisser des cicatrices ou des taches hyperpigmentées. Certains ont beaucoup de taches de rousseur [111]. (Fig. 15)



**Figure 15. Photosensibilité cutanée suite à l'exposition aux rayons UV chez un enfant de onze ans, ayant un syndrome de Cockayne [112].**

### **2.1.3. Syndrome de Rothmund-Thomson**

L'éruption cutanée se développe au fil du temps de la phase aiguë à la phase chronique avec des lésions télangiectasiques, des zones réticulées de dépigmentation ou d'hyperpigmentation qui sont ponctuées et atrophiques. Ces changements, décrits comme poikilodermie (Fig. 16) persistent toute la vie. Les taches café au lait peuvent se développer plus tard. L'aggravation de l'érythème après une exposition au soleil est vécue par certains patients. Les cheveux de cuir chevelu sont clairsemés, fragiles, minces ou absents, les cils et les sourcils sont clairsemés. La pilosité pubienne et axillaire peut être presque absente et l'alopecie partielle ou totale peut se développer. Les ongles dystrophiques ou mal formés sont communs et la pachyonichie est aussi un signe fréquent [113], [114], [115].



**(a). Poikilodermie faciale**



**(b). Poikilodermie des cuisses et des fesses**

**Figure 16 (a et b). Syndrome de Rothmund-Thomson [116].**

#### **2.1.4. Syndrome de Bloom**

La peau à la naissance et pendant la petite enfance semble normale, mais généralement après une exposition au soleil au cours de la première ou deuxième année de vie, des lésions cutanées rouges (Fig. 17) sensibles au soleil apparaissent sur le nez et les joues, le dos, les mains et les avant-bras. Chez les cas graves, les lésions peuvent être rouges vif et peuvent s'étendre sur des zones adjacentes. L'évolution se caractérise par l'apparition des télangiectasies, de lésions hypopigmentées ou hyperpigmentées associées à une atrophie cutanée, réalisant un aspect de vieillissement sur les zones exposées. La perte des cils inférieurs et l'apparition des fissures au niveau de la lèvre inférieure sont communes [117].



**Figure17. Lésions cutanées rouges sensibles aux rayons UV chez une fille de sept ans, atteinte de syndrome de Bloom [118].**

### **2.1.5. Ataxie téléangiectasie**

Télangiectasies cutanées inconstantes et d'apparition tardive, et siègent au niveau des zones photo exposées comme les lobules auriculaires (Fig. 18), les paupières, l'arrête nasale, les pommettes, le cou, la face dorsale des mains et des pieds. Ces téléangiectasies sont de disposition symétrique et traduisent une dilatation des veinules [119]. On note aussi des granulomes cutanés idiopathiques ; Il s'agit le plus souvent de plaques érythémato-squameuses, papuleuses et parfois nodulaires, à prédominance acrale, avec parfois l'existence d'un prurit [120]. Des troubles de pigmentation (taches café au lait, vitiligo et albinisme), un grisonnement précoce des cheveux, un aspect atrophique et sclérodermique du visage (Fig. 19), des lésions d'impétigo, une dermite séborrhéique, un hirsutisme, de rares cas d'épithéliomes basocellulaires de la face ont été décrits.



**Figure 18. Télangiectasies du lobule de l'oreille [121].**



**Figure 19. Aspect sclérodermique du visage chez un enfant de neuf ans atteint d'ataxie télangiectasie [122].**

### **2.1.6. Trichothiodystrophie**

Les enfants présentent souvent l'ichtyose caractérisée par une peau sèche, rugueuse, craquelée et couverte de squames fines (Fig. 20). La présence de l'hyperkératose chez ces patients suggère un défaut de différenciation. L'évolution se caractérise par l'installation d'une atrophie cutanée associée et un aspect de vieillissement prématuré. Environ la moitié des patients sont photosensibles. Ces patients montrent une forte sensibilité aux rayons UV, et un coup de soleil sévère peut être induit avec seulement quelques minutes d'être à l'extérieur ou derrière une vitre. La gravité de photosensibilité diminue avec l'âge. Il n'y a eu aucune preuve pour démontrer un risque accru de cancer et les patients ne développent pas d'anomalies pigmentaires. Les cheveux sont rares, sec et cassants [123].



**Figure 20. Ichtyose avec photosensibilité chez un nourrisson avec trichothiodystrophie [123].**

### **2.1.7. Dermopathie restrictive**

La peau est rigide et tendue, elle cède par endroits, provoquant par exemple des déchirures au niveau des aisselles ou du cou. La vascularisation superficielle est riche. Les ongles peuvent être courts ou très longs. Les cils, les sourcils et le duvet sont absents ou très clairsemés. Les cheveux sont parfois normaux [124].

## **2.2. Syndromes liés à des anomalies du tissu conjonctif**

### **2.2.1. Cutis Laxa**

#### **✓ Cutis laxa héréditaires**

-Cutis Laxa autosomique récessive type I : L'atteinte cutanée est souvent visible dès la naissance. L'aspect de peau lâche est particulièrement visible au niveau des aisselles, de l'aîne, du cou et du visage, donnant aux patients une apparence âgée avec un ptosis et des joues tombantes. (Fig. 21)

-Cutis Laxa autosomique récessive type II : L'atteinte cutanée est visible dès la naissance, caractérisée par une peau lâche, flasque et ridée.

-Cutis Laxa autosomique dominant : Les manifestations cutanées sont généralement présentes dès la naissance ou au cours de la petite enfance et sont caractérisées par une peau lâche, ridée donnant une apparence du vieillissement avancé. (Fig. 22)

-Cutis Laxa lié à l'X : La Cutis Laxa liée à l'X est caractérisée par une peau lâche, ridée avec un degré d'hyperélasticité qui peut augmenter avec l'âge entraînant des replis de la peau autour du tronc. [125]



**Figure 21. Enfant de cinq ans avec Cutis Laxa autosomique récessive type I [126].**



**Figure 22. Enfant de deux ans atteint de Cutis Laxa autosomique dominant [126].**

### ✓ **Cutis Laxa Acquise**

Caractérisée par une peau flasque, pendante, formant de multiples plis et paraît trop grande pour le corps qu'elle recouvre. Cependant, certaines anomalies sont parfois constatées comme une peau pâle fine, atrophique, épaisse, légèrement pigmentée, gaufrée et jaunâtre [125]. (Fig. 23)



**Figure 23.** Enfant de trois ans atteinte de Cutis Laxa acquise [126].

#### **2.2.2. Syndrome d'Ehlers-Danlos**

L'hyperélasticité est rarement le motif de consultation, la peau est lâche, élastique et elle a une texture satinée. Elle se laisse facilement étirer de façon impressionnante et revient ensuite en position normale (Fig. 24). La zone de référence est la face antérieure des avant-bras mais l'hyperélasticité existe dans toutes les régions où la peau est mobile (coudes, genoux, cou). La fragilité cutanée se traduit par des cicatrices nombreuses et caractéristiques sur les

zones exposées aux traumatismes. Elles ont un aspect fripé et papyracé (comme du papier à cigarette). D'autres signes sont décrits : alopécie, acrocyanose, engelures, papules piézogéniques, élastose perforante. Parfois, la peau est fine laissant voir le réseau veineux, avec un aspect vieilli au niveau des mains et des pieds [127].



**Figure 24. Hyperélasticité cutanée chez un enfant de huit ans atteint de Syndrome d'Ehlers-Danlos [128].**

### **2.2.3. Pseudoxanthome élastique**

Elles se caractérisent par des plaques de papules jaunâtres de 1 à 5 mm situées au niveau du cou et des grands plis (axillaires, inguinaux, coudes et poplités). L'atteinte latéro-cervicale est la plus précoce (8-12 ans) suivie de celle des plis à l'adolescence. Lorsque l'atteinte est assez étendue, la peau de ces régions prend un aspect flasque, étirée avec des zones en excès, provoquant

un aspect du vieillissement. Les papules peuvent aussi s'observer sur la face interne de la lèvre inférieure. Des lésions acnéiformes du visage et du cou ont aussi été décrites (comédons, papules inflammatoires) [129].

#### **2.2.4. Syndrome de Costello**

Les enfants ont une peau épaisse, lâche, douce au toucher au niveau du dos des mains, des pieds et du cou avec des plis palmaires et plantaires très marqués. L'aspect lâche de la peau peut également se retrouver au niveau des extrémités distales des membres, sur les doigts et les orteils donnant l'aspect de «mains fripées». Ils présentent également des kératodermies des extrémités (palmo-plantaire surtout) malodorantes et jaunâtres, un acanthosis nigricans. Des papillomes essentiellement périnasaux et périanaux sont rapportés. D'autres aspects sont également rapportés de manière plus rare comme une hyperhidrose, des hémangiomes multiples, des anomalies mamelonnaires (mamelon surnuméraire), ou hypertrophie mammaire. Une répartition anormale des tissus graisseux a également été décrite chez certains patients. Les cheveux sont frisés avec un aspect en microscopie de torsions multiples du cheveu, une alternance de bandes sombres et claires et un petit diamètre en lumière polarisée réalisant un aspect trichothiodystrophique-like des cheveux [130].

#### **2.2.5. Acrogéria**

Caractérisé par une atrophie cutanée nette des extrémités (mains et pieds) (Fig. 25) avec des ecchymoses au moindre traumatisme, une disparition de la graisse sous-cutanée, un aspect vieilli, des troubles de cicatrisation des anomalies unguéales (onychogryphose, koïlonychie, atrophie). Ces anomalies sont présentes dès la naissance ou apparaissent rapidement. Les lésions

cutanées peuvent déborder les extrémités avec une visibilité anormale de la vascularisation du tronc [131].



**Figure 25. Atrophie cutanée des mains chez une fille de quinze ans [131].**

#### **2.2.6. Métagéria**

La métagéria, encore plus rare, se caractérise une absence diffuse de graisse sous-cutanée, une scléroatrophie des extrémités avec parfois une acro-ostéolyse, des cheveux fins, une hyperpigmentation en mottes, des télangiectasies [131].

### **2.3. Formes particulières**

#### **2.3.1. Syndrome de Kindler**

C'est une génodermatose qui s'intègre dans le cadre des poïkilodermies congénitales bulleuses. L'enfant présente une éruption bulleuse congénitale de la première enfance régressive après quelques années, une poïkilodermie persistante à l'âge adulte et une atrophie cutanée majeure en «papier à

cigarettes», localisée principalement au dos des mains et des pieds, une photosensibilité et une hyperkératose palmo-plantaire [132].

### **2.3.2. Syndrome de Wiedemann- Rautenstrauch**

Syndrome très rare caractérisé par un vieillissement prématuré visible dès la naissance, une diminution du tissu adipeux sous-cutané, des veines sous cutanées apparentes, des cheveux clairsemés, des sourcils et des cils rares [133].

## **B. Les photodermatoses**

### **1. Les réactions photochimiques**

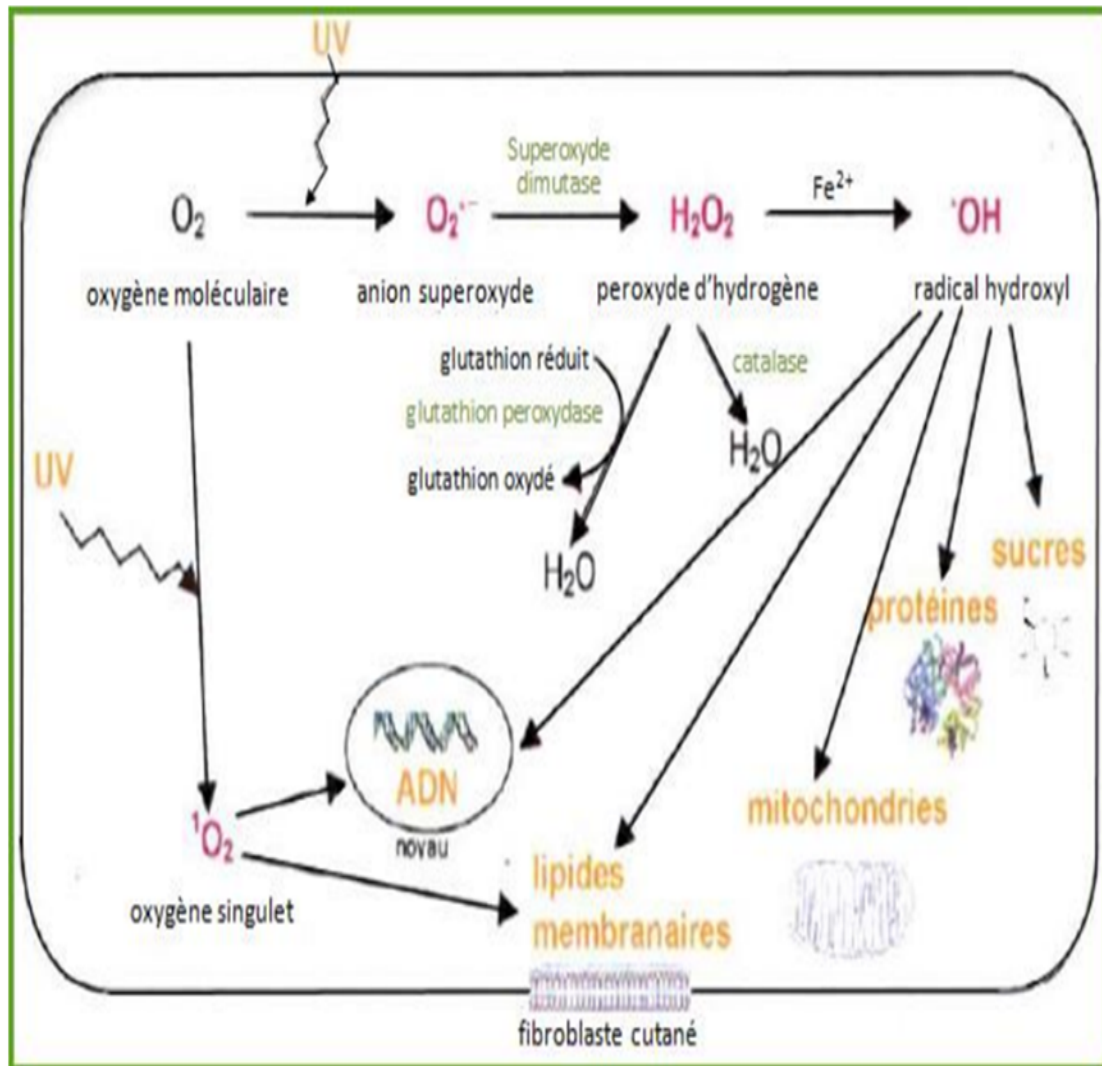
D'après la loi de Grothus–Draper, une réaction photochimique nécessite l'absorption par certaines molécules de la matière, appelées chromophores, d'une radiation électromagnétique de longueur d'ondes appropriée.

La peau normale contient des chromophores directs tels que l'ADN, l'acide urocanique, certains facteurs de transcription ou bien encore les mélanines et kératines qui jouent un rôle essentiel dans la photoprotection naturelle. Elle contient aussi des photosensibilisants endogènes telles les riboflavines, les flavines, les bilirubines, la phaéomélanine et les porphyrines.

Le chromophore direct induit des réactions photochimiques directes où, après l'absorption photonique, le chromophore est modifié dans sa structure, avec formation de photoproduits stables, ou fait des liaisons stables avec d'autres molécules.

Le Photosensibilisant désigne un chromophore qui entraîne des réactions de photosensibilisation où, le chromophore transmet l'énergie qu'il a accumulée du fait de l'absorption photonique à une molécule voisine appelée substrat qui à son tour transmet l'énergie à une autre molécule et ainsi se développe une réaction chimique en chaîne. Ces réactions en chaîne faisant intervenir l'oxygène sont qualifiées de réactions photodynamiques. Dans certains cas elles n'impliquent pas directement l'oxygène, c'est le cas des liaisons d'un psoralène activé par les UVA avec les bases de l'ADN.

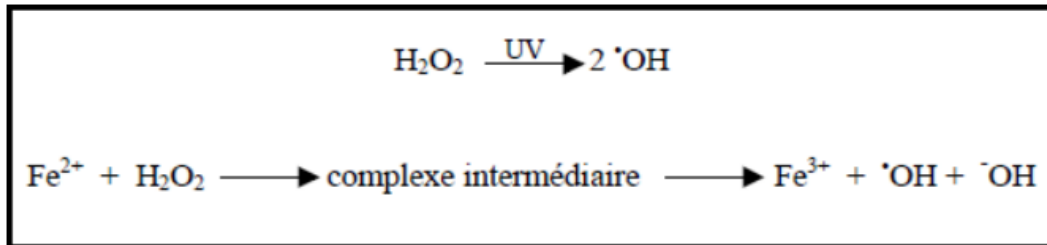
Le rayonnement UV, par des phénomènes de photosensibilisation endogène, entraîne donc une production excessive des ERO dans toutes les cellules cutanées et au niveau de la MEC du derme. Cette production excessive dépasse les capacités des systèmes de défense antioxydante endogène conduisant à un stress oxydant intense [134], [135]. Bien que les UVA et les UVB entraînent tous deux un stress oxydatif, les UVA restent cependant la cause majoritaire du stress oxydatif dans les cellules [136]. Les UVB stimulent majoritairement la production d' $O_2^{\cdot -}$  par la NADPH oxydase et par la chaîne respiratoire mitochondriale [84], [137], [138] alors que les UVA produisent de l' $^1O_2$  par des réactions de photosensibilisation et de l' $O_2^{\cdot -}$  par la NADPH oxydase [139], [140]. (Fig. 26)



**Figure 26. Production des ERO par l'action des UV [140].**

Les UVA et les UVB, induisent un relargage de fer via le radical superoxyde [138] ou via l'induction d'hème-oxygénase [141]. Le radical superoxyde est capable d'induire le relargage de  $Fe^{2+}$  à partir des centres [4Fe-4S] (mitochondrie) ou de la ferritine ce qui conduit indirectement à la

formation du radical hydroxyle par la réaction d'Haber-Weiss [142]. Le peroxyde d'hydrogène peut former le radical hydroxyle par irradiation UV ou par la réaction de Fenton catalysée par  $\text{Fe}^{2+}$  et  $\text{Cu}^{2+}$  [143]. (Fig. 27)



**Figure 27. Conversion de l' $\text{H}_2\text{O}_2$  en  $\text{OH}^\bullet$  en présence d'UV ou de métal de transition comme le fer (réaction de Fenton) [143].**

Dans la peau, le NO est produit de façon constitutive par la NO synthase dans les kératinocytes, les mélanocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Les UV entraînent une augmentation du taux de NO par induction de la NO synthase inducible qui est exprimée dans les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules de Langerhans et les cellules endothéliales mais pas dans les mélanocytes. Le NO agit soit sous sa forme radicalaire ( $\text{NO}^\bullet$ ), soit par l'intermédiaire de l'ion nitronium ( $\text{NO}_2^+$ ) ou du peroxynitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) [144].

Les UV entraînent aussi, une inhibition des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques et affectent, par conséquent, les mécanismes de défense contre les ERO dans la peau [145], [146].

Comme pour les UV, le rayonnement infrarouge de type A (IRA) entraîne un stress oxydatif par production excessive des ERO. La contribution relative des IRA à la génération d'ERO cutanés a été estimée à environ le quart de celle

causée par les UV [147]. Toutefois, contrairement aux UV, les IR ne sont que faiblement absorbés par les chromophores usuels, comme la mélanine, alors que le cytochrome C oxydase (CCO) est un chromophore potentiel des infrarouges [148], [149]. L'interaction des IRA avec le CCO semble mener à une perturbation de la CRM, ce qui résulte en une baisse de production d'énergie et une augmentation de la génération d'ERO.

Les ERO, produits en excès, saturent les systèmes de défenses de l'organisme et induisent alors des lésions oxydatives graves. Ils oxydent plus particulièrement les phospholipides des membranes, les acides nucléiques, les sucres, les protéines cellulaires et extracellulaires et produisent, de façon indirecte, des modifications d'activité enzymatique et de la régulation de la transcription. Si les lésions sont trop importantes et que les systèmes de réparation ou de détoxification ne sont pas assez efficaces, les cellules subissent l'apoptose ou la nécrose [85], [86].

## **2. La photosensibilisation cutanée**

La présence de chromophores «anormaux» dans la peau, qu'ils soient d'origine endogène (par accumulation de métabolites photoactifs du fait d'un déficit enzymatique génétique) ou d'origine exogène (cosmétiques, végétaux, médicaments topiques et systémiques), ou bien qu'ils soient non encore clairement identifiés, amplifie le potentiel de réactions photochimiques dans la peau et caractérise la photosensibilisation au sens clinique du terme. De tels chromophores sont qualifiés du terme de photosensibilisants [150].

La conséquence biologique la plus habituelle de la photosensibilisation est une réaction inflammatoire aiguë ou retardée, qualifiée du terme de phototoxicité. Les mécanismes mis en jeu dans la phototoxicité sont proches de ceux du coup de soleil. L'activation de la phospholipaseA2 par le biais des ERO induit la production d'eicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes) par les cellules cutanées; cette synthèse étant amplifiée par la libération sous l'effet des UV d'histamine par les mastocytes et la production par les kératinocytes de cytokines pro-inflammatoires (IL-1- $\alpha$ , IL-6 et TNF $\alpha$ ) [151]. Une photoactivation du complément pourrait aussi intervenir au stade précoce de la réaction phototoxique [152].

La photosensibilisation peut aussi s'exprimer par une photoallergie; il s'agit d'un type particulier d'hypersensibilité à médiation cellulaire retardée dans laquelle les photons sont nécessaires à la formation du photoantigène. Ce mode de formation de l'antigène explique certaines réactions croisées; à titre d'exemple, l'acide tioprofénique et le suprofène forment, après activation, le même produit de photoaddition médicament–protéine qui est reconnu par le même anticorps [153].

### **3. Diagnostic d'une photodermatose**

Le diagnostic de photodermatose repose sur l'interrogation du patient, sur l'aspect des lésions, sur leur histologie, sur les résultats de l'exploration photobiologique, plus rarement sur les résultats d'examens de laboratoire.

#### **3.1. Diagnostic positif**

Il est établi le plus souvent sans difficulté par la constatation de deux éléments sémiologiques :

- le rôle de la lumière dans le déclenchement de l'éruption. Il faut, cependant, savoir éviter les pièges que peuvent constituer l'action possible du rayonnement réfléchi sans exposition directe, la diffusion lumineuse à travers les nuages, l'exposition à des sources lumineuses artificielles professionnelles ou domestiques (soudure à l'arc, lampe de Wood, etc.), la transmission des UVA par le verre de vitre expliquant un déclenchement possible derrière une baie vitrée ou un pare-brise, par exemple. À l'inverse, le patient peut à tort imputer le déclenchement à l'exposition lumineuse alors que le soleil par son action calorique n'a eu qu'un rôle irritatif majorant un prurit d'autre origine.

- l'atteinte des parties découvertes : la limitation précise par les vêtements est le meilleur signe. Au visage les lésions prédominent au front, aux pommettes, au nez, à la nuque, avec respect relatif des orbites, des régions sous-narinaires et sous-mentonnières, des paupières, des plis de la mimique, du sillon rétroauriculaire et de la lisière du cuir chevelu. De même les atteintes du poignet et du dos du pied (avec respectivement respect de la zone d'ombre de la montre et des chaussures) ainsi que du décolleté sont évocatrices. À noter qu'une extension secondaire aux parties couvertes est possible mais toujours avec une prédominance lésionnelle aux parties découvertes [154].

### **3.2. Diagnostic étiologique**

La démarche étiologique repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique qui orientent le diagnostic, sur l'exploration photobiologique qui le confirme, éventuellement sur des examens biologiques dans le cas d'une photodermatose métabolique.

✓ **Orientation clinique [154]**

L'interrogatoire doit établir l'âge du début, le caractère familial ou non de l'affection, les conditions exactes de déclenchement. Il précise les signes fonctionnels, le délai d'apparition de l'éruption après la fin des expositions, le caractère récidivant et/ou saisonnier, l'évolution lors de la répétition des expositions le même été et au fil des ans. Surtout l'usage d'une substance réputée photosensibilisante est recherché de la manière véritablement policière. L'examen clinique est souvent moins contributif.

✓ **Exploration photobiologique [154]**

Le but est de reproduire les lésions spontanément présentées par le patient. L'exploration comprend plusieurs étapes successives :

Calcul des doses érythémateuses minimales (DEM) ou test de Saidman

La DEM apprécie objectivement la sensibilité solaire du sujet et sert à définir les doses lumineuses nécessaires à la suite de l'exploration. Il est normal dans la plupart des photodermatoses, sauf dans la dermatite actinique chronique (DAC) où elle est effondrée. Elle peut aussi être diminuée en cas de photosensibilisation exogène quand l'éviction du photoallergène n'a pas été réalisée. Après un accident de photosensibilisation, la persistance prolongée d'une diminution de la DEM permet d'individualiser deux tableaux :

- la réaction transitoire à la lumière quand la photosensibilité se prolonge au-delà de six semaines mais sans dépasser un an.
- la DAC où la persistance de la photosensibilité dépasse un an.

Reproduction expérimentale des lésions avec la lumière seule ou phototest

Le phototest standard consiste à administrer de fortes doses lumineuses de manière répétitive sur une surface cutanée de 20 à 25 cm<sup>2</sup> dans le but de reproduire la lucite spontanément développée par le patient. C'est le test de choix dans le diagnostic des lucites idiopathiques. Il est réalisé en UVA et en UVB.

Le phototest en lumière visible n'est mis en œuvre qu'en cas de négativité du phototest standard UVA, UVB. Il permet de confirmer les urticaires solaires à spectre dans le visible; il peut aussi être positif dans une DAC avec importante intolérance lumineuse.

Certaines photodermatoses comme la lucite estivale bénigne ne sont pas reproduites par le phototest localisé mais peuvent l'être par une irradiation corporelle totale en utilisant les cabines de photothérapie UVA et UVB mimant une exposition solaire.

Reproduction lésionnelle avec la lumière et en présence d'un photosensibilisant

Le photoépidermotest consiste à appliquer une substance à tester grâce à un patch cutané et à l'irradier après le temps nécessaire à la pénétration transcutanée. Les produits testés sont choisis en fonction des données de l'interrogatoire, complétées par une batterie standard. La constatation d'une réaction dans le site irradié sans réaction au site témoin non irradié est interprétée comme positive.

La phototoxicité reproduit un érythème bien visible, d'apparition rapide (24 h), tandis que la photoallergie se constitue progressivement pour aboutir à un eczéma.

✓ **Bilan métabolique**

Il est demandé en fonction des éléments d'orientation clinique. Il permet de confirmer le trouble métabolique à l'origine d'une photosensibilisation endogène ; essentiellement une porphyrie. [154]

#### **4. Classification et aspects cliniques des photodermatoses**

##### **4.1. Dermatoses liées à une déficience de la protection cutanée naturelle**

Cette déficience peut être acquise mais le plus souvent est d'ordre génétique; la dermatose est alors aussi qualifiée de génophotodermatose. L'expression est une exacerbation des dégâts cutanés photo-induits tant aigus (photosensibilité) que surtout chroniques (photocancérogenèse, vieillissement) et stricto sensu. Les affections de ce groupe sortent du cadre des photodermatoses.

##### **4.1.1. Anomalies de la formation et/ou de la distribution de la mélanine**

##### **4.1.1.1. Albinisme oculocutané**

Le diagnostic est évident; sauf chez le nouveau-né et le nourrisson jusqu'à deux ou trois mois, dont les seuls signes sont un éveil visuel retardé et une photophobie. A cet âge, l'absence de pigmentation de la peau et des cheveux n'apparaît guère mais le nystagmus précoce, l'intolérance à la lumière,

l'aspect diaphane des iris qui sont transluminales, l'absence de pigment rétinien laissant apparaître tout le réseau vasculaire choroïdien permettent le diagnostic. Vers deux ou trois mois l'éveil visuel se précise, le nystagmus est plus régulier, les cils et les cheveux sont blancs de même que la peau [155]. (Fig. 28)



**Figure 28. Garçon albinos âgé de quatre ans [156].**

#### **4.1.1.2. Phénylcétonurie**

La phénylcétonurie est une maladie métabolique héréditaire liée à un déficit de la phénylalanine hydroxylase, enzyme permettant la transformation de la phénylalanine en tyrosine. Non traitée, la phénylcétonurie entraîne un retard mental parfois profond ainsi qu'une dépigmentation; un régime contrôlé en phénylalanine permet aux patients de mener une vie quasi normale [157].

#### **4.1.1.3. Piébaldisme**

Les enfants présentent à la naissance de grandes zones hypopigmentées de la partie médiane du front, du tronc et des membres, à disposition globalement symétrique avec, à l'intérieur de ces zones, des macules normo- ou hyperpigmentées associées à une mèche blanche frontale congénitale [158]. (Fig. 29)



**Figure 29. Enfant avec piébaldisme.**

#### **4.1.1.4. Vitiligo**

Environ 25% des vitiligos débuteraient avant l'âge de 10 ans. Deux formes cliniques sont possibles chez l'enfant : le vitiligo segmentaire et le vitiligo non segmentaire. La seule conséquence de la perte du contenu mélanocytaire de la zone cutanée concernée paraît être une exacerbation de l'érythème solaire, alors qu'aucune conséquence chronique ne paraît à redouter [159]. (Fig. 30, 31)



**Figure 30. Vitiligo segmentaire, localisation sur la face [160].**



**Figure 31. Vitiligo non segmentaire, localisation sur les jambes [160].**

#### **4.1.2. Déficit des systèmes de réparation de l'ADN : xéroderma pigmentosum**

Cette affection est caractérisée par une sensibilité pathologique aux UV, liée à un déficit des systèmes enzymatiques de réparation de l'ADN. Les atteintes cutanées sont polymorphes (Fig. 32) et d'aggravation progressive, elles sont dominées par une grande fréquence des cancers cutanés des régions exposées au soleil (risque mille fois plus important que dans la population générale) [161]. Les sujets atteints de xeroderma pigmentosum ont un tégument normal à la naissance et les premières lésions apparaissent progressivement entre six mois et trois ans, elles revêtent trois formes principales :

–Erythématopigmentaires: lésions dyschromiques, éphélides, lentigos.

–Atrophiques: télangiectasies, taches atrophiques blanches.

–Tumorales: initialement bénignes, qui évoluent vers la dégénérescence maligne habituellement avant dix ans, le plus souvent à type de carcinome épidermoïde ou basocellulaire et rarement mélanomes, voire sarcome d'apparition plus tardive [162].



**Figure 32. Xéroderma pigmentosum: L'ensemble de la peau du visage est poïkilodermique, atrophique et siège de multiples dyschromies [163].**

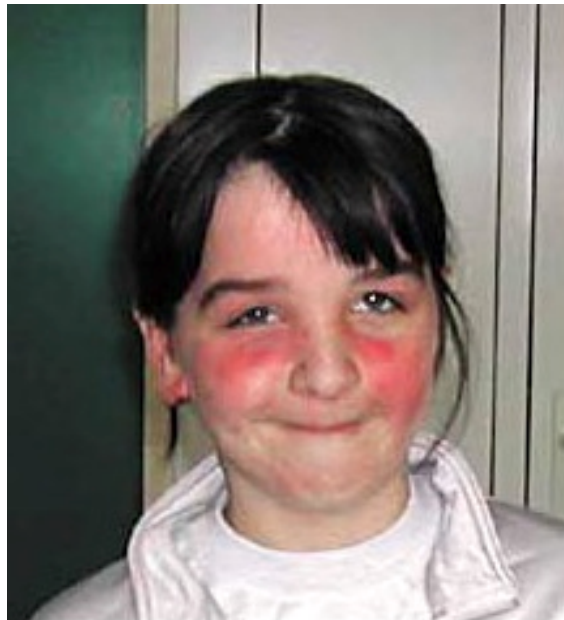
#### **4.2. Dermatoses aggravées ou révélées par le soleil**

Le soleil ne joue ici qu'un rôle d'«irritant primaire». La photosensibilité ne constitue qu'un élément noyé au milieu d'un riche tableau sémiologique indépendant de l'action du soleil.

#### **4.2.1. Dermatoses auto-immunes**

##### **4.2.1.1. Lupus érythémateux (Fig .33)**

La photosensibilité fait partie des critères de diagnostic de lupus érythémateux systémique définis par l'ARA (american rheumatism association). Cette photosensibilité est présente dans 90 % des cas dans le sous-groupe de lupus érythémateux décrit sous le nom de lupus érythémateux subaigu et caractérisé par la présence d'anticorps anti-Ro [164]. Cette forme est caractérisée par des plaques érythémateuses et desquamantes, pouvant prendre des aspects annulaires ou serpigneux, localisées sur la poitrine, le dos et les extrémités, et évoluant sans cicatrices ni atrophie. Dans le lupus érythémateux discoïde, les lésions classiquement prédominent sur les parties photoexposées avec multiplication des lésions après exposition solaire.



**Figure 33. Lupus érythémateux [165].**

#### **4.2.1.2. Dermatomyosite**

Les lésions cutanées érythémato-œdémateuses prédominant sur la zone périorbitaire et sur les faces d'extension des articulations. Le cou et le décolleté peuvent être également atteints. Les taux de photosensibilité au cours de la dermatomyosite sont variables, allant de 30 à 100 %. Le spectre d'action inclut à la fois les UVA et les UVB [166].

#### **4.2.1.3. Pemphigus foliacé, érythémateux, vulgaire et pemphigoïde bulleuse**

Une exacerbation ou un déclenchement des lésions sur les zones photoexposées ont pu être exceptionnellement rapportées.

#### **4.2.2. Génodermatoses avec photosensibilité**

Correspondent à des tableaux cliniques très complexes dont le mécanisme de photosensibilité est inconnu.

#### **4.2.3. Maladies infectieuses**

##### **4.2.3.1. Herpès récurrent**

Après la primo-infection herpétique, la phase de latence s'établit dans le ganglion drainant la zone cutanée. Ensuite, le virus (HSV) est réactivé périodiquement, entraînant des manifestations cutanées qui récidivent sur le même site que la lésion initiale. L'exposition solaire intense est un stimulus fréquemment retrouvé à l'origine de ces récives.

#### **4.2.3.2. Infection à VIH**

En dehors des accidents de photosensibilisations médicamenteuses et des porphyries, des manifestations variées photodéclenchées ont été décrites au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

#### **4.2.4. Dermatoses actiniques**

##### **4.2.4.1. Lichen actinique**

Cette dermatose rare, observée surtout dans les pays subtropicaux, survient habituellement chez les enfants de carnation foncée ou noire après exposition prolongée au soleil. Les lésions sont exclusivement situées sur les zones découvertes associent des taches brunâtres annulaire ou nappes pigmentées de type chloasma du visage ; des plaques vitiligoïdes du dos, des mains et de la nuque ; des papules digitales ressemblant à des granulomes annulaires. (Fig. 34)

Le lichen actinique se différencie du lichen plan classique par ses localisations préférentielles, l'absence habituelle de prurit, l'évolution rythmée par les saisons. Cependant, certains auteurs le considèrent comme une forme de lichen plan particulière par sa photosensibilité. Les phototests sont parfois positifs et le spectre semble correspondre aux UVB [154].



**Figure 34. Lichen plan actinique [167].**

#### **4.2.4.2. Granulome actinique**

Individualisé en 1975 par O'Brien, le granulome actinique se localise aux parties découvertes, sa lésion élémentaire est une papule rosée qui s'agrandit lentement, alors que le centre redevient normal mais un peu atrophique. Plusieurs papules sont groupées pour former des anneaux plus ou moins complets. Les UV naturels ou la PUVAthérapie sont cités comme facteurs déclenchant des granulomes annulaires [154].

#### **4.2.5. Dermatoses variées**

De très nombreuses autres dermatoses peuvent être aggravées ou déclenchées par l'exposition solaire.

- L'acné rosacée, l'acné juvénile sont très facilement aggravées par l'exposition solaire.

- Si la majorité des patients psoriasiques sont améliorés par le soleil, il existe des cas photosensibles confirmés par l'exploration photobiologique. De la même manière, des aggravations occasionnelles de pityriasis rubra pilaris par la lumière sont rencontrés.

- Certains sujets atteints de mycosis fongoïde se plaignent d'une sensibilité solaire pouvant parfois poser des problèmes diagnostiques avec une dermatite actinique chronique.

- Des cas de mucinose folliculaire photo-induite, avec reproduction par phototest itératif, ont été aussi rapportés.

- L'érythème réticulé avec mucinose, caractérisé par des maculopapules rouge sombre à disposition réticulée, siégeant électivement au niveau des régions inter mammaires et de la partie supérieure du dos, s'accompagne, dans un tiers des cas, d'une photosensibilité avec aggravation des lésions par l'exposition solaire.

#### **4.3. Dermatoses par photosensibilisation ou photodermatoses stricto sensu**

Elles représentent le véritable groupe des photodermatoses ou lucites. Lorsque des chromophores anormaux initiateurs des réactions photochimiques photosensibilisées sont identifiés, il s'agit du cadre nosologique des photosensibilisations au sens clinique du terme. Ces chromophores peuvent être d'origine endogène et c'est le cas des lucites par troubles du métabolisme ou photosensibilisation endogène. Le plus souvent, ils sont d'origine exogène,

arrivant à la peau par voie interne (médicaments) ou après application locale (topiques, cosmétiques, végétaux); c'est le cadre des photosensibilisations exogènes. À l'inverse, lorsque les molécules photosensibilisantes ne sont pas identifiables dans l'état actuel des connaissances, on parle de lucite idiopathique.

#### **4.3.1. Lucites idiopathiques**

##### **4.3.1.1. Urticaire solaire**

C'est une variété d'urticaire physique déclenchée par la lumière. Elle survient les premières minutes d'une exposition à la lumière visible et/ou aux ultraviolets (UV) sur des zones habituellement couvertes, et disparaît en moins de 1 heure après mise à l'ombre, Le diagnostic est habituellement facile dès l'interrogatoire devant une éruption érythémato-papulo-urticarienne associée à des sensations de brûlures et de paresthésies ou un prurit survenant quasi immédiatement (moins de 15 minutes) après une exposition solaire et disparaissant rapidement (moins de 24 heures) [154].

##### **4.3.1.2. lucite polymorphe : lucite estivale et hivernale bénigne**

Ces deux entités (Fig. 35 ,36), séparées dans la littérature française, sont regroupées dans la littérature anglo-saxonne sous le terme d'éruption polymorphe à la lumière (PLE). La PLE apparaît de manière caractéristique au printemps ou au début de l'été à la suite des premières expositions au soleil après l'hiver. Cependant, les activités extérieures en hiver par exemple après expositions à la lumière solaire réfléchiée par la neige peuvent aussi induire une poussée. Les lésions se développent dans les heures ou les jours qui suivent l'exposition solaire, durent quelques heures ou plusieurs jours et régressent

spontanément sans laisser la moindre cicatrice. Au fur et à mesure des expositions solaires dans l'été, les éruptions tendent typiquement à devenir moins sévères (*decrecendo*) jusqu'à ce qu'une tolérance solaire soit acquise. Après plusieurs années de récurrences annuelles au cours desquelles la maladie peut devenir plus sévère avec le temps (*crescendo*), celle-ci finit toujours par se résoudre spontanément.

Les lésions se développent uniquement sur les zones exposées à la lumière avec certains sites de prédilection : le V du décolleté, la partie dorsale des mains, la face d'extension des avant-bras, le nez, le menton, les joues, les côtés et la face postérieure du cou, les épaules, puis les membres inférieurs et le sommet des pieds. Elles sont polymorphes d'un patient à l'autre mais elles gardent le plus souvent la même morphologie chez le même patient au fil des années. Différentes variantes morphologiques ont ainsi été décrites :

- le type papuleux est le plus fréquent; il se présente sous forme de petites papules ou de papulovésicules sur une base érythémateuse; plus rarement les papules sont de grande taille.

- la forme en plaques est le deuxième aspect le plus commun et consiste en des plaques souvent pseudo-urticariennes érythémateuses et surélevées; ce type apparaît fréquemment sur la face et ressemble au lupus érythémateux subaigu.

- la forme à type d'érythème polymorphe est moins fréquente et reproduit des aspects typiques en «cocarde».

- le type hémorragique est relativement rare, les papules induites par l'exposition solaire devenant hémorragiques.

- la forme à type de piqûres d'insectes est aussi une variété rare ; les lésions sont éparpillées sur le tégument et consiste en de petites papules urticariennes surmontées d'une vésicule ténue.

- une variété qualifiée de pinpoint papular (papule en «tête d'épingle») a été récemment décrite.

Les squames, l'hyperkératose, la lichénification ne sont pas des lésions primaires mais peuvent apparaître secondairement, comme conséquence du grattage [154].



**Figure 35. Lucite hivernale bénigne: placards inflammatoires des joues et lésions vésiculeuses du lobule [168].**



**Figure 36. Lucite estivale bénigne chez une fillette de sept ans [168].**

#### **4.3.1.3. Éruption juvénile printanière**

Elle affecte principalement les garçons âgés de 5 à 12 ans. Elle apparaît après une exposition ensoleillée par grand froid, au début du printemps. Les lésions se confinent au bord libre de l'hélix de l'oreille. Elles sont faites de papules œdémateuses puis vésiculeuses, à évolution croûteuse, qui vont disparaître sans laisser de cicatrices en une quinzaine de jours. L'affection ne récidive pas au cours de l'été mais peut récidiver les années suivantes [154]. (Fig. 37)



**Figure 37. Éruption printanière juvénile [154].**

#### **4.3.1.4. hydroa vacciniforme**

Décrit par Bazin en 1962, l'hydroa vacciniforme est rare. Il débute dans l'enfance habituellement avant dix ans, et disparaît à l'adolescence.

Après une exposition importante, le patient ressent une sensation de brûlures cutanées; en moins de 24 heures se développe une éruption vésiculeuse sur les zones très exposées : pommettes, dos du nez, pavillon de l'oreille, dos des mains, et avant-bras. Ces vésicules s'ombiliquent, deviennent confluentes, parfois hémorragiques et secondairement croûteuses. En quelques semaines, les croûtes se détachent en laissant une cicatrice résiduelle définitive d'aspect varioliforme. L'affection récidive chaque été, aggravant les cicatrices au fil des années. (Fig. 38)

À côté de cette forme ont été isolés des tableaux d'hydroa vacciniiforme dits «sévères» se présentant avec la même éruption cutanée mais associée à des lésions nodulaires ulcératives intéressant certes les zones photoexposées mais également les zones photoprotégées. S'y associent un œdème des joues, des paupières, des oreilles et des lèvres et surtout un tableau général avec une fièvre élevée et une atteinte hépatique.



**Figure 38. Hydroa vacciniiforme [169].**

#### **4.3.1.5. Prurigo actinique**

Le début se situe avant l'âge de dix ans et l'évolution est chronique jusqu'à l'adolescence, mais la lésion peut se pérenniser à l'âge adulte. L'éruption est faite de lésions eczémateuses et de prurigo qui vont laisser des cicatrices punctiformes très inesthétiques. (Fig. 39)



**(a). Éruption photodistribuée du visage et chéilite de la lèvre inférieure.**



**(b). Lésions eczématiformes du dos des mains.**

**Figure 39 (a et b). Prurigo actinique chez une fille de 12 ans [170].**

#### **4.3.1.6. Les syndromes de Sweet photodistribués**

Des syndromes de Sweet avec photodistribution des lésions cutanées ont été rapportés. L'interprétation de ces éruptions photodistribuées est difficile, s'agit-il d'un simple phénomène de Koebner (bien connu dans cette affection avec par exemple localisation des lésions sur des anciennes cicatrices, vaccinations ou sur des zones traumatisées ou siège d'injection) ou bien d'une réelle photodermatose ? L'action directe connue des UVB sur l'activation et le recrutement des polynucléaires neutrophiles dans la peau par le biais de la libération d'IL8 et de TNF- $\alpha$  pourrait être une explication physiopathologique si l'on isole ces tableaux comme de véritables photodermatoses.

#### **4.3.2. Photosensibilisations endogènes**

Elles concernent deux troubles métaboliques principaux caractérisés par l'accumulation dans la peau de produits photoactifs à l'origine de réactions phototoxiques souvent révélatrices de l'affection.

##### **4.3.2.1. Porphyrries**

Les porphyries sont des maladies liées chacune au déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème. Il en résulte une accumulation des porphyrines et/ou de leurs précurseurs (acide delta-aminolévulinique, porphobilinogène) dans certains tissus et dans les milieux d'excrétion.

##### **a) Protoporphyririe érythropoïétique**

Il s'agit d'une photosensibilité douloureuse couramment appelée «urticaire solaire» : quelques minutes après l'exposition à la lumière solaire

surviennent sur les parties découvertes un prurit plus ou moins intense et surtout une sensation de brûlure très vive, suivie d'un érythème discrètement œdémateux. L'évolution des lésions est variable, pouvant aller le plus souvent de la régression rapide sans cicatrice au passage à des lésions sclérodermiformes autour des lèvres et un épaissement persistant de la peau avec des plis cutanés profonds (Fig. 40 ,41). Ces lésions peuvent être obtenues expérimentalement en irradiant la peau avec un faisceau lumineux d'une longueur d'onde voisine de 400 nm (proche du rayonnement UV), correspondant à la bande d'absorption lumineuse maximale de la protoporphyrine [171].



**Figure 40. Protoporphyrie érythropoïétique : garçon de douze ans, avec des vésicules et un épaissement de la peau des doigts [172].**



**Figure 41. Cicatrices, érosions, et l'hirsutisme sur le visage [173].**

#### **b) Porphyrie cutanée et porphyrie hépatoérythropoïétique**

La rareté relative de l'apparition de troubles cutanés dès l'enfance ou l'adolescence avait fait surnommer cette maladie «porphyrie cutanée tardive». En fait les anomalies cliniques et biologiques permettent d'individualiser d'une façon indiscutable la porphyrie cutanée sporadique (80 %) que l'on rencontre plutôt chez un sujet d'âge mûr, fréquemment éthylique, et la porphyrie cutanée familiale (20 % des cas) qui peut atteindre les enfants ou les sujets jeunes (des 2 sexes). Enfin, la forme homozygote familiale de l'enfant, la porphyrie hépatoérythropoïétique (HEP), constitue une entité clinique isolée le plus souvent étiquetée à tort «maladie de Günther».

### ✓ **La porphyrie cutanée**

C'est bien souvent après l'ingestion de certains médicaments (barbituriques, antiépileptiques, sulfamides, etc.) ou lors d'une hépatite virale A, B ou C, que l'on voit apparaître sur les régions du corps exposées au soleil les anomalies suivantes.

Une très grande fragilité de la peau : le moindre traumatisme (du dos des mains par exemple) est suivi d'un décollement de l'épiderme laissant une surface érodée clairement limitée. L'étude histologique de la peau révèle des anomalies évoquant une altération de la perméabilité des vaisseaux du derme superficiel.

Des vésicules et des bulles plus ou moins nombreuses, souvent douloureuses, surviennent sans cause déclenchante évidente; leur diamètre varie de 0,5 cm à 3 cm. Elles cicatrisent lentement (2 à 4 semaines), laissant des cicatrices sont souvent hyperpigmentées.

Des microkystes blanchâtres «miliaires» sont souvent visibles dans les mêmes régions (essentiellement le dos des mains).

Une hypertrichose prédominant sur la face (région malaire, front, zone périorbitaire) et une hyperpigmentation sont particulièrement frappantes chez les enfants ayant habituellement le teint clair [171].



**Figure 42. Cicatrisation dystrophique du dos de la main : cicatrices de bulle, croûtes et grains de milium [174].**

### ✓ **Porphyrisme hépatoérythropoïétique (HEP)**

Il s'agit de très jeunes enfants, avec un âge de début en général avant 2 ans, qui présentent des signes cliniques dermatologiques évocateurs de la porphyrie cutanée: fragilité, lésions photosensibles érosives, bulles, hypertrichose et pigmentation. La surinfection secondaire des zones érosives et bulleuses peut conduire à des délabrements sévères voire à des amputations phalangiennes. De plus, une anémie hémolytique plus ou moins marquée peut enrichir ce tableau clinique, ce qui rend très difficile le diagnostic différentiel avec maladie de Günther (cf. infra) [171].

**c) Porphyrisme érythropoïétique congénital (maladie de Günther)**

Elle se rapproche cliniquement de la maladie de Günther. Le diagnostic repose sur une augmentation de la protoporphyrine érythrocytaire, une fluorescence labile des hématies et des érythroblastes de la moelle osseuse et sur l'augmentation considérable des uroporphyrines urinaires.

C'est la constatation d'urines rouges dès les premières heures ou en tout cas dès les premiers mois de la vie qui va faire évoquer ce diagnostic, d'autant que les premières expositions au soleil font apparaître une éruption bulleuse et érosive de photosensibilisation. Cette éruption est caractéristique par sa topographie (parties découvertes) et son aspect : les bulles, le plus souvent de la taille d'une lentille, contiennent une sérosité claire, rarement hémorragique. Après 5 à 7 jours, les bulles se dessèchent et sont remplacées par une croûte noirâtre. Plusieurs semaines peuvent s'écouler avant la chute de la croûte, qui laisse une cicatrice souvent creusante et pigmentée, parfois au contraire blanchâtre. Les bulles apparaissent par poussées, avec coexistence d'éléments d'âges différents. Il est souvent difficile d'éviter une surinfection des bulles qui, outre son retentissement sur l'état général de l'enfant, peut entraîner des ulcérations déformantes, des pertes de substance aboutissant à des mutilations plus ou moins importantes touchant surtout l'extrémité des doigts et les oreilles, mais aussi le nez et les paupières (Fig. 43). Les placards d'alopécie, les cicatrices chéloïdes et la sclérodermie des extrémités ne sont pas rares [171].



**Figure 43. Porphyrémie érythropoïétique congénitale : lésions érosives et délabrements cutanés sur les zones photo-exposées [175].**

#### **4.3.2.2. Troubles du métabolisme du tryptophane (érythème pellagroïde)**

Le tableau est habituellement celui de l'érythème pellagroïde, se traduisant par des poussées de photosensibilité, aboutissant à un érythème sombre avec atrophie de la peau qui devient hyperpigmentée et couverte de squames grises. L'association à ces signes cutanés de troubles neurologiques et digestifs constitue la pellagre, exceptionnelle dans les pays développés et liée à une carence polyvitaminique.

### **4.3.3. Photosensibilisations exogènes**

Pour le déclenchement d'une réaction de photosensibilisation exogène cutanée, trois étapes sont nécessaires :

- Le photosensibilisant doit atteindre les cellules viables de la peau
- La lumière de longueur d'onde appropriée doit pénétrer dans la peau suffisamment profondément pour rencontrer ladite molécule
- Les photons lumineux doivent enfin être absorbés par le photosensibilisant.

La réponse clinique est également conditionnée par l'affinité élective du photosensibilisant pour un type cellulaire, par exemple, une réaction inflammatoire en cas de concentration élective dans les kératinocytes, les mastocytes ou les cellules endothéliales ou, au contraire, une réaction pigmentogène si l'affinité est prédominante pour les mélanocytes [154].

#### **4.3.3.1. Agents incriminés**

De très nombreuses molécules sont photosensibilisantes; elles se retrouvent dans des substances aussi variées que des produits d'usage local (cosmétiques, antisolaires), des végétaux ou des médicaments, ce qui explique la diversité des modes de photosensibilisation. La liste s'allonge chaque jour et ne peut être exhaustive. On distingue deux types des photosensibilisants: les agents photosensibilisants de contact et les agents photosensibilisants systémiques.

#### **4.3.3.2. La réaction phototoxique**

Elle survient chez tous les individus, sans prédisposition particulière, à condition que la substance photosensibilisante soit à concentration suffisante et que le rayonnement efficace soit à dose suffisante. Elle apparaît dès la première exposition, sans période réfractaire, et l'intensité de la réaction est toujours la même, à chaque reproduction des conditions de déclenchement. Elle est strictement localisée aux régions exposées et/ou aux régions où a été appliqué le photosensibilisant. Elle peut prendre des aspects cliniques variés dont les plus fréquentes chez l'enfant:

##### **a) Érythème phototoxique**

C'est l'aspect habituel. L'érythème est plus ou moins intense, simple ou œdémateux voire bulleux, strictement localisé sur les parties du tégument qui, tout à la fois, sont imprégnées du photosensibilisant et exposées à la lumière. De fait, la photodermatose intéresse l'ensemble des parties découvertes si le photosensibilisant a été administré par voie systémique ou, inversement, n'est que strictement localisé aux parties exposées et/ou aux régions où a été appliqué le photosensibilisant de contact.

L'éruption ne déborde pas la zone photoexposée et elle apparaît quelques minutes à quelques heures après l'exposition solaire. Les symptômes fonctionnels consistent en douleurs, brûlures qui sont immédiats, et cuisson mais pas de prurit. L'érythème ne dure que quelques jours et est suivi d'une desquamation puis souvent d'une hyperpigmentation. Cet aspect clinique induit par les hydrocarbures polycycliques contenus dans les goudrons et brais et est connu sous le nom de tar smarts [176].

**b) Dermite « des prés »**

Prototype des photophytophysodermatoses, survenant classiquement chez des sujets, qui après un bain de rivière, sont assis ou allongés sur l'herbe, par temps ensoleillé. Après quelques heures, apparaît une éruption érythématovésiculeuse ou bulleuse, reproduisant le dessin d'une herbe ou d'une feuille [176]. (Fig. 44)



**Figure 44. Dermite des prés [154].**

**c) Photo-onycholyse**

Elle réalise un décollement plus ou moins complet du bord distal de l'ongle (Fig. 45) Elle se rencontre essentiellement avec les tétracyclines, mais a également été décrite avec les AINS, les psoralènes au cours de la PUVA, les

fluoroquinolones, la quinine. Plusieurs explications ont été proposées : focalisation de la lumière par un « effet-loupe » de l'ongle, faible contenu en mélanine du lit de l'ongle réduisant sa photoprotection naturelle, meilleure pénétration des UVA à travers l'ongle qu'à travers la peau [176].



**Figure 45. Photo-onycholyse après prise de doxycycline [154].**

#### **d) Phototoxicité des nouvelles quinolones**

La réaction se caractérise par son intensité avec des réactions phlycténulaires et d'importants phénomènes douloureux cutanés, ainsi que par sa pérennité avec persistance de lésions et de douleurs cutanées plusieurs semaines après l'accident aigu; lui succède une pigmentation persistante parfois associée à des lésions vitiligineuses [176].

#### **e) Photoréactivation**

Ce phénomène très particulier a été initialement décrit avec le méthotrexate. Il s'agit d'un érythème intense qui va survenir quelques heures

après l'injection du produit, sans exposition solaire associée, sur des zones cutanées qui avaient été antérieurement exposées au soleil, avec ou sans coup de soleil. Récemment, un cas de ce phénomène mais à type d'érythème polymorphe a été décrit avec la Bufferine [176].

#### **4.3.3.3. La réaction photoallergique**

##### **a) Eczéma des parties découvertes**

La réaction photoallergique survient après un temps de latence plus ou moins long; à l'inverse, le déclenchement est indépendant de la dose tant de produits pris ou appliqués que de rayonnement lumineux reçu. L'éruption est le plus souvent retardée de plusieurs heures après l'exposition lumineuse. L'aspect le plus typique est celui d'un eczéma aigu reproduisant les caractères cliniques et évolutifs habituels à ceux de tous les eczémas. Il est à noter que, contrairement à la phototoxicité, les lésions peuvent déborder parfois largement les zones exposées.

L'évolution habituelle d'une réaction photoallergique est prolongée avec persistance de lésions longtemps après l'accident aigu malgré la suppression des expositions et de la prise médicamenteuse. Lorsqu'elle dépasse deux mois sans atteindre un an après l'arrêt du traitement, on parle de photosensibilisation persistante dont l'évolution est finalement favorable. Au-delà d'un an, une évolution vers le tableau de dermatite actinique chronique doit être redoutée [154].

##### **b) Eczémas photoaggravés**

- L'eczéma de contact photoaggravé: mérite d'être authentifié. Il s'agit de patients atteints d'une sensibilisation de contact (Fig. 46) connue qui,

secondairement, se complique d'accidents de nature photoallergique, marqués par une exacerbation ou une persistance des lésions sur les parties photoexposées, alors même que les lésions initiales liées au contact sensibilisant ont disparu [154].

- La dermatite atopique avec photosensibilité: certains enfants présentant une dermatite atopiques (Fig. 47) sont photosensibles avec une intolérance solaire marquée par une prédominance de lésions sur les parties découvertes, surtout le visage, une aggravation par la photothérapie. La plupart de ces atopiques ne sont pas assez photosensibles pour que les explorations photobiologiques soient anormales. Cependant, dès 1982, Amblard et Beani avaient attiré l'attention sur des observations de dermatite atopique évoluant secondairement comme des dermatites actiniques chroniques; ces auteurs avaient mis en évidence une potentialité des antihistaminiques dérivés des phénothiazines comme inducteur initial de la photoallergie; cette éventualité de photosensibilité grave dans l'atopie vient d'être confirmée dans la littérature récente [154].



**Figure 46. Dermatite des dérivés du caoutchouc dans les couches [177]**



**Figure 47. Dermatite atopique du nourrisson en poussée [178].**

## **C. Les cancers cutanés**

### **1. Effets mutagènes des rayons ultraviolets**

Les données cliniques, épidémiologiques et expérimentales attestent sans ambiguïté du rôle fondamental des radiations ultraviolettes UVB et UVA dans la cancérogenèse cutanée, auquel s'ajoutent les prédispositions génétiques des sujets. C'est la lumière UVB, la plus énergétique, qui est la plus dommageable pour le génome. La raison de cette agressivité est connue depuis près d'un demi-siècle : les photons UVB sont directement absorbés par l'ADN dans lequel ils induisent des réactions photochimiques. Les principales cibles en sont les bases pyrimidiques thymine et cytosine qui, si elles sont situées en positions adjacentes dans la double hélice, réagissent deux à deux en créant de nouvelles liaisons covalentes. La structure chimique des bases est ainsi fortement altérée puisqu'elles se retrouvent sous forme de photoproduits. Ces modifications de l'ADN perturbent fortement le fonctionnement de la cellule et peuvent induire sa mort ou, plus grave, des mutations qui peuvent déclencher les processus impliqués dans l'apparition de tumeurs [179].

Il est apparu au cours des dernières années que les UVA étaient également mutagènes et pouvaient induire des tumeurs chez des animaux. Cependant leur action génotoxique n'est pas directe comme l'est celle des UVB. Le rayonnement UVA, en excitant certains composés endogènes jouant un rôle de photosensibilisateurs, induit la production d'ERO. Ces dernières peuvent alors endommager les composants cellulaires (ADN, lipides, protéines, etc.). L'action génotoxique des UVA implique donc des processus oxydatifs.

Cela a été illustré par la formation de cassures de la double hélice et de bases oxydées dans des cellules exposées au rayonnement UVA [179].

Les enfants porteurs de xéoderma pigmentosum (XP) peuvent développer très tôt des carcinomes cutanés ou des mélanomes. L'atteinte cutanée au cours du XP, ainsi que le risque élevé de néoplasie au niveau des zones photo-exposées sont liés à une réparation défectueuse des lésions d'ADN induites par les UV, ce qui est responsable de l'apparition d'un nombre élevé de cellules mutées. La plupart de ces cellules sont éliminées par apoptose sous l'effet des gènes suppresseurs p53 qui sont bien développés chez ces patients. Cette protection par les gènes p53 n'est que temporaire puisque sous l'effet des UV et en présence d'un système de réparation défectueux, ces gènes vont eux même subir des mutations et devenir inopérants. Ainsi, au cours du XP, tous les éléments de la carcinogenèse sont réunis et rapidement mis en œuvre, ce qui explique l'apparition précoce et en nombre élevé de tumeurs malignes [180].

## **2. Aspects cliniques des cancers cutanés photoinduits**

### **2.1. Carcinome basocellulaire**

Il débute par une lésion élémentaire caractéristique; la perle basaliomateuse, c'est d'une petite surélévation cutanée, ferme, translucide et parcourue de télangiectasies. Cette lésion augmente progressivement de taille, et à la phase d'état trois types cliniques sont individualisés:

–Le carcinome basocellulaire nodulaire, le plus fréquent: il correspond à une augmentation de volume de la perle initiale qui prend alors une taille

significative. La lésion est bien limitée, ferme, sa couleur est celle d'une peau normale mais elle est parcourue de fines télangiectasies.

–Le carcinome basocellulaire superficiel est une plaque érythémateuse, squameuse dont la périphérie est entourée de très petites perles, à peine visibles mais palpables. Les lésions de carcinomes basocellulaires superficiels sont souvent multiples d'emblée.

–Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme ressemble à une cicatrice déprimée. À la palpation, la peau est scléreuse, la lésion est blanchâtre, mal limitée.

Toutes les formes peuvent s'ulcérer ou se pigmenter au cours de l'évolution. La topographie des carcinomes basocellulaires est essentiellement en zones photo-exposées, et notamment le visage. Ils ne siègent jamais sur les muqueuses.

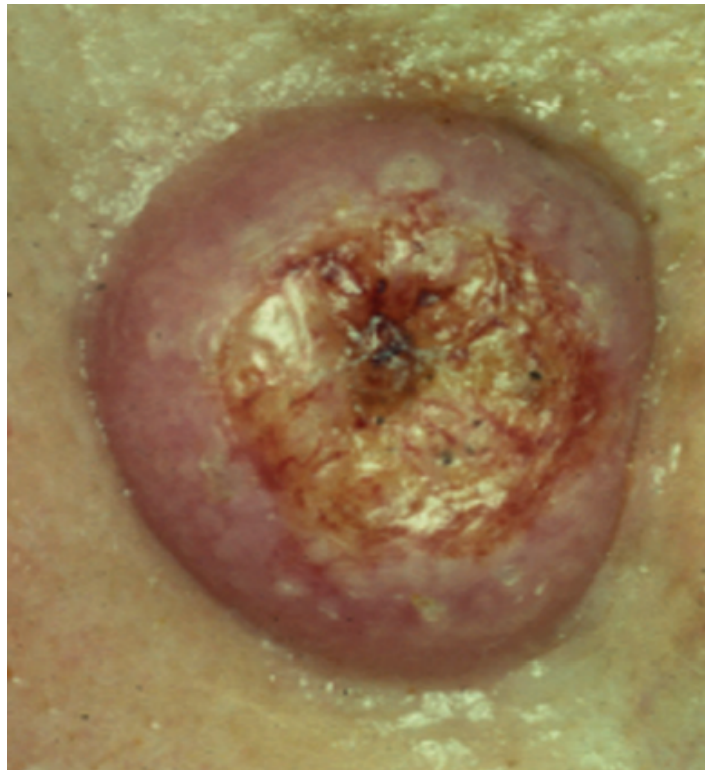
Le carcinome basocellulaire ne métastase pas mais a un potentiel invasif local pouvant entraîner une destruction tissulaire importante [181].

## **2.2. Carcinome épidermoïde ou spinocellulaire**

Il survient sur peau saine mais plus souvent sur des lésions précancéreuses en particulier, les kératoses actiniques qui sont des lésions planes, érythémateuses et squameuses, parfois croûteuses; souvent plus palpables que visibles, donnant un aspect rugueux à la peau lors de la palpation, peuvent être isolées ou au contraire multiples, en vastes champs mal limités.

En cas de survenue sur kératose actinique, il s'agit d'une lésion croûteuse, épaissie, parfois saignotante ou ulcérée. Ces signes sont caractéristiques de la transformation maligne et doivent conduire à la biopsie. S'il survient sur peau saine, il prend l'allure d'un nodule, d'une ulcération ou d'un nodule ulcéré. Le caractère chronique et évolutif doit là encore imposer la biopsie. Sur les muqueuses, il peut s'agir d'une modification d'une lésion préexistante qui devient kératosique ou d'une érosion.

L'évolution locale de proche en proche par infiltration, ou par voie canalaire le long des vaisseaux ou des nerfs est volontiers agressive et peut aboutir aux premiers relais ganglionnaires ou cheminer par voie hématogène jusqu'aux organes internes [181].



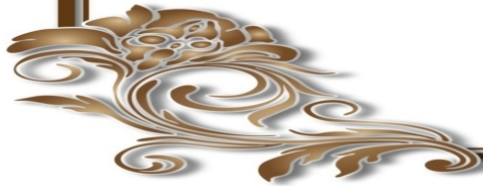
**Figure 48. Carcinome spinocellulaire [182].**

### **2.3. Mélanome**

Il est moins fréquent que les carcinomes chez l'enfant. L'âge moyen de sa survenue, en cas de xéroderma pigmentosum, est de 17 à 19 ans selon la littérature, pourtant beaucoup de cas avant 12 ans ont été décrits, néanmoins cette apparition est plus tardive que celle des carcinomes ou encore rarement concomitante. Cependant, en raison de la similitude de l'aspect clinique d'un mélanome débutant et de lentigines, particulièrement nombreuses au cours du xéroderma pigmentosum, le diagnostic de mélanome est souvent posé tardivement.

Le mélanome se présente sous forme d'une lésion pigmentée répondant dans la plupart des cas aux critères suivants (critères ABCDE): elle est asymétrique (A), de bords irréguliers (B), de couleur inhomogène (C), de diamètre supérieur à 6 mm (D) et surtout qui évolue (E) dans le temps. Cette évolution peut concerner la taille, la surface, la couleur ou l'apparition de signes fonctionnels comme le prurit. Elle peut être lente et progressive, la lésion s'étendant en tache d'huile sur plusieurs mois ou au contraire être de croissance rapide en quelques semaines. Tous ces signes sont hautement évocateurs du diagnostic. Cependant, la constatation d'une lésion suspecte doit amener à réaliser une exérèse de la totalité de la lésion pour analyse anatomopathologique, seul examen capable d'affirmer le diagnostic et d'indiquer les éléments pronostiques [181].

## *VI. La photoprotection*



La photoprotection regroupe les divers moyens naturels et/ou artificiels capables de s'opposer aux dommages cutanés induits par les radiations solaires. La photoprotection artificielle correspond à la photoprotection interne et à la photoprotection externe. Ses indications sont fonction de l'état de santé de l'individu, sain ou atteint de maladies cutanées déclenchées ou aggravées par la lumière solaire.

## **A. Photoprotection naturelle**

**La pilosité:** Les poils et les cheveux arrêtent les rayons solaires comme en témoignent la fréquence des coups de soleil et des carcinomes sur le cuir « ex-chevelu ».

**Le film hydrolipidique de surface:** Il joue un faible rôle par l'intermédiaire des graisses du sébum et peut-être de l'acide urocanique.

**La couche cornée:** Elle joue un rôle important, les kératines agissant par absorption, réflexion et diffraction. On estime que 70 % des UVB sont arrêtés par la couche cornée, que 20 % atteignent le corps muqueux et 10 % le derme superficiel. La majorité des UVA et du spectre visible traverse la couche cornée mais seuls 20 à 30 % atteignent le derme.

**Le système pigmentaire:** Les UVB stimulent la synthèse d'eumélanines qui absorbent la grande majorité des UV ayant franchi la couche cornée et qui captent les radicaux libres. La carnation, qui définit la couleur de la peau, est fonction de la taille et de la répartition des mélanosomes dans l'épiderme. Dans une peau claire, les mélanosomes sont petits et localisés dans les couches profondes de l'épiderme. Dans une peau foncée ou chez les sujets noirs, les mélanosomes sont volumineux et répartis sur toute la hauteur de l'épiderme.

**Les systèmes de réparation de l'ADN:** Il existe dans la peau des systèmes de réparation permettant de maintenir l'intégrité de l'ADN et d'éviter la survenue de mutations photo-induites. Les capacités de ces systèmes de défense sont variables selon les individus et leur déficience peut être responsable de cancers cutanés. La réparation par excision de nucléotides représente la principale défense contre les effets génotoxiques du rayonnement solaire. Elle est composée de deux systèmes : un qui répare les gènes activement transcrits, un autre qui assure la réparation des autres régions du génome.

**Les systèmes antioxydants endogènes:** Les systèmes antioxydants sont abondants dans l'épiderme (catalase, superoxyde dismutase, glutathion réductase, glutathion peroxydase, vitamines C et E). Ces systèmes de protection naturels sont régulés par les UV et jouent un rôle très important.

**La vitamine D:** La vitamine D, produite dans la peau sous l'effet des UV, a des effets photoprotecteurs. En présence de 1,25-dihydroxyvitamine D3, les kératinocytes ont moins de dégâts de l'ADN et plus de protéine p53 dans le noyau après exposition aux UVB. [183]

## **B. Photoprotection artificielle externe**

### **1. Photoprotection vestimentaire**

La photoprotection vestimentaire peut être très efficace. La plupart des tissus naturels ou synthétiques en tissage serré protègent bien des UV. Un coloris foncé peut accroître son efficacité. La plupart des tissus perdent une part de leur efficacité photoprotectrice lorsqu'ils sont mouillés. Un chapeau pourvu d'un bord d'au moins 7 cm protège non seulement le sommet du crâne,

mais encore la face et la nuque, sites d'élection privilégiés des cancers cutanés. En outre, on améliorera la protection en couvrant le bas de la nuque par un foulard [185].

## **2. Produits de protection solaire**

Un produit de protection solaire (PPS) est composé d'excipients et de molécules actives s'opposant à la pénétration des photons dans la peau qui peuvent être des filtres ou des écrans

**Les écrans:** Ce sont des substances particulières sous forme de poudre. Dioxyde de titane et oxyde de zinc sont actuellement les produits les plus utilisés. Ils agissent en déviant et dispersant le rayonnement, en théorie sans discernement de la longueur d'onde. En fait, la synthèse de très fines particules (0,02 à 0,01  $\mu\text{m}$ ) a permis de déplacer le spectre d'action vers les longueurs d'ondes les plus courtes, donnant à ces molécules un aspect transparent très intéressant au plan cosmétologique. Leur concentration n'est pas limitée, ce qui permet d'obtenir, associés entre eux et éventuellement à des filtres chimiques, des photoprotecteurs externes de haut coefficient [184].

**Les filtres:** Ce sont des molécules synthétiques qui agissent par absorption phototonique sélective en fonction de la longueur d'onde. Il existe des filtres à spectre étroit sélectifs des UVB et des filtres dits «à spectre large» efficaces au moins partiellement contre les UVB et les UVA. La concentration maximale dans le produit fini étant limitée par la législation européenne, il est souvent nécessaire d'associer plusieurs filtres pour couvrir une bande suffisamment large et obtenir un pouvoir de protection élevé [184].

## **2.1. Molécules incorporées**

**Pièges à radicaux libres:** La mise en cause des radicaux libres de l'oxygène dans les effets néfastes de l'exposition solaire a conduit à incorporer aux photoprotecteurs externes un certain nombre de molécules aux propriétés antioxydantes : vitamines A, C, E, oligoéléments (sélénium, zinc, manganèse), caroténoïdes, flavonoïdes... L'efficacité de ces produits en application topique a été démontrée, tant *in vitro* qu'*in vivo*, chez l'animal.

**Anti-inflammatoires:** Ils restent sujets à discussion car ils peuvent retarder la sonnette d'alarme que constitue l'érythème.

**Excipient:** Il revêt toute son importance car il permet d'améliorer la galénique et donc la stabilité, la substantivité, la rémanence du produit fini et son acceptabilité cosmétique. [184]

## **2.2. Coefficient de protection**

Il représente le facteur multiplicateur du temps d'autoprotection naturelle. C'est le coefficient par lequel on peut théoriquement multiplier la durée d'exposition au rayonnement solaire lorsque le photoprotecteur est appliqué pour obtenir un érythème de même intensité que celui de la peau nue non protégée, exposée pendant le même temps aux mêmes radiations. Chez l'homme, le calcul du coefficient de protection vis-à-vis des UVB est bien standardisé. En fait, pour le calcul de ce coefficient, on a tendance à parler de facteur de protection solaire (FPS) car l'érythème induit par le simulateur solaire utilisé en laboratoire comporte 85 % d'UVB, 15 % d'UVA. Il n'y a en revanche pas de standardisation vis-à-vis du calcul du coefficient de protection vis-à-vis des UVA et selon la méthode utilisée, il peut varier de 1 à 10. Il faut

savoir que même le chiffre donné par le FPS n'est que théorique. Gottlieb a montré que les concentrations dépendent du territoire d'application et de la forme galénique du produit : faible avec les crèmes sur le dos et les jambes, fortes avec les gels sur le visage. Outre, en laboratoire, la dose utilisée est de 2 mg/cm<sup>2</sup>. Il s'agit de la dose minimale qui permet un calcul de FPS fiable grâce à un étalement du produit uniforme et donc reproductible. En pratique, les doses utilisées sont quatre fois moindres. Il faut donc diminuer par quatre le FPS théorique pour avoir le FPS réel, et ce d'autant plus qu'il s'agit d'un coefficient élevé [184].

### **2.3. Risque des antisolaires**

**Absorption cutanée :** Certains filtres peuvent avoir une pénétration cutanée avec passage systémique, augmentée sur peau lésée et chez le jeune enfant.

**Allergie et photoallergie :** Si les cas d'irritation sont exceptionnels, des réactions d'allergie ou de photoallergie de contact ont été signalées même chez l'enfant, en particulier avec l'oxybenzone. D'autres molécules peuvent être responsables de réactions de sensibilisation : conservateurs, excipients, parfums. De ce fait, l'emploi de photoprotecteurs composés exclusivement d'écrans minéraux revêt un intérêt tout particulier chez l'enfant, de par leur photostabilité, leur inertie biologique et leur strict effet de surface.

**Inhibition de la synthèse de la vitamine D :** L'application régulière d'un photoprotecteur pourrait gêner la synthèse épidermique de la vitamine D. En fait, même en cas de photoprotection externe intense comme c'est le cas pour les malades atteints de xeroderma pigmentosum, un régime suffisamment riche

en lait, voire jaunes d'œufs et huiles de poissons, permet de maintenir des taux normaux de vitamine D. [184]

#### **2.4. Photoprotecteur idéal**

Le photoprotecteur idéal devrait:

- être efficace contre le coup de soleil et les effets à long terme du soleil (cancers cutanés, héliodermie), c'est-à-dire arrêter non seulement les UVB mais également les UVA et les infrarouges.
- maintenir une protection prolongée dans des conditions normales d'utilisation grâce à sa pénétration et sa fixation dans la couche cornée: substantivité.
- être résistant à l'eau et à l'hypersudation: rémanence.
- être stable à la lumière et à la chaleur.
- être acceptable au plan cosmétologique.
- posséder une parfaite innocuité générale (toxicologique et cutanée).
- posséder une absence de pouvoir irritant, allergisant et photosensibilisant.

Le choix de la forme galénique s'oriente vers les émulsions eau/huile qui sont stables à l'eau et restent sur la peau après de fortes sudations. Selon le territoire d'application, on choisit une forme galénique adaptée: crème pour le visage, lait ou spray pour le corps, stick pour les zones fragiles [184].

### **2.5. Choix du facteur de protection solaire**

Le choix du FPS tient compte du phototype et des conditions d'ensoleillement. Il est d'autant plus élevé que l'enfant est de phototype clair, que l'ensoleillement est intense et que la durée d'exposition est plus prolongée. On peut recommander des produits de FPS entre 20 à 30 et de 10 à 20 en UVA [184].

### **3. La photothérapie**

La photothérapie est utilisée dans le traitement des photodermatoses résistantes à la photoprotection interne médicamenteuse. Elle ne doit pas être entreprise avant l'adolescence.

La PUVAthérapie ou la photothérapie UVB à spectre étroit s'accompagnent d'un très bon résultat dans les photosensibilités idiopathiques (lucite polymorphe, DAC, urticaire solaire, prurigo actinique).

PUVAthérapie peut être utilisée dans la protoporphyrie érythropoïétique seule ou associée aux caroténoïdes. La photothérapie UVB à large spectre est abandonnée dans ce cadre devant une efficacité nettement inférieure à la PUVAthérapie ou à la photothérapie UVB à spectre étroit.

Le mécanisme d'action de la photothérapie repose sur l'augmentation des défenses naturelles (pigmentation cutanée, épaisseur cutanée) mais surtout sur les effets immunosuppresseurs [184].

## **C. Photoprotection artificielle interne**

Elle a pour objectif de renforcer les mécanismes de photoprotection naturelle et est utilisée dans le traitement de certaines photodermatoses. Chez le sujet sain, elle est encore expérimentale.

### **1. Les caroténoïdes**

Ces produits sont des antioxydants qui inhibent la peroxydation lipidique membranaire. Il s'agissait essentiellement du bêta-carotène qui était employé en association avec la canthaxantine (le phénoro n'est plus commercialisé et la canthaxantine n'est plus disponible) [186].

### **2. Les antipaludéens de synthèse (APS)**

Le sulfate de chloroquine (Nivaquine®) et le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil®) peuvent avoir des effets photoprotecteurs en se liant avec l'ADN et les mélanines, en stabilisant les membranes lysosomiales, en inhibant la synthèse de prostaglandines et le chimiotactisme des macrophages. L'hydroxychloroquine peut être proposée dans le traitement de la lécithite polymorphe (LP). Elle n'a d'effet préventif qu'en association à la photoprotection couplée à une exposition progressive et réduit alors l'intensité de l'éruption et du prurit [186].

### **3. Le thalidomide**

Il est utilisé dans le prurigo actinique à la dose de 100 à 200 mg par 24 h. Des travaux récents ont montré que, chez les malades atteints de lupus, l'administration per os de thalidomide permettait de réduire l'érythème induit par les UVB [186].

#### **4. L'acide para-amino-benzoïque (PABA)**

L'action photoprotectrice du PABA par voie externe est bien connue. Ses effets protecteurs par voie interne ne sont pas formellement démontrés, mais il a été proposé de l'utiliser à la dose de 1 comprimé à 500 mg pour 10 kg de poids dans la lucite estivale bénigne [186].

#### **5. Photoprotection diététique et antiradicalaire**

Les extraits de *Polypodium Leucotomos* (fougère) ont in vitro des propriétés antioxydantes qui en feraient de bons photoprotecteurs oraux. Ils pourraient être utilisés pour diminuer l'intensité des lucites estivales et réduire la phototoxicité de la PUVAthérapie.

Les flavonoïdes (extraits de thé vert) ont fait l'objet de nombreuses études démontrant leurs effets photoprotecteurs contre la photo-immunosuppression, les altérations de l'ADN et la photocarcinogenèse. Leurs actions antioxydantes seraient également associées à la capacité d'inhiber l'induction photo-induite des métalloprotéinases leur conférant ainsi un rôle potentiel dans la prévention de l'héliodermie [186].

Un régime pauvre en graisses permettrait de réduire l'incidence des kératoses et des carcinomes. L'exercice physique s'accompagnerait chez la souris d'une diminution du nombre de cancers induits par les UVB. Il existerait des facteurs antiapoptotiques produits par les adipocytes agissant sur les cellules tumorales et sur les cellules exposées aux UVB [186].

## **6. Associations d'antioxydants**

L'intérêt des associations d'antioxydants (vitamines A, E et C, sélénium, b-carotène) a été démontré in vitro sur des cultures cellulaires. Chez l'homme, l'administration per os d'antioxydants peut majorer les capacités naturelles de photoprotection épidermique mais leur intérêt réel reste difficile à préciser, ce d'autant que des données récentes contre-indiquent la prise au long cours de vitamine A, de vitamine E et de bêta-carotène [186].

## **D. Photoprotection de l'enfant**

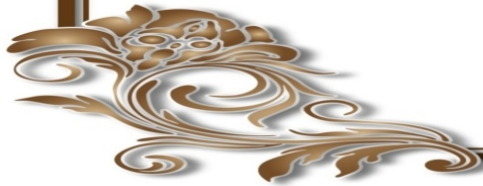
Chez l'enfant, la photoprotection doit être avant tout centrée sur la limitation des temps d'exposition au soleil et sur le port de vêtements. Les heures d'ensoleillement maximum sont à éviter (12 h-16 h). Le tee-shirt doit être de couleur foncée avec un tissage serré ( $UPF \geq 30$ ). Le chapeau et les lunettes de soleil doivent compléter la panoplie vestimentaire. Enfin, il faut faire boire régulièrement l'enfant en raison des risques de coup de chaleur.

Les PPS ne doivent être qu'un appoint pour les zones mal protégées par les vêtements. Leur utilisation ne doit pas se limiter aux expositions récréatives et toute zone dénudée doit être couverte de PPS. Le choix de celui-ci doit se porter sur un produit de moyenne ou haute protection et dépendre du phototype. L'utilisation de produits de très haute protection n'est justifiée qu'en cas d'ensoleillement extrême ou lors des séjours à la montagne. Les crèmes sont adaptées pour le visage et les laits sont souvent préférés pour le corps. L'emploi d'écrans plutôt que de filtres n'est justifié que par le risque plus faible d'allergie et par l'acceptation du masque de Pierrot chez l'enfant. Il n'y a pas d'argument pour affirmer que les écrans sont plus sûrs que les filtres.

Enfin, il est fondamental de rappeler aux parents qu'un PPS ne doit pas être utilisé pour augmenter la durée d'exposition [183].

Les enfants et les adolescents doivent être les cibles privilégiées des campagnes d'information et de prévention. Ils sont dans l'ensemble assez bien informés des risques inhérents à une exposition intempestive mais la prévalence des coups de soleil chez eux reste élevée et témoigne d'une photoprotection insuffisante et mal adaptée. La mise en place de stratégies éducatives efficaces suppose un partenariat étroit avec les professionnels impliqués et des messages délivrés de façon adaptée et ludique [183].

## *VII. Conclusion*



Le stress oxydant peut entraîner le déclenchement et /ou le développement de nombreuses pathologies cutanées chez l'enfant. Les plus redoutables sont les cancers cutanés qui, peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Ceci justifie l'intérêt d'une prévention précoce et efficace.

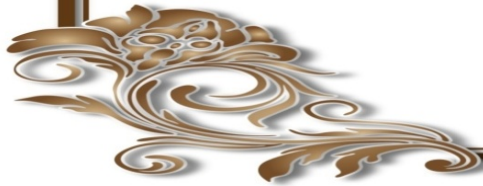
La photoprotection externe (le port de vêtements et les applications de produits de protection solaire) permet la prévention primaire et secondaire de ces complications.

La photoprotection interne est indiquée, essentiellement, pour renforcer les mécanismes de photoprotection naturelle et réduire le risque de développer des complications cutanées sévères chez les patients fragilisés vis-à-vis des UV en cas de photodermatoses ou immunodépression (prévention secondaire); son intérêt chez le sujet sain reste encore du domaine de la recherche.

L'éducation «solaire» de la population par le biais des campagnes de prévention et d'information des risques solaires complète très utilement ces moyens de photoprotection, les enfants et adolescents étant la cible privilégiée de ces messages.

Ces campagnes d'éducation et de prévention devraient être associées à la mise en place de mesures nationales visant à limiter les expositions récréatives en créant davantage de zones ombragées au sein des établissements scolaires.

## *VIII. Résumé*



## Résumé

**Titre:** les radicaux libres et complications cutanées

**Auteur:** Oubane Fatima

**Directeur:** Pr. Jabouirik Fatima

**Mots clés:** radicaux libres, photodermatoses, vieillissement cutané, photoprotection

Les radicaux libres sont produits en permanence, en faible quantité comme des médiateurs tissulaires ou des résidus des réactions énergétiques ou de défense. Cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense antioxydante de l'organisme. Le dysfonctionnement de ces systèmes de régulation est à l'origine de stress oxydant dont l'importance dans de nombreuses pathologies est maintenant largement démontrée.

Ces radicaux libres sont responsables de nombreux dommages oxydatifs au niveau moléculaire (acides nucléiques, protéines, lipides...) entraînant, dans le tissu cutané, des altérations progressivement irréversibles et favorisant ainsi le développement d'un certain nombre de pathologies chez l'enfant, notamment:

✓ Les syndromes de vieillissement cutané prématuré, classés en deux principaux sous-groupes:

- Les syndromes progéroïdes
- Les syndromes liés à des anomalies du tissu conjonctif

✓ Les photodermatoses, parmi lesquelles on distingue:

- Les dermatoses liées à une déficience de la protection cutanée naturelle
- Les dermatoses aggravées ou révélées par le soleil
- Les dermatoses par photosensibilisation ou photodermatoses stricto sensu

✓ Les cancers cutanés, représentés par:

- Le carcinome basocellulaire
- Le carcinome spinocellulaire

La photoprotection est le pilier de la prévention; elle correspond à la photoprotection externe (vestimentaire et celle offerte par les produits antisolaires) et la photoprotection interne qui comprend la photoprotection antiradicalaire, encore du domaine de la recherche, et la photoprotection d'origine médicamenteuse.

## **Abstract**

**Title:** free radicals and skin complications

**Author:** Oubane Fatima

**Director:** Pr. Jabouirik Fatima

**Keywords:** free radicals, Photodermatoses, skin aging, photoprotection

Free radicals are continuously produced, in small quantities such as tissue mediators or residues of energy or defense reactions. This physiological production is perfectly controlled by antioxidant defense systems of the body. The dysfunction of these systems of regulation is at the origin of oxidative stress whose importance in many pathologies is now largely demonstrated.

These free radicals are responsible for numerous oxidative damages at the molecular level (nucleic acids, proteins, lipids...) Causing, progressively irreversible alterations in the cutaneous tissue and thus promoting the development of a number of pathologies in children, in particular:

- ✓ Premature skin aging syndromes, classified into two main subgroups:
  - Progeroid syndromes
  - Syndromes related to connective tissue abnormalities
- ✓ Photodermatoses, among which we distinguish:
  - Dermatoses linked to a deficiency of the natural skin protection
  - Dermatoses aggravated or revealed by the sun
  - Dermatoses by photosensitization or photodermatoses stricto sensu
- ✓ Skin cancers, represented by:
  - Basal cell carcinoma
  - Squamous cell carcinoma

Photoprotection is the pillar of prevention; it corresponds to the external photoprotection (clothing and that offered by sunscreen products) and internal photoprotection which includes photoprotection antiradical, still in the field of research, and drug photoprotection.

## ملخص

**العنوان :** الجذور الحرة والمضاعفات الجلدية

**من طرف:** أبان فاطمة

**المشرف:** الأستاذة جبويريك فاطمة

**الكلمات الأساسية :** الجذور الحرة، الحروق الجلدية، شيخوخة الجلد، الحماية من الضوء

يتم إنتاج الجذور الحرة بشكل مستمر؛ بكميات قليلة كوسطاء بين الأنسجة أو كبقايا التفاعلات المنتجة للطاقة أو الدفاعية. هذا الإنتاج الفسيولوجي يتم التحكم فيه بشكل كامل من قبل أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة في الجسم. حدوث أي خلل في هذه الأنظمة المتحكممة هو أصل الإجهاد التأكسدي، الذي أصبح مثبتاً الآن و على نطاق واسع أهميته في كثير من الأمراض.

هذه الجذور الحرة مسؤولة عن عديد من الأضرار التأكسدية على المستوى الجزيئي (الأحماض النووية، البروتينات، الدهون ...) محدثة في نسيج الجلد، عيوباً تصبح تدريجياً نهائية، و معززة بذلك تطور عدد من الأمراض عند الطفل خاصة :

✓ متلازمات شيخوخة الجلد المبكرة، مصنفة إلى مجموعتين فرعيتين رئيسيتين :

- متلازمات الشياخ

- المتلازمات المرتبطة بتشوهات النسيج الضام

✓ الحروق الجلدية من بينها :

- الجلادات المرتبطة بنقص في الحماية الطبيعية للجلد

- الجلادات التي تفاقمت أو التي كشفت عنها الشمس

- الجلادات من الحساسية الضوئية

✓ سرطانات الجلد ممثلة ب :

- سرطان الخلايا القاعدية

- سرطان الخلايا الحرشفية

الحماية من الضوء هي الدعامية الأساسية للوقاية؛ وتتمثل في الحماية الخارجية من الضوء (باللباس و تلك التي توفرها المنتجات المضادة للشمس) والحماية الداخلية من الضوء والتي تشمل الحماية بمضادات الجذور الحرة، التي ما تزال في طور الأبحاث، والحماية بالأدوية.



*Références  
bibliographiques*

- [1] Boutonnat J. Histologie, étude des tissus. Chapitre 9 : La peau (Faculté de Médecine de Grenoble) 2006-2007
- [2] l'INCA. Dossier mélanome de la peau. 2010
- [3] Dubois J, Demelin M. La peau: de la santé à la beauté - notions de dermatologie et de dermocosmétologie. Toulouse: Privat; 2007. 208 p
- [4] Leslie PG, James LH. Atlas en couleur d'histologie. Pradel 2ème édition. 2004
- [5] Don WF, Ronald PJ. Histologie l'essentiel. Paris: Maloine; 2002.
- [6] L'INSERM. Reconstruction d'un épiderme à partir de cellules souches. 2009
- [7] Takahashi M, Machida Y, Tsuda Y. The influence of hydroxyacids on the rheological properties of the Stratum corneum. J Soc Cosmet Chem. 1986; 36: 177-87
- [8] Dubus P, Vergier B. Histologie cutanée. Encycl Med Chir Paris: Elsevier, 2000.
- [9] Welsch U. Atlas d'histologie: cytologie, histologie, anatomie microscopique. Tournai: Lavoisier, 2002. pp. 167-183.
- [10] La direction générale de la santé de Genève. Dosage de l'hydroquinone dans les produits cosmétiques. 2002.

- [11] Avril, M-F., Brodin, M., and Reuter, G. Soleil et peaux: bénéfices, risques et prévention. Paris : MASSON, 2002.
- [12] Méliissopoulos A, Levacher C, Robert L, Ballotti R. La peau: structure et physiologie. Paris: Tec et Doc Lavoisier; 2012. 272p.
- [13] Tachibana T. The Merkel cell: recent findings and unresolved problems. Arch Histol Cyto. 1995; 58: 379-96.
- [14] Dermatologie: manuel et atlas. Deuxième partie: dermatoses provoquées par des facteurs physicochimiques. Paris : MASSON, 2006. pp. 102-120.
- [15] Prost-Squarcioni C, Fraitag S, Heller M, Boehm N. Histologie fonctionnelle du derme. Ann Dermatol Vénéréol. 2008 janv; 135(1, Part 3): 5-20
- [16] MARIEB, E.N : Anatomie et physiologie humaines. Quatrième édition américaine. De Boeck Université. Anjou (Québec). 1999. 142-163.
- [17] BARRY, B.W: Dermatological formulations: Percutaneous absorption. (Drug and the pharmaceutical sciences, Vol. 18) Swarbrick, J. ed. Marcel and Dekker, New-York, USA. 2-20. 1983.
- [18] <http://slideplayer.fr/slide/9245/>
- [19] Martini MC. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Cachan: Lavoisier; 2011. 500 p

- [20] Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100 Suppl 1: 11830-5.
- [21] Leslie PG, James LH. Atlas en couleur d'histologie. Pradel 2ème édition. 2004
- [22] Don WF, Ronald PJ. Histologie l'essentiel. Paris: Maloine; 2002.
- [23] Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Vénéréol. 2009 Oct; 136 Suppl 6: S247-S251.
- [24] Heath JM, Lowe J. Stevens A and Young B. Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather. Bruxelles: Edition de Boeck Université, 2010.
- [25] Dreno B. Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes. Anna dermatol et de vénéréol. 2008, Vol. 135, pp. 149-152.
- [26] Agence nationale de sécurité du médicament. Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Juillet 2011.
- [27] Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Rayonnement ultraviolets et santé, 2007
- [28] Jeanmougin M. Photodermatoses et photoprotection. Paris: Deltacom, 1983: p11-39

- [29] Béani JC, Amblard P. Généralités. In , Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM éd. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. Paris: Masson, 1999. p363-369
- [30] Van Der Leun JC. UV radiation from sunlight: summary, conclusions and recommendations. J PhotochemPhotobiol B 1996, 35: 237-44
- [31] Amblard P. Photodermatoses. Photoprotection. Encycl Méd Chir, Pédiatrie, 4-115-A-10. 2001. 10 p.
- [32] [http://www.swisscancer.ch/fr/content/violett/pdf\\_allge/sonnenbroschue-re.pdf](http://www.swisscancer.ch/fr/content/violett/pdf_allge/sonnenbroschue-re.pdf).
- [33] Deby H. Pincemail J. Toxicité de l'oxygène ; radicaux libres et moyens de défense. presse Med, 25 septembre 1986, 15 num 31, 1466-1474.
- [34] Pryor WA. The rôle of free radical reactions in biological systems in free radicals in biology, Vol 1, 1-49, ed W PRYOR Academic press publ New-York, 1976.
- [35] Adjélé Wilson, Leyli Salamatian. Les radicaux libres: une question d'équilibre. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines DESS IST 2002-2003.
- [36] Yoshikawa T, Yamamoto Y, Naito Y. Free radicals in chemistry. Biology and Medicine edition. Londres: Oica International; 2000.

- [37] Favier A. Le stress oxydant – Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actual Chim.* 2003; 108-15.
- [38] Droge W. Aging-related changes in the thiol/disulfide redox state: implications for the use of thiol antioxidants. *Exp Gerontol* 2002; 37: 1333- 1345.
- [39] Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469-474.
- [40] Delattre J, Beaudeau J-L, Bonnefont-Rousselot D. Radicaux libres et stress oxydant, aspects biologiques et pathologiques. Première édition. Ed. Tec et Doc, Lavoisier, Paris, 2005, 547 pages.
- [41] I.Hininger-Favier. Le Stress oxydant. Laboratoire de biologie du stress oxydant. Faculté de pharmacie. Grenoble
- [42] Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280:1-8.
- [43] Mette M. Manipulations nutritionnelles du stress oxydant: état des connaissances. *Nutrition clinique et métabolisme* 2006; 20: 48-53
- [44] Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals and antioxidant protection: mechanisms and significance in toxicology and disease. *Hum Toxicol* 1988; 7: 7-13.

- [45] Kinsky N. Antioxydants function of carotenoides, *Free Rad. Biol. Med.*, 1989, 7, p. 617.
- [46] Packer L. Protective role of vitamin E in biological systems, *Am. J. Clin. Nutr.* 1991, 53, p. 1050S.
- [47] Bors W, Heller W, Michel C, Satan M. Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging-efficiencies. *Methods in Enzymology*, 1990, 186, p. 343.
- [48] Zelko I.N., Mariani T.J., Folz R.J. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression, *Free Rad. Biol. Med.* 2002, 33(3), p. 337.
- [49] Ganther H.E. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase, *carcinogenesis*, 1999, 20(9), p. 1657.
- [50] Vaillant L, Declercq L, Malvy D, Beani JC et al. Vieillissement cutané et traitement antioxydant: effet protecteur d'un topique antioxydant à long terme in vivo. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1998;12:S46.
- [51] Hermanns JF, Petit L, Martalo O. Unraveling the patterns of subclinical pheomelanin-enriched facial hyperpigmentation: effect of depigmenting agents. *Dermatology* 2000, 201:118-22.

- [52] Yusuf N, Irby C, Katiyar SK, Elmets CA. Photoprotective effects of green tea polyphenols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007, 23:48-56.
- [53] Papa S, Skulachev VP. Reactive oxygen species, mitochondria, apoptosis and aging. *Mol Cell Biochem* 1997; 174: 305-319.
- [54] Maples KR, Mason RP. Free radical metabolite of uric acid. *J Biol Chem*, 1988; 263 : 1709-1712
- [55] Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med*. 2002; 1: 1102- 15.
- [56] Cadet J, Bellon S, Berger M, et al. Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Biol Chem*. 2002; 383: 933-43.
- [57] Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. *Oxf Univ Pr*. 1999; 1-543.
- [58] Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P et al. Chemistry and biology of DNA damage by malondialdehyde. *IARC Sci Publ*. 1999; 150: 17-27.
- [59] Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res*. 1999; 424: 83-95.

- [60] Oleinick NL, Chiu SM, Ramakrishnan N, Xue LY. The formation, identification, and significance of DNA-protein cross-links in mammalian cells. *Br J Cancer*. 1987; 8: 135-40.
- [61] Dizdaroglu M, Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Res*. 2012; 46: 382-419.
- [62] Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*. 2003; 17: 1195-214.
- [63] Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1. 1991; 1: 81-128.
- [64] Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*. 1992; 13: 341- 390.
- [65] Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 899: 191- 208.
- [66] Davies KJ. Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. general aspects. *J Biol Chem*. 1987; 262: 9895-901.
- [67] Stadtman ER. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med*. 1990; 9: 315-25.

- [68] Stadtman ER. Role of oxidant species in aging. *Curr Med Chem.* 2004; 11: 1105-12.
- [69] Wells-Knecht MC, Lyons TJ and al. Age-dependent increase in ortho-tyrosine and methionine sulfoxide in human skin collagen is not accelerated in diabetes: Evidence against a generalized increase in oxidative stress in diabetes. *J Clin Invest.* 1997; 100: 839-846.
- [70] Marnett LJ, Riggins JN, West JD. Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. *J Clin Invest.* 2003; 111: 583- 93.
- [71] Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1777: 1249-62.
- [72] Brunk UT, Terman A. Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell function. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33: 611-9.
- [73] Justo P, Sanz A, Egido J, Ortiz A. 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Diabetes.* 2005; 54: 2424–9.
- [74] Mori TA, Woodman RJ, Burke V and al. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med.* 2003; 35(7): 772-81.

- [75] Spiteller G. Peroxyl radicals: Inductors of neurodegenerative and other inflammatory diseases: Their origin and how they transform cholesterol, phospholipids, plasmalogens, polyunsaturated fatty acids, sugars, and proteins into deleterious products. *Free Radic Biol Med.* 2006; 41(3): 362–87.
- [76] Wells-Knecht KJ, Zyzak DV, Litchfield JE, Thorpe SR, Baynes JW. Mechanism of autooxidative glycosylation: identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autooxidative modification of proteins by glucose. *Biochem.* 1995; 34(11): 3702- 9.
- [77] Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* Oxf Univ Pr. 2007.
- [78] Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmuno Photomed.* 2000; 16: 239-44.
- [79] Shiva S, Crawford JH, Ramachandran A and al. Mechanisms of the interaction of nitroxyl with mitochondria. *Biochem J Pt.* 2004.
- [80] Bohr VA. Repair of oxidative DNA damage in nuclear and mitochondrial DNA, and some changes with aging in mammalian cells. *Free Radic Biol Med.* 2002a; 32: 804- 12.
- [81] Stevnsen T, Thorslund T, De Souza-Pinto NC, Bohr VA. Mitochondrial repair of 8- oxoguanine and changes with aging. *Exp. Gerontol.* 2002; 37: 1189-96.

- [82] Ehtay KS, Esteves TC, Pakay JL et al. Signaling role for 4-hydroxy-2-nonenal in regulation of mitochondrial uncoupling. *Embo J*. 2003; 22: 4103-10.
- [83] Rabe JH, Mamelak AJ, McElegunn PJS and al. Photo-aging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 1-19.
- [84] Xu Y, Fisher GJ. Ultraviolet light irradiation induced signal transduction in skin photoaging. *J Dermatol Sci*. 2005; 1: 1-8
- [85] Afaq F, Mukhtar H. Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. *Exp Dermatol*. 2006; 15: 678-84.
- [86] Yaar M, Gilchrest BA. Photoageing: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 874-87.
- [87] Moeller BJ, Cao Y, Li CY, Dewhirst MW. Radiation activates HIF-1 to regulate vascular radiosensitivity in tumors: role of reoxygenation, free radicals, and stress granules. *Cancer Cell*. 2004; 5: 429-41.
- [88] Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J*. 1996; 10: 709-20.
- [89] Beylot C. Vieillissement cutané : aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2009 oct; 136 Suppl 6: S263-S269.

- [90] Cyrne L, Oliveira-Marques V, Marinho HS, Antunes F. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the induction of NF- $\kappa$ B-dependent selective gene expression. *Methods Enzymol.* 2013; 528: 173-88.
- [91] Siomek A. NF- $\kappa$ B signaling pathway and free radical impact. *Acta Biochim Pol.* 2012; 59: 323-31.
- [92] Abu Zaid M, Afaq F, Syed DN, Dreher M, Mukhtar H. Inhibition of UVBmediated oxidative stress and markers of photoaging in immortalized HaCaT keratinocytes by pomegranate polyphenol extract POMx. *Photochemi photobiol.* 2007; 83: 882-8.
- [93] J. Haleng et coll. Le stress oxydant. *Rev Med Liege* 2007, 62: 10 : 628-638
- [94] Fisher GJ, Kang SK, Varani J et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138:1462–70.
- [95] Yaar M et al. Fifty years of skin aging. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2002;7:51–8.
- [96] Bogdanowicz P, Redoulès D. Mécanismes moléculaires du vieillissement cutané. *Keratin.* 2012; (18): 6-9.
- [97] Knight JA. The biochemistry of aging. *Adv Clin Chem* 2000; 35:1–62.
- [98] Harman D. Free radical theory of aging: origin of life, evolution and aging. *Age (Omaha)* 1980; 3:100.

- [99] Lopez-Torres M, Shindo Y, Packer L. Effect of age on anti-oxydants and molecular markers of oxidative damage in murine epidermis and dermis. *J Invest Dermatol* 1994; 102:476–80.
- [100] Chung HY, Kim HJ, Kim KW and al. Molecular inflammation hypothesis of aging based on the anti-aging mechanism of calorie restriction. *Microsc Res Tech* 2002; 59:264–72.
- [101] Boisnic S, Branchet MC. Vieillissement cutané chronologique. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Cosmétologie et dermatologie esthétique*, 50-050-A-10, 2005, 8p.
- [102] Kligman LH. The ultraviolet-irradiated hairless mouse: a model for photoaging. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:623-31.
- [103] Kligman LH. The hairless mouse and photoaging. *Photochem Photobiol* 1991; 54:1109-18.
- [104] Gilchrest BA, Yaar M. Ageing and photoaging of the skin: observations at the cellular and molecular level. *Br J Dermatol* 1992; 127:25-30.
- [105] Beauregard S, Gilchrest BA. Syndromes of premature aging. *Dermatol Clin* 1987; 5:109-20.
- [106] Pesce K, Rothe MJ. The premature aging syndromes. *Clin Dermatol* 1996; 14:161-70.

- [107] Puzianowska-Kuznicka M, Kuznicki J. Genetic alterations in accelerated ageing syndromes. Do they play a role in natural ageing ? Int J Biochem Cell Biol 2005; 37:947-60.
- [108] Navarro CL, Cau P, Lévy N. Molecular bases of progeroid syndromes. Hum Mol Genet 2006; 15(Spec No 2): R151-61.
- [109] Raoul C.M. Hennekam. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. American Journal of Medical Genetics Part A 140A: 2603–2624 (2006)
- [110] Annachiara De Sandre-Giovannoli. Aspects génétiques de la progeria. Laboratoire de génétique moléculaire, Département de génétique médicale. Hôpital d'Enfants la Timone.2007
- [111] Sarasin A. Laugel V. Le syndrome de Cockayne. Encyclopédie orphanet grand public maladies Rares Info Services. [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Cockayne-FRfrPub638.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Cockayne-FRfrPub638.pdf)
- [112] J.F. HERON. Syndrome de Cockayne. Faculté de médecine de Caen France. Cancérologie générale. Dernière modification 26 Juin 2009
- [113] Roinioti TD, Stefanopoulos PK. Short root anomaly associated with Rothmund-Thomson syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007, 103:e19-e22
- [114] Wang LL, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, Lev D, Rogers M, Plon SE: Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients

- [115] Mak RK, Griffiths WA, Mellerio JE. An unusual patient with Rothmund Thomson syndrome, porokeratosis and bilateral iris dysgenesis. Clin Exp Dermatol 2006, 31: 401-403
- [116] O. Dereure et al. Syndromes avec vieillissement cutané prématuré : de l'expression phénotypique au gène. Ann de dermatolo vénéréol (2008) 135, 466-478
- [117] Maureen M Sanz, PhD, FACMG et James allemand, MD, FACMG. Syndrome de Bloom. GeneReviews. 22 Mars 2006; Dernière mise à jour le 28 Mars 2013
- [118] Syndrome de Bloom : [www.lookfordiagnosis.com](http://www.lookfordiagnosis.com)
- [119] Reed WP, Epstein WL, Boder E, Sedgwick RP. Cutaneous manifestations of ataxia telangiectasia. JAMA. 1966; 195 p 776-753
- [121] Ataxie télangiectasie: [http://pictures.doccheck.com/fr/photo/12860 telangiectasie](http://pictures.doccheck.com/fr/photo/12860_telangiectasie).
- [120] Atlas de dermatologie: <http://www.atlas-dermato.org/atlas/sclerodfin>.
- [122] Hussein MAS. L'Ataxie télangiectasie. Thèse FMPC . Université Hassan II. 2003. N°84
- [123] Mazereeuw-hautier J, Durand F, martin I et al. Réparatoses et poikilodermies congénitales avec photosensibilité: Ann. Dermatol. Venereol. 2007; 134: 4S65-4S72-4S65.

- [124] Claire L et al. Lamin A et ZMPSTE24 (FACE-1) défauts entraînent la désorganisation nucléaire et identifier dermopathie restrictive comme un laminopathie néonatale létale. 2004
- [125] Berangre Ierondeau. Cutis laxa généralisée acquise associée à une gammapathie monoclonale de signification indéterminée à propos d'une observation. 2013. Faculté de médecine de Nancy
- [126] Cutis laxa, autosomal recessive, type I. Developmental and genetic diseases. European journal human genetics
- [127] Claude Hamonet. Maladie ou syndrome d'Ehlers-Danlos : une entité clinique, d'origine génétique, mal connue, dont la rareté doit être remise en question. Nouvelle mise à jour du 18 août 2013 à Copenhague
- [128] Claude Hamonet. Le syndrome d'Ehlers-Danlos, nouvelle description clinique, perspectives thérapeutiques. FMC AP-HP 6, mai 2011, Hôtel Scipion
- [129] Le Correa Y, Naourib M, Martin L. Pseudoxanthome élastique de l'enfant. Ann Dermatol Vénéréologie (2009) 136, 552-555
- [130] Delrue M, Arveiler B, Lacombe D. Syndrome de Costello : aspects cliniques et risque tumoral. Archives de Pédiatrie 9 (2002) 1059–1063
- [131] Katherine Pesce, Bamartl Jill Rothe, MD. The Premature Aging Syndromes. 1996 by Elsevier Science Inc

- [132] El Fekiha N et al. Kindler syndrome: clinical and ultra-structural particularities, a propos of three cases. *Annales de pathologie* (2011) 31, 246-250
- [133] Narayan JP, Garg P, Pareek G and Narayan S. Wiedemann-Rautenstauch Syndrome. *Indian Pediatr* 2011; 48: 731-732
- [134] Harman D. Aging: overview. *Ann N Y Acad Sci.*2001; 928: 1-21.
- [135] Sander CS, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2003; 184(5): 913-22
- [136] De Gruijl FR. Photocarcinogenesis: UVA vs UVB. *Methods Enzymol.* 2000; 319: 359-66.
- [137] Jurkiewicz BA, Buettner GR. EPR detection of free radicals in UV-irradiated skin: mouse versus human. *Photochem Photobiol.* 1996; 64: 918-22.
- [138] Masaki H, Atsumi T, Sakurai H. Detection of hydrogen peroxide and hydroxyl radicals in murine skin fibroblasts under UVB irradiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 206: 474-9.
- [139] Valencia A, Kochevar IE. Nox1-based NADPH oxidase is the major source of UVA induced reactive oxygen species in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 214-22.

- [140] Polla LL, Pouillot A, Polla BS, Polla Tray AS. Présent et futur des antioxydants dans la prévention du vieillissement cutané. *J Med Chir Derm.* 2007 sept ; 34(135) : 173-8.
- [141] Vile GT, Tyrrell RM. Oxidative stress resulting from UVA irradiation of human skin fibroblasts leads to heme oxygenase-dependent increase in ferritin. *J Biol Chem.* 1993; 268: 14678-81.
- [142] Liochev SI, Fridovitch I. The role of O<sub>2</sub><sup>-</sup> in the production of HO: In vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med.* 1994; 16: 29-33.
- [143] Evans MC, Rich AM, Nugent JH. Evidence for the presence of a component of the Mn complex of the photosystem II reaction center which is exposed to water in the S(2) state of the water oxidation complex. *FEBS Lett.* 2000; 477, 113-7.
- [144] Bruch-Gerharz D, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide in human skin: Current status and future prospects. *J Invest Dermatol.* 1998; 110: 1-7.
- [145] Fuchs J, Groth N, Herrling T. In vitro and in vivo assessment of the irritation potential of different spin traps in human skin. *Toxicology.* 2000; 151: 55-63.
- [146] Fuchs J, Huflejt ME, Rothfuss LM, Wilson DS, Carcamo G, Packer L. Acute effects of near ultraviolet and visible light on the cutaneous antioxidant defense system. *Photochem Photobiol.* 1989; 50: 739-44.

- [147] Zastrow L, Groth N, Klein F, Kockott D, Lademann J, Ferrero L. The missing link-light-induced (280-1,600 nm) free radical formation in human skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 22, 31-44 (2009).
- [148] Krutmann J, Schroeder P. Role of mitochondria in photoaging of human skin: the defective powerhouse model. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 14, 44-9 (2009).
- [149] Krutmann J, Morita A, Chung JH. Sun exposure: what molecular photodermatology tells us about its good and bad side. *J Invest Dermatol*. 132, 976-84 (2012).
- [150] Gould JW, Mercuri MG, Elmetz CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 551-573.
- [151] Hruza LL, Pentland AP. Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol* 1993;100:35s–41s
- [152] Sladowki DT, Balls M. The complement photoactivation assays. In: Rougier A, Goldberg AM, Maibach HI, Liebert MA, editors. *In vitro skin toxicology*. New York: Raven Press; 1994. p. 235–40.
- [153] Castell JV, Hernandez D, Gomez-Lechon MJ et al. Photobinding of tiaprofenic acid and suprofen to proteins and cells: a combined study using radiolabeling, antibodies and laser flash photolysis of model bichromophores. *Photochem Photobiol* 1998; 68: 660-5

- [154] Beani JC. Photodermatoses. EMC- Dermatologie 2015; 10(1): 1-26 [Article 98-785-A-10].
- [155] Kalb RE. Persistent light reaction to hexachlorophene. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 333-334.
- [156] L'Albinisme oculocutané au Maghreb, à propos de 15 observations en Algérie, Maroc et Tunisie. Aquaron et al, 2004. Antropo, 7, 55-61.
- [157] Kanwar AJ, Dhar S, Ghosh S. Photosensitive lichenoid: eruption due to enalapril. Dermatology 1993; 187 : 80.
- [158] Kim YO, Chung HJ, Chung ST et Al. Phototoxicity of melatonin. Arch Pharm Res 1999; 22: 143-150.
- [159] Kind P, Lehmannp, PLEWIG G. Phototesting in lupus erythematosus. J Invest Dermatol 1993; 100 (suppl): 53S-57S.
- [160] Ammour A et al. vitiligo de l'enfant. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2010. 137, 654\_658
- [161] Greene mh, Tucker ma, et al. Hereditary melanoma and the dysplastic nevus syndrome: the risk of cancers other than melanoma. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 792-7.
- [162] Robbins JH, Kraemer K, et al. Xeroderma pigmentosum. An inherited disease with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms and abnormal DNA repair. Ann Intern Med 1974; 80: 221-48
- [163] R. R. J. Peter Heder, John K Fink, "Xeroderma Pigmentosum," 2009

- [164] Hananian J, Cleaver J. Xeroderma pigmentosum exhibiting neurological disorders and systemic lupus erythematosus. Clin. Genet, vol. 17, pp. 39-45, 1980.
- [165] <http://www.dermatologie-pratique.com/journal/article/lupus-erythemateux-dissemine-les-enfants-aussi>
- [166] P. Amblard. Photodermatoses Photoprotection. Encycl Méd Chir (Editions Sci. Médicales Elsevier SAS, Paris) 4-115-A, p. 10, 2001.
- [167] <http://www.atlas-dermato.org/atlas/lichenactiniquefin.htm>
- [168] Jeanmougin M et al. Lucites idiopathiques de l'enfant. Ann Dermatol Venereol 2007; 134: 4S38-4S44
- [169] Jeanmougin M et al. Lucites idiopathiques de l'enfant. Ann Dermatol Venereol 2007;134: 4S38-4S44
- [170] Kluger N et al. Efficacité du thalidomide dans le prurigo actinique de l'enfant, Images en Dermatologie. Vol II, n° 1, janvier-février-mars 2009.
- [171] Deybach J.-C., Puy H. Porphyries héréditaires chez l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-059-Q-10, 2007.
- [172] Rattanavalai Chantorn, Photosensitivity disorders in children : Part. I. Journal of the American Academy of Dermatology ; Volume 67, Issue 6, December 2012, pages 1093.e1–1093.e18

- [173] Puech-plohave I, J.L Michel, L.Misery, F.Combazard. Photodermatose et Photoprotection de l'enfant, EMC, 2000
- [174] Bouyssou-Gauthier ML, Boulinguez S, Bedane C et Bonnetblanc JM. Porphyrries cutanées. Encycl Méd Chir, Dermatologie, 98-240-A-10, 2000, 11 p.
- [175] Peoc'h K et al , Les porphyries héréditaires : anomalies du métabolisme de l'hème. La Revue de médecine interne 37 (2016) 173–185
- [176] Elmetzca. Cutaneous phototoxicity. In :Limhw,SoterNA eds. Clinical photomedicine. New York : Marcel Dekker, 1993: 207-226.
- [177] A. Goossens, M. Morren. Contact Allergy in Children. Chapter 43
- [178] Modules transdisciplinaires; Module 8: Immunopathologie, réaction inflammatoire. Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte: dermatite atopique. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2008) 135S, F80—F87
- [179] Douki T, Leccia MT, Béani J-C et al. Effets néfastes du rayonnement UVA solaire De nouveaux indices dans l'ADN. M/S n° 2, vol. 23, février 2007
- [180] K. M. R. Zghal M, Fazaa B. Xéroderma pigmentosum. Elsevier Masson, pp. 1–20, 2006.
- [181] Bernard Guillot, Aurélie Du-Thanh. tumeurs malignes cutanées épithéliales et mélaniques. la revue du praticien vol. 62 Février 2012

- [182] Uhoda I et al. Photocancérogenèse cutanée. Rev Med Liege 2005; 60: Supp. I: 88-98
- [183] Meunier L. Photoprotection (interne et externe). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-944-A-10, 2008.
- [184] Puech-plohave I, Michel JL, L.Misery, F.Combazard, photodermatose et photoprotection de l'enfant , EMC, 2000
- [185] Henry F. Photoprotection cutanée. Rev Med Liege 2005; 60: Supp. I: 103-
- [186] Amblard P. Photoprotection interne. In: Société Française de Photodermatologie. Paris: Arnette; 2003. p. 157-62.

## *Serment d'Hippocrate*

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

## ال جذور الحرة والمضاعفات الجلدية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيدة: فاطمة أبان

المزودة في: 14 دجنبر 1974 بميدلت

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الجذور الحرة - الحروق الجلدية - شيخوخة الجلد - الحماية من الضوء.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتمهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: سكيانة الحمزاوي

أعضاء

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية