

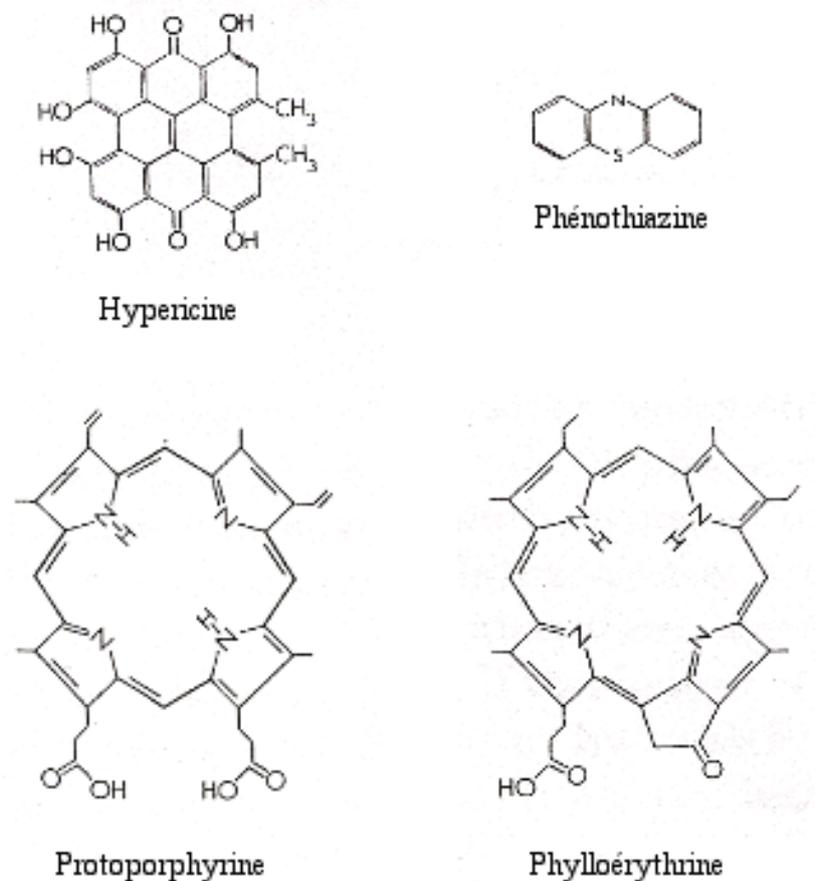
I. Physiopathologie cellulaire de la photosensibilisation

A. Agent photosensibilisant

Pour qu'il y ait photosensibilisation, il est nécessaire que l'agent photosensibilisant soit bien présent au niveau cutané. La question de la présence ne se pose pas s'il s'agit d'un topique (de même s'il s'agit d'un contact). Dans tous les autres cas, la substance est acheminée par voie sanguine périphérique jusqu'au niveau du derme.

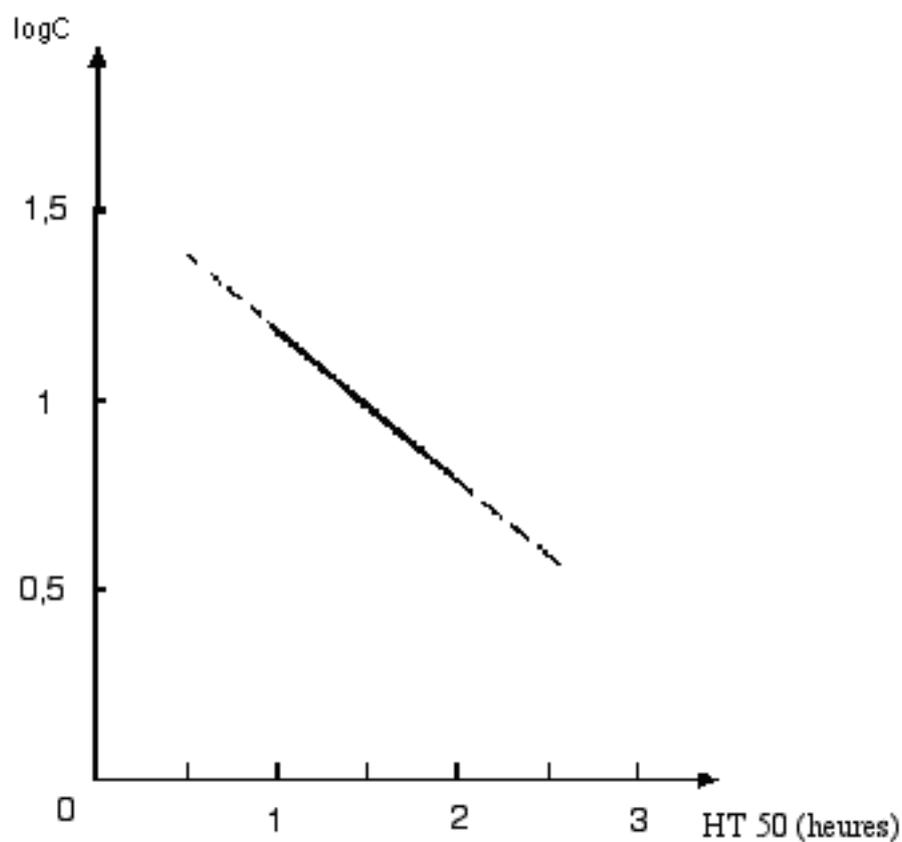
Il existe de nombreux agents à l'origine de photosensibilisation. Une majorité d'entre eux sont d'origine végétale, et d'autres sont chimiques (phénothiazines, rose Bengale). En général ce sont des molécules de faible poids moléculaire (entre 200 et 500 Daltons). Et bien qu'il n'y est pas réellement de « structure commune » pour ces substances, la plupart sont planes, avec des cycles pouvant entrer en résonance, comme illustré dans la figure 1. (BLAAUBOER et VAN GRAFT, 1983)

Figure 1 : Exemples de structures d'agents photosensibilisants



Enfin il est à noter que la concentration en agent photosensibilisant dans les tissus joue un rôle important. En effet, plus elle sera élevée et plus les lésions seront importantes. (POOLER *et al.*, 1982 ; BLAAUBOER et VAN GRAFT, 1983 ; FRENAY, 1989) Comme le montre BLAAUBOER et VAN GRAFT en 1983 (Figure 2), le temps nécessaire à une hémolyse de 50% est inversement proportionnel au logarithme de la concentration en phylloérythrine (un agent photosensibilisant).

Figure 2 : Importance de la concentration en agents photosensibilisants (d'après BLAAUBOER et VAN GRAFT, 1983)



C : concentration en phylloérythrine

HT 50 : temps nécessaire à l'hémolyse de la moitié des cellules présentes

B. Rôle de la lumière

Les radiations lumineuses jouent un rôle prépondérant dans l'apparition de la maladie : elles sont à l'origine des réactions moléculaires et cellulaires aboutissant aux lésions. Chaque agent photosensibilisant réagit à une longueur d'onde ou à une combinaison de longueurs d'onde spécifique. Ces longueurs d'onde sont généralement comprises entre 280 et 790 nm : elles appartiennent donc au spectre ultraviolet et visible. (GALITZER et OEHME, 1978 ; ROWE, 1989) Les coups de soleil pour leur part sont dus à des longueurs d'onde inférieures à 290 nm.

C. Mécanismes principaux

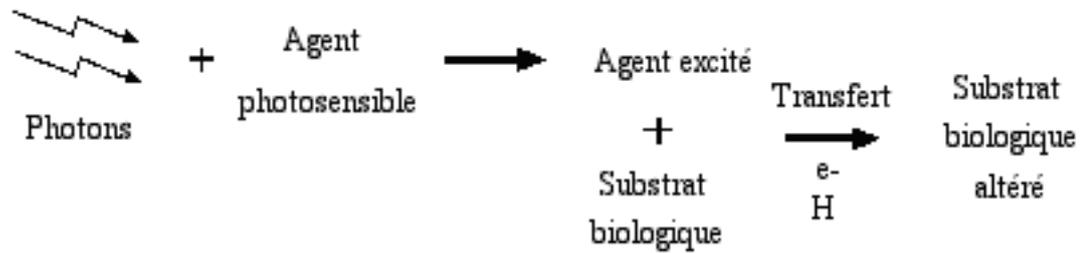
Lorsque l'agent est présent au niveau du derme et qu'il est exposé à sa longueur d'onde spécifique, une réaction de photosensibilisation peut se produire. Les photons vont être absorbés par la substance photoréactive, et va donc recevoir de l'énergie. Si l'apport d'énergie est suffisant, ces molécules vont passer à un état énergétique supérieur : ces molécules « excitées » n'étant pas stables, elles vont tendre à retrouver leur état initial en libérant cette énergie supplémentaire. La dissipation peut se faire de plusieurs façons : (GALITZER et OEHME, 1978)

- soit en émettant sous forme de fluorescence ou de phosphorescence,
- soit en la transférant à des molécules biologiques voisines. Ce transfert peut être direct, c'est le mécanisme de type I ; ou bien indirect en faisant intervenir l'oxygène, c'est le mécanisme de type II (ROWE, 1989).

1. Mécanisme de type I

Une fois la substance photodynamique excitée, elle va réagir directement avec un substrat biologique voisin. (Figure 3) Cette réaction va aboutir à la formation de deux radicaux libres des réactifs, par l'intermédiaire de transfert d'un atome d'hydrogène ou bien d'électron. (ROWE, 1989)

Figure 3 : Schéma du mécanisme de type I

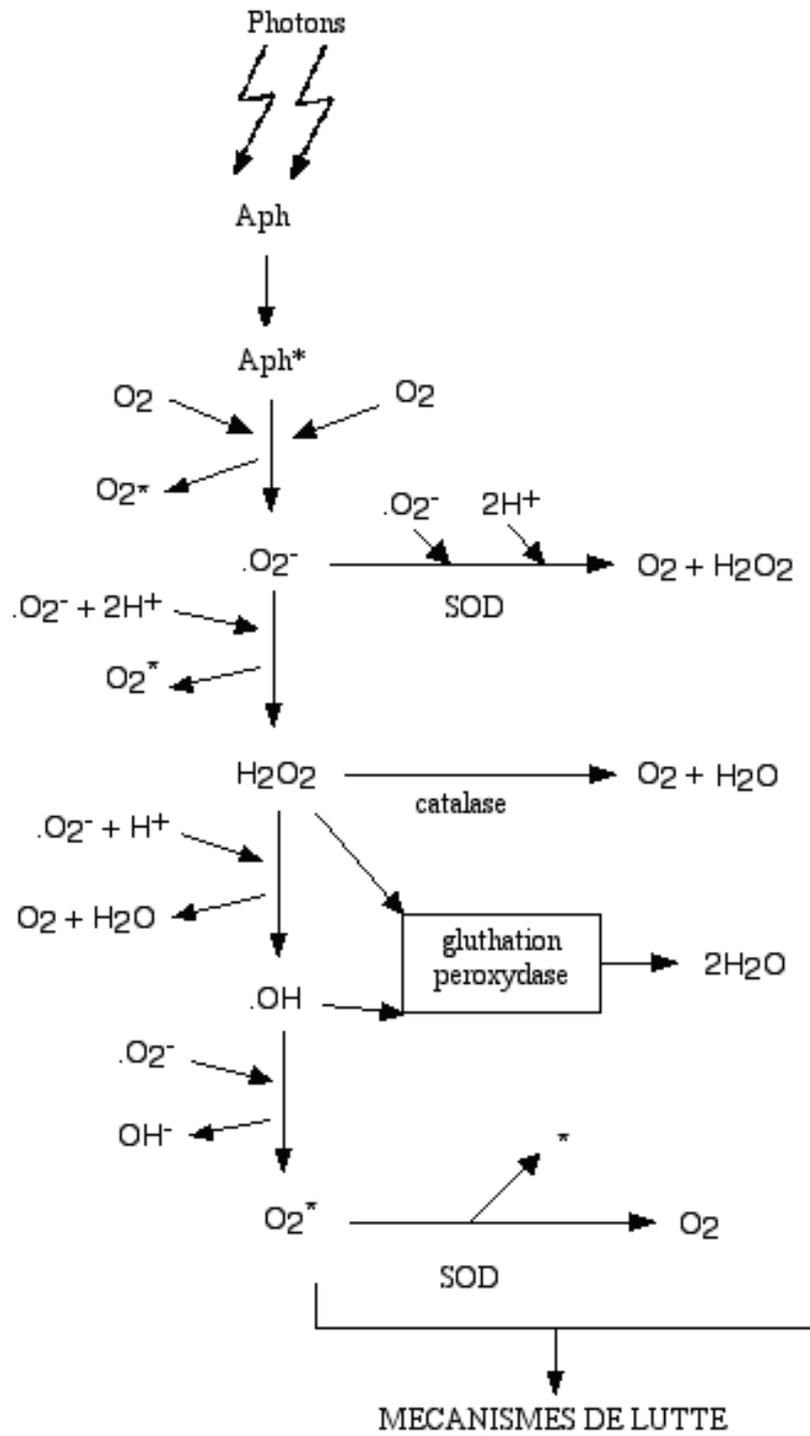


Le substrat biologique peut être divers, notamment les acides nucléiques, les protéines et les constituants membranaires. (FRENAY, 1989 ; ROWE, 1989) la réaction aboutit à l'oxydation de ce substrat biologique, et va être à l'origine des lésions macroscopiques observées.

2. Mécanisme de type II

Dans ce cas, la substance photodynamique va d'abord réagir avec une substance intermédiaire : l'oxygène moléculaire, pour former une molécule d'oxygène excitée (1O_2) et un anion superoxyde ($\cdot O_2^-$). (Figure 4) Ensuite des réactions entre différentes espèces d'oxygène peuvent avoir lieu et former par exemple un radical hydroxyle ($\cdot OH$). Enfin, les molécules d'oxygène excitées vont réagir avec un substrat biologique. Ces interactions aboutissent à la photooxydation de nombreux composants cellulaires (membrane, ADN, protéines...) en les endommageant (BLAAUBOER et VAN GRAFT, 1983 ; ROWE, 1989).

Figure 4 : Schéma du mécanisme de type II



Aph : agent photosensibilisant

SOD : superoxyde dismutase

Aph* : agent photosensibilisant excité

H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène

O_2^* : oxygène excité

$\cdot OH$: radical hydroxyle

$\cdot O_2^-$: radical superoxyde

3. Mécanismes de lutte cellulaire

Des mécanismes de lutte face à l'oxygène actif existent au niveau cellulaire. Par exemple, l'anion superoxyde peut être détoxifié par une métalloprotéine, la superoxyde dismutase (SOD). Celle-ci est présente sous différentes formes dans la cellule eucaryote. Elle produit de l'oxygène et de l'hydrogène peroxyde (H_2O_2). H_2O_2 est ensuite détoxifié par la catalase ou bien par la glutathion réductase. Enfin, d'autres composants cellulaires possèdent une action détoxifiante face aux molécules actives d'oxygène : la vitamine A, le β -carotène, l'acide ascorbique, le mannitol, l' α -tocophérol, la transferrine, la céruloplasmine et le sélénium (BLAAUBOER et VAN GRAFT, 1983).

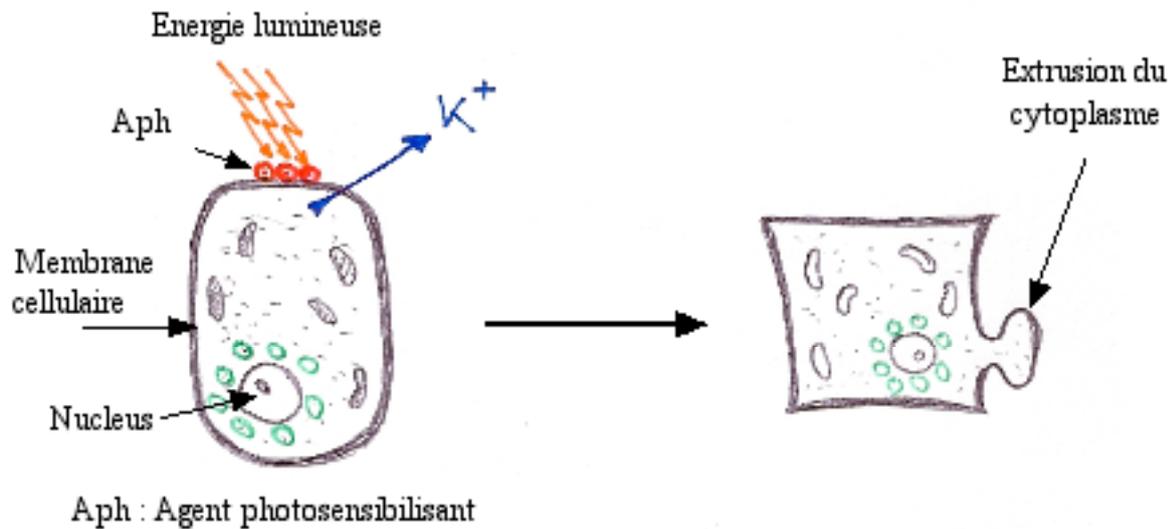
D. Effets biologiques

Que le mécanisme de photooxydation soit de type I ou de type II, il aboutit à de diverses dégradations au niveau cellulaire. Les produits de l'oxydation peuvent peroxyder les lipides des membranes cellulaires et lysosomiales. Lorsque c'est la membrane cellulaire qui réagit, cela modifie sa perméabilité en entraînant une perte de potassium intracellulaire. Le cytoplasme fait alors extrusion. Si la réaction a lieu au niveau de la membrane lysosomiale, la destruction et l'augmentation de perméabilité de celle-ci entraîne la sortie des enzymes lytiques dans le cytoplasme cellulaire et la lyse de la cellule (ALLISON *et al.*, 1966 ; GALITZER et OEHME, 1978 ; SMITH et O'HARA, 1978 ; ROWE, 1989 ; PLUMLEE, 1995). Ces deux effets au niveau cellulaire sont représentés dans la figure 5.

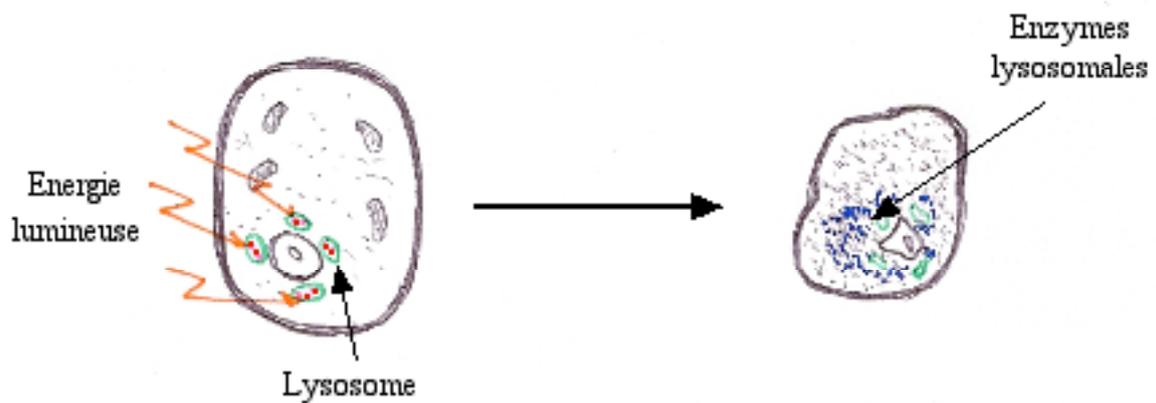
Les formes actives d'oxygène ont un effet propre par des réactions de photooxydation avec divers constituants cellulaires (BLAAUBOER et VAN GRAFT, 1983 ; ROWE, 1989) :

- dégradation/dépolymérisation de l'ADN/ARN, oxydation des bases (notamment la guanidine),
- oxydation, dénaturation des acides aminés et protéines,
- dépolymérisation des polysaccharides.

Figure 5 : Effets cellulaires des réactions de photosensibilisation (adapté de GALITZER et OEHME, 1978)



Action sur les membranes cellulaires d'agents photosensibilisants entraînant une perte potassique et une extrusion du cytoplasme



• Agent photosensibilisant dans le lysosome

Action sur les lysosomes d'agents photosensibilisants entraînant la lyse des lysosomes et la libération des enzymes dans le cytoplasme

MCours.com