

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

*ANNEE: 2013*

*THESE N°: 103*

## **PHOTOSENSIBILITE CHEZ L'ENFANT**

### **THÈSE**

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

**PAR**

**Mme. Fatima Zahra AGLILI**

*Née le 27 Juillet 1986 à Dakhla*

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

**MOTS CLES:** Photosensibilité – Mécanisme – Etiopathogénie – Formes Cliniques –  
Conduites Thérapeutiques.

### **JURY**

**Mr. A. BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**Mme. F. JABOUIRIK**

Professeur de Pédiatrie

**RAPPORTEUR**

**Mme. F. EL MANSOURI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**JUGES**

**Mme. S. EL HAMZAOUI**

Professeur de Microbiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَتَرَى الشَّمْسَ إِذَا هَلَعَتْ تَزَاوَرُ عَنْ كَفْهِمْ  
عَاتِ الْيَمِينِ وَإِذَا غَرَبَتْ تَقْرِضُهُمْ عَاتِ  
الشَّمَالِ وَهُمْ فِي فَجْوَةٍ مِنْهُ ذَلِكَ مِنْ آيَاتِ  
اللَّهِ مَنْ يَهْدِ اللَّهُ فَهُوَ الْمُهْتَدِ وَمَنْ يُضِلِّ  
فَلَنْ تَجِدَ لَهُ وَلِيًّا مُرْشِدًا

الآية: 17 سورة الكهف:

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
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 AbdelmajidBELMAHI

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
4. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie  
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique  
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\* Pneumo-phtisiologie  
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie  
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

#### Décembre 1984

- |                                      |                         |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 13. Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 17. Pr. NAJI M' Barek*               | Immuno-Hématologie      |
| 18. Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

#### Novembre et Décembre 1985

- |   |   |
|---|---|
| 19. Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 20. Pr. BENSALD Younes                    | Pathologie Chirurgicale                   |
| 21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 22. Pr. IHRAI Hssain*                     | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-phtisiologie                       |

#### Janvier, Février et Décembre 1987

- |  |                              |
|--|------------------------------|
| 24. Pr. AJANA Ali                        | Radiologie                   |
| 25. Pr. AMMAR Fanid                      | Pathologie Chirurgicale      |
| 26. Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 27. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq  | Pneumo-phtisiologie          |
| 28. Pr. EL HAITEM Naïma                  | Cardiologie                  |
| 29. Pr. EL MANSOURI Abdellah*            | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. Pr. EL YAACOUBI Moradh               | Traumatologie Orthopédie     |
| 31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah         | Gastro-Entérologie           |
| 32. Pr. LACHKAR Hassan                   | Médecine Interne             |
| 33. Pr. YAHYAOUI Mohamed                 | Neurologie                   |

#### Décembre 1988

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 35. Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 36. Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 37. Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 38. Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

#### Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 39. Pr. ADNAOUI Mohamed             | Médecine Interne         |
| 40. Pr. AOUNI Mohamed               | Médecine Interne         |
| 41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  | Cardiologie              |
| 42. Pr. CHAD Bouziane               | Pathologie Chirurgicale  |
| 43. Pr. CHKOFF Rachid               | Pathologie Chirurgicale  |
| 44. Pr. HACHIM Mohammed*            | Médecine-Interne         |
| 45. Pr. KHARBACH Aïcha              | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. Pr. MANSOURI Fatima             | Anatomie-Pathologique    |
| 47. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie               |

48. Pr. SEDRATI Omar\*  
49. Pr. TAZI Saoud Anas

Dermatologie  
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM  
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  
56. Pr. BENSOUDA Yahia  
57. Pr. BERRAHO Amina  
58. Pr. BEZZAD Rachid  
59. Pr. CHABRAOUI Layachi  
60. Pr. CHANA El Houssaine\*  
61. Pr. CHERRAH Yahia  
62. Pr. CHOKAIRI Omar  
63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
64. Pr. KHATTAB Mohamed  
65. Pr. OUAALINE Mohammed\*  
66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH  
67. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed  
69. Pr. BENOUDA Amina  
70. Pr. BENSOUDA Adil  
71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
73. Pr. CHRAIBI Chafiq  
74. Pr. DAOUDI Rajae  
75. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
76. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
78. Pr. FELLAT Rokaya  
79. Pr. GHAFIR Driss\*  
80. Pr. JIDDANE Mohamed  
81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
82. Pr. TAGHY Ahmed  
83. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen  
85. Pr. AL BAROUDI Saad

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

86. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
 87. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
 88. Pr. BENJELLOUN Samir  
 89. Pr. BEN RAIS Nozha  
 90. Pr. CAOUI Malika  
 91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT  
 93. Pr. EL AOUDAD Rajae  
 94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 95. Pr. EL HASSANI My Rachid  
 96. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
 97. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 98. Pr. ESSAKALI Malika  
 99. Pr. ETTAYEBI Fouad  
 100. Pr. HADRI Larbi\*  
 101. Pr. HASSAM Badredine  
 102. Pr. IFRINE Lahssan  
 103. Pr. JELTHI Ahmed  
 104. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 105. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 106. Pr. OULBACHA Said  
 107. Pr. RHRAB Brahim  
 108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
 109. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

#### Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 111. Pr. ABDELHAK M'barek  
 112. Pr. BELAIDI Halima  
 113. Pr. BRAHMI Rida Slimane  
 114. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 117. Pr. CHAMI Ilham  
 118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae  
 119. Pr. EL ABBADI Najia  
 120. Pr. HANINE Ahmed\*  
 121. Pr. JALIL Abdelouahed  
 122. Pr. LAKHDAR Amina  
 123. Pr. MOUANE Nezha

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

#### Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 125. Pr. AMRAOUI Mohamed

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale

126.Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127.Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128.Pr. BEDDOUCHE Amocrane*	Urologie
129.Pr. BENZAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130.Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131.Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132.Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133.Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
134.Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135.Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136.Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137.Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138.Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139.Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140.Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141.Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142.Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143.Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

#### Décembre 1996

144.Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145.Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146.Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147.Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148.Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149.Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150.Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151.Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152.Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153.Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154.Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155.Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156.Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

#### Novembre 1997

157.Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158.Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
159.Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160.Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161.Pr. CHAOURI Souad*	Radiologie
162.Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163.Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164.Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165.Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie

166.Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167.Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168.Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169.Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170.Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171.Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172.Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173.Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174.Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175.Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

176.Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177.Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178.Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179.Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180.Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181.Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182.Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183.Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184.Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

#### Novembre 1998

185.Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186.Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187.Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

#### Janvier 2000

188.Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189.Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190.Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophthalmologie
191.Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192.Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193.Pr. CHAOUI Zineb	Ophthalmologie
194.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195.Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196.Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197.Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
198.Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199.Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200.Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201.Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202.Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203.Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie

204.Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
205.Pr. TACHINANTE Rajae  
206.Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### Novembre 2000

207.Pr. AIDI Saadia  
208.Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
209.Pr. AJANA Fatima Zohra  
210.Pr. BENAMR Said  
211.Pr. BENCHEKROUN Nabihha  
212.Pr. CHERTI Mohammed  
213.Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
214.Pr. EL HASSANI Amine  
215.Pr. EL IDGHIRI Hassan  
216.Pr. EL KHADER Khalid  
217.Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
218.Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
219.Pr. HSSAIDA Rachid\*  
220.Pr. LACHKAR Azzouz  
221.Pr. LAHLOU Abdou  
222.Pr. MAFTAH Mohamed\*  
223.Pr. MAHASSINI Najat  
224.Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
225.Pr. NASSIH Mohamed\*  
226.Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

#### Décembre 2001

227.Pr. ABABOU Adil  
228.Pr. BALKHI Hicham\*  
229.Pr. BELMEKKI Mohammed  
230.Pr. BENABDELJLIL Maria  
231.Pr. BENAMAR Loubna  
232.Pr. BENAMOR Jouda  
233.Pr. BENELBARHDADI Imane  
234.Pr. BENNANI Rajae  
235.Pr. BENOUACHANE Thami  
236.Pr. BENYOUSSEF Khalil  
237.Pr. BERRADA Rachid  
238.Pr. BEZZA Ahmed\*  
239.Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
240.Pr. BOUHOUCHE Rachida  
241.Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
242.Pr. CHAT Latifa  
243.Pr. CHELLAOUI Mounia

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie

244.Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245.Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246.Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247.Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248.Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249.Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
250.Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251.Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252.Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253.Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254.Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255.Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256.Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257.Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258.Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259.Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260.Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261.Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262.Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263.Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264.Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265.Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266.Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267.Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

#### Décembre 2002

268.Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269.Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270.Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271.Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
272.Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273.Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274.Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275.Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276.Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277.Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278.Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279.Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280.Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281.Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282.Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283.Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284.Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285.Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

286.Pr. HADDOUR Leila  
 287.Pr. HAJJI Zakia  
 288.Pr. IKEN Ali  
 289.Pr. ISMAEL Farid  
 290.Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 291.Pr. KRIOUILE Yamina  
 292.Pr. LAGHMARI Mina  
 293.Pr. MABROUK Hfid\*  
 294.Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 295.Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 296.Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 297.Pr. OUJILAL Abdelilah  
 298.Pr. RACHID Khalid \*  
 299.Pr. RAISS Mohamed  
 300.Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 301.Pr. RHOU Hakima  
 302.Pr. SIAH Samir \*  
 303.Pr. THIMOU Amal  
 304.Pr. ZENTAR Aziz\*

Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

305.Pr. ABDELLAH El Hassan  
 306.Pr. AMRANI Mariam  
 307.Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 308.Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 309.Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 310.Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 311.Pr. BOULAADAS Malik  
 312.Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 313.Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 314.Pr. CHERRADI Nadia  
 315.Pr. EL FENNI Jamal\*  
 316.Pr. EL HANCHI ZAKI  
 317.Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 318.Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 319.Pr. HACHI Hafid  
 320.Pr. JABOUIRIK Fatima  
 321.Pr. KARMANE Abdelouahed  
 322.Pr. KHABOUZE Samira  
 323.Pr. KHARMAZ Mohamed  
 324.Pr. LEZREK Mohammed\*  
 325.Pr. MOUGHIL Said

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

326.Pr. NAOUMI Asmae\*  
327.Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
328.Pr. TARIB Abdelilah\*  
329.Pr. TIJAMI Fouad  
330.Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

331.Pr. ABBASSI Abdellah  
332.Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
333.Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
334.Pr. ALLALI Fadoua  
335.Pr. AMAZOUZI Abdellah  
336.Pr. AZIZ Nouredine\*  
337.Pr. BAHIRI Rachid  
338.Pr. BARKAT Amina  
339.Pr. BENHALIMA Hanane  
340.Pr. BENHARBIT Mohamed  
341.Pr. BENYASS Aatif  
342.Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
343.Pr. BOUKLATA Salwa  
344.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
345.Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
346.Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
347.Pr. HAJJI Leila  
348.Pr. HESSISSEN Leila  
349.Pr. JIDAL Mohamed\*  
350.Pr. KARIM Abdelouahed  
351.Pr. KENDOOUSSI Mohamed\*  
352.Pr. LAAROUSSI Mohamed  
353.Pr. LYAGOUBI Mohammed  
354.Pr. NIAMANE Radouane\*  
355.Pr. RAGALA Abdelhak  
356.Pr. SBIHI Souad  
357.Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
358.Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

### **Avril 2006**

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
401. Pr. AKJOUJ Said\*  
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
404. Pr. BENCHEIKH Razika  
405 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique

431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
431. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
432. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
434. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
435. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
439. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
440. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
441. Pr. OUZZIF Ezzohra*	Biochimie
442. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
443. Pr. SELKANE Chakir*	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale

450. Pr. GHARIB Nouredine  
 451. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 452. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 459. Pr. MRANI Saad \*  
 460. Pr. GANA Rachid  
 461. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUIFI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 470. Pr. ACHACHI Leila  
 471. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaïb\*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 478. Pr. SIFAT Hassan \*  
 479. Pr. HADADI Khalid \*  
 480. Pr. ABIDI Khalid  
 481. Pr. MADANI Naoufel  
 482. Pr. TANANE Mansour \*  
 483. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo ptisiologie  
 Pneumo ptisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

### **Décembre 2008**

484.Pr TAHIRI My El Hassan\*  
 485. Pr ZOUBIR Mohamed\*

Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation

### **Mars 2009**

486. Pr. BJIJOU Younes  
 487.Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 488. Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 489.Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 490. Pr. OUKERRAJ Latifa

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie

491. Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
492. Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
497. Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
499. Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
500. Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
501. Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
504. Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
505. Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
506. Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
508. Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
509. Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
510. Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
512. Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
513. Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
514. Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
515. Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
517. Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
518. Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
519. Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
520. Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
521. Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
523. Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527. Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie

533. Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
 534. Pr. EL MAZOUZ Samir  
 535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 536. Pr. EL SAYEGH Hachem  
 537. Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 538. Pr. BOUAITY Brahim\*  
 539. Pr. LEZREK Mounir  
 540. Pr. NAZIH Mouna\*  
 541. Pr. LAMALMI Najat  
 542. Pr. ZOUAIDIA Fouad  
 543. Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 544. Pr. DAMI Abdellah\*  
 545. Pr. CHADLI Mariama\*

Médecine aérologique  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Chirurgie pédiatrique  
 Urologie  
 Chirurgie générale  
 ORL  
 Ophtalmologie  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique  
 Anatomie pathologique  
 Physiologie  
 Biochimie chimie  
 Microbiologie

*\* Enseignants Militaires*

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

*PROFESSEURS*

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M<sup>ed</sup>
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

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



# *Dédicaces*



*A mes parents...*

*Aucune dédicace ne sera assez généreuse pour exprimer mon profond amour et ma reconnaissance infinie...*

*Ma chère mère*

*Ma très chère mère : j'aimerai toujours te remercier pour tous ce que tu as sacrifié pour nous .Je me rappelle vraiment de tous tes efforts avec moi dès mon jeune âge...je me souviens aussi que c'était toi qui m'a poussée à choisir la médecine, ce métier noble et humaniste que je suis fière de l'avoir choisi comme carrière...*

*Mon très cher père*

*Cher père je me rappelle toujours de tous les moments où tu m'as poussé à travailler et à réussir,*

*Cher père j'avoue que si je suis devenue ce que je suis aujourd'hui c'est grâce à tes efforts, à tes conseils et à ta surveillance.*

*J'espère que mon travail sera le témoignage de ma gratitude et mon respect le plus profond.*

*A mon mari...*

*Mon accompagnant dans ce long chemin...*

*Ma source de persévérance et de partage...*

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.*

*Cher mari j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...*

*Merci pour ton amour et ton soutien...*

*Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur....*

*A AbdErrahmane....*

*Mon très cher petit poussin....*

*Ma source d'inspiration, vitalité et surtout d'amour...*

*C'est à toi mon adorable ange, ma joie, mon petit trésor que maman dédie ce travail pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie.*

*J'avoue que les plus belles années de mes études sont les deux dernières années... car elles étaient marquées par ton premier sourire... tes premiers pas.... et tes premiers mots....*

*Je t'aime mon bébé et je te souhaite tout le bonheur du monde...*

*Que Dieu te protège...*

*A mes frères... Mohammed Salem et Hamza*

*A qui je porte une affection toute particulière,*

*J'espère être à la hauteur de vos attentes...*

*Je vous souhaite tout le succès dont vous êtes dignes...*

*A mes sœurs... Souad, Zineb, Meryem, Salma*

*Vous êtes vraiment ma raison de vivre, toujours à mes côtés, vous m'avez tant encouragé d'être votre modèle ...*

*Je suis tellement fière d'être votre sœur qui vous aime ...*

*Pour cette raison je ferai l'impossible pour vous.*

*A vous, je dédie ce travail avec tous mes souhaits de bonheur et de réussite...*

*A la mémoire de ma grand mère khadOUJ*

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable.*

*Que la clémence de dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos  
âmes.*

*A ma grand-mère NEJMA*

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout  
l'amour que je vous dois.*

*Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.*

*A mon beau père*

*Qui fût et restera pour moi, le modèle de patience et de courage.*

*A ma belle mère*

*En témoignage de ma grande affection.*

*Puisse Dieu leur donne bonne santé et longue vie...*

*A toute les familles : AGLILI , ELHADIRI , ELKOURA*

*En témoignage de ma grande affection...*

*Merci pour votre soutien et votre confiance....*

*A toutes les personnes qui ont servis pour ma formation,  
mon éducation et mon enseignement.*

*A mes amies qui ont marqué ma vie...*

*Je n'oublierai jamais nos souvenirs... votre support et votre confiance  
en moi...*

*A toutes les copines de la faculté de médecine  
et de pharmacie de Marrakech et de Rabat.*

*En souvenir des belles et longues années d'étude...*

*A Tous Ceux Que J'ai Omis De Citer*



# *Remerciements*



*A notre maitre et Président de these*

*Monsieur le Professeur Bentahila.A*

*Professeur de pédiatrie*

*Hôpital Ibn Sina - Rabat*

*C'est pour nous un grand honneur et privilège que vous ayez accepté de  
présider le jury de cette thèse.*

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

*Que votre patience, votre compréhension, votre rigueur de travail soient  
pour nous un exemple à suivre.*

*Veillez acceptez Monsieur le Professeur, dans ce modeste travail mes  
sincères remerciements et tous le respect que nous vous témoignons.*

*A notre maitre et rapporteur de these*

*Madame le Professeur Jabouirik, F*

*Professeur de pediatrie*

*Chu Ibn Sina Rabat*

*Tout au long de cette thèse, vous n'avez ménagé ni votre temps, ni vos efforts, malgré les multiples charges qu'impliquent vos fonctions et en vous préoccupant des moindres détails de ce travail.*

*Votre modestie, votre dynamisme, vos qualités humaines et votre esprit scientifique restent toujours présents en mémoire.*

*Nous garderons de vos l'image d'un maitre dévoué et serviable, dont la présence rassure et la parole apaise.*

*Vous nous avez toujours accueilli avec sympathie et gentillesse.*

*Permettez nous, cher Maître, en la circonstance de vous exprimer notre grande admiration, notre profonde reconnaissance et nos chaleureux remerciements.*

*A notre maitre et juge de these*  
*Madame le Professeur Mansouri .F*  
*Professeur d'Anatomopathologie*  
*CHU Ibn Sina Rabat*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant  
avec très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Permettez nous de vous exprimer notre sincère gratitude et notre  
considération.*

*A notre maitre et juge de these*

*Madame le Professeur ElHamzaoui. S*

*Professeur de Microbiologie*

*CHU Ibn Sina Rabat*

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger  
parmi notre jury de thèse.*

*Permettez nous de vous exprimer nos respectueux remerciements*



# *Sommaire*



<b>I. Introduction</b> .....	1
<b>II. Histologie</b> .....	4
A. Rappel Embryologique .....	5
B. Rappel histologique de la peau normal.....	6
<b>III. Physiologie de la peau</b> .....	10
A. Les fonctions de la peau .....	11
1. Sensation.....	11
2. Métabolisme .....	11
3. Propriétés optiques de la peau.....	12
4. Protection.....	15
5. Thermorégulation.....	16
B. La mélanogenèse .....	17
<b>IV. Peau et soleil</b> .....	28
A. Le soleil.....	29
1. Rayonnement solaire.....	29
2. Les différents rayons.....	30
3. L'atmosphère.....	31
4. L'ozone.....	32
5. Le rayonnement UV.....	33
6. Les facteurs influençant les UV .....	35
B. Effet du soleil sur la peau.....	40
1. Les effets bénéfiques des UV sur la peau.....	40
2. Les effets nocifs des UV sur la peau.....	40
<b>V. Photosensibilisation</b> .....	47
1) Définition .....	48
2) Réaction photochimique.....	48
3) Photoallergie .....	51

4) Phototoxicité .....	53
<b>VI . Etiopathogenie .....</b>	<b>55</b>
A. Photosensibilisation endogène .....	56
1.Génétique .....	56
1.1. La génotoxicité : UV et dommages d'ADN.....	56
1.1.1.Photosensibilite par déficit du NER.....	69
1.1.2 Photosensibilité :par anomalies des helicases .....	72
1.2. Porphyrie.....	73
1.2.1. Définition .....	73
1.2.2.Biosynthèse De l'hème à partire des porphyrines.....	74
1.2.3. Mécanismes de la photosensibilisation.....	75
2. Autres .....	79
2.1 Leucodermies.....	79
2.2.Causes héréditaires biochimiques .....	80
2.3. L'acide urocanique.....	81
2.4. Les protéines.....	81
2.5. Les mélanines et kératines .....	81
2.6 Kindler syndrome.....	82
B. Photosensibilisation exogene.....	83
1.Définition .....	83
2.Photosensebilisation par les plantes .....	83
3. Photosensibilisation médicamenteuses.....	94
3.1.Systemique.....	94
3.2 Topique .....	101
4. Autres .....	104
C. Photosensibilisation à médiation immunologique.....	106
1. Définition.....	106
2 . Pathogénèse .....	106

D. Dermatoses photoaggravées .....	109
<b>VII. Diagnostique de photosensibilité chez l'enfant .....</b>	<b>114</b>
A .L'epidimiologie .....	115
B. Diagnostic positif .....	117
C. Diagnostic étiologique .....	118
<b>VIII .Principales formes cliniques .....</b>	<b>130</b>
A. Immunologique .....	131
B . Génodermatoses .....	142
C. Porphyries .....	162
D. Photosensibilisation exogène .....	172
E. Dermatoses photogravées.....	178
<b>IX. Traitement .....</b>	<b>187</b>
A. Photoprotection .....	188
1. Definition .....	188
2. Photoprotection naturelle .....	188
3. Photoprotection artificielle (externe) .....	191
4- Photoprotection artificielle ( interne).....	200
B. L'éducation solaire .....	214
C. Prévention de la surexposition aux UV.....	215
<b>X. Perspectives thérapeutiques .....</b>	<b>217</b>
1 - Déclenchement de la pigmentation.....	218
2 - Activation de la réparation de l'ADN.....	219
3 - Difluoromethylornitine (DFMO).....	220
4 - Amélioration de la défense antioxydante endogène.....	220
<b>XI. Conclusion .....</b>	<b>222</b>
<b>XII. Résumé .....</b>	<b>225</b>
<b>XIII. Bibliographie.....</b>	<b>229</b>



## *Liste des abréviations*



- **ACTH** : hormone adrénocorticotrope
- **AD** : dermatite atopique ;
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **AINS** : anti inflammatoires non stéroïdiens
- **ALA** : l'acide aminolévulinique,
- **AOC** : albinisme oculocutané
- **ARN** : Acide Ribonucleique
- **BER** : Réparation par excision de base
- **BS** : syndrome de Bloom ;
- **CEP** : porphyrie érythropoïétique congénitale;
- **cm** : centimetre
- **CoA** : coenzyme A
- **CS** : syndrome de Cockayne ;
- **CSE** : cérébro-oculo-facio-squelettique syndrome;
- **DD** : Darier maladie ;
- **DEM** : Dose Erythémateuse Minimale
- **DFMO** : Difluorométhylornitine
- **DLE** : LE discoïde
- **DPCs** : pyrimidine cyclobutyle dimère
- **EBV** : virus Epstein-Barr
- **EGF** : Epidermal Growth Factor
- **Enz** :enzyme
- **ERO** : espèces réactives à l'oxygène
- **FECH** : ferrochélatase
- **FPS** : acteur de protection solaire
- **FPU** : facteur de protection anti-UV
- **GG-NER** : la réparation globale du génome
- **GPX** : glutathion peroxydase
- **HC** : coproporphyrine héréditaire ;
- **HSC** : hypersensibilité de contact

- **HSR** : hypersensibilité retardée
- **HV** : hydroa vacciniforme ;
- **IDR** : intradermoréactions
- **Ig** : immunoglobulines
- **IgE** : Immunoglobuline E
- **IL** : inter-leukines
- **IMP** : photosensibilité à médiation immunologique
- **IR** : Infrarouge
- **IUV** : l'indice du rayonnement UV
- **JDM** : dermatomyosite juvénile ;
- **JSE** : éruption juvénile du printanier
- **KS** : kindler syndrome
- **LEB** : lucite estivale bénigne
- **LED** : lupus érythémateux disséminé
- **LET** : lupus érythémateux tuméfié
- **MATP** : *Membrane associated transporter protein*
- **MEC** : matrice extracellulaire
- **mJ/cm<sup>2</sup>** : millijoule par centimetre carre
- **MMPs** : metalloproteinases
- **MR** : réparation des mésappariements
- **MSH** : alpha melanocyte stimulating hormone
- **NER** : réparation par excision de nucléotides
- **NLE** : lupus érythémateux néonatal ;
- **OMS** : organisation mondiale de la santé
- **Paba** : *para-amino-benzoic acid*
- **PAR-2** : protease-activated-receptor 2
- **PCT** : la porphyrie cutanée tardive ;
- **PIS** : photoimmunosuppression
- **PMLE** : lucite polymorphe lumiere éruption
- **POMC** : proopiomélanocortine
- **PPE** : Protoporphyrine érythroïétique ;

- **PPS** : produits de protection solaire
- **PPT** : Photopatch test
- **PUVA** : Psoralene + Ultraviolets A
- **RTS** : syndrome de Rothmund-Thomson ;
- **LECS** : lupus érythémateux cutané subaigu
- **SSLO** : Smith-Lemli-Opitz ;
- **SU** : l'urticaire solaire ;
- **TC-NER** : réparation couplée à la transcription
- **TNF $\alpha$**  : tumor necrosis factor alpha
- **TRP** : tyrosinase related protein
- **TTD** : trichothiodystrophie;
- **UDS** : Unscheduled DNA Synthesis
- **UV (S)** : syndrome sensible à la lumière ultraviolette ;
- **UV** : ultra-violets
- **UV A** : ultra-violets A
- **UV C** : ultra-violets C
- **UV B** : ultra-violets B
- **Vit E** : vitamine E
- **VP** : porphyrie variegata
- **XP** : xeroderma pigmentosum
- **6-4 PP** : pyrimidines (6-4) pyrimidinone
- **25ODH3** : 25 hydroxy vitamine D3
- **$\mu\text{m}$**  :micro metre
- **8-oxodG** : 8-déoxyguanosine



# *I. Introduction*



La peau a un statut très particulier, physiologique, biologique, mais également sociologique, psychologique et ethnologique. Elle est donc un organe de communication important. Il s'agit d'un organe vivant complexe nécessaire à la vie dont la fonction principale est d'être une interface entre le monde extérieur et le milieu intérieur dont elle assure la régulation et la défense. Elle est donc protectrice à l'égard des traumatismes physiques et aussi du soleil. Le rayonnement ultraviolet joue un rôle capital d'induction du système écologique de la planète et d'inducteur du développement des plantes, des animaux et de l'homme. Cependant, il est aujourd'hui avéré que l'exposition au rayonnement UV solaire entraîne des effets biologiques dont la plupart sont néfastes. La fraction de rayonnement ultraviolet absorbée par le tissu cutané crée des dommages dont les conséquences vont de l'apparition de l'érythème solaire, en passant par l'accélération du vieillissement cutané, la photoimmunosuppression induite, les photosensibilités, jusqu'à, dans les cas les plus graves, l'apparition de cancers cutanés (carcinomes et mélanomes).

L'enfant est surexposé aux UV par rapport aux adultes (loisirs, sport..) et la dose annuelle d'UV reçue par l'enfant est supérieure à celle reçue par l'adulte ceci peut être expliquée par le fait que les mécanismes de défense de la peau sont immatures chez l'enfant .

La Photosensibilité peut être définie comme une réaction anormale ou indésirable de la peau à un rayonnement UV ou visible. Il s'ensuit généralement une exposition au soleil, mais rarement des sources lumineuses artificielles peut-être aussi responsable.

La photosensibilité chez les enfants comprend un groupe diversifié de maladies. Elle doit être suspectée si l'enfant développe une réaction coups de soleil, un gonflement, ou un prurit intense après une exposition limitée au soleil ou développe une éruption cutanée, fragilité cutanée, ou des cicatrices surtout dans les zones exposées au soleil (visage, le V de la nuque, et les faces dorsales des mains et des bras).

L'Interrogatoire doit préciser: âge du début, caractère familial ou non de l'affection, conditions précises de déclenchement, délai d'apparition de l'éruption après la fin des expositions, caractère récidivant et/ou saisonnier, évolution lors de la répétition des

expositions le même été et au fil des ans, rechercher une substance réputée photosensibilisante.

L'examen clinique doit être rigoureux et le recours parfois à certains examens complémentaires tels que l'exploration photobiologique, l'histologie cutanée ou des examens biologiques spécifiques ainsi que des explorations génétiques sont parfois nécessaires.

La photoprotection est le pilier de la gestion, correspond à l'ensemble des moyens naturels et/ou artificiels capables de s'opposer aux dommages cutanés UV-induits.

La photoprotection externe correspond à la photoprotection vestimentaire et à celle offerte par les produits antisolaires.

La photoprotection interne comprend la photoprotection antiradicalaire, encore du domaine de la recherche, et la photoprotection d'origine médicamenteuse.

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

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



## *II. Histologie*



## A. Rappel Embryologique

Se met en place très tôt dès la gastrulation à partir de l'ectoblaste.

### 1) Epiderme

Se fait en 3 temps :

➤ 2ème mois

Après la neurulation il y a mise en place d'une couche de cellules superficielles pavimenteuses qui recouvrent l'ectoblaste (couche basale), le **Périderme**.

➤ 3ème mois

Deuxième vague de prolifération de la couche basale donnant une couche intermédiaire avec mise en place des ébauches des annexes cutanées

-Mise en place de l'appareil Pilo-sébacé : poils très fins, peu pigmentés et mal implantés, on l'appelle le **Lanugo**, au niveau des cils, des sourcils, de la lèvre supérieure, du menton, du scalpe et du reste du corps avec un recouvrement complet au 4ème mois.

-Mise en place des glandes sudoripares : recouvrant toute la surface corporelle.

-Mise en place des ongles.

➤ 5ème mois

A la 21ème semaine la couche intermédiaire est différenciée en **couche épineuse**, **granuleuse** et **cornée** à l'origine de la différenciation de l'épiderme par kératinisation.

Il y a disparition progressive du périderme (bébé collodion en cas de persistance = peau souple et inélastique).

Le sébum et les produits de desquamation de l'épiderme forment une couche blanchâtre hydrophobe, le **vermix caséosa** qui protège l'épiderme néoformé dans le liquide amniotique.

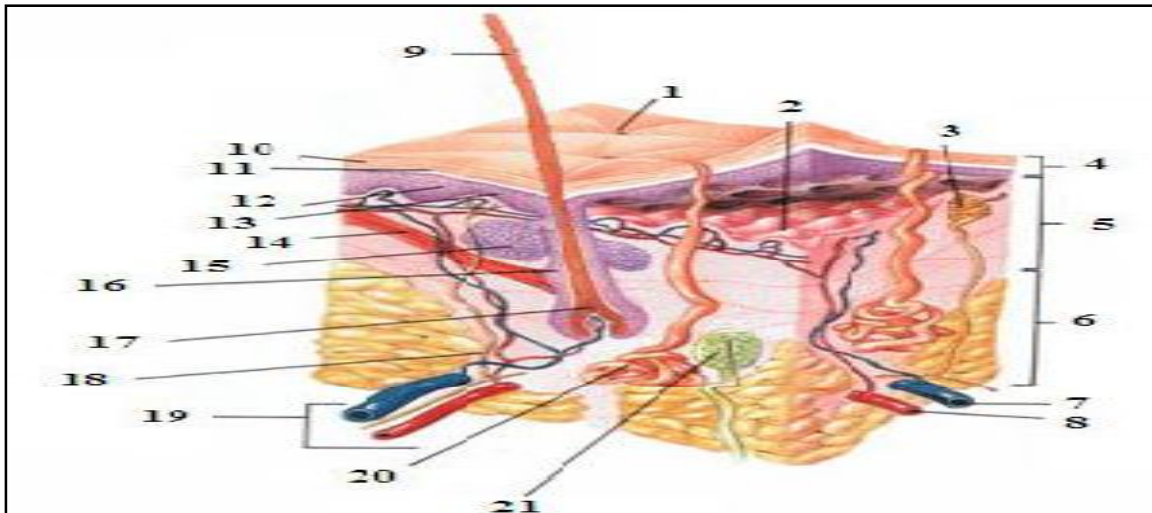
### 2) Colonisation de l'épiderme

### 3) Derme et hypoderme

Dérivent du mésoblaste embryonnaire para axiale [1]

## B. Rappel histologique de la peau normal

Au niveau structural, la peau est constituée de trois tissus superposés : le plus extérieur est l'épiderme, suivi du derme, et enfin le plus profond est l'hypoderme.] [2]



**Figure 1** : Coupe histologique de la peau [3]

1-pore de transpiration

2- jonction dermo-epidermique (papille dermique)

3- terminaison nerveuse (touché)

4- épiderme

5- derme

6- hypoderme

7- veine

8- artères

9 – poil

10- cornée

11- couche pigmentée

12- kératinocytes

13- mélanocytes

14- muscle érectile

15- glande sébacée

16- follicule

17- bulbe

18- nerf

19- système lymphatique et vasculaire

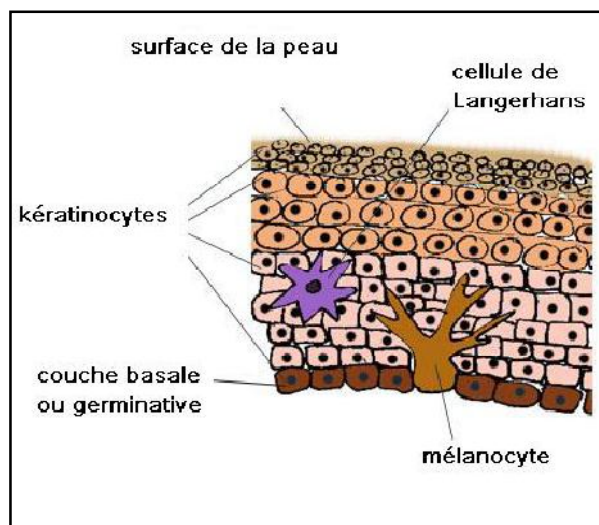
20- glande sudoripare

21- corpuscule de Pacini

## 1.1. L'épiderme

C'est un épithélium malpighien pavimenteux pluristratifié kératinisé, soit un épithélium de revêtement. Il se constitue, selon sa localisation, de quatre ou cinq couches cellulaires selon qu'il s'agisse d'une peau fine ou épaisse.

Sa fonction principale est la protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Cette fonction est assurée grâce à la cohésion des cellules épithéliales et à la production d'une protéine fibreuse et résistante : la kératine. L'épiderme n'est pas vascularisé, les nutriments proviennent du derme et pénètrent par diffusion. [4]



**Figure 2 : Les cellules de l'épiderme [3]**

### 1.1.1. Les kératinocytes

Ce sont les cellules les plus nombreuses : elles représentent 80% de la population cellulaire de l'épiderme. Elles meurent et sont remplacées continuellement.

Elles sont capables de synthétiser la kératine qui est une protéine fibreuse insoluble dans l'eau, ce qui garantit une peau imperméable. Lors de frictions trop importantes et répétitives, la kératine se développe à la surface de la peau : c'est la corne.

La molécule de kératine est hélicoïdale et fibreuse. Elle s'enroule autour d'autres molécules de kératine pour former des filaments. Ces protéines contiennent un haut taux

d'acides aminés à base de soufre, principalement la cystéine, qui forme des ponts disulfures entre les molécules, conférant sa rigidité à l'ensemble. [4]

### **1.1.2. Les mélanocytes**

Cellules dendritiques particulières qui synthétisent des mélanosomes renfermant des grains de mélanines et qui sont responsables de la pigmentation des cheveux et de la peau. On les retrouve dans la couche basale de l'épiderme, dans les follicules pileux, les lèvres, les muqueuses et les yeux. Les mélanosomes migrent dans les kératinocytes voisins. Chaque mélanocyte prend en charge 36 kératinocytes voisins pour former une unité de mélanisation. [2]

### **1.1.3. Les cellules de Langerhans**

Les cellules de Langerhans appartiennent au système immunitaire, leur rôle est de défendre l'organisme contre les agressions extérieures. Elles jouent un rôle immunologique en contrôlant la présence d'antigènes et sont capables de déplacement.

Ce sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes que l'on retrouve dans le tissu cutané, dans les ganglions lymphatiques et quelques autres organes concernés par la réponse immunitaire. Ce ne sont pas des cellules d'origine épidermique car elles proviennent de la moelle osseuse, mais elles migrent ensuite vers l'épiderme où elles s'intercalent entre les kératinocytes sur toute la hauteur de la couche malpighienne. Elles possèdent une douzaine de dendrites formant un réseau entourant les kératinocytes. [2]

### **1.1.4. Les cellules de Merckel**

Ce sont des cellules d'origine nerveuse qui jouent un rôle de récepteur sensoriel du toucher. [2]

## **1.2. Le derme**

Le derme est un tissu fibreux, élastique, beaucoup plus épais que l'épiderme. Il s'agit d'un tissu conjonctif dense. Des fibres de collagène et des fibres élastiques constituent la substance fondamentale dans laquelle baignent les cellules appelées fibroblastes.

Contrairement à l'épiderme, le derme est traversé par un grand nombre de vaisseaux et outre son rôle de soutien, il joue également un rôle nutritif important. On trouve des cellules impliquées dans la défense non spécifique, dans la surveillance immunitaire, des fibres nerveuses et des récepteurs sensoriels. Enfin le derme est le site d'implantation des annexes cutanées : poils, cils...[4]

### 1.3. L'hypoderme

L'hypoderme se constitue d'une couche de graisse de réserve (tissu adipeux blanc) rattaché à la partie inférieure du derme par des expansions de fibres de collagène et de fibres élastiques. Le tissu adipeux nous enveloppe complètement avec une épaisseur variable selon la localisation. [4]



Figure 3 : Vue d'ensemble de la peau [4]

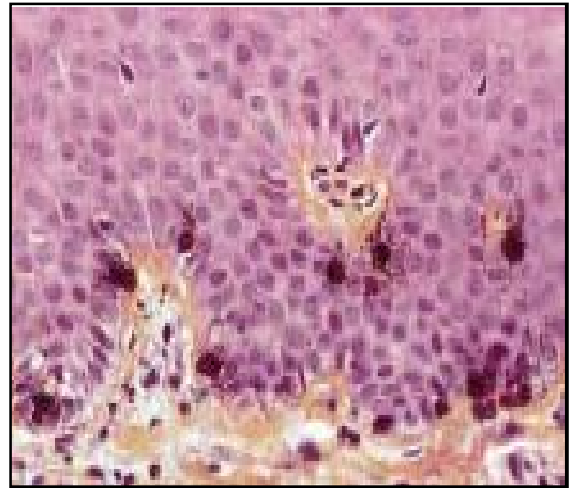


Figure 4 : Visualisation des mélanocytes [4]



### *III. Physiologie de la peau*



## A. Les fonctions de la peau

Quatre principaux rôles lui sont reconnus :

### 1. Sensation

La peau est l'organe des sens le plus étendu du corps et renferme différents types de récepteurs permettant la sensibilité au tact, à la douleur, et à la température. La densité de ces récepteurs varie beaucoup d'un territoire à l'autre. Par exemple, le visage et les extrémités sont très richement innervés (2500 récepteurs par cm<sup>2</sup> rien qu'au niveau de la pulpe des doigts). [5]

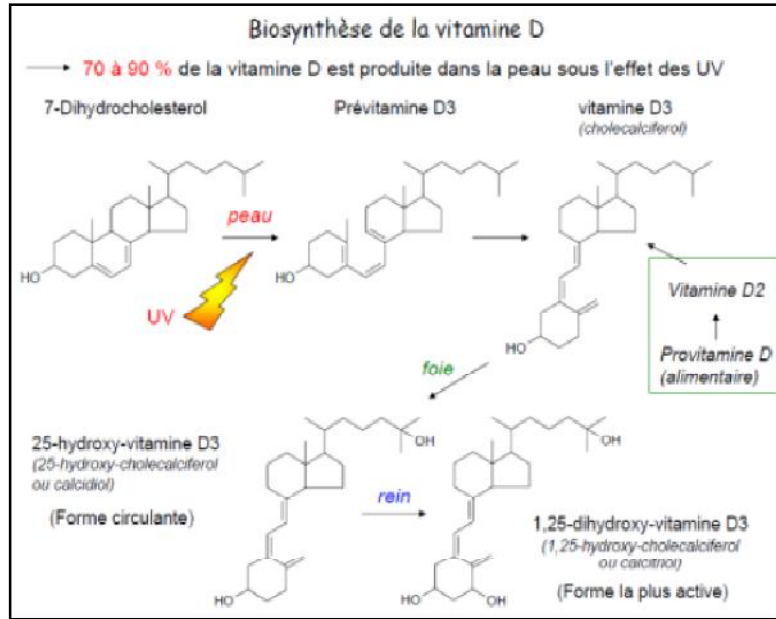
### 2. Métabolisme

- Synthèse de la vitamine D :

La synthèse cutanée est la principale source de vitamine D. Elle dépend principalement de l'exposition aux rayons solaires UVB, mais varie aussi avec la saison, la latitude, l'heure, l'âge et l'intensité de la pigmentation cutanée. Comme l'exposition au soleil des nourrissons est impossible, on supplémente l'alimentation en vitamine D.

La vitamine D est donc synthétisée dans la peau par photoréaction en présence des rayons ultraviolets pour compléter l'apport alimentaire.

La peau participe à l'élaboration de vitamine D<sub>3</sub> par l'intermédiaire des stéroïdes précurseurs issus de l'alimentation. Il s'agit du 7,8 déhydrocholestérol qui est transporté par voie sanguine jusqu'à la peau [7]. Puis il faudra être exposé aux UVB (10 cm<sup>2</sup> de peau pendant 10 minutes un jour sur deux) pour permettre la transformation des précurseurs en vitamine D [8] (figure13). Le dosage de la 25 hydroxy-vitamine (25OHD) reflète le stock de l'organisme en vitamine D<sub>3</sub>. [6] [7]



**Figure 5 : Biosynthèse de la vitamine D [8]**

• Le métabolisme des lipides:

L'hypoderme constitue une réserve nutritive et énergétique essentielle. 85% des besoins énergétiques de notre organisme sont couverts par des prélèvements constants sur nos réserves lipidiques.

**3. Propriétés optiques de la peau**

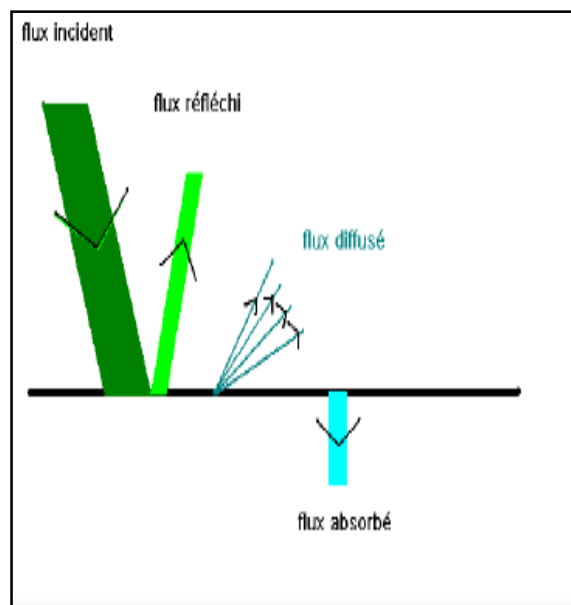
La pénétration de la lumière dans la peau est dépendante des propriétés optiques de la peau, et de la longueur d'onde du rayon. La peau a une structure hétérogène qui va modifier le trajet et l'intensité du rayonnement selon quatre processus fondamentaux :

- La réflexion s'exerce au niveau du stratum corneum (couche cornée) de manière variée selon la longueur d'onde. Elle est importante pour le visible (jusqu'à 40%) et l'infrarouge, mais reste modeste pour l'UVB. La peau blanche réfléchit plus les radiations que la peau noire.

- La diffusion est importante par la couche cornée et par la mélanine qui diffusent surtout les courtes longueurs d'onde (UVB). Ces deux structures s'opposent donc à la pénétration.
- L'absorption se fait à tous les niveaux de la peau toujours en fonction des longueurs d'onde de chaque rayonnement. La couche cornée absorbe 70 % des UVB par les acides aminés polaires de la kératine et l'acide urocanique. La mélanine absorbe essentiellement dans le visible et les caroténoïdes absorbent dans l'UV et le visible.

Ces propriétés optiques conditionnent la potentialité de réactions photochimiques dans la peau puisque seules les radiations absorbées ont un effet photochimique sur la matière.

La transmission correspond à la fraction du faisceau qui a « échappé » aux trois processus précédents et qui pénètre dans la peau. [9] [10]



**Figure 6 : Les différents flux optiques sur une surface opaque [11]**

Ainsi :

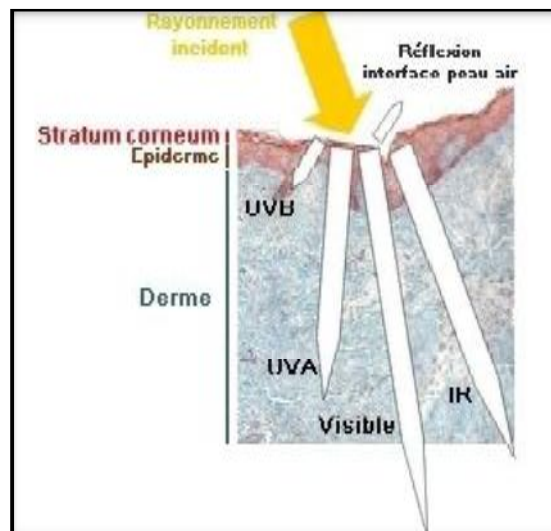
- La majorité des UVB est absorbée par la couche cornée, mais 20 % atteignent le corps muqueux, et 10 %, le derme.

- La majorité du rayonnement UVA et du visible traverse l'épiderme, mais une partie est arrêtée par la mélanine. Soit :

- 20% des UVA2 et 32% des UVA1 arrivent au derme.
- Une petite partie des UVA1 pénètre même jusqu'à l'hypoderme.

- L'IR traverse l'épiderme et le derme pour atteindre l'hypoderme.

Ces propriétés optiques conditionnent la potentialité de réaction photochimique dans la peau puisque seules les radiations absorbées ont un effet photochimique sur la matière.



**Figure 7 : Pénétration du rayonnement solaire dans la peau [11]**

Ainsi les UVA, qui pénètrent plus profondément dans la peau, sont principalement responsables de photosensibilisation. En effet, cette pénétration rend possible leur interaction avec des molécules situées profondément dans le derme. Cette notion explique les divergences entre spectre d'absorption in vitro (substance en surface) qui concerne tant les UVB que les UVA, et spectre d'action in vivo (substance en profondeur) qui va souvent exclure les UVB.

#### 4. Protection

La peau a une fonction de barrière mécanique, chimique, thermique et infectieuse. Elle peut amortir les chocs externes et se déformer de façon réversible sous l'effet de pressions extérieures. Elle limite l'absorption des substances étrangères et la perte des substances endogènes. Elle protège le corps contre les ultraviolets. C'est la ligne de défense contre les agents pathogènes. Ce rôle de protection concerne essentiellement la couche cornée : Cette couche est recouverte d'un film hydrolipidique qui lutte contre la pénétration de substances étrangères. C'est une émulsion du type eau dans huile, de pH acide constitué de substances provenant de sécrétions des annexes épidermiques (glandes sudoripares et sébacées) et de cellules kératinisées mortes. Elle empêche l'entrée des microorganismes pathogènes, bactériens ou fongiques provenant de l'environnement. En moyenne le pH cutané est de 5 mais il existe des variations en fonction des régions du corps :

- cuir chevelu 4,0 , visage 4,7 ,tronc/cuisse/jambe 6,2 ,espace inter orteils 7,0

L'acidité provient de l'acide lactique et des acides aminés. Les acides aminés maintiennent cette acidité grâce à leur grand pouvoir tampon (maintient du pH constant) et entretiennent l'hydratation. Le pouvoir tampon assure aussi une protection contre les agressions chimiques.

Il faut aussi noter que la couche cornée n'est pas un lieu stérile et de nombreuses bactéries résidentes y trouvent refuge. Trois espèces de bactéries sont particulièrement bien adaptées pour résister au milieu acide et aux peptides antibiotiques : Staphylococcus, Propionibacterium et Corynebacterium. Ces bactéries saprophytes empêchent d'autres microorganismes indésirables de se développer et jouent donc le rôle de nettoyeurs.

La kératine a, elle aussi, un rôle important de protection. En effet, cette molécule étant une solide barrière continue, très résistante et imperméable à l'eau, elle permet la résistance contre les agressions chimiques.

Les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes (ou cellules de Langerhans) de l'épiderme ont un rôle important dans la protection immunitaire. Elles constituent des éléments essentiels du système de défense de l'organisme. Capables de fixer des antigènes

étrangers à l'épiderme, ces cellules captent l'intrus puis gagnent les ganglions lymphatiques du derme, où elles le présentent aux lymphocytes. Grâce à une réponse immunitaire de type cellulaire, l'antigène sera alors neutralisé puis éliminé. [5]

### **5. Thermorégulation**

La peau est la principale interface par laquelle le corps contrôle sa température interne. Les poils et le tissu adipeux sous-cutané servent d'isolants contre le froid. De plus, un débit sanguin cutané réduit par la vasoconstriction artériolaire permet de minimiser les pertes thermiques. Face à une hausse de la température interne, un accroissement du débit sanguin favorise le transfert de chaleur à l'environnement par radiation, conduction et convection. L'évaporation de la transpiration comme moyen de perte thermique est importante surtout à des températures ambiantes élevées. [5]

## B. La mélanogenèse

### 1. Définition

La mélanogenèse est le processus de synthèse et de distribution ou transfert des mélanines dans l'épiderme

### 2. Morphologie des mélanosomes

Les mélanosomes ont une morphologie différente selon le type de pigments synthétisés: les eumélanosomes sont les plus répandus et synthétisent des eumélanines ; les phaeomélanosomes produisent eux des phaeomélanines. Durant la synthèse des mélanines, les mélanosomes subissent de plus une maturation morphologique classée schématiquement en quatre stades évolutifs selon l'aspect observé en microscopie électronique.

#### *Eumélanosomes*

– Stade I : vésicule sphérique limitée par une membrane et contenant un matériau granulaire fin ou filamenteux à forme hélicoïdale selon une périodicité de l'ordre de 20 nm.

– Stade II : structure ovoïde ou arrondie qui contient des filaments avec ou sans ponts croisés.

– Stade III : la structure interne est identique à celle des mélanosomes stade II, mais la synthèse des mélanines est active, ce qui se manifeste par l'apparition d'un matériau dense aux électrons sur la matrice filamenteuse.

– Stade IV : l'organite est ovalaire, opaque aux électrons et les structures internes se font complètement invisibles. Des « corps vésiculoglobulaires » clairs sont présents à la surface des mélanosomes où ils forment des protrusions localisées.

#### *Phaeomélanosomes*

Il est aussi possible d'individualiser quatre types évolutifs de phaeomélanosomes. Ils se distinguent des eumélanosomes par une morphologie arrondie jusqu'au stade IV, une absence de matrice filamenteuse, et une mélanisation prenant place à l'intérieur de microvésicules, qui vont peu à peu s'obscurcir, conférant au final à l'organite un aspect granuleux irrégulier.

### 3. Principaux types de mélanine

Les mélanines sont des polymères. Elles ne constituent pas à proprement parler une classe chimique bien définie. Il s'agit plutôt d'un ensemble de molécules proches présentant différents degrés de polymérisation et d'oxydation. Bien que la couleur du pigment et leur solubilité dans les solvants ne soient pas spécifiques, ces propriétés physicochimiques sont utilisées pour classer les mélanines en deux grands types, les eumélanines et les phaeomélanines.

– les **eumélanines** sont des mélanines de haut poids moléculaire, de couleur brune ou noire, insolubles dans la plupart des solvants. Elles résultent de la polymérisation oxydative de divers précurseurs indoliques à structure cyclique dérivés de la dopaquinone, en particulier la 5,6-dihydroxyindole (DHI). Leur couleur noire ou foncée découle de leur structure cyclique qui piège la lumière.

– les **phaeomélanines** sont des mélanines de coloration jaune orangé, solubles dans les bases, ayant des teneurs élevées en azote et en soufre. Elles proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas.

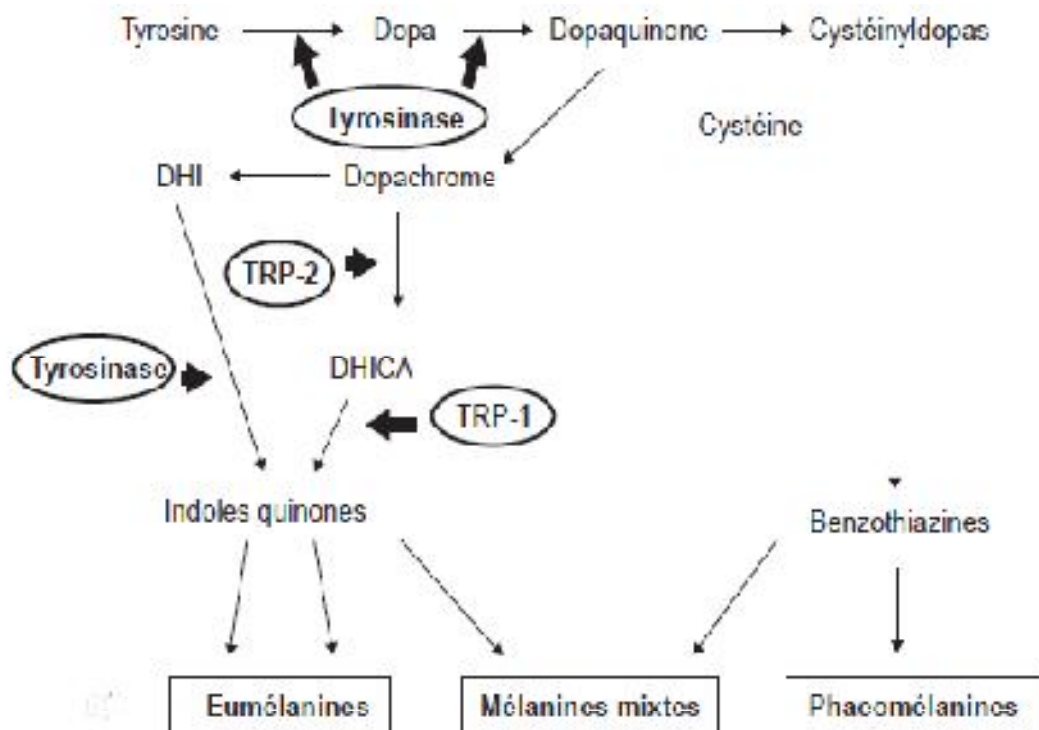
– les **mélanines « mixtes »** : la classification biochimique des mélanines en deux types bien distincts est schématique. Il a été montré qu'une copolymérisation impliquant des monomères d'eumélanines et de phaeomélanines peut survenir in vivo, avec un mélange en quantité variable des deux types de pigments.

### 4. Biosynthèse des mélanines et contrôle enzymatique de la mélanogenèse

La mélanogenèse résulte d'une succession de réactions catalysées par différentes enzymes dont les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la TRP-1 et la TRP-2. Cette synthèse a pour substrat un acide aminé, la **tyrosine**, qui est transformé successivement en 3-4 dopa, puis en dopaquinone sous l'action de la **tyrosinase**. Les voies de synthèse divergent ensuite, impliquant **TRP-1 et TRP-2** dans l'eumélanogenèse, et l'incorporation de **dérivés soufrés** dans la phaeomélanogenèse.

• **Tyrosinase, TRP-1 et TRP-2** tyrosinase related protein =TRP

Ces trois enzymes sont des protéines transmembranaires siégeant dans la paroi des mélanosomes. Bien que codées par des gènes distincts, elles possèdent environ 40 % d'homologie de séquence, en particulier dans des régions importantes pour leur fonction telles que leur partie C-terminale (peptide signal), leur domaine transmembranaire, deux sites de liaison au cuivre et deux régions riches en cystéines. Elles sont synthétisées sous forme de protéines avoisinant les 55 kDa, qui vont subir des modifications post traductionnelles dans l'appareil de Golgi, avant d'être délivrées aux mélanosomes sous forme de protéines matures glycosylées d'approximativement 75 kDa .



6 Synthèse des mélanines. TRP-2 : tyrosinase related protein 2 ou dopachrome tautomérase ; TRP-1 : tyrosinase related protein 1 ou DHICA oxidase ; DHI : 5,6-dihydroxyindole ; DHICA : acide 5,6-dihydroxyindole-2 carboxylique.

**Figure 8: la mélanogénèse : [13]**

La **tyrosinase** est codée par le locus *albino*, présent sur le chromosome 11 chez l'homme. Elle catalyse les deux premières réactions de la voie de synthèse des mélanines,

l'hydroxylation de la tyrosine en dopa et l'oxydation de la dopa en dopaquinone. Elle constitue ainsi l'enzyme limitant de la mélanogenèse [21]. Une activité DHI oxydase lui a également été associée. De nombreuses mutations au locus *albino*, correspondant aux albinismes oculocutanés de type 1, sont connues chez l'homme.

**La TRP-1** est codée par le locus *Brown* (chromosome 9 chez l'homme). Sa fonction principale est d'oxyder l'acide 5,6-DHI-2 carboxylique (DHICA) en acide indole-5,6-quinone-2 carboxylique. Des mutations de TRP-1 ont été identifiées chez l'homme et sont responsables de l'albinisme oculocutané de type 3.

**La TRP-2** ou dopachrome tautomérase (DCT) est codée par le locus *slaty* (chromosome 13 chez l'homme). Elle possède la capacité d'isomériser la dopachrome en DHICA. En l'absence de TRP-2, la dopachrome peut cependant être spontanément convertie en 5,6-DHI. Autres protéines impliquées dans la mélanogenèse

**La protéine P** : c'est une protéine de 110 kDa de la membrane des mélanosomes, codée par le gène situé au locus *pink-eyed dilution* (chromosome 15 chez l'homme). Des mutations de ce gène sont responsables chez l'homme de l'albinisme oculocutané de type 2. Des travaux récents ont montré que la protéine P intervient dans la régulation du pH des mélanosomes et contrôle ainsi indirectement la mélanogenèse. En effet, les variations de pH dans la lumière des mélanosomes influent directement sur leur activité mélanogénique.

**Pmel-17** : c'est une protéine de 110 kDa de la matrice des mélanosomes codée par le locus *silver* (chromosome 12 chez l'homme). Son rôle est mal connu : elle intervient dans la régulation de la mélanogenèse, mais n'aurait pas de fonction enzymatique propre. Pmel-17 pourrait avoir pour fonction de réguler les étapes finales de la mélanogenèse, en stabilisant les DHI et les DHICA (activité « stabiline ») et favorisant leur incorporation dans les mélanines.

**Membrane associated transporter protein (MATP)** : c'est une protéine de la paroi des mélanosomes dont la fonction exacte est inconnue. L'étude de sa séquence peptidique indique qu'il s'agit d'une protéine à 12 domaines transmembranaires, laissant à penser qu'elle pourrait avoir une fonction de transporteur membranaire. Des mutations du gène de MATP ont été identifiées chez l'homme et sont responsables de l'albinisme oculocutané de type 4.

## 5. Biogenèse, Transport, Translocation Et Dégradation Des Mélanosomes

La synthèse des mélanines s'effectue dans les mélanosomes, organites cytoplasmiques spécifiques des mélanocytes appartenant à la lignée lysosomiale. Durant la mélanogenèse, les mélanosomes subissent une maturation morphologique et sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Dans l'épiderme et les follicules pileux, ils sont ensuite transférés aux kératinocytes, où ils sont digérés et leur contenu dispersé.

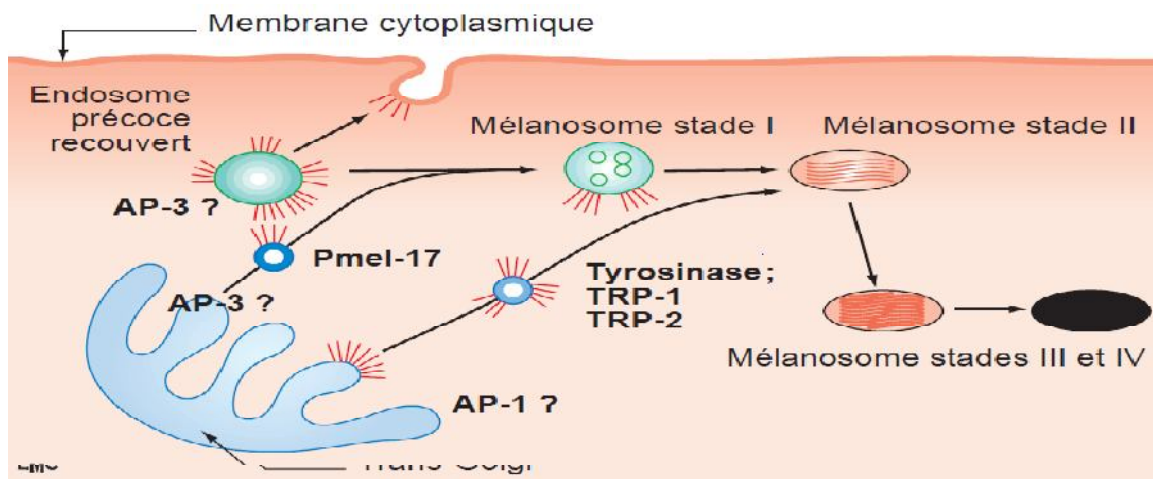
### a).Biogenèse des mélanosomes

La biosynthèse des mélanosomes est un processus complexe se déroulant dans la région périnucléaire des mélanocytes : les mélanosomes matures de stades III et IV résultent de la fusion de prémélanosomes (mélanosomes stades I et II) contenant les protéines de structure spécifiques des mélanosomes, avec des vésicules recouvertes de clathrine en provenance directe du trans-Golgi et transportant la machinerie enzymatique de la mélanogenèse (tyrosinase ; TRP-1 ; TRP-2) . Contrairement à ce que suggéraient les observations morphologiques anciennes, les prémélanosomes ne dérivent pas du réticulum endoplasmique lisse : Ils se forment à partir d'endosomes particuliers, les « endosomes recouverts », qui semblent dériver des endosome précoces et correspondre à une forme intermédiaire entre endosomes précoces et tardifs. La formation des prémélanosomes se fait par enrichissement progressif des « endosomes recouverts » en protéines structurales des mélanosomes (telles que pmel-17). Celles-ci sont acheminées dans des vésicules dérivées du trans-Golgi vers les endosomes recouverts avec lesquels elles vont fusionner .D'autres vésicules, recouvertes de clathrine, issues elles aussi du trans-Golgi et transportant la machinerie enzymatique de la mélanogenèse, vont ensuite venir fusionner avec les prémélanosomes pour former les mélanosomes matures. La synthèse des mélanines peut alors débuter .

Les protéines spécifiques des mélanosomes proviennent donc toutes du trans-Golgi, mais sont incorporées aux mélanosomes par des voies différentes (transport direct ou via les endosomes précoces des protéines de structure aux « endosomes recouverts », et transport des enzymes de la mélanogenèse directement du trans- Golgi vers les mélanosomes stade II), ce qui suppose la mise en jeu de mécanismes de tri et d'adressage propres à chacune de ces

voies. Plusieurs protéines impliquées dans la biogenèse des mélanosomes et de divers organites issus de la lignée lysosomiale, tels que les granules denses plaquettaires et les granules lysosomiaux leucocytaires, ont été identifiées :

- HPS-1 est une protéine des mélanosomes codée par le locus *Pale ear* chez la souris .HPS-1 est une protéine cytosolique, de structure originale, ne partageant aucune homologie avec d'autres protéines connues. Elle interviendrait dans la biogenèse des prémélanosomes par un mécanisme pour l'instant inconnu .
- AP-3 est un complexe adaptateur interagissant avec la clathrine. Il se localise aux endosomes précoces et interviendrait dans le tri et le transport des protéines du réseau post-golgien et/ou du compartiment endosomal vers les mélanosomes .
- CHS-1 est une protéine de la membrane des mélanosomes codée par le locus *Beige* chez la souris. Elle interviendrait dans l'organellogenèse en régulant négativement la fusion de certains organites intracellulaires, comme les mélanosomes .



*Les prémélanosomes se forment par enrichissement progressif des endosomes recouverts en protéines structurales (exemple : pmel-17). Les mélanosomes matures se forment de la même façon par fusion de vésicules transportant la machinerie enzymatique de la mélanogenèse (tyrosinase ; tyrosinase related protein [TRP]-1; TRP-2) avec les prémélanosomes. La mise en jeu de mécanismes de tri et d'adressage propres à chacune de ces voies est représentée sur la figure, de même que les sites d'action potentiels de certaines protéines. AP-1/AP-3 : complexe adaptateur 1 et 3 ; spicules rouges : clathrine.*

**Figure 9 : biosynthèse de mélanosome [13]**

### **b).Transport des mélanosomes**

Après leur synthèse dans la région périnucléaire, et tandis que s'élaborent en leur sein les mélanines, les mélanosomes vont être transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Il s'agit d'un transport actif biphasique via le cytosquelette (*fig 8*) : les mélanosomes sont d'abord transportés de l'espace périnucléaire jusqu'à la partie distale du corps des dendrites par le réseau de microtubules, puis transférés jusqu'à la pointe de ces derniers via le cytosquelette d'actine. Récemment, il a été montré *in vitro* que les mélanosomes des mélanocytes humains normaux étaient aussi animés de mouvements rétrogrades depuis les dendrites vers le noyau.

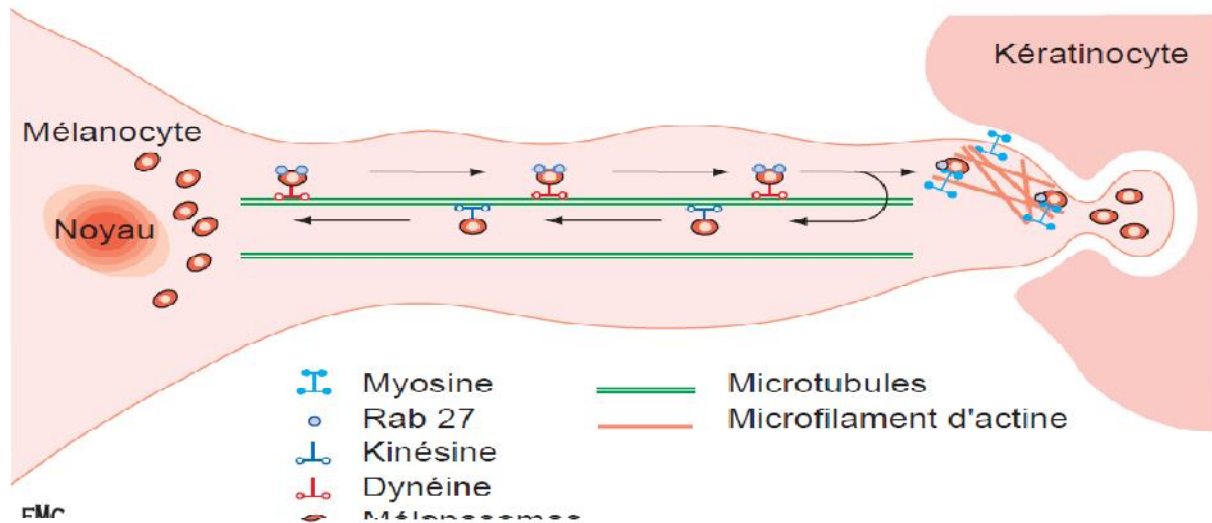
Les protéines motrices induisant le déplacement des mélanosomes, en liant d'un côté ces organites et de l'autre le cytosquelette, sont en cours d'identification. Deux moteurs moléculaires associés aux microtubules, la kinésine et la dynéine, participeraient respectivement au transport antérograde et rétrograde des mélanosomes dans le corps des dendrites. Arrivés à la partie distale du corps des dendrites, les mélanosomes sont « capturés » par liaison à une myosine non conventionnelle, la myosine Va, qui assure ensuite, via le réseau d'actine, leur transport vers la pointe des dendrites. Cette protéine nécessaire au transport périphérique des mélanosomes assurerait la liaison physique entre myosine Va et mélanosomes à l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Cette liaison ferait intervenir une troisième molécule récemment identifiée, la mélanophiline.

### **c).Translocation des mélanosomes aux kératinocytes**

Après avoir atteint la pointe des dendrites, les mélanosomes sont transférés aux kératinocytes. Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer ce phénomène :

- un relargage des mélanosomes dans l'espace intercellulaire, suivi d'une endocytose par les kératinocytes
- un transfert des mélanosomes par une communication directe entre les deux types cellulaires

- un processus de cytophagocytose des extrémités dendritiques par les kératinocytes. Les études morphologiques *in vitro*, par microscopie électronique et vidéomicroscopie, plaident pour cette dernière hypothèse. Dans un premier temps, une expansion cytoplasmique dendritique contenant de nombreux mélanosomes entre en contact avec la membrane du kératinocyte, qui va former un repli, puis une invagination. Celle-ci va se refermer pour former une vacuole à deux membranes. Tandis que les vacuoles sont transférées vers l'espace périnucléaire des kératinocytes, la membrane interne, correspondant à la membrane cytoplasmique du mélanocyte, ainsi que la membrane externe des mélanosomes sont dégradées. Récemment, divers arguments expérimentaux sont venus conforter cette hypothèse, et souligner le rôle central dans ce phénomène d'un récepteur de la membrane des kératinocytes appelé *protease-activated-receptor 2* (PAR-2) . PAR-2 est un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé à une protéine G, activée par clivage enzymatique d'une partie de son domaine extramembranaire. Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que :
  - l'activation de PAR-2 était accrue après irradiations répétées par les UVB
  - l'activation et l'inhibition de PAR-2 conduisaient respectivement à un accroissement et à une diminution de la pigmentation épidermique
  - cet effet est dépendant d'une modulation de la cytophagocytose des mélanosomes par les kératinocytes et passe vraisemblablement par des réarrangements de l'actine sous-corticale.



**Figure 10: transport de mélanosome [13]**

#### **d).Distribution et dégradation des mélanosomes dans les kératinocytes**

Dans les kératinocytes, les mélanosomes sont contenus dans des lysosomes secondaires et se distribuent, soit de façon isolée, soit groupés en complexes. Il semble que la taille, et peut-être la composition chimique des mélanosomes, déterminent le mode de distribution intrakératinocytaire des mélanosomes. Ainsi, dans l'épiderme, les mélanosomes de grande taille (supérieure à 1  $\mu\text{m}$ ) restent isolés, tandis que les mélanosomes de plus petite taille se groupent en complexes. La taille des mélanosomes dans les kératinocytes varie selon l'origine raciale des sujets : chez les sujets caucasiens, les mélanosomes épidermiques sont de petite taille et se distribuent donc en complexes, tandis que les sujets de race noire ont des mélanosomes de grande taille se répartissant donc de façon isolée dans les kératinocytes. [13]

## 6. Régulation de la mélanogénèse :

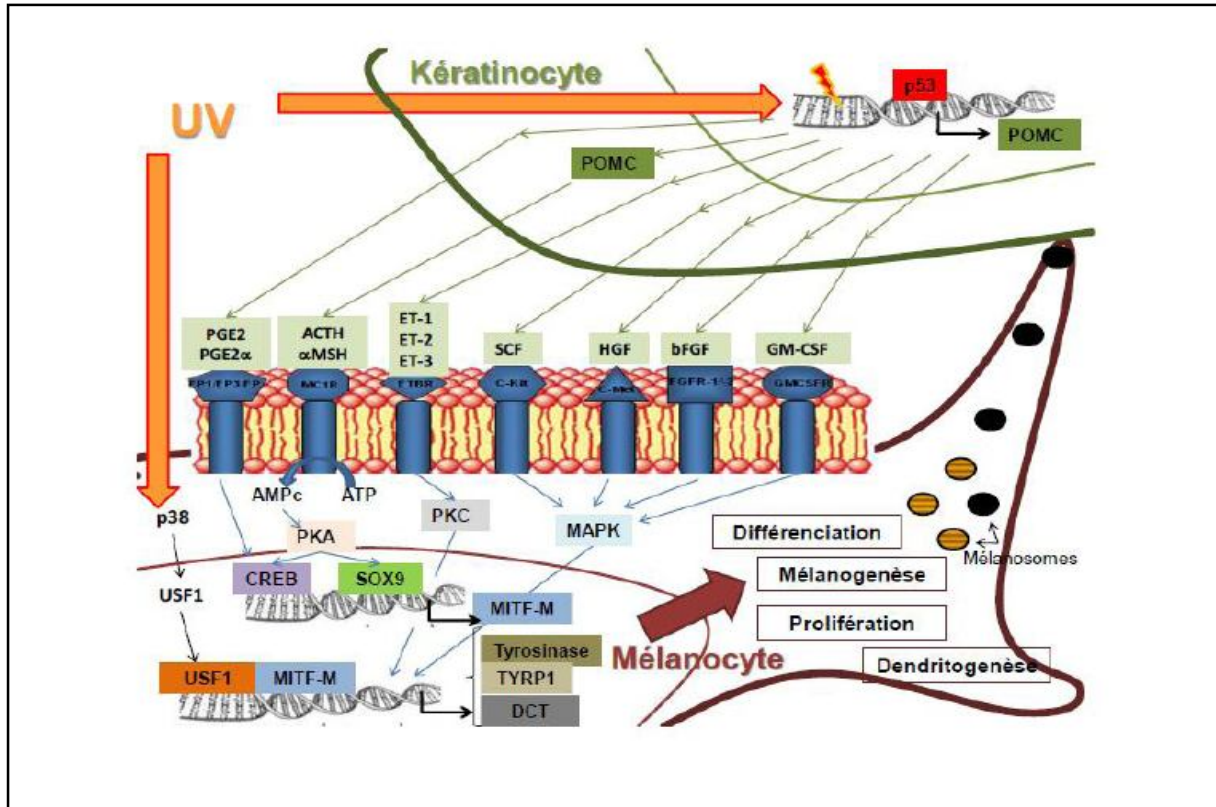
La pigmentation mélanique est génétiquement prédéterminée. Cependant, elle peut être régulée par les rayonnements ultraviolets (UV), ainsi que par de nombreux agents (hormones, peptides, médiateurs chimiques) qui sont capables de stimuler ou d'inhiber la pigmentation cutanée.

Les rayonnements UVA et UVB pénètrent jusqu'à la couche basale de l'épiderme. Ils peuvent donc agir sur les mélanocytes et les kératinocytes. Les UVB, en particulier, peuvent directement stimuler la mélanogénèse, notamment par l'activation du facteur de transcription USF-1 via la protéine de stress p38 [11] (Figure 17). Ceci participe largement aux effets finaux des UV, à savoir la stimulation de la prolifération des mélanocytes, de leur activité mélanogénique, aboutissant à une augmentation de la pigmentation cutanée, c'est-à-dire au bronzage.

Parmi les agents d'origine kératinocytaire dont la production est stimulée par les UV, l'alpha mélanocyte stimulating hormone (MSH) et l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) sont les plus puissants activateurs de la mélanogénèse. La MSH et l'ACTH sont des hormones polypeptides générées par le clivage d'un précurseur, la proopiomélanocortine (POMC). Sous l'effet des UV, l'activation de la protéine de stress p53 dans les kératinocytes induit la transcription de cette POMC (Figure 17). Cependant, il n'y a pas que les rayons UV qui régulent la mélanogénèse. En effet, les kératinocytes sécrètent des facteurs de croissance qui favorisent la prolifération des mélanocytes ainsi que la mélanogénèse : le SCF (Stem cell factor), l'endothéline 1 (ET-1) et le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor). Les fibroblastes sécrètent le bFGF (Basic fibroblast growth factor), le SCF et l'HGF (hepatocyte growth factor) qui stimulent la prolifération et la migration des mélanocytes.

La protéine MITF (microphthalmia associated transcription factor) est un facteur de transcription qui régule la différenciation et la prolifération des mélanocytes et qui agit au cours de la mélanogénèse en activant directement la transcription de la tyrosinase, TRP1 et DCT/TRP2.

Toutes ces hormones, ces facteurs de transcription et ces protéines s'ajoutent les uns aux autres dans le but d'activer les 3 enzymes nécessaires à la synthèse de la mélanine, à savoir la tyrosinase, DCT/TRP2 et TRP1 [13] [14]



**Figure 11:** régulation de la mélanogénèse [15]

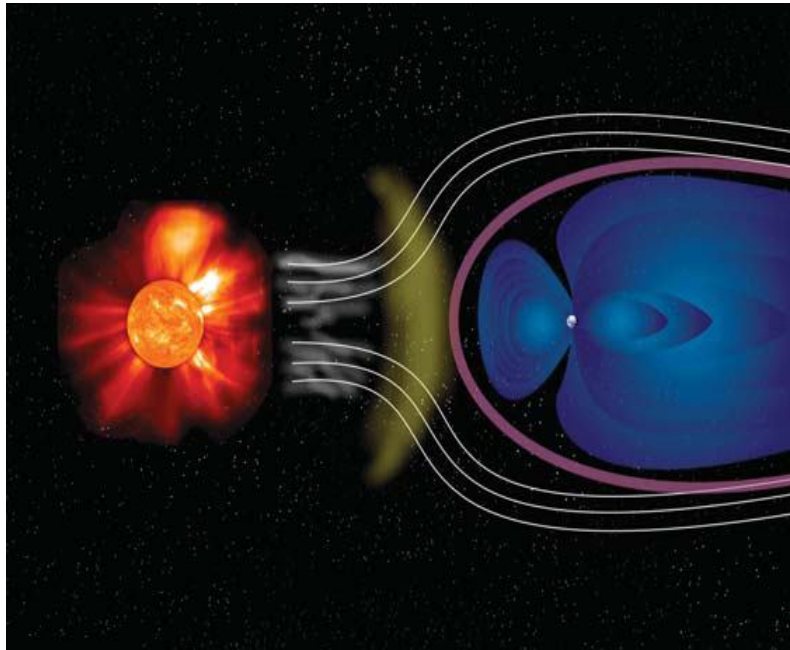


## *IV. Peau et soleil*



## A. Le soleil

Le soleil est l'étoile centrale du système solaire. Autour de lui gravitent la Terre et de nombreuses autres planètes. L'énergie solaire transmise par rayonnement rend possible la vie sur Terre par apport de chaleur et de lumière, permettant la présence d'eau à l'état liquide et la photosynthèse des végétaux. [16]



**Figure 12** : La magnétosphère de la Terre (lignes bleues) protège la planète des particules ionisées qui constituent le vent solaire (lignes blanches). [17]

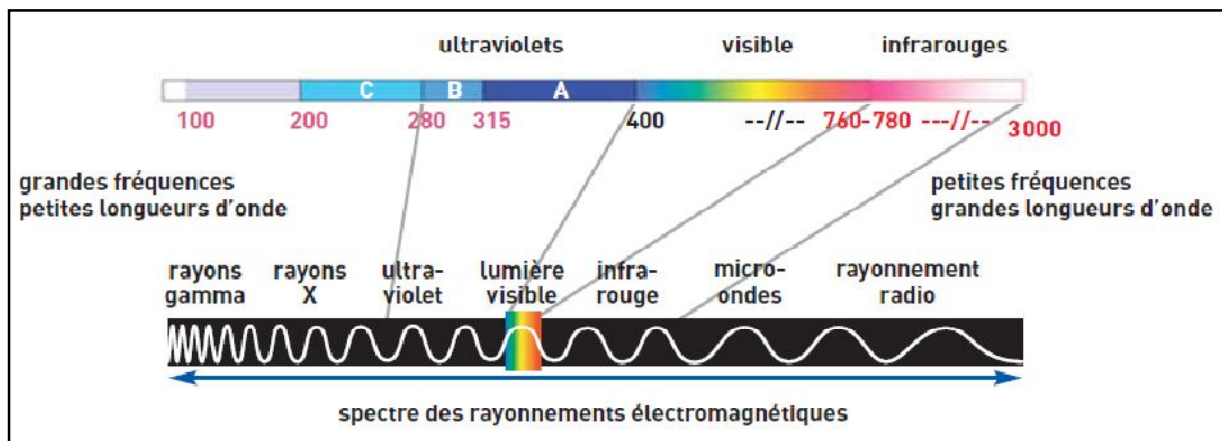
### 1. Rayonnement solaire

Il est fait de radiations électromagnétiques et trouve son origine dans les réactions de fusion nucléaire ayant lieu à la surface du soleil. Ces radiations électromagnétiques se présentent sous un double aspect : ondulatoire et corpusculaire. Elles se propagent dans le vide sous forme d'une onde caractérisée par une période, une longueur d'onde et se dispersent en ligne droite sous forme de particules de photons caractérisées par leur énergie. Le spectre solaire est continu et polychromatique s'étendant des rayonnements cosmiques aux ondes radio. [18] [19]

## 2. Les différents rayons

L'ensemble des rayonnements électromagnétiques est très vaste puisqu'il va des rayons cosmiques qui nous parviennent de l'espace intersidéral jusqu'aux ondes hertziennes (grandes ondes, ondes moyennes, courtes et ultra-courtes utilisées en radio et télévision) en passant par l'énergie solaire et la lumière visible (figure 19). Ces émissions sont caractérisées par leur longueur d'onde exprimée en nanomètres (1nm=10<sup>-9</sup> m). Il est à noter que plus la longueur d'onde est grande, plus l'énergie est faible.

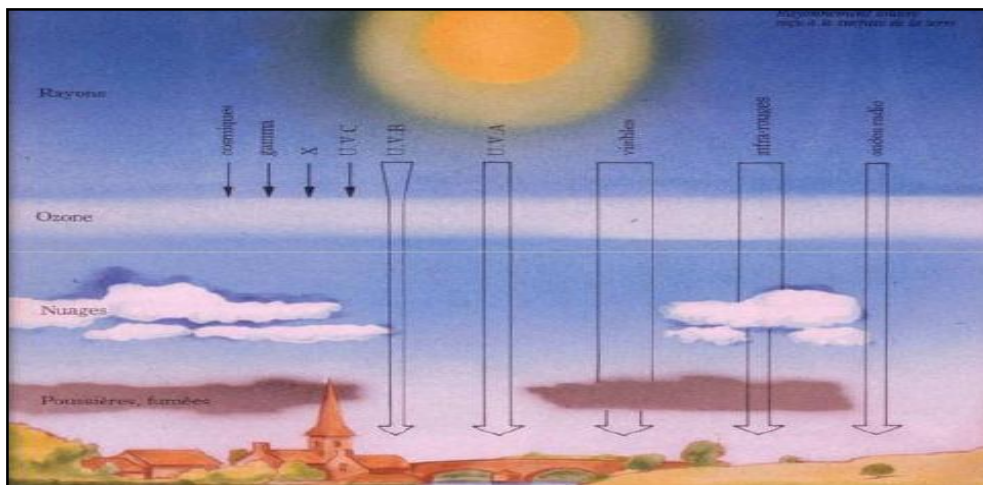
- Rayons cosmiques, Rayons Gamma, Rayons X 10E-10 à 10E-9 mètres
- UV
- VISIBLE : 400 à 780 nm. Comme leur nom l'indique, ce sont les seuls rayons perçus par l'oeil. Ils pénètrent au travers de l'épiderme et du derme et sont ensuite absorbés par l'hémoglobine, la bilirubine, et le bêta-carotène.
- Infra Rouge : 780 à 3000 nm. Ce sont des rayons de grandes longueurs d'onde et de faible énergie qui pénètrent profondément dans le derme. Ils provoquent une élévation de la chaleur locale qui déclenche à son tour une vasodilatation réflexe destinée à abaisser la température. Ils sont également susceptibles d'augmenter la sensibilité de la peau aux UV. À 1000 nm, 65% des radiations atteignent le derme et 17% l'hypoderme. À 1400nm, la pénétration cutanée redevient moins profonde, 28% atteignent le derme et 8% l'hypoderme.
- Ondes hertziennes : de 1 à 10 000m



**Figure 13:** Définition des gammes de longueurs d'onde [17]

Les rayons à longueurs d'onde courtes : rayons dangereux mais arrêtés par l'atmosphère de la terre et notamment la couche d'ozone. (Seules les radiations de longueurs d'onde supérieures à 290nm passent dans l'atmosphère terrestre). Les rayons à longueur d'ondes longues : atteignent la surface de la terre.

En traversant l'atmosphère, les gaz et les molécules absorbent certaines bandes de l'ultraviolet et de l'infrarouge. Ainsi à la surface de la Terre, le rayonnement solaire comprend : 5% d'UV, 40% de lumière visible et 55% d'IR, porteurs essentiels de l'énergie thermique (figure20). [18] [19]



**Figure 14 : rayonnement solaire reçu à la surface de la terre [20]**

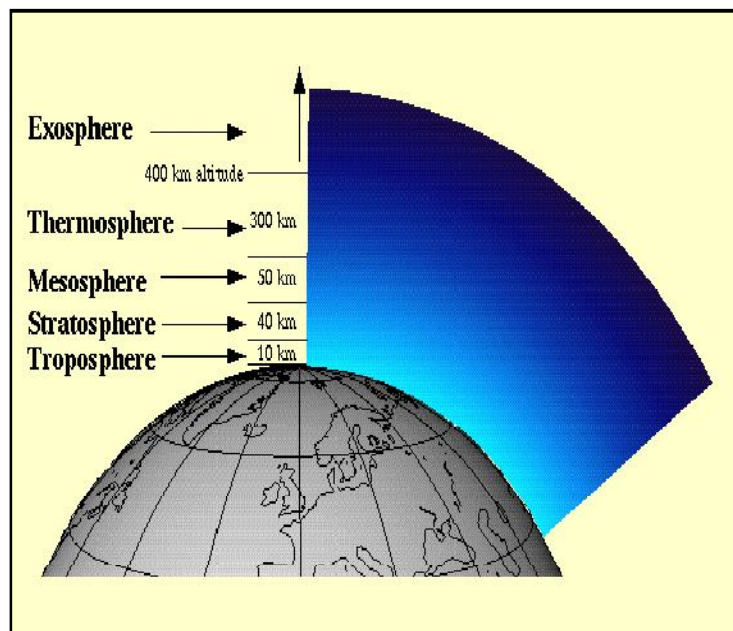
### 3. L'atmosphère

Composition de l'atmosphère (Figure21) :

- Troposphère : de 0 km à environ 15km La couche la plus dense. C'est dans cette couche que se manifeste le climat (formation des nuages, vents..). La température chute de 17°C à -52°C.
- Stratosphère : jusqu'à environ 50 km Couche moins dense. La température augmente jusqu'à -3°C à cause de l'absorption d'ultraviolet. La couche d'ozone dont le rôle est d'absorber les rayons UV émis par le soleil se trouve comprise dans cette couche. On trouve encore quelques nuages dans la basse stratosphère.

- Mésosphère : jusqu'à 80 km La température décroît jusqu'à -80°C.
- Thermosphère : jusqu'à environ 600km. la température augmente à nouveau sous l'effet de l'énergie solaire. C'est la haute atmosphère.
- Exosphère : jusqu'à l'espace Les composants principaux sont l'hydrogène et l'hélium en petite concentration.

L'atmosphère bloque donc une grande partie du rayonnement solaire. Mais, heureusement, le visible passe [21]



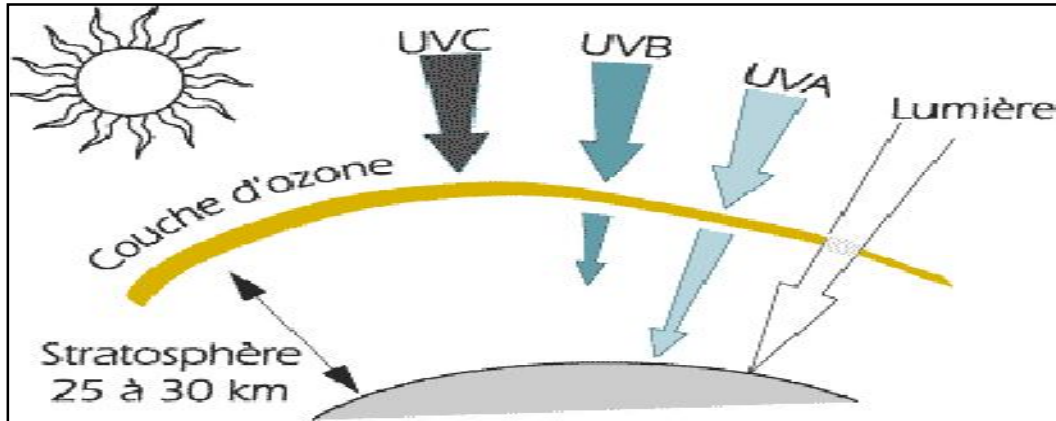
**Figure 15 : composition de l'atmosphère : [22]**

#### 4. L'ozone

L'ozone est créé lorsque le rayonnement ultra-violet (lumière solaire) pénètre la stratosphère, dissociant une petite partie de l'oxygène moléculaire (O<sub>2</sub>) en atomes d'oxygène (O). L'oxygène atomique se recombine alors très rapidement avec l'oxygène moléculaire pour former de l'ozone.  $O + O_2 \rightarrow O_3$ . [22]

**Qu'est-ce que le trou d'ozone?**

C'est une dégradation qui intéresse la couche d'ozone, et qui a en plus des conséquences climatiques, des effets sur la peau puisque les rayonnements UV ne seront pas correctement infiltrés. [22] [23]



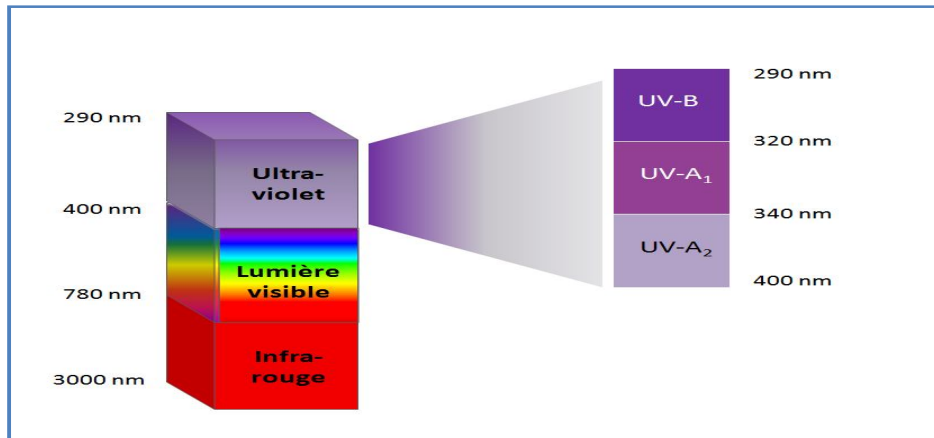
**Figure 16 : Proportion des UV solaires filtrées par la couche d'ozone [24]**

## 5. Le rayonnement UV

Il s'agit d'un rayonnement électromagnétique non ionisant, constitué de photons, et caractérisé par des longueurs d'ondes comprises entre 200 et 400 nm. [25]

On distingue classiquement: *Figure 24*

- Les UV-C de longueurs d'ondes comprises entre 200 et 290 nm,
- Les UV-B, de 290 à 320 nm,
- Les UV-A, aujourd'hui subdivisées-en
  - UV-A2, de 320 à 340 nm et en
  - UV-A1, de 340 à 400 nm.



**Figure 17: les rayonnements UV [25]**

Ces trois types de rayonnements UV sont classés en fonction de leur longueur d'onde  
 Rayons UVA (UV de grandes longueurs d'onde) :

- non filtrés dans l'atmosphère
- moins puissants que les UVB mais pénètrent plus profondément dans la peau
- traversent le verre
- entraînent un certain bronzage, selon le type de peau
- autrefois considérés comme inoffensifs, on les juge aujourd'hui néfastes à long terme
- l'intensité des rayons est relativement constante tout au long de la journée
- prédominant dans les salons de bronzage
- Rayons UVB (responsable des coups de soleil)
  - une partie est filtrée dans l'atmosphère par la couche d'ozone
  - ne traversent pas le verre

- causent les coups de soleil et le bronzage, l'apparition des rides, le vieillissement accéléré de la peau et le cancer de la peau sont aussi causés par des expositions répétées aux UVB échelonnées sur toute une vie
- intensité maximale à midi [26] [25]
- Rayons UVC (UV de courtes longueurs d'onde)
  - les plus forts et les plus dangereux
  - filtrés dans l'atmosphère par la couche d'ozone, avant qu'ils n'atteignent la terre
  - les lampes germicides en sont les principales sources artificielles
  - brûlent la peau et causent le cancer de la peau [27]

## 6. Les facteurs influençant les UV

De nombreux facteurs influent sur la quantité et la qualité du rayonnement perçu au sol :

- L'altitude:

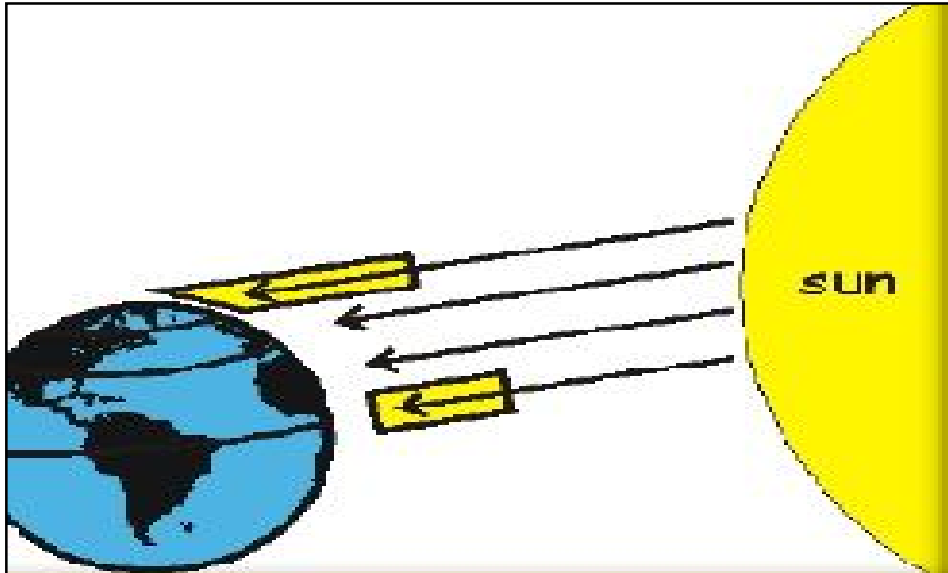
Si l'énergie des UVA est peu modifiée, en revanche celle des UVB augmente avec l'altitude car ils sont filtrés par l'atmosphère. Elle augmente de 4% tous les 300mètres, donc plus on monte et plus il y a d'UVB.



**Figure 18:** altitude et rayonnement [8]

- La latitude:

Plus on se rapproche de l'équateur, plus il y a d'UVB. Ainsi, sous les tropiques, l'intensité du rayonnement UVB est maximale du fait d'un rayonnement vertical, d'une couche d'ozone légèrement plus mince, d'une densité d'air moins importante



**Figure 19:** latitude et rayonnement [8]

- L'ozone:

- La réflexion au sol:

La réverbération des radiations UV est différente en fonction des surfaces, par exemple la neige peut réfléchir jusqu'à 80 % de radiation UV, le sable environ 15 % et l'eau de mer environ 25 %

- L'heure: Maximum d'UV entre 11 heures et 13 heures. [23] [28]

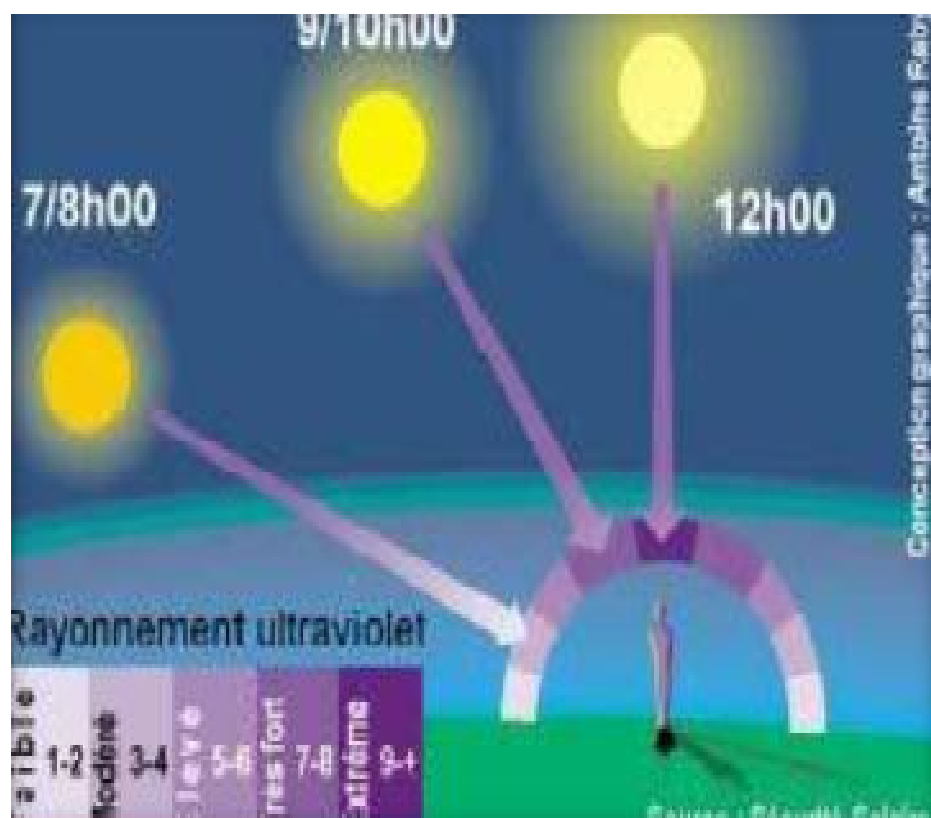


Figure 20 : rayonnement selon l'heure de la journée [8]

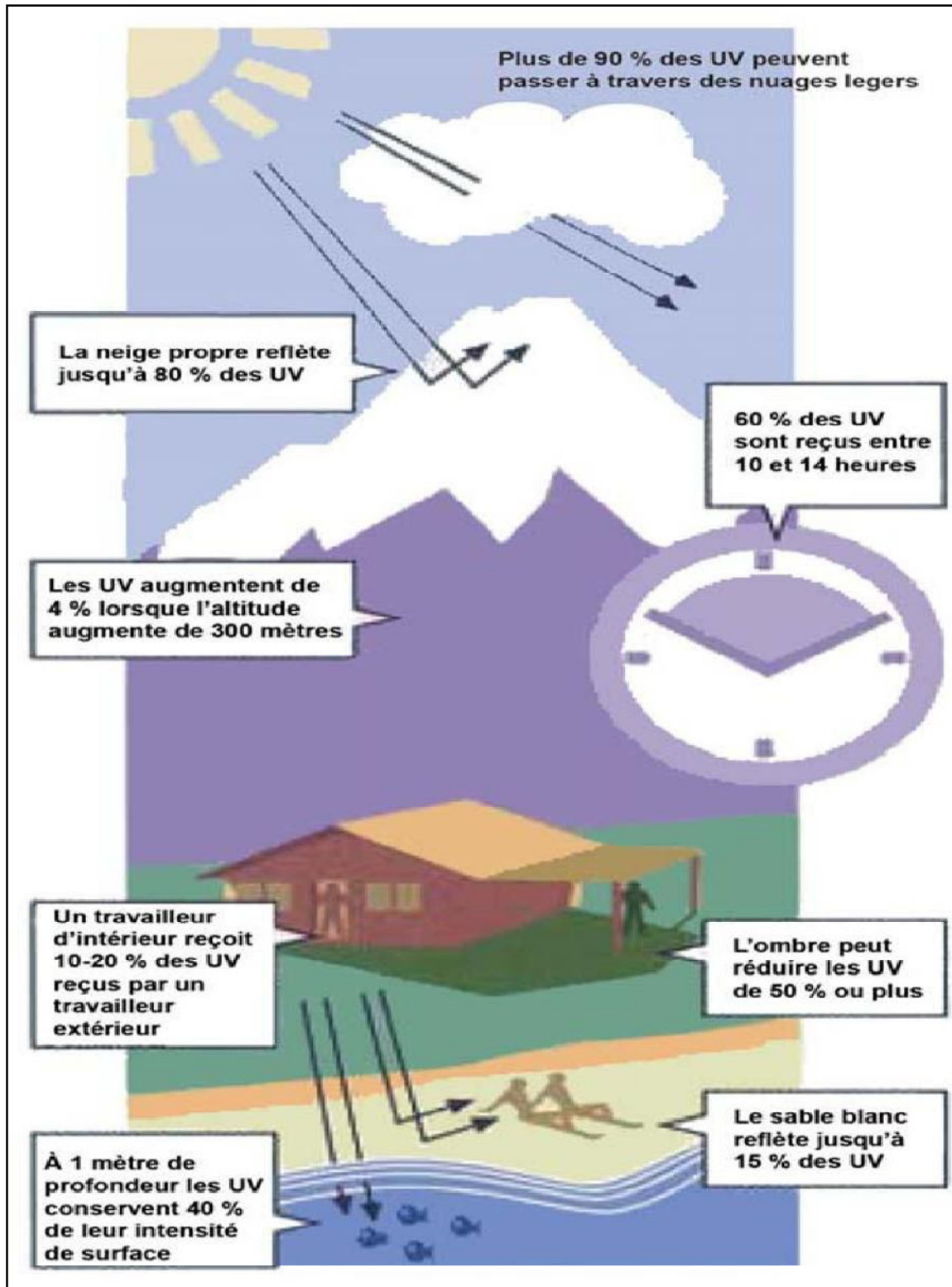


Figure 21: facteurs environnementaux influençant les UV. [26]

## 7.Sources artificielles :

D'autres sources que le soleil peuvent émettre des UV :

- soudage à l'arc essentiellement (production surtout d'UVC et d'infrarouges)
- lampes germicides utilisées pour la stérilisation dans le secteur médical, pharmaceutique, et l'agroalimentaire, qui émettent des UV courts (UVC, UVB)
- lampes actiniques (UVA, UVB) utilisées pour le séchage d'encre en imprimerie, de vernis, en photocopie
- tubes à lumière noire pour le contrôle de qualité (papier, forges...)
- Appareils de photothérapie
- lampes à mesure si exposition à faible distance.

Actuellement, une source de plus en plus fréquemment utilisée dans un cadre non professionnel est le lit ou la lampe à bronzer. [29]

## **B. Effet du soleil sur la peau**

### **1. Les effets bénéfiques des UV sur la peau**

Le rayonnement solaire est indispensable à la vie pour plusieurs raisons :

➤ **il a une action antirachitique :**

Les UV aident à la synthèse de la vitamine D. La vitamine D est essentielle pour la fixation du calcium sur les os. Chez l'homme, elle provient de deux principales sources: une source exogène représentée par l'alimentation et une source endogène constituée par la production cutanée. [20]

➤ **il améliore des maladies comme certaines dermatoses :**

En raison de son action immunosuppressive, il améliore de nombreuses dermatoses inflammatoires (Eczéma, psoriasis, lichen...), immunologiques (pelade, vitiligo...) ou prolifératives (lymphomes cutanés T épidermotropes...). [30]

➤ **il a une action antidépressive :**

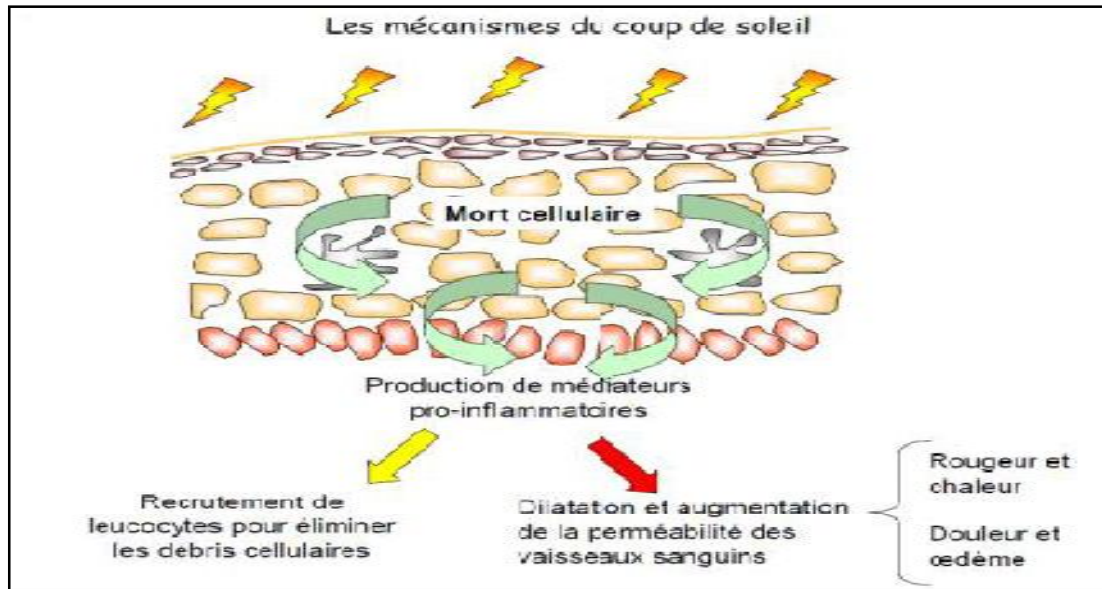
La luminothérapie est utilisée pour lutter contre un trop fort taux de mélatonine (hormone sécrétée par la glande pinéale et impliquée dans la gestion du rythme circadien). Cette hormone induit une asthénie et une dépression à trop forte concentration. Sa production est inhibée par la lumière visible. [8]

### **2. Les effets nocifs des UV sur la peau**

**a) . Effets à court terme**

➤ **L'érythème ou coup de soleil :**

L'érythème solaire, ou « coup de soleil » est une inflammation aiguë de la peau suite à une exposition solaire excessive (figure 31). Les rayons UV (UVB en particulier) altèrent les cellules cutanées superficielles et les petits vaisseaux sous-jacents. Cela se traduit par l'apparition d'une rougeur parfois parsemée de bulles. [19]



**Figure 22: les mécanismes du coup de soleil : [31]**

➤ **Le bronzage :**

Le rayonnement ultraviolet émis par le soleil affecte, jusqu'à un certain point, la peau de tout le monde, mais la réaction de la peau varie énormément d'une personne à l'autre. La mesure dans laquelle une personne est sensible au soleil dépend de la pigmentation de sa peau et de sa capacité à bronzer.

Le bronzage induit par le rayonnement ultraviolet se produit de deux façons différentes : instantanément ou à retardement. Le bronzage instantané est causé par l'action des UVA sur la peau. La peau prend une teinte colorée au cours de l'exposition, mais elle retrouve graduellement sa teinte naturelle dans les quelques heures ou jours qui suivent. Durant cette réaction, il n'y a pas de formation de nouvelle mélanine ni d'augmentation de transfert de mélanosomes dans les kératinocytes. Cela pourrait expliquer l'absence de capacité protectrice de ce type de bronzage. Le degré du bronzage immédiat dépend du type de peau de l'individu, de l'importance et de la dose de l'exposition.

**Pigmentation de la peau et capacité à bronzer :**

Au printemps ou après quelque temps passé sans s'exposer au soleil, certaines personnes brûlent facilement, dès la première heure d'exposition. En revanche, ceux et celles ayant une carnation foncée ne brûlent jamais. Ces différentes réactions nous amènent à définir six types de peau différents (voir le tableau suivant). [20]

Type de peau	Cheveux	Carnation	Taches de rousseur	Réaction au soleil	Capacité à bronzer
I	Roux ou blonds	Très clair	+++	Brûle systématiquement	Ne bronze jamais
II	Blonds	Claire	++	Brûle souvent	Bronze légèrement
III	Blonds ou châtain	De claire à moyenne	+ à 0	Brûle parfois	Bronze graduellement
IV	Bruns	Olivâtre	0	Brûle rarement	Bronze facilement
V	Bruns à noirs	Foncée	0	Brûle rarement	Bronze intensément
VI	Noirs	Très foncée	0	Ne brûle jamais	Bronze intensément

**Tableau I : les différents types de peau**

Plus le phototype est bas, moins l'adaptation à l'exposition solaire est importante. Les personnes de phototype I ou II dépassent leur seuil de tolérance aux coups de soleil après 10 à 20 minutes d'exposition au soleil d'été en climat tempéré et à mi-journée. Ils sont dits mélanodéficients. À l'opposé, les types III et IV sont mélanocompétents. [32]

**b). Effets à moyen terme**

➤ **Le Bronzage à induction retardée :**

Le bronzage à induction retardée apparaît entre 48 et 72 heures après exposition aux UV. La pigmentation atteint son maximum de 7 à 10 jours suivant l'exposition et persiste pendant plusieurs semaines. Ce type de bronzage est causé par l'action des rayons UVB qui stimulent la production de nouvelle mélanine par les mélanocytes. Les UVA ont également été associés au bronzage retardé, mais dans les conditions réelles d'exposition, les doses d'UVA ne sont jamais assez élevées pour entraîner la formation de nouvelle mélanine. Cette

réaction est beaucoup plus prononcée avec les UVB qu'avec les UVA à doses égales. La pigmentation obtenue par la production de mélanine offre un degré de protection contre l'érythème cutané et les coups de soleil qui varie selon le type de peau du sujet. Pour la plupart des gens, le bronzage représente une réaction normale de défense de la peau lorsqu'elle est exposée aux rayons ultraviolets.

Cependant, l'obtention d'une pigmentation implique également des dommages pour la peau, entre autres pour l'ADN des cellules de l'épiderme qui, à long terme, peuvent entraîner des effets plus importants sur la santé. [13] [19]

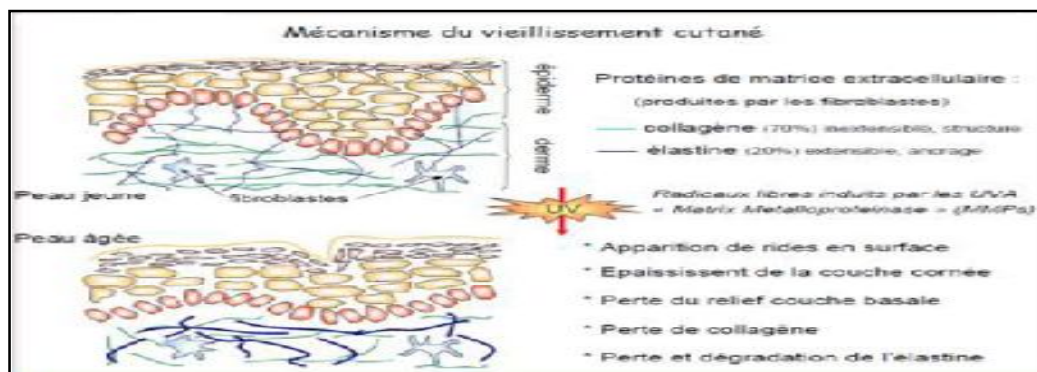
### b) Effets à long terme

#### ➤ La sénescence cutanée actinique

Appelée également l'élastose solaire ou héliodermie. Il s'agit d'un phénomène complexe associant :

- La sénescence cutanée intrinsèque, chronologique, touchant de manière contemporaine l'ensemble du tégument (raccourcissement des télomères)
- Le vieillissement cutané photo-induit. Il résulte d'une exposition solaire chronique qui se surajoute à la sénescence intrinsèque.

Elle se traduit par un épiderme qui devient sec et ridé ainsi que par des taches pigmentaires. La structure du collagène est modifiée car les UV provoquent une atteinte de l'ADN des fibroblastes ainsi que l'activation d'enzymes dégradant le collagène et l'élastine. [33]



**Figure 23 : mécanisme du vieillissement cutané [8]**

### ➤ **La photo-immunosuppression**

On observe la baisse des défenses immunitaires, car les cellules de Langerhans sont sensibles aux UV. Les cellules de Langerhans diminuent en nombre et subissent l'altération de leurs fonctions.

De plus, il existe une diminution de l'hypersensibilité de contact et des lymphocytes T circulants avec une altération des fonctions lymphocytaires et la libération de cytokines immunoactives (TNF).

Il existe également un autre aspect : la transformation antigénique. L'irradiation par les UVA et UVB peut rendre certains composants antigéniques et provoquer des réactions auto-immunes graves. Pour finir l'acide urocanique serait suspecté d'avoir un rôle immunosuppresseur. [33]

#### Conséquence de l'immunosuppression due aux UV :

- Diminution de l'efficacité de certaines vaccinations.
- Baisse des défenses immunitaires contre les maladies infectieuses (lèpre, virus de type herpés)
- baisse du rejet des tumeurs chez l'animal.
- Augmentation des risques de cancer de la peau

Il est clair que l'inefficacité du système immunitaire joue un rôle dans la promotion des cancers cutanés photo-induits. Des cellules contenant des dommages à l'ADN (donc des cellules potentiellement cancéreuses) pourraient échapper à la vigilance du système immunitaire, se diviser de façon anarchique et conduire au développement d'un cancer de la peau. [8]

### ➤ **La photo carcinogénèse**

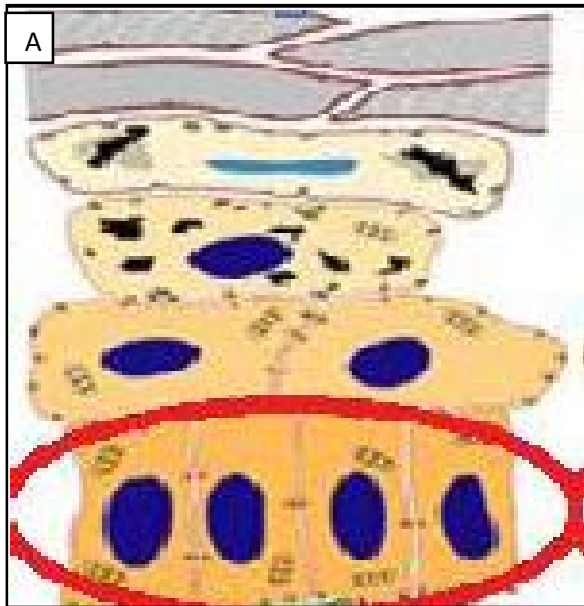
Les UV agissent sur les trois phases de la cancérogénèse : ce sont des initiateurs, des promoteurs et ils facilitent la progression du cancer.

Les carcinomes cutanés touchent les kératinocytes. Il s'agit du plus fréquent des cancers cutanés. Le risque de carcinome cutané est proportionnel à la dose cumulative d'UV reçu dans la vie (exposition chronique). Ce cancer touche les régions exposées à la lumière.

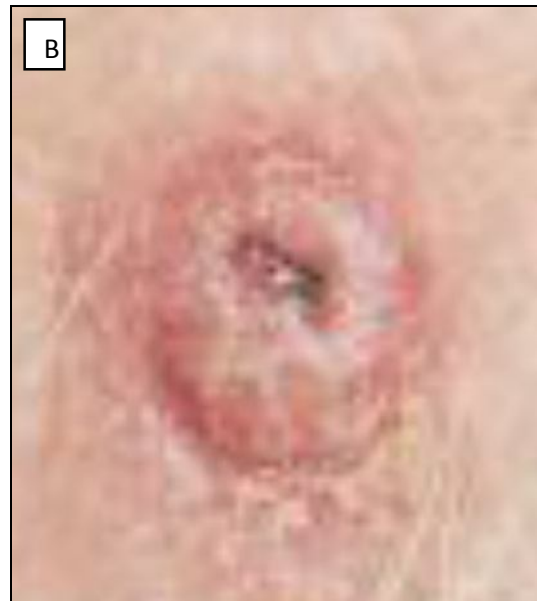
Les mélanomes touchent les mélanocytes. Les expositions lumineuses aiguës pendant l'enfance sont reconnues comme facteur de risque. La génétique occupe néanmoins une place prédominante car elle détermine plusieurs prédispositions. Ce type de cancer est plus rare mais plus grave puisque générateur de métastases. [33]

Il existe un ensemble d'arguments épidémiologiques et cliniques démontrant le rôle des expositions solaires dans le développement de ces trois principaux types de cancers cutanés. [34] [35]

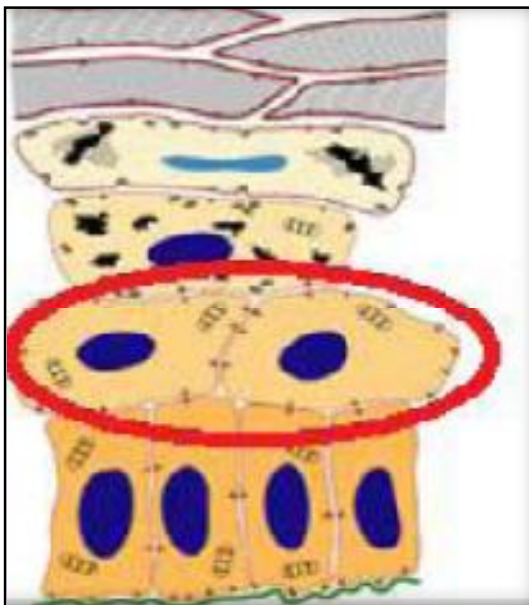
- Prédominance sur les zones photo-exposées.
- Le développement avec prédilection chez les personnes de phototype clair (rares chez les sujets à peau noire, plus fréquent chez les albinos).
- Plus fréquent dans les pays à fort niveau d'ensoleillement.
- L'utilisation de lampes à bronzage, qui dérivent majoritairement des UVA, augmente l'incidence des CB, et des CE, mais aussi des mélanomes.



**Figure 24:** cellule du carcinome basocellulaire [8]



**B: Illustration du carcinome BS [8]**



**Figure 25:** cellule du carcinome spinocellulaire [8]



**Figure 26:** Illustration du mélanome [8]



## *V. Photosensibilisation*



## 1) Définition

La photosensibilisation se définit comme l'ensemble des phénomènes pathologiques liés à l'interaction d'une substance photosensibilisante contenue dans la peau et d'une longueur d'onde efficace. Pour qu'une réaction de photosensibilisation se produise, 3 étapes sont nécessaires : le photosensibilisant doit atteindre les cellules viables de la peau, la lumière de longueur d'onde adaptée doit pénétrer dans la peau suffisamment profondément pour rencontrer la molécule photosensibilisante et les photons lumineux doivent être absorbés par cette substance. Les radiations UV qui activent la plupart des agents photosensibilisants sont situées dans l'UVA.[ 19]

La photosensibilisation peut être séparée en deux catégories qui ont chacune leur mécanisme:

- la phototoxicité qui est une réaction photochimique.
- la photoallergie qui est une réaction photo-immunologique

## 2) Réaction photochimique

La réaction photochimique primaire est représentée par l'absorption des photons par certaines molécules de la matière, appelées chromophores (A), conduisant ces derniers à un état dit excité. La désactivation des états excités, constituant la réaction photochimique secondaire, se fait par des voies variées :

- O émission thermique
- O émission de rayonnement de fluorescence ou phosphorescence
- O conversion interne de l'énergie électronique en énergie vibrationnelle pouvant conduire à la dissociation en radicaux libres, c'est-à-dire en atomes comportant un électron non apparié, dit électron célibataire, sur leur orbitale externe
- O éjection d'un électron avec formation du cation A<sup>+</sup>

O surtout transfert d'énergie conduisant à des réactions, dites sensibilisées, avec l'oxygène moléculaire avec formation d'oxygène singulet ou avec un composé B, appelé substrat, qui à son tour passe à l'état excité.

On identifie ainsi trois principaux types de réactions photosensibilisées : les photooxydations par les radicaux, les photo-oxydations par l'oxygène singulet et les réactions n'impliquant pas l'oxygène.

Les deux premières, nécessitant des interventions à des niveaux variés de l'oxygène, sont qualifiées respectivement de types I et II et sont regroupées sous le terme de réactions photodynamiques.

La troisième est dite de type III non oxygénodépendante. Entre autres interactions, A excité peut réagir avec certaines doubles liaisons de B pour former des produits d'addition stables, l'exemple le plus connu est la liaison d'un psoralène activé par les UVA avec une base d'un brin d'acide désoxyribonucléique (ADN) (monoaddition) et, si l'irradiation se poursuit et la conformation du psoralène le permet, avec une base de chacun des deux brins de l'ADN (biaddition réalisant une liaison stable entre les deux brins de l'ADN).

Les réactions photodynamiques aboutissent à la formation d'espèces réactives de l'oxygène

(ERO) représentées par l'anion superoxyde, l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, l'ion hydroxyle et le radical hydroxyle.

Les ERO se génèrent les unes à la suite des autres par réactions en chaîne, par intervention de métaux de transition, essentiellement le fer.

Ces ERO sont particulièrement agressives pour certains composants cellulaires de par leur haute capacité oxydative.

#### **Cibles cellulaires des ERO :**

Les radicaux libres et les ERO vont interagir avec des structures biologiques et les léser. Les plus dangereuses sont le radical hydroxyle et l'oxygène singulet. Les ERO ont 3 cibles biologiques :

- ✓ les membranes cellulaires : Nucléaires, mitochondriales, ou lysosomiales, dont les acides gras polyinsaturés sont le constituant fondamental. Ceux-ci favorisent l'apparition de radicaux libres par la présence de leur double liaison qui peut se rompre sous l'action d'ERO (lipidoperoxydation).
- ✓ les protéines et enzymes : Oxydation des acides aminés tels que le tryptophane, histidine, cystéine et la méthionine modifiant ainsi leurs structures et leurs activités fonctionnelles.
- ✓ les acides nucléiques : Les ERO induisent des cassures de chaîne, des pontages ou l'oxydation des bases. Les conséquences de cette agression du matériel génétique se qualifient en termes de mutation, d'altération de la transmission du matériel génétique, de perturbation de la synthèse des protéines...

Au total, on distingue :

- Les 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.
- Les réactions de photosensibilisation où le chromophore, alors appelé photosensibilisant, ne sert que de transmetteur d'énergie ou de charge vers les molécules voisines et sera restitué en bout de chaîne, prêt pour un nouveau cycle réactif. [36][19]

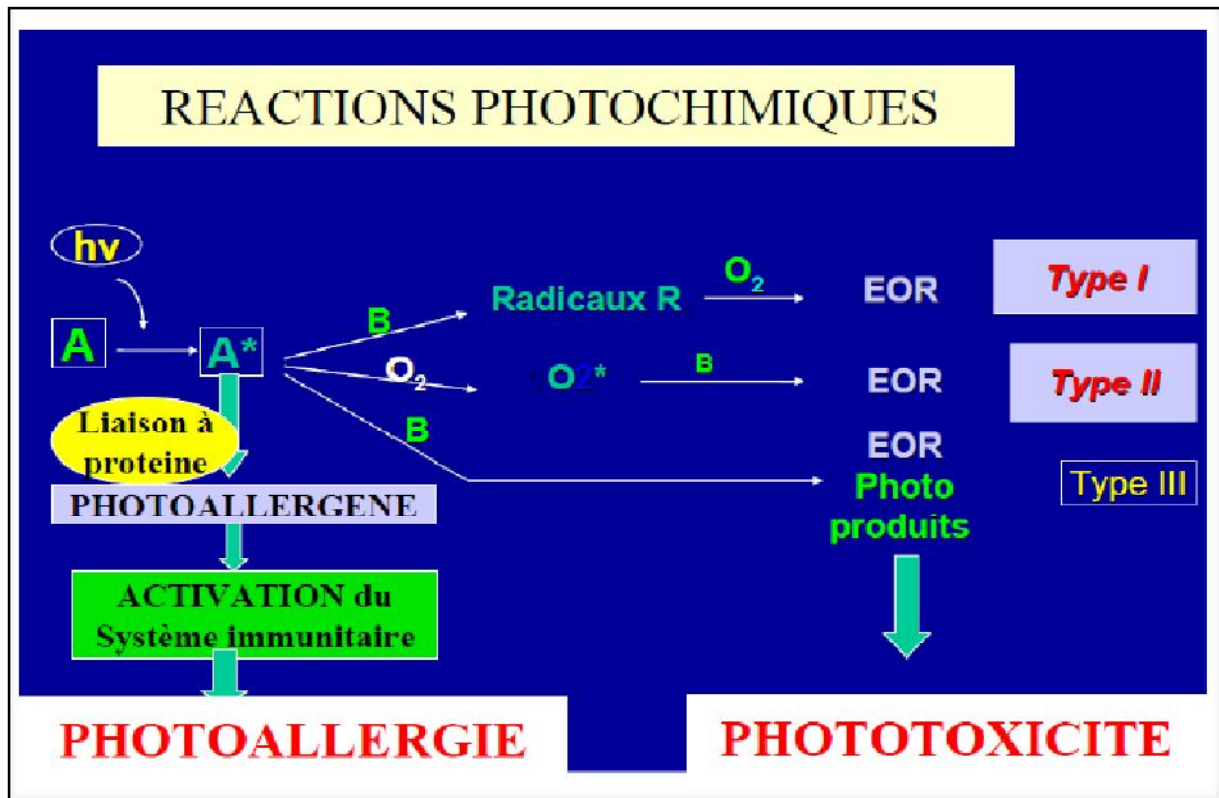


Figure 27 : réactions photochimiques [20]

### 3. Photoallergie

#### a. Définition

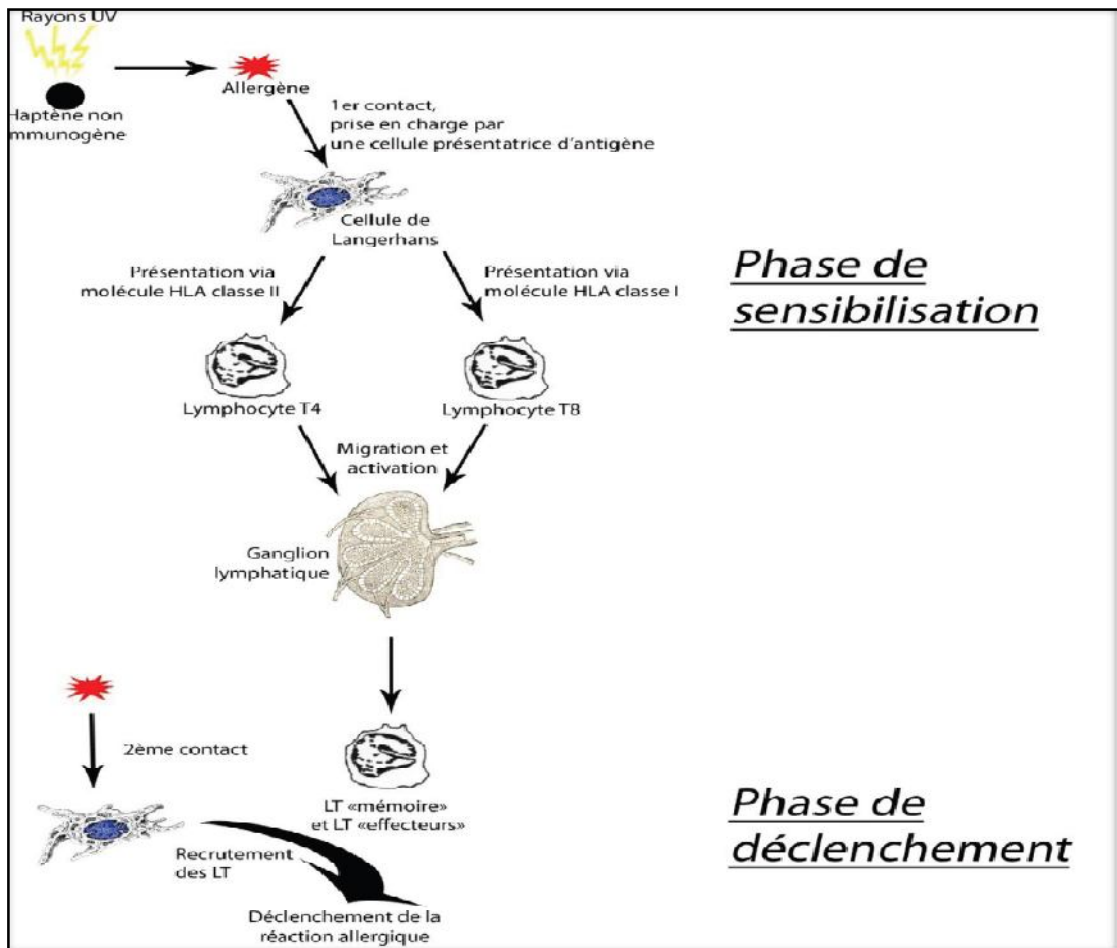
Il s'agit d'une réaction de type immunitaire. Manifestation d'hypersensibilité de type retardé due à l'interaction de la lumière solaire ou artificielle avec un agent photosensibilisant, entraînant la formation d'un allergène (photoallergène). Cette substance est non immunogène par elle-même mais elle se transforme en allergène sous l'effet des rayons solaires. L'éruption ne survient que chez le sujet préalablement sensibilisé. La gravité d'une photoallergie est indépendante de la dose de produit administrée.

## b. Physiopathologie

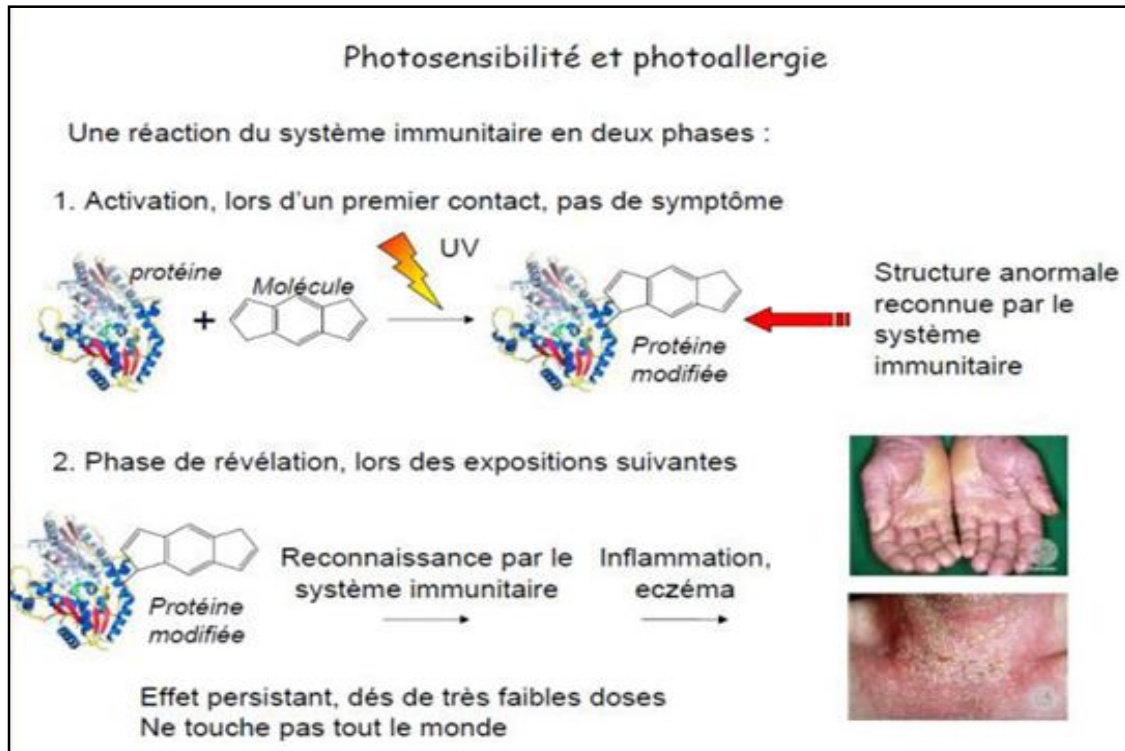
C'est une réaction qui fait intervenir le système immunitaire cellulaire du patient.

Plusieurs étapes sont nécessaires (figure 30) :

- ✚ La phase de sensibilisation : qui a lieu au cours du premier contact et qui est asymptomatique. Lors de cette phase, l'allergène est pris en charge par les cellules de langerhans de l'épiderme qui ont alors subi des modifications cellulaires et membranaires pour pouvoir présenter l'haptène aux lymphocytes.
- ✚ La phase de déclenchement : qui aura lieu lorsque le même produit sera réintroduit sous l'action des UV, avec manifestations cliniques au bout d'environ 48 heures (délai de mise en route du système immunitaire). [37] [38] [20]



**Figure 28 Réaction d'hypersensibilisation [11]**



**Figure 29 : photosensibilité et photoallergie [8]**

## 4. Phototoxicité

### a. Définition

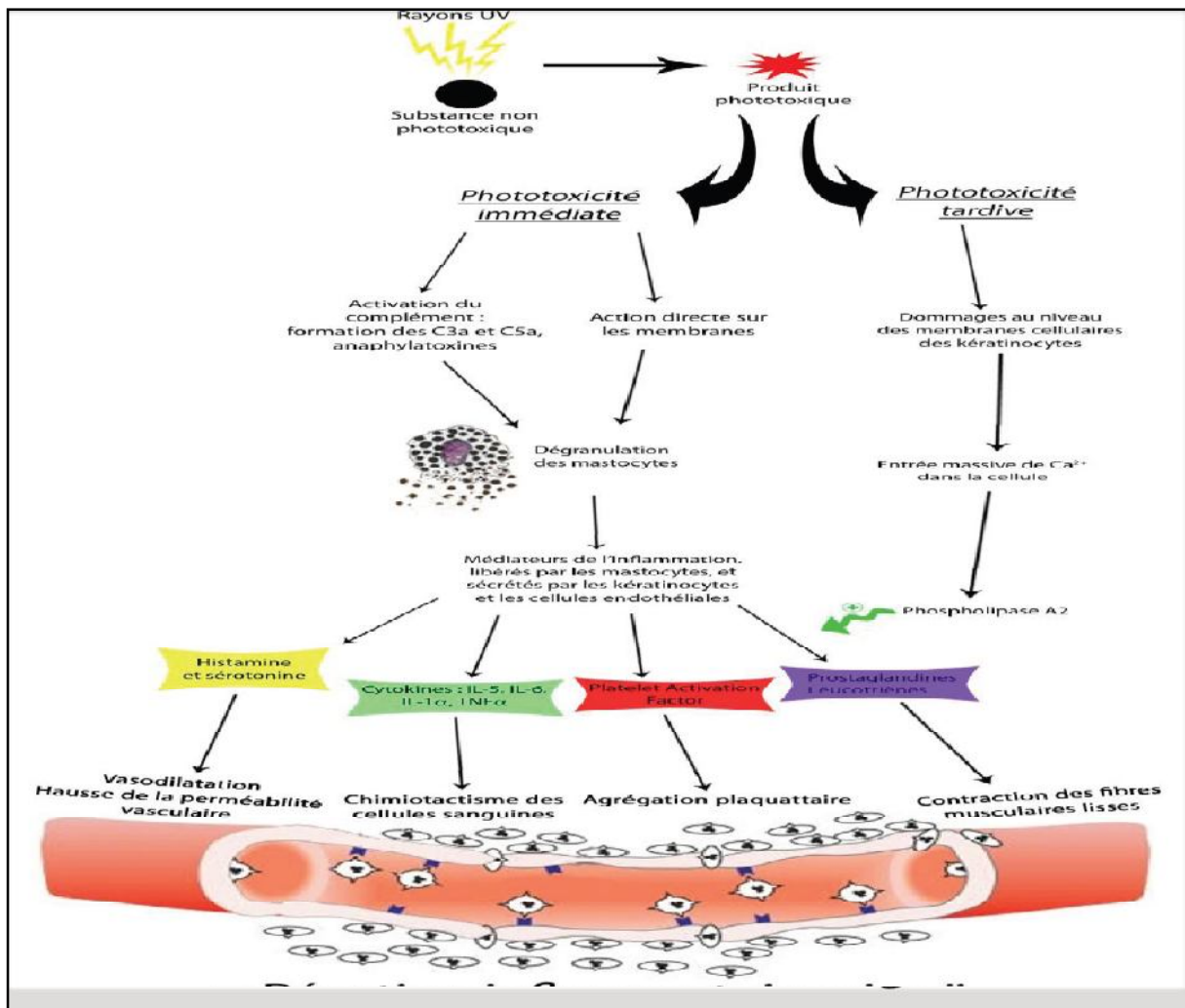
Il s'agit d'une réaction d'origine chimique survenant chez n'importe quel sujet sans prédilection, quand la peau contient une substance photoréactive. Elle se traduit, dans les minutes à heures suivant la première exposition au soleil ou au laser par une forme de coup de soleil très important et cette réaction sera toujours la même pour chaque épisode pour un produit phototoxique donné. C'est donc une réaction naturelle aggravée qui entraîne généralement des troubles pigmentaires donc la récupération peut être longue (plusieurs semaines à mois). **[39]**

La quantité de radiations reçues par la peau saine dépend de la pigmentation de la peau, de la finesse du stratum corneum, des poils... c'est-à-dire toutes les défenses de la peau par rapport à la lumière. La réponse est dose dépendante.

La phototoxicité est le mécanisme le plus fréquent et touche aussi bien les adultes que les enfants.

### b. Physiopathologie

Il s'agit ici d'une réaction inflammatoire aigüe. En effet, les UV activent la phospholipase A2, et induisent la sécrétion des médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine libérée par la dégranulation des mastocytes, et des cytokines proinflammatoires (IL 6, IL 5, TNF alpha...) libérées par la stimulation des kératinocytes par les UV.



**Figure 30 : Réaction inflammatoire aigüe [11]**



## *VI. Etiopathogenie*



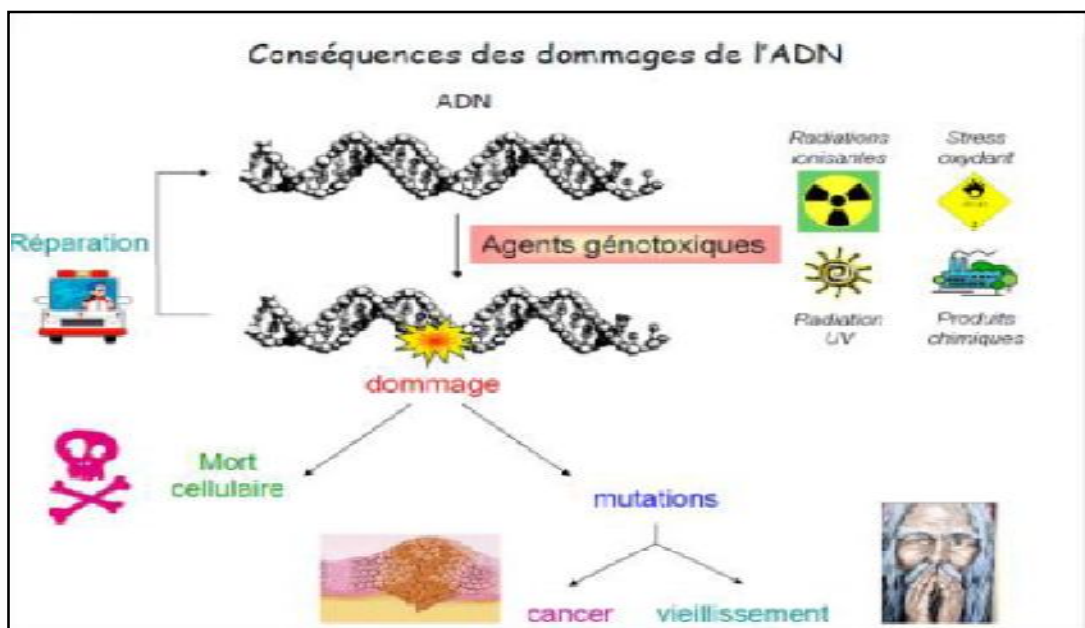
## A. Photosensibilisation endogène

La peau normale comporte un certain nombre de chromophores : des photosensibilisateurs endogènes qui, en absorbant des photons, peuvent engendrer des changements chimiques au niveau de leur propre structure ou bien interagir avec d'autres molécules dans leur environnement immédiat. Ainsi, un chromophore peut être une cible directe (ex : l'ADN) ou une molécule photosensibilisante. L'acide urocanique la mélanine, les acides aminés (protéines) riboflavines, les flavines, les bilirubines, la phaeomélanine et porphyrines. [19]

### 1) Génétique

#### 1.1) La génotoxicité : UV et dommages d'ADN

La génotoxicité des UV, est principalement médiée par l'absorption directe des photons par l'ADN, avec comme conséquence la formation de dimères de pyrimidine, et secondairement par les lésions engendrées indirectement par les espèces réactives à l'oxygène. [19]



**Figure 31:** conséquences des dommages de l'ADN [8]

### ✚ Rappel sur l'ADN :

L'ADN génomique, situé dans le noyau de toutes nos cellules, est à la base de notre identité génétique. Cette identité est représentée par 4 lettres (bases): A pour adénine, normalement associé avec T pour thymine, guanine G, normalement associé à C pour cytosine. A et G sont des purines. C et T sont des pyrimidines.

#### ➤ Les différents dommages d'ADN induit par les UV

##### -Les dommages de l'ADN induits par les UVB (290-320) :

Même s'il est bien connu que les UVB peuvent endommager des protéines ou des membranes cellulaires, et de générer un stress oxydatif, il est généralement admis que ses principaux effets délétères sont médiés par des lésions spécifiques de l'ADN résultant de l'absorption directe des photons. Ces lésions jouent un rôle important dans l'induction de l'activité apoptotique, mutagène, et tumorigène des UVB et ceci par la formation de photoproduits qui sont les dimères de pyrimidines adjacentes sur le même brin. Deux formes de dimères de pyrimidine ont été bien décrites:

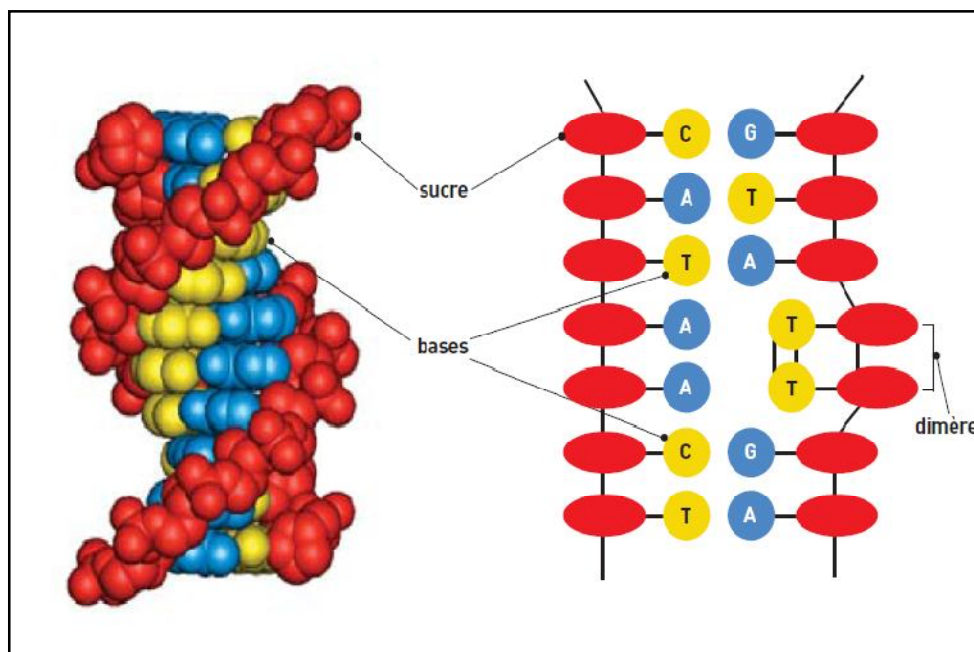
- pyrimidine cyclobutyle dimère (DPCs) : qui sont formés par une liaison covalente entre les atomes de carbone à C5 et C6 chez 2 pyrimidines adjacentes (thymine et / ou cytosine). Parmi ces DPCs, les dimères de la thymine-cytosine et la cytosine-cytosine sont plus mutagènes et sont bien souvent situés au niveau du gène p53 des cellules cancéreuses induises par les UV, et sont supposés être plus contributeurs aux grandes mutations chez les mammifères.
- pyrimidines (6-4) pyrimidinone qui résultent de liaisons covalentes entre C6 et C4 positions (Figure 43), et sont réparés plus efficacement que les DPCs,

Au final la dimérisation des pyrimidines de l'ADN, induites par les UV, conduit à la distorsion de la structure de l'ADN, qui peut être à l'origine de la cytotoxicité, de la mutagénicité, et de l'induction des voies de signalisation cellulaire. En effet, les dimères de pyrimidiques peuvent bloquer la réplication de l'ADN, la division cellulaire, et la transcription

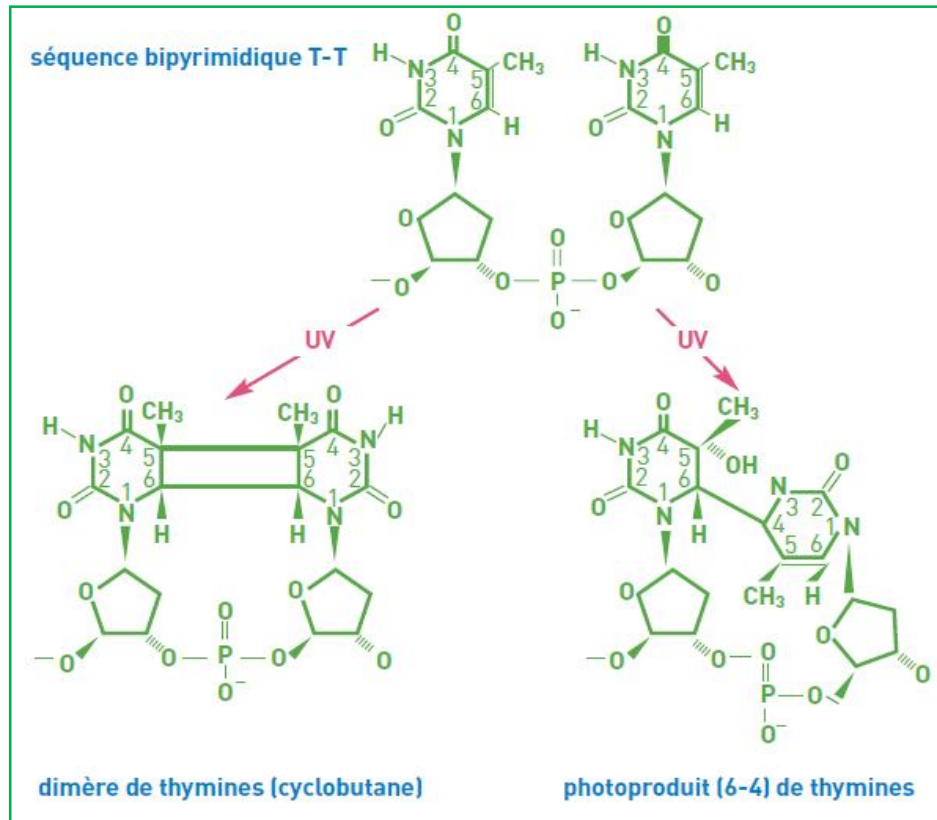
de l'ADN nécessaire à la synthèse de l'ARN messenger, qui est une étape cruciale pour la survie cellulaire.

Le spectre d'action pour la formation de ces dimères, montre un pic à 300nm, mais un effet à 366nm dans les UVA1 environ 10-4 fois moindre. Donc les irradiations UVB mais également les UVA induisent l'apparition de dimères de pyrimidine dans les assises épidermiques parallèlement à l'accumulation de P53 mutées. [40][41]

Les isomères de Dewar proviennent de la conversion des (6-4) PP sous l'effet d'une photoisomérisation à 320 nm (UVB) (Figure 44). Bien que moins bien étudiés que les CPD et les (6-4) PP, les isomères de Dewar semblent également jouer un rôle dans la carcinogenèse et mutagenèse cutanées, du fait de leur fréquence d'apparition et de leur lente élimination comparable à celle des CPD. Les UVB vont enfin être à l'origine d'oxydations secondaires des guanines via l'apparition de 8-oxo-7,8-dihydro-2'-déoxyguanosine [42]



**Figure 32:** la structure chimique des dimères de pyrimidine [17]



**Figure 33 :**Exemples de structures de dimères de thymine générés par uv [17]

**-Les dommages de l'ADN induits par les UVA (320-400) :**

Ils ne sont que très faiblement absorbés par l'ADN et leurs effets génotoxiques sont indirects.

Les modifications de l'ADN sont des cassures à l'intérieur d'un simple brin, des pontages ADN-protéines, et des 8-oxo-7,8-dihydro-2'-déoxyguanosine. L'apparition de 8-oxodG est la conséquence de la présence exagérée d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) suite à l'absorption de photons par des molécules photosensibilisantes endogènes (riboflavine, porphyrines, quinones, bilirubine), qui réagissent directement avec un substrat ou l'apparition d'anion superoxyde et de l'oxygène singulet (réaction de type II) (Figure 44). L'oxygène singulet entraîne des dommages au niveau des guanines, alors que l'anion superoxyde va être transformé en H2O2 par les superoxides dismutases et va indirectement conduire à des lésions

de bases sous forme de radical hydroxyle °OH. La présence de 8-oxodG prédispose aux transitions GC en TA et pourrait donc jouer un rôle dans la carcinogénèse cutanée.[42]

La formation de dimères de pyrimidine est possible avec UVA, mais avec une énergie 3 à 6 fois plus que celles requises par les UVB.[41]

#### **-Les dommages de l'ADN induits par les UVC**

Ils n'atteignent que très rarement la surface de la Terre dans certaines zones de la planète présentant des trous de la couche d'ozone (ex : Australie, Amérique du sud). Cependant, ils présentent un intérêt puisqu'ils sont très souvent utilisés en laboratoire pour l'étude des réponses aux UV, du fait de leur grande énergie. Ils sont responsables des mêmes types de dommages de l'ADN que les UVB, mais ne produisent pas d'isomères de Dewar.  
[42]

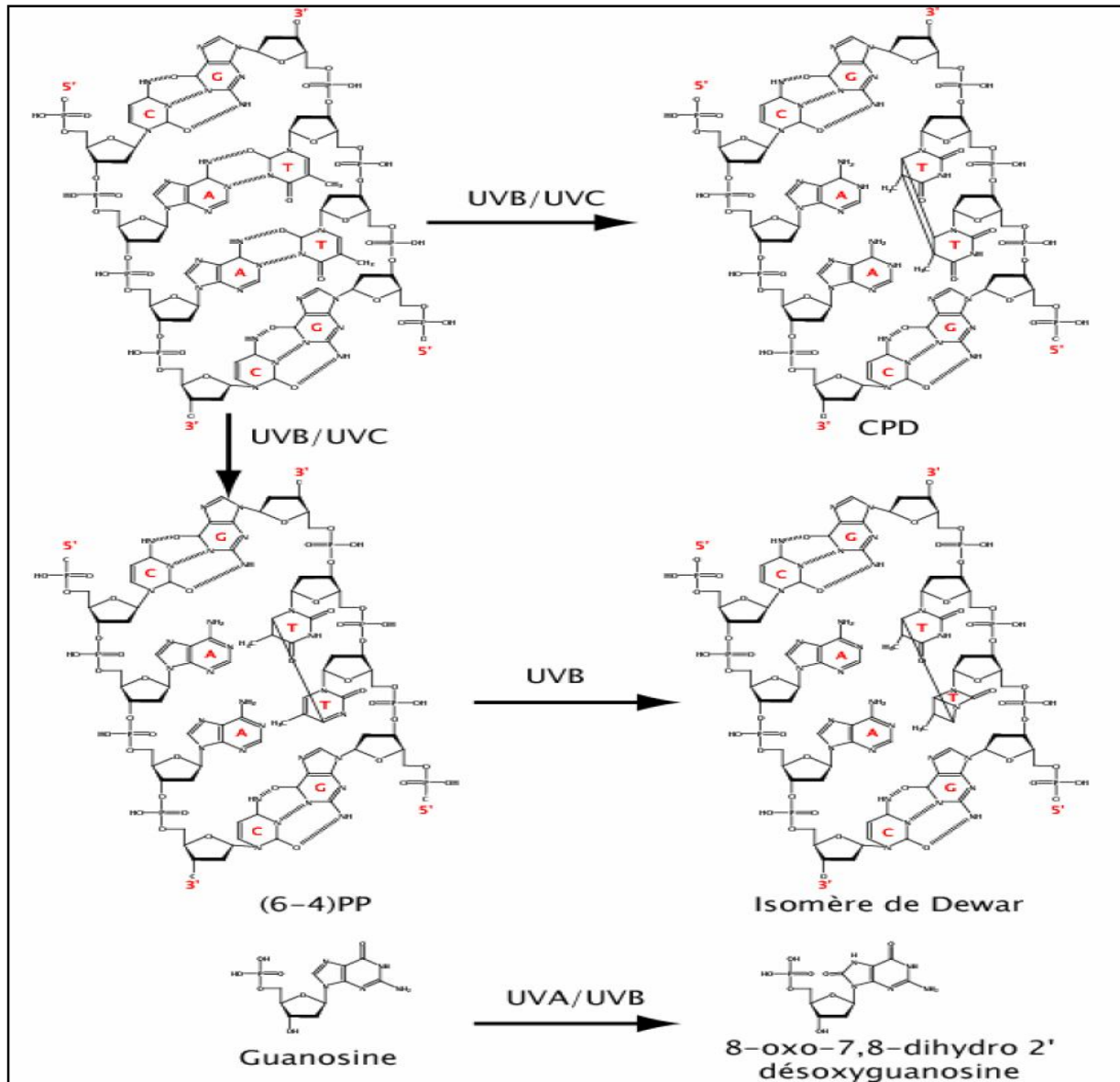


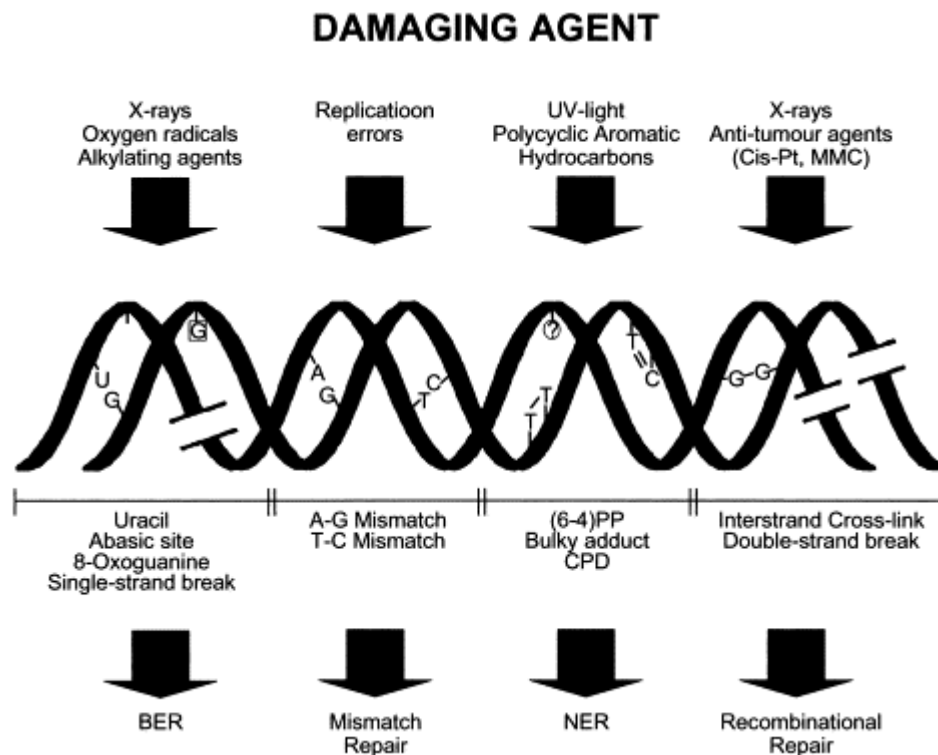
Figure 34: Effet des different UV sur l'ADN [42]

Ces modifications sont des phénomènes réversibles, puisque les mécanismes de réparation de l'ADN (voies de réparation par excision de bases et nucléotides) existent pour maintenir l'intégrité génétique. Toutefois, ces corrections ne sont pas toujours fidèles à l'original et les défauts peuvent être imprimés menant à la mutagenèse.

## ✚ Voies de réparation de l'ADN

Les voies de réparation de l'ADN fonctionnent de façon spécifique et efficace sur les différents types de modifications de l'ADN. La grande majorité des lésions de l'ADN sont rapidement corrigés par des enzymes de réparation de l'ADN, qui sont constamment à l'affût de l'ADN afin de détecter et remplacer les nucléotides endommagés. Bien qu'il y ait un certain chevauchement, on peut distinguer cinq grandes voies de réparation.: [ 43]

- Réparation par excision de base (BER),
- la réparation par excision de nucléotides (NER),
- la transcription à couplage de réparation (TCR),
- réparation des mésappariements (MR),
- la réparation recombinaison illégitime ou homologue



**Figure 35.** Différentes lésions et mécanismes chargés de leur réparation.. [ 43]

Plusieurs de ces voies impliquent des enzymes hélicases dans le maintien de la structure de l'ADN au cours des processus de transcription de l'ADN, la réplication et la réparation comme expliqué ci-dessous. en va s'intéresser à **la Réparation par excision de nucléotides**

### ✚ la Réparation par excision de nucléotides (NER)

**NER** est un processus ubiquitaire cellulaire par lequel les segments courts d'ADN simple brin contenant les nucléotides endommagés sont retirés de l'ADN double brin. Cette voie est capable d'éliminer presque n'importe quel type de dommages à l'ADN, y compris les photoproduits induite par les UV qui créent une distorsion structurelle dans la double hélice d'ADN. Le processus NER implique l'action d'environ 20-30 protéines dans les étapes successives de réparation.

La NER est divisée en deux voies, la réparation couplée à la transcription (TC-NER) et la réparation globale du génome (GG-NER). Ces deux voies ne diffèrent que par le processus de reconnaissance de la distorsion d'ADN alors que les autres étapes sont conduites par un mécanisme commun [ 43]

### ✚ Le NER procède par cinq étapes successives : [ 43]

1. La reconnaissance de la lésion : Au niveau du brin transcrit d'un gène actif la réparation est précoce et se fait par TCR, la reconnaissance de la lésion se fait par l'arrêt de l'ARN polymérase qui est stabilisée au niveau du site endommagé par les protéines CSA et CSB. Cette voie est rapide et prévient l'induction de l'apoptose mais son mécanisme moléculaire nécessite d'être bien éclairé. La deuxième voie, GGR, répare lentement les lésions dans l'ensemble du génome et la reconnaissance du dommage se fait par la protéine XPC qui est spécifique de cette voie ; RAD23 et centrim2 potentialisent sa fonction de reconnaissance alors que le XPE (DDB1-DBB2) facilite la reconnaissance des lésions induites par les UV surtout les CPD.

2. Le recrutement du facteur de transcription de base TFIIH se fait par l'interaction avec XPC pour GGR et CSA, CSB, ARN polymérase pour TCR. Les hélicases XPB et XPD contenues dans TFIIH déroulent la double hélice en présence d'ATP pour former une «bulle».

3. Le complexe primaire de pré incision est formé par le recrutement de XPA et RPA ; ainsi, l'identité de la lésion est vérifiée, le complexe est stabilisé autour de la lésion.

4. L'intervention de deux endonucléases simple brin, XPG en 3' de la lésion, puis XPF-ERCC1 en 5' de la lésion forme le complexe secondaire de pré incision ce qui permet l'incision puis l'élimination d'un oligonucléotide simple brin.

5. La réplication fidèle de l'ADN simple brin par les ADN polymérase  $\epsilon$  et  $\delta$  comble la brèche de façon stable. Finalement, l'ADN néosynthétisé est ligaturé par l'ADN ligase.[ 44]

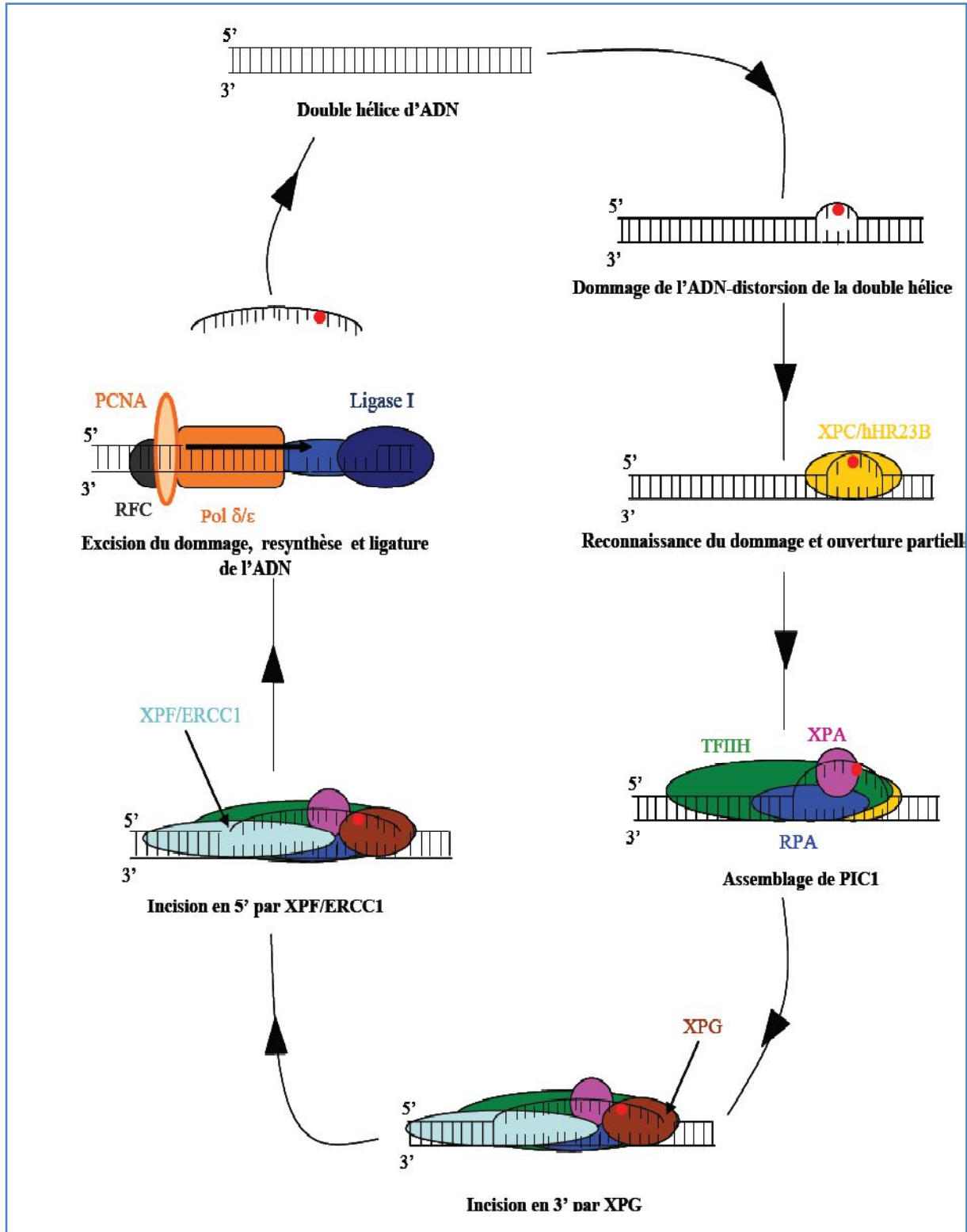
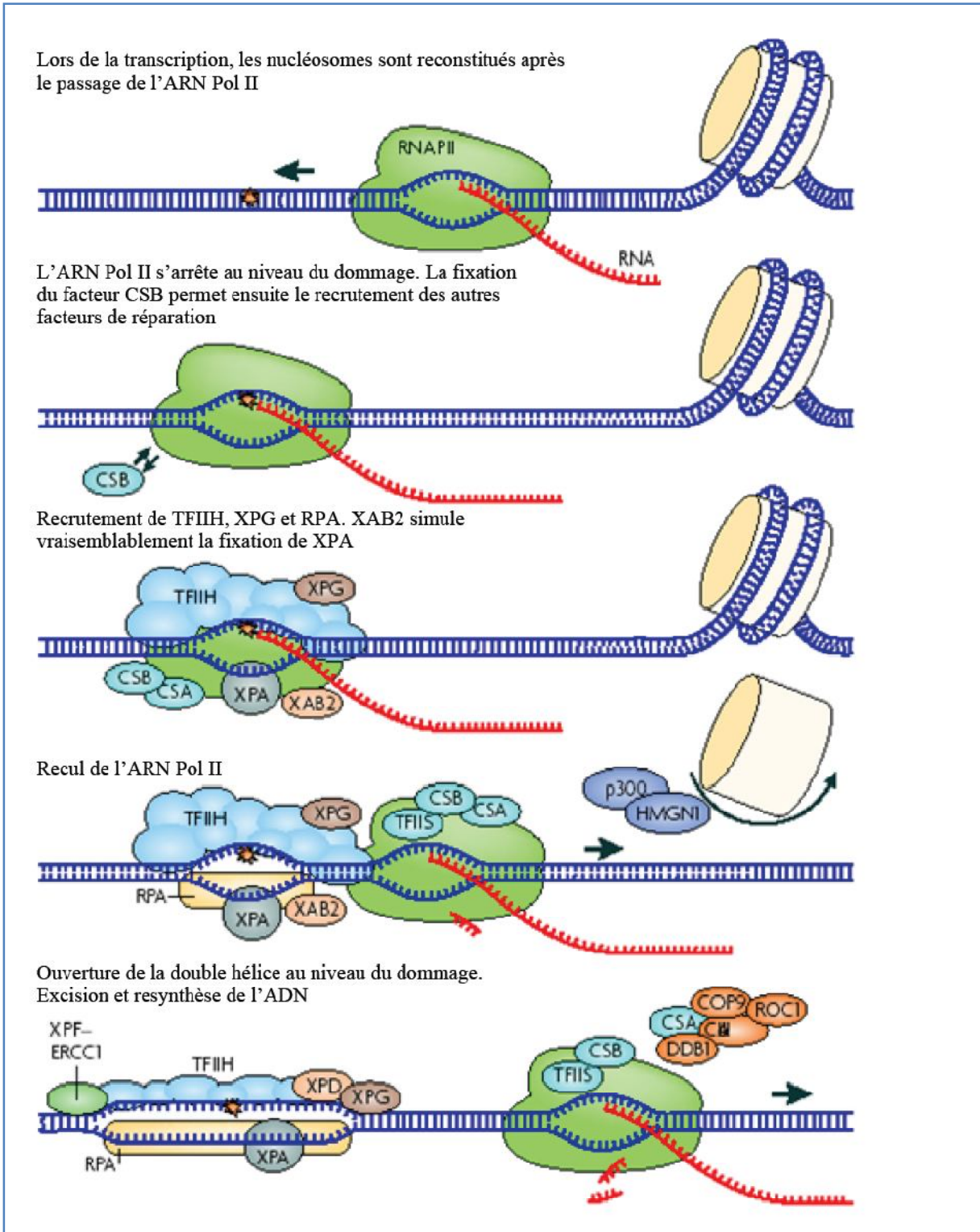


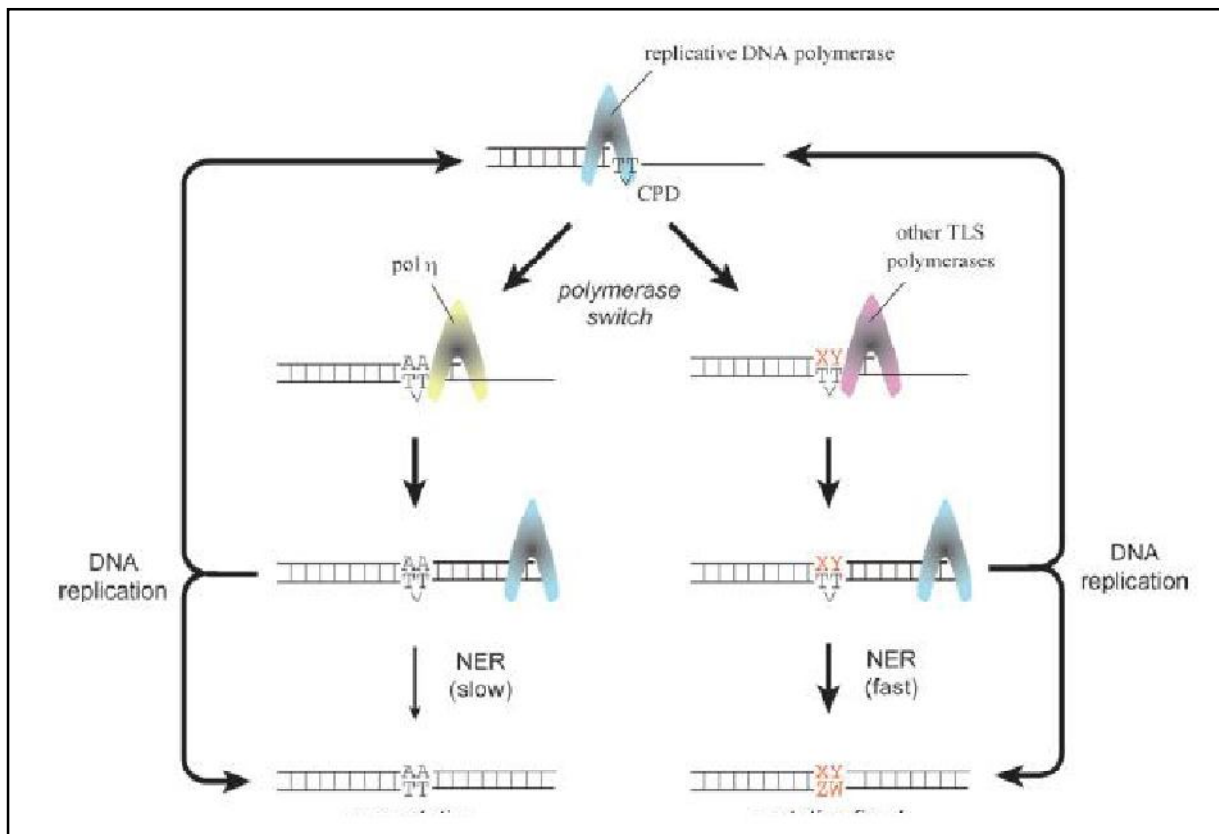
Figure 36: Les différentes étapes de la GG-NER [ 44]



**Figure 37:** La TC-NER: arrêt de l'ARN Pol II et recrutement des différents facteurs de la réparation. [ 44]

### ✚ La synthèse translésionnelle

Les lésions d'ADN engendrées par les différents agents génotoxiques sont normalement éliminées par les systèmes de réparation, mais certaines lésions, comme les CPD induits par les UV, persistent et interfèrent avec la réplication. La synthèse translésionnelle constitue un mécanisme de tolérance du dommage qui permet à la cellule de continuer la réplication contribuant ainsi à la survie cellulaire mais pouvant induire, dans certains cas, des mutations à l'origine de carcinogenèse. Le mécanisme qui permet à la cellule normale de tolérer les lésions, c'est-à-dire de dupliquer l'ADN endommagé sans accumuler de mutations. l'ADN polymérase est spécialisée dans le contournement fidèle des CPD UV-induits, il procède de la façon suivante : [ 45]



**Figure 38 : Le rôle de l'ADN polymérase η dans l'élimination des mutations induites par les UV. [45]**

### ✚ Troubles de réparation d'ADN

Troubles de réparation d'ADN font référence à un groupe d'affections qui sont caractérisées par un défaut dans les mécanismes cellulaires variées de réparation de l'ADN. Les conséquences de ces défaillances sont profondes et s'étendent des anomalies liées à la croissance et au développement normal, le vieillissement (normal et prématuré), la mort cellulaire programmée (apoptose), à la prolifération incontrôlée des cellules (cancer),.

Un défaut de l'un des protéines NER ou protéines des TCR est associée à xéroderma pigmentosum, le syndrome de Cockayne, et trichothiodystrophie. [ 43]

**De nombreuses activités enzymatiques** sont impliqués dans ces voies de réparation différentes. L'une des activités les plus communes est l'activité hélicase, elle est nécessaire pour ouvrir le double hélice pour la recombinaison réplication, la transcription, et la réparation. [ 43]

Deux protéines de NER ont une activité hélicase pour l'exposition d'ADN (XP-B et XP- D) et une protéine présente des domaines hélicase mais aucune preuve de l'activité hélicase in vitro (CSB). Les mutations de ces hélicases sont responsables de certaines de ces maladies : sont le résultat d'une ADN hélicase défectueux

- ✚ Deux types de xeroderma pigmentosum (XP-B et XP-D),
- ✚ un type de syndrome de Cockayne (CS-B), et
- ✚ deux types de trichothiodystrophie (TTD / XPB et TTD / XP-D)

En outre, un autre type d'hélicase, la sous-classe Recq, est impliqué dans plusieurs troubles autosomique récessives qui se produisent conduisant à l'apparition de la photosensibilité le vieillissement prématuré et / ou la carcinogenèse, y compris :

- ✚ le syndrome de Bloom,
- ✚ le syndrome de Rothmund-Thomson.

Le rôle exact de ces hélicases sont pas encore connus, mais ils sont évidemment nécessaires pour une stabilisation du génome dans des sites où la réplication au point mort ou à la production de la recombinaison, évitant ainsi toute instabilité génétique de ces sites. [ 44]

**La synthèse translésionnelle**, semble déficient chez les XPV, qui présentent une forte probabilité à développer des cancers cutanés des zones photoexposées. Le produit du gène XPV est l'ADN polymérase

### ***1.1.1. Photosensibilité par déficit du NER***

#### **✚ Xeroderma pigmentosum**

Les patients atteints de XP ont des défauts dans NER et donc une diminution de la capacité de réparer les dommages d'ADN induits par le rayonnement UV.

Les différents groupes de complémentation ont une fréquence respective inégale .

Les sept types « classiques » ont été assignés à des gènes précis :

- le type A au gène XPA qui code pour une protéine reconnaissant les lésions de l'ADN;
- le type B au gène ERCC-3 (*excision repair cross complementation*) qui code une protéine de 44 kDa ayant une activité hélicase (« détorsion » de la double hélice) et qui est une sous-unité du complexe IIIH de transcription de type TFIIH ;
- le type C au gène XPC, qui reconnaît très précocement un large spectre de lésions de l'ADN, lésions ensuite « confirmées » par la protéine XPA ;
- le type D au gène ERCC-2 qui code pour une hélicase appartenant là aussi au complexe TFIIH ;
- le type E au gène XPE qui reconnaît et se lie aux régions de l'ADN lésées par les UV ;
- le type F au gène ERCC-4 ou ERCC-11 qui code pour exonucléase en 5' par rapport à la lésion de l'ADN ;
- le type G au gène ERCC-5 qui code pour une exonucléase en 3' par rapport à la lésion.

Le type variant n'a pas encore été identifié sur le plan génétique.

Les mutations mises en évidence dans tous ces sous-types sont assez diverses et une simple mutation faux sens peut suffire à faire disparaître l'activité de la protéine comme par exemple pour le gène XPA. On voit également à travers ces diverses anomalies les relations très étroites qui existent entre régulation de la transcription et réparation de l'ADN ; dans les deux cas, les complexes protéiques en cause sont en partie identiques notamment pour le complexe à activité hélicase liant l'ARN polymérase. [46]

### Le syndrome de cockayne

CS est causée par des défauts dans la réparation de l'ADN activement transcrit, 2 gènes sont responsables de CS (*ERCC8* et *ERCC6*). CSA et CSB ont des phénotypes identiques.

- Des mutations dans *ERCC8* causent de CS de type A (CSA, comptant pour 25% des cas)
- des mutations dans *ERCC6* cause de CS de type B (CSB, qui représentent 75% des cas) ;
- Des mutations dans *ERCC3* la cause XPB / CS syndrome.

CS couvre un large spectre de maladies, et il a toujours été classé en 3 groupes de sévérité. Ils sont actuellement appelés :

type I (classique CS), type II (apparition précoce CS) de type III (légère ou atypiques CS).

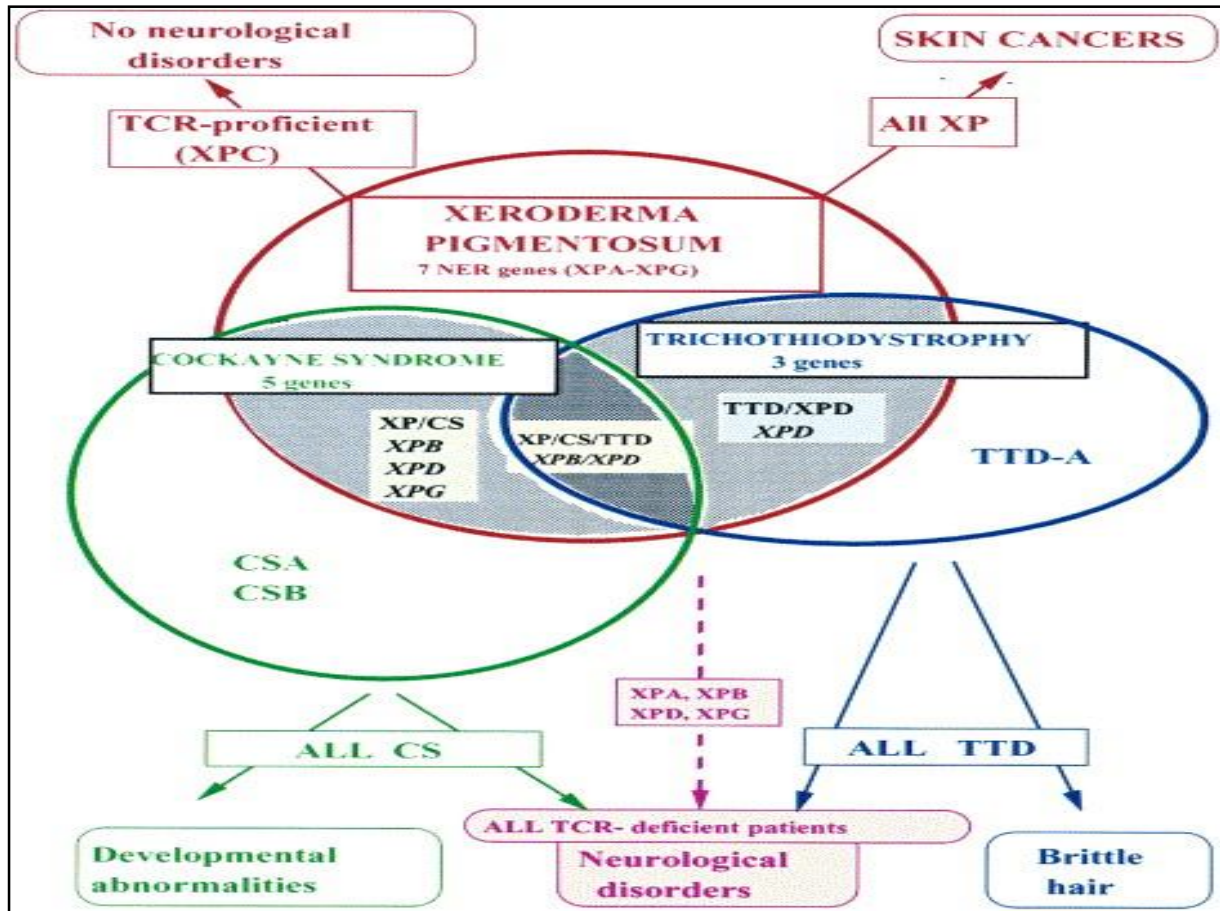
Récemment, un quatrième groupe nouvellement documentées, une sensibilité aux UV qui apparait seulement chez l'adulte , a également été décrite. En outre, le syndrome COFS a été reconnu comme une forme grave de CS. des mutations dans *ERCC1* et *ERCC6* ont été impliqués dans cette forme. [46]

### ✚ *Trichothiodystrophie*

À ce jour, 4 gènes ont été décrits comme étant responsable de TTD : *XPD*, *XPB*, *p8/TTDA*, et *TTDNI* (TTD non photosensible 1). Environ 110 patients ont été rapportés à ce jour. Les patients avec TDD Photosensibles présentent des mutations des gènes *XPD*, *XPB*, ou *p8/TTDA* codant la sous-unité de TFIIH, Toutes ces mutations entraînent une réduction état d'équilibre du complexe entière TFIIH, une modification de son architecture, et à un dysfonctionnement dans la réparation et la transcription de l'ADN. [ 46]

### ✚ *Ultraviolet-sensitive syndrome*

UV (S) S a d'abord été décrit par Itoh et al en 1994. Ils ont rapporté 2 réparation défectueux de l'ADN avec des signes cliniques légers similaires celles de XP, mais des études biochimiques et moléculaires n'a pas réussi à les identifier comme appartenant à un groupe de complémentation de XP. Par la suite, d'autres patients avec UV (S) S ont été décrits. On sait maintenant que cette maladie résulte d'une réparation défectueuse de (TC-NER). UV (S) est un syndrome génétiquement hétérogène, il apparaît chez les individus porteurs de mutations dans les *CSB (ERCC6)*, dans *la CSA* et dans un gène non encore identifié . [46]



**Figure 39** : Représentation schématique de l'hétérogénéité clinique et génétique chez les patients atteints de xeroderma pigmentosum, le syndrome de Cockayne, et xeroderma pigmentosum / syndrome de Cockayne ou syndrome trichothiodystrophie [44]

### 1.1.2 Photosensibilité : par anomalies des hélicases

#### ✚ Le Syndrome De Rothmund-Thomson

RTS, également connu sous le nom poikilodermie congénitale, est une affection autosomique récessive rare. À ce jour, les mutations génétiques connues uniquement associés à RTS sont des mutations dans le gène *RECQL4*, qui est situé sur le chromosome 8q24.3. 22 Le rôle précis de l'ADN hélicase, la protéine produite par *RECQL4*, dans les voies

cellulaires est largement inconnue, mais des données récentes suggèrent son implication dans de multiples voies métaboliques de l'ADN.

Récemment, une enquête sur le rôle des RECQL4 montre que les cellules à RECQL4-déficient sont modérément sensible à un rayonnement gamma ce qui suggère un défaut de réparation efficace de DSBs (réparation des cassures L'ADN double brin). De plus, les cellules de patients atteints de RTS montrer une instabilité génomique et des anomalies chromosomiques, comme la trisomie, l'aneuploïdie et des réarrangements chromosomiques. On estime qu'environ 66% des personnes ayant un diagnostic clinique de la RTS ont une mutation dans ce gène identifiable. [ 46]

### 🚩 Syndrome De Bloom

BS, également appelée érythème télangiectasique congénitale, est une affection autosomique récessive rare. Le *syndrome de Bloom* est situé à la jonction entre déficit immunitaire et réparatose, avec prédisposition aux cancers, notamment aux lymphomes. Cette affection récessive autosomique rare associant photosensibilité, retard de croissance et pourcentage élevé d'échange des chromatides-soeurs avec instabilité chromosomique est liée à des mutations du gène BLM situé en 15q26.1. Il code pour une protéine de 1417 acides aminés qui est très probablement une hélicase de la famille RecQ. Les mutations en cause sont assez diverses mais aboutissent en général à une protéine tronquée qui a perdu tout ou partie de son activité. [94]. Le produit protéique de *BLM* est impliqué dans la détection, la transmission et la résolution de l'ADN endommagé. L'absence de la protéine BLM peut conduire à un changement dans les altérations divergentes épigénétiques et génétiques qui conduisent par la suite la formation de tumeurs. [ 46]

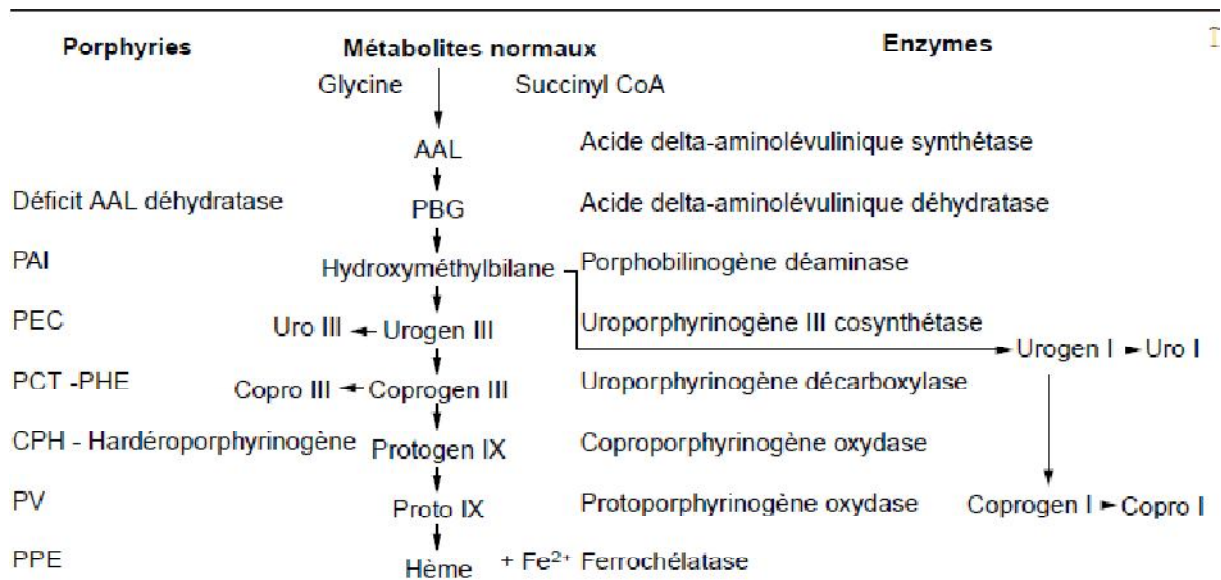
## 1.2. Porphyrurie

### 1.2.1. Définition

Les porphyries sont des maladies génétiques liées à un trouble de la synthèse de l'hème, entraînant une augmentation anormale de porphyrines ou de leurs précurseurs. Une anomalie quantitative ou qualitative des enzymes entraîne l'expression clinique de la maladie[47]

**1.2.2. Biosynthèse De l'hème à partir des porphyrines**

Les porphyrines sont des substances de structure cyclique, constituées de quatre noyaux pyrroliques reliés par des groupements méthyniques. Le produit terminal du métabolisme des porphyrines est l'hème, protoporphyrine ayant chelaté un ion Fe<sup>++</sup>. L'hème est indispensable à de nombreuses voies métaboliques de l'organisme des mammifères. L'importance biologique des porphyrines et de l'hème est surtout liée à la complexation avec le fer, qui leur procure la capacité d'être des médiateurs de réactions d'oxydation et d'intervenir dans le transport de l'O<sub>2</sub> (hémoglobine). [47]



*Biosynthèse de l'hème et des porphyrines.  
 AAL : acide delta-aminolévulinique ; PBG : porphobilinogène ; uro : uroporphyrine ; urogen : uroporphyrinogène ; copro : coproporphyrine ; coprogen : coproporphyrinogène ; proto : protoporphyrine ; protogen : protoporphyrinogène ; PAI : porphyrie aiguë intermittente ; PEC : porphyrie érythropoïétique congénitale ; PCT : porphyrie cutanée tardive ; PHE : porphyrie hépatoérythrocytaire ; CPH : coproporphyrine héréditaire ; PV : porphyrie variegata ; PPE : protoporphyrine érythropoïétique.*

**Figure 40 : Biosynthèse de l'hème et des porphyrines [47]**

Dans les porphyries, une anomalie enzymatique a toujours pour conséquence une diminution de la synthèse d'hème, qui entraîne une activité accrue de l'AAL synthétase, d'où une accumulation continue de métabolites intermédiaires situés juste en amont de l'enzyme déficiente. D'autres facteurs agissent sur la synthèse de l'AAL synthétase : les métabolites des sels biliaires, les hormones sexuelles et les corticoïdes l'augmentent ; le glucose la diminue ; le fer, associé à des médicaments inducteurs, peut l'induire. Les barbituriques entraînent une augmentation de synthèse du cytochrome P-450 qui utilise l'hème, ce qui aggrave l'excès de production des métabolites intermédiaires en cas d'anomalie enzymatique.

Au niveau de la moelle osseuse, l'enzyme régulatrice de la synthèse médullaire de l'hème serait la ferrochélatase. [47]

### ***1.2.3. Mécanismes de la photosensibilisation***

Les propriétés photosensibilisantes des porphyrines expliquent les manifestations cutanées cliniques de certains types de porphyrie. Les porphyrines sont des pigments cristallins colorés du rouge au brun. Leur structure leur confère une grande capacité d'absorption d'énergie lumineuse (ou photonique). Le spectre d'absorption maximal se situe, pour les porphyrines (notamment uro, copro, et proto), entre 400 et 410 nm. Il existe une bande secondaire dans la lumière, visible entre 580 et 650 nm. L'absorption d'énergie photonique par une molécule de porphyrine la fait passer d'un état stable à un état instable par modification du niveau d'énergie électronique.

Les porphyrines photoexcitées à l'état triplet sont capables de déterminer des lésions cellulaires, directement, ou le plus souvent par l'intermédiaire d'une réaction photochimique secondaire dans laquelle le transfert d'énergie se fait sur une molécule d'oxygène. L'oxygène passant à un état excité singulet devient un puissant agent oxydant, capable de provoquer une peroxydation des lipides des membranes cellulaires et une cytolysse aiguë. Les autres formes photoexcitées d'oxygène sont plus rarement en cause dans les porphyries. La photo-oxydation d'acides aminés crée des liaisons entre des protéines membranaires et/ou cytosoliques et altère des fonctions enzymatiques.

L'accumulation de porphyrines dans la peau peut activer la voie classique du complément, d'où libération d'anaphylatoxines (notamment C5a), et provoquer une activation des mastocytes, avec libération de médiateurs inflammatoires telle l'histamine en particulier au cours de la PCT et de la PPE.

L'uroporphyrine hydrosoluble est surtout toxique sur des enzymes cytosoliques ou des dérivés du tryptophane. protoporphyrine liposoluble est principalement toxique pour les lipides des membranes péricytoplasmiques et des organelles. [47]

### **Porphyrie erythropoïétique congénitale**

CEP, aussi appelée maladie de Günther, est une maladie autosomique récessive rare, mais elle est la plus fréquente des porphyries récessives. C'est la forme la plus grave des porphyries; elle est causée par un déficit en uroporphyrinogène III syntétase (UROS). Ce déficit orientant la synthèse vers les isomères I à la place de l'isomère III de l'uroporphyrinogène et de coproporphyrinogène. Cela conduit à la surproduction et l'excrétion de l'isomère I non physiologiques et pathogènes de uroporphyrinogène et coproporphyrinogène. [48].

Les variations du reliquat d'activité de l'urogen III cosynthétase existant entre les différents malades sont le reflet de l'hétérogénéité génétique. Son activité est généralement inférieure à 10 % dans les fibroblastes et les érythrocytes de patients atteints, alors qu'elle avoisine les 50 % chez les porteurs sains. L'analyse d'un cADN spécifique a montré que le gène codant l'uogen III cosynthétase était situé sur le chromosome 10. De nombreuses mutations ponctuelles, délétions ou insertions, ont été mises en évidence. La mutation ponctuelle la plus fréquente désorganise les ponts disulfures et altère la structure secondaire de la protéine. Il existe ainsi une corrélation très étroite entre les différentes mutations, la réduction de l'activité urogen III cosynthétase, et la gravité ou la mortalité de la maladie [47].

### **Protoporphyrine Erythropoïétique**

PPE est la forme la plus commune de la porphyrie dans l'enfance. Elle est causée par une carence partielle de la enzyme ferrochélatase (FECH);. PPE est une maladie héréditaire, mais le mode de transmission est complexe. [48]

Le gène codant pour la ferrochélatase est localisé sur le bras long du chromosome 18. Il existe un pseudogène situé sur le bras court du chromosome 3, normalement non fonctionnel. Chaque gène produit un ARN messager dont les régions codantes sont identiques. De nombreuses mutations différentes ont été identifiées. Dans environ 50 % des cas, il s'agit de délétions d'exons, et dans un tiers des cas, de mutations ponctuelles. Il n'y a aucune corrélation entre le génotype et le phénotype clinique, et en particulier avec la sévérité de l'atteinte hépatique ou l'importance de la photosensibilité.

La transmission est le plus souvent autosomique dominante, avec une pénétrance faible. Dans deux familles, la transmission était autosomique récessive, sans qu'une atteinte hépatique plus grave n'ait pu être corrélée à ce mode de transmission.

L'activité ferrochélatase chez certains malades est inférieure à 50 % de la normale. Dans cette situation, il existe un allèle normal, avec une expression plus faible et cohérence avec l'allèle muté non fonctionnel. Ceci explique la faible activité ferrochélatase et l'existence de porteurs de mutations asymptomatiques. [47]

L'accumulation de protoporphyrine libre, principalement dans les érythrocytes et accessoirement dans d'autres tissus (peau et foie) ou dans des liquides biologiques (sérum, la bile et les fèces), conduit à une photosensibilité douloureuse et complications hépatiques potentiels. [48]

### **Porphyrie cutanée tardive**

Deux formes de la maladie existent : une forme familiale secondaire à la transmission d'une ou plusieurs mutations, et une forme sporadique liée à une mutation de novo. Dans la forme familiale (type I : 20 % des cas), l'hétérozygotie entraîne une diminution de l'activité urogen décarboxylase de plus de 50 %. Le déficit enzymatique est ubiquitaire (notamment hépatique et érythrocytaire). Dans la PCT sporadique (80 % des cas), le déficit enzymatique n'est identifié que dans le foie. Une PCT de type III, familiale (autosomique dominante à pénétrance incomplète), a été décrite en Espagne : elle se distingue par la conservation de l'activité urogen décarboxylase érythrocytaire. Le gène codant l'urogen décarboxylase est situé sur le chromosome 1. Il est identique dans les hématies et les hépatocytes. Il est dénombré plus d'une dizaine de mutations, de mécanismes différents : mutations faux-sens, micro-insertions, délétions ou défaut d'épissage exonique.

Le déficit enzymatique porte sur l'UPG décarboxylase. À côté de la forme sporadique qui atteint l'homme de plus de 40 ans, sans contexte familial, avec un déficit enzymatique exclusivement hépatique, s'extériorisant sous l'influence de facteurs toxiques, il existe une forme familiale survenant plus volontiers chez la femme ou l'enfant. Le déficit enzymatique est de 50 %, présent dans tous les tissus. L'affection est révélée par des facteurs toxiques exogènes. [47]

### **Porphyrie hépatoérythrocytaire**

Il est vraisemblable que la porphyrie hépatoérythrocytaire (PHE) est une forme homozygote de la PCT familiale au cours de laquelle l'anomalie est transmise en dominance. L'activité de l'urogène décarboxylase est inférieure à 10 %. Une anomalie structurale de l'enzyme conduit à sa dégradation rapide *in vivo*. Le gène codant cette enzyme est localisé sur le chromosome 1.

La mutation la plus fréquente est une mutation ponctuelle. Elle induit des manifestations cliniques de sévérité moyenne. Pour cette mutation, la PHE représente la forme homozygote de la PCT familiale. La pénétrance de cette mutation est faible chez les hétérozygotes. D'autres mutations par délétions ou *splice*-mutations abolissent complètement l'activité enzymatique et sont incompatibles avec la vie à l'état homozygote. Dans le cas d'hétérozygotes composés avec une autre mutation, elles vont induire un phénotype de PHE de gravité variable. [47]

### **Coproporphyrine héréditaire**

HC est une porphyrie autosomique dominante avec des manifestations neuroviscérales primaires causées par la carence de coproporphyrinogène oxydase (CPO). Des rares variantes homozygotes ont été décrites. [48]

Le gène codant la coprogène III oxydase est situé sur le chromosome 3q12. Dix-neuf mutations différentes ont été rapportées : mutations antisens, délétions, mutations par défaut d'épissage. Il existe d'autre part un grand polymorphisme du gène sur des zones non codantes. L'ensemble de ces mutations et du polymorphisme génétique induit une grande hétérogénéité allélique et une gravité très variable des manifestations cliniques [47]

### ✚ Porphyrie variegata

VP est une maladie autosomique dominante causée par la diminution de l'activité de la protoporphyrinogène oxydase (PPO). [49]

## 2. Autres

### 2.1 Leucodermies

Leucodermies désigne une décoloration blanche de la peau diffuse ou localisée

### ✚ Albinisme oculocutané

Le terme d'albinisme oculocutané (AOC) désigne spécifiquement des maladies génétiques associant une hypomélanose diffuse et des manifestations oculaires caractéristiques. Les AOC sont dus à un défaut de synthèse de mélanine par les mélanocytes de la peau, des phanères et de l'oeil. Les AOC représentent la forme la plus fréquente d'hypomélanose diffuse génétique, Il existe quatre types principaux d'AOC répertoriés à ce jour, parmi lesquels l'AOC1 et l'AOC2 représentent environ 90 % des cas. Il existe également des maladies rares où l'AOC s'associe à des manifestations extracutanées [ 50]

Les mélanocytes sont normalement présents dans la peau atteinte et chaque type d'AOC est dû à un défaut de production du pigment mélanique par anomalie biochimique de la mélanogenèse, elle-même secondaire à une mutation génétique. Des progrès considérables ont récemment été réalisés, permettant une classification plus précise des AOC [51]

### La classification des AOC

**L'albinisme de type 1** est dû à des mutations directes du gène de la tyrosinase dont la fonction devient déficitaire. Dans les sous-types 1B et 1TS (thermosensible), l'enzyme conserve une activité résiduelle avec respectivement synthèse de phaeomélanine caractérisant l'albinisme jaune, ou synthèse d'eumélanine au-dessous de 35°C avec pigmentation limitée aux zones froides de la peau des extrémités. [52]

**Dans le type 2** qui est le plus fréquent, l'activité de la tyrosinase est normale. Les mutations touchent le gène codant pour la protéine P intervenant dans le transport des mélanosomes et peut-être aussi celui de la tyrosine, substrat de la tyrosinase. [52]

**Le type 3**, lui aussi tyrosinase positif, est dû à des anomalies de la protéine TRP1 (tyrosinaserelated protein) impliquée dans la synthèse de la mélanine. [52]

### **Phénylcétonurie**

La phénylcétonurie est une maladie autosomique récessive fréquente. Elle est due à un défaut génétique de la phénylalanine oxydase, une enzyme qui convertit la phénylalanine en tyrosine [50]

### **Piebaldisme**

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, rare,. La maladie résulte d'une mutation dans le proto-oncogène KIT ou dans le gène *SLUG* (*SNAI2*).sur le plan microscopique, le piébaldisme est caractérisé par l'absence de mélanocytes dans les macules blanches et par un excès de pigments dans les mélanocytes et les kératinocytes des zones pigmentées, dont l'étude ultrastructurale a montré qu'il s'agit bien de mélanosomes..[ 50]

## **2.2.Causes héréditaires biochimiques**

### **2.2.1 Smith-lemli-opitz**

SSLO est un syndrome autosomique récessif provoqué par une anomalie dans le métabolisme du cholestérol résultant d'une carence de l'enzyme 7-dehydrocholesterol réductase (7-DHC). Le gène delta 7-stérol réductase (*DHCR7*) codant pour la 7-DHC réductase est le seul gène associé. 10 allèles communs (c.964-1G.C, p.Trp151X, p.Thr93Met, p.Val326Leu, p.Arg352Trp, p.Arg404Cys, p.Phe302Leu, p.Leu157Pro, p.Gly410Ser et p.Arg445Gln) attribué à environ 80% des mutations pathogènes .

La photosensibilité aux rayons UVA est un symptôme commun dans les SSLO, observée chez 73% des patients.[ 46]

### **2.2.2 Maladie de hartnup**

C'est une maladie rare et transmise en récessivité. Elle est liée à un défaut d'absorption du tryptophane par une atteinte du système de transfert des acides aminés neutres dans le tube digestif et le tube rénal [49]

Cette maladie est causée par des mutations dans *SLC6A19* codant pour le B0AT1 transporteur d'acides aminés neutre. Actuellement, 17 mutations ont été décrites, la mutation la plus fréquente est c.517G → A, qui se trouve dans 43% des patients atteints. [46]

### **2.3. L'acide urocanique**

Localisé dans la couche cornée, l'acide urocanique est produit dans la sueur à partir de l'histidine. C'est un produit de dégradation de la fillagrine qui s'accumule dans les kératinocytes. Première cible des UV, il absorbe les UVB et subit une photo-isomérisation « trans » vers « cis », forme à haute énergie, qui modifie ses fonctions biologiques. En effet, la forme cis-urocanique est un photorécepteur initiant la photoimmunosuppression et la libération d'histamine par les mastocytes. [19]

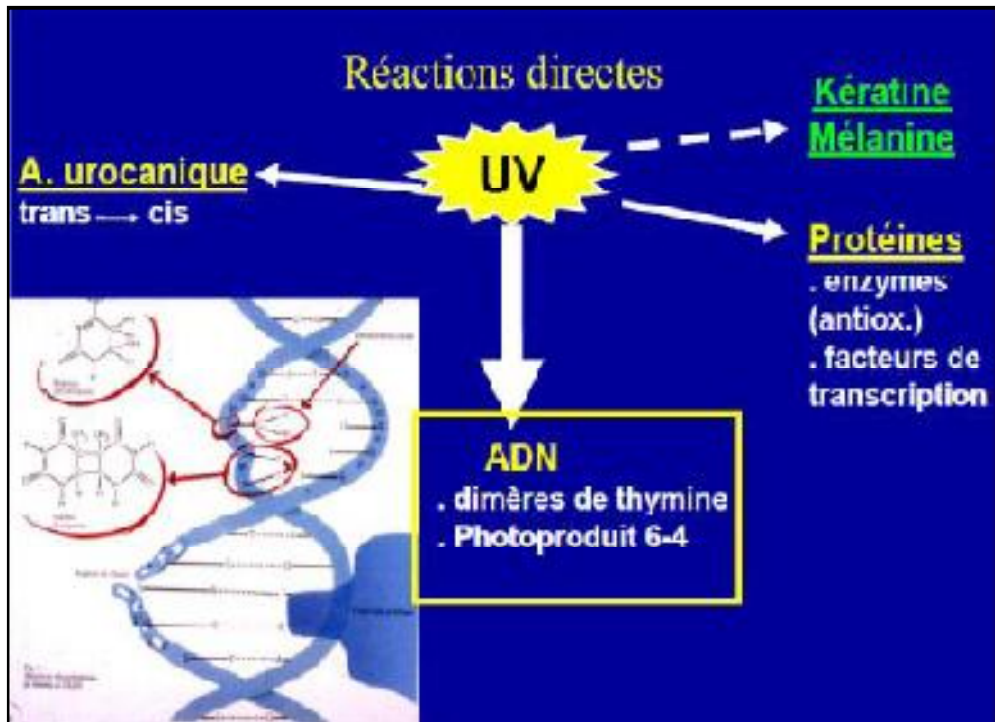
### **2.4. Les protéines**

Composants majeurs des cellules de notre organisme, elles sont l'expression du programme génétique des cellules et remplissent de multiples fonctions métaboliques. Les protéines concernées par les dégâts des UV sont celles qui contiennent une grande quantité d'acides aminés aromatiques ainsi que du soufre. Il en résulte des dégâts variés : dénaturation, coupures, modification de leur structure tertiaire... On comprend donc la gravité des troubles qui peut résulter de leur destruction : blocages du métabolisme cellulaire, mort de la cellule quiescente ou en division. L'épiderme, qui est constitué d'un grand nombre de cellules en division, est donc particulièrement vulnérable à l'agression radicalaire. [53]

### **2.5. Les mélanines et kératines**

Par leurs capacités d'absorption, de réflexion et de diffraction des photons, elles jouent un rôle essentiel dans la photoprotection naturelle. Les rayons UVB provoquent la synthèse de

mélanine et favorisent la différenciation des kératinocytes, ce qui induit un épaississement de la couche cornée et protège la peau contre de futures irradiations. [54]



**Figure 41:** résumé des différents chromophores [20]

## 2.6 Kindler syndrome

KS, a récemment décrit comme un sous-type de l'épidermolyse bulleuse, c'est une génodermatose autosomique récessive ; Mutation dans *FERMT1*, qui code pour la famille fermitin homologue 1 protéines (FFH1), est responsable de KS.

FFH1 est une protéine d'adhésion focale qui relie le cytosquelette d'actine avec la matrice extracellulaire sous-jacente. Les défauts de FFH1 engendrent une activation anormale de l'intégrine et la perte d'adhérence des kératinocytes épidermiques à la lame basale sous-jacente, la perturbation du cytosquelette cellulaire normale dans les kératinocytes, et l'altération des voies de signalisation conduisant à la production excessive de matrice extracellulaire. Cependant, le mécanisme exact par lequel les mutations du gène *FERMT1* se traduisent par des symptômes KS reste inconnu. [ 46]

## **B) Photosensibilisation exogène**

### **1).Définition**

Les photosensibilisations exogènes résultent de l'action combinée d'un agent chimique arrivant à la peau par contact direct ou par voie systémique et du rayonnement solaire [19].

Cet agent chimique peut être un médicament (voie systémique) ou des végétaux, médicaments, cosmétiques, ...par application locale

### **2.Photosensibilisation par les plantes**

#### **2.1.Phototoxicité par les furanocoumarines**

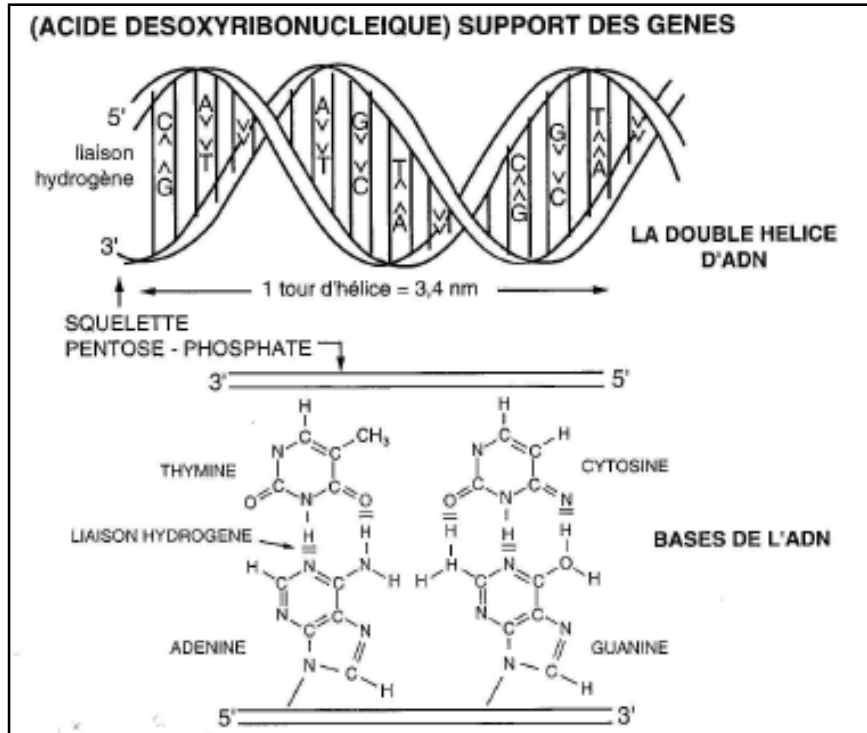
Les furocoumarines ou furanocoumarines synthétisés par certaines espèces végétales (parfois appelées psoralènes, par abus de langage) sont des principes à l'origine de ces réactions phototoxiques, [55]

#### **➤ Mécanisme principal**

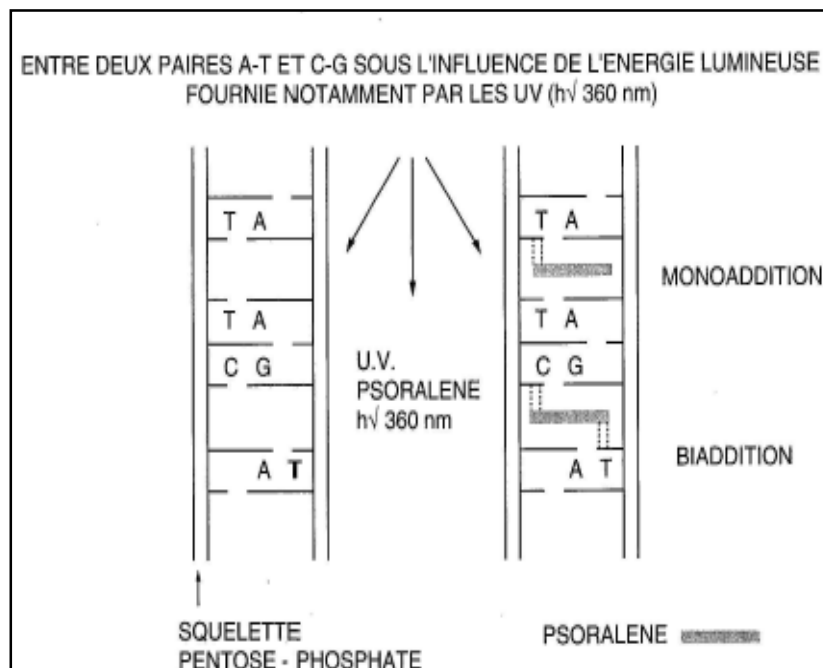
Les furocoumarines sont capables de produire des photomodifications de différentes biomolécules. Contrairement à la plupart des autres composés, elles exercent leur phototoxicité pour la plus grande part à travers une photoréaction indépendante de l'oxygène (bien que des réactions photodynamiques puissent s'ajouter). Leur première cible est l'ADN.

L'interaction entre ces molécules et l'ADN se déroule en 2 étapes :

Tout d'abord, la furocoumarine non irradiée, à l'état fondamental, s'intercale entre les acides nucléiques de la double hélice d'ADN. L'excitation par les UV-A conduit à la formation de photoadduits (furocoumarine-ADN) monofonctionnels ou bifonctionnels avec les bases pyrimidiques, principalement la thymine (T) mais aussi la cytosine (C) et l'uracile. La mono- ou biadduction dépend de la structure de la molécule photosensibilisante. [55]



**Figure 42 : Action au niveau de l'ADN [55]**



A : adénine T : thymine

C : cytosine G : guanine

**Figure 43 : Fixation préférentielle des furocoumarines [55]**

➤ **Conséquences physiologiques [55]**

Ce mécanisme d'action sur l'ADN explique pourquoi ces molécules sont responsables d'effets indésirables notamment sur l'augmentation de la mutagénicité et de la mortalité cellulaire. Ces dommages conduisent à la sortie de médiateurs solubles responsables d'une réponse inflammatoire. Parmi ces médiateurs, on a les eicosanoïdes (leucotriènes, prostaglandines,...), l'histamine et le complément. Néanmoins ce mécanisme, à l'origine d'une action antiproliférative, explique l'emploi de ces molécules dans la PUVA (Psoralènes+UVA)-thérapie. Cette dernière est utilisée dans le traitement des patients atteints de psoriasis, de lymphomes cutanés épidermotropes ainsi que plusieurs autres maladies inflammatoires cutanées.

➤ **Autres cibles biologiques des furocoumarines**

Les autres cibles importantes sont les composants des membranes cellulaires. Par exemple, il a été montré que les adduits furocoumarines-acides-gras peuvent activer la cascade de transduction conduisant à une synthèse inhabituelle de mélanine dans les mélanocytes. Il résulte de cette réaction, une hyperpigmentation cutanée.

La photoaddition à l'ARN (Acide Ribo Nucléique) et aux protéines peut également se produire.

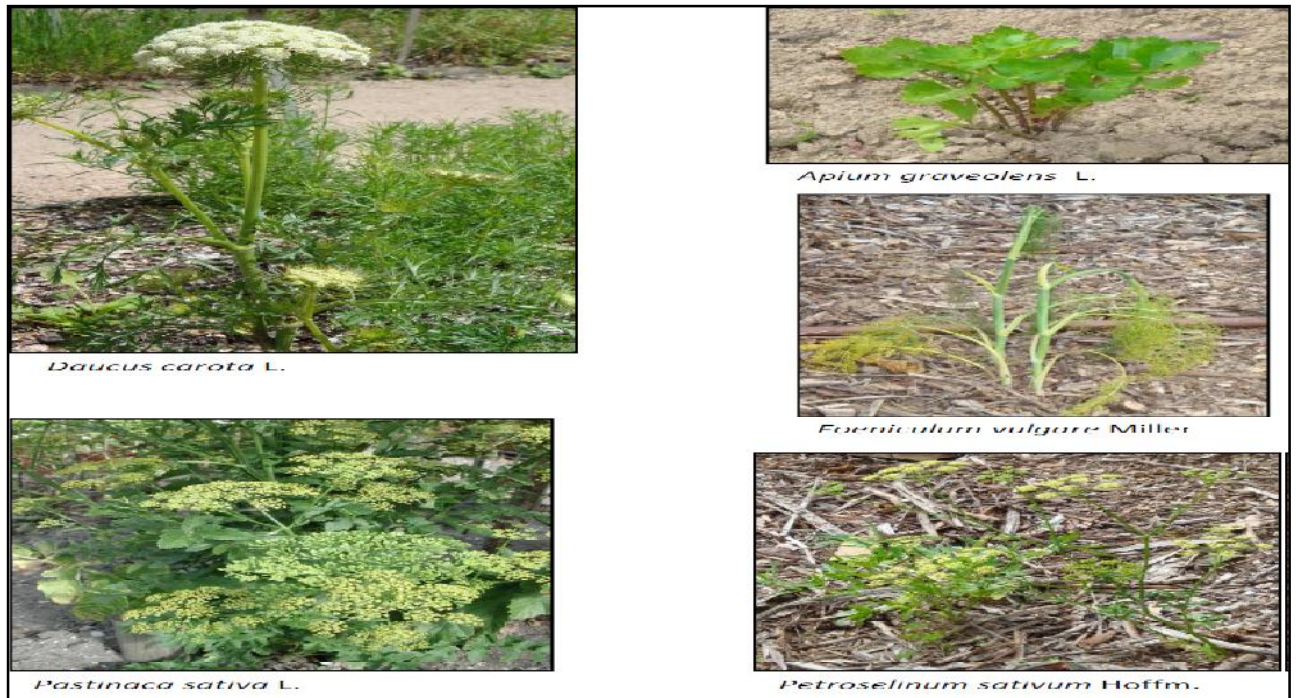
Il y a d'autres effets sur des récepteurs spécifiques, en particulier le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF : *Epidermal Growth Factor*), cette interaction peut expliquer l'action antiproliférative des furocoumarines (mise à profit dans la Puvathérapie). [55]

➤ **Plantes responsables de phototoxicité à furocoumarines**

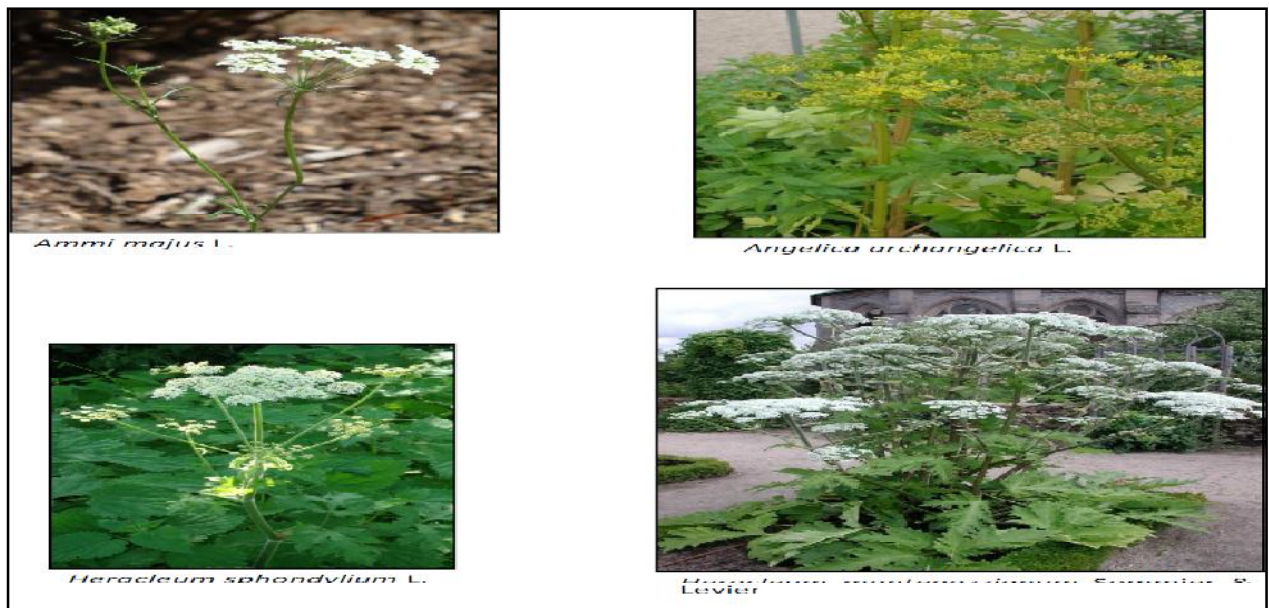
Il s'agit des plantes à furocoumarines. Ces plantes appartiennent majoritairement à 4 Familles taxonomiques :

- . **Les Apiacées ou Ombellifères**
- . **Les Rutacées**
- . **Les Moracées**

.Les Fabacées ou Légumineuses [55]



**Figure 44 : Les Apiacées alimentaires [55]**



**Figure 45 : Les Apiacées responsables de dermite des baigneurs [55]**

RUTACEE [55]



**Figure 46:** *Dictamnus albus* L.



**Figure 47:** *Ruta graveolens* L



*Citrus medica* L. [11]



*Citrus clementina* Hort.  
ex Tanaka [11]



*Citrus deliciosa* Ten. [123]

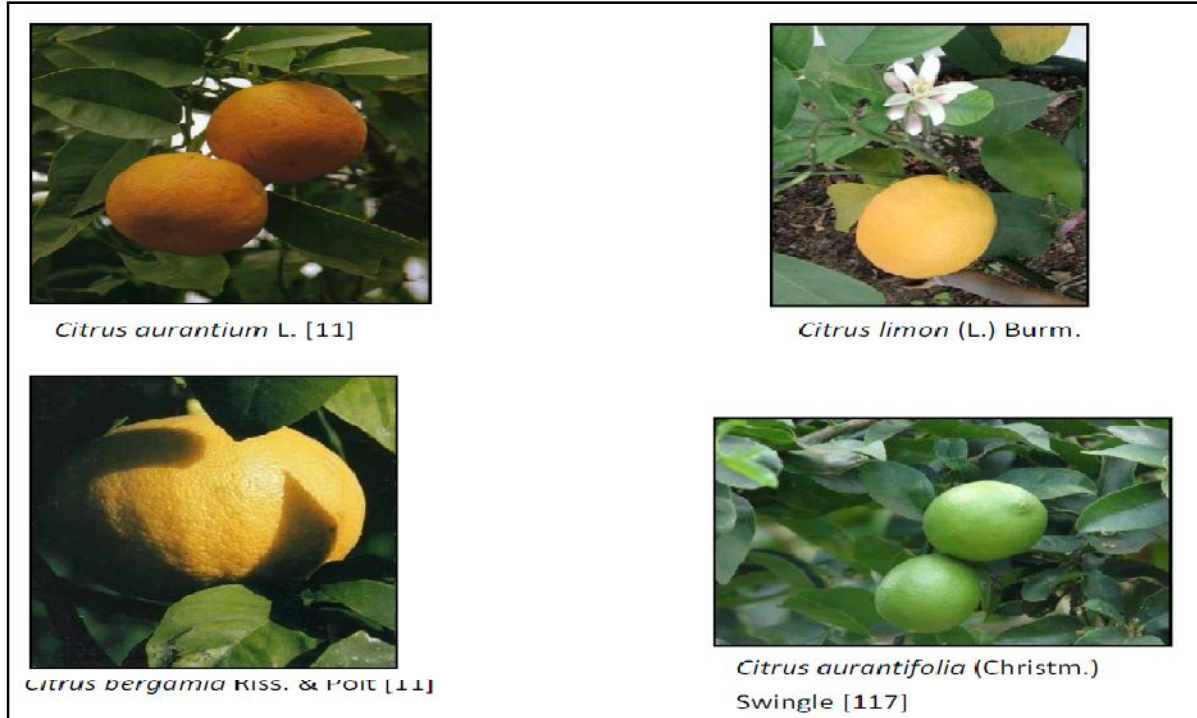


*Citrus paradisi* Macf. [123]



*Citrus sinensis* (L.) Osb [119]

**Figure 48 :** Citrus phototoxique [55]



**Figure 49:** autres Citrus phototoxique [55]



**Figure 50:** *Citrus hystrix* DC. [55]



**Figure 51:** *Cneoridium dumosum* [55]

les Fabacées



**Figure 52:** *Psoralea corylifolia* L. [55]

les Moracées



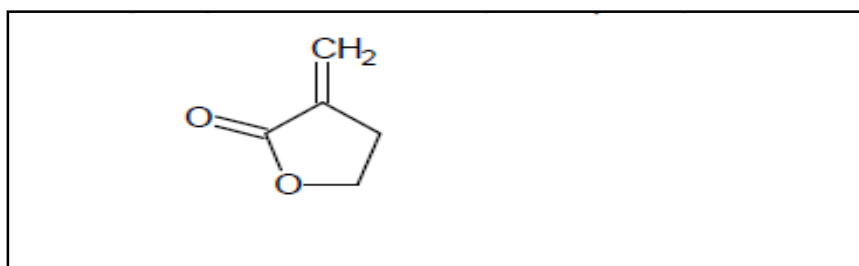
**Figure 53:** *Ficus carica* L. [55]

## 2.2 Les éruptions photoallergiques

Les principaux agents photoallergisants sont des médicaments et des substances chimiques. Bien que le potentiel photoallergisant de nombreux végétaux soit remis en cause ces dernières années, les allergènes végétaux restent d'actualité. En effet, ces composés seraient surtout responsables d'allergies de contact aéroportées photo-aggravées par la lumière ultraviolette.

➤ **Principaux photoallergènes d'origine végétale responsables : les lactones sesquiterpéniques.**

Les lactones sesquiterpéniques sont des substances naturelles très répandues dans le monde végétal. Un nombre important de structures est connu (plus de 3000) à ce jour. Ces molécules possèdent comme particularité structurale commune, un groupement  $\alpha$ -méthylène- $\delta$ -butyrolactone leur conférant une réactivité biologique. [55]



**Figure 54:** Structure du groupement  $\alpha$ -méthylène- $\delta$ -butyrolactone [55]

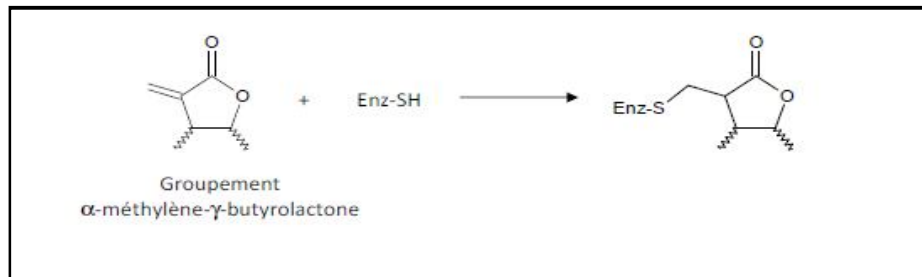
➤ **Activité des lactones sesquiterpéniques**

Malgré de nombreuses études, le mode d'action de ces molécules n'est pas totalement élucidé.

Néanmoins, on a démontré que l'activité biologique est liée à la présence du groupement  $\alpha$ -méthylène- $\delta$ -butyrolactone

En effet, la fonction exo-méthylène conjuguée au carbonyle de la lactone se comporte comme un groupement électrophile et réagit avec de nombreuses biomolécules à caractère

nucléophile. C'est le cas des enzymes contenant un groupement thiol (Enz-SH) et de la L-cystéine. [55]



**Figure 55 : Réaction entre le groupement  $\alpha$ -méthylène- $\delta$ -butyrolactone et le groupement thiol (SH) d'une enzyme (Enz) [55]**

Certaines lactones sesquiterpéniques par la présence de cette sous-unité groupement  $\alpha$ -méthylène- $\delta$ -butyrolactone possèdent une activité allergénique. En effet, en se liant à des protéines de la peau, ce groupement forme un antigène responsable d'une sensibilisation cutanée.

➤ **Plantes à lactones sesquiterpéniques responsables des dermatites photoallergiques**

**1. Les Astéracées ou Composées:**

**2. Les Frullaniacées**

**3. Les Lauracées**

**4. Les Magnoliacées**

➤ **Plantes contenant d'autres photoallergènes responsables**

Chez certaines plantes, les substances chimiques responsables de dermatites photoallergiques ne sont pas des lactones sesquiterpéniques. Parmi ces plantes

- La Tulipe avec la tulipaline A et B ;
- La Primevère obconique avec la primine ;[55]



**Figure 56:** Astéracées légumières a lactones sesquiterpeniques [ 55]



**Figure 57 :** Astéracées ornementales a lactones sesquiterpeniques[55]



*Arnica montana* L.



*Chamaemelum nobile* (L.) All.



*Helianthus annuus* L.

**Figure 58: Astéracées médicinales a lactones sesquiterpeniques [55]**



**Figure 59** : Autres Astéracées à lactones sesquiterpeniques[55]



**Figure 60**: *Tulipa* spp. [ 55]



**Figure 61** : *Primula obconica*[ 55]

### 3 ) Photosensibilisation médicamenteuses

Des centaines d'agents photosensibilisants entrent dans la composition des médicaments (délivrés avec ou sans ordonnance), ainsi que dans de nombreux cosmétiques. Nous pouvons à présent détailler les molécules connues à ce jour pour avoir un potentiel de Photosensibilisant chez l'enfant. [ 11]

#### 3.1.Systemique

##### ✚ Les psoralènes

Les psoralènes appartiennent à la famille des furocoumarines. les psoralènes sont utilisés en thérapeutique pour leur effet photosensibilisant, notamment phototoxique. Il ne s'agit donc pas ici d'effet indésirable mais d'un but thérapeutique. Ils sont utilisés en association avec les UVA dans le traitement de pathologies cutanées telles que le psoriasis : on parle de PUVA-thérapie.

Les psoralènes utilisés en thérapeutique sont le 8-méthoxypsoralène (ou méthoxalène), le 5-méthoxypsoralène (ou bergaptène) et le triméthyl-psoralène. [

##### ✚ .les anti-infectieux

##### ✓ Les cyclines

Les cyclines sont des antibiotiques largement prescrits surtout dans le traitement de l'acné et leur pouvoir photosensibilisant est connu depuis très longtemps .Le mécanisme est essentiellement phototoxique avec un spectre d'action dans l'UVB.

Les manifestations cliniques sont extrêmement variées : les rashes maculeux sont les plus fréquents, mais des éruptions lupus-like, porphyrie-like ou lichenoïdes, avec fréquente pigmentation résiduelle, ainsi qu'une photo onycholyse distale, surtout avec la doxycycline, ont également été décrits. Dans certains cas, malgré l'arrêt du traitement, une photosensibilité peut persister quelques mois (photorémanance)

Le potentiel photosensibilisant des différentes cyclines varie avec la structure de la molécule. : il est important pour la doxycycline, modéré pour la tétracycline, tandis que la minocycline, la métacycline et la lymécycline montrent un potentiel inférieur. [11] [49]

Molécules	Spécialités
Doxycycline	Vibramycine <sup>®</sup> , Doxy <sup>®</sup> , Tolexine <sup>®</sup> , Doxylis <sup>®</sup> , Granudoxy <sup>®</sup> , Spanor <sup>®</sup> , Tolexine <sup>®</sup> , Doxypalu <sup>®</sup>
Minocycline	Mestacine <sup>®</sup> , Minolis <sup>®</sup> , Mynocline <sup>®</sup> , Zacnan <sup>®</sup>
Métacycline	Lysocline <sup>®</sup> , phystomycine <sup>®</sup>
Lymécycline	Tétralysal <sup>®</sup>

**Tableau II : Les cyclines [ 11]**

L'importance des réactions de photosensibilisation aux cyclines est également dépendante des concentrations sériques et surtout intratissulaires de la molécule. Donc elle varie selon la dose administrée. Les patients traités avec une dose de 200 mg par jour de doxycycline présentent plus de réactions cutanées par photosensibilisation que ceux traités à un dosage de 150mg/j. L'activité phototoxique de la doxycycline est liée à un de ses photoproduits : la lumidoxycycline.

La délivrance de la doxycycline (pour l'acné en période estivale ou la chimioprophylaxie du paludisme dans les pays à fort ensoleillement) doit être accompagnée de port de vêtements larges, de lunettes de soleil efficaces et de l'utilisation de crèmes solaires à haut FPS.[ 11]

#### ✓ Les Quinolones

Les Quinolones sont photosensibilisantes, mais guère utilisées chez l'enfant [49]. Elles sont clairement connues depuis les années 60 comme pouvant induire des accidents de photosensibilisation extrêmement brutaux, notamment avec l'acide nalidixique (Negram<sup>®</sup>) qui n'est plus commercialisé. D'autres molécules de la même génération comme l'acide pipémidique (Pipram fort<sup>®</sup>, toujours commercialisé) présentent des propriétés de photosensibilisation identiques.

La génération des fluoroquinolones, se caractérisant par la substitution par un atome de fluor, est intéressante par leur large spectre d'action antibactérien, mais leur pouvoir photosensibilisant reste un de leurs effets indésirables le plus important.

Le spectre d'action se situe dans l'UVA. Le mécanisme de photosensibilisation est phototoxique comme le montre la négativité habituelle des photopatchtests. L'aspect clinique est principalement une éruption érythématobulleuse, type pseudoporphyrie, sur les parties photoexposées, avec respect du visage et du décolleté. Les lésions apparaissent généralement dans la première semaine de traitement et disparaissent en 3 à 6 semaines s'il y a arrêt du traitement ou de l'exposition solaire. Des photo-onycholyses ont également été observées, et de rares cas de photoallergie avec l'énoxacine et le loméfloxacin ont été décrits.

Le risque de photosensibilisation est cependant différent selon les molécules considérées et une gradation du risque a pu être établie : loméfloxacin, péfloxacin > ciprofloxacine > énoxacin, norfloxacine, ofloxacine. En effet, il existe une forte corrélation entre la structure des fluoroquinolones et l'importance de l'effet indésirable (l'atome de fluor en position 8 augmente la phototoxicité). Mais le risque phototoxique est également lié à la demi-vie et à la biodisponibilité des molécules. Des modifications chimiques apportées sur les dérivés les plus récents ont permis de stabiliser la molécule au plan photochimique, réduisant le risque. [11]

Molécules	Spécialités
Ciprofloxacine	Ciflox <sup>®</sup> , uniflox <sup>®</sup>
Lévofloxacine	Tavanic <sup>®</sup>
Ofloxacine	Oflocet <sup>®</sup> , Monoflocet <sup>®</sup>
Loméfloxacin	Logiflox <sup>®</sup> , Decalogiflox <sup>®</sup>
Péfloxacin	Péflacine <sup>®</sup>
Moxifloxacin	Izilox <sup>®</sup>
Norfloxacine	Noroxine <sup>®</sup>
Énoxacin	Énoxal <sup>®</sup>

**Tableau III : Les Quinolones [ 11]**

La sparfloxicine (Zagam®) mise sur le marché en 1994 a rapidement été incriminée dans les toxidermies des régions photoexposées. Après 8 mois de commercialisation, une enquête de pharmacovigilance a noté une grande fréquence et une particulière gravité de l'effet indésirable. La réévaluation du rapport bénéfice/risque a mené au retrait de la molécule du marché en 2001. [11]

✓ **Les Sulfamides**

Le pouvoir photosensibilisant des sulfamides est connu depuis de nombreuses années avec un mécanisme essentiellement photoallergique.[ 11].

Les enfants sont essentiellement concernés par les sulfamides antibactériens [49]

Molécules	Spécialités
<b>Sulfamides antibactériens</b>	
Sulfadoxine	Fanasyll®, Fandisar®
Sulfamethoxazol	Bactrim®
Sulfamethizol	Rufol®
<b>Sulfamides hypoglycémiants</b>	
Glipizide	Glibenese®, Minidiab®, Ozidia®
Glimépiride	Amarel®
Glibenclamide	Daonil®, Euglucan®, Hemidaonil®, Miglucan®
Glibornuride	Glutril®
Gliclazide	Diamicron®
<b>Sulfamides diurétiques</b>	
Furosémide	Lasilix®
Bumétanide	Burinex®
Hydrochlorothiazide	Esidrex®

**Tableau IV : les types de sulfamides [ 11]**

Le spectre d'activation se situe dans l'UVB avec une extension dans l'UVA. Les lésions se manifestent par un eczéma aigu des régions photoexposées, régressant en quelques jours après arrêt du traitement. Ce pouvoir photosensibilisant concerne tous les types de sulfamides : antibiotiques, diurétiques, ou antidiabétiques oraux. La grande hétérogénéité des indications thérapeutiques de cette famille représente une difficulté dans le conseil officinal. .[ 11].

✓ **L'Isoniazide**

L'isoniazide (Rimifon®, Rifater®, Rifinah®), pilier du schéma thérapeutique de la tuberculose, peut déclencher des réactions photoallergiques de type lichénoïde. Cependant, la longue période d'incubation fait que la toxidermie par photosensibilisation à l'isoniazide reste de faible incidence.[11] [48]

✓ **Les antifongiques**

Le kétoconazole par voie orale (Nizoral®) a un pouvoir phototoxique qui n'est pas clairement établi [11]

Le Voriconazole (Vfend®) est un antifongique triazolé à large spectre d'action. Il est à l'origine d'accidents de photosensibilisation de type phototoxique. Les accidents se manifestent le plus souvent par un érythème des parties découvertes avec sensation de brûlure apparaissant après une exposition modérée ; des pseudo-porphyrries cutanées ont aussi été signalées. Ces manifestations persistent tant que le Voriconazole est maintenu, et elles disparaissent rapidement à son arrêt au prix parfois d'une pigmentation temporaire. La méfiance est requise face au risque photobiologique de ce produit. [11]

La griséofulvine (Grisefuline®) a été incriminée lors de réactions phototoxiques chez l'enfant [48]

✓ **Les antipaludéens**

La quinine (Suréquipa®, Quin max®), est utilisée pour traiter les crampes et le paludisme chloroquine-résistant. Elle est responsable de réactions de type photoallergique et de photo onycholyse . [11] [48]

✚ .les phénothiazines

Toutes les *phénothiazines* sont des photosensibilisants potentiels. La chlorpromazine est fréquemment incriminée, de même que la prométhazine contenue dans de nombreux produits antitussifs, sédatifs ou hypnotiques. Les accidents paraissent très rares avec la thioridazine et ses dérivés. [49]

Le plus souvent il s'agit de phototoxicité, mais les photoallergies sont parfois possibles (reproduction par les photopatchtests). Le photoproduit toxique provoque une lésion de type « super coup de soleil » laissant habituellement une pigmentation résiduelle. Le photoallergène provoque des atteintes cutanées bulleuses et suintantes, pouvant évoluer vers les zones couvertes avec un risque de photoallergie rémanente. Le spectre des radiations en cause se situe dans l'UVB et l'UVA. [11]

Molécules	Spécialités	Indications
<b>Phénothiazines le plus souvent incriminés</b>		
Chlorpromazine	Largactil®	Neuroleptique
Prométhazine	Phenergan®	Antihistaminique H1
Alimémazine	Theralène®	Antihistaminique H1 et Hypnotique
<b>Phénothiazines moins incriminés</b>		
Niaprazine	Nopron®	Hypnotique
Acéprométazine	Mépronizine®, Noctran®	Hypnotique
Levomépronazine	Nozinan®	Neuroleptique
Cyamémazine	Tercian®	Neuroleptique
Propériciazine	Neuleptil®	Neuroleptique
Fluphénazine	Moditen®	Neuroleptique
Pipotiazine	Piportil®	Neuroleptique

**Tableau V : les types de phénothiazines [11]**

La chlorpromazine a été très fréquemment incriminée, mais elle est également très largement utilisée. Un aspect lésionnel particulier de cette molécule est la mélanodermie. Il s'agit d'une pigmentation gris-bleu des parties découvertes qui survient lors de traitements prolongés et intensifs (pour des doses supérieures à 800mg/j pendant minimum un an). Cette pigmentation est plutôt brune au début, puis vire au bleuté, et peut finir violette. Les pigments se déposent également sur la cornée et les viscères (foie). [11]

#### ✚ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Parmi les effets indésirables des AINS, les photosensibilisations sont classiques, cependant elles restent faibles comparativement à l'ampleur de leur prescription. Cela ne dispense pas d'associer leur délivrance de conseils officinaux relatifs au risque de photosensibilisation.



Le Kétoprofène induit aussi des photosensibilisations de type photoallergique avec l'existence de réactions croisées bien connues aujourd'hui. L'expression clinique la plus grave avec le kétoprofène est la photosensibilisation persistante ou récidivante.[11][49]

#### Les traitements anticancéreux

Différents antimétabolites peuvent être responsables de réactions phototoxiques dans les heures qui suivent leur administration. Tel est le cas de l'actinomycine D, de la bléomycine, de la dacarbazine, du 5-fluorouracile, de la vinblastine, de la doxorubicine, de l'Hydréa®, de la procarbazine et du méthotrexate.

Le flutamide (Eulexine®), antiandrogène utilisé dans les néoplasies prostatiques, est de plus en plus souvent rapporté comme pouvant induire une phototoxicité à type de pseudoporphyrie et des photoallergies.

Tout récemment, parmi les multiples effets secondaires cutanés, dont le plus fréquent est un rash papulopustuleux induit par les inhibiteurs du récepteur de l'*endothelial growth factor* (EGF), a été rapporté un cas de rash papulopustuleux caractéristique, limité aux zones exposées du tronc lors d'une exposition solaire avec respect des zones du visage et du cou que le patient avait protégé par l'application d'un produit de protection solaire. Il ne s'agit pas d'un mécanisme de photosensibilisation stricto sensu, mais plutôt d'une addition de production d'espèces réactives d'oxygène, tant par une molécule que par les UV. [11][46]

### 3.2 Topique

#### . Les phénothiazines et anti-allergiques locaux

Ce sont les médicaments à usage topique ayant le plus fort pouvoir photosensibilisant. Ils sont toujours très largement utilisés en médecine vétérinaire, en agriculture comme insecticides et dans des pommades : pommade au Phénergan® antiprurigineuse et la pommade Neuriplège® utilisée comme myorelaxant.[11]

Les phénothiazines topiques (Phénergant, Neuriplège) peuvent être à l'origine réactions photoallergiques pouvant prendre un aspect de lupus érythémateux discoïde [49]

Le mécanisme peut être phototoxique et/ou photoallergique, ce qui pose le problème de l'utilisation ultérieure de phénothiazines systémiques, qui est contre indiquée. Leur spectre d'action se situe dans l'UVA.

Le risque de toxidermie photo-induite a conduit l'AFSSAPS à faire retirer du marché le Neuriplège® en 2007. Ce médicament utilisé en application locale pour traiter les douleurs musculaires, tendineuses ou ligamentaires, pouvait être délivré sans ordonnance dans le cadre de l'automédication. [11]

### . Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ains)

Ils peuvent déclencher par voie topique des réactions de photoallergie. Initialement ces réactions ont été observées avec les oxicams, et en particulier le piroxicam. Puis les dérivés de l'acide propionique se sont avérés responsables de réactions tant phototoxiques que photoallergiques pouvant être extrêmement sévères.[11] [49]

#### **Le Kétoprofène**

Le kétoprofène (gel Ketum®) déclenche à la fois une réaction de sensibilisation de contact et une réaction de photoallergie. Cette réaction se caractérise par des phénomènes intenses, se pérennisant souvent pendant plusieurs semaines et pouvant évoluer vers des photosensibilités persistantes. Le kétoprofène était le photoallergène le plus souvent retrouvé depuis 1996 avant les filtres solaires.

Son spectre d'absorption se situe *in vitro* essentiellement dans l'UVB, mais avec aussi une absorption significative dans l'UVA court. En revanche, *in vivo*, le spectre d'action est le plus souvent retrouvé dans l'UVA.

À la suite de cette absorption photonique, le kétoprofène subit une dégradation par décarboxylation, donnant naissance au dérivé diphénylcétone. La liaison de ce photoproduit avec des molécules biologiques conduit à former un haptène responsable de réactions de photoallergie. Cette implication du radical diphénylcétone dans les photoallergies explique les réactions croisées avec des molécules de structures semblables telles que l'acide tiaprofénique, le fénofibrate, les filtres solaires à base d'oxybenzone, alors même que ces réactions croisées

n'existent pas avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens comportant un radical arylpropionique.

Les autres AINS topiques sont moins souvent mis en cause ; citons les oxicams, notamment le piroxicam dont le photométabolite sensibilisant (l'acide thiosalicylique) présente une allergie croisée avec le thiomersal, dérivé mercuriel utilisé comme conservateur et antiseptique [11]. .

### Les filtres solaires

Depuis plusieurs années, les observations de photoallergies véritables aux filtres solaires se sont multipliées. Les filtres solaires chimiques sont devenus les photoallergènes les plus communs au Royaume-Uni et occupent la deuxième place en France. Des tests ont mis en évidence des réactions à type de photoallergie, d'allergie de contact, et des deux types simultanément.

Il ressort aujourd'hui que l'imputation des benzophénones dans de nombreuses photoallergies est largement confirmée. Elles ont été exclues de la plupart des produits de protection solaire, ce qui devrait amener à voir la fréquence de ces accidents diminuer.

Les cinnamates, le *para-amino-benzoic acid* (paba), les dérivés du camphre sont également photoallergiques. On leur préfère, surtout chez le jeune enfant, les produits à base d'écrans minéraux. [11] [49]

### aciclovir

Le **Zovirax® crème** a été reconnu responsable de rares photoallergies de contact. [11]

### Les psoralènes

Les psoralènes sont bien connus pour déclencher des réactions phototoxiques, en particulier lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique. Des cas de photoallergie de contact ont été rapportés, en particulier chez les patients traités par PUVAthérapie locale. [11]

#### ✚ Les dérivés de la vitamine A :

la trétinoïne est reconnue comme pouvant être photosensibilisante (en particulier dans un spectre UVB) depuis de nombreuses années. À l'inverse, une étude n'a pas montré de pouvoir photosensibilisant pour l'isotrétinoïne gel. [12]

Chez l'adolescent, il faut rappeler que la trétinoïne et le peroxyde de benzoyle, utilisés dans le traitement de l'acné, peuvent induire des réactions phototoxiques[49]

#### 4) Autres

##### ✚ Produits antibactériens :

Ils étaient les principaux responsables (essentiellement les salicylanilides dans les savons) de photoallergie entraînant une épidémie de plus de 10 000 cas. Les substances les plus photosensibilisantes (tétrachlorosalicylanilide et tribromosalicylanilide) ont été retirées du marché des produits cosmétiques.

Certains antiseptiques sont encore utilisés : trichlorocarban (peu photosensibilisant), triclosan (peu photosensibilisant), bithionol (moyennement photosensibilisant dans des produits et détergents vétérinaires), chlorhexidine (rarement incriminée bien qu'elle soit très utilisée en France), hexamidine (peu incriminé).

##### ✚ Les parfums :

Le musk ambrette était le photoallergène le plus souvent incriminé à la fin des années 1970, début 1980. C'était un fixateur de parfum synthétique utilisé en parfumerie dans des produits cosmétiques et dans des détergents. Le deuxième photoallergène est la 6méthylcoumarine, parfum synthétique, ayant entraîné des cas parfois sévères de photosensibilisation. Ces deux photoallergènes ont été retirés du marché des cosmétiques et des parfums. L'huile de bois de Santal a été également incriminée mais plus rarement.

Les *cosmétiques* sont rarement à l'origine d'accidents de photosensibilisation chez l'enfant [49]

#### **Pesticides et insecticides :**

Des cas anecdotiques de photoallergie ont été publiés avec le folpet et le captan, le mancozeb, le maneb et le fenitrothion.

#### **Goudrons et dérivés :**

Les professions particulièrement exposées sont les couvreurs, mais aussi les ouvriers de l'asphaltage, du goudronnage des voies ferrées, du créosotage des bois...des réactions phototoxiques ont été signalées

#### **Les colorants**

Les colorants ont été également incriminés notamment le Disperse blue 35. L'acide amyl-Odimé thylaminobenzoïque est un agent phototoxique rapporté dans la fabrication de photoinitiateurs d'encre photopolymérisables dans l'imprimerie.

#### **Les métaux**

Les métaux (cobalt, chrome, nickel) sont exceptionnellement rapportés comme photosensibilisants comparés aux très nombreux cas d'eczéma de contact allergique. Ils touchent préférentiellement les maçons. [29]

## C. Photosensibilisation a médiation immunologique

### 1. Définition

Photosensibilité a médiation immunologique IMP connus auparavant comme photosensibilité idiopathiques ou primaires est la photosensibilité dont les molécules photosensibilisantes ne sont pas identifiables dans l'état actuel des connaissances,

Leur physiopathologie exacte n'est pas claire. Des mécanismes immunologiques, auto-immunité, et la prédisposition génétique semblent tous jouer un rôle. Des photoantigènes endogènes induites par les UV représentent probablement l'arrière-plan étiologique, mais ces antigènes n'ont pas été identifiés. [19]

### 2 . Pathogénèse

La pathogénie va différer selon les formes cliniques

#### Lucite polymorphe PMLE

Les mécanismes pathogéniques de la PMLE ne sont pas entièrement élucidés. Une hypersensibilité de type retardé (DTH) en réponse à un développement endogène, d'un antigène cutanée induite par les UV a été pris en compte dans la pathogénèse de la PMLE. [48]

L'immunophénotype lymphocytaire et l'expression des molécules d'adhésion au cours du déroulement chronologique de l'éruption sont ceux rencontrés dans la dermatite allergique de contact et la réaction tuberculique .

L'antigène à l'origine de cette réaction d'hypersensibilité n'a pas pu être isolé. Fadden et al ont démontré une augmentation de l'HSP65 dans les lésions induites expérimentalement de PLE. Bien que cette présence puisse être un phénomène secondaire, les auteurs émettent l'hypothèse que l'HSP65 pourrait être l'antigène de la PLE. Récemment, Norris a montré que l'IL6, l'IL8 l'IL1 sont fortement impliquées dans la constitution de l'infiltrat lymphocytaire par l'induction très forte d'une chimioattraction des lymphocytes de sang périphérique.

Ainsi, le mécanisme pourrait être schématiquement le suivant : reconnaissance immunologique de l'antigène induit par les UV, relargage de cytokines à partir de cellules activées immunologiquement, activation de molécules d'adhésion avec accumulation de lymphocytes pour neutraliser l'antigène. [19 ]

Il a été rapporté que les patients atteints PMLE sont moins susceptibles d'avoir la photoimmunosuppression, à cause de l'augmentation de la réponse aux néoantigènes cutanés générés après exposition répétée au soleil. , ce qui explique pourquoi les patients ont tendance à s'améliorer à mesure que la saison ensoleillée progresse ou avec un traitement de désensibilisation aux UV. [48]

### **L'éruption printanière juvénile**

L'étiologie de la JSE demeure inconnue, mais elle est probablement similaire à PMLE. [48 ]

### **Urticaire solaire**

Le mécanisme de l'urticaire solaire a fait l'objet de multiples études débouchant sur des hypothèses souvent non confirmées. Le mécanisme actuellement admis est le suivant : un chromophore non identifié présent dans la peau, ou éventuellement dans le sérum, est transformé en photoallergène sous l'influence du spectre déclenchant (chaque spectre d'action correspondant probablement à un chromophore différent, de poids moléculaire différent). La présence de ce photoallergène déclenche le développement d'une hypersensibilité à IgE : sa liaison à des IgE spécifiques fixées sur les sites membranaires des mastocytes entraîne la dégranulation mastocytaire qui libère les médiateurs, dont l'histamine, responsables des effets cutanés.

Le spectre d'inhibition générerait l'inactivation du photoallergène, dans le cas où ce spectre est administré après le spectre déclenchant avec une stabilisation de la dégranulation des mastocytes ; il bloquerait la liaison photoallergène IgE ou inactiverait un précurseur de photoallergène lorsqu'il est administré avant. Le spectre d'augmentation modifierait un précurseur du photoallergène qui, dès lors, absorberait plus facilement le spectre d'action pour former le photoallergène.

Leenutaphong propose de distinguer deux types d'urticaire solaire selon la nature du chromophore : dans le type 1, le chromophore est spécifique, présent uniquement chez les malades et donne un photoallergène spécifique après exposition solaire, son spectre d'action qui dépend de ce précurseur se situe dans le visible, c'est le cas des urticaires solaires vues au Japon ; dans le type 2, le précurseur est un constituant cutané normal présent chez tous les individus, après irradiation il donne un photoallergène qui ne réagira que chez les sujets porteurs d'une sensibilité immédiate vis à- vis de celui-là, le spectre est alors variable. [19 ]

### **Hydroa vacciniforme**

La physiopathologie de ce trouble n'est pas encore précisée. Une association latent entre le virus Epstein-Barr (EBV) et HV a été signalée.

L'infection par l'EBV a également été bien décrite à être associée à des lésions de type HV chez les adultes; ces cas certains été mortels, ont été signalés pour la plupart en provenance du Mexique et pays asiatiques ; elle représente probablement une maladie différente de celle observée chez les enfants. [48]

## D. Dermatoses photoaggravées

Regroupe l'ensemble de maladies dans les quelles le soleil joue le rôle d'irritant primaire

### 1 .Dermatite Atopique

C'Est une dermatose inflammatoire chronique touchant surtout le nourrisson et l'enfant, mais pouvant apparaître à tout âge de la vie.[ 56]

La photosensibilité dans la dermatite atopique (DA) est un phénomène bien connu mais mal caractérisé. Il a été rapporté chez certains enfants .La photosensibilité est trouvée dans environ 3% des patients atteints de la MA, la majorité sont des filles.

La photosensibilité chez les patients atteints de la ad peut être divisée en 2 modèles de réaction cliniques reconnaissables par phototests:

- AD photosensible
- AD avec lucite polymorphe.

Ces 2 types de réaction ont d'abord été décrits par Frain-Bell chez des enfants avec AD [46]

### 2. Maladie De Darier

La maladie de Darier(DD) est une dermatose papulokératosique principalement folliculaire, prédominant sur les zones séborrhéiques, associées à une atteinte acrale avec des lésions unguéales caractéristiques. [ 57]

Darier maladie peut être exacerbée par irradiation UVB, de la chaleur, la friction et l'infection. Le gène codant pour les ATP2A2 sarcoplasmiques / réticulum endoplasmique  $Ca^{2+}$ -ATPase2 (SERCA2) est le gène responsable de la DD. Plus de 130 mutations ATP2A2 ont été rapportés chez des patients DD, dont la majorité diffèrent d'une famille à l'autre. [46]

### 3. Dermatomyosite Juvenile

Dermatomyosite juvénile (JDM) est une maladie auto-immune rare, grave qui provoque principalement une faiblesse musculaire proximale et une atteinte cutanée caractéristique

La photosensibilité est un signe important de la dermatomyosite, mais la pathogénie reste inconnue. Il a été postulé que c'est similaire à celle observée dans le lupus érythémateux (LE)[46]

### 4 . Lupus Erythémateux

Le **lupus érythémateux disséminé (LED)** est une maladie systémique auto-immune chronique, de la famille des connectivites, c'est-à-dire touchant plusieurs organes, du tissu conjonctif, qui se manifeste différemment selon les individus.

Il existe une relation claire entre les rayons ultraviolets (UV) et les manifestations cliniques de patients atteints de lupus érythémateux. Les Rayons UV peuvent induire ou aggraver les lésions cutanées de LE et les manifestations systémiques associées

La fréquence du déclenchement par l'exposition solaire des lésions lupiques est très difficile à évaluer. En effet, les données de l'interrogatoire des malades ne sont pas toujours fiables, du fait notamment du caractère retardé de l'apparition des lésions lupiques par rapport à l'exposition solaire et de la prise de conscience individuelle très variable des différentes expositions solaires possibles. [ 58]

Selon l'American College of Rheumatology la photosensibilité est présente chez :

- ✓ 57% à 73% des patients atteints de lupus érythémateux disséminé,
- ✓ de 50% à 90% avec LE cutané subaigu (SCLE).
- ✓ environ 50% des LE discoïde (DLE),
- ✓ presque tous LE tuméfié tumid (LET) sont photosensibles

Toutefois, la prévalence de la photosensibilité évaluée par phototests provocateur est :

- ✓ 10% à 74% pour le LED,
- ✓ 50% à 100% pour LE sub-aigu,
- ✓ 16% à 64% pour DLE ,
- ✓ 76% à 81% pour LET.

Saunders et al ont signalé une réaction anormale à la lumière UV et visible dans 93% des patients LE lorsqu'ils ont utilisé un protocole phototests prolongée. Ils ont également constaté qu'il n'y a aucune corrélation entre la photosensibilité et le sous-types de LE.

La pathogenèse de la photosensibilité de LE n'a pas été bien comprise. La plupart des patients réagissent à la fois aux UVB et UVA

Lehmann et al ont trouvé qu'une réaction anormale des lésions de LE se produit dans :

- ✓ le spectre d'action UVB chez 33% des patients,
- ✓ dans UVA chez 14%
- ✓ dans le spectre des rayons UVB et UVA dans 53%. [46]



### **Lupus néonatal**

LE néonatale (NLE) est une maladie auto-immune rare provoquée par le transfert transplacentaire d'auto-anticorps ; IgG anti-Ro/SSA et anti-La/SSB maternels . [ 58]

## **5 . La Pellagre**

*La Vitamine B3 ou PP* est impliquée dans le transport d'électrons dans la chaîne respiratoire et dans la synthèse des acides gras. [ 59]

Elle est constituée de deux coenzymes, l'acide nicotinique (niacine) et le nicotinamide. Elle est obtenue pour un tiers par l'alimentation et pour deux tiers par biosynthèse à partir de la voie du tryptophane. L'absorption se fait au niveau intestinal et l'élimination est urinaire.

Le déficit en niacine provoque un tableau clinique dénommé pellagre. Cette affection a été décrite en 1735 par Casal. De nos jours, les zones d'endémie sont l'Afrique, l'Asie et l'Inde où l'alimentation est basée sur le maïs ou le millet. Le maïs contient en effet de la niacine dans une forme instable que seule l'hydrolyse alcaline peut stabiliser. Ainsi, au Mexique, le lavage du maïs avec de la chaux permet cette stabilisation, permettant ainsi aux populations d'être exemptes de pellagre.

Dans les pays occidentaux, cette affection est devenue rare. Des cas sporadiques ont été rapportés chez des personnes vivant seules, chez les vieillards, les alcooliques ou chez des personnes ayant des troubles psychiatriques. De telles carences sont aussi possibles chez les malades atteints de malabsorption, de maladie de Crohn et chez les gastrectomisés. Les traitements par isoniazide, 6-mercaptopurine ou 5FU peuvent entraîner une carence. [ 59]

Le mécanisme pathogénique de la photosensibilité dans la pellagre reste incertaine. Quatre théories ont été proposées: (1) carence en acide urocanique cutanée, (2) l'accumulation d'acide kynurénique; (3) l'insuffisance de nicotinamide adénine dinucléotide / nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, et (4) métabolisme de porphyrine altérée. L'exposition aux rayons UVA, UVB, et visible a été signalé à induire une photosensibilité dans la pellagre. [ 46]

## **6 .Autres**

### **✚ Maladies infectieuses**

L'herpès récurrent peut apparaître après exposition solaire. Il en est de même de certaines viroses de l'enfant (varicelle, échovirus). Enfin, des résurgences du mégalérythème épidémique ont été décrites après exposition solaire. [ 49]

### **✚ Dermatoses actiniques**

- Lichen plan actinique

Il s'agit d'une forme rare de lichen plan rencontrée chez l'enfant ou l'adulte jeune, en pays chaud, chez des sujets à peau pigmentée. Après une exposition solaire intense,

apparaissent des placards pigmentés du visage, des lésions vitiligoïdes du dos, des papules annulaires des doigts. Le prurit est très modéré. [49]

- Granulome annulaire actinique

Il réalise des lésions érythématopapuleuses circinées, à évolution centrifuge, de la face et du cou. [77]

#### Dermatoses diverses

L'acné juvénile est transitoirement améliorée par le soleil, mais à terme, l'hyperkératose induite par les UVB favorise l'apparition de comédons. Le psoriasis est amélioré par le soleil, mais il existe de rares psoriasis photoaggravés [49]



*VII. Diagnostique de  
photosensibilité chez l'enfant*



## A .L'epidimiologie

L'incidence de la photosensibilité dans la population pédiatrique est beaucoup plus faible que chez les adultes. Un résumé de la répartition des troubles de photosensibilité chez les enfants tels que rapportés dans la littérature est indiquée dans le tableau VII .

Jansen a rapporté 95 cas (26%) d'un nombre total de 370 patients souffrant des troubles de photosensibilité commencé avant 15 ans : 82% cas ont été diagnostiqués comme (PMLE), et les autres patients inscrits dans cette étude avaient : xeroderma pigmentosum (XP), Protoporphyrine érythropoïétique (PPE), le lupus érythémateux disséminé (LED), et la pellagre.

Une étude de Horkay et al a collecté 83 patients qui ont développé une photosensibilité pendant l'enfance entre 1967 et 2006 à Debrecen, en Hongrie, ils ont constaté que la grande majorité des cas de photosensibilité chez les enfants étaient PMLE, résultat similaire au rapport précédent. Cependant, Horkay et al ont révélés que la deuxième cause la plus fréquente était PPE.

La littérature la plus récente en photosensibilité pédiatriques, publié par Ten Berge et al, a également signalé que PMLE était le diagnostic le plus fréquent (39% des patients). Un fait intéressant, 23% des patients avaient une photosensibilité associée à la dermatite atopique, et un pourcentage égal ont PPE.

La photosensibilité induite par des agents systémiques ou topiques est relativement rare chez les enfants, mais il est devenu de plus en plus fréquents ces dernières années en raison de la large utilisation de photosensibilisateurs dans l'environnement. **[48]**

Photosensibilité	No. De patients (%)		
	Finland, 1981	Hungary, 2008	Netherlands, 2010
Lucite polymorphe	78 (82.1)	38 (46)	22 (39)
Protoporphyrine erythropoietique	2 (2.1)	23 (28)	13 (23)
Xeroderma pigmentosum	13 (13.7)	3 (4)	1 (2)
Photosensibilité dans la dermatite atopique	—	—	13 (23)
Dermatite atopique photosensible	—	—	8 (14)
AD avec coexistence PMLE	—	—	5 (9)
Eruption printanière juvénile	—	7 (8)	—
Lupus érythémateux systémique	1 (1)	1 (1)	1 (2)
Porphyria cutanea tarda	—	4 (5)	—
Urticaire solaire	—	1 (1)	3 (5)
Hydroa vacciniiforme	—	2 (2)	—
Dermatite phototoxique de contact	—	3 (4)	—
Pellagre	1(1)	1 (1)	—

**Tableau VII** résumé La fréquence de photosensibilité chez l'enfant [48]

## B. Diagnostic positif

Le diagnostic de photosensibilité repose sur l'interrogation du patient, sur l'aspect des lésions, sur leur histologie, sur les résultats de l'exploration photobiologique, ainsi que parfois sur les résultats d'examens de laboratoire qui peuvent être nécessaires tant au diagnostic positif que différentiel.[19]

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

– le *rôle de la lumière* dans le déclenchement de l'éruption, retrouvé à l'interrogatoire. Il faut, cependant, savoir éviter les pièges que peuvent constituer le rôle 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 niveau du visage, les lésions prédominent au front, aux pommettes, au nez, à la nuque, avec respect relatif des orbites, des régions sous-narinaire et sousmentonnaire, 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.[19]

## C. Diagnostic étiologique

Plus délicat est de préciser le mécanisme de la lucite, de manière à faire un traitement adapté. Cette démarche étiologique repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique (orientant le diagnostic pour l'exploration photobiologique qui confirmera cette première orientation et, enfin, essentiellement pour les photosensibilités métaboliques, et parfois pour le diagnostic différentiel, sur des examens biologiques).[19]

### 1. Orientation clinique

– **Interrogatoire** : L'interrogatoire doit préciser :

- l'âge de début de l'affection ;
- l'existence ou non de cas familiaux identiques ;
- le délai qui sépare l'éruption de l'exposition solaire ;
- les conditions précises de déclenchement.
- si possible le type clinique ;
- les signes fonctionnels (prurit ou sensation de brûlures) ;
- l'apparition au printemps ou en été ;
- s'il existe une amélioration ou une aggravation lors des expositions ultérieures ;
- si les lésions peuvent survenir à travers une vitre ;
- si elles sont limitées aux zones découvertes ;
- 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 photosensibilisants est recherché d'une manière véritablement policière. il faut toujours faire préciser les traitements utilisés par voie générale ou appliqués localement. **[19]**

– **Examen clinique** : il permet de réunir un certain nombre des éléments précédents mais, souvent, les malades consultent en dehors des poussées.[19]

L'évaluation des paramètres de croissance, les étapes de développement, les anomalies systémiques et des anomalies neurologiques sont également utiles pour identifier les patients atteints de photosensibilité d'origine génétique. [48]

## **2. Examen paraclinique**

Les premières investigations devraient inclure une formule sanguine complète et le profil auto-immune, en particulier chez les patients atteints manifestation systémique, comme l'arthralgie ou des myalgies. [48]

### **▪ Bilan métabolique**

Le dépistage des taux plasmatiques de porphyrine et, la numérisation spectrofluorimétrique des porphyrines plasmatiques est recommandée si l'une des porphyrines cutanées (CP) est suspectée. Si les porphyrines plasmatiques de dépistage sont élevées, un test de porphyrine quantitative pour déterminer les défauts biochimiques dans les érythrocytes, le plasma, l'urine et / ou, les selles doivent être exécutée. [48]

### **▪ Histopathologie**

Des biopsies cutanées pour histopathologie de routine peuvent être utiles dans certaines maladies, telles PMLE, HV et prurigo actinique. .. [48]

### **▪ Exploration génétique**

#### **✓ Les tests de réparation d'ADN**

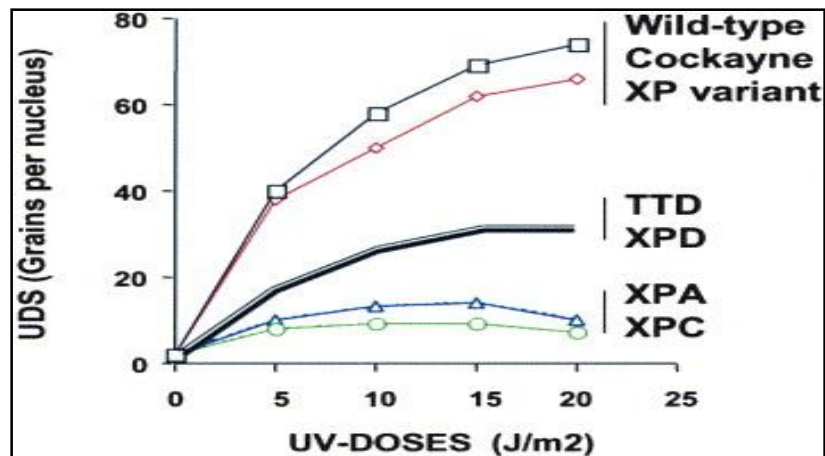
Ils sont parmi les méthodes préférées pour dépister les anomalies de réparation d'ADN, mais aucun d'entre eux n'est actuellement disponible dans la pratique clinique.

Une fois un trouble réparation de l'ADN est cliniquement suspectée, il ya plusieurs essais au laboratoire, qui peuvent aider à définir l'anomalie. La synthèse d'ADN non programmée (UDS) et la récupération de la synthèse d'ARN (RRS) (tableau VIII) sont des essais basés sur l'effet de la lumière UV sur des cellules en culture (généralement des fibroblastes du patient). L'essai UDS mesure de synthèse d'ADN non programmée 'après- UV reflétant la voie NER alors que les RRS explore la voie du TCR [86]

Test Réparation de l' ADN	test de réparation classique de d'ADN (UDS)	test de Blocage de transcription (RRS)
Material	culture des fibroblastes (biopsie cutanée)	culture des fibroblastes (biopsie cutanée)
Methode	-cellules sont irradiées par UV -étude de l'incorporation de thymidine radioactive	cellules sont irradiées par UV étude de l'incorporation de l'uridine radioactive
Résultats	anormaux pour: XP Classique et 50 % pour TTD Normal pour : XP variante syndrome de Cockayne et 50% DE TTD	Anormale pour: le syndrome de Cockayne , XP classique ,50%de TTD: normale pour XPC
raisonnements	taux très faible taux de réparation de l'ADN	très faible taux de la transcription, même à 24 heures
Conduit	étude du groupe de complémentation à faire	l'étude de deux UDS et RRS est nécessaire pour diagnostic moléculaire le syndrome de Cockayne

XP = xeroderma pigmentosum; TTD = trichothiodystrophie

**Tableau VIII :Tests de Réparation d' ADN [ 43]**



**Figure 62 :** *A gauche:* la synthèse d'ADN non programmée (UDS) les niveaux dans les cellules de type sauvage, le syndrome de Cockayne, trichothiodystrophie, et divers groupes de complémentation xeroderma pigmentosum patients analysés comme décrit par Sarasin et al. *Droite:* Récupération de la synthèse d'ARN (RRS) les niveaux de les cellules de type sauvage, le syndrome de Cockayne, trichothiodystrophie, et groupes de complémentation XPC patients analysés comme décrit par Weeda et al. [ 43]

- ✓ la biologie moléculaire

Les gènes impliqués dans les photosensibilités génétiques ont été clonés et les protéines codées par ces gènes, ainsi que leur mode d'action, ont été déterminées. Les techniques de biologie moléculaire peuvent donc actuellement être utilisées pour affirmer le diagnostic de photosensibilité en particulier pour le diagnostic anténatal, mais aussi pour mettre en évidence des hétérozygotes dans les familles à risque pour le conseil génétique

#### ▪ **Exploration photobiologique**

Son apport est irremplaçable dans cette enquête. En effet, souvent, les patients ne présentent pas de lésion cutanée au moment de l'examen et donc l'intérêt de provoquer par un *testing* au laboratoire les lésions spontanément présentées par le patient est apparu depuis longtemps. Un tel *testing* permet le diagnostic de certitude de photodermatoses, ou dermatose photosensible de préciser le type nosologique, d'en définir le spectre d'action pouvant conduire à des déductions thérapeutiques, enfin de juger de l'éventuelle efficacité de mesures thérapeutiques entreprises. [ 19]

Les enfants ont besoin d'une approche différente de la réalisation d'essais photobiologiques par rapport aux adultes. Les procédures des phototests ne sont pas techniquement différente. Le plus important est une explication claire des méthodes d'essai pour l'enfant et les parents.

#### • **Matériel**

L'exploration photobiologique pour sa réalisation globale nécessite un matériel adapté et coûteux réservé à des unités hospitalières spécialisées .Une exploration a minima est cependant envisageable au cabinet en utilisant de manière astucieuse une cabine de photothérapie équipée de tubes UVA et UVB.

##### *a. Sources lumineuses*

Le simulateur solaire représente l'équipement de base. La lampe au xénon, à condition d'adapter son émission par interposition d'un filtre à IR (vitre à eau) et d'un filtre à UVB courts, permet de disposer d'une source reproduisant assez fidèlement le spectre naturel dans

la globalité. L'interposition d'un monochromateur ou de filtres *cut-off* autorise la réalisation d'irradiation sélective dans une bande spectrale sélectionnée. Les lampes à UVA hautes sont aussi quasi indispensables car elles délivrent de hautes doses d'UVA sans aucun UVB, permettant la réalisation de phototest UVA. Des rampes de tubes fluorescents émettant dans l'UVA, type tube PUVA sont utiles aux photoépidermotests.

Enfin, un projecteur à diapositives couplé à un filtre Schott WG450™ est utile lorsque des irradiations en lumière visible sont nécessaires.

### ***b. Sensitomètre***

Cet appareillage permet, par une ouverture progressive d'orifices laissant passer la lumière, de fournir des doses lumineuses selon une progression arithmétique ou géométrique.

### ***c. Dosimètres***

Nécessaires pour une bonne reproductibilité de l'exploration, ils doivent être adaptés à chaque source.

### **• Méthodologie**

L'exploration doit être réalisée systématiquement et complètement devant toute éruption cutanée évoquant une photodermatose. Elle comprend plusieurs étapes successives.

#### ***a. Calcul des doses érythémateuses minimales (DEM)***

Des doses lumineuses progressivement croissantes sont administrées grâce au sensitomètre.

***La DEM représente la plus petite dose lumineuse capable d'induire un érythème visible sur toute la surface d'irradiation.***

Elle est évaluée après irradiation au simulateur solaire définissant la DEM polychromatique, appelée DEMB, car dans ces conditions d'irradiation la réponse érythémale est essentiellement le fait des UVB.

Une DEMA peut aussi être déterminée par irradiation avec une lampe UVA haute pression. La DEMB est exprimée en mJ/cm<sup>2</sup>, la DEMA en J/cm<sup>2</sup>. Le site d'irradiation est le haut du dos, les fesses ou plus rarement la face antérieure du bras. La lecture se fait 24 heures après l'irradiation pour la détermination des DEMB et DEMA ; une lecture précoce, immédiatement après l'irradiation et 30 minutes après celle-ci, est cependant indispensable pour dépister les réactions photosensibles pathologiques précoces, au cours essentiellement des urticaires solaires. Cette détermination de la DEM quantifie la sensibilité actinique de l'individu en fonction de son phototype. En termes de photosensibilité, la DEM est le plus souvent normale ; elle peut être cependant diminuée en cas de photosensibilisation exogène, quand l'éviction du photoallergène n'a pas été réalisée ou quand cette dernière est récente. Après arrêt du photoallergène, cet état de photosensibilité est transitoire et régresse en moins de 6 semaines. La persistance plus prolongée d'une photosensibilité avec diminution de la DEM permet d'individualiser deux tableaux :

- la *réaction transitoire à la lumière* dans le cas où la photosensibilité se prolongerait au-delà de 6 semaines mais sans dépasser 1 an ;

- la *dermatite actinique chronique* où la persistance de la photosensibilité dépasse 1 an. La dermatite actinique chronique, d'une manière plus générale, est la photosensibilité où les valeurs les plus basses des DEM sont rencontrées.

Enfin, dans les urticaires solaires très photosensibles l'irradiation polychromatique pour déterminer la DEM peut suffire à déclencher une éruption urticarienne immédiatement après la fin de l'irradiation.

#### ***b. Reproduction expérimentale des lésions avec la lumière seule ou par phototest***

Elle consiste à administrer de fortes doses lumineuses de manière répétitive, dans le but de reproduire la symptomatologie spontanément développée par le patient. C'est le test de choix dans le diagnostic des photosensibilités idiopathiques ou à médiation immunologique.

Le ***choix du lieu de testing*** dépend de la pathologie suspectée, par exemple la zone habituellement concernée dans une lucite polymorphe, mais plutôt une zone ordinairement couverte dans l'urticaire solaire.

La *dose lumineuse administrée* dépend aussi de l'affection à reproduire. En tout état de cause, le phototest est toujours itératif, en fractionnant les doses totales à administrer de manière à éviter les réactions phototoxiques aiguës. Il est réalisé en UVA et en UVB, parfois en lumière visible ou en monochromatique pour préciser le spectre d'action de la photosensibilité au mieux.

Dans le **protocole standard** proposé en France, une dose totale de lumière polychromatique égale à 10 DEM est délivrée, fractionnée en trois fois sur un site cutané, tandis que sur un autre site des doses d'UVA égales à 10 ou 20 J sont délivrées 3 jours de suite. D'autres doses peuvent cependant être choisies : lors d'une suspicion de dermatite actinique chronique, la dose administrée est significativement réduite à 2 DEM par irradiation alors qu'à l'inverse, pour déclencher un lupus érythémateux, des doses très importantes de lumière sont nécessaires, 60 à 100 J/cm<sup>2</sup> à chaque irradiation.

La *lecture* s'effectue un quart d'heure, 72 heures plus tard, et de manière retardée 15 à 20 jours après le test.

**Le phototest est dit positif s'il y a reproduction clinique et histologique de la lésion spontanément présentée par le patient.**

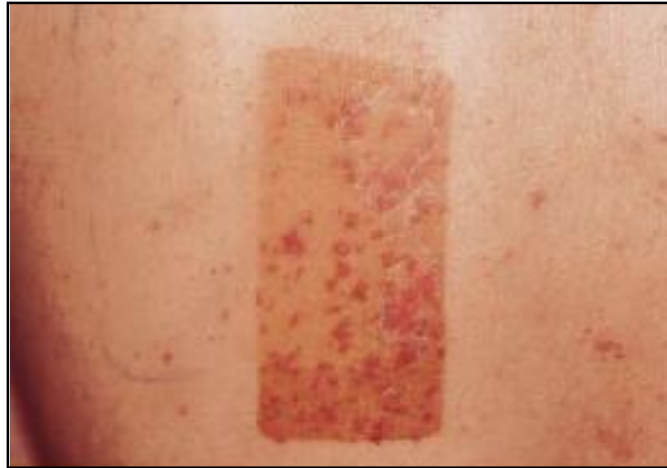
Le *phototest en lumière visible* est mis en œuvre quand le phototest standard est négatif ; le projecteur à diapositives est alors utilisé comme source d'irradiation avec des expositions lumineuses de 25, 30, 45 et 60 minutes. Ce test permet essentiellement de confirmer les urticaires solaires à spectre dans le visible ; il peut aussi être positif dans la dermatite actinique chronique avec importante intolérance lumineuse. Enfin, le phototest est habituellement localisé avec une irradiation sur une surface de 20 à 25 cm<sup>2</sup>, mais certaines dermatoses comme la lucite estivale bénigne (LEB) ne sont reproduites qu'avec une irradiation corporelle totale, en utilisant les cabines de photothérapie UVA et UVB pour fournir une exposition lumineuse proche de celle du soleil naturel.[19]

Les Contre-indications [ 48]

Phototests chez les enfants ne devraient pas être effectués sur une peau irritée ou si le patient est sous traitement immunosuppresseur systémique. Le traitement topique avec des

corticostéroïdes ou des médicaments potentiellement phototoxiques ou écrans solaires doivent être arrêtés (si possible) avant le test.

Pour les jeunes enfants, il est nécessaire de conférer avec les parents au sujet de la capacité de l'enfant à coopérer.



**Figure 63 :Phototest positif au cours d'une lucite polymorphe.**

***c.Reproduction lésionnelle avec la lumière et en présence d'un photosensibilisants***

Le but est la reproduction expérimentale d'une réaction de photosensibilisation exogène.

**– Photoépidermotest**

Il consiste à appliquer la substance à tester grâce à un ***patch-test*** cutané et à l'irradier après le temps nécessaire à la pénétration intracutanée. Un certain consensus international s'est aujourd'hui dégagé dans la procédure des photoépidermotests.

Le ***siège de testing*** est le plus souvent le dos, sur une peau non bronzée. Les produits mis dans un véhicule (vaseline ou alcool) sont appliqués grâce à des Finn Chambers™ laissées en place pendant 24 heures pour les séries qui sont irradiées et 48 heures pour les séries témoins non irradiées.

**L'irradiation des patchs** est faite 24 heures après la mise en place de ceux-ci: l'intervalle de temps entre l'application et l'irradiation requis pour obtenir les résultats optimaux est très court de l'ordre de 30 à 60 minutes. La nécessité d'une irradiation UVA est unanimement admise, la plupart des photosensibilisants ayant un spectre d'action dans l'UVA.

**La dose d'UVA** à administrer a été réduite, car des doses importantes ne servent en fait qu'à reproduire des réactions phototoxiques sans intérêt diagnostique puisqu'une réaction phototoxique ne témoigne que du pouvoir photosensibilisant du produit et est positive chez tout individu pour peu que les doses de lumière et la quantité de produit appliquée soient suffisantes. Dans la procédure française, il est proposé de réaliser l'irradiation à 5 J/cm<sup>2</sup> et, en cas de doute entre une réaction photoallergique et une réaction phototoxique, de reprendre l'exploration avec une irradiation à une dose plus faible.

Certaines molécules ont cependant leur spectre d'action dans l'UVB et la nécessité d'une série de *patchs* irradiés en UVB parallèle à celle de *patchs* irradiés en UVA est aujourd'hui reconnue. La dose d'UVB doit, bien sûr, être infraérythémale et elle est habituellement de 0,75 DEMB ; l'irradiation est faite avec le simulateur solaire. Des témoins avec véhicule irradié et peau irradiée sans photosensibilisant sont systématiques.

**Les produits testés** sont choisis en fonction des données de l'interrogatoire, complétés par une batterie standard ;

**La lecture des photoépidermotests** est effectuée immédiatement, 20 minutes, 24 heures, 48 heures et 72 heures après l'irradiation et, si possible, 1 semaine après ; en accord avec l'agrément international concernant l'évaluation des *patchtests*, les réactions sont quantifiées :

**+ : érythème et papules plates ou infiltrations ;**

**++ : érythème et papulovésicules ;**

**+++ : érythème, papules et bulles.**

La constatation d'une réaction dans le site irradié, sans réaction au niveau du site témoin non irradié est interprétée comme positive par tout le monde . En revanche, en cas de

positivité à la fois du test irradié et du test non irradié, le consensus n'est pas établi. Certains auteurs retiennent la simple allergie de contact ; d'autres analysent l'intensité de la réaction et, si celle-ci est plus grande du côté irradié, parlent de phénomènes de photoaggravation.

***Les réactions phototoxiques et photoallergiques doivent être différenciées :***

Les premières reproduisent un érythème bien visible, d'apparition rapide (24 heures) d'emblée maximal, parfois accompagné de nécrose, tandis que les secondes se constituent progressivement pour aboutir à un eczéma ; la biopsie peut être utile, voire indispensable dans cette différenciation.

Certains auteurs ont proposé d'affiner la lecture, en analysant l'évolution chronologique sur 4 jours des différents paramètres de la réaction (érythème, infiltration, papulovésicules et bulles) ; la photoallergie a une évolution crescendo alors que l'évolution dans la phototoxicité est decrescendo.

**– Photoépidermotest scarifié.**

Avant l'application de la molécule testée, les sites de test, contrôle et irradié, sont scarifiés diagonalement avec une petite aiguille en exerçant une pression juste suffisante pour cliver l'épiderme sans effusion de sang. Le protocole ne diffère ensuite en rien des

photoépidermotests standards en termes d'irradiation et de lecture. L'intérêt de cette méthode, pour les drogues à faible absorption transcutanée conduisant à des fausses réactions négatives des photoépidermotests standards, a été confirmé.

**– Photo-intradermoréaction.**

Le protocole proposé par Kaidbey et Kligman fait référence. Il consiste à effectuer cinq intradermoréactions (I DR) de 0,1 mL d'une solution injectable diluée du produit à tester ; 15 minutes après l'injection, deux des sites sont irradiés, l'un en UVA à 10 J/cm<sup>2</sup>, le deuxième en UVB aux trois quarts de la DEM, les témoins sont : un site non irradié et des IDR au sérum physiologique irradiées en UVA et UVB.

La lecture est faite immédiatement, puis à 6 heures et 24 heures selon le principe des photoépidermotests.

– **Photopricks-test.**

Récemment, la méthode des *prick-tests*, couramment utilisée pour explorer l'allergie médiée par les immunoglobulines E (IgE) avec un faible risque de réaction systématique, a été adaptée à l'exploration photobiologique sous le terme de *photopricks-test*.

La technique consiste à faire trois *prick-tests* à travers une goutte du produit dilué dans l'eau recouvrant 1 cm<sup>2</sup> de surface cutanée qui est irradiée immédiatement avec une source UVA à 5 J/cm<sup>2</sup> ; un test non irradié et un test avec le véhicule irradié servent de contrôle ; les mêmes tests peuvent être faits parallèlement avec des doses infraérythémateuses d'UVB. Cette méthode, au même but que la photoscarification, a l'avantage de sa facilité d'exécution et de sa sécurité face à un risque général.

– **Phototest systémique**

Il consiste à réaliser des tests photobiologiques après administration du photosensibilisant, essentiellement un médicament, par sa voie d'introduction orale ou parentérale habituelle ; sa positivité signe pratiquement l'imputabilité.

Il consiste en l'irradiation d'une surface limitée (5 cm × 5 cm) de la peau du dos avec soit des doses infraérythémateuses d'UVB (0,5 ou 0,75 DEMB), soit 10 J/cm<sup>2</sup> d'UVA ; la lecture est effectuée immédiatement, à 30 minutes, 1 heure, 4 heures, 24 heures, 48 heures et 72 heures, et si possible 1 semaine après l'irradiation ; les réactions phototoxiques et photoallergiques doivent être différenciées sur la clinique (aspect et chronologie de la réaction), ainsi qu'éventuellement par un examen histologique. L'administration du médicament peut être unique, à une posologie habituellement de deux à trois fois la dose thérapeutique. Du fait des incertitudes fréquentes sur la pharmacocinétique du médicament, les tests photobiologiques sont alors répétés à différents temps (0,5, 1, 2, 4, 6 et 8 heures) après la prise médicamenteuse. La prise peut aussi être prolongée sur une période de 5 à 7 jours à la posologie usuelle avant la réalisation d'une seule irradiation déclenchant, la peau étant supposée « imprégnée » du produit.

Une dernière variante, moins utilisée, consiste à explorer un patient qui est toujours sous prise médicamenteuse. Des doses croissantes d'UVB (5 à 100 mJ/cm<sup>2</sup>) et d'UVA (1 à 15 J) sont alors administrées ; une réaction érythémale à une dose inférieure à celle attendue témoigne d'une phototoxicité. Le testage est répété 2 semaines après l'arrêt de la drogue et la DEM doit être normalisé. La preuve finale est le test de réintroduction avec nouvelle exploration photobiologique ; ceci est en pratique souvent irréalisable.[19]

Tableau 10.1 Batterie standard de la Société française de photodermatologie.

<b>Antiseptiques</b>	Triclosan (Irgasan DP 300) 2 % vaseline Tétrachlorosaicylanilide 0,1 % vaseline Tribromosalicylanilide 1 % vaseline Hexachlorophène 1 % vaseline Bithionol 1 % vaseline Fentichlor 1 % vaseline
<b>Cosmétiques</b>	Fragrance mix 8 % vaseline (cinnamic alcohol, cinnamic aldéhyde, hydroxycitronella, eugéniol, isoeugéno, géraniol, oak moss absolute, amylcinnamaldéhyde) Musc ambrette 5 % vaseline 6-méthyl coumarine 1 % vaseline
<b>Végétaux</b>	Acide usn que 0,1 % vaseline Oak moss absolute 2 % vaseline ou lichen mixture 16 % vaseline Lactone mix 0,1 % vaseline Frullania dilatata
<b>Médicaments</b>	Prométhazine 1 % vaseline Chlorpromazine 0,1 % vaseline Sulfanilamide 5 % vaseline Quindine 1 % vaseline Kétoprofène 1 %
<b>Filtres solaires UVB</b>	PA3A (acide para-aminobenzoïque) 10 % vaseline Escalo 507 (2-éthylhexyl-4-ciméthyl-aminobenzoate) 10 % vaseline Parsol MCX (2-éthylhexyl paraméthoxycinnamate) 10 % vaseline Isoamyl P méthoxycinnamate 10 % vaseline Eusolex 6320 (4-méthylbenzylidène camphre) 10 % vaseline Octylsalicylate 5 % vaseline Octyltriazone 10 % vaseline
<b>Filtres solaires UVA</b>	Parsol 1789 (butylméthoxydibenzoylméthane) 10 % vaseline
<b>Filtres solaires large spectre</b>	Eusolex 4380 (oxybenzone) 10 % vaseline Mexénone (2-hydroxy-méthoxyméthylbenzophénone) 10 % vaseline Benzophénone-4 10 % vaseline Eusolex 232 (2-phényl-5 benzylmethyl dazol sulfonique acide) 10 % vaseline Octocrylène 10 % vaseline Drométrazole trisiloxane 10 % vaseline

**Tableau IX : La batterie standard de la société française de photodermatologie [19]**



*VIII. Principales  
formes cliniques*



## A. Immunologique

### • Lucite polymorphe PMLE

#### Clinique

Les circonstances d'apparition sont un élément du diagnostic. L'éruption apparaît au printemps (mars-avril) dès les premiers rayons de soleil (70 % des cas). Plus rarement, elle survient pendant les premiers mois d'été.

Elle apparaît dans les conditions de la vie courante, par temps clair ou nuageux. Une sensibilité aux grandes longueurs d'ondes explique l'apparition d'une éruption à travers le verre. La durée de l'exposition déclenchante est variable, de 10 minutes à plusieurs heures. Le prurit précède l'éruption de quelques heures. Il se traduit par des lésions de grattage et de lichénification fréquemment constatées avec la répétition des poussées. La notion de sensation de brûlures est retrouvée dans 30 à 60 % des cas. Parfois, on retrouve simplement un prurit sans éruption. Les conditions d'apparition et la répétition de ce prurit sans éruption constituent un équivalent mineur de la lucite polymorphe parfois étiqueté « prurit solaire ».

L'éruption prédomine aux parties découvertes, en particulier sur le visage, au front, aux pommettes et aux régions rétroauriculaires dont l'atteinte est caractéristique. Normalement, les zones peu exposées comme les régions orbitaires, le rebord de la lèvre supérieure, le triangle sousmentonnier sont respectées. Le décolleté est fréquemment atteint, ainsi que la face d'extension des membres supérieurs et le dos des mains. L'atteinte peut s'étendre, en fonction des habitudes vestimentaires, à la face antérieure des jambes et aux dos des pieds. L'extension peut se faire aux zones couvertes, en partie due au port de vêtements partiellement transparents aux UVA. La variété des aspects sémiologiques explique la division en sous-groupes morphologiques. [49]

Différentes variantes morphologiques ont ainsi été décrites :

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

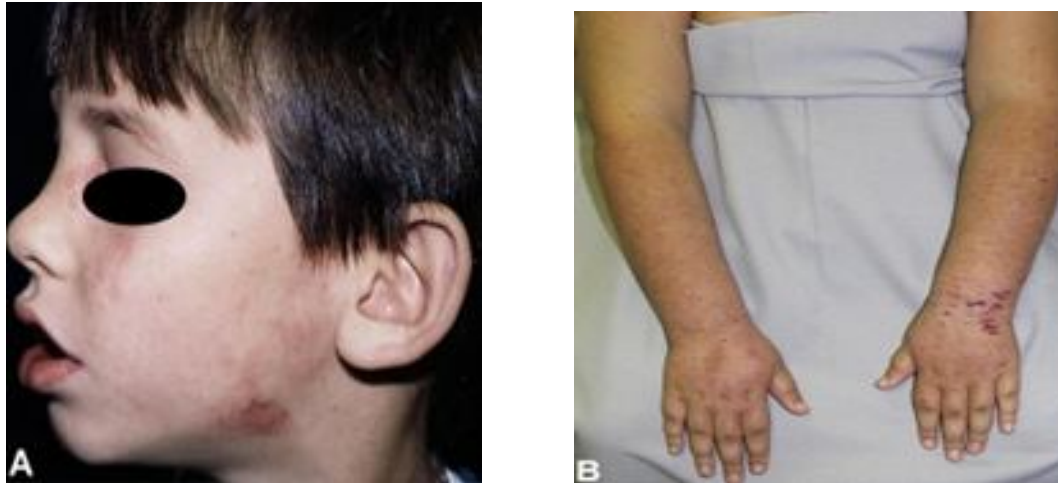
- **la forme en plaques** est le deuxième aspect le plus commun et consiste en des plaques souvent pseudo-urticariennes érythémateuses et surélevées ; ce type apparaît fréquemment sur la face et ressemble au lupus érythémateux subaigu ;
- **la forme à type d'érythème polymorphe** est moins fréquente 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'insecte** est aussi une variété rare ; les lésions sont éparpillées sur le tégument et consistent en de petites papules urticariennes surmontées d'une vésicule ténue. Les squames, l'hyperkératose, la lichénification ou des cicatrices ne sont pas des lésions primaires mais peuvent apparaître secondairement, liées au grattage.

#### **L'évolution de la maladie**

L'évolution est chronique et invalidante. Si le prurit disparaît en quelques jours, l'éruption persiste 2 à 3 semaines en l'absence d'exposition. Toute nouvelle exposition entraîne une récurrence, ceci pendant toute la période ensoleillée. Certains auteurs signalent une amélioration progressive au cours de l'été, témoin d'une tolérance acquise. un phénomène connu sous le nom durcissement. [49 ]

Les symptômes systémiques associés sont très rares, des frissons, des maux de tête, de la fièvre et des nausées ont été rapportés, mais peut-être les conséquences de coups de soleil qui l'accompagne. [49 ]

À long terme, l'affection récidive chaque année, en moyenne pendant une dizaine d'années. L'amélioration spontanée ne s'observe que dans 20 % des cas. Souvent, l'affection s'aggrave, l'éruption s'étendant progressivement aux zones couvertes et débutant de plus en plus tôt pour une exposition de plus en plus faible, faisant discuter l'évolution vers un pseudolymphome. [49]



**Figure 64 : PMLE A, eruptions du visage . B, papules érythémateuses et excoriation au niveau des zones photoexposées [ 48]**

### Prise en charge

Beaucoup de patients PMLE ont une atteinte légère. Ils peuvent être contrôlés de manière satisfaisante par des mesures appropriées photoprotection. [48 ]

- Une photoprotection externe (vêtements et écrans solaires UVB et UVA de coefficient élevé renouvelés toutes les 2 heures) doit être permanente, car la photosensibilité s'exprime dans les conditions de la vie courante par ciel clair ou nuageux. [49]
- Le traitement symptomatique, y compris : l'utilisation de corticostéroïdes topiques, une fois les lésions se sont développées sont utiles. [49]
- Chez les jeunes, et les adultes en bonne santé qui vont en vacances à une région ensoleillée, une cure de courte durée (5-7 jours) de la corticothérapie systémique (généralement la prednisone, de 0.6 à 1 mg / kg / j) a été montré pour être utile (niveau des éléments de preuve, IB). Bien que ce régime n'ait pas été étudié dans le groupe d'âge pédiatrique, il devrait être considéré chez les patients sévèrement atteints. [48 ]
- . La PUVA et la photothérapie UVB

- Les antipaludéens de synthèse sont efficaces

D'autres traitements, tels que, bêta-carotène et le nicotinamide sont d'une efficacité incertaine. [48]

### • Eruption printanière juvénile

#### La clinique

Elle atteint l'enfant entre 5 et 12 ans, l'adolescent, avec une très forte prépondérance masculine qui peut être expliquée par la coiffure dégageant les oreilles. La photodermatose printanière juvénile semble être déclenchée à la fois par l'exposition solaire et le froid. C'est pourquoi elle survient la plupart du temps lors d'un froid matin printanier. L'éruption parfois prurigineuse est papulooedémato-vésiculeuse, ou vésiculeuse d'emblée. Exceptionnellement, elle peut être bulleuse. Elle se localise électivement sur le bord libre de l'hélix, sur le tragus, l'anthélix. L'atteinte inconstante du dos des mains et de la face d'extension des poignets définit la forme bipolaire de la photodermatose printanière juvénile. Dans cette localisation, les lésions prennent souvent un aspect d'érythème polymorphe. L'évolution est bénigne. Les lésions disparaissent spontanément en une quinzaine de jours, sans séquelles. La seule complication possible est la surinfection. Les récurrences à chaque printemps ne sont pas rares. Elles s'atténuent progressivement après deux à trois poussées. [49]



**Figure 65:** éruption juvénile printanière des oreilles. [49]

### *Prise en charge*

La photoprotection, par le port d'une protection des oreilles associé à une corticothérapie locale qui diminue la durée de la poussée. [49 ]

### • **Urticaire solaire**

#### *La clinique*

Le diagnostic d'urticaire solaire se fait par l'interrogatoire. L'histoire clinique est stéréotypée. Le patient se plaint, 1 à 5 minutes après le début de l'exposition, d'une éruption érythématopapuleuse, souvent précédée de paresthésies et de sensation de brûlures. L'éruption atteint son acmé en 5 à 10 minutes. Le prurit est intense. Certaines papules sont entourées d'une aréole érythémateuse de forme irrégulière, de 1 à 2 cm de diamètre, qui correspond à un réflexe d'axone. Parfois, une composante purpurique est surajoutée. L'urticaire siège sur les zones découvertes occasionnellement pendant les vacances, alors que le visage et le dos des mains, découverts en permanence, sont le plus souvent respectés. L'importance de l'éruption est proportionnelle à la dose : pour une exposition courte apparaît un érythème prurigineux avec ou sans papules ; lorsque l'exposition est plus longue, apparaissent des placards urticariens profus, prolongés de pseudopodes. Dans ce cas, les manifestations générales ne sont pas rares : malaise, céphalées, sensation vertigineuse, perte de connaissance, crise asthmatique, hypotension artérielle, stimulation de la sécrétion gastrique... L'éventualité d'un choc anaphylactique demeure exceptionnelle.

Certaines radiations peuvent traverser les vêtements légers et déclencher une éruption sur les zones couvertes dont le diagnostic est difficile. Une urticaire solaire affectant les paumes des mains a été décrite. À court terme, l'éruption urticarienne régresse et disparaît rapidement (30 minutes à 5 heures) lorsque le patient se met à l'ombre. La peau qui était atteinte est alors réfractaire à une nouvelle poussée pendant 12 à 24 heures. Avec la répétition des expositions au cours de l'été, s'instaure un phénomène de tolérance solaire (tachyphylaxie). À long terme, l'urticaire solaire est une affection très invalidante, qui réapparaît chaque été pendant des années lorsque les rayons UV sont en cause, ou toute l'année lorsque le visible est responsable. [49 ]

### **Prise en charge**

Le traitement est indispensable dans les formes invalidantes. Les antihistaminiques sont parfois efficaces à hautes doses. Il en est de même des antipaludéens de synthèse et des inhibiteurs des prostaglandines. Le bêtacarotène a été essayé avec des succès relatifs. L'induction d'une tolérance à la lumière par des expositions répétées progressives est de plus en plus préconisée. [49 ]

#### **• Hydroa vacciniforme**

##### *La clinique*

HV est un trouble photosensibilité rare survenant presque exclusivement chez les enfants. Il commence habituellement dans l'enfance et disparaît spontanément à l'âge adulte. L'âge moyen de survenue est de 8 ans. Les garçons sont plus souvent touchés que les filles. [48]

Il survient en général après une exposition importante. Le délai d'apparition des lésions varie de 1 à 48 heures. Des prodromes sont rarement constatés : malaise général, troubles digestifs, fébricule, prurit, sensation de cuisson. Les lésions prédominent sur les pommettes, le dos du nez, le pavillon des oreilles, le dos des mains et des avant-bras. L'atteinte muqueuse est possible : muqueuse labiale et muqueuse oculaire (photophobie, kératite, conjonctivite). D'autres localisations sont plus rares : tronc, bras, cuir chevelu. La lésion élémentaire définit l'hydroa vacciniforme. Sur une base érythémateuse légèrement infiltrée, apparaissent des vésicules parfois confluentes. Très rapidement, apparaît une ombilication centrale recouverte d'une croûte brunâtre dont la chute laisse une cicatrice déprimée varioliforme. Le nombre des lésions est très variable. L'évolution de l'hydroa vacciniforme est caractéristique. Elle se fait par poussées de 1 à 3 semaines, rythmées par les expositions solaires. L'évolution à long terme est chronique. Les lésions récidivent chaque année en fonction de l'ensoleillement. Dans quelques cas, l'éruption peut se produire tout au long de l'année. Classiquement, les poussées deviennent plus rares et moins graves après la puberté et finissent par disparaître le plus souvent entre 20 et 30 ans, au prix de cicatrices définitives parfois sévères. [49]



**Figure 66:** Hydroa vacciniforme. A , Un garçon de 7 ans, avec des vésicules et croûtes sur la région malaire, quelques jours après l'exposition solaire. B , Un garçon avec des cicatrices sur la joue gauche [48 ]

### **Bilan paraclinique**

#### ***Prise en charge***

La photoprotection est l'élément important de la gestion de la HV mais souvent inefficace.

La chloroquine (niveau de preuve IV), bêta-carotène (niveau de preuve IV), ou la PUVAthérapie (niveau de preuve, IV) ont été efficaces dans certains cas, alors que l'efficacité la thalidomide et la cyclosporine est inconnue. Dans les cas graves, les corticoïdes systémiques peuvent également être utilisés (niveau de preuve, IV). [48]

Les meilleurs résultats sont obtenus avec la photothérapie (UVB plus que PUVA chez l'enfant) [49]

## • Prurigo actinique

### *La clinique*

AP est caractérisée par la présence, des papules prurigineuses, des plaques et des nodules, ainsi que des excoriations et des cicatrices sur la surface exposée au soleil.

La maladie débute habituellement dans l'enfance, mais l'âge de survenue peut varier de 2 à 43 ans. L'âge moyen de survenue est de <10 ans dans une étude menée au Royaume-Uni, et 4 à 5 ans dans la population Amerindian native.

Cliniquement, AP provoque des lésions variées : papules, plaques et nodules. Certains patients présentent une eczématisation et une lichénification secondaire. des cicatrices cutanées linéaires, planes ou ponctuées peuvent se produire sur le visage.

Les éruptions se manifestent généralement sur le visage, le cou, les faces d'extension de l'avant-bras, les surfaces dorsales des mains, et la partie haute de la poitrine. Cependant, chez les patients décrits dans le Royaume-Uni, en plus des sites atteints le dos et les fesses, sont touchés. Souvent, les patients se plaignent de prurit tout au long de l'année avec une exacerbation des symptômes au cours du printemps ou de l'été. L'atteinte des lèvres et de la conjonctive est fréquente, y compris la chéilite, la conjonctivite et le pseudopterygium. Les deux lèvres supérieure et inférieure peuvent être affectées, même si la lèvre inférieure est la plus touchée. En outre, l'alopécie des sourcils a également été rapportée en association avec l'AP. La rémission spontanée peut se produire à l'adolescence, particulièrement chez les patients ayant débuté précocement de la maladie à l'enfance, mais la persistance d'AP est commune.

Chez les patients latino-américains vivant à haute altitude, le déplacement vers une zone plus basse altitude peut entraîner la disparition de la maladie. [48]



**Figure 67:** prurigo actinique. Notez les papules érythémateuses qui ont fusionné pour former une plaque sur la joue droite, V du cou, et les deux faces d'extension des bras et avant-bras d'une petite fille de 8 ans. [48]

### Prise en charge

Photoprotection, y compris l'utilisation de lunettes de soleil et des baumes photoprotecteurs pour les lèvres, est le pilier le plus important dans le traitement de l'AP.

Les corticostéroïdes topiques, des émoullients et des antihistaminiques oraux peuvent être utiles pour le prurit.

D'autres traitements, tels que les agents antipaludiques, bêta-carotène, la vitamine E, et pentoxyphillin sont d'une efficacité incertaine.

UV-thérapie à base, à la fois NB-UVB (niveau de preuve, III) ou la PUVAthérapie (niveau de preuve, III) peut être efficace dans l'élimination et la prévention de nouvelles lésions chez certains patients.

Actuellement, la thalidomide (niveau de preuve, III) est le traitement le plus efficace chez la majorité des patients atteints de AP. La dose de thalidomide chez les enfants est de 50 à 100 mg par jour, avec des doses entretien aussi faibles que possible 50 mg par semaine.

Certains patients sont en mesure d'arrêter le médicament sans avoir besoin d'un traitement

Les principaux effets secondaires de la thalidomide sont des effets tératogènes et les neuropathies périphériques. [48]

• **Lucite estivale benigne**

La lucite estivale bénigne a été isolée par des auteurs français au sein de la lucite polymorphe. C'est la plus fréquente des lucites.

Lucites débutant à l'âge adulte mais rencontrées chez l'enfant

L'affection débute entre 20 et 30 ans, mais peut se voir chez l'adolescent. La prédominance féminine est très nette (86 %). Il n'y a pas de prédominance d'un phototype. Les antécédents familiaux sont rares. La prise d'oestroprogestatifs initialement soulignée s'est avérée non significative avec la généralisation de son usage. La lucite estivale bénigne survient en été après une exposition intense et étendue (bain de soleil). Le délai d'apparition de l'éruption est de moins de 12 heures dans 80 % des cas. L'éruption est très prurigineuse au point de gêner le sommeil. C'est d'ailleurs un des principaux motifs de consultation des malades. La topographie est évocatrice. L'éruption prédomine souvent au décolleté, peut s'étendre aux avant-bras, aux dos des mains et des pieds, mais respecte électivement le visage. Le plus souvent, il s'agit de petites papules érythémateuses acuminées de quelques millimètres de diamètre ou de lésions papulovésiculeuses groupées mais non agglomérées. Le caractère monomorphe de l'éruption est inconstant. L'évolution est stéréotypée. L'éruption survient lors des premières expositions et s'efface en une quinzaine de jours, sans cicatrices, en dehors d'une discrète hyperchromie transitoire. Avec le bronzage, l'éruption peut récidiver si l'insolation est suffisante. Elle récidive d'ailleurs chaque année, pourvu que les conditions soient réalisées, mais ne s'aggrave pas au cours des années.

En exposant les sujets en cabine UVB-UVA simulant l'irradiation solaire, les lésions sont reproductibles. L'irradiation en UVA seuls permet parfois de reproduire les lésions.[49]

### **Prise en charge**

Les expositions progressives et l'utilisation d'un antisolaires de haut coefficient contenant des filtres UVA sont souvent efficaces. Les antipaludéens de synthèse, les caroténoïdes peuvent être prescrits tous les jours pendant les 15 jours qui précèdent les vacances, puis à demi-dose jusqu'à ce qu'un bronzage suffisant soit obtenu. La photothérapie est contre indiquée chez l'enfant.[ 49]

#### **•*Lucite hivernale benigne***

Jeanmougin a voulu individualiser une entité se présentant sous forme d'une éruption du visage faite de placards érythémato-oedémateux, pseudo-urticariens, avec oedème palpébrale important apparaissant chez des enfants soumis à une exposition lumineuse importante et brutale (soleil réfléchi sur la neige). Cette manifestation survient essentiellement chez des sujets atteints de lucite estivale bénigne, mais pas obligatoirement. Elle ne se voit pas chez les enfants fréquentant régulièrement la montagne l'hiver et sa parenté avec l'urticaire solaire mérite d'être discutée. Le traitement de la poussée fait appel aux antiseptiques et aux dermocorticoïdes, mais il doit être avant tout préventif. [ 4]9

## B . Génomatoses

### 1) Par défaut de réparation de l'ADN

- Xeroderma pigmentosum

Le xeroderma pigmentosum est rencontré dans toutes les races et dans presque tous les pays. Sa répartition est inhomogène car l'expression de cette génomatose autosomique récessive est favorisée dans les pays où les mariages consanguins sont coutumiers. La peau est normale à la naissance, les premiers signes apparaissant entre 2 et 5 ans.

Classiquement, on distingue quatre stades :

- le **stade initial** est un érythème des parties découvertes, plus ou moins oedémateux, d'apparition retardée, d'évolution prolongée, survenant pour une exposition très faible. Il peut se compliquer de bulles. L'érythème rythmé au début par les saisons devient permanent tandis que s'installe une pigmentation ;

- le **stade dyschromique** peut apparaître d'emblée. Des macules à type d'éphélides ou de lentigos alternant avec des taches achromiques se multiplient sur les zones exposées puis les zones couvertes

- le **stade atrophique et télangiectasique** est plus ou moins précoce. La peau est prématurément vieillie, fine et squameuse. La rétraction des tissus entraîne une atrésie buccale, un effilement du nez, un ectropion. Télangiectasies et angiomes stellaires complètent le tableau. La surinfection est fréquente et la cicatrisation de mauvaise qualité. Les muqueuses sont sèches et fissurées ;

- le **stade tumoral** fait toute la gravité du xeroderma pigmentosum. Les tumeurs développées n'ont pas de particularités, hormis la survenue chez l'enfant et le caractère profus. Les tumeurs sont des angiomes, des fibromes, des papillomes, des botryomycomes ou des kératoacanthomes. Les carcinomes sont de type spinocellulaire. Ils apparaissent dès l'âge de 10 ans et se multiplient sur les parties découvertes, prédominant autour et sur les muqueuses conjonctivales et labiales. Les mélanomes malins sont rares et les sarcomes exceptionnels. L'atteinte oculaire, toujours bilatérale, est fréquente (80 %). Elle se traduit

surtout par une photophobie précoce avec blépharospasme compliqué de conjonctivite et de kératite souvent ulcérée. Les surinfections sont fréquentes. La dégénérescence spinocellulaire siège surtout au niveau du limbe. Les anomalies neurologiques touchent le système nerveux périphérique comme le système nerveux central. L'élec - troencéphalogramme (EEG) est souvent perturbé, la vitesse de conduction nerveuse est ralentie. Au scanner, on retrouve souvent une atrophie cérébrale.[49]

### **Associations pathologiques**

#### **• *À d'autres maladies de réparation de l'ADN***

Le syndrome de Cockayne (SC) et la trichothiodystrophie (TTD) sont deux autres maladies héréditaires, autosomiques récessives, dans lesquelles une photosensibilité témoigne d'une anomalie de la réparation de l'ADN par excision-resynthèse

Un petit nombre de malades associent des caractéristiques cliniques et biologiques du XP (groupes B, D ou G) et du SC. Une telle association ne semble pas fortuite.. La moitié des malades TTD ont de plus une photosensibilité et sont caractérisés par une mutation génique similaire à celle du XP du groupe D, ce qui soulève plusieurs hypothèses pathogéniques.

#### **• *À des néoplasies internes***

Leur fréquence au cours du XP serait 10 à 20 fois supérieure à celle d'une population témoin. Plusieurs types de tumeurs ont été rapportés, avec une mention particulière pour certaines tumeurs cérébrales.

#### **• *Autres associations***

Le caractère fortuit ou pas de certaines associations ponctuellement rapportées se discute (lupus érythémateux, sarcoïdose ou ichtyose). [49]



**Figure 68 : XP (malades de P IV)**

### *Prise en charge*

-Elle nécessite une étroite collaboration entre médecin, malade et parents de malade et repose essentiellement sur des mesures préventives car il n'existe actuellement aucun traitement curatif capable de modifier l'évolution du XP.

-Tous les patients atteints de XP requièrent une protection solaire stricte pendant toute leur vie avec des vêtements qui ont un haut facteur de protection anti-UV, un écran solaire à large spectre, absorbant les UV des lunettes avec écrans latéraux et des chapeaux. Pour beaucoup, les styles de cheveux longs sont également utiles.

-Supplémentation en vitamine D (âge 0-1 ans, 400 UI / jour; âge > 1 an, 600 UI / jour) est recommandée pour prévenir les carences due a l'évitement.

-Des gouttes de méthylcellulose pour les yeux devraient être appliquées pour maintenir la cornée humide et des lentilles de contact doux doivent être portées pour se protéger contre les traumatismes mécaniques chez les individus dont les paupières sont gravement déformées. La greffe de cornée peut être nécessaire chez les patients avec une kératite sévère et opacité de la cornée. Les lésions cutanées précancéreuses et les affections cutanées malignes doivent être traitées de manière appropriée.

-L'isotrétinoïne orale,

-Tous les patients XP doivent être suivie par un médecin tous les 3 à 6 mois pour :

\*examen de la peau dans le cadre de dépistage des tumeurs cutanées,

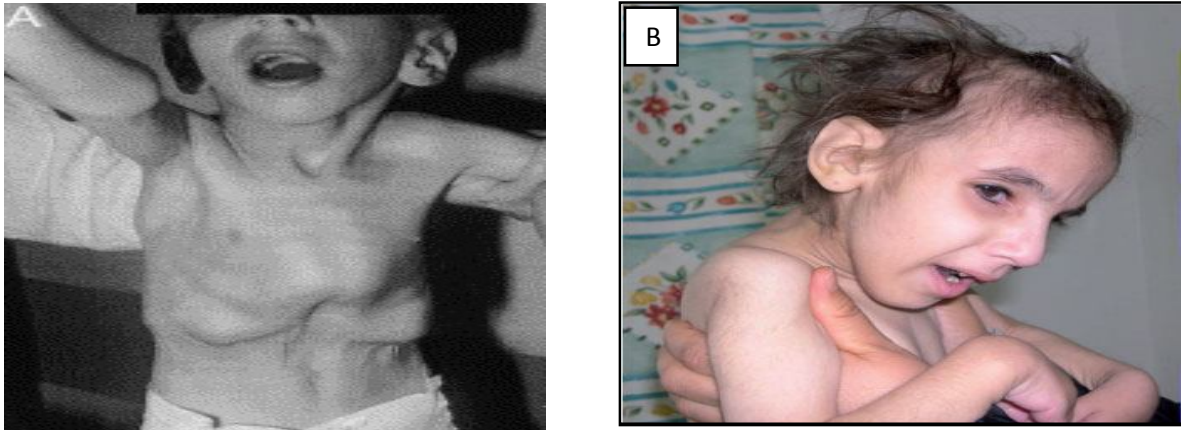
\*des examens neurologiques périodiques.

#### • Conseil génétique

Il a pour but de déconseiller les mariages consanguins et de limiter le nombre de naissances dans les familles à risque. La gravité extrême du XP et l'absence de traitement efficace justifient le recours systématique au diagnostic anténatal (par amniocentèse ou prélèvement trophoblastique) dans les familles à risque. Cette méthode ne s'applique qu'aux XP classiques. [ 46]

• *Le Syndrome De Cockayne*

CS est une affection autosomique récessive rare présentant des faciès caractéristique, une petite taille extrêmement courte, un développement sexuel immature et une dégénérescence multisystémique. Il en résulte une durée de vie considérablement réduite, mais n'est pas liée à une incidence accrue de cancer.



**Figure 69. A: garçon de 7-ans avec Cockayne syndrome et un retard de developement severe  
B Fille de 6 ans avec CS**

**Clinique**

Les patients atteints de CS sont souvent normaux à la naissance, mais la croissance post-natale du cerveau fait défaut. Ils ont un faciès caractéristique avec des yeux enfoncés dans les orbites, des oreilles proéminentes, et un aspect ratatiné du visage. Les principales manifestations cliniques de CS sont un retard de croissance postnatal, une dégénérescence neurologique, photosensibilité, la rétinopathie pigmentaire («rétinopathie de sel et de poivre»), les cataractes, début de surdité de perception avec une perte auditive en hautes fréquences, et «nanisme cachectique.". Ils sont photosensibles, mais n'ont pas les changements pigmentaires ou augmentation des fréquences de cancer de la peau observées dans XP, le spectre d'action de la photosensibilité n'est pas claire ;

, les réflexes ostéo-tendineux peut être augmenté dans les CS.

L'évolution clinique est caractérisée par le vieillissement prématuré conduisant à une mort précoce. D'autres anomalies systémiques associées ont été rapportées chez des patients de CS comprennent:

- anomalies dentaires (tel que des dents absentes ou hypoplasique et un retard d'éruption des dents);
- anomalies rénales (tel que une fonction rénale anormale et néphropathie);
- anomalies endocriniens (comme la cryptorchidie);
- anomalie cutané (comme anhidrose cutanée ; l'éruption malaires).
- anomalies et gastro-intestinaux (tels que la fonction hépatique anormale et une hépatosplénomégalie);

La durée de vie moyenne indiquée pour les patients atteints de la maladie est de 12 ans. [ 46]

### **La prise en charge**

Il n'existe pas de traitement efficace pour les patients atteints de ce trouble, et la plupart des patients meurent au cours de la troisième décennie de vie à la suite d'une maladie vasculaire artériosclérose, une détérioration neurologique profonde, ou les deux.

La thérapie physique empêche les contractures et maintient la marche, tandis que le placement tube de gastrostomie prévient la malnutrition. La spasticité peut être soulagée par des médicaments. La perte d'audition, la cataracte, d'autres complications ophtalmologiques, et les caries dentaires sont traitées comme dans la population générale.

L'utilisation des écrans solaires et des lunettes de soleil et l'évitement de l'exposition excessive au soleil sont utiles. La surveillance comprend l'évaluation annuelle de complications, y compris l'hypertension, insuffisance rénale ou hépatique, et la baisse de vision et de l'audition. [ 46]

- **Trichothiodystrophie**

### Clinique

Les caractéristiques cliniques des patients dans les différents TTD sont très variés, allant de la seule participation de cheveux à des anomalies de développement somatiques et neurologiques sévères. Les poils apparaissent généralement clairsemés, courts, et secs, ils se cassent facilement par un simple traumatisme. Le microscope optique révèle les poils avec une ligne ondulée, contour irrégulier et aplati qui se tord comme un ruban plié. Le microscope polarisé montre la alternance caractéristique des bandes sombres et claires, donnant l'aspect de (queue du tigre). [ 46]

Environ 50% des patients peuvent avoir une forme de TTD appelé XP / TTD syndrome, aussi appelé syndrome de PIBIDS *syndrome*, associe une photosensibilité (P), une ichtyose (I), des cheveux zébrés en lumière polarisée (B [*brittle hair*]), un retard mental (I [*intellectual impairment*]), une stérilité (D [*decrease fertility*]), un nanisme (S [*short stature*]). Contrairement aux patients atteints de XP, les patients atteints TTD n'ont pas la pigmentation de rousseur ni la fréquence élevée des cancers de la peau induite par la lumière. [ 77]

De nombreux patients TTD sont nés prématurément ou ont un retard de croissance intra utérine, et ils ont une fréquence élevée de cataracte congénitale et des infections multiples. Ces patients peuvent présenter des anomalies squelettiques, y compris l'ostéopénie périphérique et l'ostéosclérose centrale. Les manifestations neurologiques incluent des anomalies du développement, microcéphalie, une déficience intellectuelle, et l'ataxie. Des anomalies des ongles, telles que onychodystrophie, la diminution de la fertilité, et les signes de vieillissement prématuré peuvent être observés. À l'heure actuelle, l'évolution clinique des patients de TTD n'est pas connue ;. [ 46]



**Figure 70 :Trichothiodystrophy. A, Le microscopie optique révèle les poils avec une ligne contour irrégulier et aplati qui se tord comme un ruban plié. . B Le microscope polarisée montre la alternance caractéristique des bandes sombres et claires, donnant l'aspect de (queue du tigre )ondulée C . Trichothiodystrophy. cheveuxcourte, sèche et cassante [ 46]**

### **Prise en charge**

La prise en charge clinique de trichothiodystrophie est symptomatique aucun traitement spécifique n'est disponible[ 46]

#### **• Ultraviolet-sensitive syndrome**

#### **clinique**

Les manifestations cliniques sont la photosensibilité, la sécheresse cutané avec des anomalies de la pigmentation , des taches de rousseur au niveau des zones exposées au soleil et des télangiectasies. Le spectre d'action de la photosensibilité est inconnue. Contrairement à d'autres troubles avec photosensibilité, aucune des anomalies neurologiques ou de développement et aucune prédisposition à la néoplasie cutanée ou systémique n'a été rapporté à ce jour. [ 46]

### • *Le Syndrome De Rothmund-Thomson*

RTS, également connu sous le nom poïkilodermie congénitale, est une rare qui se caractérise par poïkilodermie, des cheveux, sourcils, cils clairsemés, une petite taille, des anomalies squelettiques, cataracte et un risque accru de cancer, en particulier ostéosarcome .

#### **Clinique**

Les patients atteints de RTS présente habituellement un érythème, un gonflement et des cloques sur le visage qui se développe dans la petite enfance, en général a l'âge de 3 à 6 mois tout en épargnant le tronc et les zones de flexion .Le spectre d'action de la photosensibilité est dans l'ultraviolet A (UVA). Peu à peu, cette éruption se transforme en plaques réticulées hyper-et hypopigmentées, des télangiectasies et des zones d'atrophie ponctuée. L'éruption s'étend habituellement aux faces d'extension des membres, au tronc, l'abdomen et les fesses. Ces changements poïkilodermatoux persiste toute la vie. Des lésions kératosiques peuvent également se produire dans environ un tiers des cas et elles surviennent le plus souvent au niveau des coudes, les genoux, les mains et les pieds. La Kératodermie palmoplantaire a également été rapportée.

Dans l'enfance, les personnes touchées ont souvent des cheveux des cils et / ou des sourcils clairsemés. Ils peuvent avoir des anomalies des ongles et des troubles gastro-intestinaux. La cataracte juvénile a également été rapportée, avec une prévalence de <10%. .De nombreuses nouveau né ont tendance à être petits pour l'âge gestationnel à la naissance, et ont une petite taille pendant tout leur vie.

La majorité des personnes (jusqu'à 75% dans certaines séries de 27 ) ont des :

- les anomalies radiographiques de l'os (dysplasies, des os absents ou mal formés, ou une formation osseuse retardée)
- des anomalies dentaires (dents rudimentaires ou hypoplasique et l'incidence accrue des caries).
- L'ostéosarcome qu'est le cancer le plus fréquemment rapportés dans les RTS, avec une prévalence d'environ 30% et l'âge médian de survenue moins de 11 ans.

- des tumeurs cutanées ont également été signalés, y compris le carcinome basocellulaire, le carcinome spinocellulaire et le mélanome. La prévalence est estimée à 5%. [46]



**Figure 71** :Rothmund–Thomson syndrome. [ 46]

- A** :Poikilodermie généralisée papules kératosiques du tronc et des extrémités  
**B** :hyperkératose plantaire  
**C** : alopecie cicatricielle  
**D** absence des pouces

### **Prise en charge [43 ][ 46]**

- la photoprotection rigoureuse est la base du traitement
- l'ablation chirurgicale de la cataracte
- les traitements standard pour le cancer.
- Examens physiques et oculaires annuels, avec des radiographies de base des os longs après l'âge de 5 ans, pour le dépistage de l'ostéosarcome

#### **• Syndrome De Bloom**

##### **clinique**

Les personnes atteintes de BS ont un retard de croissance sévère pré-et post-natale, érythème chronique induit par le soleil, le diabète de type II, et des infections fréquentes . Les patients BS sont généralement de petite taille pour l'âge gestationnel avec un manque d'intérêt pour l'alimentation. Les manifestations cutanées apparaissent généralement durant les premières années de vie. Des plaques érythémateuses et des télangiectasies se développe sur les zones exposées au soleil, Plusieurs tache café-au-lait avec hypopigmentation voisin sont fréquemment observés.mais le spectre d'action de la photosensibilité n'est pas clair. La perte des cils inférieurs et les fissures de la lèvre inférieure sont communes.

Reflux gastro-oesophagien est fréquent et probablement responsable de l'otite moyenne et de la pneumonie à répétition durant la petite enfance chez les patients de BS.

La diminution de l'immunoglobuline plasmatique est également signalée, mais la gravité de la déficience immunitaire n'est pas corrélée avec la fréquence des infections.

Les patients de BS sont prédisposés aux cancers. Cependant, contrairement à d'autres syndromes de prédisposition au cancer, ils souffrent de presque tous les principaux types de cancer. L'âge moyen du diagnostic du cancer chez les patients BS est de 24 ans, et la mort survient généralement avant 30 ans. Les lymphomes et les leucémies produire 150 à 300 fois plus fréquemment que chez les individus normaux. De nombreux types de cancer ont été décrits dans la norme BS: carcinomes du tractus gastro-intestinal, (le cancer colorectal en

particulier), des voies respiratoires, de la peau, du sein et du foie; hémopathie maligne, comme la leucémie aiguë et le lymphome; les sarcomes des tissus conjonctifs; le rétinoblastome, et les tumeurs cérébrales.

Le diabète de type II a été diagnostiquée chez 17,7% des cas enregistrés. La bronchite chronique et dilatation des bronches sont également fréquentes.

La plupart des patients atteints ont une intelligence normale. Les femmes peuvent être fertiles, mais la ménopause survient tôt, alors que les hommes sont infertiles.

Les symptômes cutanés dans BS ont tendance à s'améliorer avec l'âge. [ 46]

### **Prise en charge**

- La détection des tumeurs et des complications infectieuses sont les principaux objectifs
- Éviter l'exposition au soleil et à la protection par les vêtements et les écrans solaires peuvent aider à prévenir certains des éruptions cutanées associées à la photosensibilité.
- Les antibiotiques appropriés pour les infections et le contrôle de reflux gastro-œsophagien sont souvent utiles dans le traitement des patients atteints de ces troubles.
- Les patients doivent être suivis de près pour les signes précoces de la tumeur. [ 46]

## **2. Autres**

### **2.1. Leucodermie**

- **Albinisme oculocutané**

#### **Clinique**

Dans les formes les plus sévères, le diagnostic est souvent évident. Les cheveux et les poils sont blanc neige, les yeux bleus, la peau blanc rosé . Il n'y aucun bronzage, la peau est

donc très sensible aux ultraviolets avec un risque majeur d'héliodermie et de cancers cutanés. Il n'y a pas de lésion cutanée pigmentée, les nævus mélanocytaires sont achromiques.

-Dans les formes moins sévères, les cheveux sont blond paille ou brun clair, les yeux bleus à brun clair. La peau est capable de bronzer modérément, il peut y avoir des éphélides, des lentigines, et des nævus faiblement pigmentés. Le diagnostic peut donc passer inaperçu en l'absence de comparaison avec les parents et la fratrie. Sur le plan ophtalmologique, l'atteinte est également variable.

-Dans les formes sévères, les iris sont bleu gris, translucides donc rouges en transillumination. Il existe une photophobie majeure, un nystagmus, un strabisme, et une diminution importante de l'acuité visuelle. Le fond d'œil montre une hypoplasie de la fovea et une absence de pigment rétinien.

- Dans les formes modérées, les iris sont bleus, jaune orangé à brun clair, ils se pigmentent en bordure avec un aspect en rayons de roue en transillumination. L'altération de la fonction visuelle est moindre avec possibilité d'amélioration avec l'âge. Le fond d'œil montre une hypoplasie de la fovea et une diminution de pigment rétinien. [50]



**Figure 72 : Albinisme oculocutané de type I.[ 50]**



**Figure 73 : un enfant avec un syndrome de Griscelli-Prunieras [ 50]**

### **Prise en charge**

Sur le plan thérapeutique, il faut informer les parents que les enfants atteints d'AOC ont un développement physique et intellectuel normal. Les problèmes rencontrés sont oculaires et cutanés. Les patients doivent avoir une prise en charge ophtalmologique mais leur handicap visuel ne peut jamais être complètement corrigé et toutes les mesures applicables aux malvoyants (aménagements scolaires, équipements spéciaux, aides financières...) doivent être recherchées. En raison du risque accru de cancers cutanés, une adaptation des loisirs, une photoprotection et un suivi dermatologique sont nécessaires pour les patients ayant un AOC aboutissant à un phototype I ou II. Un diagnostic anténatal est théoriquement possible dans quelques centres spécialisés. En pratique, le diagnostic par biologie moléculaire est rendu difficile par le grand nombre de mutations en cause et le diagnostic par foetoscopie avec biopsie cutanée possible pour l'AOC1 n'est pas dénué de risques. Par ailleurs, la mise en oeuvre d'un diagnostic anténatal est discutable éthiquement car il s'agit d'une maladie tout à fait compatible avec la vie. Enfin, il existe des associations de malades, en France : Genespoir ([www.genespoir.org](http://www.genespoir.org)). [50]

- **Piebaldisme**

Le signe évocateur de cette affection est la présence d'une mèche blanche frontale, dont l'absence ne permet toutefois pas d'exclure le diagnostic. La peau sous la partie attenante et centrale du front. Une poliose des sourcils et des cils est possible. Il existe également des macules blanches irrégulières mais bien circonscrites sur la face antérieure et centrale du thorax, sur la partie médiane des extrémités sont épargnées. Dans les macules blanches, on peut voir des zones dont la couleur de la peau est normale ou hyperpigmentée. Par ailleurs, dans cette affection peuvent également se voir des zones hyperpigmentées, qui ne doivent pas être interprétées à tort comme des taches café-au-lait d'une neurofibromatose. La bordure des macules leucodermiques est souvent hyperpigmentée.. Tous les malades avec une hypopigmentation congénitale et/ou un piebaldisme nécessitent un examen ORL avec exploration audiophonique pour dépister une surdité congénitale de perception dans le cadre d'un syndrome de Waardenburg.[ 50]



**Figure 74 : piébaldisme Malade de P IV**

- **Phénylcétonurie**

La phénylcétonurie associe une hypomélanose avec cheveux blonds, yeux bleus, peau claire et une atteinte du système nerveux central avec comme conséquence principale un retard mental. Les patients présentent aussi une photosensibilité, et une odeur caractéristique dite « de souris ». Le diagnostic précoce est essentiel car un régime pauvre en phénylalanine permet de prévenir les manifestations neurologiques qui, une fois installées, sont irréversibles. Le dépistage néonatal est fait par le test de Guthrie (systématique dans les pays développés). [50]



**Figure 75 : phénylcétonurie malades de P IV**

## 2.2 Photosensibilité chimique

- SSLO

### Clinique

Les manifestations cliniques de SSLO sont extrêmement variables. Les cas gravement touchés meurent souvent in utéro ou peu après la naissance en raison de malformations majeures de développement, alors que les cas bénins ont des anomalies physiques mineures des trouble d'apprentissage et des troubles de comportement. Les personnes atteintes ont généralement un retard de croissance pré-et postnatal, une microcéphalie, un retard mental modéré à sévère, et de multiples malformations majeures et mineures. .

La plupart des patients SSLO ont un aspect distinctif du visage qui devient moins reconnaissables à un âge plus avancée. Les traits caractéristiques du visage comprennent un rétrécissement temporel, un épicanthus, blépharoptose, un pont nasal large et une racine du nez courte, narines antéversées, malposition des oreilles, et une micrognathie.

La fente palatine et la luvette bifide sont fréquemment observées.

Les Cataractes prénatales ont été décrites dans 12% à 18% des cas.

Les anomalies des membres sont également fréquentes dans SSLO. Ils comprennent, les courts pouces placés proximale, plis palmaires unique, une polydactylie post-axiale, et une syndactylie du deuxième et troisième orteil.

Des malformations cardiaques congénitales, ont été rapporté tel que :canal auriculo-ventriculaire, une hypoplasie du cœur gauche et malformations septales

Les anomalies gastro-intestinales sont souvent vus comme aganglionose colique, une sténose du pylore, problèmes gastro-intestinaux fonctionnels, y compris le reflux gastro-oesophagien, l'intolérance alimentation, et la constipation sont également observées.

Malformations génitales sont fréquentes chez les patients de sexe masculin et peut varier de divers degrés d'hypospadias à des organes génitaux ambigus.

Malformations structurelles du cerveau, y compris holoprosencéphalie et les anomalies du corps calleux peut être observée chez les sujets les plus gravement atteints.

Les problèmes cognitifs et comportementaux sont des caractéristiques distinctives dans SSLO. Bien que une intelligence près de la normale est possible, des altération modérée à grave de la fonction cognitive est typique. Les symptômes comportementaux incluent l'irritabilité, un rythme de sommeil perturbé, les comportements d'automutilation, et l'hypersensibilité aux stimulation. Des Comportements autistiques et rituelles ont été notés dans SSLO. [ 46]

### **Prise en charge**

- L'amélioration des symptômes cliniques, y compris la photosensibilité a été démontré après supplémentation en cholestérol.
- La Photoprotection, y compris l'évitement du soleil, est recommandée.
- Une intervention précoce et des thérapies physiques et travail de la parole pour les personnes handicapées devraient être encouragés. [ 46]

- ***Maladie de Hartnup***

### **Clinique**

Un érythème pellagroïde évoluant vers l'atrophie et un aspect poïkilodermique, associé à des troubles neurologiques (ataxie cérébelleuse, mouvements anormaux) et psychiques (syndromes dépressifs, arriération mentale) apparaissant vers 3 à 9 ans, résumant le tableau clinique. [49]

Le traitement consiste à éviter l'exposition au soleil et un régime riche en protéines . l'administration orale prolongée de fortes doses d'acide nicotinique ou



**Figure 76 : maladie de hartnup [ 60 ]**

## 2.3 Kindler syndrome

### Clinique

Les principales caractéristiques cliniques de KS sont les cloques induites par les traumatismes de la peau, la poïkilodermie progressive, et l'inflammation des muqueuses. La fragilité de la peau a tendance de diminuer avec l'âge. Une atrophie marquée de la peau se développe tôt dans la vie (<5 ans) ; il apparaît généralement sur les zones exposées au soleil, en particulier les surfaces dorsales des mains et des pieds, et se généralise à l'adolescence. Le spectre d'action de la photosensibilité a été montré pour être dans la lumière ultraviolette B (UVB) chez certains patients et UVA chez d'autres.

L'inflammation des muqueuses, y compris la gingivite et la parodontite, est un trait distinctif de KS.

Les sténoses de l'œsophage, du vagin, de l'anus et l'urètre ont été rapportées.

Parmi les autres symptôme extracutanés on a la constipation, la colite, pseudosyndactylie, la conjonctivite, des anomalies mandibulaires et oro-génitaux. Les personnes atteintes sont aussi prédisposées à développer un carcinome épidermoïde. *[46]*

**Prise en charge**

Gestion des KS implique la photoprotection et le suivi régulier et l'intervention précoce en cas de complications spécifiques. *[46]*

## C. Porphyrries

### • Porphyrie erythropoïétique congénitale

#### Clinique

Le trouble est caractérisé par l'apparition d'urine de couleur foncée pendant la petite enfance, qui émet une fluorescence rouge après exposition à une lampe de Wood. La photosensibilité, la splénomégalie, et l'anémie hémolytique se produisent à l'âge de 2 ou 3 ans. Les patients présentent des signes de malaise après l'exposition au soleil, mais ils ne peuvent pas communiquer verbalement. La photothérapie pendant la période néonatale pour l'hyperbilirubinémie peut conduire à des cloques généralisées.

Lorsque les dents font éruption, elles sont de couleur foncée, et en une fluorescence sous l'examen par une lampe de Wood, car les porphyrines se lient au phosphate de calcium dentaire.

La plupart des patients ont, une photosensibilité extrême induit des réactions violentes avec des lésions cutanées sous forme de vésicules et bulles récurrentes remplies d'un liquide qui émet une fluorescence rose, entraînent des complications atrophocicatricielles mutilantes au niveau des extrémités.

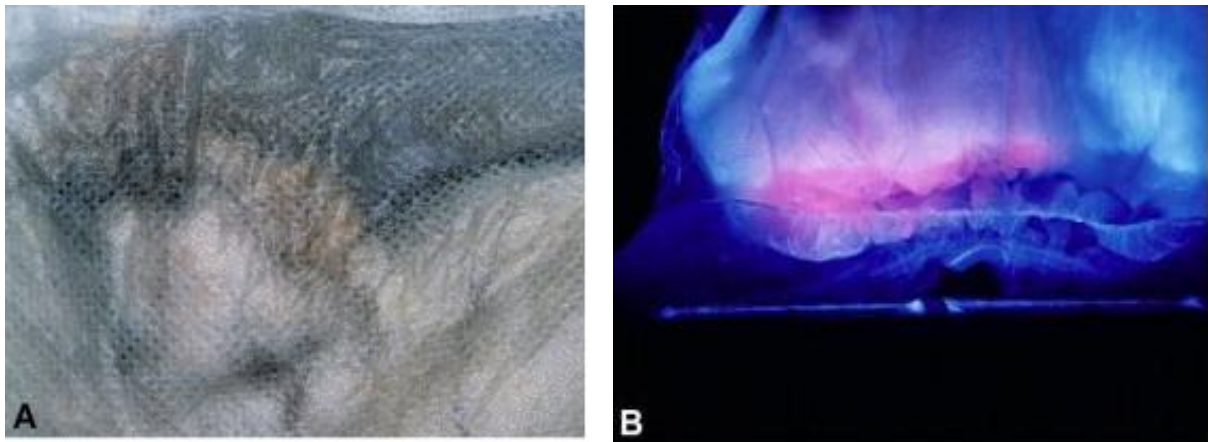
Autres caractéristiques cliniques communes chez ces patients sont : l'hypertrichose du visage et des extrémités et l'hyperpigmentation.

L'atteinte oculaire par les UV peut donner une photophobie, l'ulcération de la cornée, la kérato-conjonctivite hémorragique, et les cataractes.

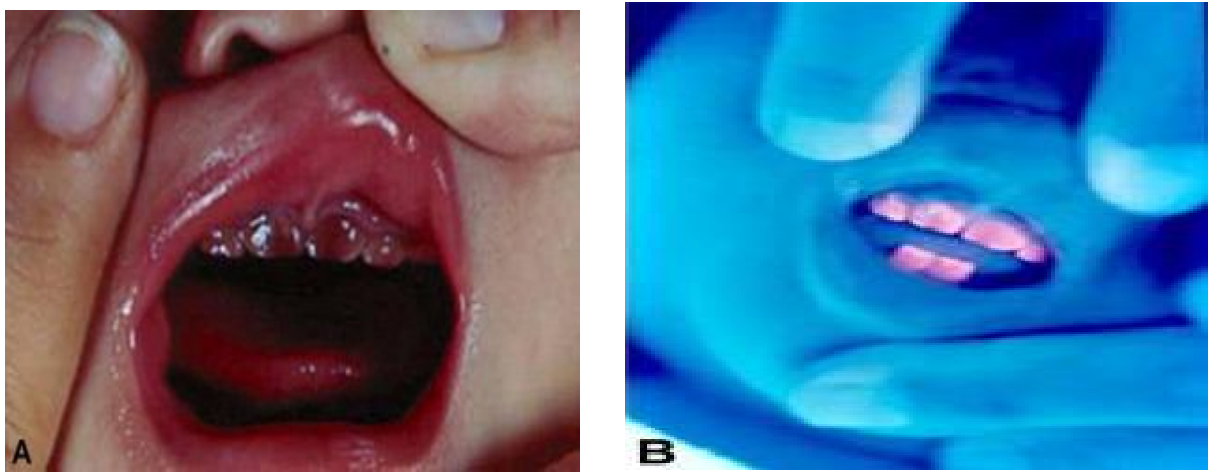
La majorité des patients souffrent d'anémie hémolytique avec hypersplénisme associé.

L'atteinte osseuse comprend l'ostéodystrophie, combinant l'ostéolyse et l'ostéoporose; une moelle osseuse hypercellulaire est présente chez la plupart des patients. Ces manifestations peuvent entraîner une fragilité et des fractures osseuses. [48].

Il existe des formes atypiques, rares, réalisant des aspects incomplets de la maladie. [49].



**Figure :77** Porphyrie érythropoïétique congénitale. A taché d'urine, sur les couches d'un bébé avec porphyrie érythropoïétique congénitale. B , l'urine rose fluorescent en cours d'examen avec une lampe de Wood. [48].



**Figure 78** :Porphyrie érythropoïétique congénitale. A , montrant les dents rose B , Les dents fluorescence rose sous examen avec une lampe de Wood, car les porphyrines se lient au phosphate de calcium dentaire (erythrodontia). (Photos gracieuseté du Dr Wisuthsarewong, Bangkok, Thaïlande.) [48].



**Figure 79** :Porphyrie érythropoïétique congénitale. A , ulcération mutilante secondaire à une éruption de vésicules récurrentes et bulles. B , Hypertrichose sur le visage ). [48].



**Figure 80** :A Porphyrie érythropoïétique congénitale de Günther : évolution ulcéromutilante au niveau du visage hypertrichose et poïkilodermie secondaire à la photosensibilité: B : acro-ostéolyse et évolution mutilante au niveau des mains [47].

### **Prise en charge**

Le traitement consiste en :

- l'évitement rigoureux du soleil, y compris l'évitement de la lumière à travers une vitre,
- porter des vêtements protecteurs et l'utilisation d'écrans solaires opaques contenant du dioxyde de titane non micronisé ou l'oxyde de zinc.
- Le bêta-carotène a été utilisé et il a montré un effet photoprotecteur.
- Hypertransfusion et la splénectomie peut être nécessaire dans les cas d'anémie hémolytique sévère. [48]

Plus récemment, des transfusions itératives entraînant une polycythémie (et donc une baisse de production des porphyrines), la cholestyramine ou le charbon activé, qui ralentissent la réabsorption intestinale des porphyrines endogènes ont été proposées. [49]

La greffe de moelle osseuse allogénique et de cellules souches (niveau de preuve, IV) peut corriger toutes les manifestations de la maladie, sauf erythrodonie. [48]

Plusieurs enfants greffés sont guéris cliniquement et leurs anomalies biologiques se sont corrigées. La thérapie génique pourra être une alternative à la greffe de moelle osseuse. Pour l'instant, cette technique a permis la correction métabolique in vitro de l'affection. Enfin, le traitement préventif doit bénéficier de la possibilité d'un diagnostic anténatal. [47]

#### **• Protoporphyrine erythroïdique**

##### **Clinique**

Les poussées sont déclenchées par le soleil, plus rarement par une lumière artificielle. Elles peuvent survenir en hiver, sous un ciel brumeux, voire après exposition derrière une vitre.

Les signes cliniques sont dominés par des épisodes de photosensibilité précoce entre 1 et 6 ans, laissant des séquelles dystrophiques variables. L'affection débute dans 75 % des cas avant l'âge de 5 ans, dès les premières minutes qui suivent l'exposition, apparaissent un

prurit intense, des sensations de brûlure ou de tension douloureuse de la peau. En une dizaine d'heures, apparaît une éruption pseudourticarienne, violacée, sur le visage et le dos des mains. Des pétéchies, des plages ecchymotiques surviennent parfois. Dans 25 % des cas, des vésicules et des bulles apparaissent 1 à 3 jours après le début. De petites ulcérations croûteuses leur succèdent. Les séquelles sont d'intensité variable. Elles peuvent être discrètes ou mieux, absentes. Dans la plupart des cas, des cicatrices cupuliformes parsèment le front, le nez, les joues, donnant un aspect en « peau d'orange ». Les téguments sont jaunâtres, scléreux ou pachydermiques. Il peut également exister un aspect d'eczéma sec de l'arête nasale, des oreilles, des doigts, des papules verruciformes des mains. Les altérations unguéales sont fréquentes : absence de lunule, coloration gris bleuté. Les muqueuses sont indemnes. [48] [49]

L'anémie Hypochrome microcytaire a été rapportés. Dysfonctionnement hépatique peut être identifié dans 10% à 20% des patients du PPE. Une augmentation d'incidence de lithiase biliaire est également présent. Dans environ 2%, une insuffisance hépatique cholestatique. avec progression rapide et irréversible [48]

L'évolution est habituellement favorable, les manifestations cutanées s'améliorent spontanément à l'âge adulte. La principale complication est une lithiase biliaire pouvant apparaître avant 20 ans et s'accompagner d'une cirrhose dont la décompensation est parfois brutale et rapidement mortelle. [49]



**Figure 81** : A Protoporphyrine érythropoïétique :Un garçon de 12 ans, avec des vésicules et un épaissement de la peau des doigts. [48]



**Figure 82** : (a) Prendre note des cicatrices, des érosions, et l'hirsutisme sur son visage et (b) des cicatrices à la formation de grains de milium sur les mains.[ 49]

### Pris en charge

Les données d'études disponibles sont insuffisantes pour prouver l'efficacité des traitements de jusqu'à présent utilisées en EPP. La gestion de la PPE se base sur :

- la photoprotection et l'utilisation des écrans solaires opaques. [48]
- Il faut supprimer à titre préventif tous les facteurs aggravants connus (surtout alcool et médicaments). [47]
- L'administration de bêta-carotène,.

D'autres approches thérapeutiques comprennent la cholestyramine (4 g / jour), ce qui permet d'éviter la réabsorption de la protoporphyrine excrétée dans la lumière intestinale, Son utilisation nécessite la supplémentation en vitamines A, D, E et K.

- L'acide chénodésoxycholique (15 mg / kg / jour), qui est un acide biliaire primaire ;il contribue à inhiber la production de protoporphyrine dans le foie.

Récemment, dans une étude pilote des implants sous-cutanés de l'alfa analogue,- mélanocyte stimulating hormone ont été utilisés avec succès ; ils induisent une réponse de bronzage, ce qui permet d'augmenter la tolérance au soleil. [48]

En cas d'atteinte hépatique débutante, il faut : diminuer l'accumulation hépatique de protoporphyrines : réduction de l'ingestion de fer, perfusions d'hématine, transfusions sanguines ainsi que la cholestyramine et l'acide chénodésoxycholique. La transplantation hépatique améliore l'atteinte hépatique, mais ne corrige pas le déficit en ferrochélatase de moelle osseuse. Des risques de brûlures des organes et de déhiscences de sutures ont été décrits après exposition prolongée à la lumière visible, en particulier après transplantation hépatique La correction du déficit en ferrochélatase par thérapie génique n'a été réalisée que sur des fibroblastes en culture. [47]

- **Porphyrie cutanée tardive**

**Clinique**

La photosensibilité s'exprime par une éruption bulleuse, parfois aiguë, survenant sur les zones insolées après exposition souvent modérée ; elle laisse des érosions superficielles parfois croûteuses, des cicatrices atrophiques ou pigmentées et des microkystes épidermiques. La fragilité cutanée entraîne de multiples excoriations sanguinolentes à la suite de traumatismes minimes et même de simples pressions. Des grains de milium succèdent à ces ulcérations. Les phénomènes chroniques évoquent une dermatose actinique chronique particulière par plusieurs points : importance de la pigmentation, hypertrichose des régions malaires, lésions sclérodermiformes du visage, du cou, du cuir chevelu et de la région préthoracique. Les urines sont classiquement rouge porto au cours des poussées, l'hypersidérémie est fréquente, les fonctions hépatiques restent habituellement normales chez l'enfant. [48]



**Figure 83** : cicatrisation dystrophique du dos de la main : cicatrices de bulle, croûtes et grains de milium. [47]

### **Prise en charge**

Comme les autres porphyries :

- l'évitement du soleil, le port de vêtements de protection et l'utilisation des écrans solaires opaques sont cruciales pour atténuer les symptômes cutanée.
- Les facteurs prédisposants doivent être éliminés.
- le traitement par d'hydroxychloroquine à faible dose
- La phlébotomie est le traitement de choix chez les adultes, mais il est difficile à réaliser chez les enfants. Par conséquent, il devrait être réservé pour les populations pédiatriques qui ne répondent pas aux agents antipaludiques. La rémission spontanée avec l'âge peut se produire.[48]

### **• PORPHYRIE HÉPATOÉRYTHROCYTAIRE**

Elle débute dans la première enfance par des urines rouges et des manifestations cutanées sévères proches de celles de la maladie de Günther. [49]

### **• Coproporphyrine héréditaire**

HC a presque toujours été décrits chez l'adulte. Les quelques cas qui ont présenté pendant l'enfance ont d'abord pris pour HV

### **Clinique**

Les crises aiguës neurologiques et abdominale chez HC sont généralement identiques à porphyrie aiguë intermittente, mais sont généralement moins sévères. Vingt à trente pour cent des patients sont photosensibles; ces patients ont des lésions cutanées ressemblant à ceux du PCT [48 ]

### Prise en charge

Le traitement consiste en :

- L'exclusion des facteurs déclenchants connus pour provoquer des attaques aiguës de neurovisceral, en particulier les médicaments, y compris les œstrogènes et la progestérone est capitale
- D'éviter l'exposition aux rayons du soleil,
- Les vêtements de protection, et l'application régulière de crèmes solaires opaques sont obligatoires.

Lors des poussées aiguës, un traitement par perfusion d'hématine peut être proposé ,associé aux antalgiques et à la perfusion de sérum glucosé. Elles diminuent la durée des poussées et la sévérité de la neuropathie. [47] [48 ]

- Porphyrie variegata

Cette maladie se déclare après la puberté et apparaît généralement dans la quatrième à cinquième années de la vie, seuls quelques cas dans l'enfance ont été décrits.

VP aiguë ressemble porphyrie aiguë intermittente en termes de caractéristiques cliniques neuroviscérales .Soixante pour cent des patients adultes développent des lésions cutanées. Les caractéristiques cutanées de VP sont similaires à ceux du PCT, mais ont tendance à être plus doux et moins facilement provoquée.

Le traitement est similaire à celui des patients atteints de HC, composé d'éviter la lumière du soleil et médicaments déclenchants. [48 ]

## **D. Photosensibilisation exogène**

Les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique sont les éléments essentiels de l'affirmation d'une photosensibilité exogène.

IL faut chercher

- circonstances d'apparition
- topographie de l'éruption
- aspect des lésions

Si toutes ces étapes ont pu être menées à terme, le praticien sera probablement capable d'identifier la substance responsable.

L'exploration photobiologique associée à l'examen histologique permet de préciser l'origine et le mécanisme de la réaction.

### **1. Circonstances d'apparition**

Les lésions cutanées apparaissent dans des circonstances bien particulières, souvent notées par le patient lui-même, le rôle déclenchant des expositions solaires étant souvent évident. La persistance des lésions en période hivernale doit soit mettre en doute le diagnostic, soit faire rechercher une dermatite actinique chronique (les variations saisonnières d'une éruption peuvent être estompées en cas d'extrême photosensibilité). L'influence du soleil est parfois sous-estimé par le patient, notamment lors d'exposition par temps brumeux ou derrière une vitre (qui laisse passer les UVA).[61]

### **2 - Topographie de l'éruption**

— Les lésions siégeant électivement sur les zones exposées au soleil, la topographie va dépendre d'abord de l'habillement du sujet.

— La topographie va également dépendre du mode d'introduction de la substance photosensibilisante.

En cas de photosensibilisation de contact, les lésions sont localisées là où a été appliquée la substance photosensibilisante. Ainsi, une photosensibilisation à une crème de jour va se manifester uniquement par des lésions du visage, une photosensibilisation à un topique anti-inflammatoire va entraîner des lésions au niveau de l'articulation traitée, lors d'une phytophotodermatose seules les zones cutanées en contact avec les plantes vont présenter des lésions vésiculo-bulleuses.

En cas de photosensibilisation systémique, la substance photosensibilisante va diffuser d'une façon uniforme dans l'ensemble du tégument, si bien que toutes les zones exposées au soleil seront simultanément atteintes, avec cependant quelques variations dans l'intensité des lésions du fait de l'incidence des rayons solaires. Une atteinte du visage, du décolleté, du dos des mains et des jambes doit orienter avant tout vers une photosensibilisation systémique. [61]

### **3- Aspect des lésions**

L'aspect sémiologique de l'éruption varie en fonction des mécanismes physiopathologiques de la photosensibilisation : réaction phototoxique ou réaction photo-allergique

#### **3-1 Aspects cliniques de réaction phototoxique**

L'aspect clinique habituel est celui d'un grave coup de soleil, avec l'érythème en apparition précoce puis les phlyctènes en général facile à reconnaître par sa limitation aux zones photo-exposées par exemple le décolleté.. Les lésions peuvent aller d'un simple érythème jusqu'à des décollements bulleux.[49]



**Figure 84** : malade de P IV :aspect de coup de soleil



**Figure 85** : malade de P IV : décollement cutané

➤ **aspect cliniques de phototoxicité par les furocoumarines**

-L'éruption induite par furocoumarines, commence généralement le jour après l'exposition au soleil sous forme de plages d'érythème d'intensité légère à sévère, avec une hyperpigmentation caractéristique. Les stries linéaires d'hyperpigmentation, en particulier sur le visage, la poitrine, les mains et le bas des jambes de l'enfant, sont caractéristiques. Cette éruption se produit pendant 1 à 2 semaines et peut persister pendant 6 à 12 mois. [55 ]



**Figure 86 . : Un garçon de 9 ans avec hyperpigmentées sur le bras droit quelques jours après l'exposition à la chaux et du soleil. [48]**

– la *dermite des prés*, décrite en 1926 par Oppenheim, survenant classiquement chez des sujets qui, après un bain de rivière, se sont assis ou allongés sur l'herbe par temps ensoleillé. Après quelques heures apparaît une éruption érythématovésiculeuse ou bulleuse reproduisant le dessin, avec une grande netteté, d'une herbe ou d'une feuille. Parfois l'aspect est moins typique, avec simplement reproduction de lésions à disposition linéaire. L'évolution se fait vers la guérison au prix d'une pigmentation résiduelle persistante. Les plantes responsables sont des Apiacées [49]



**Figure 87 : dermatite de prés [ 49]**

### **3-2- Aspects cliniques de photoallergie**

Sur le plan clinique , la photoallergie se manifeste le plus souvent par la survenue sur les zones exposées d'une éruption à type d'eczéma et plus rarement à type de lichen plan (papules violines strictement localisées sur les parties découvertes), ou d'urticaire qui peut s'étendre secondairement aux zones protégées si l'éviction du photo allergène n'a pas été réalisée.[ 49]



**Figure 88** : malade de P IV : aspect d' éruption à type d'eczéma

#### **4 - Identification de la substance photosensibilisante**

S'il s'agit d'une photosensibilisation de contact, l'identification sera plus facile car les médicaments topiques, les cosmétiques et les plantes utilisés par le patient seront répertoriés. Si cet interrogatoire n'a pas permis d'identifier la substance on doit avoir recours aux photopatch-tests.

En revanche, s'il s'agit d'une photosensibilisation systémique, l'identification de la substance sera plus difficile car il faudra répertorier la liste de tous les médicaments pris par le patient ainsi que leurs posologies et leurs dates d'introduction puis de vérifier si certains d'entre eux sont potentiellement photosensibilisants. Si la substance n'est pas identifiée, on pourra aussi

Si la substance n'est pas identifiée, on pourra aussi avoir recours aux examens photobiologiques : photopatch-tests [61] [62]

## E. Dermatoses photogravées

### ✚ La Dermatite Atopique

La dermatite atopique apparaît chez l'enfant le plus souvent entre l'âge de 3 et 6 mois sous la forme de placards eczématiformes mal limités, plus ou moins suintants, siégeant essentiellement sur le visage, les membres, la face d'extension au début, puis les plis de flexion, les fesses et les mains. Le prurit est intense, il renforce les lésions de grattage et la surinfection. Il entraîne souvent une insomnie dans les formes importantes. L'autre élément essentiel est la sécheresse de la peau, constante au cours de la dermatite atopique, plus difficile à évaluer lorsque le climat est chaud et humide. Les antécédents familiaux d'atopie (asthme, rhume des foins, dermatite atopique) sont retrouvés dans plus de 60 p. 100 des cas. Des signes mineurs peuvent coexister (pâleur faciale, intertrigo rétro-auriculaire, exacerbation des plis palmaires, prurit à la sueur, kératose folliculaire). Le diagnostic est en général facile [56]

La lucite polymorphe avec la coexistence d'AD doivent être considérés lorsque les patients ont des doses érythémateuses minimales habituelles, mais des lésions cutanées après l'exposition au rayonnement UV. [46]

### Prise en charge

Le traitement repose sur trois éléments : lutte contre l'inflammation, lutte contre l'infection des lésions, lutte contre la sécheresse de la peau



**Figure 89 : malade de P IV :dermatite atopique**

## • Maladie De Darier

### Clinique

La maladie se manifeste habituellement à l'adolescence, autour de la puberté. Le tableau clinique est souvent typique par l'aspect et le siège des lésions.

La lésion élémentaire est une petite papule jaunâtre, recouverte d'une croûte grisâtre et adhérente. C'est à la périphérie que l'on retrouve cette « papule cornée » caractéristique. La coalescence des papules forme des placards papulokératosiques, brunâtres, donnant à la peau un aspect sale, crasseux et dégageant souvent une odeur désagréable secondaire à la macération et à la prolifération microbienne. Cette atteinte cutanée est à l'origine d'un important handicap social.

Les placards sont symétriques et atteignent préférentiellement les zones séborrhéiques de la face, les tempes, les faces latérales du cou, le cuir chevelu, les flancs, la région sacrée et les grands plis. Des pseudo-verrues peuvent se voir aux dos des mains et des pieds. Une hyperkératose ponctuée avec de minuscules puits (*pits*) caractérise l'atteinte palmo-plantaire. Les ongles sont larges et striés longitudinalement, avec une alternance de bandes sombres et de bandes claires. Une hyperkératose sous-unguéale et des encoches du bord libre complètent le tableau. L'atteinte palmo-plantaire et celle des ongles sont caractéristiques et très évocatrices du diagnostic.

L'atteinte des muqueuses est notée dans 20 p. 100 des cas. Elle est faite de papules ombiliquées, confluentes, de coloration blanchâtre ou rosée. Elle peut toucher les muqueuses buccale, œsophagienne, ano-génitale ou rectale.

Les formes cliniques atypiques sont rares. Elle peuvent être particulières par :

- la distribution des lésions : atteinte linéaire, unilatérale ou localisée. La forme systématisée linéaire est appelée par Happle forme segmentaire type 1 ;
- l'aspect des lésions : formes vésiculo-bulleuses et en plaques végétantes. Encore plus rares sont les formes dyschromiques (macules leucodermiques),

hémorragiques ou frustes à type de kératose pileaire ou se limitant à quelques lésions unguéales ;

- l'association à d'autres atteintes : des troubles neurologiques (atrophie cérébrale, épilepsie, retard mental ou troubles psychiatriques) ; diverses autres atteintes (génito-urinaire, thyroïdienne, pulmonaire, cornéenne ou vasculaire) .[ 57]

### **Prise en charge**

Il n'existe actuellement pas de traitement curatif. Les différents traitements proposés ne sont que palliatifs et suspensifs. Ils visent à améliorer les lésions cutanées pour atténuer le préjudice esthétique, et à prévenir ou juguler les surinfections.

Il faut également lui donner les conseils nécessaires pour prévenir ou atténuer les poussées : éviction de la chaleur, de la transpiration et de l'exposition solaire et des surinfections (soins réguliers d'hygiène).

Il est aussi nécessaire de dispenser, au besoin, un conseil génétique pour évaluer avec le patient le risque de transmission de la maladie à sa descendance [ 57]

### **• Dermatomyosite Juvenile**

La faiblesse musculaire proximale et l'atteinte cutanées sont caractéristiques, avec parfois une atteinte multiviscérale systémique. JDM est la plus fréquente des myopathies inflammatoires idiopathiques juvéniles, avec une incidence de 2 à 4 cas par million.

La photosensibilité est un signe important de la dermatomyosite. En général, par rapport à la maladie chez les adultes, les enfants de JDM ont en plus des vasculopathie et une plus grande probabilité d'avoir la calcinose, des télangiectasies péri-unguérales et gingivales, et des ulcérations, mais ont un meilleur pronostic à long terme avec des meilleures chances de survie. [46]



**Figure 90 : malade de P IV :dermatomyosite**

• **Le lupus erythemateux et le lupus erythemateux neonatal**

**Clinique**

**-manifestations cutanés**

• **Lupus érythémateux aigu**

Érythème en vespertilio

Éruption plus diffuse morbilliforme, papuleuse ou bulleuse

- prédominante dans les zones photoexposées

- atteinte des zones interarticulaires sur le dos des mains

Lésions érosives buccales

• **Lupus érythémateux subaigu**

Forme annulaire

Forme psoriasiforme

Forme à type d'érythème polymorphe (syndrome de Rowell)

Lupus néonatal

• **Lupus érythémateux chronique**

Lupus discoïde

- localisé (céphalique)

- disséminé

- buccal lichénoïde

Lupus tumidus

Lupus à type d'engelures

Panniculite lupique

**-Manifestations non lupiques non vasculaires**

Photosensibilité

Alopécie

Lupus bulleux

Mucinose papuleuse

Anéodermie

Calcifications

Pustulose amicrobienne des plis .[58]

✓ **Lupus néonatal**

Les lésions, rarement présentes dès la naissance, apparaissent habituellement dans les premières semaines de vie. Il s'agit de plaques érythématosquameuses, arrondies et polycycliques, très proches cliniquement et histologiquement du LES , fréquemment hypopigmentées, notamment sur peau noire. Les lésions sont principalement localisées sur la tête et les zones photoexposées, tout le tégument pouvant être atteint. Elles disparaissent après une ou plusieurs poussées successives évoluant sur des semaines ou des mois, avec possibilité de télangiectasies ou de troubles pigmentaires séquellaires. D'autres manifestations ont été décrites : lupus discoïde sans hyperkératose folliculaire marquée ni atrophie ; érosions buccales ; alopécie ; éruptions érythématosquameuses, purpuriques, bulleuses ; lésions télangiectasiques ; papules angiomateuses ; panniculite .Les autres atteintes sont dominées par les troubles de la conduction cardiaque, associés à l'atteinte cutanée dans 11 % des cas seulement .L'exposition au soleil n'est pas une condition préalable à l'éruption, mais la lumière du soleil peut déclencher ou aggraver l'éruption.

Les lésions cutanées doivent être traitées avec évitement de la lumière du soleil et l'utilisation prudente des corticostéroïdes topiques.

Des anticorps anti-Ro sont généralement présents chez la mère et l'enfant, plus rarement des anticorps anti-La ou des anticorps anti-U1RNP parfois isolés. Récemment a été mise en évidence la fréquence des anticorps anticalréticuline. Seulement 1 % environ des bébés de mères avec anticorps antiRo ont un lupus néonatal ; ce pourcentage s'élève à 15 % lorsqu'un premier enfant a déjà été atteint. [46] / 58/



**Figure 91: lupus Neonatal erythemateux / 46/**

### La pellagre

#### La clinique

L'acronyme DDD (dermatose, diarrhées, démence) permet de désigner les trois grands groupes de symptômes provoqués par la carence en vitamine PP. Les signes cutanés comportent des plaques érythémateuses et douloureuses des zones corporelles exposées au soleil ou des zones de friction. Ces lésions ressemblent à un érythème solaire.

Elles peuvent être bulleuses. Elles touchent de manière symétrique, le dos des mains, les avant-bras, le cou et le visage. Sur le visage, les plaques se disposent en « ailes de papillon ». L'atteinte de la partie centrale du cou et du thorax, forme le « collier de Casal ». À la longue, une hyperpigmentation et une hyperkératose apparaissent. Une chéilite, une glossite, une perlèche, des érosions orales et périanales complètent souvent le tableau. Les signes extracutanés comportent une faiblesse généralisée, une anorexie, des diarrhées, une aménorrhée et une grande variété de symptômes neuropsychiatriques tels qu'une apathie, un état dépressif, une psychose, un coma, une neuropathie périphérique [ 59]

### **Prise en charge**

Traitement de la pellagre se compose d'une alimentation riche en protéine et en acide nicotinique ou nicotinamide à des doses de 100 à 400 mg par jour complété par des complexes de vitamine B .Le repos au lit et l'évitement du soleil sont recommandés chez les patients souffrant de la forme grave et active. Si une bonne alimentation peut être maintenue, la guérison complète est la règle. La maladie tend à être progressive et, s'il n'est pas traité, peut causée la mort dans un délai de plusieurs années. [ 59]



## *IX. Traitement*



## A. Photoprotection

### 1. Définition

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.[49]

### 2. Photoprotection naturelle

#### 2.1 - Barrière cutanée et pilosité

La kératine a d'importantes capacités de réflexion, de diffraction et d'absorption photoniques. L'irradiation lumineuse après une phase d'inhibition entraîne une épidermopoïèse et, par voie de conséquence, une hyperkératose augmentant l'efficacité photoprotectrice.

#### 2.2 - Action photoprotectrice des mélanines

L'action photoprotectrice des mélanines est suggérée par la faible incidence des cancers cutanés et la rareté de l'érythème solaire chez les sujets à peau foncée, et inversement leur grande fréquence et les effets marqués du vieillissement cutané induit par les UV observés chez les sujets roux à peau clair. Les mélanines agissent de deux façons :

- de manière directe comme un filtre solaire inerte en diffractant et/ou réfléchissant le rayonnement UV. Lors d'une irradiation, les mélanosomes vont se regrouper (phénomène de *capping*) au-dessus du noyau des kératinocytes et des mélanocytes, protégeant ainsi l'ADN de la cellule .
- de façon indirecte en neutralisant les radicaux libres et autres espèces chimiques réactives induites par les UV, molécules susceptibles d'induire des altérations cellulaires. Il a cependant été montré expérimentalement que les mélanines ne sont pas des filtres solaires très efficaces. Leur coefficient de protection est en effet estimé entre 1,5 et 2 *sun protective factor* (SPF) ce qui équivaut à un blocage de 40 à 50 % seulement du rayonnement UV . [13]

### **2.3 - Pigments caroténoïdes**

Ils absorbent entre 470 et 700 nm et sont donc inefficaces pour arrêter les ultraviolets. Ils ont essentiellement une activité antiradicalaire.

### **2.4 - La défense anti-oxydantes**

Les cellules sont équipées d'une défense anti oxydante complexe pour s'opposer à tout stress oxydatif. Cette défense endogène est constituée:

- d'enzymes (superoxyde dismutase, catalase, la glutathion peroxydase GPX)
- de molécules non enzymatiques (les composés thiol et particulièrement le glutathion piègeur d'ERO et cofacteur de GPX)
- Certaines vitamines : vit E qui interrompt la propagation radicalaire dans les membranes en agissant comme donneur d'hydrogènes, vit C qui assure la régénération de la vit E, les caroténoïdes qui inhibent les réactions radicalaires et désactivent l'oxygène singulet.
- Des oligoéléments : le sélénium indispensable à la synthèse et à l'activité de GPX, le zinc qui régule le potentiel redox cellulaire.

Leur rôle est de maintenir le potentiel redox lors d'un stress oxydatif. Cependant, la capacité de ces systèmes n'est pas illimitée et est dépassée par une surproduction d'ERO telle que celle déclenchée par une exposition excessive aux UV et ce d'autant que les UV altèrent les capacités fonctionnelles de la défense antioxydante endogène

### **2.5 - Systèmes de réparation de L'ADN**

Ce sont les mécanismes de dernier recours intervenant quand les photons ont échappé aux moyens précédents de protection et entraînent des dégâts au matériel génétique.

L'efficacité de la photoprotection naturelle d'un individu dépend essentiellement de sa pigmentation constitutionnelle et de sa capacité à augmenter celle-ci après exposition solaire.

Le phototype qualifie la photosensibilité individuelle. De nombreux paramètres ont été proposés pour le définir, à l'origine de nombreuses classifications.[61]

Phototype	Carnation	Érythème actinique	Pigmentation	Protection mélanique
I	Blanche	Toujours	Nulle	Mélanocompromis
II	Claire	Toujours	Faible	Mélanocompromis
III	Claire	Souvent	Modérée	Mélanocompétent
IV	Mate	Fréquent	Forte	Mélanocompétent
V	Foncée	Rare	Très forte	Mélanocompétent, mélanoprotégé
VI	Noire	Très rare	Noire	Mélanoprotégé

**Tableau x:** Classification modifiée des phototypes, d'après Fitzpatrick et Cesarini [61]

### 3. Photoprotection artificielle (externe)

Elle peut être réalisée par les vêtements et/ou les topiques photoprotecteurs.[ 49]

#### 3.1.La photoprotection physique .:

##### *a) Photoprotection vestimentaire :*

Les vêtements restent le meilleur moyen de photoprotection [63], la société américaine de photobiologie a publié 2 articles soulignant l'importance de la photoprotection vestimentaire, l'académie américaine de dermatologie recommande l'utilisation de photoprotection vestimentaire et des lunettes lors d'une exposition solaire prolongée. [64] .Mais les vêtements transmettent cependant de 0,1 % à 24 % des rayons UV incidents. La protection dépend de la nature des fibres textiles, de la technique de tissage et de la couleur du vêtement.

L'efficacité photoprotectrice des filtres est quantifiée à l'aide du sigle FPU (facteur de protection anti-UV ou ultraviolet protection factor) dont l'évaluation est habituellement réalisée par des méthodes in vitro ou des tests in vivo [65].

Le test in vitro repose sur la spectrophotométrie de transmission et permet après plusieurs mesures d'obtenir une valeur de FPU pour un tissu d'une couleur donnée. Il peut être complété par des mesures de transmission du tissu en étirement et/ou en état d'humidification.

La méthode in vivo est identique à celle utilisée pour quantifier le FPS des PPS selon la norme européenne (COLIPA) : simulateur solaire standardisé émettant de 290 à 400 nm, irradiations croissantes d'UVB sur la peau du dos, non protégée et protégée, permettant de déterminer les DEM.

La valeur du FPU est le rapport de la DEM de la peau protégée par le tissu sur la DEM de la peau non protégée. Le coût et les difficultés pratiques (utilisation de volontaires) sont les facteurs limitant de cette méthode.

Les FPU obtenus in vivo sont en général un peu plus bas que ceux déterminés par spectrophotométrie. Ils sont très variables (2 à 3 pour les collants féminins, supérieurs à 100 pour les jeans en coton) et la plupart d'entre eux vont de 20 à 40.

Ces facteurs de protection dépendent de :

- La nature des fibres : les FPU de la viscose, du lin et du coton sont habituellement plus bas que ceux du nylon, de la laine et de la soie ;
- La maille : le FPU augmente plus le tissage est serré ;
- La couleur : le FPU augmente plus la couleur est sombre ;
- L'humidité : le FPU diminue quand les tissus (notamment le coton) sont humides ;
- La porosité : le FPU peut varier de 30 à 40 % en différents endroits pour des tissus ayant un mauvais contrôle de qualité ;
- L'étirement : les variations sont faibles la plupart des tissus étant difficiles à étirer ;
- Le lavage : pour les tee-shirts en coton, le FPU augmente après le premier lavage (de 15 à 35) car l'espace entre les mailles rétrécit ; L'exposition aux UV et/ou à l'eau chlorée peut diminuer le FPU.

Il existe des catégories de photoprotection vestimentaire, le maximum de photoprotection étant notifié par un marquage FPU 50. La grande majorité des vêtements d'été ont un FPU supérieur à 10. Comme ce FPU n'est précisé sur les étiquettes des vêtements vendus dans le commerce, au moins dans notre contexte, la photoprotection assurée par les vêtements reste difficile à préciser.

La panoplie vestimentaire minimale à recommander comporte le port régulier d'un tee-shirt ou d'un polo de couleur foncée dont le FPU est supérieur ou égal à 40 et dont le tissage est serré [66].

Chez certains individus, le port constant de vêtements photoprotecteurs peut justifier un apport supplémentaire de vitamine D [49].

La photoprotection vestimentaire contre les dermatoses photosensibles faites appel aux textiles sombres ayant un tissage très serré. En effet, les UVA et la lumière visible peuvent

traverser les vêtements fins et les malades sensibles à ces longueurs d'ondes sont dès lors susceptibles d'avoir des lésions cutanées en zone couverte.

La photoprotection vestimentaire ne garantit pas la protection contre les cancers cutanés car certains vêtements d'été laissent passer des quantités non négligeables d'UVB [68]. Un t-shirt d'été standard ne protège en rien de l'induction tumorale chez la souris alors que de nouveaux textiles qui ont un pouvoir UVprotecteur élevé (FPF > 30) protègent complètement les souris dans les mêmes conditions d'irradiation [67].

Si les textiles peuvent protéger contre le coup de soleil, leur capacité de protection contre les réactions de photosensibilisation induites par les UVA et le visible a été peu étudiée et semble plus aléatoire. La valeur du FPU ne permet pas de prédire le degré de protection contre la lumière visible

De nombreux progrès sont attendus dans les années à venir avec le développement des textiles fonctionnels à visée cosmétique ou médicale (cosmétotextiles, texticaments). La photoprotection naturelle des textiles peut être améliorée par l'incorporation de colorants, de sels métalliques ou de filtres à large spectre UV dans les fibres ou les poudres de lavage ou liquides de rinçage [67].

- Moyens de protection apparentés aux vêtements

Il s'agit d'une part d'accessoires faisant partie intégrante de l'habillement (chapeau, gants, foulard, lunettes opaques), et d'autre part d'une série d'accessoires extravestimentaires (ombrelle, parasol) dont l'utilisation doit être préconisée le plus largement possible [49][69]

Il faut conseiller le port d'un chapeau à larges bords (> 7,5 cm) (protection du visage, du cou et de la nuque), « taraza » dans notre contexte.

Il comporte également l'utilisation de lunettes de soleil anti-UV [70]. Le choix de celles-ci doit tenir compte de la teinte du verre qui est classée selon le degré de transmission de la lumière visible (5 classes de 0 à 4 dans la norme européenne). Il faut savoir qu'il est plus dangereux de porter des lunettes de soleil inefficaces que de ne pas en porter (dilatation de la pupille à l'ombre de verres teintés) et que seul le matériau des « verres » (il s'agit le plus

souvent de polycarbonates) arrête les UV, la teinte ne protégeant que de l'éblouissement [71]. Les montures des lunettes doivent être enveloppantes et les verres de taille suffisante pour protéger par tous les côtés.

***b) Les produits de protection solaire :***

***✓ Écrans et filtres solaires***

Il s'agit de topiques qui agissent en empêchant les radiations solaires d'atteindre leur cible cutanée par absorption ou dispersion du rayonnement. Elles ne font que multiplier le temps de photoprotection naturelle par un facteur appelé coefficient de protection.

**• 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 (UVBUVA), 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. [ 49]

**• 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 (benzimidazoles, benzydilène camphre, cinnamates, PABA) et des filtres dits « à spectre rge » efficaces au moins partiellement contre les UVB et les UVA (benzophénone, dibenzoylméthane, mexoryl SX et XL, octocrylène). 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. [ 49]

### ***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.[ 49]

### ***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 : faibles avec les crèmes sur le dos et les jambes, fortes avec les gels sur le visage. En

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 . [ 49]

Le terme écran total est injustifié car les produits n'arrêtent jamais la totalité de la lumière.

### ***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 mais aussi le dibenzoylméthane, le méthylbenzylidèncamphre, les cinnamates. 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'oeufs et huiles de poissons, permet de maintenir des taux normaux de vitamine D. [ 49]

#### **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. [ 49]

#### **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. [ 49]

#### **6. Efficacité des photoprotecteurs :**

- La protection contre l'érythème actinique

Réelle quantifiable et bien documentée, cependant la protection réelle est très inférieure à la protection calculée. La protection varie en fonction de la quantité du produit appliquée, or

la quantité de 2mg/cm<sup>2</sup> utilisée pour le calcul du FPS n'est jamais celle qu'utilise le consommateur qui applique spontanément 0.5 voir 0.25mg/cm<sup>2</sup> , d'où la chute drastique de la photoprotection. De plus, des coups de soleil peuvent survenir par mésusage des produits solaires : mauvais choix de l'indice de protection en fonction du phototype, fréquence d'application insuffisante, étalement irrégulier, et l'oubli sur certaines surfaces. Quoiqu'il en soit, la protection contre l'érythème actinique n'est pas une mesure pertinente pour garantir une protection efficace contre les effets cellulaires à long terme des UV.

**• Protection contre immunosuppression (PIS)**

Les résultats des travaux concernant PIS et photoprotection diffèrent selon les modèles expérimentaux et le type de réaction immunitaire utilisé rendant les conclusions difficiles. Dans la plupart des cas, l'application de filtres solaires permet de prévenir, aussi bien chez la souris que chez l'homme, la diminution du nombre des cellules de Langherans épidermiques. Il semble également que les filtres permettent de protéger les CL contre les altérations fonctionnelles induites par les UV. Les indices de protection ne sont pas corrélés aux capacités de préserver l'immunité cutanée. Les études sur la prévention de diminution des capacités de présentation antigénique induite par les UV montrent cependant que les filtres ayant un bon coefficient de protection contre les UVA permettent de la meilleure protection, ainsi, chez l'homme il a été montré que l'utilisation de TP protégeant à la fois contre les UVB et les UVA permettait de prévenir la diminution des réactions d'hypersensibilité retardée à des antigènes variés induite par la lumière solaire .

Une haute protection contre UVA pourrait offrir une meilleure protection contre la PIS chez l'homme mais il reste impossible actuellement d'établir de manière satisfaisante la protection contre la PIS dans sa globalité et en particulier de définir un facteur de protection contre l'immunosuppression.

**• La prévention de l'héliodermie :**

Pourrait être espéré à condition que le PPS soit à très large spectre avec une application régulière. Une étude contrôlée chez l'homme a montré que l'application quotidienne pendant des années d'un PPS, permet de réduire la survenue des lésions histologique d'élastose, mais

pas les autres paramètres de l'héliodermie .De nouvelles études sont nécessaires pour démontrer l'efficacité des PPS dans la prévention du vieillissement cutané photo-induit.

• **La protection contre les cancers cutanés :**

Une quinzaine d'enquêtes épidémiologiques ont eu en effet pour objectif d'analyser la relation entre usage de PPS et survenue de cancers cutanés.

Souvent correctement conduite avec en particulier pondération du risque par prise en compte des autres facteurs de risque connus, elles allaient toutes dans le même sens : elles montraient un risque relatif face aux cancers cutanés plus élevé chez les utilisateurs habituels de PPS que chez les sujets qui n'en utilisaient pas.

Au bénéfice de l'action préventive des PPS dans la cancérogenèse, on pouvait cependant citer deux études montrant qu'ils prévenaient la survenue de lésions de kératoses actiniques, lésions précancéreuses par excellence.

Les produits utilisés dans ces études épidémiologiques, dont la composition était au demeurant rarement précisée de façon claire, n'offraient pas de protection UVA.

L'explication la plus pertinente de ces résultats est une négligence du rôle des UVA dans la photocarcinogénèse, l'hypothèse d'un effet proprement cancérigène des PPS ayant été rapidement abandonnée. En plus, la surprotection contre l'érythème par les PPS, par la suppression du signal d'alarme, semble influencer le comportement face aux expositions solaires.

Sur cela, s'ajoute l'éventualité du mauvais usage de la quantité réellement appliquée par les utilisateurs ce qui leur offre en fait une protection tout autre que celle revendiquée par le produit.

Les nouveaux PPS prennent en compte la protection UVA, et les études ont été rapidement conduites pour lever cette mauvaise impression d'inefficacité des PPS dans la stratégie de prévention des cancers cutanés.

Vu le délai de constitution des cancers, elles ont d'abord concerné l'analyse de la protection contre les deux facteurs admis de cancérogenèse cutanée, les dommages de l'ADN,

et la photoimmunosuppression, ainsi contre la carcinogenèse expérimentale chez les souris. Les résultats ont montré une réduction de la formation des dimères de thymine, avec une efficacité trois fois et demie supérieur à celle retenue contre l'érythème .

Ainsi l'utilisation de photoprotecteurs à large spectre prévient la survenue de kératose actinique ,de carcinomes epidermoïdes, mais pas celle des carcinomes basocellulaires témoignant de la complexité des mécanismes de la carcinogenèse.

En ce qui concerne le mélanome, une ré-analyse par deux méta-analyses des études épidémiologiques, qui laissent aussi le doute sur une éventuelle majoration du risque, arrive à la conclusion que l'usage des PPS n'est pas lié à une augmentation du risque, mais qu'à l'inverse rien ne prouve que cet usage protège contre le mélanome.[61]

#### **4- Photoprotection artificielle ( interne)**

##### **4.1 .Les moyens et mécanismes**

###### ***4.1.1 - Apport d'antioxydants***

La protection antiradicalaire peut se concevoir de façon passive par apport à la peau de molécules à activité antioxydante.

Les études in vitro sur cultures cellulaire ont suscité beaucoup d'espoir en montrant une protection contre la cytotoxicité, la lipidoperoxydation, les dommages ADN par l'ascorbate, l'alpha-toco, des antioxydants extraits des plantes ; ces résultats encourageants ont conduit à des essais animaux puis chez l'homme.

L'Alpha-tocophérol, l'acide ascorbique et le bêta carotène ont été les molécules les plus étudiées. [61]

###### **➤ Alpha-tocophérol et acide ascorbique**

Chez la souris ou le porc miniature l'application topique d'alpha-tocophérol permet une réduction de la réaction inflammatoire, une inhibition de la photoimmunosuppression ainsi qu'une prévention de lésions d'héliodermie induite par les UVB ; des résultats voisins sont trouvés avec l'acide ascorbique . L'effet de ces applications topiques sur la prévention de la

tumorigenèse est moins probant . L'efficacité des apports oraux est par contre peu convaincante tant sur l'héliodermie , la photoimmunosuppression après fortes doses d'UVB et sur l'incidence de carcinomes spinocellulaires .

Chez l'homme, plusieurs études ont trouvé que l'alpha-tocophérol ou l'acide ascorbique utilisés seuls n'étaient pas efficaces ou avait une efficacité plus que modeste dans la prévention de l'érythème, de l'œdème, de la formation de sunburn cells . L'association des deux molécules offrent une meilleure protection contre le coup de soleil mais celle-ci reste mineure . [61]

#### ➤ **Béta-carotène**

Son intérêt est suscité par son faible coût et sa faible toxicité à haute dose.Plusieurs études ont suggéré que le traitement systémique par béta-carotène protégeait contre la carcinogenèse UV induite chez la souris , l'érythème et la photoimmunosuppression de contact chez l'homme .

D'autres études humaines sont largement contradictoires et décevantes ; pour Wolf C. et al. le beta-carotène ne protège pas de l'érythème et des dommages à l'ADN ; pour Garmyn M. et al mettent en évidence aucun effet sur la dose érythémateux minimale et le nombre de sunburn cells Une large étude sur 1805 patients, contrôlée contre placebo, concernant l'effet d'un régime avec beta-carotène (50 mg/j pendant 5 mois) sur l'apparition d'un deuxième cancer chez des patients qui en avaient développé un ne montre aucune incidence sur l'apparition de nouveaux carcinomes ; de même Hennekens ne retrouve aucun effet d'une supplémentation de 12 ans en beta-carotène sur l'incidence du mélanome. [61].

Il est à noter que le beta-carotène comme les autres antioxydants peut avoir un effet paradoxal. Ainsi, dans deux études , l'incidence des cancers du poumon était plus grande dans la population de fumeurs ayant été supplémentée en beta-carotène .

Dans la cohorte australienne ; il n'existe pas d'efficacité dans la prévention des carcinomes cutanés et des kératoses actiniques de la prise de beta-carotène pendant 5 ans versus le groupe traité par placebo. Plus troublant, Black et al montrent que le type

de régime associé à la prise de caroténoïdes a des conséquences importantes car dans certaine condition la cancérogenèse serait même accrue sous supplémentation en caroténoïdes . [61]

L'association bêta-carotène (10 mg)- canthaxanthine (15 mg) par gélules de Phénorot Roche à la posologie de 1 gélule/10 kg de poids, en traitement d'attaque à débiter 15 jours avant l'exposition solaire déclenchante, puis passage à demi-dose au début des expositions solaires. Ils ont une action antiradicalaire. Ils s'accumulent dans la peau et sont à l'origine d'une coloration jaune orangé particulièrement visible dans les régions palmoplantaires. Ils peuvent également se déposer au niveau de la rétine avec possibilité de survenue d'une maculopathie en « paillettes d'or » en cas de traitement prolongé, asymptomatique et réversible en plusieurs mois à l'arrêt.

Une surveillance ophtalmologique est à réaliser en cas de traitement prolongé, et il convient de ne pas dépasser la dose cumulée de 15 g de canthaxanthine (1 000 gélules de Phénorot Roche). [62]

Les caroténoïdes, dans une étude ouverte, permettent d'obtenir 37 % d'absence d'éruption et 29 % d'amélioration dans la LEB ; Ils sont modérément efficaces dans la lucite polymorphe mais supérieurs au placebo ; Les caroténoïdes (bêta-carotène) sont très actifs dans la protoporphyrie érythropoïétique mais ils sont utilisés à forte dose ( 15 à 90 mg/j pour un enfant). La caroténémie doit se maintenir au-dessus de 400 µg/dL, entre 600 et 800 µg/dL. Ils sont inefficaces dans les autres photosensibilités [62]

De fait la place du bêta-carotène reste aujourd'hui le traitement de la protoporphyrie érythropoïétique. Il n'existe plus de spécialité commercialisée, et les gélules de 30mg doivent être préparées par le pharmacien ; la posologie est 10 à 90 mg/j avant 8 ans ,120 à 150 mg/j de 8 à 12 ans, 150 à 180 mg/j de 12 à 16 ans, 180 à 240 mg/j > 16 ans. [61]

#### ➤ Associations d'antioxydants

Les antioxydants en monothérapie n'ont donc pas à ce jour confirmé chez l'homme les espoirs très forts suscités par les résultats des études in vitro. On peut l'expliquer par des problèmes de biodisponibilité, la non-prise en compte en mono thérapie des cycles de régénération des antioxydants, une spécificité des dommages unitaires nécessitant une

protection adaptée individuellement à chacun d'eux, voir le potentiel prooxydant de tous les antioxydants . [61].

Des associations ont alors été proposées.

Ainsi, l'association à la vitamine E de vitamine C ou de bêta-carotène ou bien une association sélénium et de vitamine réduisent l'érythème solaire mais dans des proportions qui n'ont aucun intérêt pratique pour la photoprotection individuelle. Une étude randomisée, contre placebo a analysé l'effet photoprotecteur d'une association de bêta-carotène, de lycopène, de vitamines C et E, de sélénium et de proanthocyanines en prise orale et ne retrouve pas de modification de la DEM dans le groupe traité. Cet apport oral supplémentaire d'association d'antioxydants n'a pas démontré de fait chez le sujet sain de réel intérêt contre les effets aigus ; pire, la prise au long cours pourrait être dangereuse. L'étude SUVIMAX a en effet montré que, chez la femme, l'apport supplémentaire d'un cocktail de bêta-carotène, vitamine C et E, gluconate de zinc et sélénium pendant 8 ans augmentait le risque de cancers cutanés, particulièrement de mélanome. L'étude d'Asgari et al. ne peut en rien contester les résultats de SUVIMAX car cette étude n'est pas prospective puisqu'il s'agit d'un recueil par questionnaire de la prise d'antioxydants pendant les 10 années précédentes. Il est surprenant d'y lire que l'incidence des mélanomes dans la population SUVIMAX est très élevée alors même que dans le groupe placebo l'incidence du mélanome est exactement celle qui était admise au moment de l'étude dans la population féminine française ; à l'inverse, l'incidence du mélanome (nombre de cas/100000/an) dans l'étude d'Asgari et al. est de 120 alors qu'elle est habituellement estimée dans la population américaine à 28,1. Cette augmentation du risque de cancers cutanés chez les femmes dans le groupe supplémenté disparaît 5 ans après l'arrêt de l'apport, ce qui renforce encore le lien entre prise d'antioxydants et survenue de cancers cutanés .[61].

Enfin, une méta-analyse a montré que les antioxydants au long cours pourraient augmenter la mortalité globale ; une autre métaanalyse que la prise régulière de haute dose de vitamine E ( plus de 400UI par jour) augmentait la mortalité globale et devait être évitée[179], enfin une dernière étude que, chez la femme âgée, l'usage de polyvitamines ,

de vitamine B(6) ,acide folique , de fer , de zinc, et de cuivre était associée à un risque augmentée de mortalité globale par rapport aux non-consommatrices ; la prise de calcium a par contre un effet positif .[61]

#### **4.1.2 - Photoprotection diététique**

Elle rejoint la photoprotection antiradicalaire, mais concerne directement la prise alimentaire.

##### **➤ Graisses**

Les patients atteints de carcinomes cutanés qui réduisent de moitié leur prise de graisse alimentaire, sans réduire leur apport calorique, ont une incidence réduite de kératoses solaires et de carcinomes; par contre un régime pauvre en graisse n'a pas d'effet sur la survenue des CBC .De même, une étude cas-témoin a montré une réduction significative du risque de mélanome chez les sujets qui consomment plus de 15 grammes de poisson par jour.

A la suite de travaux montrant qu'un régime enrichi en acides gras polyinsaturés oméga 3 pouvait majorer la DEM et avoir un effet préventif sur la lucite polymorphe, Pilkington SM, et al montrent dans une revue de la littérature récente, l'intérêt potentiel des oméga3 en photoprotection [61].

##### **➤ Polypodium leucotomos**

La prise orale cette fougère, utilisée en médecine naturelle en Amérique Centrale pour ses vertus antioxydante et anti-inflammatoire , a montré une augmentation de la DEM d'un facteur de 2 à 3 , et une efficacité dans la prévention de la lucite polymorphe [61]

##### **➤ Végétaux riches en polyphénols (flavonoïdes)**

Les extraits de thé vert et de caféine ont fait l'objet de très nombreux étude chez l'animal, au demeurant souvent par les mêmes équipes tant par usage topique que prise orale dans la prévention de la carcinogénèse. Des études humaines ont aussi analysés la prévention par les régimes riches en ces aliments de dommages participant à la carcinogénèse comme les dommages à l'ADN ou la PIS [61].

Plusieurs études épidémiologiques ont été consacrées aux relations entre cancer et régimes riches en flavonoïdes, essentiellement du thé. Ainsi une vaste enquête japonaise a montré une corrélation négative entre la consommation de plus de 10 tasses de thé par jour et la survenue de cancer, surtout chez la femme ; une autre qu'une consommation régulière de thé noir chaud (mais pas froid) prévenait du carcinome épidermoïde ; une plus récente qu'une consommation régulière et prolongé d'au mois deux tasses par jour de thé prévient des carcinomes épidermoïdes mais peu des carcinomes basocellulaires .

A l'inverse Janjua et al n'ont pas montré d'effet positif d'une supplémentation pendant deux ans en polyphénols de thé vert par rapport au placebo dans l'héliodermie.

Après prise de lycopène de tomates ou de cacao , il est mis en évidence une augmentation statistiquement significative de la DEM... mais sans intérêt pratique car la protection offerte atteint péniblement celle d'un PPS de SPF 3 ! Il est à noter que ces deux travaux relèvent de la même équipe. [61].

A toutes fins utiles, les aliments en flavonoïdes les plus riches sont artichaut, persil, choux de Bruxelles, fraises, raisins, litchis.

Enfin citons, toujours dans ce cadre de l'effet éventuel des régimes sur la cancérogénèse cutanée, une étude cas-contrôle analysant la relation entre mélanome et facteurs alimentaires et qui retrouve un risque réduit par une alimentation riche en vitamine D , en caroténoïdes et pauvre en alcool[61].

#### ***4.1.3 - Rétinoïdes oraux***

Les rétinoïdes oraux peuvent avoir un intérêt dans les populations à haut risque de cancers cutanés (xeroderma pigmentosum, naevomatose basocellulaire, transplantés d'organe ou de moelle osseuse). [61].

Les rétinoïdes semblent prévenir ou retarder les dégénérescences, mais leur usage prolongé à doses suffisantes (environ 1 mg/kg) est limité par les effets secondaires. [49].

L'effet est purement suspensif et la toxicité à long terme doit faire se tourner vers la plus petite dose efficace en commençant par exemple à 10 mg/jour d' ACITRETINE et en augmentant très progressivement si nécessaire jusqu'à un maximum de 25 mg/j . [61].

#### **4.1.4 - Antipaludéens de synthèse (APS)**

Ils ont une action anti-inflammatoire et immunodépressive [49].;Le mécanisme d'action photoprotectrice des APS reste mal connu : interaction avec ADN car les APS se lient entre les deux brins favorisant une stabilisation de l'ADN et inhibant sa dénaturation ; liaison à la mélanine pour former un complexe agissant comme capteur d'électrons ; effet antiinflammatoire par stabilisation des membranes lysosomiales, inhibition de la synthèse des prostaglandines et du chimiotactisme des polynucléaires et des macrophages. [61].

Les APS se sont avérés capables de réduire l'érythème actinique chez la souris albinos et de prévenir la carcinogénèse photoinduite chez le cobaye et la souris albinos.

Chez l'homme l'action sur la dose érythémateuse minimale est controversée, aucune étude n'a évalué l'intérêt dans la prévention des autres dommages biologiques du soleil ; de fait ils n'ont pas de place dans la photoprotection du sujet sain quelque soit son phototype.

Par contre, outre le lupus érythémateux où ils ont acquis une place incontestée, leur efficacité est reconnue dans la prévention de la lucite polymorphe [61]..

Les APS utilisés sont le sulfate de chloroquine (Nivaquine t, comprimé [cp] à 100 mg, à la posologie de 300 mg/j) et le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenilt, cp à 200 mg, de 400 à 600 mg/j)..

Ils sont contre-indiqués, dans le psoriasis (risque de poussée), chez l'enfant âgé de moins de 7 ans (risque de mort subite).

Les effets secondaires sont :

- précoces (asthénie, nausées, céphalées, vertiges, toxidermies, leucopénies)
- tardifs pour les traitements prolongés de 6 mois : pigmentation bleu-gris cutanéomuqueuse, neuromyopathie et surtout atteinte oculaire (dépôts cornéens réversibles ou rétinopathie irréversible).

-Les complications oculaires nécessitent un bilan ophtalmologique préthérapeutique en cas de prescription de longue durée, à reconduire tous les 4 à 6 mois. [62]

#### ***4.1.5 - Acide para-aminobenzoïque***

Sous forme de Pabasunt, il est utilisé à la dose de 2 à 3 g/j, de façon empirique, dans la LEB, durant la même période que la vitamine PP avec 50 % de très bons ou bons résultats dans les études ouvertes [62].

#### ***4.1.6-Vitamine PP***

Elle est utilisée depuis longtemps dans les lucites idiopathiques. Son utilisation est fondée sur l'hypothèse non prouvée d'une anomalie du métabolisme du tryptophane dans les lucites. Le Nicobiont 500 est utilisé à la posologie de 4 à 6 gélules par jour, 15 jours avant l'exposition et pendant la période d'exposition. Dans la LEB, la vitamine PP peut contrôler la photosensibilité chez certains patients mais une étude contrôlée montre une efficacité proche de celle placebo . Elle est indiquée en cas de pellagre [62].

#### ***4.1.7- Thalidomide***

Même si une étude a pu montrer un effet positif sur la DEM , ses seules places sont bien sur le lupus érythémateux et le prurigo actinique [61]

Il est utilisé dans le prurigo actinique devant l'absence d'autres traitements efficaces, à la dose de 100 à 200 mg/j. Des effets secondaires majeurs (tératogénicité et neuropathie) rendent son utilisation difficile, nécessitant une surveillance rigoureuse. Ce médicament n'est délivré que par la pharmacie centrale des Hôpitaux [62].

#### ***4.1.8.Les antihistaminiques***

Ils sont indiqués dans le traitement préventif des urticaires solaires avec l'efficacité rapportée de certaines molécules : la fexofénadine (Telfast) 180 mg/j , cétirizine (Zyrtec) 10 mg/j , astémizole (Hismanal) 10 mg/j [60]. Dans la LEB, la cétirizine ne présente pas de pouvoir préventif mais curatif si elle est utilisée à 2 cp/j (20 mg/j) [62].

#### **4.1.9. Immunosuppresseurs**

Ils sont indiqués dans les dermatites actiniques chroniques (DAC). L'azathioprine (Imurelt) est utilisé à la posologie de 150 mg/j (2,5 mg/kg/j) pendant 1 an au minimum avec un résultat satisfaisant dans 75 % des cas mais une amélioration nette qu'au bout de plusieurs mois. La survenue d'hépatite toxique est un facteur limitant son utilisation. La ciclosporine est également efficace dans la DAC à la posologie de 2,5 à 5 mg/kg/j . Un traitement prolongé est nécessaire devant la récurrence fréquente de la photosensibilité à l'arrêt. Les effets secondaires sont hypertensifs, rénaux et cancérogènes. La corticothérapie générale est une indication exceptionnelle pour les auteurs français dans le cadre du traitement préventif de la LEB (40 à 80 mg de Kenacort Retardt dans les jours précédant l'exposition déclenchante) mais est plus classique pour les auteurs anglo-saxons, à dose modérée et sur une courte période . [62].

#### **4.1.10 ,Phototherapie**

La phototherapie est le traitement préventif de deuxième intention des photosensibilités, indiquée en cas d'inefficacité de la photoprotection interne médicamenteuse associée à la photoprotection externe. La PUVAthérapie (association de 8-méthoxypsoralène [Méladininet] 0,6 mg/kg per os, 2 heures avant l'irradiation UVA) ou la phototherapie UVB à spectre étroit (311 nm) TL01 s'accompagnent d'un très bon résultat dans les photosensibilités idiopathiques (LEB, lucite polymorphe, DAC avec ici l'association d'une corticothérapie générale dans la phase initiale de la PUVAthérapie, urticaire solaire, prurigo actinique). La PUVAthérapie peut être utilisée dans la protoporphyrie érythroïdique seule ou associée aux caroténoïdes. La phototherapie UVB à large spectre est abandonnée dans ce cadre devant une efficacité nettement inférieure à la PUVAthérapie ou à la phototherapie UVB à spectre étroit. Le mécanisme d'action de la phototherapie repose sur l'augmentation des défenses naturelles (pigmentation cutanée, épaisseur cutanée) mais surtout sur les effets immunosuppresseurs. Elles réservées aux échecs des autres traitements et ne doivent pas être entreprises avant l'adolescence . [49]. [62].

#### ***4.1.11 La corticothérapie***

### **4.2. les indication**

#### **Xeroderma pigmentosum**

➤ L'isotrétinoïne orale, de 0,25 à 2 mg / kg a été utilisé pour la prévention du cancer de la peau autre que le mélanome. Afin de réduire la fréquence des effets secondaires qui sont dose-dépendants la prise doit être de faibles doses de rétinoïdes et en augmentant progressivement en fonction de la réponse du patient ont été suggérées.

#### **Protoporphyrine érythropoïétique**

➤ L'administration de bêta-carotène (30 à 150 mg chez l'enfant) peut être envisagée,. [48]

#### **Porphyrie cutanée tardive**

➤ le traitement par d'hydroxychloroquine à faible dose (3 mg / kg deux fois par semaine, le niveau de preuve, IV) est largement utilisé chez les enfants. .

➤ L'amélioration clinique, qui précède l'amélioration biochimique, est observée dans 4 à 6 mois. Concentration urinaire et plasmatique de la porphyrine devraient être suivie tous les 3 mois et revient à la normale dans les 6 mois. tests de la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement (tous les mois ou tous les ans, en fonction du degré d'anomalie) chez ces patients.[48 ]

➤ Chez les enfants avant 10 ans, 65,2 mg de Plaquénilt deux fois par semaine, associés à un chélateur des métaux d'origine alimentaire (S adénosyl L méthionine), ont conduit à une rémission clinique et biologique en 3 mois [47]

### **Maladie de hartnup**

➤ l'administration orale prolongée de fortes doses (100-250 mg par jour) d'acide nicotinique ou nicotinamide est recommandé Chez les patients présentant une carence en niacine et la maladie est symptomatique. [ 46]

### **Lucite polymorphe**

➤ La PUVA et la photothérapie UVB (toutes deux à doses progressives pour éviter de déclencher l'éruption) sont efficaces mais réservées aux échecs des autres traitements et ne doivent pas être entreprises avant l'adolescence . [49 ]

➤ Les antipaludéens de synthèse sont efficaces dans 70 à 80 % des cas de lucite polymorphe .Ils sont prescrits dès les premiers rayons de soleil et pendant toute la saison ensoleillée. Ils sont contre-indiqués avant 7 ans. Il s'agit d'un traitement préventif élevant le seuil déclenchant. [49]

### **Photosensibilité exogène**

#### ***1. Le traitement symptomatique***

#### **➤ Traitement des dermatites phototoxiques**

Il fait appel, dans un premier temps, à un refroidissement des lésions,

-Sérum physiologique et savon antiseptique à appliquer pour nettoyer,

- Des antiseptiques non alcoolisés sous forme diluée pour désinfecter

- Les topiques protecteurs pour permettre la cicatrisation et la protection

- Des antalgiques per os à base d'aspirine, de paracétamol ou d'ibuprofène,

-Des antihistaminiques si présence de prurit (relative à la libération de l'histamine par les cellules touchées).

#### **➤ Traitement des dermatites photoallergiques**

S'il s'agit d'une réaction photo-allergique, la prescription de dermocorticoïdes permettra de soulager rapidement le patient, mais cette corticothérapie se révélera vite

inefficace si l'on n'a pas éliminé la substance responsable de la photosensibilisation. Sur le plan général, on utilise dans les cas suraigus les corticoïdes généraux pour une courte durée. [74] : les antihistaminiques permettent de diminuer le prurit associé à l'urticaire. Attention cependant à prévenir le patient s'il s'agit d'une molécule provoquant des somnolences

Les immunosuppresseurs sont utilisés en deuxième ligne lorsque l'affection devient chronique : le patient développe une sensibilité exacerbée et/ou présente un tableau de DAC. Le plus utilisé est l'azathioprine. La ciclosporine s'est aussi montrée intéressante et plus récemment le mycophenolate mofetil, ainsi que le tacrolimus en topique ont montré une efficacité. Les antipaludéens de synthèse, le  $\beta$ -carotène, les cocktails de polyvitamines et les topiques apaisants post-soleil sont peu efficaces. [62]

## ***2 - Éviction de la substance photosensibilisante***

L'éviction du topique ou du médicament responsable doit entraîner une guérison. S'il s'agit d'une photosensibilisation de contact, on doit préconiser l'arrêt de tout topique jusqu'à la réalisation des photopatch-tests. S'il s'agit d'une photosensibilisation systémique, il faut remplacer le médicament suspect par un médicament d'une autre classe pharmacologique, choisi après une collaboration étroite avec les autres spécialistes (certains médicaments, comme les diurétiques, sont difficiles à changer sans risque). Si il s'agit d'une réaction photo-allergique, l'éviction du médicament est indispensable car l'éruption va non seulement s'étendre aux zones couvertes, mais se produire même pour une faible posologie et un faible ensoleillement. Si il s'agit d'une réaction phototoxique, on peut diminuer le risque de phototoxicité en réduisant la posologie et en prescrivant la prise du médicament le soir (afin que sa concentration cutanée soit plus faible dans la journée).

Si le médicament responsable n'a pas été identifié ou si plusieurs médicaments sont suspects, il faut réaliser l'éviction successive des divers médicaments, toujours avec la collaboration des médecins prescripteurs. Pour objectiver une diminution de la photosensibilité, il est nécessaire de déterminer la DEM en lumière polychromatique et en UVA sous traitement puis à distance de l'arrêt du médicament suspect (imputabilité forte si restauration de la DEM). Il faut savoir que la photosensibilité ne diminue pas immédiatement

après l'arrêt du médicament suspect, qu'il existe habituellement un décalage entre l'amélioration clinique ressentie par le patient et la normalisation des DEM, que la photosensibilité peut persister plusieurs semaines après l'éviction du médicament responsable et même être réactivée à distance sans réintroduction du médicament (cette photosensibilité persistante a été observée notamment avec les dérivés de la quinine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens). [74]

### ***3. Prévention des photosensibilité exogène***

Les sujets les plus exposés au risque de **phytophotosensibilités** sont les agriculteurs, les fleuristes, les horticulteurs, les forestiers et les jardiniers. en général ces professions sont, exercées par l'adulte mais les enfants dans certain situation peuvent aussi les exercer

Différentes mesures de prévention sont mises en place afin de minimiser la survenue de ces réactions cutanées(moyens professionnels) : Le port de lunettes filtrantes, de vêtements protecteurs, de bottes, de chapeaux a larges bords ainsi que l'utilisation d'écrans solaires sont nécessaires lors du contact avec des substances phototoxiques. Le plus important est le port de gants de protection afin d'éviter le contact direct entre les plantes photosensibilisantes et la peau.

Les gants nitriles sont souvent recommandes. Ceux en vinyle, laissent pénétrer certaines molécules allergisantes comme la tulipaline A.

Des gants fins peuvent être utilisés pour les préparations alimentaires contenant des végétaux.

Il est préférable d'effectuer certaines récoltes a la tombée du jour ou par temps peu ensoleillé.

Une surveillance régulière s'impose chez les sujets atopiques travaillant au contact des végétaux en milieu humide. Ces personnes ont tendance à développer plus facilement une réaction d'hypersensibilité immédiate (IgE dépendante).

Les activités de loisirs (chasse, pêche, promenades en forêt, sport) exposent aussi au contact des plantes. Il convient de sensibiliser cette population surtout les enfants sur le risque de photosensibilisation par les plantes.[55]

Pour les **photosensibilités médicamenteuses** les médecins ont à leur disposition des listes de substances susceptibles de provoquer des réactions de phototoxicité ou de photo-allergie. Les réactions photo-allergiques sont difficiles à prévenir car elles dépendent du statut immunitaire du patient. En revanche, un produit potentiellement phototoxique doit être utilisé avec grande prudence en période ensoleillée. Il faut bien sûr déconseiller les applications de parfum ou de déodorant juste avant une exposition solaire. La prescription de topiques très photosensibilisants, comme ceux contenant des dérivés des phénothiazines ou du kétoprofène, est fortement contre-indiquée en période ensoleillée. Si la prise d'un médicament phototoxique est indispensable, il faut choisir la posologie efficace minimale et faire prendre les comprimés le soir.

Pour éviter des récives, il faut non seulement fournir aux patients la liste des substances à éviter, mais leur apprendre à détecter ces substances sur les emballages des médicaments ou des cosmétiques .



**Figure 92** : Pictogramme Attention molécule potentiellement photosensibilisante [ 11]

## **B. L'éducation solaire**

L'éducation « solaire » de la population, par le biais de campagnes d'information, complète les moyens de photoprotection artificiel( externe). Les enfants et les adolescents doivent être les cibles privilégiées de la communication « prendre garde au soleil », car même s'ils semblent bien informés, la prévalence des coups de soleil reste très élevée dans cette jeune population, et témoigne d'une photoprotection insuffisante ou mal adaptée. Les mauvaises habitudes perdurent, une large campagne auprès des enfants pourrait permettre à la future génération d'adopter un comportement plus raisonnable face au soleil. [19] [11].

Les études actuelles évaluent le degré de connaissance des risques solaires et les habitudes solaires des parents pour leurs enfants ou des enfants et adolescents eux-mêmes. Les résultats de ces études indiquent que l'éducation solaire de la population doit être poursuivie, que les enfants-adolescents sont très réceptifs aux différents messages, modifiant nettement leur comportement face au soleil après une période d'éducation [62].

### C. Prévention de la surexposition aux UV

Les activités de l'enfance occasionnent plus d'expositions solaires en milieu de journée par rapport à l'adulte, et on peut estimer qu'un enfant reçoit en moyenne une dose annuelle d'UVB trois fois plus importante que l'adulte. Cela signifie en pratique que la moitié de l'exposition solaire totale d'une vie a lieu avant l'âge de 16 ans, et cela implique d'amorcer la photoprotection suffisamment tôt. De plus, il n'est pas recommandé d'appliquer un PPS chez un enfant de moins de 6 mois car sa peau n'est pas assez mature et l'expose au risque de passage systémique. [11]

**Donc il faut :** [11]

- Limiter la durée de l'exposition en milieu de journée. L'intensité du rayonnement UV solaire est maximale entre 10 h et 14 h. Dans toute la mesure du possible, il faut limiter l'exposition pendant cette période.

- Rechercher l'ombre. Il est recommandé de se réfugier à l'ombre quand le rayonnement UV est le plus intense. Il faut néanmoins se méfier de l'ombre apportée par les arbres, les ombrelles, les parasols ou les auvents qui n'offrent pas une protection complète. Pour agir à bon escient, il suffit de mémoriser une règle simple : « restez à l'ombre quand l'ombre est courte ».

- Porter des vêtements et accessoires de protection

- Appliquer de la crème solaire. L'application généreuse d'une crème solaire à large spectre et avec un indice de protection d'au moins 30 toutes les deux heures, ainsi qu'après avoir pris un bain, joué ou fait des exercices physiques en plein air, permet de protéger la peau des UV. L'application de ces écrans solaires ne doit pas servir à prolonger l'exposition, le but étant au contraire de protéger la peau quand celle-ci est inévitable.

- Eviter les lampes et les salons de bronzage. Il vaut mieux éviter totalement d'utiliser des lits de bronzage, qui entraînent des lésions cutanées et oculaires. L'OMS recommande de les proscrire totalement avant l'âge de 16 ans.

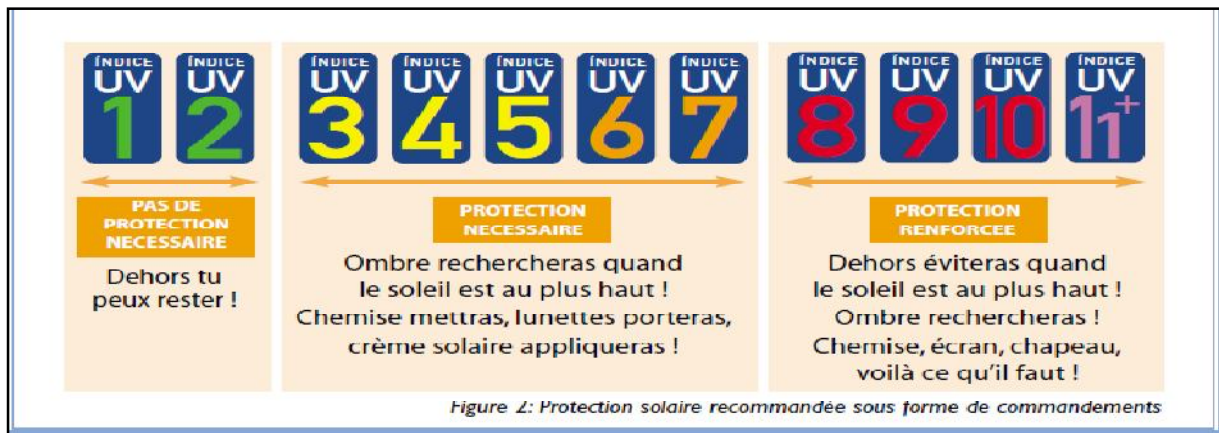
-Connaître l'indice du rayonnement UV. Cet indice mesure l'intensité du rayonnement UV.

Plus il est élevé, plus le risque de lésions cutanées est élevé. Il faut s'y référer pour planifier les activités en plein air. Dès que la valeur prévue atteint ou dépasse 3, des mesures de précaution doivent être prises pour se protéger du soleil.

INTENSITE DE L'EXPOSITION	IUV
<b>FAIBLE</b>	<2
<b>MODEREE</b>	3 à 5
<b>FORTE</b>	6 à 7
<b>TRES FORTE</b>	8 à 10
<b>EXTREME</b>	11+

*Tableau I: Intensité de l'exposition au rayonnement UV*

**Tableau XI** :intensité de l'exposition au rayonnement UV [28].



**Figure 93** : protection solaires recommandée [28].



*X Perspectives thérapeutiques*



Une adaptation de l'efficacité des moyens de photoprotection naturelle à l'intensité de l'exposition permettrait à l'évidence de résoudre les problèmes liés à la surexposition. Quelques pistes commencent à se dessiner, au moins sur le plan expérimental. [61]

## **1 - Déclenchement de la pigmentation**

L'induction d'une pigmentation par l'exposition lumineuse est à bannir ; différentes études ont en effet clairement montré une élévation significative du risque de mélanome chez les utilisateurs de lampe à bronzer. Une étude montre même que chez la souris, la pigmentation induite par la PUVA ne prévient pas le risque de cancers et, dans certaines conditions, l'accroît. L'induction biochimique de la mélanogenèse a été aussi étudiée. [61]

### **a. Diacylglycérol**

Allan et al. ont confirmé que l'application topique de diacylglycérol augmente la pigmentation chez le cochon d'Inde. Le diacylglycérol stimule la pigmentation en activant la bêta-protéine kinase C ce qui, d'une part, active la tyrosinase dans le mélanocyte et, d'autre part, libère des facteurs mélanogéniques du kératinocyte [61]

### **b. Dinucléotides**

La réparation de l'ADN après exposition aux UV conduit au relargage de petits fragments d'ADN contenant des dimères cyclobutane pyrimidine ou d'autres photoproduits dipyrimidiques qui pourraient stimuler la mélanogenèse. Eller et al. ont montré que l'application topique au cochon d'Inde d'un dinucléotide de thymine formé par l'exposition UV, appelé pTpT, augmente la teneur mélanique de manière durable. Leur étude confirme l'hypothèse que la mélanogenèse est une conséquence directe des effets des UV sur l'ADN et, en outre, qu'une protection par le bronzage pourrait être obtenue sans nécessité d'un dommage initial à l'ADN. [61]

### **c. Alfa-MSH**

Elle augmente la synthèse de l'eumélanine (activation de la tyrosinase), a une activité anti-inflammatoire en stimulant l'IL10 et en diminuant les cytokines proinflammatoires et réduit l'apoptose des mélanocytes.

Des peptides de synthèse analogues de l'alpha-MSH se sont avérés capable de stimuler la synthèse d'eumélanine, particulièrement en association à une exposition aux UV .Mais les publications récentes montrant une multiplication et des modifications morphologiques de naevi ainsi qu'un cas de mélanome après injection d'un analogue de l'alpha-MSH doivent aussi rendre prudent ; des évaluations complémentaires sont nécessaires[61]

#### **d. Forskolin**

Cet un extrait de la racine de *Plectranthus barbarus* est un agoniste de l'AMPc ; chez les souris mutées pour MCR1 l'application topique de forskolin sans UV restaure la pigmentation.

Cette pigmentation chimiquement induite est efficace pour prévenir dommages à l'ADN UV induit et les tumeurs chez souris [61]

## **2 - Activation de la réparation de l'ADN**

L'activation des systèmes de réparation des dommages UV-induits à l'ADN paraît une voie pertinente. Yarosh et al. ont ouvert des perspectives dans le xeroderma pigmentosum (XP) en montrant l'effet préventif d'une lotion contenant de la T4 endonucléase V (enzyme de réparation des dimères de pyrimidine induits dans l'ADN par exposition aux UV) sur la survenue de nouvelles kératoses actiniques et de nouveaux carcinomes basocellulaires. L'application de liposomes contenant une photolyase (autre protéine impliquée dans la réparation des dégâts de l'ADN) sur la peau humaine immédiatement après une exposition aux UVB diminuerait le nombre de dimères et prévient la photo-immunosuppression .

Schwarz a montré chez la souris que l'injection avant irradiation d'IL12 permettait de supprimer la PIS et protège de l'apoptose ; par contre cette suppression de la PIS n'existe plus chez les souris déficientes en NER laissant à penser que l'IL12 active un mécanisme de réparation de l'ADN, l'IL 12 pourrait ainsi être une piste de photoprotection via l'activation de la réparation de l'ADN .Malheureusement, ces résultats n'ont pas été confirmés à ce jour. [61]

### 3 - Difluoromethylornitine (DFMO)

C'est un inhibiteur de l'ODC enzyme-clé synthèse des polyamines dont le rôle dans la cancérogénèse est admis. Par ailleurs certains XPa ne développent pas de cancers et il a été montré que leurs fibroblastes ne synthétisaient pas d'ODC. Cette voie de contrôle de la synthèse des polyamines paraît intéressante et chez la souris il a été mis en évidence la possibilité de réduire l'induction chimique et UV des tumeurs cutanées par application topique ou addition dans eau de boisson de DFMO[61]

### 4 - Amélioration de la défense antioxydante endogène

L'apport supplémentaire de molécules adéquates en induisant certains des systèmes enzymatiques protecteurs peut laisser espérer une amélioration des performances de la défense antioxydante en la rendant apte à contrôler une production excessive des ERO.

Le glutathion a un rôle central dans la défense antioxydante endogène. C'est en effet un piègeur d'ERO efficace, notamment, contre le radical hydroxyle et l'oxygène singulet. C'est aussi le cofacteur enzymatique des glutathion-peroxydases sélénodépendantes (GPX) qui décomposent les hydroxyperoxydes organiques et le peroxyde d'hydrogène en eau en utilisant le glutathion comme principale source d'hydrogène.[61]

L'optimisation du contenu intracellulaire en glutathion peut se concevoir plutôt par l'apport du substrat de la synthèse car le glutathion a une mauvaise pénétration intracellulaire. Nous avons ainsi montré que l'apport de N- acetylcystéine protégeait les cultures cellulaires contre l'effet cytotoxique et les dommages à l'ADN induits par l'exposition des cellules aux UVA1. Quelques essais ont été faits en usage topique chez l'animal ; ainsi, l'application topique de dérivés de cystéine réduit la photo-immunosuppression chez la souris possiblement par inhibition de l'action de l'acide cis-urocanique ; aucune étude humaine n'est cependant aujourd'hui disponible. Le sélénium

Le sélénium a rôle antioxydant qui passe par les GPX, dont il est indispensable à la synthèse et à l'activité. Ainsi chez la souris, un régime carencé en sélénium diminue le taux épidermique de GPX et favorise le développement de cancers cutanés induits par une

irradiation ultraviolette . Chez l'homme, un lien a été montré entre un taux plasmatique bas en sélénium et le développement de cancers cutanés ; un rôle prédictif du status sérique en sélénium pour la survenue ultérieure d'un carcinome spinocellulaire a aussi été mis en évidence . Nous avons montré in vitro que le sélénium ait un effet protecteur contre la cytotoxicité induite par les UVA1, qu'il existait un effet synergique avec les dérivés thiols, (l'association procurant une très haute protection) et que l'effet protecteur relevait d'une élévation de la GPX induite par l'apport en sélénium

Quelques études animales sont aussi intéressantes. Le traitement systémique de la souris par le sélénium et la sélénocystamine augmente l'activité GPX et réduit la cancérogenèse chimiquement induite chez la souris .Nous avons nous-mêmes antérieurement montré que l'application topique d'une eau riche en sélénium était efficace pour prévenir la peroxydation lipidique et l'induction de carcinomes spinocellulaires par des irradiations répétitives chez la souris Hairless .

Chez l'homme, la supplémentation orale en sélénium réduit l'érythème et la formation de cellules apoptotiques après exposition UVB, (en combinaison avec les vitamines A et E) .Malheureusement, le seul essai de prévention de survenue d'un deuxième cancer cutané par la prise orale de sélénium s'est révélé un échec .

Zinc : Un nombre considérable de travaux ont étudié les effets du zinc sur la régulation du potentiel redox cellulaire .Les apports supplémentaires au milieu de survie des cellules en zinc, protègent très significativement la cellule de l'effet cytotoxique tant des UVB que des UVA1 ; la protection génomique procurée par le zinc s'exerce vis à vis des différents types de dégâts, directs et oxydatifs, induits à l'ADN par les UV et une telle protection contre les effets délétères des UV de l'ensemble du spectre solaire est particulièrement intéressante à considérer. Très peu d'équipes se sont intéressées à l'effet photoprotecteur du zinc. Seule une étude a montré sur la souris Hairless que l'application topique de chlorure de zinc à 1 % pouvait réduire le nombre de "sunburn cells" (témoin cellulaire de l'agression de l'ADN) par une irradiation UVB.[61]



## *XI. Conclusion*



Le soleil est en réalité plus néfaste que l'on ne le pensait il y a une vingtaine d'années et l'on observe aujourd'hui l'essor de nombreuses pathologies : photosensibilisation et photocarcinogénèse liées à l'exposition plus ou moins excessive aux rayonnements UV.

Le terme de photosensibilité s'applique à tous les états au cours desquels la peau réagit de manière anormale à la lumière. En d'autres termes, il regroupe les phénomènes différents de ceux qui peuvent apparaître sur la peau de tout individu après des expositions, trop intenses ou trop répétitives, dépassant ses moyens de photoprotection naturelle et induisant de ce fait des dégâts cellulaires. Ces états relèvent soit d'une déficience d'un des moyens de photoprotection naturelle par défaut de réparation de l'ADN (xeroderma pigmentosum , Trichothiodystrophie, Syndrome de Cockayne, UV sensible Syndrome, RTS syndrome de bloom) ,ou par anomalies de la formation et/ou de la distribution de la *mélanine* (Albinisme oculocutané) rendant le sujet anormalement sensible .

Les porphyries sont des maladies génétiques liées à un trouble de la synthèse de l'hème, entraînant une augmentation anormale de porphyrines ou de leurs précurseurs. Les propriétés photosensibilisantes des porphyrines expliquent les manifestations cutanées cliniques.

Les photosensibilisations exogènes résultent de l'action combinée d'un agent chimique arrivant à la peau par contact direct ou par voie systémique et du rayonnement solaire.

Cet agent chimique peut être un médicament (voie systémique) ou des végétaux, médicaments, cosmétiques, ...par application locale.

Photosensibilité à médiation immunologique est la photosensibilité dont les molécules photosensibilisantes ne sont pas identifiables dans l'état actuel des connaissances,

Leur physiopathologie exacte n'est pas claire. Des mécanismes immunologiques, auto-immunité, et la prédisposition génétique semblent tous jouer un rôle.

Les causes de photosensibilité chez l'enfant sont nombreuses et variées, leurs diagnostics nécessitent un interrogatoire et un examen clinique rigoureux et le recourt parfois à certains examens complémentaires tels que l'exploration photobiologique, l'histologie cutanée ou des examens biologiques spécifiques.

Interrogatoire doit précise: âge du début, caractère familial ou non de l'affection, conditions précises de déclenchement, délai d'apparition de l'éruption après la fin des expositions, caractère récidivant et/ou saisonnier, évolution lors de la répétition des expositions le même été et au fil des ans, rechercher une substance réputée photosensibilisante.

La plupart des effets biologiques induits par les radiations ultraviolettes au niveau cutané sont néfastes, justifiant des mesures de photoprotection, y compris chez le sujet sain. La photoprotection correspond à l'ensemble des moyens naturels et/ou artificiels capables de s'opposer aux dommages cutanés UV-induits. La photoprotection artificielle correspond à la photoprotection interne et à la photoprotection externe.

La photoprotection interne comprend la photoprotection antiradicalaire, la photoprotection d'origine médicamenteuse et la photothérapie

La photoprotection externe correspond à la photoprotection vestimentaire et à celle offerte par les produits antisolaires.

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

Une adaptation de l'efficience des moyens de photoprotection naturelle à l'intensité de l'exposition permettrait à l'évidence de résoudre les problèmes liés à la surexposition. Quelques pistes commencent à se dessiner, au moins sur le plan expérimental :

- Déclenchement de la pigmentation
- Activation de la réparation de l'adn
- Difluoromethylornitine (dfmo)
- Amélioration de la défense antioxydante endogène



## *XII. Résumé*



## **Résumé**

**Titre** : Photosensibilité chez l'enfant

**Auteur** : AGLILI FATIMA ZAHRA

**Directeur de thèse** : Pr JABOURIK FATIMA

**Mots-clés** : photosensibilité, mécanisme, etiopathogénie, formes cliniques et conduites thérapeutiques

Une photosensibilisation correspond à l'interaction entre une longueur d'onde efficace et une substance photosensibilisante contenue dans la peau (chromophore), laquelle après absorption du rayonnement lumineux va se trouver activée.

Ces chromophores sont alors soit d'origine endogène par accumulation de métabolites photoactifs du fait d'un déficit enzymatique génétique (photosensibilisation endogène), soit d'origine exogène, arrivant à la peau par voie systémique (médicaments) ou après application locale, c'est le cadre de la photosensibilisation exogène.

Lorsque les molécules photosensibilisantes ne sont pas identifiables dans l'état actuel des connaissances, on parle de photosensibilité à médiation immunologique.

Il peut aussi s'agir d'une déficience de la protection cutanée naturelle : tel que les déficits des systèmes de réparation de l'ADN ou par des anomalies de la formation et/ou de la distribution de la mélanine c'est la photosensibilité génétique.

Les causes de photosensibilité chez l'enfant sont nombreuses et variées leurs diagnostics nécessitent un interrogatoire et un examen clinique rigoureux et le recourt parfois à certains examens complémentaires tels que l'exploration photobiologique, l'histologie cutanée ou des examens biologiques spécifiques. La photosensibilité doit être suspectée si l'enfant développe une réaction de coups de soleil au niveau des parties découvertes de son corps après une exposition limitée au soleil. Le rôle déclenchant des expositions solaires est souvent évident

Le traitement dépend de l'étiologie mais repose essentiellement sur la photoprotection qui correspond à l'ensemble des moyens naturels et/ou artificiels capables de s'opposer aux dommages cutanés UV-induits. La photoprotection artificielle correspond à la photoprotection interne et à la photoprotection externe. L'éducation solaire de la population pédiatrique par le biais des campagnes de prévention-information des risques solaires complète très utilement les moyens de photoprotection.

## **Abstract**

**Title:** photosensitivity in children

**Author:** AGLILI FATIMA ZAHRA

**Director of the these:** Prof. JABOURIK FATIMA

**Keywords:** photosensitivity, mechanism, etiopathogeny, clinical forms and leading therapeutic.

Photosensitization corresponds to the interaction between an effective wavelength and a photosensitizer in the skin (chromophore), wherein after absorption of the light radiation will be enabled. These chromophores are then either endogenous after accumulation of metabolites photoactive caused by a genetic enzyme deficiency (endogenous photosensitization) or exogenous origin, reaching the skin by systemic pathway (drugs) or after topical application, it's the exogenous photosensitization. When photosensitizing molecules are not identifiable in the current state of knowledge, it is called photosensitivity immunologically mediated. It can also be the result in a deficiency of the natural skin protection: as deficits in repair systems DNA or abnormalities of production and / or distribution of melanin it's the genetic photosensitivity

Causes of photosensitivity in children are many and varied their diagnostic require an interview and a thorough clinical examination and sometimes we can used additional tests such as photobiological exploration, histology of the skin or biological examination. Photosensitivity should be suspected if the child develops a sunburn reaction at the exposed parts of the body after limited exposure to sunlight. The triggering role of sun exposure is often evident .Treatment depends on the etiology but mainly based on the photoprotection which corresponds to all means natural and / or artificial can oppose the UV-induced skin damage. Photoprotection artificial is the internal and external photoprotection.

Solar education in the pediatric population through prevention- information campaigns, of the solar risk valuable complement to the means of photoprotection.

## ملخص

**العنوان:** الحساسية الضوئية عند الطفل

**من طرف:** أكليلى فاطمة الزهرة

**المشرفة:** الأستاذة جابوريك فاطمة

**الكلمات الأساسية:** الحساسية الضوئية ، الآليات ، اتيوباتوجيني ، الأشكال السريرية و الطرق العلاجية.

الحساسية الضوئية هي تفاعل بين طول موجة فعالة و بين مادة حساسة للشمس موجودة في الجلد (حامل اللون) ، الذي بعد امتصاصه للأشعة الضوئية يصبح نشيطا .

حامل اللون قد يكون ناتجا إما عن تراكم مستقلبات داخلية نتيجة لعجز في أنزيمات وراثية (حساسية ضوئية داخلية) أو خارجي الأصل وصل إلى الجلد من داخل الجسم بعد تناول (الأدوية) أو بعد استعمال موضعي، إنها الحساسية الضوئية الخارجية.

إذا لم يتم التعرف على الجزيئات الحساسة للضوء في الحالة الراهنة للمعرفة، نتحدث عن حساسية للضوء بواسطة المناعة.

وقد يكون السبب في الحساسية الضوئية نقص في الحماية الطبيعية للبشرة: كما في العجز في نظم إصلاح الحمض النووي أو الشذوذ في صنع و/ أو توزيع الميلانين إنها الحساسية الضوئية الوراثية.

أسباب الحساسية الضوئية عند الأطفال كثيرة ومتنوعة وتشخيصها يتطلب استجابا وفحصا سريريا شاملا، وقد تستخدم في بعض الأحيان اختبارات إضافية مثل استكشاف بيولوجي ضوئي، دراسة أنسجة الجلد أو مراجعات مخبريه. ينبغي أن نشته في هذه الحساسية إذا كان الطفل يطور حروقا شمسية في الأجزاء المكشوفة من جسمه بعد التعرض لأشعة الشمس لفترة محدودة. دور التعرض للشمس غالبا ما يكون واضحا.

العلاج يكون حسب التشخيص ويعتمد بالأساس على الحماية من أشعة الشمس عن طريق الوسائل الطبيعية و/أو الاصطناعية التي يمكن أن تعارض تلف الجلد الناجم عن الأشعة فوق البنفسجية. الحماية الاصطناعية من أشعة الشمس نوعان: هي حماية داخلية و خارجية.

التربية الشمسية للأطفال من خلال حملات وقائية وتعليمية عن المخاطر الناجمة عن أشعة الشمس تعتبر مكملا قيما لوسائل الحماية من الشمس.



## *XIII. Bibliographie*



- [1] Carillo, L'appareil tégumentaire, Histologie Embryologie, Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes 2007-2008
- [2] SOBBOTA J., WELSCH U. Précis d'histologie: cytologie, histologie, anatomie macroscopique, Tec&Doc Lavoisier, 2004
- [3] MELISSOPOULOS A. La peau, structure et physiologie. Edition Médicale internationale, Cachan, 1998
- [4] Cribier, B et Grosshans E. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. Encycl Méd Chir , Dermatologie, 98-085-A-10, 2002, 16 p.
- [5] PECQUET C., PONS-GUIRAUD A. Progrès en dermato-allergie Paris 2007, Tome XIII, John Libbey Eurotext, Montrouge, 2007
- [6] La presse médicale. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux : recommandations de bon usage, 2009, vol 38, num 1, p 43-54.
- [7] Synthèse de la vitamine D (septembre 2011)  
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/images/Calcemia.gif>
- [8] Cours UV TDOUKI LPRO 2011
- [9] Société française de dermatologie. Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. 2<sup>ème</sup> édition. Arnette, 2008, 449p.
- [10] JEAN MOUGIN M, Peau et soleil. EMC Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2000 ; [50- 060-A-10]
- [11] REPELLIN Albane, ROURE Sophie. La photosensibilisation iatrogène et les réactions croisées : le pharmacien d'officine au coeur de la prise en charge. . Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : université joseph fourrier, 2009, 151p.

- [12] Pénétration des UV dans la peau (12.09.09)  
<http://www.lactualitechimique.org/images/articles/fig-p.36-Mavon.jpg>
- [13] Mantoux F et Ortonne JP. Physiologie du système pigmentaire. Encycl Méd Chir, Dermatologie,98-015-A-10, 2003, 10 p.
- [14] RICARD Anne-Sophie. Les molécules d'adhésion CCN3 et DDR1 au cours du vitiligo.  
Thèse de doctorat en science, technologie et santé. Bordeaux : université bordeaux Segalen,  
2011, 151p.
- [15] Collège des enseignants en dermatologie de France. La pigmentation cutanée (octobre 2012)  
[http://cedef.org/document/pdf.2012/cours\\_semiologie/cedef\\_pigmentation\\_cutanee.pdf](http://cedef.org/document/pdf.2012/cours_semiologie/cedef_pigmentation_cutanee.pdf)
- [16] Le soleil (aout 2011) <http://fr.wikipedia.org/wiki/Soleil>
- [17] Le Soleil, indispensable mais dangereux ami  
[WWW.cea.fr/content/download/4791/28522/file/095a100angulo.pdf](http://WWW.cea.fr/content/download/4791/28522/file/095a100angulo.pdf)
- [18] Le Rayonnement solaire (aout 2011)  
[http://audience.cerma.archi.fr/cerma/pageweb/theorie/solaire/rayont\\_solaire.html](http://audience.cerma.archi.fr/cerma/pageweb/theorie/solaire/rayont_solaire.html)
- [19] BEANI J.C., Les photodermatoses. EMC Dermatologie 2001 ; [98-785-A-10]
- [20] cours de 5<sup>ème</sup> année officine de JC BEANI ,faculté de grenoble :UV et peau: de la photochimie aux effets biologiques et à leur prévention
- [21] L'atmosphère (novembre 2011) <http://terre.haplosciences.com/atmosphere.html>
- [22] Trou d'ozone et son histoire. Centre for atmospheric science. Partie I II II IV.

- [23] Organisation mondiale de la santé, charge mondiale de morbidité due au rayonnement ultraviolet solaire, Aide-mémoire n°305, 2006
- [24] Les radiations solaires filtrées par la couche d'ozone (12.09.09)  
[http://www.educauto.org/Documents/Tech/ANFACLIM/Originaux/images/couche\\_ozone.gif](http://www.educauto.org/Documents/Tech/ANFACLIM/Originaux/images/couche_ozone.gif)
- [25] AFSSE, INVS, AFSSAPS. Ultraviolets- Etat des connaissances sur l'exposition et les risques sanitaires [en ligne] . 2005.
- [26] C.Bedane. RRoelandts. Rayonnement UV : effets biologiques. Ann Dermatol Venereol 2007 ; 134 : 459-4S11
- [27] BERNERD Françoise, CHRISTIAENS François. Bases photophysiques. In Soleil et sante. Cachan : Editions Medicales Internationales, 2006. P. 3-4.
- [28] Global solar UV index (octobre 2011)  
<http://www.who.int/uv/publications/en/GlobalUVI.pdf>
- [29] Institut National de recherché et de sécurité – photosensibilisation, cancers cutanés et exposition professionnelle aux ultraviolets, Document pour la médecine du travail n°97, 1<sup>er</sup> trimestre 2004.
- [30] Soleil et la peau de l'enfant. Editoréal. ANN dermatol Venereol 2007 ; 134-453.
- [31] Cours de 6eme année de M. Walid RACHIDI : vieillissement de la peau
- [32] Cancer de la peau et soleil (septembre 2011)  
[http://www.cchst.ca/oshanswers/diseases/skin\\_cancer.html#\\_1\\_2](http://www.cchst.ca/oshanswers/diseases/skin_cancer.html#_1_2)
- [33] SCHMUTZ J.L et Coll. Photodermatologie : photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. Société Française de Dermatologie. Arnette, Rueil- Malmaison, 2003.

- [34] Armstrong BK. Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol* 2001; 63: 1-3, 8-18.
- [35] Diepgen TL. Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146:1-3
- [36] Les photodermatoses (octobre 2011)  
<http://www.medix.free.fr/cours/photodermatoses.php>
- [37] BEANI J.C. Les photoallergies graves. *Revue Française d'Allergologie* 2008 ; 48 : 325-330
- [38] La photoallergie (octobre 2011)  
<http://www.dermaptene.com/les-lexiques/2-dermatologie/404-photoallergie>
- [39] Qu'est-ce que la photosensibilisation ? Photoallergie et phototoxicité (octobre 2011)  
<http://www.medecin-laseriste.com/index.php/info-des-patients/35-info-patients/64-questce-que-la-photosensibilisation-photo-allergie-et-photo-toxicite>
- [40] Skin DNA photodamage and its biological consequences. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 58 :S139-48.
- [41] Immunosuppression photoinduite et cancers cutanés. *Rec M I* 1998 ; 19 :247-54.
- [42] SEBASTIEN CORRE .THESE Présentée DEVANT L'UNIVERSITE DE RENNES 1 pour obtenir le grade de : DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE RENNES 1 Mention: Biologie
- [43] Hélène Dollfus . Ocular Manifestations in the Inherited DNA Repair Disorders . *JournalSurvey of Ophthalmology*;Volume 48, Numéro 1 , Janvier-Février 2003, Pages 107-122.

- [44] Anne-Laure RAFFIN. THESE Phénotypage de la réparation de l'ADN de lignées Xeroderma pigmentosum, par un test in vitro multiparamétrique .présentée devant l'Université Joseph Fourier – Grenoble I Pour obtenir le titre de Docteur Spécialité : Biotechnologies par 2009
- [45] Kaoru Sugasawa. Xeroderma pigmentosum genes: functions inside and outside DNA repair. *Carcinogenesis* 2008 ; 29 : 455–465, 2008
- [46] Rattanavalai Chantorn, Photosensitivity disorders in children : Part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Volume 67, Issue 6, December 2012, Pages 1113.e1–1113.e15
- [47] Bouyssou-Gauthier ML, Boulinguez S, Bedane C et Bonnetblanc JM. Porphyrries cutanées. *Encycl Méd Chir, Dermatologie*, 98-240-A-10, 2000, 11 p.
- [48] 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
- [49 ] I Puech-plohove,J.L.Michel ,L.Misery,F.Combazard, photodermatose et photoprotection de l'enfant , EMC, 2000
- [50] P. Bahadoran, D. Lipsker . *Leucodermies, le manuel du résident en dermatologie* 98-585-A-10 edition 2009 PAGE 958© 2005
- [51] LACOUR J.-Ph. .ALBINISME OCULO-CUTANÉ . THERAPEUTIQUES IN DERMATOLOGIE 21 novembre 2006,
- [52] *Rev Med Liege* 2005; 60 : Supp. I : 66-70 GENODEMATOSES J.E. ARRESE (1), F. HENRY (2), G.E. PIÉRARD (3)
- [53] GRAND Laurence. Additifs alimentaires et phototoxicité. Thèse de doctorat en médecine. Grenoble : université joseph fourrier, 1997

- [54] BRENNER M., HEARING V.J, The protective role of melanin against UV damage in Human ski. Photochem Photobiol 2008; 84: 5396549
- [55] Marion ROBIN .LES PLANTES PHOTONSENSIBILISANTES .THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE .UNIVERSITE de LIMOGES  
2011
- [56] DE PROST Y .et DUBERTERET L. DERMATITE ATOPIQUE  
THERAPEUTIQUE IN DERMATOLOGIE .18 aout 2008
- [57] EL FEKIH N. ,KHARFI M. et KAMOUN M.R. DARIER (MALADIE DE)  
THERAPEUTIQUE IN DERMATOLOGIE 24 mai 2012
- [58] Francès C, Bécherel PA et Piette JC. Manifestations dermatologiques du lupus.  
Encycl Méd Chir ;Dermatologie, 98-495-A-10, 2000, 13 p.
- [59] Scrivener Y. Dermatoses carentielles. Encycl Méd Chir ;Dermatologie, 98-870-A-10, 2003, 9 p.
- [60] IMAGE DE HARTNUP  
[http://www.eijd.org/articles/2008/53/1/images/IndianJDermatol\\_2008\\_53\\_1\\_31\\_39740\\_2.jpg](http://www.eijd.org/articles/2008/53/1/images/IndianJDermatol_2008_53_1_31_39740_2.jpg)
- [61] BEANI J.-C. PHOTOPROTECTION .THERAPEUTIQUES IN  
DERMATOLOGIE  
28 août 2012
- [62] Marguery MC. Photoprotection (interne et externe). Encycl Méd Chir,  
Dermatologie, 98-944-A-10, 2001, 11 p.
- [63] Salvador G. Manual F et al. The latest on skin photoprotection. Clinics in  
Dermatology 2008; 26: 614-626.

- [64] Meunier L, Bata-Csorgo Z, Cooper KD. In human dermis, ultraviolet radiation induces expansion of a CD36+ CD11b+ CD1- macrophage subset by infiltration and proliferation; CD1+ Langerhans-like dendritic antigen-presenting cells are concomitantly depleted. *J Invest Dermatol* 1995;105:782-8.
- [65] Gambichler T, Laperre J, Hoffmann K. The European standard for sunprotective clothing: EN 13758. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:125-30.
- [66] Laperre J, Gambichler T. Sun protection offered by fabrics: on the relation between effective doses based on different action spectra. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:11-6.
- [67] Jeanmougin M. Photoprotection vestimentaire. *Nouv Dermatol* 2005; 24:10-3.
- [68] Yamada M, Udono MU, Hori M, Hirose R, Sato S, Mori T, et al. Aged human skin removes UVB-induced pyrimidine dimers from the epidermis more slowly than younger adult skin in vivo. *Arch Dermatol Res* 2006; 297:294-302.
- [69] Van den KC, Laperre J, Roelandts R. Protection from visible light by commonly used textiles is not predicted by ultraviolet protection. *Jam Acad Dermatol* 2006;54:86-93.
- [70] Gadioux-Madern F, Eschard C. Oeil et soleil. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:4S81-4S85.124
- [71] Tuchinda C, Srivannaboon S, Lim HW. Photoprotection by window glass, automobile glass, and sunglasses. *JAmAcad Dermatol* 2006;54: 845-54.
- [72] LACOUR J.P, Le soleil, les UV, la photoprotection naturelle de l'enfant. *Nouv Dermatol* 2001; 20 : 299-302

- [73] HURWITZ S. the sun and sunscreen protection: recommendations for children, J.DERMATOL.SURG. ONCOL 1988, 14, 657-660).
- [74] La photosensibilisation  
[http://therapeutique.dermatologique.org/article\\_main.php?article\\_id=265](http://therapeutique.dermatologique.org/article_main.php?article_id=265)

## *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 بالجهد الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

## الحساسية الضوئية عند الطفل

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

**السيدة: فاطمة الزهرة أكليبي**

المزودة في: 24 يوليوز 1986 بالداخلة

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الحساسية الضوئية - الآليات - اتيوباتوجيني - الأشكال السريرية -  
الطرق العلاجية.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بن تهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابوبريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: فاطمة المنصوري

أستاذة في التشريح الدقيق

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة