

DERMATOSES PHOTO-AGGRAVÉES

V. GOFFIN (1), A.F. NIKKELS (1), G.E. PIÉRARD (2)

RÉSUMÉ : Diverses infections virales et bactériennes sont photo-aggravées. Certaines connectivites auto-immunes telles que le lupus érythémateux et la dermatomyosite le sont aussi. On compte également parmi les dermatoses photo-aggravées certains cas de dermatite atopique, de lichen et de rosacée.

MOTS-CLÉS : *Dermatomyosite - Herpes - Lupus érythémateux - Rosacée - Ultraviolet*

INFECTIONS PHOTODÉPENDANTES

De façon générale, les interactions entre les microorganismes et les rayonnements ultraviolets (UV) sont complexes. En effet, de nombreux facteurs tels que le moment de l'irradiation par rapport à l'infection, le type d'agent microbien, le lieu et la vitesse de réplication dans l'organisme, ainsi que les mécanismes effecteurs de la réponse immunitaire, sont impliqués à des degrés divers. L'irradiation UV peut ainsi aggraver la sévérité des signes cliniques, révéler une infection infra-clinique, diminuer la résistance à la réinfection, réactiver une infection latente ou augmenter le risque de l'oncogenèse virale.

A) PHOTOMODULATION DE L'IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE

Le système immunitaire inné constitue la première ligne de défense contre les agents microbiens et comprend les macrophages, les polynucléaires, les cellules NK et le complément activé par la voie alterne. Le système immunitaire acquis intervient en déclenchant la réponse lymphocytaire T et B, qui est spécifique de l'antigène et responsable de la mémoire immunitaire. La production d'anticorps par les lymphocytes B est fondamentale pour le contrôle des agents pathogènes extracellulaires. Pour les agents pathogènes intracellulaires, la réponse lymphocytaire T auxiliaire, la cytotoxicité lymphocytaire et la réaction d'hypersensibilité retardée sont primordiales. Les deux sous-types de lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th2 se distinguent selon leur production de cytokines après stimulation. Dans certaines circonstances, un sous-type de lymphocytes T auxiliaires prédomine, en particulier lors d'infections. Toute perturbation de l'équilibre entre les Th1 et les Th2 modifie la résistance de l'hôte et sa susceptibilité vis-à-vis des infections. La production précoce d'IL-12 par les macrophages et d'IFN- γ par les cellules NK déclenche une

PHOTOEXACERBATED DERMATOSES

SUMMARY : A series of viral and bacterial diseases are photo-aggravated. Some autoimmune connective tissue disorders including lupus erythematosus and dermatomyositis are also affected. This category of photoexacerbated diseases also encompasses some cases of atopic dermatitis, lichen and rosacea.

KEYWORDS : *Dermatomyositis - Herpes simplex - Lupus erythematosus - Rosacea - Ultraviolet light*

réponse Th1, tandis que la production précoce d'IL-4 par différents types cellulaires stimule une réponse Th2. Sous l'effet des UV, une perturbation de la réponse immunitaire est initiée par un chromophore cutané. Les événements initiaux responsables de cette immunomodulation sont probablement des lésions au niveau de l'ADN, l'isomérisation de l'acide trans-urocanique en acide cis-urocanique et des altérations membranaires. Ces événements induisent la production locale de médiateurs, tels que les prostaglandines (PG), des neuropeptides, l'histamine, les IL-1, IL-6, IL-10 et le TNF- α qui ont un impact sur les cellules présentatrices d'antigènes. Certaines cellules de Langerhans modifient leur phénotype, leurs capacités fonctionnelles, et migrent vers les ganglions lymphatiques de drainage. Il en résulte une stimulation inappropriée de lymphocytes T induisant la génération de lymphocytes T suppresseurs et la sécrétion des cytokines Th2 inhibant à leur tour la production des cytokines Th1. Ainsi, la production d'IL-12 est diminuée, alors que les productions d'IL-4 et d'IL-10 sont augmentées.

Toutes les infections ne sont probablement pas influencées de façon similaire par les irradiations UV (1). Cela tient à la grande diversité des microorganismes et des réactions immunitaires déclenchées. Cependant, si les UV interfèrent avec la production de cytokines Th1, ce sont les agents microbiens contrôlés essentiellement par la réponse Th1 qui sont le plus affectés. En revanche, lorsque les cytokines Th2 jouent un rôle protecteur lors de certaines infections, les UV n'exercent vraisemblablement aucun effet apparent.

B) INFECTIONS VIRALES

Herpes simplex virus

L'exposition solaire est reconnue comme jouant un rôle important dans les interactions de l'Herpes Simplex Virus (HSV) avec son hôte.

(1) Chargé de Recherche, (2) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie

Après la primo-infection herpétique, la phase de latence s'établit dans le ganglion drainant la zone cutanée. Ensuite, HSV est réactivé périodiquement, entraînant des manifestations cutanées qui récidivent sur le même site que la lésion initiale. L'exposition solaire intense est un stimulus fréquemment retrouvé à l'origine de ces récurrences qui peut être démontré expérimentalement. Les mécanismes impliqués dans l'effet stimulant des UV ne sont pas connus, mais une réactivation de HSV dans le ganglion est possible via des éléments régulateurs du génome viral sensibles aux UV. Le virus stimulé migre alors le long de l'axone et se réplique dans l'épiderme. Cet événement est normalement contrôlé par la réponse immunitaire de l'hôte, mais l'exposition aux UV peut supprimer temporairement cette phase régulatrice par un effet sur la présentation locale de l'antigène, permettant la réplication virale et l'induction d'une lésion clinique.

Papillomavirus humain

Parmi plus de 120 types d'HPV répertoriés à l'heure actuelle, deux grandes familles correspondent aux HPV muqueux et HPV cutanés. Certains HPV muqueux (HPV16, HPV18) sont de puissants carcinogènes impliqués, entre autres, dans le développement du cancer du col utérin. Certains HPV cutanés sont susceptibles d'interagir avec les UV dans la carcinogenèse de l'épiderme chez des patients immunodéprimés. Les patients ayant subi une transplantation d'organe et ceux atteints de l'épidermodysplasie verruciforme sont particulièrement touchés par ce processus. Dans ces deux situations, les tumeurs cutanées se développent presque toujours sur les zones corporelles les plus exposées à l'irradiation solaire, telles que le visage et le dos des mains. De plus, la prévalence de ces lésions est plus importante chez les résidents des régions géographiques particulièrement ensoleillées.

Les interactions entre les HPV et l'hôte, et le rôle des UV dans le processus oncogénique sont complexes. Les infections à HPV sont entretenues par la prolifération anormale des cellules épithéliales et par des perturbations locales de la présentation antigénique ou de la réponse en cytokines. L'exposition aux UV entraîne des lésions de l'ADN qui peuvent amplifier et perpétuer les altérations induites par les HPV au niveau épidermique. De plus, la réponse immunitaire de l'hôte à proximité du site infecté par les HPV peut être inhibée par les UV, y compris chez les patients déjà immunodéprimés par la chimiothérapie dans le cas des transplantés d'organes ou génétiquement, dans le cas de l'épidermodysplasie verruciforme.

Virus de l'immunodéficience humaine

Il a été suggéré que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), pourrait être influencé par l'exposition aux radiations UV. En effet, la peau est impliquée au cours de tous les stades de la maladie liée au VIH. Ce virus est également activé par les UV chez des animaux transgéniques et dans des systèmes de culture *in vitro*. De plus, les cellules de Langerhans et d'autres cellules dendritiques infectées par le VIH migrent vers les ganglions satellites sous l'influence de l'irradiation UV. Au niveau ganglionnaire, ces cellules pourraient entraîner l'infection des lymphocytes T. Enfin, l'irradiation UV amplifie le profil cytokinique Th2 déjà prédominant au stade du SIDA. Cependant, il n'existe pas de preuve convaincante que l'exposition au Soleil puisse aggraver l'infection latente par le VIH ou l'évolution du SIDA. Il n'y aurait pas d'augmentation particulière du risque d'infections bactériennes chez les patients porteurs du VIH.

C) INFECTIONS BACTÉRIENNES

Chez la plupart des animaux, les radiations UV entraînent la suppression de la résistance de l'hôte à des microorganismes infectants. L'exposition aux UV peut avoir un effet local sur le site cutané d'infection (HSV) ou un effet systémique en l'absence de lésions cutanées (*Listeria monocytogenes* et *Trichinella spiralis*). Bien que la peau représente le site initial de l'action des UV, des perturbations peuvent être induites à distance, probablement médiées par des perturbations de la présentation antigénique, du profil cytokinique ou par la production de lymphocytes T suppresseurs spécifiques de l'antigène.

Les UV semblent exercer un effet immunosuppresseur envers les agents bactériens de manière plus limitée chez l'Homme que chez l'animal. Néanmoins, les UV peuvent supprimer les réactions d'hypersensibilité retardée à la lépromine (*Mycobacterium leprae*), au bacille de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) et au *Candida albicans*. Dans certaines circonstances où l'irradiation UV est induite par un simulateur solaire, cette réponse immunitaire peut être également inhibée, à la fois sur les sites exposés et non exposés. La réaction d'hypersensibilité retardée correspond à un phénomène de mémoire immunitaire, ce qui implique que les UV sont capables de modifier un état immunitaire déjà établi. Les conséquences de l'irradiation UV sur la résistance, la réinfection ou la réactivation de microorganismes latents, demeurent actuellement inconnues.

CONNECTIVITES PHOTO-AGGRAVÉES

A) LUPUS ÉRYTHÉMATEUX

Le lupus érythémateux est une maladie auto-immune dont les formes cliniques sont nombreuses (2). La forme systémique comporte des signes cutanés et des atteintes viscérales variées. La photosensibilité est retrouvée avec une fréquence de 30 à 70 %, toutes formes de lupus confondues (3,4).

Le lupus subaigu est une forme particulière de lupus érythémateux dans laquelle la photosensibilité est constante. L'éruption érythémateuse et papuleuse est souvent annulaire dans les zones photo-exposées. Il n'existe pas de signes généraux ou viscéraux graves. C'est dans cette forme de lupus que l'on observe le plus d'anomalies photobiologiques, et notamment dans son expression clinique psoriasiforme.

Le lupus chronique est une photodermatose caractérisée par un érythème circonscrit, une dyschromie, une atrophie et des lésions d'hyperkératose. Il se localise principalement au niveau du visage. Le phototest n'est positif que dans la moitié des cas environ.

La photosensibilité est une des caractéristiques du lupus néonatal. Des lésions annulaires, circinées ou érythémato-squameuses, sont présentes et peuvent s'accompagner d'une atteinte cardiaque à type de bloc auriculo-ventriculaire. Des auto-anticorps anti-SS-A/Ro, transmis de la mère à l'enfant, sont responsables des manifestations du lupus néonatal.

Certains médicaments, particulièrement ceux connus pour être photosensibilisants, peuvent être inducteurs d'un lupus érythémateux (Fig. 1). La griséofulvine, l'hydrochlorothiazide, certaines cyclines et certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens en sont des exemples.

Il est parfois difficile de distinguer une manifestation lupique liée à la photosensibilité d'une éruption de type lucite polymorphe ou lucite estivale bénigne. La prévalence de lucite chez des malades atteints de lupus érythémateux est de l'ordre de 50%. Le fait d'être atteint de lucite ne confère pas un risque particulier de survenue à court terme d'un lupus érythémateux. Cependant, une lucite a une propension particulière à être associée chez un même malade à une affection auto-immune avec une prévalence de l'ordre de 15%. De plus, près d'un malade sur deux présentant une lucite est porteur d'anticorps anti-nucléaires qui restent cependant à un taux inférieur à 1/80.

Bien que caractérisé par le rôle déclenchant, aggravant ou pérennisant de l'exposition UV, le lupus érythémateux ne s'accompagne pas habituellement d'une diminution de la DEM. En revanche, les phototests induisent un érythème persistant, notamment dans un sous-groupe de malades lupiques avec abaissement de la DEM. Il peut alors y avoir réapparition des signes cliniques du lupus dans un délai moyen de 16 jours chez 25% des lupus systémiques, 40% des lupus chroniques et 60 à 70% des lupus subaigus. Il n'existe pas de concordance entre la photosensibilité clinique et les anomalies photobiologiques.

La bande lupique correspond à des dépôts granuleux d'IgG et/ou d'IgM, de C3 et de C1q à la jonction dermo-épidermique. Ces dépôts sont absents en peau saine exposée du lupus érythémateux chronique, alors qu'ils sont présents au cours du lupus systémique. Cette bande lupique est néanmoins présente en peau exposée chez près de 20% de sujets non lupiques. L'intérêt de la bande lupique en peau saine non exposée réside dans sa valeur pronostique d'une atteinte rénale.

La photosensibilité du lupus érythémateux systémique est associée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les ribonucléoprotéines SS-A/Ro et SS-B/La. En effet, des anticorps anti SS-A/Ro sont présents dans 80% des cas de lupus subaigu, forme clinique dans laquelle la photosensibilité est constante. Ces auto-anticorps sont dirigés contre des antigènes qui sont des polypeptides de poids moléculaire de 46 à 60 kDa, aptes à se lier à des ARN cytoplasmiques de petite taille, riches en uridine. L'irradiation UV entraîne le transfert de ces antigènes du noyau et/ou du cytoplasme vers la surface de la cellule. Une réaction cytotoxique dirigée contre les cellules épidermiques est déclenchée par l'exposition de ces antigènes aux auto-anticorps circulants. La liai-



Fig. 1 : Lupus érythémateux révélé par un médicament photosensibilisant

son antigène-anticorps est susceptible d'être internalisée sous l'effet des UV. Un des mécanismes suggérés pour cette auto-immunisation serait que les protéines SS-A/Ro puissent avoir une homologie avec des protéines étrangères, de nature virale par exemple. L'expression des antigènes Ro et La sur les kératinocytes de malades avec lupus érythémateux est variable. Leur expression cutanée est plus élevée dans les formes photosensibles de lupus érythémateux, comparativement à des sujets normaux ou des lupus sans photosensibilité. De plus, les malades qui ont les concentrations les plus élevées en auto-anticorps dirigés contre les deux antigènes Ro et La sont ceux qui ont une expression plus importante au niveau cutané.

B) DERMATOMYOSITE

La dermatomyosite est caractérisée par l'association de lésions cutanées érythémato-œdémateuses prédominant sur la zone périorbitaire et sur les faces d'extension des articulations. Le cou et le décolleté peuvent être également atteints. Une myopathie inflammatoire se traduit par un déficit et des douleurs musculaires touchant particulièrement la racine des membres. Le dosage sanguin des enzymes musculaires rapporte des valeurs élevées de la créatine phosphokinase, de l'aldolase et des lactico-déshydrogénases (LDH).

L'irradiation UV, naturelle ou artificielle, est capable d'exacerber les manifestations cliniques de la dermatomyosite. Son effet sur les manifestations viscérales est moins bien établi. Les taux de photosensibilité au cours de la dermatomyosite sont variables, allant de 30 à 100 %. Le spectre d'action inclut à la fois les UVA et les UVB. Contrairement au lupus érythémateux, il n'existe pas, dans le cas de la dermatomyosite, d'association clinico-biologique entre la photosensibilité et la surexpression d'un antigène ou la présence d'un auto-anticorps particulier.

DERMATITE ATOPIQUE

La dermatite atopique est une des manifestations cutanées de l'atopie qui se définit comme une prédisposition génétique à développer une allergie sous l'une ou l'autre de ses formes, par exemple de l'asthme et un rhume des foins pour les manifestations respiratoires, et de l'urticaire et une dermatite atopique pour les signes cutanés (5). Un dermographisme est souvent présent. Environ 70% des patients atteints de dermatite atopique rapportent des antécédents familiaux d'atopie. Leurs taux sériques d'IgE sont généralement élevés. Les deux sexes sont touchés de

manière égale. Les atopiques ont souvent une peau sèche et facilement irritable. L'incidence de la dermatite atopique varie d'une région du monde à l'autre, car le climat jouerait un rôle important. En effet, le froid ou un temps chaud et humide favorisent la dermatite atopique, tandis qu'un climat chaud et sec l'atténue. Il existe une forme photosensible de la maladie qui se marque essentiellement par des lésions du visage.

Les manifestations cliniques varient avec l'âge du patient. Les lésions cutanées ne sont jamais présentes à la naissance. Elles se développent habituellement entre le 3ème et le 6ème mois. Des placards érythémateux de couleur rouge vif, avec des limites mal définies atteignent surtout les joues, le front, le cuir chevelu, le menton et les plis, épargnant souvent le pourtour de la bouche ainsi que les faces convexes des bras et des jambes. Il s'agit de petites papules érythémateuses qui deviennent rapidement des vésicules suintantes, puis des croûtes. Dès cet âge, une xérose importante est présente ainsi qu'un prurit sévère qui perturbe souvent le sommeil. Près de la moitié des dermatites atopiques infantiles s'améliorent aux alentours de 18 mois. Beaucoup présentent une régression spontanée des lésions vers l'âge de 2 à 4 ans. En l'absence de disparition de la maladie, les lésions tendent à se localiser aux plis de flexion. Elles entreprennent les plis des coudes, les creux poplités, les poignets et les chevilles. Le prurit toujours important et le grattage perpétuel qu'il occasionne induisent une lichénification. Pendant toute cette période, des poussées d'eczéma aigu peuvent se déclarer sur ce fond lichénifié. Il existe parfois une intolérance à l'ovalbumine et aux protéines du lait de vache, ainsi qu'une réaction exacerbée à des allergènes de l'environnement (acariens, ...).

À l'âge adulte, l'atteinte des zones de flexion persiste souvent. Le tableau clinique comprend une peau sèche, irritable, des placards lichénifiés, des lésions de type prurigo et parfois des lésions d'eczéma.

LICHEN ACTINIQUE

Le lichen est une affection inflammatoire caractérisée par la présence d'un infiltrat lymphoïde dense accolé à l'épiderme et responsable de la nécrose de kératinocytes. Une hyperplasie épidermique réactionnelle aboutit à un épaississement cunéiforme de la couche granuleuse et à une hyperkératose orthokératosique. Les présentations cliniques sont multiples et l'étiologie mal définie.

La lumière solaire apparaît être un facteur favorisant le lichen, alors appelé lichen actinique ou tropical. Le front, le dos des mains et les avant-bras sont les sites de prédilection. L'aspect clinique est celui de lésions annulaires dont le centre est plat et hyperpigmenté, et les bords surélevés et bleuâtres. Le prurit reste modéré ou absent dans cette forme bien particulière de la maladie.

ROSACÉE

La rosacée est une maladie de l'adulte survenant le plus souvent entre 30 et 50 ans, avec une nette prédominance pour le sexe féminin. Cependant, les formes les plus sévères se retrouvent surtout chez les hommes. C'est une affection chronique caractérisée par une composante vasculaire (érythrose, télangiectasies) associée ou non à une composante acnéiforme (papules, pustules, nodules) (6).

Le début se manifeste le plus souvent par une érythrose faciale (Fig. 2). Ce sont des bouffées congestives diffuses ou en plaques, survenant après les repas, l'absorption de boissons alcoolisées et les changements de température. Elles sont situées sur le nez, les joues et les pommettes. Ensuite, peu à peu, l'érythrose devient permanente et l'érythème se couvre de télangiectasies plus ou moins importantes, siégeant aux mêmes endroits. Cette couperose représente un état cutané photosensible. L'affection peut se stabiliser ou se compliquer de rosacée. Apparaissent alors par poussées des éléments acnéiformes, papuleux et pustuleux. De telles poussées peuvent suivre une exposition solaire.

La rosacée siège aux mêmes endroits que la couperose et peut s'étendre au front et au menton. La peau est le plus souvent fine, xérotique, irritable, sensible aux intempéries et supportant mal certains produits de soin cutané. Un autre type de rosacée se rencontre plus volontiers chez les hommes. La peau est épaissie, séborrhéique et peut se compliquer d'un empâtement diffus du nez caractérisant le rhinophyma. Il s'agit d'une hyperplasie des glandes sébacées associée ou non à une hyperplasie du tissu conjonctif et vasculaire. Le nez devient alors monstrueux, violacé, déformé par des saillies et des sillons profonds.

Une atteinte de la conjonctive oculaire est parfois présente. On doit en rechercher l'existence par l'interrogatoire si elle n'apparaît pas au moment de l'examen. La kératite rosacée, plus grave, est heureusement plus rare. En l'absence de traitement, elle peut aboutir à des ulcérations à répétition de la cornée.



Fig. 2 : Rosacée photosensible

RÉFÉRENCES

1. Garssen J, Norval M, el-Ghorr A, et al.— Estimation of the effect of the increasing UVB exposure on the human immune system and related resistance to infectious diseases and tumours. *J Photochem Photobiol B*, 1998, **42**, 167-179.
2. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Arrese Estrada J, Piérard GE.— Les auto-anticorps et le profil immunopathologique des lupus érythémateux. *Rev Med Liège*, 1991, **46**, 279-285.
3. Bensaïd P, Vaillant L, Estève E, et al.— Exploration photobiologique des lupus érythémateux. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1995, **122**, 84-89.
4. Orten CH, Sontheimer RD, Dutz IP.— The pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2001, **17**, 95-113
5. Nikkels AF, Piérard GE.— Framing the future of antifungals in atopic dermatitis. *Dermatology*, 2003, **206**, 398-400.
6. Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Piérard GE.— Incidental control of rosacea by somatostatin. *Dermatology*, 2003, **206**, 249-251.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be