

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

**DETERMINATION PAR METHODE IN VITRO
DE L'EFFICACITE DE PRODUITS SOLAIRES
FORMULES AVEC DES FILTRES INORGANIQUES
ET/OU ORGANIQUES**

THESE DE DOCTORAT

Ecole Doctorale : VENAM

Discipline : Pharmacie galénique Spécialité : Cosmétologie

présentée et soutenue publiquement par

Soumia EL BOURY ALAMI

le 16 juin 2011, devant le Jury cidessous

Président : Rapporteurs : Mme MarieChristine ANDRY, Professeur

M. Philippe PICCERELLE, Professeur

Directeur de Thèse : Mme Laurence COIFFARD,

Professeur CoDirecteur : Mme Céline COUTEAU, Maître de Conférences (HDR)

Introduction

Le soleil, indispensable à la vie, est connu depuis longtemps pour ses effets bénéfiques (synthèse de vitamine D, bronzage, effet positif sur le moral). Peu à peu, une prise de conscience s'est opérée permettant de relativiser les bienfaits d'expositions solaires prolongées. Les UVB ont été les premiers à être incriminés dans la survenue de cancers cutanés. La recherche de filtres efficaces dans le domaine UVB a donc vu le jour dans les années 1920 avec en particulier la synthèse de l'acide para-aminobenzoïque. Beaucoup plus récemment, on s'est intéressé à l'implication des UVA et il est maintenant bien établi que ces derniers ont leur part dans la carcinogenèse cutanée et dans le vieillissement photo-induit.

Les conséquences de la surexposition solaire de beaucoup de personnes relèvent d'une politique de santé publique et il est devenu indispensable de mener des campagnes de prévention et d'avoir à disposition des consommateurs des produits efficaces tant dans le domaine UVA que dans le domaine UVB. En France, l'AFSSaPS a émis un certain nombre de recommandations visant à atteindre ce but.

C'est dans ce contexte que nous avons effectué notre travail de thèse au Laboratoire de Pharmacie industrielle et de Cosmétologie (MMS - EA 2160) de l'Université de Nantes. La thématique de recherche de ce laboratoire concerne l'étude *in vitro* de l'efficacité au sens large des produits topiques de photoprotection.

Dans une première partie, nous ferons des rappels d'anatomie et de physiologie cutanées ainsi que sur les effets du soleil sur la peau. Nous aborderons ensuite l'historique de l'utilisation des produits solaires avec un accent mis sur les aspects réglementaires.

Dans une deuxième partie, nous présenterons les résultats expérimentaux que nous avons obtenus en comparant l'efficacité des filtres organiques et inorganiques et l'intérêt de leur association.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I - Rappels sur la peau

I-1- Définition

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain. On considère qu'un adulte de taille moyenne pesant 70 kg a une surface cutanée d'environ 2 m². Celle-ci est étagée sur 3 niveaux qui sont de la surface vers la profondeur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Selon les auteurs, l'hypoderme est considéré comme un tissu cutané ou non (Figure 1).

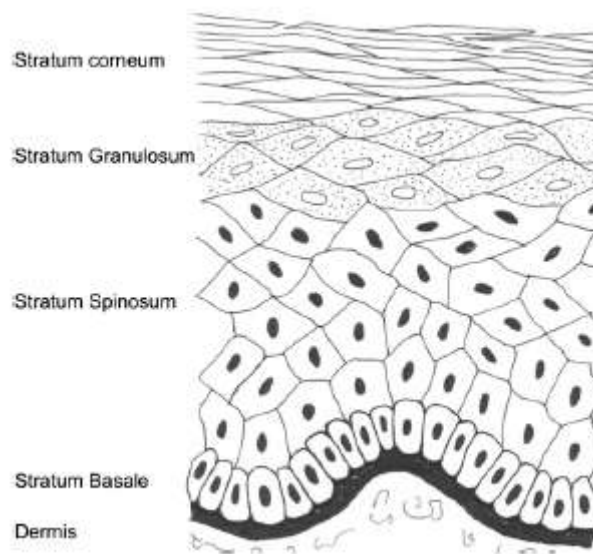


Figure 1 : Représentation schématique de la peau (Wickett & Visscher, 2006)

Considérée pendant longtemps comme un simple film étirable couvrant l'ensemble de l'organisme, la peau est désormais regardée d'un autre œil puisque l'on prend désormais en compte son rôle métabolique (Wickett & Visscher, 2006).

L'épaisseur de la peau est variable selon la zone du corps considérée. Une étude menée sur 452 biopsies de 28 régions différentes de la peau de sujets coréens a permis de cartographier l'épaisseur de la peau en fonction de la localisation. On pourra noter que la proportion d'épiderme par rapport à la peau totale varie entre 3,7 et 16,8% pour la majorité des différentes zones corporelles. Au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, zones particulièrement cornées, la proportion

d'épiderme par rapport au derme est beaucoup plus importante que pour le reste du corps avec une proportion moyenne de 42,6% (Tableau I) (Lee & Hwang, 2002).

	Peau (épiderme + derme) (μm)	Epiderme (μm)	Derme (μm)
Paupière, prépuce, peau inguinale	521 - 626	31 - 71	469 - 645
Dos	1977	35	1942
Fesses, dos des mains, face externe du pied	1180 - 1397	138 - 189	1318 - 1586
Paume des mains, plante des pieds		601 - 637	

Tableau I : Epaisseur de la peau en fonction des régions du corps (Lee & Hwang, 2002)

I-2- L'épiderme

Il s'agit d'un tissu épithélial de revêtement, stratifié, pavimenteux, composé majoritairement de kératinocytes répartis en 4 couches : couche germinative, de Malpighi, granuleuse et cornée. Outre ces cellules d'origine ectoblastique, l'épiderme comporte 3 autres grandes catégories de cellules : les mélanocytes (cellules responsables du phénomène de photoprotection naturelle), les cellules de Langherans (cellules issues de la moelle hématopoïétique exerçant un rôle de protection vis-à-vis des agents pathogènes) et les cellules de Merkel (cellules du sens du toucher).

I-2-1- Les kératinocytes

Les kératinocytes se répartissent en 4 couches distinctes tirant leur nom de leur aspect morphologique. Lors du processus de kératinisation, ces cellules vont subir des modifications lors de leur migration verticale.

I-2-1-1- La couche basale

Egalement appelée couche germinative, elle est composée de kératinocytes qui sont en étroite relation avec la jonction dermo-épidermique (JDE), structure épousant la forme des papilles dermiques. On ne distingue, à ce niveau, qu'une seule assise cellulaire. Les cellules sont cylindriques et comportent un noyau allongé qui est disposé perpendiculairement à la JDE. Ces kératinocytes basaux peuvent être classés en 3 types de cellules : les cellules souches de l'épiderme, les cellules amplificatrices qui, comme leur nom l'indique se divisent puis remontent dans la couche supérieure, et les cellules post-mitotiques qui restent en position basale. Le cytoplasme contient les organites classiques, ainsi que des tonofilaments (filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre) en faible quantité.

I-2-1-2- La couche de Malpighi ou couche épineuse

Les kératinocytes, au cours de leur processus de migration vont s'aplatir progressivement. De cylindriques, les cellules deviennent polygonales. Leur noyau s'arrondit. De manière familière, on dit que la cellule est hérissée de petites épines d'où le nom de couche épineuse, correspondant aux desmosomes, points d'attache des kératinocytes entre eux. La densité en tonofilaments augmente.

I-2-1-3- La couche granuleuse

La couche granuleuse est la couche épidermique qui subit le plus de bouleversements.

Outre l'aplatissement des cellules qui continuent à se réaliser, on note l'apparition de granulations susceptibles d'être colorées par des colorants alcalins et une densité toujours plus importante en tonofilaments. On parle donc de couche granuleuse. On

notera en particulier l'apparition de 2 structures : les grains de kératohyaline et les corps d'Odland.

Les grains de kératohyaline correspondent à des amas de nature protéique. En microscopie optique, à fort grossissement, on constate qu'il n'y a pas de membrane limitante.

Les corps d'Odland, également appelés kératinosomes, sont, quant à eux, de trop petite taille pour pouvoir être observés en microscopie optique. Il s'agit d'organites délimités par une membrane. Tout d'abord localisés à proximité du noyau, ils migrent, au cours du processus de différenciation cellulaire, vers la périphérie et fusionnent avec la membrane cytoplasmique en libérant leur contenu.

I-2-1-4- La couche cornée

Il s'agit du stade ultime de la différenciation du kératinocyte. Dépourvu de noyau, le cornéocyte est une cellule morte, véritable écaille, riche en kératine mais dépourvu d'organites vitaux. La membrane cytoplasmique est épaissie. Les kératinosomes libèrent leur contenu lipidique dans le milieu extérieur. C'est ce ciment qui est à l'origine de la cohésion des cornéocytes. Il faut cependant noter que ce ciment sera amené à se lyser au niveau des couches les plus superficielles, aboutissant au phénomène de desquamation. On pourra noter que si l'épaisseur de la couche cornée est analogue chez les sujets blancs et chez les sujets noirs, le phénomène de desquamation est 2,5 fois plus rapide chez ces derniers (Fluhr, Darlenski, Berardesca, 2008 ; Cabotin, 2004).

I-2-1-5- Le phénomène de kératinisation

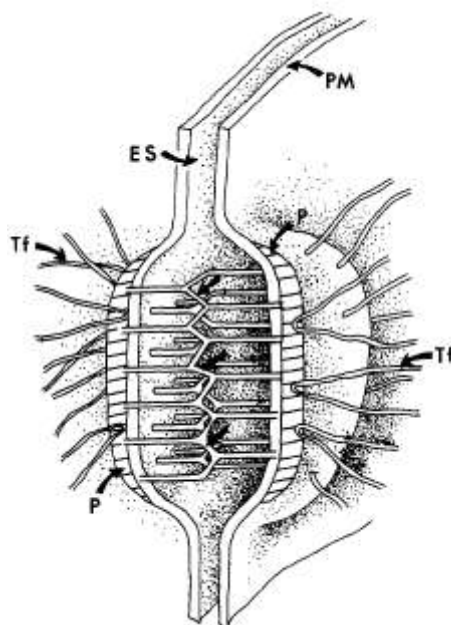
Il s'agit du processus de différenciation et de migration des kératinocytes, aboutissant à la formation de la couche cornée. Cette étape dure environ 3 semaines, mais peut se trouver raccourcie au décours de certaines pathologies comme le

psoriasis. Ce processus de différenciation est régulé par les fibroblastes, cellules prépondérantes du derme. Un facteur mitogène produit par les fibroblastes (le *keratinocyte growth factor* - KGF) est impliqué dans la prolifération kératinocytaire. Le taux de KGF est particulièrement élevé en cas de blessure, ce qui démontre son implication dans le processus de cicatrisation (Werner & Smola, 2001 ; Latkowski & Freedberg, 1995).

I-2-1-6- Les éléments caractéristiques des kératinocytes

I-2-1-6-1- Les desmosomes

Etymologiquement, le terme desmosome vient du grec δεσμός qui signifie lien et de σώμα qui signifie corps. Il s'agit de jonctions intercellulaires qui permettent d'assurer une forte cohésion des cellules entre elles. Du fait de leur liaison aux filaments intermédiaires du cytosquelette cytoplasmique, les desmosomes confèrent aux tissus qui en contiennent une grande résistance. On en trouvera en particulier dans les tissus soumis à des forces mécaniques importantes à savoir le myocarde, les méninges (arachnoïde et pie-mère) et l'épiderme. Les filaments intermédiaires porteront des noms différents en fonction du tissu. On parle de cytokératine pour la peau, de desmine pour le cœur et de vimentine pour le système nerveux (Burdett, 1998). L'association filament intermédiaire - desmosome permet le maintien de l'intégrité des tissus, on le constate, en effet, dans certaines pathologies génétiques et auto-immunes se traduisant par un défaut d'adhésion desmosomique et par des signes cliniques, témoins des altérations secondaires à un stress mécanique. Quel que soit le tissu étudié, le desmosome possède une structure symétrique composée de 2 disques de 0,1 à 0,5 μm de diamètre séparés par un espace extra-cellulaire de l'ordre de 30 nm (espace entre 2 membranes cellulaires de cellules adjacentes). Kelly, en 1966, a mis en évidence la formation de boucle par les tonofilaments (Figure 2) (Burdett, 1998).

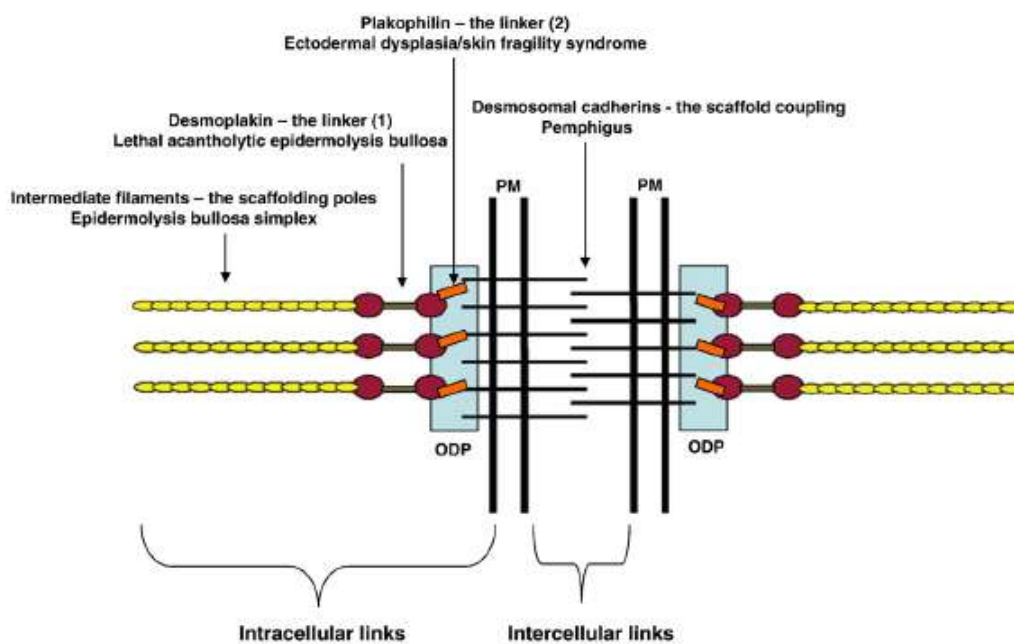


avec Tf : Tonofilament, Es : espace extracellulaire, P : plaque de desmogleine, PM : membrane plasmique

Figure 2 : Desmosome (Burdett, 1998)

I-2-1-6-1-1- Le complexe filament intermédiaire - desmosome

Il faut noter qu'il existe des liens intracellulaires et intercellulaires (Figure 3).



avec ODP : outer dense plaque (plaque dense externe)

Figure 3 : Le complexe filament intermédiaire - desmosome (Garrod & Chidgey, 2008)

Ce complexe est composé d'au moins 3 familles protéiques : les cadhérines, les protéines à domaine *armadillo* (avec comme sous-famille les plakophilines) et les plakines.

I-2-1-6-1-2- Les filaments intermédiaires

Ces filaments intermédiaires constituent l'élément de base du cytosquelette des cellules métazoaires. On les qualifie « d'intermédiaires » car leur taille est comprise entre celle des autres systèmes du cytosquelette, à savoir les fibres d'actine et les microtubules. Leur particularité réside dans leur caractère apolaire. Ces molécules présentent une structure hélicoïdale. Il s'agit d'une famille de protéines dont la séquence peut varier considérablement d'une molécule à l'autre. On en distinguera principalement 5 catégories. L'élément de base, identique pour chaque groupe, est la suivante : une queue de 45 nm de long de structure α -hélicoïdale et une tête de structure non hélicoïdale comportant des domaines N et C terminaux. Deux molécules sont susceptibles de s'enrouler entre elles et ce sont ces dimères qui constituent véritablement la structure de base commune à tous les tonofilaments (Norle, Masich *et al*, 2007).

I-2-1-6-1-3- Les cadhérines

Les cadhérines desmosomiques sont subdivisées en 2 sous-familles : les desmoglénines et les desmocollines. Il s'agit de glycoprotéines d'adhésion cellule-cellule dépendante du Ca^{2+} . Chacune de ces molécules se présente sous différents isomères (desmoglénine 1, 2 et 3 ; desmocolline 1,2 et 3). Les isomères 2 (desmoglénine 2 et desmocolline 2) sont les isomères les mieux représentés dans les tissus épithéliaux et sont en particulier présents dans la couche basale épidermique.

I-2-1-6-1-4- Les protéines à domaine *armadillo*

Le motif *armadillo* correspond à la répétition d'environ 42 acides aminés. Une des sous-familles des protéines à domaine *armadillo* correspond aux plakophilines (plakophiline 1, 2, 3 et 4). Du fait de sa séquence en acides aminés, la plakoglobine est apparentée à cette famille (Schmidt & Jager, 2005).

I-2-1-6-1-5- Les plakines

Cette famille de protéines inclut les desmoplakines I et II (Rutman A.J, Buxton R, 1994), la plectine, et des protéines membranaires telles que l'envoplakine et la périplakine (Yin, Green, 2004).

I-2-1-6-2- Les grains de kératohyaline

Dans la couche granuleuse, les composants protéiques majoritaires sont la kératine et la filaggrine qui représente 80 à 90% de la masse épidermique. Au niveau de la couche cornée, on trouve un grand nombre de protéines différentes (filaggrine, loricrine, trichohyaline, involucrine, kératine). Ces protéines sont réticulées par des transglutaminases.

La filaggrine, dont le nom dérive de la fonction (**filament aggregation protein**), est un composant essentiel de la couche cornée du fait de son pouvoir d'agrégation de la kératine, mais également de sa capacité à retenir l'eau (Takahashi & Tezuka, 1991). Cette molécule est synthétisée initialement sous forme d'un précurseur : la profilaggrine, polypeptide de 500 kDa phosphorylé, riche en histidine, qui possède à son extrémité N-terminal un site de liaison pour le calcium. La profilaggrine est protéolysée pour donner naissance à des peptides de poids moléculaire inférieur et déphosphorylés (35 kDa). Le gène de la profilaggrine (bras court du chromosome 21) code 10 à 13 répétitions d'une même séquence de 972 paires de base (codant la filaggrine) ce qui peut entraîner selon le cas le clivage de la profilaggrine en 10, 11, ou

12 polypeptides. Par ailleurs, le nombre de séquences pouvant varier de 10 à 13 (pour un même gène), il en résulte une variabilité de la composition en acides aminés de la filaggrine. On considère que, pour un même sujet, 2 filaggrines peuvent varier de 40% quant à leur composition en acides aminés (McGrath & Uitto, 2008). La filaggrine permet l'agrégation de la kératine 1, de la kératine 10 et des filaments intermédiaires. Le résultat est une cellule cornée permettant, par un effet barrière, de maintenir l'intégrité du tissu cutané. La filaggrine est ensuite fragmentée en acides aminés hydrophiles formant une partie de ce que l'on nomme Natural Moisturizing Factor (NMF) ou facteur naturel d'hydratation. Des mutations du gène de la filaggrine sont impliquées dans des pathologies cutanées telles que l'eczéma *via* une production moindre d'acides aminés hydrophiles dans le *Stratum corneum* et une augmentation de perte en eau trans-épidermique (Brown & Irvine, 2008 ; Leung, 2009 ; Hsu, Akiyama, Shimizu, 2008).

I-2-1-6-3- Les corps d'Odland

Appelés également corps lamellaires, ces organites contiennent des lipides et des enzymes. On trouvera principalement comme lipides, des glucosyl céramides, du cholestérol, des esters de cholestérol et des acides gras à longues chaînes. Il est important de noter que les lipides présents dans les corps d'Odland vont subir des modifications (Tableau II).

Lipides	Composition moyenne (en %) au niveau du <i>Stratum corneum</i> - 20 sujets normaux
Phospholipides	3,2 ± 1,1
Cholestérol sulfate	1,8 ± 0,7
Céramides totaux	35,0 ± 3,2
Stérols libres	28,9 ± 3,6
Acides gras libres	19,2 ± 3,5
Tri et diglycérides	3,5 ± 1,4
Stérol estérifié	6,5 ± 1,5
Squalène	0,2 ± 0,1
n-alcanes	1,7 ± 1,3

Tableau II : Composition lipidique moyenne (en %) au niveau du *Stratum corneum* - 20 sujets normaux (Mazière, 1997).

Le contenu des corps d'Odland est également enzymatique. Il s'agit d'hydrolases (glycosidase, phospholipase, sphingomyélinase, phosphatase, estérase, sulfatase, protéase).

Dans les espaces intercellulaires, les glucosyl céramides sont ainsi convertis en céramides. Ces lipides se disposent spontanément en multicouches entre les cellules cornées. Elias *et al*, en 1999, ont pressenti le rôle de barrière de ces lipides au niveau cutané (Wickett & Visscher, 2006), rôle qui est parfaitement établi de nos jours. On sait parfaitement que toute modification de la composition lipidique de la couche cornée conduit à une altération de cet effet barrière. Une dérégulation du taux d'expression des phospholipases A2 (enzymes responsables de la dégradation des phospholipides en acides gras et acide lysophosphatidique) conduit à des pathologies cutanées (Maury, Julié, Charvéron, 2003).

Le rôle des enzymes est également d'éliminer les membranes plasmiques, de diminuer la cohésion entre les cornéocytes ou bien encore de participer à la défense antimicrobienne (Forestier, 1992). On citera en particulier les défensines (α et β) qui sont de petits peptides possédant un large spectre d'action antimicrobien (bactéries Gram+ et Gram-, champignons, virus enveloppés). On distingue 6 sous-types d' α défensine et 17 sous-types de β défensine. Selon le sous-type, ces enzymes seront sécrétées en continu ou bien au cas par cas en cas d'exposition à des micro-organismes. Si certaines bactéries sont particulièrement sensibles (c'est le cas d'*Escherichia coli* et de *Pseudomonas aeruginosa* par exemple), d'autres ne le sont pas (il s'agit des germes constitutifs de la flore commensale comme *Staphylococcus epidermidis*) (Jonard, Banh, Pressac, 2006).

I-2-2- Les mélanocytes

Les mélanocytes (Figure 4) sont des cellules arrondies, dérivant de la crête neurale et possédant des prolongements appelés dendrites.

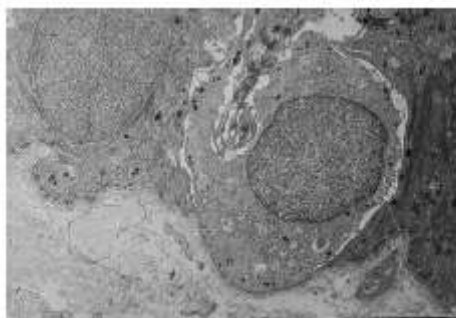


Figure 4 : Mélanocyte (Passeron, Balloti, Ortonne, 2005)

Ces cellules sont localisées à 3 niveaux : la couche basale de l'épiderme, le bulbe pileux et la paroi folliculaire. Elles contiennent des organites spécifiques, les mélanosomes, lieu de stockage de la mélanine.

La densité en mélanocytes est indépendante de la race mais varie beaucoup en fonction de la localisation. On trouvera ainsi une densité de 2000 mélanocytes par mm^2 au niveau de la tête et des bras et une densité 2 fois moindre pour le reste du corps. On peut déplorer une perte de 8 à 10% du nombre de mélanocytes initiaux par décennie, au cours du processus de vieillissement (Agar, 2005).

I-2-2-1- La mélanogénèse - Définition

Il s'agit du processus de synthèse et de distribution des mélanines dans l'épiderme. Schématiquement, les mélanosomes sont issus de l'appareil de Golgi, la mélanine est synthétisée en leur sein par action de la tyrosinase sur la tyrosine. Les mélanosomes sont alors transférés aux kératinocytes voisins (Figure 5) (Passeron, Balloti, Ortonne, 2005).

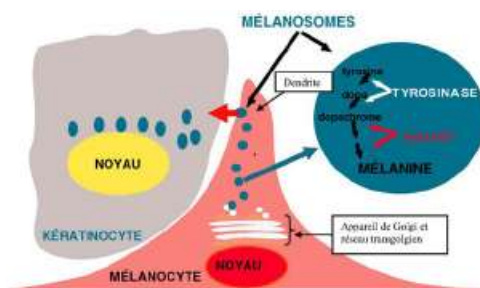


Figure 5 : Du mélanocyte au kératinocyte (Passeron, Balloti, Ortonne, 2005)

On parle d'UEM (Unité Epidermique de Mélanisation) pour désigner l'îlot de cellules composé d'un mélanocyte et de quarante kératinocytes voisins.

I-2-2-2- Les étapes de la mélanogénèse

I-2-2-2-1- Formation des mélanosomes

Les mélanosomes peuvent être assimilés à une catégorie de lysosomes sécrétoires. On peut les définir comme le résultat de l'association entre des protéines de structure membranaires et des enzymes impliquées dans la mélanogénèse. Ce sont les protéines de structure qui sont synthétisées les premières à partir du réticulum endoplasmique pour former les « prémélanosomes ». Les enzymes, quant à elles, sont issues de l'appareil de Golgi et vont fusionner avec ces pré-mélanosomes. En microscopie électronique, il est possible de distinguer différents stades de maturation. On parle alors de prémélanosome (stade I), de mélanosome de stades II, III et IV selon leur forme et leur contenu (Figure 6).

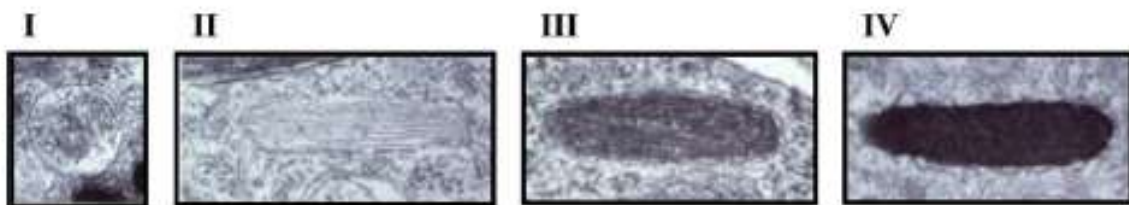


Figure 6 : Les différents stades de maturation des mélanosomes (Hearing, 2005)

De sphérique, l'organite devient ovoïde, les enzymes sont activées et la synthèse de mélanine peut commencer.

Les mélanosomes ne se présentent pas de la même façon chez tous les individus. Les mélanosomes des sujets caucasiens présentent un grand axe de 400 nm de long et tendent à se regrouper par paquets de 3 à 8. Les mélanosomes des sujets noirs sont 2 fois plus longs et sont disposés isolément (Agar, 2005).

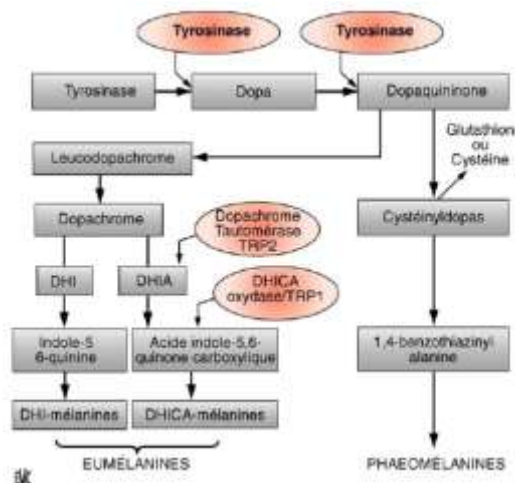
I-2-2-2- Synthèse de mélanine

I-2-2-2-1- Définition

La mélanine, polymère indolique, est le pigment majoritaire produit par les Vertébrés. L'origine du mot, du grec « *melanos* », n'est pas clairement établie. On en attribue la paternité au chimiste suisse Berzelius (1840). Chez les Mammifères, on ne parle pas de mélanine au singulier mais de mélanines au pluriel. On distingue en effet principalement deux catégories de pigments : les eumélanines, pigments noirs qui, par oxydation par du permanganate, libèrent une faible quantité d'acide pyrrole carboxylique (1% d'APC) et les phaeomélanines, pigments jaune-brun, riches en soufre qui, par action d'acide hydroiodique, libèrent environ 20% d'aminohydroxyphénylalanine (AHP) (Riley, 1997). Chaque individu est capable de produire les 2 types de mélanines. En fonction du pourcentage relatif de chacune d'elles, on obtiendra tous les types de carnation et de couleur de cheveux (Agar & Young, 2005). Chez un sujet roux, on estime que la phaeomélanine représente entre 0,026 et 0,53% de la masse cellulaire, tandis que l'eumélanine n'en représente que 0,042 à 0,17% (Vincensi, Ischia, Napolitano, 1998). Selon les sujets, les taux de mélanine dans les mélanosomes peuvent varier de 17,9 à 72,3% (Agar & Young, 2005). Les concentrations en mélanine sont sexe-dépendantes. Elles sont toujours plus importantes chez l'homme que chez la femme. En effet, la testostérone augmente la production de mélanine et les oestrogènes sont responsables du phénomène inverse (Manning & Bundred, 2003).

I-2-2-2-2- Voie de synthèse des mélanines

Elle met en jeu principalement 3 enzymes : la tyrosinase, la TRP1 et la TRP2 (*tyrosinase related protein*) (Figure 7).



avec : Dopa : dihydroxyphénylalanine, DHI : 5,6 dihydroxyindole, DHICA : 5,6 dihydroxyindole-2 carboxylique, TRP : Tyrosinase related protein

Figure 7 : Synthèse des mélanines (Passeron, 2005)

On constate que la tyrosinase est l'enzyme limitante de la mélanogénèse puisqu'elle catalyse les deux premières réactions : une hydroxylation de la tyrosine en 3,4 dopa et l'oxydation de cette dernière en dopaquinone (Passeron, 2005).

De nombreux facteurs interviennent dans le phénomène de pigmentation cutanée, mais le système glutathion/glutathion réduit semble jouer un rôle prépondérant. Les taux de glutathion (GSH) et de GSH réductase sont plus élevés chez le sujet noir que chez le sujet blanc. On constate par ailleurs, chez les sujets bronzés du fait d'une irradiation UVB, une chute des taux de GSH et de GSH réductase. L'effet inhibiteur de la GSH sur la tyrosinase est lié à la présence d'un groupement -SH susceptible de se lier au cuivre, cofacteur de l'enzyme. Par ailleurs, la GSH est capable de réagir avec la dopaquinone pour former de la glutathionyl-dopa, incolore (Figure 8) (Prota, 1994).

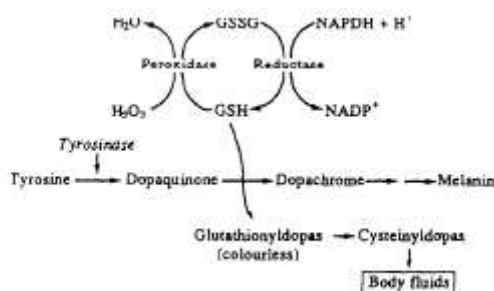
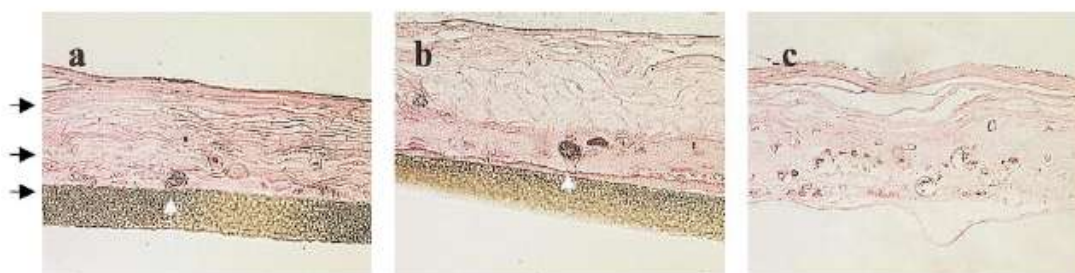


Figure 8 : Rôle du GSH dans la synthèse mélanique (Prota, 1994)

I-2-2-2-3- Transport des mélanosomes le long des dendrites et transfert aux kératinocytes

Au cours de la maturation, les mélanosomes subissent un phénomène de migration le long des dendrites mélanocytaires. Cette migration se fait par le biais des microtubules d'actine et de myosine du cytosquelette. Les mouvements sont bidirectionnels (Hara, Byers, Goukassian, 2000) et nécessitent des molécules particulières appelées protéines motrices qui utilisent l'énergie issue de l'hydrolyse de l'ATP (Lambert, Vancoillie, Naeyaert, 1999). On pourra citer comme exemple la kinésine (mouvement antérograde) et la dynéine (mouvement rétrograde). Un complexe moléculaire est nécessaire au déplacement le long des microtubules d'actine ; il s'agit de la protéine Rab27a, de la mélanophiline et de la myosine Va.

D'une manière assez comparable aux synapses du système nerveux, il existerait des synapses entre mélanocytes et kératinocytes. Un récepteur présent à la surface des kératinocytes, la *protease-activated receptor-2* (PAR-2) permet la phagocytose des mélanosomes (Yamaguchi, Hearing, 2009). L'activation de ce récepteur par la trypsine ou par un peptide agoniste, type SLIGRL, induit un phénomène de pigmentation dans des co-cultures kératinocytes-mélanocytes. En revanche, lorsque les cultures sont séparées, on n'observe aucun phénomène, ce qui montre la nécessité d'un contact étroit entre les 2 populations cellulaires. Un inhibiteur des protéases à sérine (RWJ-50353) provoque quant à lui un phénomène de dépigmentation (Figure 9) (Seiberg, Paine, Sharlow, 2000).



avec a : non traité ; b : SLIRGL (50 μm) ; c : RWJ-50353 (0,1 μm) - traitement durant 3 jours

Figure 9 : Activation ou inhibition du récepteur PAR-2 (Seiberg, 2000)

Trois gènes sont impliqués dans ces connections mélanocyte-kératinocyte ; toute mutation entraînera des troubles du dynamisme des mélanosomes ; il y aura accumulation de pigments dans la zone péri-nucléaire et diminution de la pigmentation de la peau (Hearing, 2005).

I-2-2-2-4- Caractéristiques des mélanines

I-2-2-2-4-1- Spectres d'absorption

Les spectres d'absorption des monocystéinyldopas (5-s-cystéinyldopa, 2-s-cystéinyldopa, 6-s-cystéinyldopa) présentent un maximum d'absorption à 292 nm. Les dérivés indoles et méthylés (2,5-s-s'-dicystéinyldopa) présentent des maxima à 302-330 nm. On note un maximum d'absorption des mélanines à 335 nm avec une diminution pour les courtes longueurs d'onde. Les mélanines absorbent dans le domaine visible (400-800 nm). Il est à noter que les mélanines absorbent et diffusent les rayonnements UV. On peut penser, par analogie avec ce qui a été constaté chez la seiche, que les mélanosomes d'un diamètre supérieur à 300 nm diffusent la lumière incidente dans une seule direction, contrairement aux petites particules (taille inférieure à 30 nm) de mélanine localisées au niveau des kératinocytes qui la diffusent symétriquement (Agar, 2005).

I-2-2-2-4-2- Propriétés antiradicalaires

Les mélanines possèdent des propriétés antiradicalaires. Ceci a pu être démontré *in vitro*, en utilisant comme modèle pour la phaeomélanine, la cystéinyldopa-mélanine provenant de l'oxydation par la tyrosinase de la 5-s-cystéinyldopa et pour l'eumélanine, la dopamélanine, polymère provenant de l'oxydation de la dopa. Ces molécules s'avèrent aptes à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (Rozanowska, Sarna, Land, 1998).

I-2-2-2-4-3- Un effet pigmentant différent

On sait depuis déjà longtemps que les radiations UVA et UVB sont responsables d'un phénomène de pigmentation cutanée. Cependant, les effets seront différents en fonction du type de radiations. La pigmentation liée à une exposition UVA est immédiate pour une dose d'UVA suffisante. La pigmentation liée aux UVB n'est visible qu'au bout de 72 heures. Les mécanismes mis en jeu seront donc différents. Dans le cas de la pigmentation immédiate liée aux UVA, on parle d'un phénomène d'altération photochimique de la mélanine, le mécanisme de formation des mélanines par effet retardé (1 jour ou plus après irradiation) est moins clair. Après une exposition aux radiations UVB, on constate une augmentation du nombre de mélanocytes actifs se traduisant par une augmentation de la synthèse de mélanine et une augmentation du phénomène de transfert aux kératinocytes voisins. L'irradiation de volontaires à des longueurs d'onde de 304 et 365 nm a permis de mieux comprendre ces phénomènes. Après irradiation à 304 et 365 nm, le nombre de mélanocytes dopa-positif augmente respectivement de 44 et 58% après 7 et 14 jours. Vingt-quatre heures après exposition aux UVA, une pigmentation est visible mais on ne décèle aucune augmentation de l'activité tyrosinase (Rose, Seki, Farinelli, 1987).

I-2-2-2-4-4- Un rôle antimicrobien

Mackintosh, en 2000, a été le premier à émettre l'hypothèse d'un effet antimicrobien du système mélanique. Les mélanocytes sont en effet susceptibles de présenter les antigènes aux lymphocytes T CD4+. Ces cellules peuvent également se comporter comme des phagocytes vis-à-vis des micro-organismes. La cascade enzymatique qui conduit à la mélanine constitue un moyen de défense pour un certain nombre d'animaux vis-à-vis de bactéries, de champignons ou même de parasites type *Plasmodium*. Le pourcentage de mélanine contenu dans la peau serait donc un facteur à prendre en compte dans la prévention des infections (Manning & Bunbred, 2003).

I-2-2-2-3- Notion de phototype

Le concept de phototype est basé sur une classification clinique réalisée en fonction de l'aptitude relative à « bronzer » ou à « brûler ». C'est en 1975 que le Dr Fitzpatrick classe les individus de peau blanche en 4 phototypes allant de I à IV et ce dans un but médical dans le cadre de traitement par PUVAthérapie. Les phototypes I à IV étaient alors déterminés par examen de la peau de sujets soumis à 3 doses d'irradiation. Les phototypes V (peau marron) et VI (peau noire) ont été ajoutés dans les années 80. Satoh et Kawada ont, quant à eux, proposés en 1986 une classification pour les japonais : c'est le JST (Japan skin type) (Kawada, 2000).

Pour classer les sujets, il conviendra de tenir compte de leurs expériences de coups de soleil ou érythèmes actiniques. Pour chaque catégorie est associée une valeur de DEM (Dose Minimale Erythématogène ou plus petite dose d'UVB susceptible d'engendrer un érythème léger à bords nets) moyenne (Tableau III) (Li & Chu, 2007). Un érythème requérant 24 heures pour se développer, l'examen de l'état de la peau est réalisé le lendemain de l'irradiation.

DEM (mJ/cm ²)				
Phototype	Etats-Unis	Corée	Singapour	Taiwan
I	20-30	59	-	-
II	25-35	73	79	122
III	30-50	72	108	136
IV	45-60	69	163	148
V	60-100	72	169	165
VI	100-200	-	220	-

Tableau III : Variation de la DEM en fonction du pays d'origine (Li & Chu, 2007)

Il est intéressant de pouvoir relier les notions de dose (J/cm²), de temps d'irradiation (min) et d'irradiance (mW/cm²) :

$$\text{Temps d'irradiation (min)} = 1000 \times \text{Dose (J/cm}^2\text{)} / 60 \times \text{irradiance (mW/cm}^2\text{)}$$

Il est à noter que ce sont les UVB qui sont les plus érythématogènes. Ceci a été démontré en irradiant des volontaires avec des lumières monochromatiques. On pondère ainsi le spectre solaire en fonction de sa capacité plus ou moins grande à générer un coup de soleil. Le spectre d'action de la lumière ainsi mis au point a été adopté par la Commission Internationale de l'Eclairage (CIE). Pour donner un exemple chiffré, la DEM moyenne à 300 nm n'est que de 0,025 J/cm², comparée à la valeur de 32j/cm² à 360 nm (Harrisson & Young, 2002).

On peut également parler en termes de SED (*Standard Erythema Dose*) qui traduit l'effet érythématogène d'une source naturelle ou artificielle d'UV. Une SED équivaut à une exposition effective érythématogène de 100 J/m². On utilisera alors des multiples de SED. On considère, par exemple, qu'il convient d'exposer un sujet à peau blanche à une valeur de 4 SED pour déclencher un érythème (Diffey, 2002).

I-2-3- Les cellules de Langherans

Ces cellules ont été découvertes par le pathologiste berlinois Paul Langherans en 1868. Elles ont ensuite été boudées pendant environ un siècle jusqu'à ce que Birbeck décrive la présence dans le cytoplasme d'organites pentalaminaires qui porteront son nom (Figure 10).

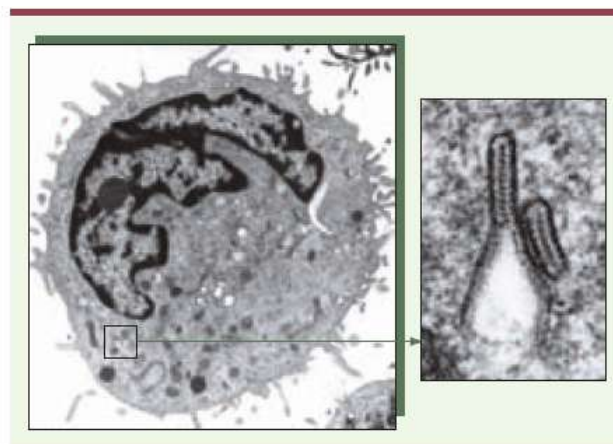


Figure 10 : Granules de Birbeck au sein d'une cellule de Langherans
(Valladeau, 2006)

Ces organites, dont le rôle est encore mal connu, sont dus à l'expression d'une lectine de type II appelée Langerin (Valladeau, Caux, Lebecque, Saeland, 2001).

Il s'agit de cellules dendritiques qui sont capables de couvrir l'ensemble de la surface du tissu épithélial. On peut de manière imagée comparée le réseau ainsi formé à un filet susceptible de capturer d'une part tout élément étranger et d'autre part des antigènes exprimés à la surface de cellules néoplasiques (Figure 11) (Bieber, 1996).

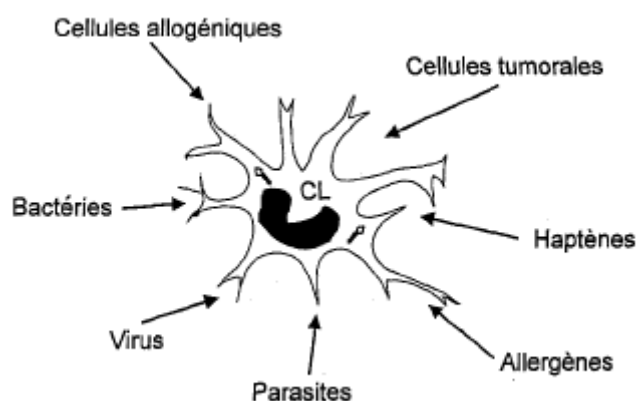


Figure 11 : La cellule de Langherans dans le système de défense cutané

Ces cellules ne sont pas spécifiques de la peau et se retrouvent dans un certains nombres d'épithéliums communiquant avec le milieu extérieur (voies aérodigestives supérieures, vagin, rectum...). Leur densité est faible au niveau épidermique (200 à 700 cellules/mm²), contrairement aux muqueuses (900 cellules/mm²). Les cellules présentes au niveau épidermique sont dites immatures. Une fois l'élément étranger reconnu, les cellules de Langherans vont gagner les ganglions lymphatiques où elles vont achever leur maturation et activer les cellules effectrices à savoir les lymphocytes T CD4+, afin d'en permettre la destruction (Geissmann, 1999).

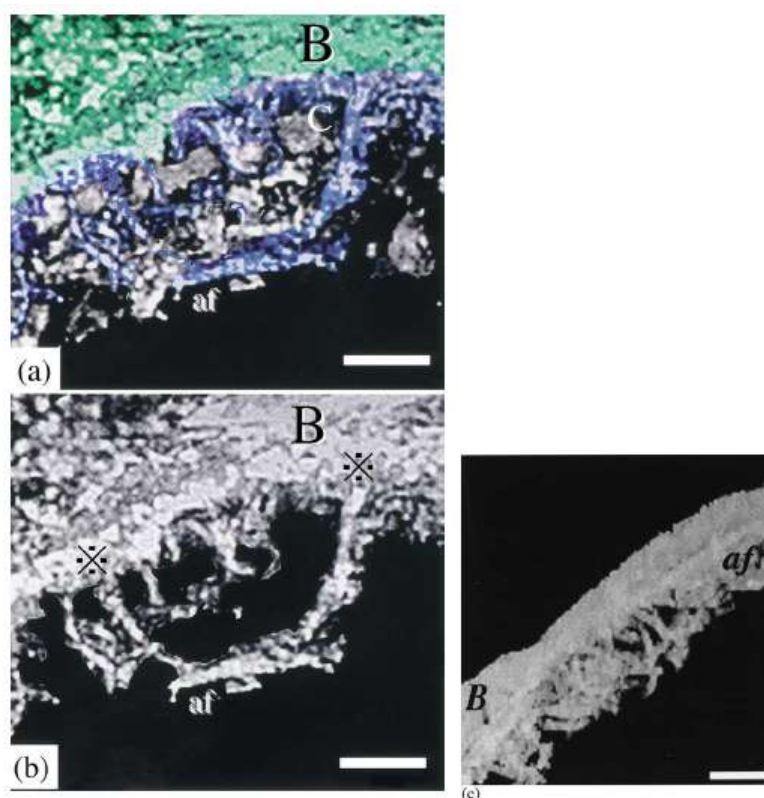
I-2-4- Les cellules de Merkel

C'est Friedrich Sigmund Merkel qui a décrit pour la première fois en 1875 ces cellules. Localisées à proximité de la membrane basale, elles constituent les

récepteurs mécaniques à la pression. Du fait de caractères structuraux et immunohistochimiques communs avec les cellules épithéliales et les cellules neuroendocrines, leur origine (épithéliale ou crête neurale) n'est pas à ce jour clairement établie (Guihard & Noël, 2009).

I-3- La jonction dermo-épidermique (JDE)

La jonction dermo-épidermique (Figure 12) correspond à la membrane basale qui contient des structures spécialisées regroupées sous le terme « complexe d'ancrage » permettant d'assurer la stabilité et la connexion ou la communication entre les 2 tissus.



avec (a) reconstruction 3D de la JDE montrant que les fibres d'ancrage (en bleu) sont insérées dans la *Lamina densa*. Les fibres de collagène passent dans les boucles créées par les fibres d'ancrage. En vert, la membrane basale.

(b) fibres de collagène dermiques. Visualisation des fibres d'ancrage

(c) Autre reconstruction du complexe d'ancrage.

Figure 12 : Reconstruction 3D des complexes d'ancrage (Ishii & Nakane, 2003)

Le complexe d'ancrage est composé de molécules qui établissent des liens avec le cytosquelette kératinocytaire d'une part et les protéines constitutives du derme. On pourra citer par exemple les collagènes IV et VII, différents types de laminines (lamine 5, 6 et 10), le nidogène et le perlécan. Morphologiquement, on peut subdiviser la membrane basale en 3 zones : la *lamina lucida* (la plus proche des kératinocytes - zone correspondant aux hémidesmosomes), la *lamina densa* (composée de collagène IV, de laminine et perlécan) et la *Lamina fibroreticularis* (collagène VII) (Tsunenaga & Adachi, 1998).

La laminine-5, en particulier, joue un rôle fondamental dans l'adhésion des 2 tissus. Elle initie la formation des hémidesmosomes et est impliquée dans le processus de cicatrisation (Nishiyama, Amano, Tsunenaga, 2000).

La JDE joue un rôle de filtre de diffusion restreignant ou favorisant le passage des molécules en fonction de leur taille et de leur polarité (charge). Elle permet par ailleurs, la migration des cellules de Langherans et des lymphocytes (Burgeson & Christiano, 1997).

I-4- Le derme

Le derme est un tissu conjonctif de soutien d'une épaisseur comprise entre 500 et 1000 μm , constitué principalement de fibroblastes capables de sécréter sous l'action de diverses hormones ou facteurs de croissance les principaux composants de la matrice extra-cellulaire (Lee, Lee, Yang, 2006). Cette matrice est composée de fibres (élastine, collagène), d'eau et de macromolécules.

On peut distinguer 2 couches dermiques qui diffèrent par leur composition :

- le derme papillaire situé à proximité de l'épiderme ; il est composé de fins faisceaux de collagène de 10 μm de diamètre ;
- le derme réticulaire formé principalement d'un enchevêtrement de larges fibres de collagène (diamètre supérieur à 50 μm), formant un véritable réseau (Figure 13).

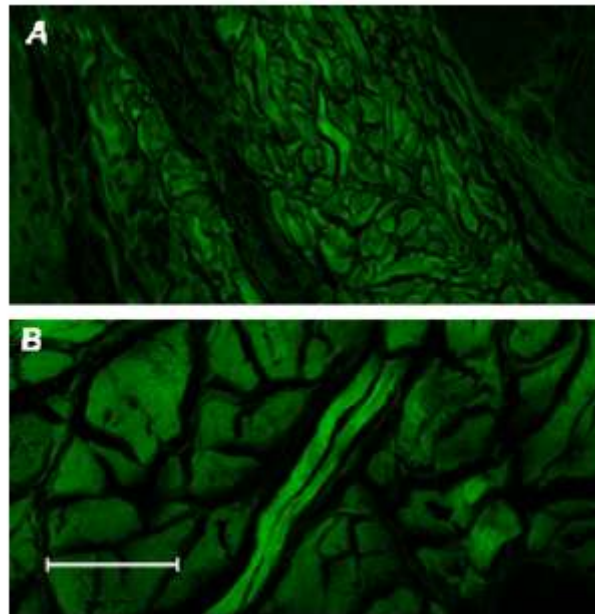


Figure 13 : Derme papillaire (A) et réticulaire (B) en images confocales (Ventre & Mollica, 2009)

On notera que le passage du derme papillaire au derme réticulaire n'est pas abrupte, le changement de taille des fibres de collagène se faisant graduellement (Ventre, Mollica, 2009).

En ce qui concerne les fibres élastiques, on remarque qu'elles sont surtout concentrées dans le derme papillaire. La substance fondamentale est composée de macromolécules : glycoprotéines de structure et glycosaminoglycanes. On citera en particulier, l'acide hyaluronique (disaccharide glycosaminoglycane composé de la répétition d'acide D-glucuronique et de N-acétyl D-glucosamine). Cette molécule présente une très grande hydrophilie lui conférant une forte capacité de liaison aux molécules d'eau. La présence de ces molécules est à l'origine du rôle de réservoir d'eau qu'exerce le derme (Sanchez-Carpintero, 2010).

I-5- L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus épaisse puisqu'elle peut atteindre 1000 μm , voire même plus selon les morphotypes (He, Kumar Kutala, 2004). On parle indifféremment d'hypoderme, de panicule adipeux ou de tissu adipeux. La

répartition topographique de ce tissu est différente selon le sexe : on parlera de répartition gynoïde chez la femme (graisse localisée en dessous du nombril) et de répartition androïde chez l'homme (graisse localisée au dessus du nombril) (Jamin, 2001). Le tissu adipeux blanc (forme majoritaire chez l'Homme et qui se distingue du tissu adipeux médullaire localisé autour de la moelle et du tissu brun présent autour de certains organes comme le cœur et le rein) (Casteilla & Charrière, 2004) est un tissu conjonctif composé majoritairement d'adipocytes : cellules renfermant une volumineuse vacuole lipidique. Au sein de cette cellule, se produisent deux réactions, le lipogénèse (formation de triglycérides à partir des acides gras circulants) et la lipolyse (dégradation des triglycérides avec libération d'acides gras dans le sang). On considère de ce fait que l'adipocyte est une cellule extensible, capable d'augmenter de volume, jusqu'à 60 fois son volume initial, ou bien au contraire de se rétracter dans les périodes de jeûne (Franchi & Pellicier, 2003). Sur la membrane de l'adipocyte se trouve de nombreuses récepteurs (Figure 14) contrôlant l'un ou l'autre des phénomènes ce qui explique que la cellulite est difficile à traiter du fait de son caractère multifactoriel. Les neuromédiateurs que sont l'adrénaline et la noradrénaline stimulent les récepteurs $\beta_{1,2}$ et α_{2a} adrénergiques. L'insuline exerce un effet lipolytique (Ailhaud, 2006) en favorisant le passage du glucose dans le cytoplasme adipocytaire (Lafontan, 2010 ; Glisezinski, 2007).

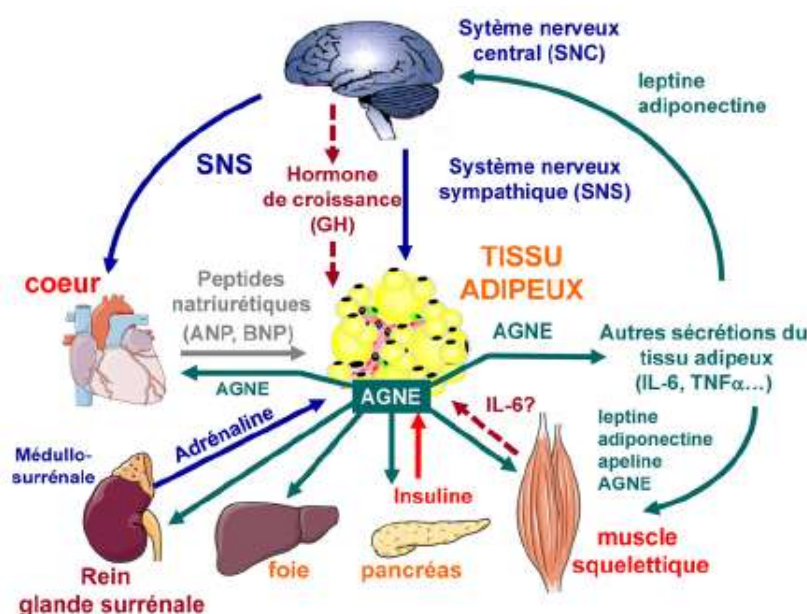


Figure 14 : Interactions entre le tissu adipeux et les autres tissus (Lafontan, 2010)

La prolifération des cellules adipeuses se fait préférentiellement au cours des deux premières années de vie et au moment de la pré-adolescence ce qui explique la nécessité de lutter contre l'obésité infantile (Ailhaud, 2001).

I-6- Les fonctions de la peau

La peau possède différentes fonctions telles que la thermorégulation, une fonction sensorielle et une fonction de protection. C'est cette dernière que nous étudierons particulièrement. En effet l'intégrité de l'organisme est assurée grâce à la barrière que constitue la peau et plus particulièrement la couche épidermique la plus superficielle. Celle-ci ne se développe que tardivement au cours de l'embryogenèse (approximativement à la 34^{ème} semaine de gestation) (Darlenski, 2009). Toute altération de cette barrière constitue une porte d'entrée pour les éléments étrangers à l'organisme.

I-6-1- La peau : une barrière infranchissable ?

I-6-1-1- La perte en eau trans-épidermique

La mesure de la perte en eau trans-épidermique ou perte insensible en eau (PIE) est une méthode utilisée depuis les années 90 par les dermatologues pour attester de l'intégrité de la barrière cutanée. Elle est basée sur la mesure du gradient de diffusion d'eau de la surface de la peau grâce à un tewamètre. Cette méthode n'est cependant pas très précise car elle ne permet de détecter que les altérations sévères (correspondant par exemple au retrait d'une quinzaine de strips sur peau humaine), les altérations plus modérées (3 ou 5 strips) ne provoquant pas de modifications (Netzlaff & Kostka, 2006). L'eau est l'un des constituants majeurs du corps humain puisqu'elle représente les 2/3 de son poids (Wolf, 2010). On considère que l'eau représente environ 15 à 20% du poids sec du *Stratum corneum*. Sous occlusion, on peut atteindre une valeur de 400%. Il existera cependant des variations inter-individuelles et ethniques. Une enquête menée aux Etats-Unis et publiée en 2010

montre que la peau noire est plus hydratée que la peau blanche ou asiatique (Fantasia, 2010). Un autre élément à prendre en compte est la zone considérée, le visage étant plus hydraté que les avant-bras ou les jambes (Sasik, 2008). Par ailleurs, on assiste à une diminution importante de la PIE au cours du vieillissement et en particulier au-delà de 60 ans, celle-ci s'accompagnant d'une baisse de la quantité d'eau au niveau du *Stratum corneum*. On observera, du point de vue clinique, une peau sèche (Berardesca, 1995). Le niveau d'hydratation affecte considérablement le taux de pénétration des molécules exogènes, tant hydrophiles que lipophiles au travers de la couche cornée. Il faut cependant noter que l'occlusion peut être source d'irritations cutanées. L'eau présente dans la peau se présente sous 2 formes : l'eau liée à des molécules en particulier celles qui constituent le *Natural Moisturizing Factor* (NMF) (25 - 35%) et l'eau libre susceptible de s'évaporer à la surface (65 - 75%) (Pashkovski, 2009). Elias, en 2002, a émis l'hypothèse d'un passage transdermique *via* l'eau du *Stratum corneum*, supposant que des conditions de stress telles qu'une déshydratation importante, un traitement par ionophorèse (Kalia, 1997) ou par ultrasons seraient capables d'agrandir « les pores aqueux », créant ainsi une voie de passage à proprement parler (Williams, Barry, 2004). Les humectants (Lippold & Hackemüller, 1989 ; Pedersen & Jemec, 1999) et les hydratants seront donc des promoteurs de pénétration. Les vêtements constituent également une barrière empêchant l'évaporation de l'eau et permettant une accumulation de celle-ci dans les couches superficielles de l'épiderme (Markee, 1993).

I-6-1-2- Le phénomène de passage transdermique

Lorsqu'une préparation qu'elle soit médicamenteuse ou cosmétique est placée sur la peau, la première étape correspond au transfert des ingrédients qui la composent vers le *Stratum corneum*. Celui-ci constitue la barrière principale, en particulier pour les substances hydrophiles. Une réduction de son épaisseur par un moyen mécanique (stripping) ou chimique (kératolytique) permettra de favoriser le phénomène de pénétration, de la même façon qu'en cas de recours à des promoteurs

d'absorption (Wehrlé, 2007). Les facteurs influençant l'absorption cutanée sont résumés tableau IV.

Facteurs	Favorisant l'absorption	Diminuant l'absorption
Extrinsèques	Poids moléculaire faible (PM < 1000) Amphiphilie Point de fusion faible Dose importante/surface Temps de contact important Promoteur d'absorption	Poids moléculaire élevé Hydrophilie, Lipophilie Point de fusion élevé Fixation aux protéines cutanées Encapsulation dans une β cyclodextrine
Intrinsèques	Jeune enfant, sujet âgé Faible épaisseur de la peau Lésions cutanées Hydratation Flux sanguin élevé Température	Peau épaisse (paume, plantes des pieds) Sécheresse Vasoconstriction

Tableau IV : Les facteurs influençant l'absorption cutanée (Wehrlé, 2007 ; Scalia, 2011)

Différentes voies de passage sont envisageables. La diffusion des actifs peut se faire au travers de l'épiderme (voie transcellulaire), *via* les espaces intercellulaires ou bien par le biais des annexes cutanées (follicules pileux et glandes sudoripares). Il est toutefois à noter que cette dernière voie est considérée comme anecdotique, les annexes cutanées ne représentant que 0,1% de la surface cutanée (Moser & Kriwet, 2001) (Figure 15).

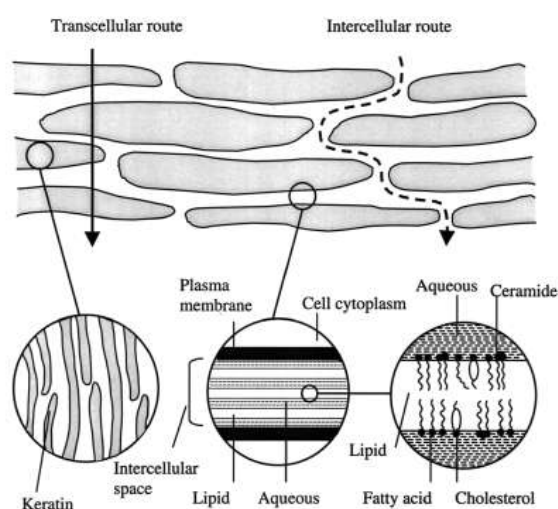


Figure 15 : Les 2 principales voies de passage au travers du *Stratum corneum* (Moser, 2001)

I-6-1-2-1- Les facteurs favorisant la pénétration transdermique

I-6-1-2-1-1- Les promoteurs d'absorption

Ils sont définis par Barry comme des substances conditionnant le *Stratum corneum* afin de promouvoir la diffusion des actifs sans provoquer de dommages cutanés. Ceci n'est pas tout à fait exact, comme nous le verrons ultérieurement. Différents mécanismes sont retenus : il pourrait s'agir de molécules amphiphiles ou bien de molécules pouvant interagir avec la kératine ou avec l'eau liée à celle-ci. Les tensioactifs non ioniques sont capables de s'inclure dans les bicouches lipidiques en augmentant ainsi la fluidité. Le Cétiol HE® (polyoxyéthylène glycol-7 glycéryl monococoate) est, du fait de ce mécanisme, bien connu pour son effet exhausteur de pénétration (de Vos & Kinget, 1993).

Quelques promoteurs de pénétration sont présentés Tableau V.

Nom chimique	Mode d'action/Type de molécules concernées/Effet indésirable associé
Pyrrolidones (N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) et 2-pyrrolidone (2P))	Interaction avec la kératine et les lipides cutanés Molécules hydrophiles (+++), lipophiles (+) Exerce un rôle de réservoir Erythème
Acides gras (acides oléique, linoléique, linoléinique et laurique)	Molécules hydrophiles
Alcools (éthanol, propylène glycol)	Solvant (augmente la solubilité de l'actif dans le <i>Stratum corneum</i>) Molécules hydrophiles
Tensioactifs (non ionique, anionique, cationique)	Perturbation de la bicouche lipidique Molécules lipophiles Effet irritant (tensioactifs anioniques et cationiques)
Urée	Augmentation de l'hydratation de la peau Réduction de l'épaisseur du <i>Stratum corneum</i>
Huiles essentielles (terpènes, 1,8 cinéole, α pinène, menthone, farnésol...)	Perturbation de la barrière lipidique
Phospholipides	

Tableau V : Promoteurs de pénétration (Williams, Barry, 2004; Cornwell, Tubek, 1998; Ghafourian, 2004; Walker, Smith, 1996; Albert, 2001; Lippold, 1990)

L'alcool, particulièrement asséchant, a fait l'objet en 2002 d'une publication chantant ses louanges, le gel Stérilium® en contenant s'avérant hydratant (Kampf, 2002). C'était oublier le glycérol qui l'accompagne !

Rappelons que ces exhausteurs de pénétration exercent une action plus ou moins prononcée selon la nature de la molécule à véhiculer (Ghafourian, 2004). Il existe, par ailleurs, des effets synergiques par association de promoteurs entre eux. C'est ce que l'on observe avec le propylène glycol et l'urée et ses analogues (1-dodécylurée, 1,3 didodécylurée et 1,3 diphénylurée) (Williams & Barry, 1989).

En 1998, Antonella Saija a étudié l'effet promoteur du limonène et de la lécithine sur 2 flavonoïdes, l'hespérétine et la naringénine, dans le but de la formulation de produits photoprotecteurs (Saija, Tomaino, 1998). Il conviendrait de prendre le contre-pied de cette étude puisque le but d'un produit solaire est de rester à la surface de la peau et en aucun cas de franchir la barrière cutanée. Le choix des ingrédients à utiliser devra donc être judicieux et afin d'éviter les interactions entre ingrédients, il paraît prudent d'en réduire au maximum le nombre. En effet, la peau traitée par un mélange α bisabolol - propylène glycol est respectivement 17 fois et 73 fois plus perméable au 5-fluorouracile et à l'acétonide de triamcinolone qu'une peau non traitée (Kadir & Barry, 1991). Cet actif apaisant très utilisé en cosmétologie sera donc à manier avec prudence dans le cas des cosmétiques pour lesquels on ne souhaite pas de passage transdermique.

Outre les ingrédients, la galénique aura de l'importance, la réalisation d'une microémulsion constituant, par exemple, un facteur favorable à la pénétration (Hathout, 2011).

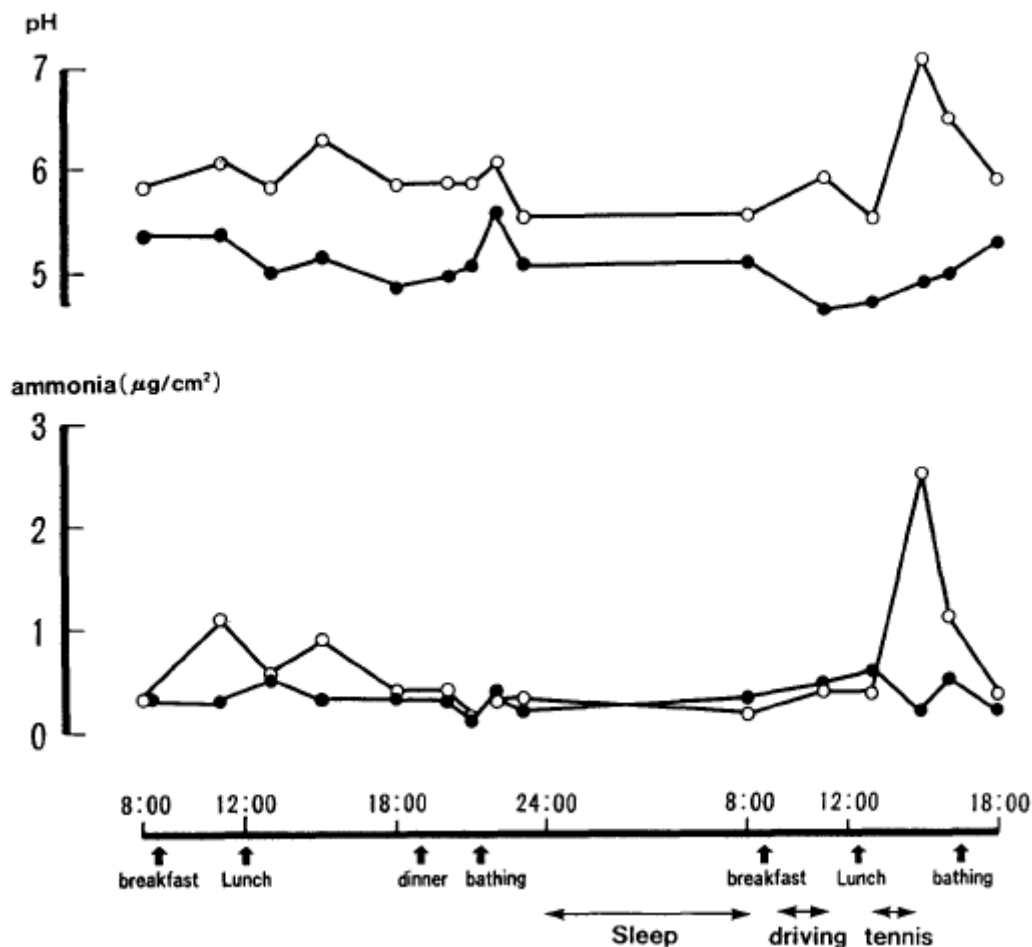
Si l'excipient joue un rôle important, on a montré également récemment que des ingrédients actifs combinés pouvaient être synergiques. La combinaison répellent (N,N-diéthyl-m-toluamide) et oxybenzone en est l'exemple (Kasichayanula, House, 2007). Ceci met en garde contre la réalisation de produits 2 en 1.

I-6-1-2-1-2- Influence de l'épaisseur cutanée

Le flux d'actif également appelé vitesse de transfert de matière par unité de surface d'application dépend du chemin de diffusion d , autrement dit de l'épaisseur de la peau ou plus simplement de celle du *Stratum corneum* (Wehrlé, 2007). En moyenne, l'épaisseur de la couche cornée est de 10 à 20 μm selon les volontaires. L'épaisseur est déterminée par tape-stripping et on considère qu'en 3 jours, 80 à 90% de la barrière s'est reconstituée (Russell, 2008). L'immaturation de la peau du nouveau-né et en particulier du prématuré et son rapport surface/poids considérable par rapport à l'adulte oblige à une grande prudence quant à l'application de produits topiques (Gary, James, 2000). Dès 1967, Feldman a mis en évidence l'importance de l'épaisseur de la couche cornée en termes d'absorption. Travaillant à l'aide d'hydrocortisone marqué au Carbone 14, il avait mis en évidence un facteur de variation de l'ordre de 300 en fonction du site d'application, voûte plantaire ou scrotum (Amoric, 2000).

I-6-1-2-1-3- Influence du pH

Le pH cutané est en moyenne de 5,5. Il est semble-t-il plus acide chez la femme que chez l'homme (Myo-Kyoung & Patel, 2006). Certaines zones cutanées sont moins acides, le cuir chevelu, particulièrement chez les enfants, et les régions cruro-génitale et anale. Ce pH acide est dû à la présence d'acide lactique dans la sueur. Celle-ci est également composée d'ammoniaque qui s'évapore rapidement à la surface de la peau permettant la restauration du manteau acide. En fonction de l'heure de la journée et des activités réalisées, on constatera des variations du pH cutané (Figure 16) (Chikakane, 1995).



avec : rond vide (mains) et rond plein (pieds)

Figure 16 : Variations du pH et du taux d'ammoniaque à la surface de la peau (Chikakane, 1995)

Le pH du véhicule tout comme celui de la peau conditionne l'absorption des actifs. En effet, le caractère acide ou basique de l'actif influence sa solubilité et sa répartition dans les différentes strates cutanées (Wagner, 2003 ; Katayama, 2001).

I-6-1-2-1-4- Influence de l'occlusion

Le phénomène d'occlusion est généralement reconnu comme un système exhausteur de pénétration. Cet effet sera cependant à mettre en relation avec la polarité des molécules appliquées sur la peau. Makki *et al*, en 1996, ont clairement montré que le phénomène d'occlusion augmente le phénomène de pénétration des molécules modérément lipophiles (ici le 8-méthoxypsoralène et le 5- méthoxypsoralène) et est

inefficace dans le cas de molécules hautement lipophiles (dans le cas de cette étude le triméthylpsoralène) (Makki & Muret, 1996).

I-6-1-2-2- Les stratégies qui permettent de diminuer l'absorption

Scalia, en 2011, a démontré l'intérêt de l'encapsulation de l'avobenzone ou BMDBM (ButylMéthoxyDiBenzoylMéthane) au moyen d'une β -cyclodextrine afin de limiter le phénomène de passage transdermique. L'encapsulation permet en effet le recueil d'une plus grande proportion de filtre dans les 10 premiers strips réalisés (Figure 17).

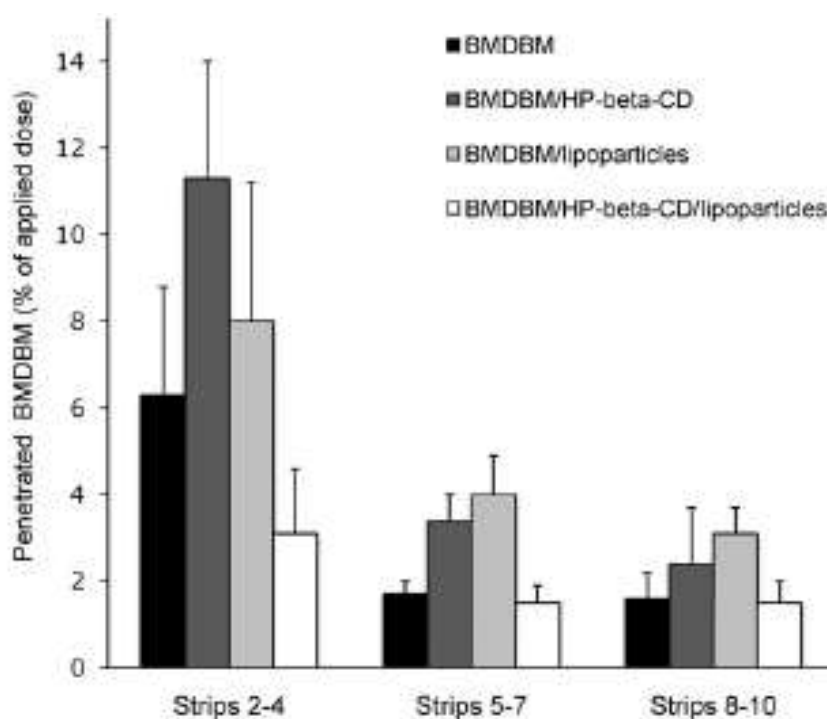


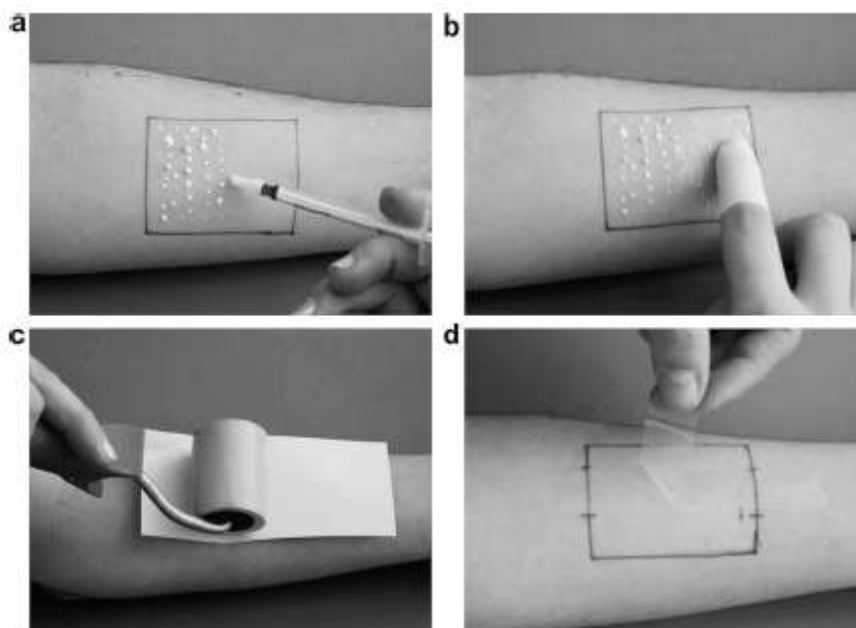
Figure 17 : Profil de pénétration du BMDBM (méthode stripping, *in vivo*) (Scalia, 2011)

I-6-1-3- Les méthodes d'évaluation du phénomène d'absorption

Considérant que la principale barrière correspond à la couche cornée, la méthode la plus utilisée pour déterminer la persistance d'une molécule dans la couche cornée est le « tape stripping ». Il existe également des méthodes *in vitro*, on utilisera en particulier des cellules de Franz.

I-6-1-3-1- Le tape stripping

Cette méthode non invasive peut être utilisée tout aussi bien *in vivo* chez l'homme ou l'animal ou bien *in vitro*. Le protocole est le suivant : après application du topique à étudier et respect d'un temps de latence qui sera variable selon les auteurs, on réalise un arrachage de la couche cornée à l'aide de bandes adhésives (Pailler-Mattei, 2007) (Figure 18).



avec a : application du topique sur le bras tatoué - b : repartition homogène du topique
c : application de l'adhésif - d : retrait de l'adhésif

Figure 18 : Protocole du « Tape stripping » (Lademann & Jacobi, 2009)

Selon la composition de la formule déposée sur la peau, le nombre de strates cornées éliminées sera différent. Les préparations éthanoliques permettent de récolter plus de strates que les préparations huileuses.

Le système adhésif retient quelques strates de couche cornée (Figure 19) et une fraction de la préparation déposée sur la peau.

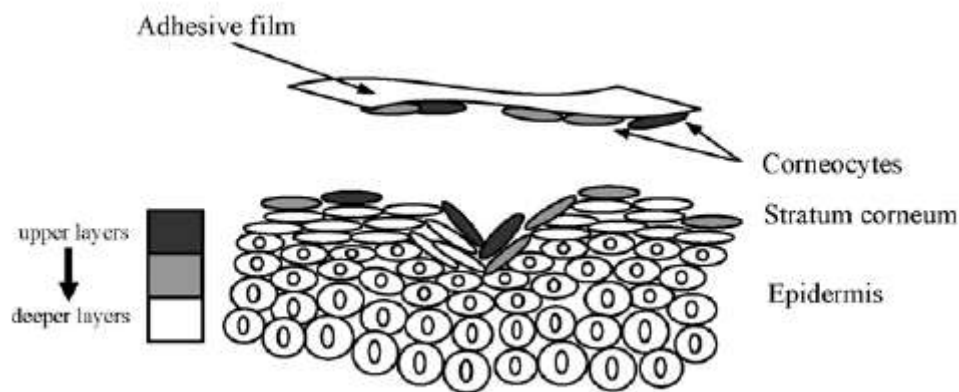


Figure 19 : Principe du « Tape stripping » (Pailler-Mattei, 2007)

On pourra alors doser par une méthode appropriée l'actif cosmétique ou le principe actif médicamenteux. En fonction du nombre d'adhésifs nécessaires pour récupérer l'intégralité de la concentration en actif, on en déduit si l'actif est susceptible de pénétrer ou bien s'il se cantonne dans les couches superficielles épidermiques. C'est ce que l'on observe Figure 20.

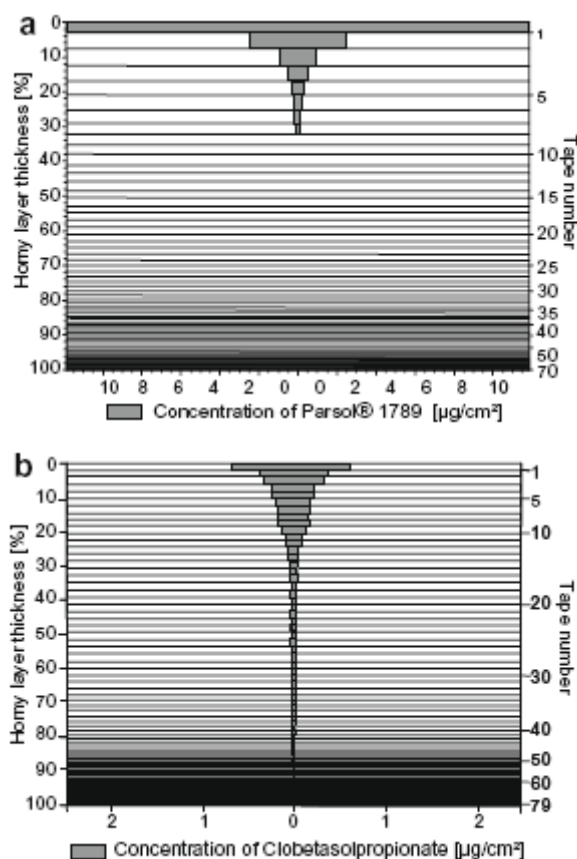


Figure 20 : Profil de pénétration d'un produit solaire (a) et d'un stéroïde (b) (Lademann, 2009)

Par exemple, l'avobenzone, filtre UVA le plus utilisé du marché, se localise dans le premier tiers de la couche cornée, contrairement au clobétasolpropionate que l'on peut retrouver dans 100% des strates arrachées.

I-6-1-3-2- Essais de pénétration transdermique en cellule de Franz

La grande majorité des travaux réalisés *in vitro* utilisent des cellules de Franz, cellules composées de 2 compartiments séparés par une membrane ou un explant de peau. Le compartiment supérieur ou donneur correspond à la zone où le produit à tester sera placé, le compartiment inférieur ou récepteur correspond à une solution aqueuse dans laquelle l'élément dont on cherche à connaître le pouvoir pénétrant sera dosé (Figure 21).

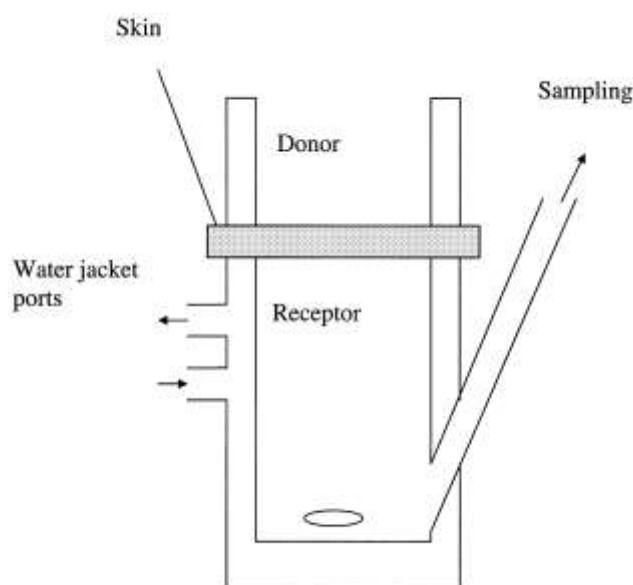


Figure 21 : Schéma d'une cellule de Franz (Moser, 2001)

I-6-1-3-3- Corrélation entre méthodes *in vivo* et *in vitro*

Afin d'évaluer la tolérance des ingrédients cosmétiques, différents paramètres sont calculés et/ou mesurés. On déterminera ainsi la NOAEL (*No Observable Adverse Effect Level*), dose orale ou topique journalière qui ne produit aucun effet indésirable chez l'animal. La SED (*Systemic Exposure Dose*) est, quant à elle, la dose d'exposition

systémique humaine déterminée après application du produit contenant l'ingrédient à étudier sur la peau. Cette dose est estimée sur la base des résultats de passage transdermique obtenus par méthodes *in vivo* ou *in vitro*, résultats parfois très différents. C'est ce qu'a montré une étude L'Oréal de 2010. Le test réalisé avec un filtre solaire, le Mexoryl SX® (marqué au Carbone 14), aboutit à un taux de pénétration de 0,014% du filtre appliqué par méthode *in vivo* chez l'homme contre une valeur de 0,37% par méthode *in vitro*. Dans cette même publication, Nohynek *et al*, estime la sécurité d'emploi du Mexoryl XL® chez l'adulte et chez l'enfant en utilisant des doses d'application importantes (2 mg/cm²), 2 fois par jour, pour l'ensemble de la surface corporelle soit 1,8 m² pour l'adulte et 0,6 m² pour l'enfant. Il obtient des marges de sécurité bien supérieures à 100 (4170 mg/Kg/j pour l'adulte et 2900 mg/Kg/j pour l'enfant) (Nohynek & Antignac, 2010). Ceci permet d'être rassuré sur les mesures prises pour assurer un maximum de sécurité dans le domaine cosmétique.

I-6-2- Fonction de protection vis-à-vis des infections

La surface cutanée est colonisée par deux types de flore, la flore résidente ou commensale, naturellement présente à la surface cutanée et la flore transitoire siégeant temporairement au niveau des téguments du fait d'une contamination exogène (Teyssou, 1997). La flore résidente est composée de micrococcacées (staphylocoques coagulase négative, peptocoques, microcoques), de micro-organismes corynéformes (corynébactéries, bréviobactéries), de Prioponibactéries, d'Acinetobactéries et de levures du genre *Pityrosporum*. Elle exerce un rôle de protection vis-à-vis des infections (Roth, James, 1989). La peau du nouveau-né, stérile à la naissance, est rapidement l'objet d'une colonisation par les germes du milieu ambiant (Petit-Fleurquin, 1979).

II - Rappels sur le rayonnement solaire - les rayonnements UV

Si les radiations UV ne représentent qu'approximativement 5% du rayonnement solaire, elles n'en restent pas moins les plus dangereuses.

C'est à Copenhague, en 1932, au second congrès international de l'éclairage (*Second International Congress on Light*) que la subdivision des UV en 3 catégories a été adoptée :

- les UVC (100 - 280 nm) ;
- les UVB (280 - 315 nm) ;
- les UVA (315 - 400 nm).

Cette subdivision est arbitraire et varie en fonction de la discipline considérée.

En effet, les dermatologues, quant à eux, utilisent plutôt la classification suivante :

- les UVC (200 - 280 nm) ;
- les UVB (280 - 320 nm) ;
- les UVA (320 - 400 nm).

La limite de 290 nm pour séparer les UVB des UVC est choisie dans la mesure où la lumière terrestre ne comporte pas de radiations de longueur d'onde inférieures, exception faite en altitude. Le choix de la valeur 320 est certainement plus arbitraire. Toutefois, l'on sait que les radiations de longueur d'onde inférieure à 320 nm sont plus dangereuses d'un point de vue biologique que les radiations de longues longueurs d'onde (Diffey, 2002). Plus récemment, a été proposée une nouvelle subdivision avec les UVAI (340 - 400 nm) et les UVAIL (320 - 340 nm).

Deux paramètres varient avec l'élévation du soleil au dessus de l'horizon, la qualité (spectre) et la quantité (intensité).

La position du soleil dépend de l'heure de la journée, du jour de l'année et de la localisation géographique.

II-1- L'heure de la journée

Pour un jour d'été, on considère qu'en moyenne 5% des UV sont de type B et 95% de type A. Au cours de la journée, le pourcentage d'UV reçu varie, il atteint sa valeur maximale entre 12h30 et 13h30 (Tableau VI) (Diffey, 2002).

Tranche horaire	% d'UV
Avant 9h30	6
9h30 - 10h30	8
10h30 - 11h30	12
11h30 - 12h30	15
12h30 - 13h30	17
13h30 - 14h30	15
14h30 - 15h30	12
15h30 - 16h30	8
16h30 - 17h30	4
17h30 - 18h30	2
Après 18h30	1

Tableau VI : Pourcentage approximatif de rayonnement UV ambiant pour une journée d'été par temps clair entre les latitudes 20° et 60° (Diffey, 2002)

Ceci n'est pas vrai partout. En effet à Cincinnati, le taux le plus élevé d'UV est détecté entre 12h et 16h et on peut développer un coup de soleil en 30 minutes même à 17h (de mai à juillet). L'adage selon lequel il faut se protéger du soleil de 10h à 14h ne convient pas dans tous les pays (Coldiron, 1998). Le changement d'heure est un élément à prendre en compte. Cette notion, si elle est ancienne, Benjamin Franklin dans le Journal de Paris en 1784, préconisait déjà pour économiser les bougies et profiter au maximum de la lumière du jour de se lever ou de se coucher plus tôt, n'a commencé à être mis en pratique que récemment et peut perturber quelque peu ces valeurs. En 1916, l'Allemagne commence à observer un changement d'heure, elle est suivie par l'Europe. Deux ans plus tard, c'est le tour des Etats-Unis (Aries & Newsham, 2008).

Ce changement d'heure peut être à l'origine d'exposition aux UV accrues ; c'est ce qu'ont constaté Parisi *et al* dans une étude réalisée auprès de personnes travaillant à l'intérieur en Australie, à Toowoomba. On constate une diminution de l'exposition aux UV pour les pauses du matin et en revanche une augmentation de l'exposition pour les pauses de l'après-midi et du soir (Parisi, Turner, Turnbull, 2008).

II-2- La zone géographique

Plus on vit près de l'équateur, plus la proportion d'UV est importante en été comparativement à l'hiver (Figure 22).

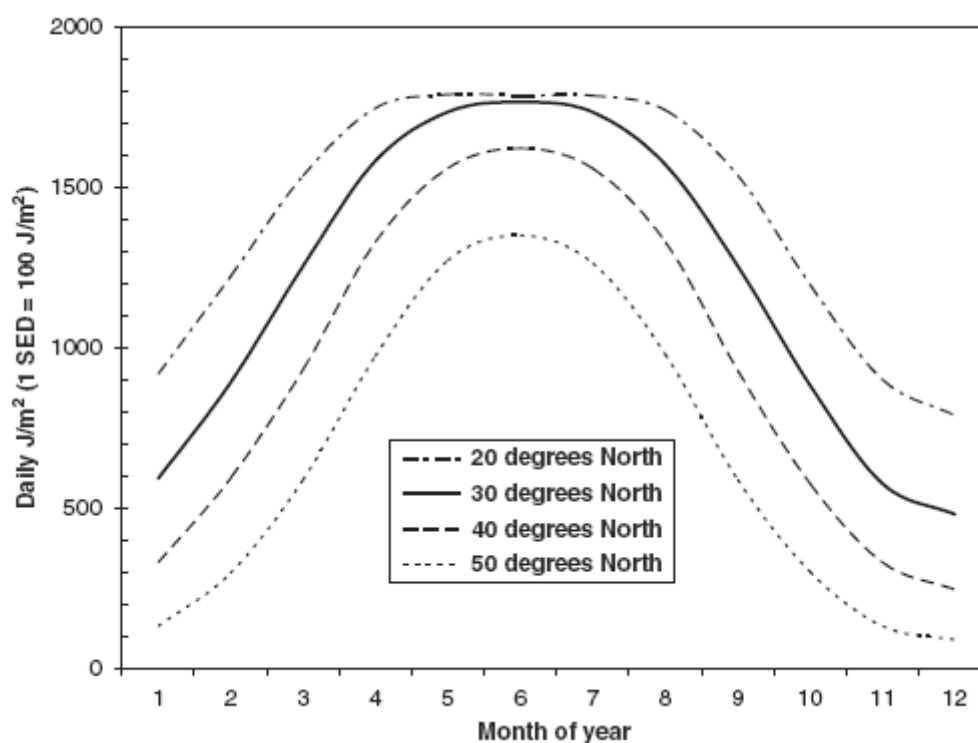


Figure 22 : Variation annuelle en SED journalière pour 4 latitudes (Sloney & Wengraitis, 2006)

Cette différence été - hiver est d'autant plus importante que la latitude est élevée. Ceci est connu depuis les années 30 comme en fait état une publication de Miescher. Il est à noter qu'il est quasiment impossible de bronzer en décembre et en janvier pour une latitude voisine de 50° nord (Londres, Paris, Frankfort, Prague, Krakow, Winnipeg ou Vancouver) même en restant toute la journée en extérieur.

S'il existe, en théorie, 4 saisons dans l'hémisphère nord, on constate surtout 2 saisons effectives avec une très courte période de quelques semaines aux équinoxes d'hiver et d'automne où la position du soleil change rapidement pour passer un angle faible d'élévation à un plus grand angle (en mars et fin septembre).

L'US Army Center for Health Promotion & Preventive Medicine (USACHPPM) a développé des campagnes de prévention vis-à-vis des UV en se basant sur ce que Holloway en 1992 a appelé « la loi de l'ombre ». Les messages sont du type : « Lorsque l'ombre est courte, recherchez l'ombre, lorsque l'ombre est longue, profitez du soleil ! » (Sliney & Wengraitis, 2006). En effet, l'intensité du rayonnement UV est directement liée à l'angle du soleil par rapport à l'horizon ou altitude. Cette altitude varie à chaque heure de la journée avec les saisons et la position géographique (latitude-longitude) (Downham ou anonyme, 1998). Lorentzen et Weismann, ont établi en 2002 une relation entre intensité ultraviolette et ratio longueur de l'ombre et taille de l'objet. Globalement, on en déduit que lorsque le ratio est de 0,5, des sujets de phototypes I et II développent un érythème en quelques minutes, lorsqu'il est de 1, l'érythème apparaît au bout de 20-30 minutes et lorsqu'il est de 2, il n'apparaît qu'au bout d'une heure (Lorentzen & Weismann, 2002).

En Norvège, la grande majorité des habitants vit en dessous du cercle polaire (ligne imaginaire située à 66°32' Nord) et seulement 10% de la population vit au dessus. Dans cette région du monde, durant l'hiver, il y a absence totale de lumière (c'est la nuit polaire), l'été en revanche, le soleil ne se couche pas. Pour donner un exemple, à 69,7° de latitude, dans la ville de Tromso, le soleil a disparu de l'horizon le 25 novembre 2006 pour ne réapparaître que le 21 janvier 2007 ; le soleil ne s'était pas couché entre le 18 mai et le 26 juillet 2006. Durant l'hiver, l'irradiation solaire est absente (puissance de 0 à 10 W/m²). Elle était respectivement de 100 - 1200 W/m², de 300 - 1200 W/m² et de 200-800 W/m² à Tromso au printemps, en été et en automne 2005. On constate que la dose effective journalière d'UV à Tromso est approximativement 500 - 1000 j/m² inférieure à celle d'Oslo (Laeng, Brennen, Elden, 2007).

II-3- Les éléments naturels

La qualité et la quantité de rayonnement UV sont modifiées au cours de son passage dans la stratosphère (10 à 50 km au dessus du niveau de la mer). Les UV sont

absorbés par l'ozone (O_3) et dispersés par des molécules comme l'azote (N_2) ou l'oxygène (O_2). Dans la troposphère (0 à 10 km au dessus du niveau de la mer), il se produit à nouveau un phénomène d'absorption par des molécules d'ozone, de dioxyde d'azote (NO_2), de dioxyde de soufre (SO_2) et un phénomène de dispersion par des polluants ou des nuages. Les nuages réduisent l'intensité UV (de l'ordre de 10% par rapport à un ciel clair) dans des proportions moindres que pour l'IR. Il faudra donc se méfier des nuages qui en diminuant l'effet calorigène des IR élimine la sonnette d'alarme indiquant qu'une exposition est dangereuse.

La réflexion des UV par les surfaces terrestres est généralement inférieure à 10%, avec une exception pour le sable (réflexion de 15 à 30% du rayon incident), et la neige (plus de 90% de réflexion).

Contrairement aux idées reçues, une eau « calme » ne réfléchit que 5% du rayon incident contre plus de 20% pour une eau agitée. Les UV traversant facilement l'eau, nager dans la mer ou dans une piscine à ciel ouvert offre peu de protection vis-à-vis des coups de soleil (Diffey, 1998).

II-4- Notion d'index UV

Dans les années 90, devant l'augmentation du nombre de cancers cutanés, une nouvelle notion a été mise en place : celle de l'index UV, matérialisée par un chiffre compris entre 0 et 15. C'est un élément fourni avec la météo du jour pour une localisation bien précise. Cet index traduit le risque de brûlures pour un sujet de phototype I (Tableau VII).

Index UV	Risque de brûlures
0 - 2	Minimum
3 - 4	Bas
5 - 6	Modéré
7 - 9	Elevé
Plus de 10	Très élevé

Tableau VII : Concordance index UV - risque de brûlures (Coldiron, 1998)

Il surestime donc les risques pour les sujets de phototypes supérieurs.

II-5- Les sportifs : une population à risque

On peut constater, grâce à des dosimètres portés par des sportifs en extérieur, que ceux-ci sont soumis à des irradiations UV variables (Tableau VIII).

Sport	Irradiation (exposition moyenne journalière)
Tour de Suisse (cycliste)	20,3 SED
Triathlon Ironman World Championships (Hawaii)	20,8 SED
Activités de montagne (Alpes Suisse, Alaska, Bolivie, Tibet)	29,8 SED

Tableau VIII : Exposition des sportifs aux UV (Moehrle, 2008)

III - Les effets du soleil sur la peau

III-1- L'érythème actinique ou coup de soleil

Le coup de soleil fait écrire et souffrir depuis bien longtemps. Le *Lancet*, dès la fin du 19^{ème} siècle, rapporte des cas cliniques de coups de soleil très détaillés. On sait ainsi qu'un jeune militaire de 24 ans, ayant 5 années de service, a été hospitalisé le 5 juillet 1859 au *Regimental Hospital* de Gorruckpore (Bengal) pour un coup de soleil. Cela s'apparentait vraisemblablement à un coup de chaleur puisqu'il y avait de la fièvre, une congestion de la face... Durant cette même période, le *Lancet* rapporte des cas similaires de sujets ayant développé des coups de soleil ; il s'agit pour la plupart d'anglais expatriés dans les colonies (Anonyme 1897, 1839, 1837).

Le coup de soleil ou érythème actinique est une réaction inflammatoire qui survient quelques heures après exposition solaire et dont l'intensité est maximale 24h après exposition. Elle se traduit par une rougeur cutanée (Figure 23) (Béani, 1999).



Figure 23 : Erythème actinique

Le pouvoir érythématogène des UVB est bien supérieur à celui des UVA (il faut une dose d'UVA mille fois supérieure à celle nécessaire pour les UVB pour générer un érythème de même intensité). Il faut cependant noter que lors d'une exposition UV

naturelle, la dose d'UVA reçue est 100 fois supérieure à la dose d'UVB. De cette façon, on considère que l'effet érythématogène est dû pour 80% aux UVB et à 20% aux UVA (Béani, 1999). Les radiations UV n'ayant pas toute la même responsabilité dans la survenue d'un coup de soleil, la Commission Internationale de l'Éclairage a établi un spectre de l'efficacité érythématogène du soleil (Figure 24).

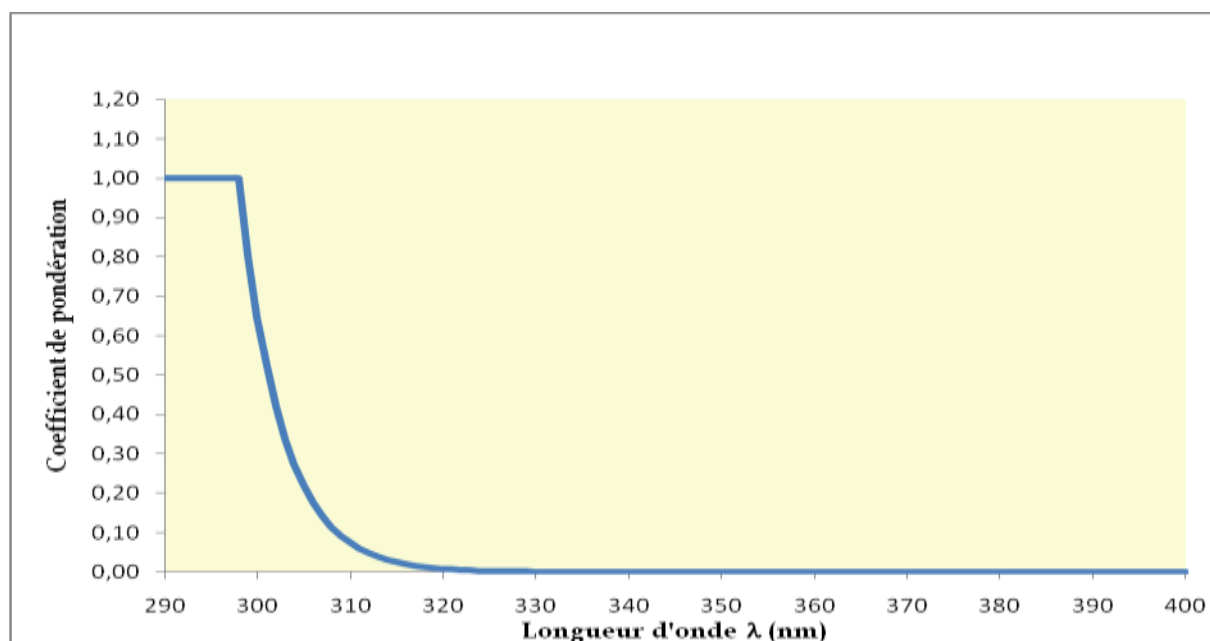


Figure 24 : Spectre d'efficacité érythématogène du soleil

Les coups de soleil sont encore trop fréquents comme le montre une enquête menée en 2004 auprès de 300 000 américains : 33,5% des sujets interrogés affirmaient avoir développé au moins un coup de soleil au cours de l'année écoulée (Mukamal, 2006).

Une irradiation UV pourra induire la production de ce l'on appelle les *sun burn cells* (SBC) ou « cellules coups de soleil ». Il s'agit de cellules dyskératosiques en apoptose. Afin de savoir s'il existe un lien entre ce type de cellules et les cancers cutanés, des tests ont été réalisés chez 15 volontaires âgés de 23 à 30 ans. Afin de déterminer la capacité de réparation de l'ADN, un test de synthèse non programmée d'ADN a été réalisé et par ailleurs les SBC ont été déterminées sur des biopsies. Les résultats obtenus montrent que pour une même dose d'exposition (2 DME), le niveau de dégradation de l'ADN n'est pas le même (facteur de 4) (Tableau IX). Il existe une

variabilité encore plus importante en ce qui concerne les SBC comptabilisées (Heenen & Giacomoni, 2001).

Volontaire	Phototype	DME (mJ/cm ²)	Synthèse non programmée d'ADN	SBC
1	II	4500	20,5 ± 1,10	0,85
2	II	5250	20,8 ± 1,0	7
3	II	6000	14,9 ± 0,9	0,3
4	II	6000	13,9 ± 0,5	0,5
5	II	6000	26,8 ± 1,2	0,3
6	II	6000	7,1 ± 0,5	2,5
7	III	9750	12,1 ± 0,6	1,3
8	III	9750	13,8 ± 0,6	5,9
9	II-III	10500	21,0 ± 1,0	3,4
10	II	10500	13,8 ± 0,6	5,1
11	II	12000	12,3 ± 0,5	1,3
12	II	15000	20,2 ± 1,0	6,6
13	III	19500	14,4 ± 0,7	4,2
14	II	19500	17,3 ± 0,8	6,0
15	III	190500	18,0 ± 1,1	6,6

Tableau IX : Effet de l'irradiation UV (simulateur solaire) à une dose de 2 DME

Il est donc difficile d'établir un lien érythème - dommage de l'ADN sur une étude menée à court terme.

III-2- L'épaississement de l'épiderme

Il s'agit d'une réponse de la peau visant à se protéger des méfaits des UV. Il en résulte une augmentation de l'épaisseur de la peau (Gonzales, 1996).

III-3- La pigmentation immédiate

Egalement appelé phénomène de Meirowski, du nom du dermatologue allemand, Emil Meirowski, qui, le premier en 1906, mit en évidence l'apparition d'un hâle suite

à l'exposition aux UV de la peau (Hollander, 1960), cette pigmentation qui n'est observable que chez les sujets à peau foncée (phototypes III et IV) (Kaidbey, Barnes, 1991) débute 20 minutes après exposition aux UVA et est due à l'oxydation de la mélanine présente dans la peau. Cette pigmentation est de courte durée (Anonyme, 1973). Tout d'abord grisâtre, la peau devient progressivement jaunâtre puis marron. Cette coloration n'est en aucun cas liée à la synthèse de mélanine ; elle est le fruit de l'oxydation de la mélanine pré-existante et de la redistribution des mélanosomes de la zone périnucléaire à une localisation périphérique (au niveau des dendrites). Le changement de couleur n'est pas détectable chez les sujets à peau claire (Young, 2006). Présenté par certains comme un phénomène totalement inoffensif, le « bronzage en cabine » générant ce type de pigmentation est utilisé depuis les années 1970 (Spencer & Amonette, 1998) et fait l'objet de publications en montrant les dangers (Bionol & Césarini, 2010).

III-4- Le bronzage ou pigmentation adaptative

Le bronzage est, quant à lui, en relation avec une activation de tous les stades de la mélanogenèse. Il débute 3 à 4 jours après exposition et est maximum au bout de 10 jours voire 3 à 4 semaines en fonction des doses d'UV reçues. Il faudra ensuite plusieurs semaines à la peau pour retrouver sa couleur de base. Les UVA sont 2 à 3 fois moins efficaces que les UVB pour le développement du bronzage (Agar & Young, 2005). L'eumélanine, mélanine la plus efficace, constitue un photoprotecteur mineur dans la mesure où son induction chez des sujets blancs ne procure qu'un SPF de 2 à 3 (Young, 2006).

III-5- La synthèse de vitamine D

La synthèse de vitamine D se fait au niveau cutané, dans les couches profondes de l'épiderme, sous l'action des UVB principalement. C'est ce que l'on constate en superposant la courbe d'efficacité érythématogène et la courbe de synthèse de la vitamine D (Figure 25) (Springbett, Buglass, Young, 2010).

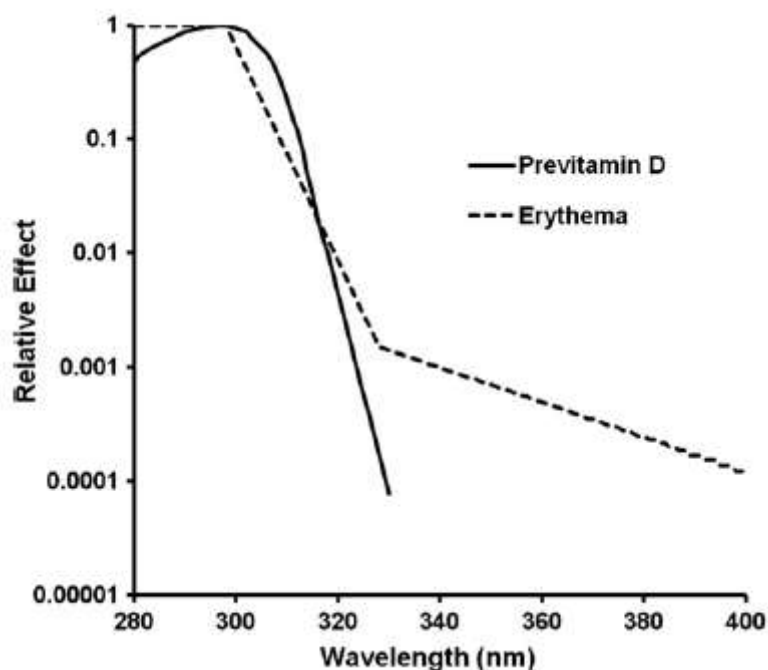
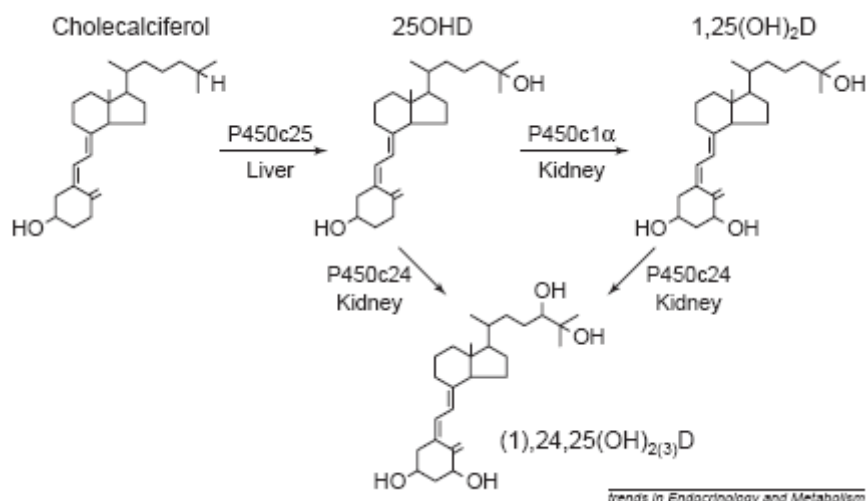


Figure 25 : Efficacité érythématogène et synthèse de vitamine D (Springbett, Buglass, Young, 2010)

L'alimentation n'apporte que 10 à 20% de la quantité de vitamine D nécessaire ; c'est donc la synthèse cutanée qui est le principal pourvoyeur en vitamine D3 de l'organisme. Rappelons que la vitamine D existe sous 2 formes : l'ergocalciférol (vitamine D2) produite par les plantes et le cholécalciférol (vitamine D3) produit par les animaux sous l'action des UV (290 - 310 nm) à partir du 7-déhydrocholestérol. Vitamines D2 et D3 doivent subir des hydroxylations (25α - et 1α hydroxylations) pour pouvoir se lier et activer les récepteurs de la vitamine D (Figure 26) (Walter & Miller, 2000).



La lumière UV (290 - 310 nm) clive le cycle B du 7-déhydrocholestérol dans la peau pour conduire au cholécalfiferol (vitamine D₃). La vitamine D₃ circule dans le sang et se lie à la vitamine D - protéine. 70% est hydroxylé au niveau du foie. La 25 hydroxyvitamine D (25 OHD), la forme la plus abondante de vitamine D dans le sang subit une hydroxylation par le cytochrome P450 pour donner la forme active 1,25(OH)₂D.

Figure 26 : Biosynthèse de 1,25 dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D]
(Walter & Miller, 2000)

Il faut également noter la présence de D25 hydroxylase et de 25-hydroxyvitamine D₃ 1α hydroxylase au niveau kératinocytaire. Cette sécrétion autocrine est essentielle au développement kératinocytaire (Schauber, Gallo, 2008).

Les radiations UV jouant un rôle prépondérant dans cette synthèse, ceci explique la variation saisonnière des taux sériques en vitamine D. Les facteurs influençant sont la localisation géographique, les habitudes vestimentaires, le temps passé à l'extérieur et les horaires de sorties, la météo... (Bouvard & Annveiller, 2010).

On a l'habitude de dire qu'une exposition au soleil, bras et jambes, 5 à 30 minutes entre 10h et 15h au printemps, en été et en automne est suffisante (Audran, Briot, 2010). Certaines publications traduisent cela d'une autre façon en parlant d'une exposition du visage et des mains à 0,25% de la DME, 3 fois par semaine (Wolpowitz, 2006). Il faut cependant rappeler que selon le phototype, les taux sériques en vitamine D varieront. Une étude de 2010 a permis de comparer les statuts en vitamine D selon les continents. En règle générale, le taux en vitamine D est plus

faible pour les personnes vivant sous de hautes latitudes et chez les sujets à peau noire. L'Afrique est le plus souvent associée à des statuts allant de pauvre à modéré en vitamine D. En Australie et Nouvelle Zélande, le statut vitaminique est pauvre. En Europe, les pays du Nord ont des statuts plus favorables que les pays méditerranéens (Lips, 2010). Une peau noire synthétisera plus difficilement la vitamine D, puisque sa pigmentation naturelle assure la filtration de 50 à 95% des radiations incidentes (Carson, 2009).

Afin d'éviter toute carence en vitamine D, une supplémentation peut être envisagée à certaines périodes de la vie (adolescence, ménopause) (Mallet & Philippe, 2010) (Vidailhet & Garabédian, 2010 ; Guinot, 2006). Mais plutôt que de réaliser une supplémentation systématique, il paraît intéressant de classer les populations en sujets à risque ou non et ce par un simple questionnaire tenant compte de l'alimentation et de la durée journalière d'exposition. Grâce à un simple abaque (Figure 27), on peut ainsi déterminer les 2 types de population (Garabédian & Menn, 2005).

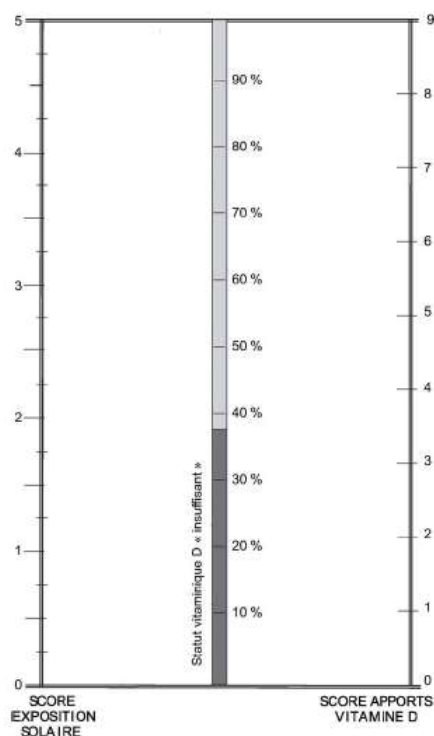


Figure 27 : Abaque permettant de définir le statut vitaminique (Garabédian, 2005)

III-6- Dépression du système immunitaire

III-6-1- En ce qui concerne les cellules de Langherans

Le Tableau X présente les médiateurs dont l'expression est augmentée au cours d'une irradiation UV.

Médiateur	Produit par	Fonction
TNF- α	Kératinocytes, mastocytes, fibroblastes, Cellules de Langherans (CL)	Migration des CL, formation des « sunburn cells », stimulation de la synthèse de prostaglandines
IL-1 α	Kératinocytes, cellules de Langherans	stimulation de la synthèse de prostaglandines, augmentation du taux de TNF- α et d'IL-6
IL-1b	Kératinocytes, cellules de Langherans	Migration des CL
IL-6	Kératinocytes, cellules de Langherans	Fièvre
IL-10	Kératinocytes (souris), macrophages (humains), mélanocytes	Diminution des taux d'IL-1, de TNF- α , d'IFN- γ et d'IL-12, diminution de la présentation antigénique
IL-12p40	Kératinocytes, cellules de Langherans	Diminution de la présentation antigénique
PGE2	Kératinocytes, mastocytes	Erythème, diminution de la présentation antigénique, augmentation du taux d'IL-4 et diminution du taux d'IL-12
Histamine	Mastocytes	Augmentation des prostaglandines

Tableau X : Effets des UV sur les différents médiateurs immunitaires (Norval, 2001)

Différents phénomènes peuvent être observés 24 heures après une exposition solaire. On remarquera, en particulier, une diminution du nombre de cellules de Langerhans épidermiques. Pour exemple, on citera le cas de l'irradiation d'une petite surface cutanée à la dose de 1440 J/m², et ce pendant 4 jours consécutifs. On constatera une diminution du nombre de cellules de Langerhans qui passent de 565 à 17 par mm². Une certaine proportion de cellules migre dans les ganglions lymphatiques, d'autres restent sur place mais entrent en apoptose.

III-6-2- Rôle de l'acide urocanique

L'acide urocanique est retrouvé dans le *Stratum corneum* et la sueur (en moyenne 12 nmol/cm²). On note une grande variabilité selon les individus puisque la concentration peut être comprise entre 1,9 et 36,2 nmol/cm². Suite à une exposition ultra-violette, on constate une isomérisation de la molécule avec passage d'un isomère trans sous forme cis (Figure 28).

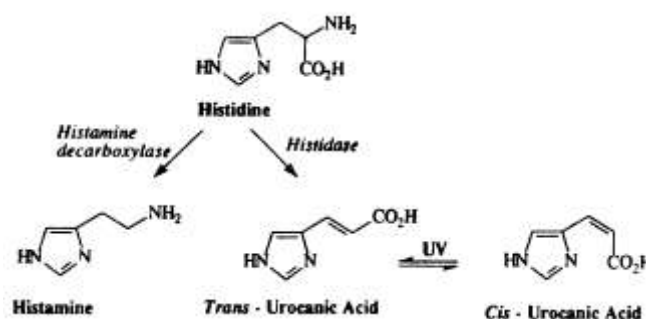


Figure 28 : Isomérisation de l'acide urocanique dans l'épiderme (Norval, 2001)

Il y a une quarantaine d'années, l'acide urocanique était présenté comme un filtre UV. Plus récemment, des tests réalisés *in vivo* sur volontaires sains avec une crème en contenant n'ont pas révélés d'effet photoprotecteur. Au contraire, en 1983, De Fabo et Noonan ont émis l'hypothèse d'un caractère immunosupresseur de cet acide. De nombreux travaux tant *in vivo* qu'*in vitro* ont confirmé cette hypothèse (Norval, 2001).

Certaines molécules telles que le 8 MOP, le kétoprofène ou la ciprofloxacine, pourraient à hautes concentrations favoriser l'isomérisation de l'acide urocanique et donc potentialiser l'effet immunosuppresseur (Gibbs, Torr, Johnson, 1996).

III-7- Le vieillissement actinique

Nombreux sont les termes pour désigner ce phénomène. On parlera de vieillissement actinique, extrinsèque ou encore d'héliodermie par référence à Hélios, le soleil pour les grecs. Les radiations mises en cause sont majoritairement les UVA puisque ce sont les radiations qui pénètrent le plus profondément (35 à 50% des UVA incidents sont susceptibles d'atteindre le derme) (Kondo, 2000). Le vieillissement cutané est la somme de deux phénomènes : le vieillissement intrinsèque ou chronologique, génétiquement programmé, et le vieillissement extrinsèque à relier directement avec le mode de vie et les habitudes d'exposition (Knott, Denckhan, 2010). Les fesses et le cou, zones respectivement non exposées et exposées sont des zones idéales pour comparer les effets du temps et du soleil. En réalisant des biopsies à ce niveau, on pourra analyser les modifications histologiques. Il est à noter que 80% des expositions solaires se font à des doses infra-érythématogènes (Drake, Chairman, Dinehart, 1996). L'étude réalisée en France sous le nom de SU.VI.MAX en 1995 montre que le phénomène de photovieillissement dépend de divers facteurs comme le phototype, le sexe et le statut ménopausique pour les femmes. Ce sont bien évidemment, les sujets à peau claire (phototypes I et II) qui présentent les signes de vieillissement les plus sévères (Malvy, 2000).

Cliniquement, les 2 modes de photo-vieillissement se distinguent aisément. Dans un cas, on parlera de peau citrine, atrophique et télangiectasique, avec de profondes rides, une perte d'élasticité et un aspect global de la peau que l'on qualifie de parcheminée. La peau est fragile, elle cicatrise mal et est plus ou moins boursoufflée (Figure 29).



Figure 29 : Peau citrine (Wlaschek, 2001)

Au niveau du cou, zone fréquemment exposée chez les pêcheurs et les agriculteurs, les rides dessineront des formes géométriques à type de rhomboèdres d'où le nom de nuque rhomboïdale (Figure 30) (Calderone, 1995).



Figure 30 : Nuque rhomboïdale (Calderone, 1995)

Selon le cas, on pourra observer des phénomènes d'hyperpigmentations (lentigines solaires) ou des zones hypopigmentées (hypomélanose en goutte) (Goihman-Yahr, 1996). Les lentigines solaires également appelées taches de vieillesse sont des macules hyperpigmentées dont la taille peut varier de quelques millimètres à 1 centimètre de diamètre, qui évoluent lentement et siègent au niveau des régions découvertes (visage, nuque, mains et avant-bras). (Ortonne, Pandya, 2006 ; Lin, Hu, Rosseti, 2010). Considérées comme un des premiers signes de photovieillessement,

leur incidence augmente avec l'âge, affectant plus de 90% des sujets blancs âgés de plus de 50 ans (Otonne, 2006). Elles sont à relier à une exposition chronique aux UV mais également à l'abus de séances de solarium (Roth & Hodge, 1989). L'hypomélanose en goutte est une leucodermie s'observant préférentiellement sur les membres inférieurs de femmes s'exposant abondamment au soleil (Bahadoran, 2005). Dans le cas du vieillissement intrinsèque, la peau est fine et lisse, ce que l'on observe au niveau du décolleté de la vieille femme présentée Figure 29.

Le syndrome de Favre Racouchot est lié à des expositions UV importantes. Il se traduit par des rides profondes, des nodules, en particulier autour des yeux, et des comédons (Wlaschek, 2001).

Les modifications sont nombreuses et touchent les différents étages cutanés, cependant la majorité des dommages cutanés sont réalisés au niveau dermique et sont de type inflammatoire (Krutmann, 2000). Les modifications biologiques sont liées au stress oxydatif occasionné par les UV. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) ont pour cibles en particulier les protéines cutanées : collagène, élastine et glycosaminoglycanes (Miyachi, 1994). Outre cette action directe, une inhibition des métalloprotéases responsables de la dégradation des fibres de la matrice est observée (Scharffeter-Kochanek, 2000) et ce même pour de faibles doses d'irradiation (1/10 ou 1/100 de la DME) (Chung & Hanft, 2003). On observera, une perte en élasticité du fait d'une diminution du taux de collagène mature (Giacomoni & D'Alessio, 1996). En particulier, le collagène VII impliqué dans la stabilisation de la JDE voit son taux réduit (Wlaschek, 2001).

Le métabolisme lipidique est également touché puisque l'une des caractéristiques de la peau âgée est de posséder un faible taux de triglycérides et acides gras libres par comparaison avec la peau jeune (Kim & Jin, 2010).

Il existe une variabilité interethnique. Selon le type de mélanine produite, l'âge d'apparition des signes de vieillissement est différent : 40 ans pour les caucasiens et

50-60 ans pour les populations noires. L'eumélanine qui agit comme un filtre solaire permet de réduire le phénomène d'élastose solaire chez les sujets en produisant majoritairement (Talakoub, 2009). En revanche, les peaux asiatiques sont plus sujettes que les peaux caucasiennes à l'apparition de taches pigmentaires comme le prouve une étude menée auprès de 106 chinoises et 150 françaises (Nouveau-Richard, 2005).

III-8- Les photodermatoses

Les photodermatoses regroupent un ensemble hétérogène de maladies dont les manifestations cliniques sont en lien direct avec une exposition solaire (Puech-Plottova & Michel, 2000).

Lorsque les radiations UV atteignent la peau, les photons sont absorbés par certaines molécules appelées chromophores. On pourra citer, par exemple, la mélanine et certains systèmes enzymatiques. La mélanine étant un filtre UV efficace, il n'y aura pas de production de radicaux libres. En revanche, s'il y a présence dans la peau, de chromophores apportés de manière artificielle par voie topique ou systémique, on peut observer un phénomène de photosensibilisation.

III-8-1- Les réactions phototoxiques ou photosensibilisations

Pour observer ce type de réaction, il doit y avoir association de 2 facteurs déclenchant, à savoir les UV, d'une part et un chromophore présent dans la peau en quantité suffisante, d'autre part.

On pourra donner comme exemple la dermatite des prés d'Oppenheim ou dermatite aux plantes ou encore phytophotodermatose qui se traduit par un érythème bulleux résultant du contact d'une plante avec la peau, lors d'une exposition solaire. Le contact peut se faire fortuitement lors d'un bain de soleil dans une prairie ou plus fréquemment lors de la tonte de la pelouse par un jardinier qui s'est découvert pour moins souffrir de la chaleur. Le figuier, le bergamotier, le panais, l'angélique, l'*Ammi*

majus, le persil, la carotte, le cerfeuil sauvage, le céleri, la grande berce sont autant de plantes possédant un pouvoir photodynamique du fait de leur composition. Toutes ces plantes contiennent, en effet, des molécules à noyau furocoumarinique (Cousin, 1966). Les familles botaniques concernées sont celles des Apiacées, des Légumineuses, des Moracées et des Rutacées. Rappelons que le psoralier, plante vivace indienne, est à l'origine du mot psoralène (Avenel-Audran, 2009).

On a pu diagnostiquer ce même type de réaction chez une jeune anglaise de 26 ans qui, dans les années 90, avait pris un bain (en ajoutant dans l'eau 10 ml d'une solution à 1,2% de 8-MOP) durant 10 minutes suivie d'une irradiation UVA, 2 heures plus tard, dans un solarium (Geary, 1996). Même chose, chez une italienne de 36 ans souhaitant ardemment bronzer et ayant eu recours pour y arriver à une « préparation maison » à base d'huile d'olive, d'alcool et de figue. Cette recette tirée d'un magazine lui valut un passage au centre des grands brûlés de Turin et une hyperpigmentation persistante (Bollero & Stella, 2001).

On pourra observer le même tableau clinique dans le cas de la dermite aux parfums, également dénommée dermite en breloque car elle dessine sur la peau les coulées du parfum pulvérisé, donnant ainsi un aspect de collier muni de breloques (Figure 31).



Figure 31 : Dermite en breloque (Pons-Guiraud, 2007)

Lorsque la réglementation cosmétique n'existait pas encore, on pouvait trouver sur le marché des préparations autobronzantes à base d'huile de bergamote. C'est ce que nous indique Goodman dans son traité *Cosmetic Dermatology*, paru en 1936. Freund, quant à lui, dressait dès 1916, le tableau pour 4 patients de ce que l'on a appelé plus tard, dermite en breloques (Albert & Ostheimer, 2003).

Les molécules les plus phototoxiques sont la mousse de chêne, la 6 méthylcoumarine, les constituants de l'huile essentielle de bergamote et certains composants du baume du Pérou.

Certains principes actifs (piroxicam, kétoprofène, chlorhexidine, cyclines, trétinoïne) sont également à l'origine de ce type de réaction (Puech-Plottova, 2000).

III-8-2- Les réactions de photoallergie

Les caractères de la réaction de photosensibilisation ou de photoallergie sont toutes autres. La photoallergie n'atteint pas tous les sujets, elle ne nécessite pas de fortes doses d'irradiation. Les manifestations cliniques sont polymorphes (eczéma, urticaire...) (Meyer, 1965). La chaleur accentue les manifestations cliniques (Lipson, Baldes, 1961). Certains principes actifs ou ingrédients cosmétiques sont susceptibles de déclencher ce type de réactions (griséofulvine, sulfasalazopyridine, imipramine, filtres solaires ...) (Anonyme, 1966). Lorsque le chromophore responsable n'est pas identifié, on parlera de lucite (ou photodermatose) idiopathique (Béani, 2008).

III-9- Les cancers cutanés

Le rôle des ultraviolets dans la carcinogenèse est complexe et double : action carcinogène directe et immunosuppression, facteur de promotion tumorale (Meunier *et al.*, 1998). On distinguera les carcinomes du mélanome. Les UVB sont majoritairement responsables de l'effet photocarcinogène du rayonnement solaire car ils sont capables d'induire des mutations d'oncogènes (*ras*, *c-fos* et *c-jun*) (Brash *et al.*,

1996), mais les UVA ont également leur part dans l'induction du phénomène (Bergstresser *et al.*, 1995).

III-9-1- Les carcinomes

Les doses cumulées de radiations UVB sont les principales causes des cancers non mélanocytaires (Lim *et al.*, 1999). La diminution de la couche d'ozone joue, en effet, un rôle non négligeable dans la prévalence de ces cancers. On considère qu'une diminution de 1% entraîne une augmentation annuelle de 1,7 et de 3,0% respectivement pour les carcinomes baso- et spinocellulaires (Lim & Cooper, 1999).

Les trois quart environ de ces cancers cutanés sont de type basocellulaire et leur gravité potentielle est fonction de l'évolution locale puisqu'ils n'induisent aucune métastase (Flemming *et al.*, 1995).

L'aspect clinique peut prendre l'aspect d'épithélioma plan cicatriciel, de forme ulcérée (*ulcus rodens*), d'épithélioma nodulaire (Figure 32), sclérodermiforme, pagétoïde,... avec une constante, la « perle épithéliomateuse » (Calichi, 2001).



Figure 32 : Exemple d'épithélioma nodulaire (dermatologie-dermoscopie.medicalistes.org)

Le quart restant correspond aux carcinomes spinocellulaires, dont l'évolution est plus rapide et qui peuvent s'accompagner d'une atteinte ganglionnaire, surtout si la lésion siège au niveau des lèvres ou des oreilles (Figure 33), par exemple (Rowe *et al.*, 1992).



Figure 33 : Exemple d'épithélioma spinocellulaire localisé au niveau d'une oreille

III-9-2- Le mélanome

Il s'agit du plus grave des cancers cutanés, dont malheureusement l'incidence a beaucoup augmenté ces quinze dernières années. En France, elle est de l'ordre de 8 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants et double tous les dix ans (Gélineau *et al.*, 2002). Le risque de mélanome est corrélé avec des expositions solaires intenses (de Braud *et al.*, 2003). Si les UVB sont largement impliqués, il ne faut pas négliger les UVA y compris ceux auxquels s'exposent les amateurs de solarium (Veierod *et al.*, 2010). La prédisposition familiale est loin d'être négligeable (Mesters *et al.*, 2009).

La règle d'évaluation des lésions (Figure 34) communément admise est la règle dite « ABCDE » pour Asymétrie, Bords irréguliers, Couleur inhomogène, allant du brun clair au noir foncé, Diamètre en général supérieur à 6 mm et Evolution (changement d'aspect, de taille, de couleur et d'épaisseur) (de Braud *et al.*, 2003).



Figure 34 : Exemple de mélanome

L'usage des produits solaires fait partie, avec des habitudes vestimentaires appropriées, des méthodes de prévention du mélanome (Manne *et al.*, 2004 ; Gimotty & Glanz, 2010).

IV - La photoprotection

IV-1 - Rappels historiques sur la photoprotection

IV-1-1- La photoprotection par les vêtements et les accessoires - Petit historique

Le moyen le plus ancien et le plus simple de se protéger du soleil consiste vraisemblablement en l'usage de vêtements. Ceux-ci firent leur apparition environ 5000 ans avant Jésus-Christ (Urbach, 2001). Véritable filtre entre l'individu et le milieu environnant, le vêtement revêt une grande importance (Crane & Bovone, 2006). Les fresques antiques, puis ensuite les peintures, sont le témoin des modes vestimentaires en vigueur. Du dhoti des égyptiens, au sari indien, en passant par la toge romaine, le burnou ou la jellaba, chaque pays et chaque époque a vu se succéder toute une variété de costumes plus ou moins couvrants et le plus généralement en adéquation avec le climat du lieu. Renseignant souvent sur l'appartenance à telle ou telle classe sociale, le vêtement exerce un rôle protecteur vis-à-vis du climat (climat froid, chaud, ensoleillé ...). C'est ce que l'on peut observer Figure 35, avec ce dessin reproduisant, le costume traditionnel mongol au 18^e siècle (Badmaev, 2010).



Figure 35 : Costume mongol (Badmaev, 2010)

Les ombrelles datent également de l'Antiquité. Dans l'ancienne Egypte, la Mésopotamie, la Chine et l'Inde, ces accessoires étaient utilisés pour protéger les personnages importants du soleil. Ces ombrelles très larges constituaient une marque d'autorité et d'honneur et étaient véhiculés par des porteurs. De la même façon, des baldaquins pouvaient être utilisés pour protéger des dignitaires lors de cérémonies parfois longues. Le 18^e siècle voit l'apparition d'ombrelles plus petites, véritables articles de mode permettant aux femmes de l'aristocratie de protéger leur teint des effets néfastes du soleil (Urbach, 2001). Au début du 19^e siècle, l'attrait pour les bains de mer lance la mode du maillot du bain, qui, pour ses premiers articles est extrêmement couvrant et ne laisse pas visible un seul centimètre carré de peau (Figure 36).



Figure 36 : Baigneurs sur la plage de Oak Bluff, île Martha's Vineyard, 1888 (Schnabel, 1986)

Mais dès 1851, le Dr Thomas Corson, dans une thèse réalisée à la Faculté de Médecine de Pennsylvanie, met en garde les femmes contre les effets de mode. Il évoque la versatilité des femmes qui les pousse tantôt à se corseter jusqu'à la suffocation, tantôt à ne se couvrir que d'une légère mousseline les rendant vulnérables aux pneumonies et autres atteintes pulmonaires (Schnabel, 1986). C'est la femme qui est spécifiquement visée dans ce travail. En effet, à cette époque, Veblen considère que le rôle de la femme est d'être consommatrice, qu'elle traduit ainsi la richesse de son mari et qu'elle est le véhicule de la mode.

Les années 1930 voient une révolution dans le domaine des maillots de bain avec une succession de créations qui laissent de plus en plus de place à la peau nue. En 1931, le styliste Jantzen lance le maillot « The shouldaire » (Figure 37).



Figure 37 : Publicité pour le maillot « The shouldaire »
<http://www.jantzen.com/timeline/1930.html>

En 1946, emboîtant le pas à Jacques Heim et à son maillot de bain « Atome », Louis Réart lance ce qu'il dénomme dans ses publicités une bombe an-atomique : le fameux bikini. Ce maillot de bain deux pièces est accueilli assez frileusement par le public de l'époque mais verra son plein essor à partir des années 60.

Comme le craignait Thomas Corson un siècle auparavant, le souci est désormais de plaire et non plus de protéger. On voit mentionner sur les publicités de maillots de bain dès les années 30, la notion de bronzage.

Si la mode européenne est à la diminution progressive des centimètres carrés de peau couverte, il n'en est pas de même dans toutes les régions du monde où, pour des raisons de climat et/ou de religion, le port de vêtements couvrants est de rigueur. Une femme de la région du Golf sera de ce fait revêtue été comme hiver d'une daara, robe traditionnelle allant des épaules aux chevilles, d'une abaya, manteau noir couvrant l'ensemble du corps à l'exception de la face, d'une burqa, voile noire couvrant la face (Figure 38) (Al-ajmi & Loveday, 2008).

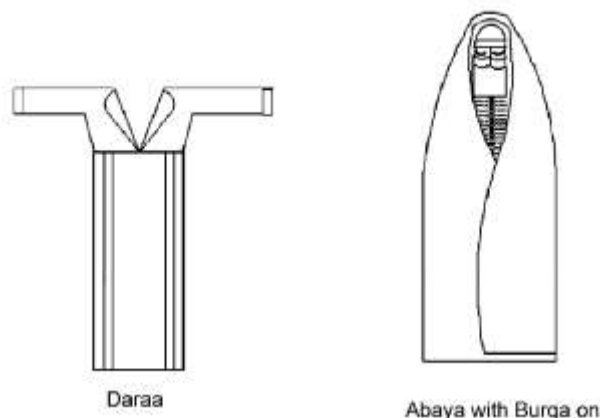


Figure 38 : Habillage d'une femme (région du Golf) (Al-ajmi, 2008)

IV-1-2- Efficacité photoprotectrice des vêtements

Certains vêtements revendiquent une efficacité photoprotectrice. Il est alors fait mention d'une valeur UPF (UV Protection Factor) qui traduit la quantité de rayonnement UV transmis par le vêtement (Mahon, 2003). Un certain nombre de facteurs doivent être pris en compte afin d'obtenir le vêtement le plus efficace possible : la nature de la fibre, l'épaisseur de tissu, sa couleur, l'adjonction éventuel d'azurants optiques ou de filtres solaires.

IV-1-3- Teint pâle *versus* teint bronzé, une question de mode

Durant une grande partie de notre histoire, la mode du teint pâle a prévalu dans l'hémisphère nord. Dans la Grèce antique, les canons de la beauté passaient par un teint pâle (Urbach, 2001). Différentes stratégies étaient mises en place. Cléopâtre, par exemple avait recours à des bains au lait d'ânesse (Koblenzer, 1998).

Poppée (30 - 65), femme de Néron éleva, selon Paul Devaux, « le bain à la hauteur d'un art ». Pour conserver un teint parfait, elle pratiquait, tout comme Cléopâtre, les bains de lait d'ânesse. « Cette impératrice prenait chaque jour un bain de lait d'ânesse, elle se faisait éponger, essuyer, poncer, masser par huit jeunes filles aux mains délicates. Puis enveloppée de draps parfumés, elle se reposait une heure sur

un lit ». Nul doute qu'avec un tel traitement Poppée n'ait été une très belle femme (Devaux, 1887).

Nombreux sont les poètes de l'Antiquité qui ont chanté les louanges de la pâleur et préconisé certaines recettes pour atteindre la couleur de peau voulue. Parfois, au contraire, on peut lire une critique énergique de l'abus de cosmétiques.

Ovide (43 av JC - 17 après JC), poète latin, ne fait pas l'éloge du maquillage, mais apporte des renseignements sur l'art de celui-ci dans l'empire romain. Il dit : « Vous empruntez à la céruse sa blancheur trompeuse, d'autres artifices remplacent la couleur du sang ; vous savez allonger ou épaissir vos sourcils et effacer sous un cosmétique vos joues véritables ; vous n'avez pas honte d'animer l'éclat de vos yeux avec des poudres fines ou avec du safran qui croît sur les rives limpides de Cydnus » (Piesse, 1890). Parlant d'Alcyone, personnage de la mythologie grecque, il dit que si elle utilise le précieux mucilage qu'on retire du nid de certains oiseaux, son teint « deviendra plus brillant encore que son miroir ». Il justifie également la pâleur par un état particulier de l'âme : toute femme qui aime doit être pâle, « c'est la seule couleur qui lui convienne. » (James, 1865).

Le poète latin Martial nous indique le stratagème utilisé par Lycoris pour retrouver une peau de jeune fille. « Lycoris, qui est plus noire qu'une mûre qui tombe de l'arbre se trouve belle quand elle est blanche avec la céruse » (Piesse, 1890).

Enfin, Juvénal, quant à lui, est loin d'être un adepte des cosmétiques. Il semble plaindre les maris romains qui doivent embrasser leur femme fardée à outrance. « Cette face empâtée que recouvrent tant de drogues (*to medicamina*) et où s'agglutinent les lèvres des infortunés maris (*miseri viscantur labra mariti*) est-ce un visage ou une plaie (*facies dicetur an ulcus*) ? »

Sous les Valois, se fait une grande débauche de cosmétiques : pâtes, pommades, parfums. Henri III (1551 - 1589) est un fervent consommateur du masque qu'utilisait

Poppée pour conserver un teint parfait (Piesse, 1890). Les cosmétiques sont très prisés. Même les jeunes filles s'enduisent le visage de préparations à base de céruse (mélange de blanc de plomb et de vinaigre). Le blanc de plomb est parfois mélangé au chlorure de mercure afin de faire peler la peau et d'éliminer de cette façon les taches cutanées et en particulier les taches de rousseur. Beaucoup de femmes utilisaient la céruse même si ses effets gastro-intestinaux et nerveux étaient connus. Le front haut qu'affectionnaient les femmes à cette époque (Figure 39) n'était peut-être pas totalement volontaire et certains auteurs pensent que l'utilisation massive de produits à base de plomb pouvait entraîner la chute des cheveux. L'épilation n'était donc pas toujours nécessaire (Witkowski, Parish, 2001).



Figure 39 : Une Lady par Caterina van Hemessen (1528-1587)

Au 17^{ème} siècle, Anne d'Autriche importe d'Espagne des recettes à base de pâte d'amande, de cacao et de vanille. Celles-ci sont utilisées, nous dit Piesse dans son « Histoire des parfums », « pour blanchir les mains et les épaules des belles dames de la cour de l'hôtel de Rambouillet ».

Marie-Antoinette (1774 - 1792) est réputée pour son teint éblouissant. Mme Vigée Le Brun qui a réalisé plusieurs tableaux de la reine, la décrit ainsi : « Ce qu'il y avait de plus remarquable dans son visage, c'était l'éclat de son teint. Je n'en ai jamais vu

d'aussi brillant, et brillant est le mot ; car sa peau est si transparente qu'elle ne prenait point d'ombre. Aussi ne pouvais-je en rendre l'effet à mon gré : les couleurs me manquaient pour peindre cette fraîcheur, ces tons si fins qui n'appartenaient qu'à cette charmante figure et que je n'ai retrouvé chez aucune autre femme. » (Carette, non daté). Elle ne dédaignait pourtant pas mettre un peu de rouge sur ses joues. Son frère Joseph, lors d'une de ses visites, assistant à sa toilette, se moque d'une de ses dames, maquillée à l'excès semble-t-il : « Encore un peu, sous les yeux, mettez du rouge en furie comme Madame » (Webster, 1957).

Marie Gunning, comtesse de Coventry, dame de la cour de Georges II est une adepte du « look blanc ». Elle a pour se faire recours à de nombreuses préparations qui auront raison de sa santé comme titre la presse à sa mort en 1760 en la déclarant « victime des cosmétiques ». Sept ans, plus tard la courtisane, Kitty Fisher, subit le même sort. La légende dit qu'elle avait, elle aussi, abusé de cosmétiques à base de plomb (Witkowski, 2001).

Durant l'époque victorienne (1837 - 1901), dans l'Empire britannique, la femme se doit d'arborer une complexion pâle ; la réserve est de mise, ombrelle, gants et chapeaux larges sont nécessaires (Phelan, 2002). On mise sur la protection et non sur le maquillage. Un journal britannique de 1839, encourage les jeunes filles à ne pas se laisser duper par les notices des produits vendus par les parfumeurs. Les 3 termes mis en avant sont « jeunesse », « santé » et « propreté » qui sont présentés comme les atouts les plus sûrs. Inutile de cumuler les cosmétiques pour avoir du charme. Le remède souverain proposé est l'eau et le savon. Pour les dames d'un certain âge, inutile de se leurrer, on ne recommande là encore pas force cosmétique. Le journaliste termine par cette phrase pleine d'optimisme « On ne peut pas être et avoir été » (Jeacle, 2006).

En 1896, la peau sèche, ridée, porteuse de taches pigmentaires est décrite par le dermatologue Unna comme une peau de « marin » ou de « fermier » dans la mesure où ces manifestations siègent sur les régions découvertes des personnes travaillant en

extérieur (Stüttgen, 1996). C'est le privilège des classes élevées de ne pas être forcées de s'exposer tout au long de la journée au soleil. L'attitude de rigueur est donc de se protéger au maximum afin qu'il n'y ait pas de confusion et que l'appartenance à telle ou telle classe sociale soit clairement identifiée.

Si par coquetterie et recherche d'élégance, la plupart des femmes et en particulier celles des classes aisées se protègent le teint au maximum, certains vantent quant à eux les bienfaits des bains de soleil. C'est le cas du suisse Arnold Rikli (1823 - 1906) qui fonde en 1855, à Koraska dans l'actuelle Slovénie, un établissement qui accueille de riches patients soignés de façon révolutionnaire par l'association lumière, air et chaleur. Ce sont les prémices du nudisme (Zupanic-Slavec, 1998).

En 1856, Florence Nightingale, prenant à cœur son travail d'infirmière, déplore la mauvaise orientation de l'Hôpital Royal Victoria de Netley, constatant qu'aucune lumière n'arrive à pénétrer dans les salles (Roelandts, 2002).

L'héliothérapie est également considérée comme un bon moyen de traiter la tuberculose à cette époque (Hudson, 1937). Les bains de soleil sont également recommandés aux jeunes filles anémiques, aux neurasthéniques, aux personnes souffrant de néphrites. Rien ne résiste aux expositions solaires comme nous le montre George Worthington en prenant comme exemple la réalisation de cures au Luxor Hôtel en Egypte (Figure 40) (Worthington, 1926).

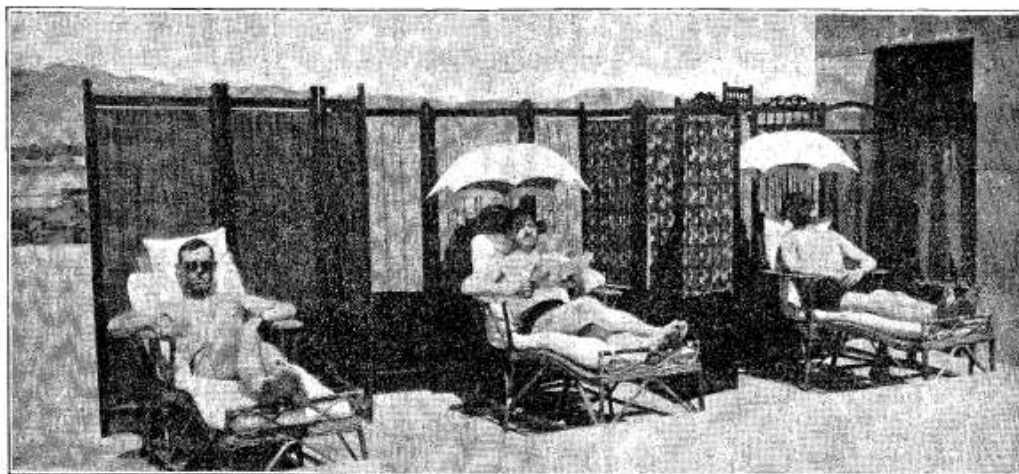


Figure 40 : Bain de soleil au Luxor hôtel (Worthington, 1926)

C'est en 1903, que le médecin Danois Niels Ryberg Finsen obtient à 43 ans, un an avant de mourir, le prix Nobel de médecine pour son travail de recherche sur le traitement de certaines maladies de peau telles que le *lupus vulgaris* par les radiations UV (Wolf, Wolf, Morganti, 200 ; Lawrence, 2002). Il expérimente l'effet de la lumière filtrée sur des patients depuis 1893. Les travaux de Finsen diffusent rapidement en Europe et en Amérique du nord. Cette même année, le physicien suisse Auguste Rollier (1874 - 1954) ouvre à Leysin un hôpital destiné à traiter tuberculose et rachitisme grâce au soleil (Alpert, 2010). Rollier met au point un programme d'exposition progressive sur 14 jours : le premier jour, ce sont les pieds des patients qui sont exposés durant 5 minutes, 2 à 3 fois par jour, le second jour aux pieds s'ajoutent les épaules et la durée d'exposition est allongée de 5 minutes, et ainsi de suite pour atteindre l'exposition du corps entier 3 à 6 heures par jour à partir du 14^{ème} jour. En 1914, Rollier publie ses résultats en français dans un livre qu'il intitule « La cure du soleil ». Ce livre restera confidentiel. En effet, il n'est absolument pas fait référence au traitement de la tuberculose par les UV lors de la Conférence Internationale contre la Tuberculose en 1921, à Londres (Roelandts, 2002).

C'est également durant la période 1920 - 1930 que l'on redécouvre qu'il existe une synthèse de vitamine D au niveau épidermique sous l'action de radiations de longueurs d'onde inférieures à 313 nm (Bolanca & Buljan, 2008). En 1890, Palm avait suggéré le rôle thérapeutique du soleil dans le traitement du rachitisme, mais sa théorie avait été totalement ignorée (Roelandst, 2002).

C'est un retour aux sources puisque les romains construisaient déjà des solariums à ciel ouvert et qu'Hérodote, 500 ans avant J-C, chantait les louanges des effets du soleil sur la santé humaine particulièrement pour le traitement des maladies de peau et de pathologies musculaires (Pathak, 1982).

Au tout début du 19^{ème} siècle, de nombreux auteurs, médecins ou bien pharmaciens, rédigent des formulaires de parfumerie afin de sensibiliser les utilisatrices à la

composition des produits qu'elles utilisent quotidiennement. Piesse définit le lait cosmétique comme « un liquide opalin qui se produit lorsqu'on met des teintures résineuses dans l'eau. C'est ainsi que l'on obtient le lait virginal au moyen de la teinture de benjoin ; c'est un cosmétique souvent employé et auquel on attribue la propriété d'effacer les éphélides ou taches de rousseur qu'il ne fait que masquer par un vernis mince qu'il forme à la surface de l'épiderme. » Il nous renseigne sur l'art d'être belle fin 18^{ème} - début 19^e siècle. « Les exigences de la mode sont telles que si les parfumeurs n'étaient pas en état de fournir aux élégantes le moyen de faire serpenter sur leur peau blanche un petit filet d'azur pour marquer le trajet des veines, il semblerait qu'il y eut une lacune, un desideratum dans leur art et dans leur laboratoire. Le bleu pour imiter les veines se fait avec de la craie de Briançon (talc) réduite en poussière impalpable à travers un tamis de soie teintée de la proportion voulue avec du bleu de Prusse et enfin transformé en pâte par l'addition d'un peu d'eau légèrement gommée. Après avoir adouci le teint avec du blanc, on indique les veines avec une estompe trempée dans le bleu, dont la composition précède. » (Piesse, 1890). La Parisienne, selon le Dr Constantin James, dans son ouvrage « Toilette d'une romaine au temps d'Auguste et cosmétiques d'une Parisienne au 19^{ème} siècle », doit utiliser de « la poudre de riz pour rendre sa peau plus blanche et plus fine ». Selon l'auteur, les poudres de riz à disposition sont loin de ne renfermer que de l'amidon de riz. On y trouve du talc, du carbonate de chaux et un arôme violette. Dans la fleur de riz, c'est pire encore, point de riz du tout. En revanche, on trouvera de la magnésie. L'actrice Sarah Bernhard (1844 - 1923) prête son nom et son image à la poudre de riz « La diaphane » (Figure 41) qui, comme son nom l'indique, doit permettre d'obtenir, on peut le supposer, un teint similaire à celui de la vedette très en vogue.



Figure 41 : Publicité pour la poudre de riz « La diaphane »

Le Dr James détaille encore les fards et met en garde contre le blanc d'argent, blanc de perles, blanc de kreams ou d'albâtre ou superfin de vinaigre. Il associe tous ces termes à celui de céruse. Il raconte l'histoire amusante arrivée à une comtesse qui utilisait de l'eau souveraine pour le teint afin de faire disparaître ses taches de rousseur. Après avoir traité les parties découvertes de son corps à l'aide du précieux liquide (de consistance laiteuse), la comtesse arrivant à un bal et se regardant dans un miroir pousse un cri d'effroi constatant que son visage, son cou et ses épaules ont pris une « teinte d'ébène ». Notre comtesse, durant son transport dans les rues de la capitale, a pris un « aspect d'Ethiopienne » du fait de la réaction du sulfure d'hydrogène présent dans l'air avec le sel de plomb présent sur sa peau. Le Dr James conclut en comparant la Parisienne à Mithridate, personnage connu pour sa résistance au poison acquise par l'ingestion régulière de petites doses. La Parisienne est à l'époque au contact de poisons dès son plus jeune âge par le biais des jouets, des bonbons... (James, 1865) qui ne sont pas soumis, comme de nos jours, à de nombreuses normes. La céruse responsable d'intoxication fréquente au Moyen-Age et à la Renaissance est toujours d'actualité à cette époque et fait l'objet de nombreuses mises gardes par les auteurs de ce que l'on appellerait aujourd'hui des guides de beauté (Garnier, 2005).

En 1887, dans son ouvrage « secrets de femmes célèbres, de mondaines, de demi-mondaines et d'actrices contemporaines, Paul Devaux recense tous les trucs et astuces esthétiques des femmes soucieuses de leur apparence. Il préconise pour augmenter la blancheur des mains d'utiliser des pâtes de miel, à la glycérine, d'émulsine de glycérine au lait d'amandes et de pâte veloutine à la thridace. Pour obtenir une « blancheur marmoréenne » des mains, il conseille l'usage de gants parfumés (Devaux, 1887).

En 1920, le Dr Monin, dans son guide « Hygiène de la beauté » met en garde contre le soleil et le changement de climat. Il prend l'exemple des anglaises, qui, selon lui, gâtent leur teint en arrivant sur le continent. « Voyez simplement les anglaises qui séjournent en France, elles nous arrivent avec un teint de roses pétries dans du lait et elles s'en retournent avec un visage pelucheux et craquelé. Il n'y a pas, pourtant une grande différence de climat entre nos 2 pays : il est vrai que le climat insulaire par son humidité permanent convient admirablement à la conservation du coloris facial et de la santé épidermique » (Monin, 1920)

Dans les années 30, on essaie toujours de masquer les taches disgracieuses mais également de les supprimer. Pour ce faire, on peut utiliser ce que l'on appelle à l'époque des préparations antéphéliques (Figure 42).



Figure 42 : Exemple d'un Lait antéphélique

Traveller, dans son guide « Pour le parfumeur amateur ou professionnel », donne la composition du lait antéphélique commercialisé sous le nom de « lait Candès ». « Il est préparé en triturant longuement au mortier 30g d'oxyde de plomb hydraté avec un peu d'eau saturée de camphre et éventuellement 30g de glycérine. On verse sur la bouillie obtenue 1 litre d'eau saturée de camphre dans laquelle on a fait dissoudre 3g de bichlorure de mercure. Employé très dilué comme eau de toilette ou tel quel sur les taches de rousseur, l'épiderme s'exfolie peu à peu ». L'auteur ne peut assurer l'innocuité d'une telle préparation et termine le paragraphe, en évoquant la dangerosité du produit obtenu (Traveller, 1937).

C'est à partir de la révolution industrielle que l'on commence à voir un renversement des valeurs. La société à prédominance agraire devient subitement à prédominance industrielle. Les ouvriers qui travaillent toute la journée en usine n'ont certes pas le temps ni les moyens de bronzer, il devient donc du dernier chic d'arborer un teint hâlé synonyme d'abondance de loisirs en plein air. Désormais, le bronzage n'est plus l'apanage des agriculteurs mais celui des classes aisées (Arthey & Clarke, 1995).

Durant la première guerre mondiale, Coco Chanel libère le corps des femmes des corsets. Elle lance des modes, celle des cheveux courts en particulier (Holubar & Schmidt, 1998). Tout ce que fait la « reine de Paris » dans le domaine de la mode devient rapidement un standard et lorsqu'elle revient de Palm Beach, le visage hâlé, tout le monde trouve cela du dernier chic (Wolf, Wolf, Morganti, 2001).

Mais cette évolution n'est pas rectiligne, il y a des à-coups, les plus conservateurs étant toujours réticents au bronzage.

René Cerbelaud définit en 1933 dans son formulaire de Parfumerie, les crèmes antisolaires dénommées également « crèmes contre les coups de soleil » ou « crèmes absorbant les rayons ultra-violets ». Cerbelaud ne s'adresse pas à la femme du peuple puisqu'il destine ce type de produit aux personnes pratiquant des sports d'hiver et

des exercices au grand air. Lorsqu'il définit le coup de soleil, Cerbelaud parle « d'une pigmentation locale peu esthétique et de longue durée ». Le bronzage n'est donc pas considéré par ce pharmacien comme un facteur de beauté. Il n'est pas le seul, nous pouvons l'imaginer, à avoir du mal à franchir le cap et à adorer ce qui a toujours été repoussé.

Il consacre également un chapitre aux crèmes brunissantes ou « crèmes pour se brunir la peau » appelées en Angleterre « Sunburns creams », qu'il définit comme « des crèmes antisolaires atténuées laissant passer seulement les rayonnements UV dans la couche superficielle du derme et formant un écran pour protéger les couches profondes ». Visiblement, la définition n'est pas au point ! Cette définition est bien sûr loin de celle de ce que l'on appelle aujourd'hui les autobronzants ou bronzants sans soleil. Cet engouement pour un teint hâlé est vu d'un mauvais œil par l'auteur, qui né en 1871, restait attaché aux valeurs de son enfance. Il déclare : « Depuis que les nègres abondent à Paris, quelques écervelées brunes ou blondes ont voulu elles aussi avoir une peau d'ébène, de terre cuite ou de pain d'épices et nous offrir des décolletés à teinte tomate... ». On ne peut être plus clair, le bronzage, n'est pas à son goût (Cerbelaud, 1933).

S'il ne cautionne pas le teint de ces « écervelés », Cerbelaud nous offre une piste peu évoquée dans l'attrait du teint hâlé. Lorsque Cerbelaud parle, avec le vocabulaire de l'époque, de l'abondance des « nègres » à Paris, on pense à Joséphine Baker, qui débarque en 1925 en France et fait fureur en dansant au Théâtre des Champs Elysées (Figure 43), vêtue d'une simple ceinture de bananes.



Figure 43 : La « Revue nègre » 1925

Coco Chanel, Joséphine Baker, des femmes au parfum de scandale qui redéfinissent des critères de beauté que l'on pensait jusqu'alors immuables !

En 1920, la DHA (dihydroxyacétone) est proposée comme substitut du glucose pour le traitement des diabétiques. Dans les années 50, des chercheurs de l'hôpital pour enfants de Cincinnati réalisent des tests sur leurs jeunes patients. Ils constatent alors un phénomène particulier : les enfants qui régurgitent la DHA voient leur peau devenir hâlée après exposition UV. De la découverte d'un effet indésirable d'une molécule est né le premier cosmétique autobronzant ! Du point de vue mécanisme d'action, la DHA réagit avec les acides aminés de la couche cornée (Levy, 1992) pour former un complexe coloré, la mélanoïdine. Cette réaction, connue dans le domaine alimentaire sous le nom de réaction de Maillard (Nguyen, 2009), est également appelée réaction de brunissement non enzymatique, car elle n'interfère en rien avec la tyrosinase (Fu & Dusza, 2004). Ceci a permis de mettre sur le marché les premiers autobronzants dans les années 60. Approuvé en 1973 comme colorant pour médicament et cosmétique par la FDA (Food and Drug Administration), la DHA est considérée depuis lors comme un ingrédient sûr (Petersen, 2004) et constitue encore de nos jours pour les accros du teint hâlé un substitut aux cabines de bronzage (Stryker, 2007).

En 1947, René-Maurice Gattefossé, fils de Louis Gattefossé fondateur de la société du même nom qui commercialise des matières premières de parfumerie, est à l'origine de la revue « La parfumerie moderne » qui traite de tous les problèmes afférant à la peau. Il évoque dans le numéro intitulé « Cosmétologie des plages et des montagnes », les vacances sur les plages, la montagne et la campagne comme une façon de se reposer mais également, dans ces années d'après-guerre comme un moyen de trouver « un ravitaillement plus abondant ». Il met en garde ses lecteurs : « L'indice esthétique qu'on s'efforce de rendre le plus éclatant possible est évidemment ce bronzage de l'épiderme qui est généralement la conséquence et que maints instituts imitent maintenant en vase clos par de subtiles irradiations. Ce bronzage obtenu fréquemment dans un délai très court par des expositions excessives au soleil de la canicule, provoque fréquemment des accidents qu'il faut bien signaler et autant que possible éviter » (Gattefossé, 1947). Dans ce même numéro, on trouve référence au Dr Sandoz qui semble peu favorable aux vacances : « Les vacances sont pour beaucoup de gens l'occasion de commettre des fautes physiologiques parfois irrémédiables » (Gattefossé, 1947).

En 1971, de nombreuses célébrités confient leur amour du soleil à la revue de mode américaine Harper's Bazaar par des phrases chocs assez provocantes : « Je veux rôtir », « Je vire presque au noir », « Cela me fait me sentir en bonne santé », « Il est nécessaire d'être bronzé », « Un beau bronzage fait paraître toute femme 10 ans plus jeune » (Koblenzer, 1998).

En 1978, Patrice Leconte fait un succès avec le film « Les bronzés » (Figure 44) qui associe vacances, soleil, amitié... La mode du bronzage est entrée dans les mœurs, même si dans le film bronzage ne rime pas avec prouesses intellectuelles.

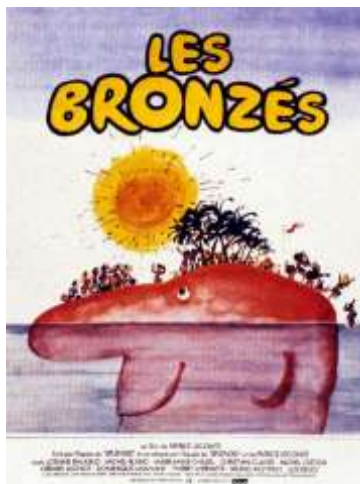


Figure 44 : Affiche du film « Les bronzés »

Les années suivantes 80 - 90, voient une course effrénée au bronzage, les magazines associant l'image du bronzage avec santé, beauté, bien-être... Tous les moyens sont bons pour acquérir ce précieux passeport, y compris l'usage de préparations « maison » pour le moins « détonantes » (jus de figues, jus de citron...) qui, à défaut de procurer un bronzage uniforme, laisseront des traces persistantes (Piccolo-Lobo, 1992). Il y a 30 ans, Bickers et Cleveland parlent d'une pression sociale énorme qui tend à convaincre tout un chacun que bronzage rime avec qualité de vie (Bickers, Cleveland, 1982).

Une étude datant de 1996 fait le bilan de la décennie 1983 - 1993 en termes d'incitation au bronzage dans des magazines comme Cosmopolitan, Glamour, Vogue, Seventeen, Parents, GQ. Un certain nombre de stéréotypes perpétue le mythe du soleil - bon ami. En Juin 1985, Glamour titre « Ne laisser rien se mettre entre vous et un bronzage sain et sexy » (George & Kuskowski, 1996). Tout est dit. Les médias façonnent notre image du beau (Geldart, 2010).

En 1993, une étude américaine démontre le manque d'informations des consommateurs concernant les solariums. Un distinguo est fait entre soleil naturel (néfaste) et solarium (bienfaisant). Au moins 10% des personnes interrogées souhaitent continuer le bronzage en cabines même si on leur prouvait le lien UV - cancers (Mawn & Fleischer, 1993).

Nombreuses sont les stars qui arborent un bronzage permanent. Les magazines regorgent de conseils pour atteindre le même niveau de « caramélisation ». Le magazine L'Express a fait un point sur les adeptes de la peau mate sous la rubrique « ces stars accros au bronzage », Pamela Anderson, Donatella Versace, Giorgio Armani, Valentina Gravani, Eva Longoria... (Figure 45). Si le résultat pour certains est réussi, pour d'autres l'association des couleurs est tout de même un peu tranchée.



Figure 45 : Anne Hathaway et Valentino Garavani (L'Express.fr)

Et, ces magazines atteignent leurs cibles, comme le montre une étude de 2010 établissant un lien direct entre les images véhiculées par la presse et les habitudes de bronzage (Cho & Lee, 2010). La série télévisée « Sunset Tan » retransmis par une chaîne du câble E! television (ou Entertainment television) (Figure 46) se passe dans un solarium de Los Angeles. Le premier épisode en particulier raconte l'histoire d'une mère qui emmène sa fille, alors en classe primaire, dans ce salon de bronzage afin de la préparer pour sa photo de classe ! Ce type de programme constitue un réel danger pour les adolescents (Poorsattar, 2008).



Figure 46 : Série « Sunset Tan »

Actuellement, les publicités des produits solaires sont parfois équivoques puisque les mannequins présentent une peau qui, on peut le supposer, doit son bronzage homogène à un passage en cabine (Figure 47).



Figure 47 : Exemple de publicité pour un produit solaire
www.detic.be/content.asp?menu_id=88&id=37

Face à cet engouement pour le soleil, des associations se mettent en place, telle l'association Sunsmart dans l'état de Victoria en Australie, en 1988. Le but de cette association est de promouvoir la prévention des cancers cutanés par différents moyens et en particulier par la pédagogie par le biais d'opérations réalisées dans les écoles. Depuis 1988, de nombreuses campagnes publicitaires sont également réalisées mettant en lumière le lien cancer - soleil (Dixon & Largelund, 2008).

Si, comme on vient de le constater, le 19^e siècle a porté des coups de boutoir au mythe de la femme blanche, il n'en va pas de même pour toutes les régions du monde. L'on constate en effet que nombreux sont encore les pays où une peau blanche est appréciée et recherchée. Cet engouement pour un teint pâle ne date pas d'hier. En Inde, les brahmanes qui occupent la caste la plus élevée ont la peau claire. En Afrique, les femmes à peau claire étaient plus estimées que les autres et jouissaient de certains avantages tels que celui de ne pouvoir être répudiées. Chez les fulacundas, les albinos étaient considérés comme des êtres surnaturels (Scarpa, 1987). De nos jours encore, pour arriver à leurs fins, les africains en particulier subsahariens ont fréquemment recours à des préparations dépigmentantes à base de corticoïdes, d'hydroquinone, de composés mercuriels et d'agents caustiques non dénuées d'effets indésirables (Sène, 2008 ; Barja, 2010). Le même constat est réalisé en Asie (Kurita, 2009). Au Japon, éclaircir sa peau est une nécessité et la vente massive de produits dépigmentants en est le témoin (Kawada, 2002). L'arbutine, un glucoside d'hydroquinone, est utilisée traditionnellement pour le traitement des troubles de la pigmentation (Hu & Zhou, Lei, 2009).

IV-2- Historique de la photoprotection topique

IV-2-1- Les prémices

Les premiers produits à avoir été utilisés sont des huiles ou des mélanges d'huiles dont la composition n'est pas parvenue jusqu'à nous.

En 1933, Clement Nicory, dans une lettre à l'éditeur du Lancet, donne son avis sur l'intérêt d'appliquer des huiles avant de réaliser une exposition solaire. Son constat est sans appel. Si l'on compare deux épaules ayant été surexposées au soleil, l'épaule enduite d'huile d'olive apparaît boursouflée et celle non traitée a développé un érythème sévère sans effet boursoufflé. Pour compléter, l'auteur confie que nombreux sont les cas de coup de soleil sévère même après application de diverses huiles (Nicory, 1933). Il n'y a pas de quoi être optimiste !

IV-2-2- Les débuts de l'industrialisation

En 1927, Jean Patou met au point l'huile de Chaldée (Figure 48). Cette huile, qui aux dires de la publicité « supprime les coups de soleil et adoucit et bronze la peau » est ce que l'on appellerait aujourd'hui un produit 2 en 1. On vient de découvrir tout doucement les joies du bronzage, il ne s'agit pas de commercialiser un produit qui s'afficherait trop clairement comme filtrant les radiations UV. Aucune mention d'indice de protection, l'efficacité des produits solaires ne fait pour l'instant l'objet d'aucuns tests.



Figure 48 : Publicité pour l'huile de Chaldée

Dans les années 30, Délial (1935) et Ambre solaire (1936) (Figure 49) arrivent sur le marché, véhiculant toujours un message de « bronzage ».



Figure 49 : Publicité Ambre solaire

IV-2-3- Les années 50

Dans un numéro de la revue de Parfumerie Moderne datant de 1947, R. Grignard évoque l'existence d'une centaine de filtres utilisables en cosmétologie. La recherche de matières premières filtrantes est basée sur la connaissance de la nature chimique des molécules candidates. Un noyau aromatique est reconnu comme un élément indispensable. Si l'auteur mentionne la notion de matière première toxique pour la santé humaine, la liste qu'il nous fournit nous montre qu'il y a eu une évolution dans le domaine puisque l'on notera la présence de principes actifs tels que l'acétanilide encore appelé antifebrine (Anonyme, Lancet, 1888) (Terzyk, 2004) à propriétés analgésique et antipyrétique (Kebler, 1907) abandonné de nos jours du fait de ses effets indésirables à type de méthémoglobinémie (Dorvault, 1995), d'ingrédients photosensibilisants (ombelliférone, coumarine). On trouve également des molécules toujours utilisées à l'heure actuelle mais à d'autres fins, le p-aminobenzoate d'isobutyle ou isobutylparaben comme conservateur (Soni, 2005), l'urée comme hydratant (Perez, 2009). D'autres familles chimiques, les salicylates et les dérivés du phénylbenzimidazole sont toujours d'actualité (Tableau XI).

Nom du filtre	Dose d'utilisation (%)
Cinnamalidène acétophénone	1,00
Dibenzalacétone	0,50 – 2,50
Oxalate de butylbenzalacétone	0,25
Acétanilide	1,50
Benzoate de menthyle	-
Salicylate de sodium	-
Salicylate d'amyle	-
Salicylate de phényle	7,00
Salicylate de benzyle	25,00 – 30,00
Salicylate de glyceryle	8,00 – 10,00
Salicylate de diéthylèneglycolmonoéthyléther	-
Salicylate de menthyle	-
Salicylate de triéthanolamine	10,00
Tanins	-
Anthranilate d'éthyle	-
Anthranilate de menthyle	3,50
Acide diméthylanthranilique	1,00
Acide benzylanthranilique	0,50 – 1,00
p-aminobenzoate d'isobutyle	1,00
Ethylombelliférone	5,00 – 6,00
β - méthylombelliférone	5,00 – 6,00
Phényl-3 coumarine	-
Méthyl-4 méthoxy-6 coumarine	5,00 – 6,00
Acide ombelliférone acétique	8,00 – 10,00
Esculétine	4,00
Méthylesculétine	2,00 – 4,00
Diéthylesculétine	-
Acide α-naphtol-8 sulfonique	5,00
Naphtol 6-8 disulfonate de sodium	5,00
Acide β-hydroxynaphtoïque	5,00
Phényl-2 indole	-
2 acétylaminocarbazole	-
N acétylcarbazole	-
2-(o-tolyl)benzimidazole	3,00
2-(p-méthoxyphényl)benzimidazole	2,50
Acide phénylbenzimidazole sulfonique	1,00
2 phénylbenzimidazole	-
Sulfate de quinine	3,00
Oléate de quinine	5,00 – 20,00
Urée	-
Thiourée	-

Tableau XI : Les filtres solaires utilisés dans les années 50 (Grignard, 1947)

IV-2-4- Dans les années 70

Dans les années 70, l'accent est mis sur la protection de la peau vis-à-vis des UVB en particulier, ceux-ci étant jugés seuls dangereux par différence avec les UVA, qualifiés de bénéfiques. Regardons l'œil posé par Yves Rocher sur la protection solaire en 1977. « Premier impératif : un produit solaire très filtrant, capable d'arrêter les rayons ultraviolets B qui provoquent les coups de soleil, et de laisser passer les ultraviolets A, bronzants. La plupart des produits solaires porte, aujourd'hui, un indice de protection suivi d'un chiffre. Cet indice, 5 par exemple, signifie que le temps de protection naturelle est multiplié par 5. C'est un indice de protection élevé, conseillé en particulier aux peaux sensibles. Mais prêtez tout de même la plus grande attention aux premières expositions. Une peau, qui bronze sans problème, est suffisamment protégée par un indice 3. Les produits solaires portant l'indice de protection ne freinent pas le bronzage : ils favorisent au contraire un brunissement durable, d'une belle couleur dorée. » (Rocher, 1977).

IV-2-5- De 1980 à 2000

Les années 80 voient peu d'évolution quant au niveau d'efficacité des produits formulés. De tous petits indices sont toujours apposés sur les emballages. De réels progrès sont en revanche notables à partir de 1990. Une recherche importante de nouveaux filtres est entreprise. Cela aboutit entre autres et pour ne citer qu'eux à l'obtention de brevets pour les Mexoryl SX® (brevet en 1982 – application dans des produits du commerce à partir de 1992) et XL® (brevet déposé en 1988). Au cours de ces 20 années, il est maintenant clairement établi que les radiations UV sont dangereuses. Cependant l'utilisation des produits solaires ne fait pas l'unanimité. Un certain nombre de voix s'élèvent apportant des arguments à la défaveur des produits solaires et/ou des filtres incorporés dans leur composition.

Une revue de la littérature réalisée par Nohynek et Schaefer en 2001 nous renseigne sur les arguments développés :

- l'utilisation de produits solaires pourrait augmenter le risque de mélanome (1992) ;
- les produits solaires sur le marché en filtrant les UVB responsables du coup de soleil encouragent à une surexposition aux UVA promotrice de cancers cutanés (mélanomes et cancers épithéliaux) (1993 et 1994) ;
- les produits solaires sont responsables d'allergies cutanées (1995) ;
- l'érythème actinique fonctionne comme un signal d'alarme qu'il est dangereux de faire disparaître (1996) ;
- les filtres UV sont capables de pénétrer dans la peau et ceci peut générer des effets indésirables (1997) ;
- chez les enfants, l'utilisation de produits solaires est associée à une augmentation du nombre de naevi et donc à une augmentation du risque de mélanome (1998) ;
- l'utilisation de produits solaires confère à leurs utilisateurs un faux sentiment de sécurité se traduisant par un allongement de la durée d'exposition (1999) ;
- les produits de photodégradation des filtres sont toxiques (2000).

Toutes ces publications ne sont pas sans conséquences sur l'opinion publique et relayée par les médias, une phobie des produits solaires commence à s'installer arguant que les filtres sont toxiques. Fin des années 90, des rumeurs circulant sur le net suggèrent des problèmes de cécité et de mélanome liés à l'utilisation de produits solaires (Nohynek & Schaefer, 2001).

Chose étrange, on est passé d'un monde (période antérieure à la réglementation cosmétique) où la notion de toxicité et de tolérance n'était pas prise en compte, à un monde (après 1976) où une réglementation de plus en plus sévère se met en place mais où également un grand nombre de publications viennent décrier les filtres autorisés.

IV-2-6- De nos jours

Les arguments énoncés au tout début des années 90 sont toujours d'actualité et s'y sont ajoutés d'autres notions tels que des effets oestrogéniques potentiels (Darbre, 2006) et/ou un effet environnemental néfaste (Donavaro, 2008). Ces publications sont loin de faire l'unanimité et font l'objet de nombreuses controverses.

IV-2-6-1- Le produit solaire : un nouveau statut

Les années 2000 voient arriver sur le marché un produit solaire, non cosmétique. Les laboratoires commercialisent un dispositif médical Daylong actinica®. Couteau et al déplore l'existence d'un tel produit sur le marché. Une détermination de son efficacité *in vitro* permet de montrer que le produit possède un SPF de l'ordre de 100 et une efficacité dans le domaine UVA tout à fait correcte. En revanche, ce produit s'avère peu stable, tout particulièrement dans le domaine UVA après irradiation (2 heures en Suntest à 650 W/m²). C'est ce qui est gênant pour un produit qui s'affiche clairement destiné aux personnes sensibles afin de diminuer les risques de lésions pré-cancéreuses et cancéreuses et qui, on pourrait l'espérer devrait être plus efficace qu'un produit solaire cosmétique (Couteau, 2010).

Il est regrettable de voir co-exister des produits de statuts différents mais de composition identique. Les filtres UV incorporés dans Daylong actinica® sont en effet les mêmes que ceux retrouvés dans la plupart des produits solaires du commerce ayant un statut de cosmétiques.

IV-2-6-2- Des produits originaux

IV-2-6-2-1- Le produit Dix20®

Le statut du produit Dix20® n'est pas évident à déterminer au seul examen de son emballage. Il est fait mention de « 10 heures de protection » ce qui peut paraître étrange puisqu'il est clairement établi que les filtres sont peu photostables (Figure 50).



Figure 50 : Produit Dix20®

Après vérification, le produit cosmétique Dix20® s'avère être un produit d'indice de protection 50 qui après 10 heures d'irradiation voit son indice de protection décroître pour atteindre la valeur de 20. Le message n'est donc pas totalement juste (Couteau, 2010).

IV-2-6-2-2- Des produits 2 en 1

Les services marketing regorgent d'idées. En mars 2009 sort le premier amincissant antisolaire (Figure 51).



Figure 51 : produit solaire amincissant

Ce type de produit pose un problème dans la mesure où les 2 actions revendiquées sont antagonistes. Pour être efficaces, les filtres solaires doivent rester à la surface de la peau. Pour être efficaces, les actifs amincissants doivent franchir la barrière cutanée et permettre d'atteindre leur site d'action à savoir l'hypoderme. Un seul excipient ne permettra donc pas d'exercer ces 2 actions de façon simultanée.

IV-3- Le contexte réglementaire

IV-3-1- Les dates marquantes en matière de réglementation cosmétique

Comme nous avons pu le voir précédemment, pendant longtemps la composition des cosmétiques n'a obéi à aucune règle en termes de sécurité d'emploi des ingrédients utilisés. Pour preuve, la mise en garde de la consommatrice, faite en 1896, par le Dr Monin, qui constate que sont à disposition « dans le commerce, des cosmétiques très dangereux, renfermant les poisons les plus violents. Ce sont généralement les produits décorés de titres très ronflants, d'*extrait végétal*, à base de *plantes exotiques* etc..., qui recèlent traîtreusement des sels de plomb (litharge, céruse, extrait de Saturne, minium) ; du nitrate d'argent, des sels de mercure (calomel, sublimé, cinabre, minium) ; d'arsenic (sulfure) etc. Nous renvoyons nos lectrices soucieuses de leur santé aux remarquables rapports de M. Charles Girard, directeur du Laboratoire municipal. Elles pourront s'édifier sur la composition chimique d'une foule de produits vantés par les réclames : teintures *progressives* à base de plomb,

fards à base de céruse, laits *virginaux* à l'extrait de Saturne, etc... Glissons, n'appuyons pas... » (Monin, 1920)

Le cosmétique a été défini pour la première fois par la loi Veil du 10 juillet 1975, suite au dramatique épisode connu sous le nom « d'affaire du talc Morhange ». Cette affaire correspond à une tragique erreur de manipulation conduisant à un surdosage en hexachlorophène (utilisé comme conservateur antimicrobien) qui aboutit à la mort de nourrissons dans les années 70 (Goutieres, 1977). La prise de conscience de la nécessité de réglementer les matières premières entrant dans la composition des cosmétiques venait d'avoir lieu.

Cette définition est incluse dans le Code de la Santé Publique (Article L5131-1 - Titre III - Chapitre VIII) qui nous dit alors que « sont comprises comme produits cosmétiques et produits d'hygiène corporelle, toutes les substances ou préparations autres que les médicaments destinées à être mises en contact avec les diverses parties du corps humain ou avec les dents et les muqueuses en vue de les nettoyer, de les protéger, de les maintenir en bon état, d'en modifier l'aspect, de les parfumer ou d'en corriger l'odeur. »

Cette définition va rapidement constituer l'article premier de la Directive 76/768/CEE. Cette directive que l'on peut donc considérer comme fondatrice présente en son annexe I une « Liste indicative par catégorie des produits cosmétiques » avec mention « Produits solaires ».

Il faudra attendre la Directive 83/574 du 26 octobre 1983 pour trouver une liste de filtres solaires sous le nom d'annexe VII.

Depuis l'origine, la Directive 76/768/CEE a été modifiée sept fois. Les principales modifications concernent en particulier la définition. On considère désormais comme un cosmétique, « toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment l'épiderme, les

systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes, ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou d'en corriger les odeurs corporelles » (article premier de la Directive 93/35/CEE). La Directive 2003/15/CE, quant à elle, vise particulièrement l'interdiction de tester les produits finis sur des animaux. Elle entraîne également l'obligation de mentionner sur l'emballage le ou les allergènes présents dans la formule et figurant sur une liste définie de 26 allergènes, sous réserve de leur présence aux doses visées. Elle oblige également l'industriel à apposer un sigle de Période Après Ouverture (PAO) si la date de péremption du produit est supérieure à 30 mois.

IV-3-2- Les filtres solaires autorisés en Europe

La liste des filtres autorisés est sujette à évolution, en fonction des connaissances que l'on a des profils toxicologiques de ces matières premières. Par exemple, la dernière interdiction en date correspond à celle de l'acide para-aminobenzoïque prohibé depuis décembre 2008. Le tableau XII présente la liste des filtres UV autorisés actuellement dans les produits cosmétiques.

Il est à noter que cette liste comporte aussi bien des filtres UVB à spectre étroit (l'homosalate, par exemple) que large (les benzophénones), des filtres UVA (le diéthylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate) ou encore des écrans, également appelés filtres inorganiques (le dioxyde de titane, par exemple). Celui-ci figure dans 2 annexes, l'annexe VII lorsqu'il est utilisé pour ses propriétés photoprotectrices et l'annexe IV (liste des colorants autorisés) lorsqu'il est utilisé pour son pouvoir tinctorial (notons que dans ces 2 cas, la granulométrie est très différente). Il apparaît alors sous son numéro de Colour Index soit CI 77891 et est admis pour tous produits cosmétiques.

Nom INCI	C _{max} autorisée	Autres limitations et exigences	Conditions d'emploi et avertissement à reprendre sur l'emballage
Camphor benzalkonium methosulfate	6%		
Homosalate	10%		
Oxybenzone	10%	*	Contient de l'oxybenzone
Phenylbenzimidazole sulfonic acid	8% (en acide)		
Terephtalydene dicamphor sulfonic acid	10% (en acide)		
Butylmethoxydibenzoylmethane	5%		
Benzylidene camphor sulfonic acid	6% (en acide)		
Octocrylene	10% (en acide)		
Polyacrylamidomethylbenzylidene camphor	6%		
Ethyl hexyl methoxycinnamate	10%		
PEG-25 PABA	10%		
Isoamyl p-methoxycinnamate	10%		
Octyl triazone	5%		
Drometrizole trisiloxane	15%		
Diethylhexylbutamidotriazone	10%		
4 -methylbenzylidene camphor	4%		
3-benzylidene camphor	2%		
Octylsalicylate	5%		
Octyl dimethyl PABA	8%		
Benzophenone-4 et 5	5% (en acide)		
Methylene	10%		
bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol			
Bisimidazylidate	10% (en acide)		
Anisotriazine	10%		
Polysilicone 15	10%		
Titanium dioxide	25%		
Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate	10%		

La mention « contient de l'oxybenzone » n'est pas exigée si la concentration est égale ou inférieure à 0,5% et si la substance n'est utilisée que pour protéger le produit.

Tableau XII : Liste des filtres UV autorisés en Europe dans les produits cosmétiques

On pourra également remarquer que l'oxyde de zinc considéré comme actif anti-solaire par la législation américaine ne figure pas en Annexe VII mais uniquement en Annexe IV (CI 77947) de la réglementation européenne.

IV-3-3- Les règles d'étiquetage

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) a édicté un certain nombre de recommandations concernant l'étiquetage des produits solaires.

Outre les indicateurs d'efficacité précédemment cités (SPF et FP-UVA), deux nouvelles notions ont été introduites : le ratio SPF/FP-UVA qui doit être inférieur ou égal à 3 et la longueur d'onde critique (λ_c) qui doit être supérieure à 370 nm. Pour cette dernière, il s'agit de la longueur d'onde en-dessous de laquelle 90% de l'absorption du produit est assurée. Ces 2 valeurs permettent de s'assurer que la protection dans le domaine UVB n'est pas excessive par rapport à celle dans le domaine UVA.

L'AFSSaPS a, par ailleurs, souhaité rendre plus lisible pour le consommateur les conditionnements des produits solaires en créant 4 catégories de produits solaires et 8 valeurs affichables (Tableau XIII).

Catégorie	SPF revendiqué	SPF affiché
Protection faible	de 6 à 14	6 - 10
Protection moyenne	de 15 à 29	15 - 20 - 25
Protection haute	de 30 à 59	30 - 50
Protection très haute	> 60	50 +

Tableau XIII : Les différentes catégories de produits solaires

Il est à remarquer que les produits dont le SPF est inférieur à 6 ne sont pas considérés comme des produits solaires. La mention « Protection faible », « moyenne », « haute » ou « très haute » devra figurer en toutes lettres, sur l'emballage pour permettre au consommateur un choix éclairé.

Par ailleurs, des mentions particulières devront figurer sur l'emballage ou la notice afin de permettre l'utilisation du produit dans des conditions optimales. Le but de ces indications est la mise en garde vis-à-vis des conduites à risque.

Les produits solaires doivent porter des avertissements indiquant qu'ils ne procurent en aucun cas une protection à 100% (la notion d'écran total ne doit plus être trouvée), ainsi que des conseils sur les précautions à prendre :

- Ne restez pas trop longtemps au soleil même si vous utilisez un produit de protection solaire ;
- N'exposez pas les bébés et les jeunes enfants directement au soleil ;
- La surexposition au soleil est une menace sérieuse pour la santé ;
- Des instructions permettant d'obtenir l'efficacité revendiquée ;
- Appliquez le produit de protection solaire avant de vous exposer au soleil ;
- Renouvelez fréquemment l'application pour maintenir la protection surtout après avoir transpiré, avoir nagé ou vous être essuyé ;
- Des indications quant à la quantité de produit à utiliser : le SPF est obtenu *in vivo* avec une quantité de produit solaire appliquée sur la peau à raison de 2 mg/cm², ce qui représente environ 36 g de produit pour une application sur le corps entier pour un adulte.

Il faut donc rappeler que la protection sera moindre si l'on applique moins de produit. Est actuellement en gestation, la recherche d'une référence visuelle permettant au consommateur d'appliquer la quantité de produit adéquate.

Le Colipa, quant à lui, recommande l'usage d'un sigle pour matérialiser la protection dans le domaine UVA (Figure 52).



Figure 52 : Le logo indiquant la protection dans l'UVA

La taille de ce logo devra être inférieure à la mention du SPF.

V- Tolérance

V-1- Le phénomène de passage transdermique

Il est conditionné par de nombreux facteurs comme nous l'avons déjà évoqué précédemment. Un des facteurs à prendre en compte, en particulier, est la taille des particules. Pendant de nombreuses années, le dioxyde de titane utilisé était un dioxyde de titane pigmentaire (taille de l'ordre de 200 nm) laissant sur la peau un film blanc inesthétique. Le problème du passage transdermique ne se posait pas alors. L'avènement des nanotechnologies, si elles permettent un gain d'efficacité considérable pose en revanche le problème de la pénétration cutanée. On parle de nanoparticules pour des particules dont la taille est inférieure ou égale à 100 nm (Hagens, Oomen, 2007). Les méthodes utilisées pour la détermination du passage transdermique des molécules exogènes sont les cellules de diffusion (44%), le tape-stripping (33%), la détermination de ces molécules dans les liquides biologiques, urine, plasma ou lait (20%) ou bien encore dans les tissus (3%) (Giokas & Salvador, 2007). Les résultats sont toujours à examiner avec précaution lorsque l'on réalise les tests chez l'animal et non chez l'homme. On sait en effet que la perméabilité est différente selon les espèces. La pénétration se fait plus facilement pour le lapin, que pour le rat ou le cochon. La peau humaine n'est pas assimilable à la peau de ces diverses espèces, elle se laisse traverser plus difficilement (Newman & Stotland, 2009).

V-1-1- Cas des filtres inorganiques

Des tests *in vitro* ont été réalisés à partir d'émulsions contenant 10% d'oxyde de zinc ou 10% de dioxyde de titane. L'oxyde de zinc retenu est le Z-Cote (BASF) avec une taille moyenne de particules de 80 nm. Pour le dioxyde de titane, deux spécialités ont été sélectionnées : le T-Lite SFS (TiO₂: 60 nm ; enrobage silice et méthicone) et le T-Lite SF (TiO₂: 60 nm ; enrobage méthicone). La détermination du passage transdermique se fait à l'aide d'une cellule de Franz sur peau de porc. Les émulsions

réalisées sont déposées sur la peau de porc à raison de 4 mg/cm² pendant une durée de 24 heures. Le zinc étant un élément trace présent dans tout matériel biologique, une crème témoin sans actif filtrant est également appliquée. Afin de récupérer la crème solaire contenue dans le *Stratum corneum* un stripping est réalisé. L'intégralité du zinc et du titane déposée sur la peau est retrouvée en moins de 30 strips et le compartiment récepteur est exempt de ces 2 éléments (Gamer & Leibold, 2006). On pourra noter que la dose d'application est considérable et bien supérieure à la dose recommandée par le Colipa pour la détermination de l'efficacité des produits antisolaires.

Les tests *in vivo* réalisés sur volontaires sains par la méthode du stripping corrobore ces résultats. L'application d'une émulsion H/L contenant 20% de Z-Cote max (ZnO enrobé par des silices organiques) pendant 48 heures et sous occlusion montre que le ZnO est limité au *Stratum corneum*. L'élimination de cette couche superficielle par stripping ne provoque pas la pénétration des particules dans les couches plus profondes (Szikszai, 2010).

De la même façon, afin de connaître la répartition du dioxyde de titane dans la peau humaine, des tests *in vivo* ont été réalisées sur volontaires sains. Trois spécialités commerciales de dioxyde de titane ont été testées : le T805 (Degussa), un dioxyde de titane de 20 nm enrobé dans un dérivé siliconé, l'Eusolex T2000 (Merck), un dioxyde de titane de 10 à 15 nm, enrobé avec un mélange alumine - silice, le Tioveil AQ-10P (Solaveil), un dioxyde de titane de 100 nm enrobé avec un mélange alumine - silice prédispersé dans un mélange eau - propylène glycol. Ces différentes formes de TiO₂ sont incorporées dans une émulsion de type L/H à raison de 4% de matière active. L'émulsion est déposée afin d'obtenir une concentration de 4 mg de crème par centimètre carré de peau. Celle-ci est protégée par de la gaze afin d'éviter le retrait de crème par phénomène d'abrasion. Des biopsies sont alors réalisées. L'examen au microscope électronique à transmission permet de conclure à la présence exclusive de pigment dans les couches superficielles du *Stratum corneum*. On constate que

quelle que soit la taille ou l'enrobage, il n'y a pas de phénomène de pénétration cutanée (Schultz & Hohenberg, 2002).

Comme nous l'avons indiqué précédemment, certains promoteurs de pénétration tels que l'acide oléique ou l'éthanol en modifiant la fonction barrière du *Stratum corneum* sont susceptibles de modifier la répartition des filtres au niveau cutané. Ceci a été montré, en particulier pour des nanoparticules d'oxyde de zinc (Kuo, Wu, 2009).

V-1-2- Cas des filtres organiques

V-1-2-1- Exemple de l'avobenzone

En 2011, Santo Scalia a cherché à connaître l'impact de l'encapsulation du BMDBM dans une β cyclodextrine sur le phénomène de pénétration cutanée. Six volontaires caucasiens se sont vus appliqués sur le bras des crèmes solaires (émulsions L/H) contenant de l'avobenzone (0,7% m/m). Soixante minutes après application, le stripping est réalisé. Le dosage du BMDBM dans les 10 premiers sparadraps récoltés permet de constater que le pourcentage de pénétration du filtre encapsulé est supérieur à celui du filtre libre (17,1% \pm 3,2 contre 9,7% \pm 2,5). Il faut bien noter que pour Scalia, le terme « pénétration » traduit la quantité de filtre présent dans la couche cornée contrairement aux autres auteurs (Scalia, 2011). Il est à regretter que Scalia ne se soit pas placé dans les conditions réelles d'utilisation des produits solaires. Une dose de 0,7% d'avobenzone n'est pas réaliste. Elle aurait dû être bien supérieure.

Ce travail fait écho à un travail similaire mené par Yang *et al* en 2008. Ces auteurs avaient alors travaillé *in vitro*, sur cellule de Franz. Ils avaient mis en évidence l'importance d'un ratio avobenzone - cyclodextrine. Lorsque la cyclodextrine est en excès, on constate une diminution du passage transdermique. Toutes les molécules d'avobenzone sont complexées et il y a formation d'un réservoir de filtre sur la peau.

Le rapport optimum est de 0,12 mg/ml d'avobenzone pour 30% ou plus de cyclodextrine (Yang & Cody, 2008).

V-1-2-2- Exemple de l'oxybenzone

En 1997, un groupe de 7 volontaires sains s'est prêté à l'application d'un produit solaire de composition suivante : oxybenzone 6%, octylméthoxycinnamate 7,5%, octylsalicylate 5%, et octocrylène 7%. Ils avaient pour consigne d'appliquer le produit solaire ainsi formulé sur l'ensemble d'un de leur bras. On souhaitait se rapprocher des conditions réelles d'utilisation, pour ce faire la dose appliquée était selon les auteurs de 12,4 mg/cm², ce qui est 4 fois la dose Colipa. Il s'agit donc d'une application plus que généreuse et on ne peut pas parler de mise en condition réelle, comme le souligne Patricia Agin dans un article de contestation au Lancet (Agin, 1998). Les volontaires ont collecté leur urine aussitôt juste avant application et pendant une durée de 48 heures après application. Durant ces 48 heures, il était recommandé de ne faire aucun exercice, de ne pas s'exposer, de ne prendre ni alcool, ni caféine, ni aucun médicament. On a choisi de doser l'oxybenzone excrété. Les résultats montrent qu'il existe une variabilité interindividuelle importante puisque il existe un facteur 9 entre le sujet qui excrète le moins d'oxybenzone et celui qui en excrète le plus (Figure 53).

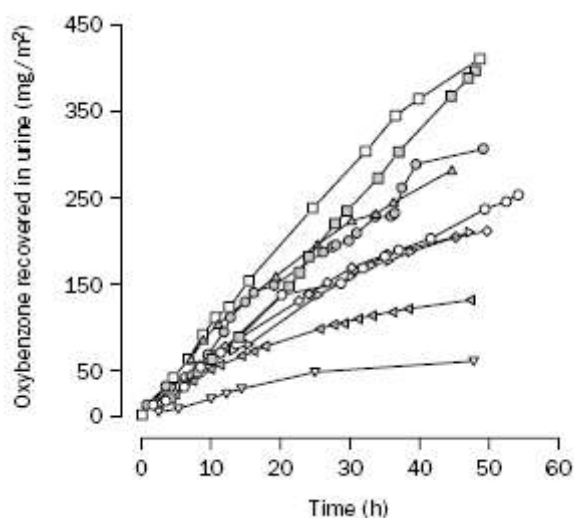


Figure 53 : Pourcentage d'oxybenzone retrouvé dans les urines (oxybenzone et métabolites - 9 volontaires) (Hayden & Roberts, 1997)

La surface du bras étant estimée dans cette étude à 1051 cm². On peut constater que la quantité maximum de filtre excrété sur une période de 48 heures est de 47 mg pour une dose appliquée de 13 g soit 0,36%. Sachant que les individus en appliquent en moyenne 4 fois moins, on peut être optimiste quant au passage transdermique de l'oxybenzone (Hayden, Roberts, 1997).

V-1-2-3- Exemple de l'octylméthoxycinnamate

L'influence de l'excipient est clairement mis en évidence lorsque l'on compare le phénomène de pénétration (cellule de Franz sur membrane de cellulose) d'un filtre, tel que l'OMC véhiculé par des liposphères de cire d'abeilles. Le meilleur vecteur semble être l'émulsion L/H puisqu'aucune trace d'OMC n'est détectée dans le compartiment récepteur. Par ailleurs, on peut voir l'intérêt de l'utilisation des liposphères, les taux de pénétration étant systématiquement inférieurs quel que soit l'excipient considéré (Tableau XIV) (Yener & Incegül, 2003).

Taux de pénétration (µm/cm ²)		
	OMC libre	OMC - liposphère
Pommade	27,4 ± 0,06	6,38 ± 0,02
Emulsion L/H	2,18 ± 0,01	-
Gel de carbopol	21,87 ± 0,03	4,82 ± 0,01

Tableau XIV : Influence du véhicule sur le phénomène de passage transdermique (Yener, 2003)

Certains ingrédients tels que le Transcutol CG® (diéthylène glycol monométhyl éther) mériterait des études approfondies puisque cet ingrédient est susceptible d'augmenter la quantité de filtre au niveau cutané sans provoquer d'élévation du passage transdermique (Godwin & Kim, 2002).

V-1-2-4- Stratégies mises en place pour diminuer le phénomène de pénétration

Passage systémique rimant avec effets indésirables potentiels, de nombreuses recherches sont effectuées dans le but de créer un réservoir cutané en filtre sans possibilité de franchissement de la barrière cutanée. La voie de l'encapsulation a été exploré. On parle actuellement de la formulation de « skin nonpenetrating sunscreens » ou filtres non pénétrants caractérisés par une bonne substantivité cutanée. Cet objectif est atteint par la conjugaison d'huile de jojoba et de différents filtres organiques (OMC en particulier). Il s'établit des liaisons chimiques (Figure 54) entre le filtre et les chaînes d'acide gras créant un encombrement stérique incompatible avec le phénomène de pénétration (Touitou & Godin, 2008).

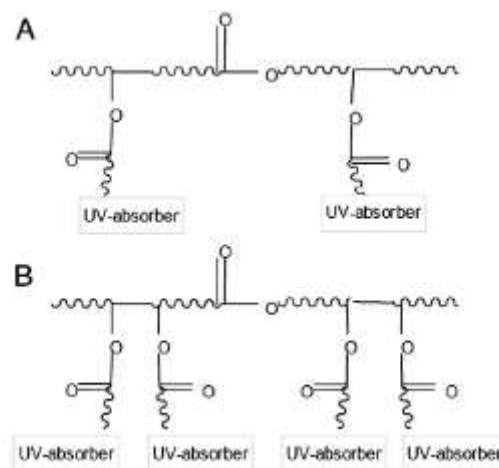


Figure 54 : Structure des filtres non pénétrants avec 2 (A) et 4 (B) filtres (Touitou, 2008)

V-2- Les allergies

Selon une étude espagnole couvrant la période 2002 - 2009, le service de dermatologie du CHU de Valence a répertorié 740 cas de dermatite de contact allergique. Sur ces 740 cas, 202 ont été reliés à l'emploi d'un cosmétique. Les allergènes les plus souvent rencontrés sont des conservateurs type méthylisothiazolinone (19%), des colorants capillaires avec en particulier la paraphénylènediamine ou PPD (15,2%) et les parfums (7,8%). Les cosmétiques les plus incriminés sont les produits de coloration capillaire (18,5%), les produits

d'hygiène (15,7%) et les crèmes hydratantes (12,7%). Les cas d'allergies aux produits solaires sont anecdotiques (3/740). Les filtres mis en cause sont : les cinnamates (OMC et isoamyl p-méthoxycinnamate), les dérivés du benzylidène camphre (4 méthylbenzylidène camphre), l'avobenzone et la benzophénone-5 (Laguna & de la Cuadra, 2009).

Des photoallergies sont rapportées pour les benzophénones, et en particulier pour l'oxybenzone qui de ce fait en Europe se voit mentionner clairement sur l'emballage via l'étiquetage « contient de l'oxybenzone ». Le PABA, depuis peu interdit en Europe avait été laissé de côté par les industriels pour cet effet indésirable (De Groot, 1998). Les effets allergisants et/ou irritants de l'oxybenzone ont été relativisés par Patricia Agin en 2009. Elle conclut à une surestimation de l'effet allergisant de l'oxybenzone pour la population générale, les publications alarmistes touchant cet ingrédient relatant les cas de personnes « sensibles » (Agin, Ruble, Hermansky, 2009).

V-3- Un effet perturbateur endocrinien

Si certains filtres sont lavés de tout soupçon, tels les Tinosorb S (Anisotriazine) et M (méthylène bis-benzotriazolyl tétraméthylbutylphénol) qui ne présentent selon Asby et Tinwell ni effet oestrogénique ou antioestrogénique, ni effet androgénique ou antiandrogénique (Ashby & Tinwell, 2001), il n'en est pas de même pour un grand nombre de filtres organiques.

Sont ainsi jugés potentiellement dangereux, les benzophénones (Nakagawa, Suzuki, 2000 ; Suzuki, Kitumara, Khota, 2005 ; Morohoshi, Yamamoto, Kamata, 2005), les dérivés du benzylidène camphre, l'homosalate, les dérivés du PABA, les cinnamates et l'avobenzone (Schlumpf & Schmid, 2004).

Si on se réfère aux résultats de Margret Schlumpf, en 2004, les effets oestrogéniques démontrés par détermination de l'effet prolifératif de ces ingrédients sur des lignées

cellulaires MCF-7 ne sont pas concluants. Les effets observés sont 700 000 à 2 600 000 fois moins importants que ceux observés avec l'œstrogène de référence à savoir le 17 β -estradiol (Tableau XV).

Molécule testée	Concentration provoquant le doublement de la population cellulaire (cellules MCF-7) (μ M)
Benzophénone-1	2,08
Benzophénone-2	0,68
Benzophénone-3	3,73
Benzophénone-4	Non testé
3- Benzylidène camphre	0,68
4- Méthylbenzylidène camphre	3,02
Homosalate	1,56
Octyldiméthyl PABA	2,63
Octylméthoxycinnamate	2,37
Butylméthoxydibenzoylméthane	Sans effet
17- β estradiol	1,03 x 10 ⁻⁶

Tableau XV : Effet oestrogénique de divers filtres organiques (Schlumpf, 2004)

V-4- Un effet cancérigène

Des effets cancérigènes de la diphénylméthanone ou benzophénone ont été mis en évidence chez le rat. Ces rats recevaient des doses journalières de 312, 625 et 1250 ppm de benzophénone et ce pendant 105 semaines (soit environ 2 ans). On constate une diminution du nombre de survivants chez les rats traités par rapport aux rats non traités. On observe des lésions rénales, hépatiques et une augmentation de l'incidence des leucémies mononucléaires chez les mâles ayant ingérés 312 ou 625 ppm de benzophénone et chez les femelles exposées à un taux de 625 ppm (Rhodes & Bucher, 2007).

En ce qui concerne, le dioxyde de titane, des formes nanoparticulaires enrobées ne semblent pas provoquer l'initiation de cancers cutanés chez la souris (Furukawa & Doi, 2010).

Depuis quelques années cependant, on parle d'un effet toxique des filtres organiques *via* la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) lors d'irradiation UV. La composition de la formule joue un rôle fondamental (présence d'antioxydants, de substances antiradicalaires, nature de l'excipient) permettant parfois de transformer les radicaux libres en produits moins dangereux pour la santé (Brezova & Gabcova, 2005 ; Buclaska & Kras, 2010). Si ces filtres se cantonnent dans le *Stratum corneum*, cela ne pose pas de problème, en revanche si ces filtres atteignent l'épiderme vivant, cela peut être cause de dommages cutanés (Newman & Stotland, 2009). Assez récemment, on a commencé à parler d'un éventuel effet photoclastogène des formes ultrafines de TiO₂. Ceci a été écarté grâce aux travaux d'Elizabeth Theogaraj réalisés sur modèle animal (Teogaraj, 2007).

VI- Impact environnemental

On parle de plus en plus de l'implication des filtres solaires dans des désordres environnementaux.

Après application du produit solaire sur la peau, une partie restée au niveau corné est éliminée par le lavage, une plus petite partie est absorbée et éliminée par les urines (c'est la voie principale) et/ou par les fecès après métabolisation. Il est donc possible de retrouver des filtres dans les lacs, les sols et sédiments. Un certain nombre de filtres (benzophénone-3, octyldiméthyl PABA, 4 méthylbenzylidène camphre, OMC, octocrylène, avobenzone) ont pu être à de nombreuses reprises dosés dans différents supports (eau, poissons...). On peut remarquer que les concentrations obtenues varient considérablement en fonction de la localisation, de la taille du prélèvement, de la saison, de l'heure de la journée. La fourchette la plus fréquente est assez large : 2 - 125 ng/l avec un exemple pour le 4-méthylbenzylidène

campbre retrouvé à une concentration de 82 ng/l dans l'eau d'un lac (Diaz-Cruz, Ilorca, 2008). La production de vitellogénine, induite par les oestrogènes, chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), nécessite l'incubation dans une eau contenant de la benzophénone à des taux compris entre 620 et 749 µg/ml (Coronado & De Haro, 2008). Chez les vairons à grosses têtes ou têtes de boule (*Pimephales promelas*), la benzophénone-2 induit la production de vitellogénine à des concentrations supérieures ou égales à 1,2 mg/ml entraînant une féminisation des mâles (Diz-Cruz & Barcelo, 2009). Les filtres et en particulier les filtres à caractère lipophile (et ils sont les plus nombreux) ont tendance à s'accumuler dans les tissus gras des poissons (Brausch & Rand, 2010).

Par ailleurs, en avril 2008, une équipe italienne tire la sonnette d'alarme en indiquant que le blanchiment de la barrière de corail serait dû à un certain nombre de filtres contenus dans les produits solaires. Leur travail est étayé par des résultats obtenus en laboratoire (les coraux étant directement mis en contact avec des solutions de filtres organiques type avobenzène, benzophénone...). Le calcul permettant d'estimer la quantité de produit solaire dans les régions coralliennes est reproduit ici. Les auteurs partent d'une dose d'application de 2 mg/cm², pour une surface corporelle de 1 m² soit 20 g par application. En considérant qu'un touriste réalise 2 applications par jour et qu'il reste en moyenne 5 jours, avec un nombre moyen de touristes de 78 millions. On aboutit au chiffre de 16 000 à 25 000 tonnes de produits solaires susceptibles de se déverser dans les régions tropicales. Considérant que les produits résistent tout de même à l'eau, il n'en passera que 25% dans l'eau. On descend à 4000 à 6000 tonnes par an !! Tout ceci est très surestimé puisque tous les auteurs s'accordent pour le dire et même pour le déplorer les personnes qui s'exposent utilisent des doses beaucoup plus faibles que celles préconisées (Danovaro, Bongiorno, 2008). Il conviendrait de tester d'autres substances retrouvées dans les océans pour conclure à l'effet prépondérant de telle ou telle substance sur le phénomène de blanchiment.

VII- Détermination de l'efficacité des produits antisolaires

L'article L 5131-6 du Code de la Santé Publique prévoit qu'« un produit cosmétique ne peut être mis sur le marché à titre gracieux ou onéreux que si le fabricant, ou son représentant, ou la personne pour le compte de laquelle le produit cosmétique est fabriqué [...], tient effectivement à la disposition des autorités de contrôle, [...] **les preuves de ses effets revendiqués lorsque la nature de l'effet ou du produit le justifie** ».

Devra donc figurer dans le dossier cosmétique les preuves de l'efficacité du produit solaire commercialisé.

Les méthodes de détermination de l'efficacité des produits solaires sont diverses. En effet, il existe une méthode *in vivo* et des méthodes *in vitro*.

VII-1- La méthode *in vivo* de détermination de l'efficacité des produits antisolaires dans le domaine UVB : détermination du SPF (*Sun Protection Factor*)

La méthode la plus utilisée par les industriels est la méthode proposée par le Colipa.

VII-1-1- Définition du *Sun Protection Factor* (SPF)

Cet indicateur pourra être trouvé sous différents noms sachant que le plus couramment utilisé est le SPF. On parle également d'IP (indice de protection), de CP (coefficient de protection) de FPS (facteur de protection solaire).

Il s'agit du facteur multiplicateur du temps de photoprotection naturelle :

$$\text{SPF} = \text{DME}_{\text{peau protégée}} / \text{DME}_{\text{peau non protégée}}$$

avec DME (Dose Minimale Erythématogène), plus petite dose d'UVB capable de provoquer un érythème actinique se traduisant par une rougeur perceptible, non ambiguë, aux contours nettement définis. L'érythème pouvant évoluer durant 24 heures, l'observation de la rougeur produite chez le volontaire par irradiation ne se fera que le lendemain de celle-ci.

VII-1-2- Protocole de la méthode

Le protocole utilisé correspond à la méthode mise au point par Schultze. La source d'irradiation utilisée est une lampe à arc au xénon (spectre d'émission filtré de façon à reproduire le spectre solaire naturel entre 290 et 400 nm). La sélection des volontaires nécessite de s'assurer de quelques pré-requis : les sujets doivent être âgés de 18 à 55 ans, être de phototype I, II ou III selon la classification de Fitzpatrick, être affiliés à un régime de sécurité sociale, ne pas présenter de terrain atopique, ni de troubles de la pigmentation. Le nombre de sujet inclus dans l'étude devra être compris entre 10 et 20.

Des intensités croissantes de rayonnement UVB (progression géométrique de raison 1,5) sont délivrées sur des zones de peau repérées à l'aide d'un tatouage. Vingt-quatre heures après, les zones irradiées sont observées et la zone correspondant à la plus petite dose d'UVB nécessaire pour visualiser un érythème permet la détermination de la DME, variable selon les individus.

Des zones sont tatouées de façon à délimiter 8 zones de part et d'autre de la colonne vertébrale ce qui permettra de tester 4 ou 8 produits selon que l'on utilise des standards ou pas. L'application du produit se fait au doigtier à raison de 2 mg par centimètre carré de peau. Après application du produit solaire, un temps de repos de 15 minutes est observé. On réalise alors l'exposition des zones à tester (irradiation à des doses ou des temps variables). Il faudra attendre 24h, pour obtenir les résultats puisque la lecture de l'état de la peau après irradiation ne se pratique que le lendemain. Il s'agit selon le cas d'une cotation visuelle ou colorimétrique de l'érythème observé. On calcule alors un SPF moyen sur les 10 ou 20 sujets inclus dans l'étude. En parallèle, des produits testés destinés à être mis sur le marché, il est important d'appliquer un produit standard pour vérifier que les valeurs obtenues correspondent aux intervalles de confiance.

VII-2- La méthode *in vivo* de détermination de l'efficacité des produits anti-solaires dans le domaine UVA

VII-2-1- Le PUVAtest

Le principe de cette méthode, destinée à déterminer le facteur de protection UVA, reposait sur l'effet phototoxique des psoralènes. On administrait aux volontaires, par voie orale ou locale, une préparation à base de psoralène (8 méthoxy-psoralène ou 5 méthoxy-psoralène), puis on irradiait la peau des sujets à l'aide d'une lampe UVA (peau protégée d'une part par une crème solaire et peau non protégée d'autre part). L'observation se faisait au bout de 48 heures minimum.

Pour des raisons éthiques bien compréhensibles, cette méthode est aujourd'hui abandonnée.

VII-2-2- La méthode Chardon

VII-2-2-1- Le principe

Cette méthode est basée sur le phénomène de pigmentation immédiate de la peau (phénomène de Meirowski) survenant immédiatement après irradiation par des rayonnements UVA. On distinguera deux méthodes selon le temps de latence entre irradiation et mesure : la méthode IPD (Immediate Pigment Darkening) qui nécessite une mesure directe et la méthode PPD (Persistent Pigment Darkening) qui implique une mesure différée de 2 heures après irradiation des sujets (Moyal *et al.*, 2000a; Moyal *et al.*, 2000b).

VII-2-2-2- Le protocole

On utilisera comme source d'émission une lampe à arc au xénon muni d'un filtre vis-à-vis des UVB ou à halogénures (type lampe à vapeur de mercure). L'irradiation des volontaires se fait dans le domaine UVA (entre 320 et 400 nm).

Les pré-requis concernant les volontaires sont similaires à ceux évoqués pour la détermination du SPF, à l'exception des types de peau concernés, puisque ce sont les sujets susceptibles de développer un hâle du soir qui seront recrutés. On cherchera donc un panel de volontaires de phototypes III et IV selon la classification de Fitzpatrick.

Des doses croissantes de radiations UVA (6 doses selon une progression géométrique de raison 1,5) sont appliquées sur le dos des volontaires. En ce qui concerne la lecture qui est effectuée soit immédiatement (IPD) soit après 2h d'attente (PPD), il faudra éliminer le produit solaire à l'aide d'une lotion de façon à ne pas masquer la pigmentation par une trace blanche résiduelle.

On déterminera les doses suivantes :

- DPIM, plus petite dose d'UVA capable de produire une pigmentation perceptible, non ambiguë, aux contours nettement définis et ce immédiatement après irradiation ;
- DPPM, plus petite dose d'UVA capable de produire une pigmentation perceptible, non ambiguë, aux contours nettement définis et ce 2 heures après irradiation.

On en déduira, le facteur de protection UVA :

$$FP-UVA = DPIM_{\text{peau protégée}} / DPIM_{\text{peau non protégée}}$$

ou bien :

$$FP-UVA = DPPM_{\text{peau protégée}} / DPPM_{\text{peau non protégée}}$$

selon la méthode retenue. L'avantage de la seconde méthode réside dans le fait qu'elle permet de s'affranchir du rougissement de la peau inhérent à l'irradiation subie.

VII-3- Evaluation de la résistance à l'eau d'un produit solaire

La méthode, proposée par le Colipa, repose sur la comparaison des SPF déterminés avant et après immersion des sujets dans un spa, un jacuzzi ou une baignoire à raison de 2 bains successifs de 20 minutes chacun (la température de l'eau étant fixée à $29 \pm 2^\circ\text{C}$) suivis d'une phase de séchage. Un produit est considéré comme résistant à l'eau si la perte de SPF entre 2 bains successifs est inférieure à 50%. La notion de résistance à l'eau n'est pour l'instant définie que dans le domaine de la protection UVB (une quantification de la diminution de l'efficacité dans le domaine UVA n'étant pas mentionnée). Un standard de crème résistante à l'eau est proposé (Tableau XVI).

Ingredients	Noms INCI	% (m/m)
Phase 1	Lanolin	4,5
	Theobroma cacao	2,0
	Glyceryl stearate	3,0
	Stearic acid	2,0
	Octyl dimethyl PABA	7,0
	Benzophenone-3	3,0
Phase 2	Aqua	71,6
	Sorbitol	5,0
	Triethanolamine	1,0
	Methylparaben	0,3
	Propylparaben	0,1
Phase 3	Benzyl alcohol	0,5

Tableau XVI : Composition du standard *water résistant*

VII-4- Les méthodes *in vitro* de détermination de l'efficacité des produits solaires

Ces méthodes sont des méthodes spectrophotométriques basées sur la loi de Beer-Lambert qui relie l'absorption à la concentration en molécule active.

Le principe de ces méthodes *in vitro* repose sur l'obtention du spectre de transmission d'un produit solaire appliqué sur un support de nature variable. Les premiers essais ont été réalisés avec des supports tels que de la peau d'animaux (souris, cochons) ou de la peau humaine. La difficulté à obtenir des résultats reproductibles avec ces supports a mené à chercher des substrats de synthèse plus simples à utiliser. On pourra mentionner, par exemple, les plaques de quartz (MGT GmbH, Postfach, Hartheim) qui sont toujours utilisées de nos jours mais qui présentent comme inconvénient majeur d'être onéreuses et qui n'étant pas à usage unique nécessitent un soin tout particulier au cours de l'étape de nettoyage (Arkman, 2009). On pourra également utiliser comme substrat le Vitroskin® (Figure 55).



Figure 55 : Vitroskin® vierge et enduite de crèmes teintées (IMP in.)

La société IMP inc. (Innovative Measurements Solutions inc., Portland, EU) indique que ce matériau mime les propriétés de la peau humaine. Il contient des composés protéiques et lipidiques ; il présenterait des analogies avec la peau (même topographie, même pH...).

Le Transpore® (Société 3M, St Paul, EU) est, quant à lui, un matériau adhésif, très peu onéreux qui est utilisé par certaines équipes (Bendova).

Certains auteurs, enfin, utilisent des substrats qu'ils fabriquent eux-mêmes tel le téflon (PTFE) (Garoli, 2008).

La mesure de la transmission du faisceau incident au travers du support choisi traduit l'efficacité du produit testé puisque cela reflète les phénomènes d'absorption (action filtrante) et/ou de réflexion (fonction d'écran) (Figure 56).

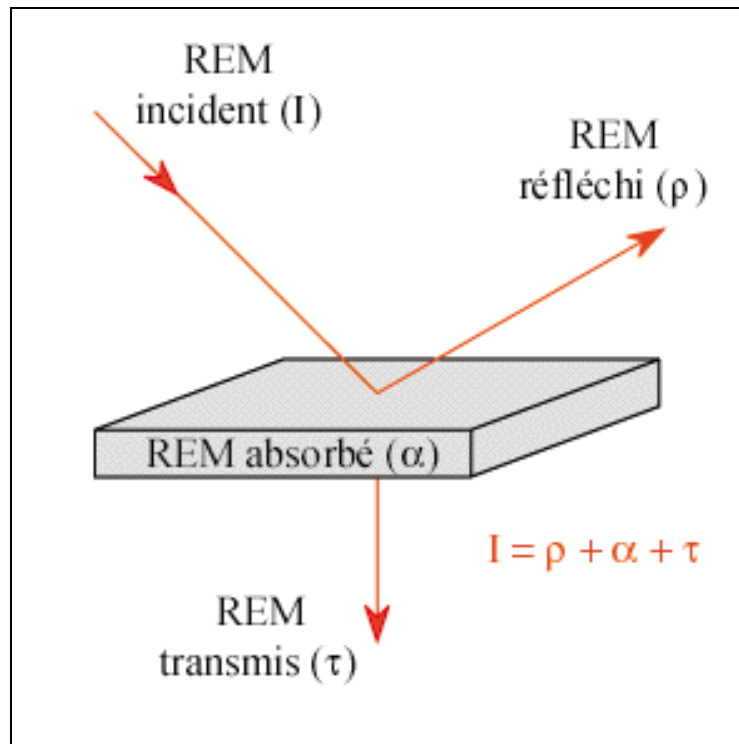


Figure 56 : Phénomène de réflexion, de transmission et d'absorption

Diffey et Robson ont établi une relation permettant de relier la transmittance à la valeur du SPF du produit testé, soit :

$$SPF = \frac{\sum_{290}^{400} E_{\lambda} S_{\lambda} \Delta_{\lambda}}{\sum_{290}^{400} E_{\lambda} S_{\lambda} T_{\lambda} \Delta_{\lambda}}$$

avec E_{λ} , efficacité érythématogène spectrale (CIE), S_{λ} , irradiance spectrale solaire et T_{λ} , transmittance spectrale de l'échantillon (Diffey & Robson, 1989).

Par analogie et en se plaçant dans le domaine UVA, on peut déterminer *in vitro*, le facteur de protection UVA, soit :

$$FP - UVA = \frac{\sum_{320}^{400} E_{\lambda} S_{\lambda} \Delta_{\lambda}}{\sum_{320}^{400} E_{\lambda} S_{\lambda} T_{\lambda} \Delta_{\lambda}}$$

avec E_{λ} , efficacité érythématogène spectrale (CIE), S_{λ} , irradiance spectrale solaire et T_{λ} , transmittance spectrale de l'échantillon (Diffey & Robson, 1989).

VII-5- Efficacité des filtres organiques et inorganiques

VII-5-1- Efficacité des filtres organiques UVB

En 2007, Couteau *et al* ont réalisé une étude systématique des 18 filtres alors disponibles sur le marché (le PABA n'était alors pas encore interdit). Jusqu'à alors, on ne trouvait pas mention dans la littérature de travaux comparant l'efficacité des différents filtres en utilisant un même véhicule (ici une émulsion L/H), un même support (ici une plaque de polyméthylméthacrylate ou PMMA) et un même protocole. La détermination de l'efficacité s'est faite par méthode *in vitro* en utilisant un spectrophotomètre à sphère d'intégration. Les filtres ont été incorporés dans une émulsion de base composée de paraffine liquide, de tensioactifs anioniques, d'eau distillée et de parabens. Cette méthode *in vitro* a été corrélée à la méthode *in vivo* proposée par le Colipa. La quantité de produit solaire restant sur la plaque de PMMA après étalement au doigtier est de 15 mg. Ont été réalisées des gammes de concentration afin d'établir pour chaque filtre la relation $SPF = f(\text{concentration})$. Les résultats sont présentés Tableau XVII.

Nom INCI du filtre	Relation SPF = f(c)	SPF calculé à la dose maximale d'emploi
PABA	$y = -0,20 x^2 + 1,62 x + 0,18$	3
Homosalate	$y = -0,05 x^2 + 0,87 x + 0,06$	4
Oxybenzone	$y = -0,004 x^2 + 0,08 x + 2,6$	3
Phenylbenzimidazole sulfonic acid	$y = -0,10 x^2 + 1,79 x + 0,28$	8
Octocrylene	$y = 0,95 x + 0,91$	10
Ethylhexylmethoxycinnamate	$y = -0,07 x^2 + 1,74 x + 0,43$	10
PEG-25 PABA	$y = -0,03 x^2 + 0,67 x + 0,27$	4
Isoamyl p-methoxycinnamate	$y = -0,09 x^2 + 2,45 x - 0,15$	15
Octyl triazone	$y = -0,03 x^2 + 3,13 x + 0,49$	15
Diethylhexylbutamidotriazone	$y = -0,06 x^2 + 1,83 x + 0,34$	13
4-Methylbenzylidene camphor	$y = -0,34 x^2 + 2,41 x + 0,06$	4
3-Benzylidene camphor	$y = -0,03 x^2 + 0,53 x + 0,73$	2
Octylsalicylate	$y = -0,09 x^2 + 1,06 x + 0,16$	3
Octyl diméthyl PABA	$y = -0,18 x^2 + 2,51 x + 0,09$	9
Benzophenone-5	$y = -0,16 x^2 + 1,52 x + 0,20$	4
Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol	$y = -0,03 x^2 + 0,68 x + 0,16$	4
Anisotriazine	$y = 1,94 x + 0,59$	20
Polysilicone 15	$y = -0,03 x^2 + 0,684 x + 0,16$	4

Tableau XVII : Relation concentration - efficacité

Ce travail permet de distinguer quelques filtres particulièrement efficaces à savoir l'anisotriazine (Tinosorb S®) qui se démarque nettement, 2 cinnamates (Octylméthoxycinnamate et Isoamyl p-méthoxycinnamate), 1 triazine (Diethylhexylbutamidotriazone) et 1 dérivé de l'acide acrylique (octocrylène). Tous ces filtres présentent, en effet, un SPF supérieur ou égal à 10 (Couteau *et al.*, 2007).

VII-5-2- Efficacité des filtres organiques UVA

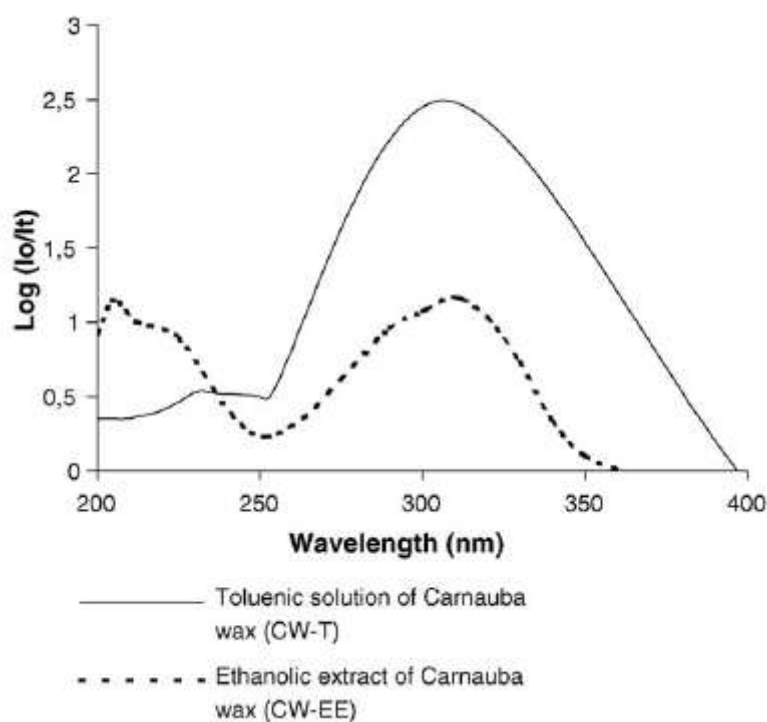
De même que pour les filtres UVB, on ne trouve aucune publication comparant l'efficacité des filtres UVA et très peu de publications traitent de ce sujet. On trouvera en revanche des méthodes de dosage. Le Mexoryl SX® (filtre UVA strict) et le Mexoryl XL® (filtre UV à spectre large) sont des filtres synergiques retrouvés dans les produits solaires du groupe L'Oréal (Gonzales, 2008). Une étude réalisée par cette même société a mis en avant l'intérêt de l'utilisation quotidienne de cosmétiques contenant des filtres solaires sur les dommages cutanés occasionnés par le soleil. L'étude a été réalisée sur des volontaires sains et les crèmes testées contenaient le

mélange filtrant suivant : avobenzone (1,5%), Mexoryl SX® (1,5%), octocrylène (4%) (Seité, 2008). Ce travail ne fait pas l'unanimité. En effet, Séhédic *et al* ne sont pas favorables à la mode des produits de soin et de maquillage porteurs de SPF. N'étant pas des produits solaires, ces produits n'ont pas à respecter la réglementation stricte y afférant, de ce fait il est possible de trouver sur le marché des produits surprotégeant dans le domaine UVB par rapport aux UVA. Par ailleurs, si les filtres sont nécessaires et même indispensables pour la photoprotection durant de courtes périodes (vacances en particulier), il n'est vraisemblablement pas souhaitable, d'un point de vue sécurité d'en appliquer quotidiennement (Séhédic *et al.*, 2008).

C'est dans le sens de la connaissance de l'efficacité des filtres UVA que nous allons porter nos efforts.

VII-5-3- Efficacité des filtres inorganiques

Là encore, on dispose de très peu d'informations sur l'efficacité des filtres inorganiques. En 1998, l'efficacité du dioxyde de titane micronisé a été testée *in vivo* en se basant sur la protection apportée par cette molécule vis-à-vis de la photo-immunosuppression UVB (van der Molen, 1998). En 2007, Nick Serpone utilise la levure *Saccharomyces cerevisia* protégée ou non par différents filtres organiques. Différents enrobages ont été testés, et ce sont les formes enrobées qui semblent les plus efficaces (Serpone, 2007). Enfin, l'intérêt de l'association cire de carnauba - dioxyde de titane a été démontré. L'effet synergique observé est lié à la présence de cinnamates dans cette cire végétale. Les spectres d'absorption des extraits éthanolique et toluénique de cire de carnauba montrent l'influence du solvant sur le niveau d'efficacité obtenu et sont le témoin d'un effet protecteur en particulier au voisinage de 300 nm (Figure 57) (Villalobos – Hernandez, 2006).



L'extrait CW-T est à la concentration de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et la dilution de l'extrait CW-EE est obtenue par mélange cire - éthanol (50/50). L'extrait éthanolique est obtenu par macération de 100 g de carnauba dans 400 ml d'éthanol.

Figure 57 : Spectres d'absorption de la cire de carnauba en fonction du solvant (Villalobos-Hernandez, 2006)

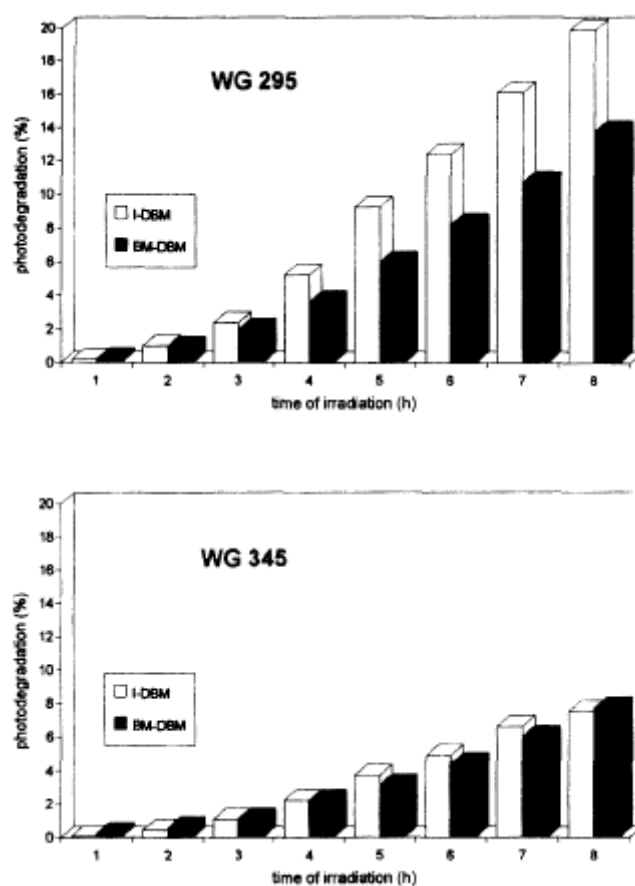
VII-5-4- Photostabilité des filtres

La stabilité des produits solaires après irradiation UV est une caractéristique importante, car les produits de photodégradation des filtres seraient susceptibles de produire des réactions phototoxiques ou photoallergiques (Gaspar & Campos, 2006).

Selon Elisabetta Damiani, parmi les filtres UVA qu'elle a étudié, sont photostables l'anisotriazine et le méthylène bis-benzotriazolyl tétraméthylbutylphénol. S'est révélé photoinstable, le BMDBM. Les échantillons étaient irradiés à l'aide d'un solarium délivrant une dose équivalente à une exposition de 90 minutes, à Nice en été et en plein midi (Damiani, 2007).

L'avobenzone est le filtre UVA le plus utilisé. On le retrouve dans la plupart des produits du commerce. A ce titre, la photostabilité de ce filtre a fait l'objet de

nombreuses publications des années 90 à nos jours. Les résultats sont différents selon les études car les protocoles ne sont pas les mêmes. En 1995, Schwack teste la photostabilité du BMDBM en solution dans différents solvants organiques. Les échantillons sont irradiés à l'aide d'un simulateur solaire muni de 2 types de filtres : un filtre WG 295 qui coupe les radiations UV de longueurs d'onde inférieures à 260 nm et un filtre W 345 qui coupe les radiations UV de longueurs d'onde inférieures à 320 nm. Il apparaît que le BMDBM en solution dans le cyclohexane est photostable après 2 heures d'irradiation UVA et/ou UVB puisque moins de 2% de la molécule est photodégradée (Figure 58) (Schwack, 1995).



avec BMDBM : Butylméthoxydibenzoylméthane et I-DBM : 4 isopropylidibenzoylméthane

Figure 58 : Photostabilité du BMDBM en solution dans le cyclohexane (Schwack, 1995)

L'influence du solvant est clairement démontrée dans les travaux de Huong, qui a pour ce faire comparé la photostabilité en solvant polaire, apolaire ou dans un véhicule complexe (émulsion). Il s'avère que le BMDBM est stable en solution

alcoolique, en revanche pour les produits du commerce les résultats sont très variables d'une formule à l'autre ce qui peut s'expliquer par une composition filtrante différente (tous les produits contiennent du BMDBM mais comportent des filtres associés différents) et un véhicule différent (Huong & Rocher, 2008).

D'autres auteurs se réfèrent à des publications montrant la faible photostabilité du BMDBM et cherchent par le biais de l'encapsulation à augmenter les performances de ce filtre UVA. Pourront être utilisés comme vecteurs des liposphères (Iannucelli, 2006).

D'autres filtres font l'objet d'encapsulation afin d'augmenter leur photostabilité. Il s'agit de l'acide phénylbenzimidazole sulfonique (Scalia & Molinari, 2004) ou bien du 4-méthylbenzylidène camphre (Scalia & Tursilli, 2007) encapsulés dans des β cyclodextrines. L'octylméthoxycinnamate a également été vectorisé dans des nanoparticules de PLGA (poly-D,L-lactide-co-glycolide) permettant un gain de stabilité de 20% (Perugini & Simeoni, 2002).

L'utilisation d'une argile à caractère anionique, l'hydrocalcite, s'avèrera une voie intéressante avec des gains de stabilité concernant les filtres organiques (Perioli & Ambrogi, 2006).

L'adjonction de certains ingrédients, tels que la vitamine A pourrait être intéressante comme le montre les tests réalisés avec un mélange complexe de filtres du commerce et différentes vitamines anti-oxydantes (Gaspar & Campos, 2007).

Le comportement des filtres en association est différent de celui des filtres utilisés isolément. On citera pour exemple, le cas de l'octocrylène qui forme avec l'avobenzone un complexe inactif entraînant une réduction d'efficacité respectivement de 25% et de 45% dans les domaines UVB et UVA (Meyer, 2007).

Les filtres inorganiques, dioxyde de titane et oxyde de zinc, sont connus pour leur caractère photostable et seront donc des ingrédients utiles afin de stabiliser les compositions filtrantes (Mitchnick & Fairhurst, 1999 ; Serpone & Dondi, 2007). En février 2007, Thomas Meyer insiste sur la nécessité d'associer filtres organiques et inorganiques afin d'étendre l'efficacité dans le domaine UVA et de commercialiser des produits stables (Meyer, 2007).

En 2007, Couteau et al ont défini pour la première fois la notion de photostabilité d'un produit solaire. Les auteurs considèrent qu'un produit solaire peut être qualifié de photostable s'il conserve plus de 90% de son efficacité après 2 heures d'irradiation dans un simulateur solaire reproduisant les conditions d'ensoleillement d'une journée d'été (midi solaire) sur une plage du sud de la France. Ces conditions ont été choisies afin de se placer dans des conditions réelles d'utilisation et ont permis de classer les filtres UVB en filtres photostables ou non (Tableau XVIII).

Filtres photostables	Filtres photolabiles
PABA	Homosalate
Oxybenzone	Octocrylène
Acide Phénylbenzimidazole sulfonique	Octylméthoxycinnamate
Diéthylhexylbutamidotriazone	PEG-25 PABA
Benzophénone-5	Isoamyl p-méthoxycinnamate
Méthylène bis-benzotriazolyl	Octyltriazone
tétraméthylbutylphénol	
	4-méthylbenzylidène camphre
	3- benzyldène camphre
	Octylsalicylate
	Octyldiméthyl PABA
	Anisotriazine
	Polysilicone-15

Tableau XVIII : Photostabilité des filtres UVB disponibles sur le marché

Cette étude confirme le fait que majoritairement les filtres organiques sont instables sous l'action des UV puisque sur les 18 filtres étudiées, seulement 6 conservent plus de 90% de leur efficacité après irradiation (Couteau *et al.*, 2007).

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Détermination de l'efficacité des produits solaires

I-1- Introduction

Durant notre travail de recherche, nous avons formulé des émulsions au laboratoire. Ces émulsions contenaient des ingrédients photoprotecteurs dont le mécanisme d'action est différent, à savoir des filtres organiques (tous les filtres disponibles sur le marché et présents à l'annexe VII de la Directive 76/768/CEE modifiée ont été étudiés) et des filtres minéraux (dioxyde de titane et oxyde de zinc).

I-2- La formule de base

Il s'agit d'une émulsion L/H stable dans le temps. Elle est simple de réalisation et ne comporte que peu d'ingrédients (Tableau XIX).

Ingrédients (Noms INCI)	Quantités (% m/m)
Paraffine liquide (Paraffinum liquidum)	17,00
Cetiol [®] HE (PEG-7 Glyceryl cocoate)	5,00
Butylhydroxytoluene (Butylhydroxytoluene)	0,01
Acide stéarique (Stearic acid)	5,00
Eumulgin [®] B1 (Ceteareth-12)	1,50
Eumulgin [®] B2 (Ceteareth-20)	1,50
Glycérine (Glycerin)	4,00
Propylparaben sodé (Sodium propyl paraben)	0,05
Méthylparaben sodé (Sodium methyl paraben)	0,10
Keltrol [®] BT (xanthan gum)	0,90
Triéthanolamine (Triethanolamine)	0,30
Eau distillée (Aqua)	qsp 100,00

Tableau XIX : Formule de l'émulsion de base L/H (Couteau *et al.*, 2007)

Dans cette formule de base, on pourra incorporer des filtres organiques et/ou inorganiques.

I-3- Protocole expérimental

Dans un premier temps, cinquante milligrammes d'émulsion sont pesés, déposés à l'aide d'une pipette Pasteur non stérile à usage unique d'une contenance de 1 mL (Grosseron, St Herblain, France) et étalés à l'aide d'un doigtier en latex non poudré (Cooper, Melun, France) sur une plaque de PMMA (Figure 59).



Figure 59 : Etalement d'un produit sur une plaque de PMMA

Une fois la crème solaire étalée de façon homogène, la quantité de produit solaire restant sur la plaque doit être de 15 mg.

Les 3 plaques réalisées pour chaque produit sont ensuite placées à l'obscurité pendant 15 minutes et la transmission est déterminée à l'aide d'un spectrophotomètre à sphère d'intégration (Labsphère 1000S, St Nom la Bretèche, France) (Figure 60).



Figure 60 : Spectrophotomètre à sphère d'intégration utilisé

Pour chaque plaque, 9 points de mesure sont réalisés (Figure 61).

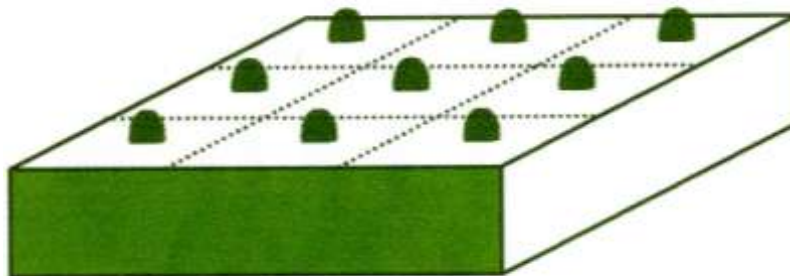


Figure 61 : Positionnement des 9 points de mesure sur la plaque

A partir des 27 valeurs générées, on détermine une valeur de SPF moyen (\pm écart-type) et une valeur de FP-UVA moyen (\pm écart-type).

II - Les résultats

II-1- Efficacité anti-UVA des filtres organiques et inorganiques

RESEARCH ARTICLE

In vitro UV-A protection factor (PF-UVA) of organic and inorganic sunscreens

C. Couteau¹, S. El-Boury¹, E. Paparis¹, V. Sébille-Rivain², and L. J. M. Coiffard¹¹Faculty of Pharmacy, and ²Laboratoire de Biostatistiques, Faculty of Pharmacy, Université de Nantes, Nantes Atlantique Universités, Nantes, France**Abstract**

The objective of this research was to evaluate the efficacy of various sunscreen agents incorporated into an O/W emulsion. Within the scope of this study only an in vitro method was used. According to selected filter UVA, we can obtain more or less effective creams. With the seven available filters, we can cover a range of values between 2 and 12. In addition to these seven filters absorbing in UVA range, variously coated titanium dioxide and zinc oxide were tested as well. So it appears that the best organic UVA filter is anisotriazine at 10% (PF-UVA = 11.82). Its effectiveness is comparable with that of the titanium dioxide forms used at 25%. Photostability in Suntest[®] showed that the more photostable UVA-filters are the benzophenones.

Keywords: Sunscreens; UVA; effectiveness; photostability; in vitro test

Introduction

UV can be classified into UVC (200–290 nm), UVB (290–320 nm) and UVA (320–400 nm) regions. UV-induced biological effects depend on the wavelengths of the radiation. The deleterious effects of UVB and UVA radiations on human skin are now well recognized and play a major role in the induction of skin cancer. UVB and UVA generate an oxidative stress in cells which can lead to premature photo-aging, cutaneous cancers (melanoma and nonmelanoma cancers) and development of cataracts. Sunscreens are very important for cutaneous photoprotection. The harmful effects of UVA rays were hidden for a long time but are now well-known (phototoxicity, photoallergy, enhancement of photocarcinogenesis).^{1–4} They are linked to environmental conditions (UV index), clothing habits of consumers, and concomitant consumption of topical or oral photosensitising drugs.^{5–7} Sunscreens are classified as either organic filters, which absorb UV light, or inorganic filters, which reflect, scatter, and absorb

UV light. Chemical sunscreen agents include *p*-aminobenzoic acid (PABA) and derivatives, benzophenones, cinnamates, salicylates, camphor derivatives, dibenzoylmethane derivatives and benzotriazoles. The inorganic sunscreens include titanium dioxide and zinc oxide. The sun protection factor (SPF) of a sunscreen product indicates how long UVB radiation takes to cause a certain degree of erythema on skin to which that product has been applied as compared with the time it takes to cause the same degree of erythema on unprotected skin. It is calculated as the ratio of the UV dose required to cause sunburn on sunscreen-protected skin to the UV dose that causes sunburn on unprotected skin. The in vitro method is based on the transmittance measure using a spectrophotometer equipped with an integrating sphere.⁸ Measurement of UVA protection efficacy (PF-UVA) can be carried out using two methods: The in vivo method based on UVA-induced Persistent Pigment Darkening (PPD)^{9,10} and the in vitro method. In this study, we compare organic and inorganic UVA filters effectiveness in vitro as we did previously for

Address for Correspondence: Professor Laurence J.M. Coiffard, Université de Nantes, Nantes Atlantique Universités, GEP3, MMS EA2160, Faculty of Pharmacy, 1 rue G. Veil - BP 53508, Nantes, F-44000 France. Tel : +33 240 412873. Fax +33 240 412987. E-mail: laurence.coiffard@univ-nantes.fr

(Received 11 September 2008; revised 8 December 2008; accepted 9 December 2008)

ISSN 1083-7450 print/ISSN 1097-9867 online © 2009 Informa Healthcare USA, Inc.
DOI: 10.1080/10837450902683966

<http://www.informapharmascience.com/pdt>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
5556
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110

2 C. Couteau et al.

1 UVB filters.^[10] Furthermore the photostability of these
2 molecules has been determined by simulating solar
3 irradiance in Suntest*.

4 Materials and methods

5 Materials

6 Benzophenone 3 (Uvinul M40*) and 5 (Uvinul MS40*)
7 and diethylaminohydroxybenzoylhexylbenzoate (Uvinul
8 A+*), butylmethoxydibenzoylmethane (Eusolex 9020*)
9 and titanium dioxide (Eusolex T-Eco*), methylene bis-
10 benzotriazolyltetramethylbutylphenol (Tinosorb M*) and
11 anisotriazine (Tinosorb S*), bisimidazylate (Neoheliopan
12 AP*), titanium dioxide (UV Titan M160*) were obtained
13 respectively from BASF (Levallois-Perret, France), Merck
14 (Fontenay-sous-Bois, France), Ciba (Courbevoie, France),
15 Symrise (Clichy, France) and Kemira (Porl, Finland).

16 Methods

17 Preparation of sunscreen creams

18 An O/W emulsion was prepared according to compo-
19 nents of Table 1 adding known concentrations of each
20 sunscreen. The components of the hydrophilic phase
21 and oil-phase are heated separately to 78–82°C, until
22 the contents of each part are solubilized. The oily phase
23 is added slowly to hydrophilic phase while stirring at
24 800rpm (Yellow line OST basic mixer, IKA, Staufen,
25 Germany). Each UV filter is incorporated according to its
26 solubility, into the oily phase or the aqueous phase. It
27 was necessary to continue stirring until the emulsion
28 was cooled to room temperature (20°C). The total dura-
29 tion of preparation is 40 min.

30 **Table 1.** Composition of emulsion.

31 Ingredients	32 Percent by weight
33 <i>Oily phase</i>	
34 Abil® WE 09 (polyglyceryl-4 isostearate; cetyl 35 PEG/PPG-10/1 dimethicone; hexyl laurate)	36 5
37 Paraffin oil	38 12
39 Cetiol® HE (PEG-7 Glyceryl cocoate)	40 5
41 Butylhydroxytoluene	42 0.01
43 Stearic acid	44 5
45 Eumulgin® B1 (Ceteareth-12)	46 1.5
47 Eumulgin® B2 (Ceteareth-20)	48 1.5
49 <i>Hydrophilic phase</i>	
50 Glycerine	51 4
52 Sodium propylparaben	53 0.05
54 Sodium methylparaben	55 0.1
56 Keltrol® BT (xanthan gum)	57 0.9
58 TEA	59 0.3
60 Distilled water	61 qsp 100.0

62 Study of effectiveness in UVA-range

63 30mg of product exactly weighed were spread on
64 Polymethylmethacrylate (PMMA) plates over the
65 whole surface (25 cm²) using a cot-coated finger; 15 mg
66 remains on the finger cot. Three plates were prepared
67 for each product to be tested and nine measures were
68 performed on each plate. Transmission measurements
69 between 320 and 400 nm were carried out using a spec-
70 trophotometer equipped with an integrating sphere (UV
71 Transmittance Analyzer UV1000S, Labsphere, North
72 Sutton, USA). The PF-UVA can be determined accord-
73 ing to Equation (1):

$$74 PF-UVA = \frac{\sum_{320}^{400} E_{\lambda} S_{\lambda} d_{\lambda}}{\sum_{320}^{400} E_{\lambda} S_{\lambda} T_{\lambda} d_{\lambda}} \quad (1)$$

75 where E_{λ} is CIE erythral spectral effectiveness, S_{λ} is
76 solar spectral irradiance and T_{λ} is spectral transmittance
77 of the sample.^[11]

78 Study of photostability

79 The plates were irradiated for various times with a solar
80 simulator (Suntest CPS+; Atlas, Moussy le Neuf, France)
81 apparatus equipped with a xenon arc lamp (1500 W)
82 and special glass filters restricting transmission of light
83 below 290 nm. The temperature of the samples was kept
84 low and constant using a tap water cooling circuit to the
85 walls of the reactor. In order to eliminate the turbulence
86 inside the Suntest chamber, we have developed in our
87 laboratory a system where the plates are blocked between
88 two rails and covered with quartz plate. The light source
89 emission was maintained at 650 W/m² in accordance to
90 global solar spectral irradiance at sea level. Before and
91 after irradiation, the PF-UVA of the creams was meas-
92 ured in vitro.^[12]

93 Results and discussion

94 Effectiveness of sunscreens tested

95 For each sunscreen agent tested, PF-UVA according to
96 the maximal filter concentration can be found in Table 2.
97 When incorporated at 5%, we can compare the organic
98 filters tested. We can classify those:

99 Benzophenone 3 (2.26) < Methylene bis-benzotria-
100 zolytetramethyl-butylphenol (3.83) \approx Benzophenone 5
101 (3.85) < Anisotriazine (4.64) < Bisimidazylate (5.22) <
102 Diethyl-aminohydroxybenzoylhexylbenzoate (6.19) <
103 Butylmethoxydibenzoylmethane (BMDBM) (6.79)

104 It appears that the best UVA-filters are diethylami-
105 nohydroxybenzoylhexylbenzoate, bisimidazylate and
106

Table 2. Photostability of UVA-filters after 2-h irradiation.

INCI name (maximal pennitted concentration)	PF-UVA t_{90}	PF-UVA t_{95}	Δ PF-UVA (%)	$t_{90\%}$ (s)
Benzophenone 3 (10%)	2.50 \pm 0.07	2.42 \pm 0.07	-0.08 (-3%)	
Benzophenone 5 (5%)	2.46 \pm 0.19	2.34 \pm 0.15	-0.12 (-5%)	
Butylmethoxydibenzoylmethane (5%)	2.76 \pm 0.31	1.63 \pm 0.19	-1.13 (-41%)	4582
Methylene bis-benzotriazolyltetramethylbutyl Phenol (10%)	5.34 \pm 0.68	4.85 \pm 0.51	-0.49 (-9%)	
Anisotriazine (10%)	15.63 \pm 2.58	5.89 \pm 2.14	-9.74% (-62%)	845
Bisimidazylate (10%)	5.03 \pm 0.60	4.81 \pm 0.83	-0.22 (-4%)	
Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate (10%)	9.80 \pm 0.94	4.60 \pm 0.88	-5.20 (-53%)	5

anisotriazine. On the other hand, inorganic sunscreens (pigments) used at 25% seemed to be interesting but the high concentrations are incompatible with formulas presenting the suitable organoleptic properties.

Photostability of UVA-filters

After 2-h irradiation in Suntest (650 W/m²), we distinguish two categories of filters: The photostable (PF-UVA_{2h} \geq 90% PF-UVA_{0h}) and photolabile UVA-filters (Table 2). Three filters were particularly photolabile, namely BMDDBM, anisotriazine and diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate. The benzophenones and bisimidazylate appear to be particularly photostable. The diethylaminohydroxybenzoyl hexyl benzoate is the most photolabile UVA filter with a $t_{90\%}$ of 5 sec, followed by anisotriazine ($t_{90\%}$ = 14 min) and BMDDBM ($t_{90\%}$ = 1 h 15 min). BMDDBM is known to be rapidly modified after irradiation.¹¹⁸ The excited molecule may reach a

stable equilibrium through reversible isomerization process and then return to its original form.^{114,119} It has to be pointed out that the photostabilities ($t_{90\%}$) of BMDDBM and anisotriazine were calculated by the curve fitting method of forth-order functions with $R^2 = 0.998$ and $R^2 = 0.998$ respectively. After irradiation, an increase of PF-UVA was noted; at 70 min, the PF-UVA obtained was equal to the initial value (Figure 1). A similar phenomenon is observed for anisotriazine (Figure 1). Initially, an increase in the PF-UVA is observed. After 10 min, the PF-UVA returned to its initial value. The behaviour of diethylaminohydroxybenzoyl hexylbenzoate has also been modeled thanks to a polynomial function (Figure 1). For the diethylaminohydroxybenzoyl hexylbenzoate, the photodegradation was very fast, after 15 sec, a loss of more than 20% of the initial PF-UVA was observed. From 1 min, we obtain a value-plate which is maintained until 2h. Actually, methylene bis-benzotriazolyltetramethylbutylphenol and bisimidazylate seem to be the more

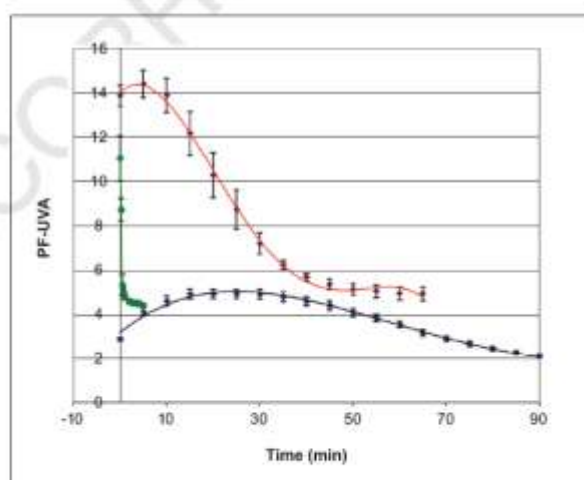


Figure 1. Photodegradation of BMDDBM (black), anisotriazine (red) and diethylaminohydroxybenzoylhexylbenzoate (green).

4 C. Couteau et al.

1 interesting UVA-filters. For this reason, it would be
2 advisable to find a method to increase the photostability
3 of anisotriazine and diethylaminohydroxybenzoylhexyl-
4 benzoate because of their effectiveness.

7 Conclusion

8 A sunscreen system should ensure a broad protection
9 against the UVB/UVA. Ratio SPF/PF-UVA ≤ 3 guaran-
10 tees a protection UVA/balanced UVB. This study shows
11 that anisotriazine is the most effective UVA-filter but it is
12 photolabile. On the other hand, benzophenons are very
13 photostable. So, associations are necessary in order to
14 obtain effective sunproducts.

17 Acknowledgments

18 **AQ1** **Declaration of interest:** The authors report no conflicts
19 of interest. The authors alone are responsible for the
20 content and writing of the paper.

23 References

24
25
26
27 1. Farmer KC, Naylor MF. Sun exposure, sunscreens, and skin
28 cancer prevention: A year-round concern. *Ann Pharmacother*
29 1996;30:662-673.
30 2. Vanquerep V, Rodríguez C, Coiffard C, Coiffard LJM. High-
31 performance liquid chromatographic method for the compar-
32 ison of the photostability of five sunscreen agents. *J Chrom A*
33 1999;832:273-277.

34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110

3. Diffey BL, Tanner PR, Mats PJ, Nash E. In vitro assessment of the
broad-spectrum ultraviolet protection of sunscreen products. *J
Am Acad Dermatol* 2000;53:1024-1035.
4. Chatelein E, Gabard B. Photostabilization of butyl methoxydiben-
zoylmethane (Avobenzone) and ethylhexyl methoxycinnamate by
bis-ethylhexyloxyphenol methoxycyphenyl triazine (Tinosorb S), a
new UV broadband filter. *Photochem Photobiol* 2001;74:401-406.
5. Cesarini P. Related articles, Links Dress up for sun protec-
tion/creation of public awareness. *Recent Results Cancer Res*
2002;160:70-72.
6. Edlich RF, Cox MI, Becker DG. Revolutionary advances in sun-
protective clothing - an essential step in eliminating skin cancer
in our world. *J Long Term Eff Med Implants* 2004;14:95-105.
7. Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J
Cutan Med Surg* 2004;8:424-431.
8. Moyal D, Chardon A, Kollias N. Determination of UVA protec-
tion factors using the persistent pigment darkening (PPD) as the
end point. (Part 1). Calibration of the method. *Photodermatol
Photoimmunol Photomed* 2000;16:245-249.
9. Moyal D, Chardon A, Kollias N. UVA protection efficacy of sun-
screens can be determined by the persistent pigment darken-
ing (PPD) method. (Part 2). *Photodermatol Photoimmunol
Photomed*. 2000;16:250-255.
10. Couteau C, Pommier M, Paparis E, Coiffard LJM. Study of the
efficacy of 18 sunscreens authorized in Europe tested *in vitro*.
Pharmazie 2007;62:449-452.
11. Diffey BL, Robson J. A new substrate to measure sunscreen pro-
tection factors throughout the ultraviolet spectrum. *J Soc Cosmet
Chem* 1989;40:127-133.
12. Couteau C, Faure A, Fortin I, Paparis E, Coiffard LJM. Study of
the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the
SPF *in vitro*. *J Pharm Biomed Anal* 2007;44:270-273.
13. Villalobos-Hernandez JR, Müller-Goymann CC. *In vitro* ery-
themat UV-A protection factors of inorganic sunscreens distrib-
uted in aqueous media using carnauba wax-lcetyl oleate nano-
particles. *Eur J Pharm Biopharm* 2007;65:122-125.
14. Sayre RM, Dowdy JC. Photostability testing of avobenzone. *Cosm
Toil* 1999;114:85-91.
15. Dondi D, Albinini A, Serpone N. Interactions between differ-
ent solar UVB/UVA filters contained in commercial suncreams
and consequent loss of UV protection. *Photochem Photobiol Sci*
2006;5:835-843.

II-2- Intérêt de la combinaison des filtres organiques et inorganiques sur l'efficacité dans le domaine UVB et/ou UVA des produits solaires



Rapid communication

Effect of the combination of organic and inorganic filters on the Sun Protection Factor (SPF) determined by *in vitro* method

S. El-Boury, C. Couteau, L. Boulande, E. Papis, L.J.M. Coiffard*

Université de Nantes, Nantes Atlantique Universités, LPiC, SMAB, EA2160, Faculty of Pharmacy, 1 rue G. Veil - BP 53508, Nantes F-44000, France

Received 22 March 2007; received in revised form 10 May 2007; accepted 12 May 2007

Available online 26 May 2007

Abstract

This paper describes the effect on Sun Protection Factor (SPF) of the combination of inorganic and organic filters in sunscreen products as determined by an *in vitro* method. O/W emulsions containing inorganic filters, such as titanium dioxide and zinc oxide, combined with 18 EU-authorized UV-B organic filters were tested. SPF measurements were carried out using a spectrophotometer equipped with an integrating sphere.

This study observed a synergic effect when titanium dioxide was combined with either anisotriazine or octyldimethylPABA. The combination of zinc oxide with 11 UV-B organic filters also exhibited a similar synergy; however, the measured SPF was systematically lower than the protection factor achieved with titanium dioxide.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Inorganic; Organic; Filter; Combination; Synergy; SPF *in vitro*

1. Introduction

UV constitutes about 10% of the total solar radiation. There are two categories of UV radiation: UV-A and UV-B. UV-A (320–400 nm) has lower energy than UV-B, however, it penetrates more deeply and does not burn skin as easily. The 95% of UV radiation is UV-A. UV-B (290–320 nm) radiation has higher energy and penetrates only the outer skin layers, but induces skin burns more easily (Hoffman et al., 2000). UV radiation has both positive and negative effects. Positive effects of UV radiation include warmth, light, photosynthesis in plants and vitamin D synthesis in the skin (UV light converts a cholesterol derivative into previtamin D3) (Holick et al., 1980). Overexposure to UV radiation is the primary environmental risk factor in the development of UV-related adverse health conditions, which include diseases of the eye (Slaney, 2001), immune suppression (Norval, 2006) and skin cancers. Exposure to UV radiation appears to be the most important environmental factor in the development of skin cancer (Hussein, 2005). The increase in skin cancer has resulted from an increased outdoor leisure time and a decrease

in the amount of protective clothing worn outdoors (Vanquerp et al., 1999; Marks, 1999; Couteau et al., 2001; Morison, 2003).

Sun Protection Factor (SPF) is the universal indicator for describing the efficiency of sunscreen products. It is the ratio of the least amount of ultraviolet energy required to produce a minimal erythema on sunscreen protected skin to the amount of energy required to produce the same erythema on unprotected skin (FDA, 1978). In this way, SPF indicates the ability of a sunscreen product to reduce UV-induced erythema. It is measured by both *in vivo* (Colipa method) and *in vitro* methods (Groves et al., 1979). It is recommended to use sunscreen products with an SPF of 15 or higher. This paper describes the study of the effect of the combination of organic and inorganic UV filter substances on the SPF of topically applied sunscreen formulations, using an *in vitro* method.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Tables 1 and 2 present the filters (organic and inorganic) and their characteristics. Dimethicone (Abil®WE 09) was obtained from Goldschmidt (Montigny-le-Bretonneux, France). Cetiol® HE, stearic acid, glycerin, parabens and triethanolamin (TEA)

* Corresponding author. Tel.: +33 2 40 41 28 73; fax: +33 2 40 41 29 87.
E-mail address: laurence.coiffard@univ-nantes.fr (L.J.M. Coiffard).

Table 1
Characteristics of the organic sunscreens investigated

INCI name	Suppliers	λ_{\max} (nm)	Solubility	Maximum concentration authorized (%)
PABA	Merck, Fontenay sous Bois, France	290.0	Hydrosoluble	5
Homosalate	Merck, Fontenay sous Bois, France	306.0	Liposoluble	10
Oxybenzone	BASF, Levallois-Perret, France	287.5	Liposoluble	10
Phenylbenzimidazole sulfonic acid	Merck, Fontenay sous Bois, France	305.5	Hydrosoluble after neutralisation with NaOH	8
Octocrylene	BASF, Levallois-Perret, France	304.0	Liposoluble	10
Octylmethoxycinnamate	BASF, Levallois-Perret, France	310.0	Liposoluble	10
PEG-25 PABA	BASF, Levallois-Perret, France	307.0	Hydrosoluble	10
Isoamyl <i>p</i> -methoxycinnamate	Symrise, Neuilly sur Seine, Paris	310.0	Liposoluble	10
Octyltriazone	BASF, Levallois-Perret, France	314.5	Liposoluble	5
Diethylhexylbutamidotriazone	Créations couleur, Dreux, France	310.5	Liposoluble	10
4-Methylbenzylidene camphor	Merck, Fontenay sous Bois, France	301.0	Liposoluble	4
3-Benzylidene camphor	Unipex, Rueil Malmaison, France	291.05	Liposoluble	2
Octylsalicylate	Alzo, Helsinki, Finland	306.0	Liposoluble	5
OctyldimethylPABA	Merck, Fontenay sous Bois, France	312.0	Liposoluble	8
Benzophenone-5	BASF, Levallois-Perret, France	287.5	Hydrosoluble	5
Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol	Ciba, Grenzach-Wyhlen, Germany	305.5	Hydrosoluble	10
Anisotriazine	Ciba, Grenzach-Wyhlen, Germany	310.0	Liposoluble	10
Polysilicone 15	Roche, Fontenay sous Bois, France	312.5	Liposoluble	10

Table 2
Characteristics of the inorganic sunscreens investigated

INCI Name (Trade name)	Suppliers	Solubility	Maximum concentration authorized (%)
Titanium dioxide, hydrated silica, aluminium hydroxide, dimethicone/methicone copolymer (T-Lite SFS)	BASF, Levallois-Perret, France	Liposoluble	25
Zinc oxide, diphenyl capryl methicone (Z-Cote Max)	BASF, Levallois-Perret, France	Liposoluble	–

were purchased from Cooper (Melun, France). Xanthan gum (Keltrol® BT) was obtained from Kelco (Lille Skensved, Denmark). Polymethylmethacrylate (PMMA) plates were purchased from Helioscience (Creil, France). Powder-free latex finger cots were obtained from Cooper (Melun, France).

2.2. Preparation of sunscreen creams

Each O/W emulsion was prepared in the laboratory by combining organic and inorganic filters, in the highest EU-authorized concentration, to a basic formula (Table 3) were manufactured by the authors. Hydrophilic-phase and oil-phase were heated separately to between 78 and 82 °C, until the ingredients of each part were solubilized. Next, the oily preparation was added slowly to the hydrophilic preparation with constant stirring (Yellow line OST basic mixer, IKA, Staufen, Germany). It was necessary to continue stirring until the resulting emulsion was cooled to room temperature (20 °C). In addition, sunscreen agents were incorporated at various concentrations into this emulsion. A filterless cream was used as a blank (Couteau et al., in press-a,b).

2.3. Study of effectiveness

Thirty milligrams of precisely weighed product were spread across the entire surface (25 cm²) of a polymethylmethacry-

late (PMMA) plates using a cot-coated finger. Plates have both a smooth and a rough surface. The roughness was measured between 5 and 10 μ. After spreading, 15 mg of the product remained on the finger cot. The SPF of the creams was then measured *in vitro*. Three plates were prepared for each product to be tested and nine measurements were performed on each plate. Transmission measurements between 290 and 400 nm

Table 3
Composition of the emulsion

Ingredients	Percent by weight
Abil® WE 09 (polyglyceryl-4 isostearate; cetyl PEG/PPG-10/1 dimethicone; hexyl laurate)	5
Paraffin oil	12
Cetiol® HE (PEG-7 glyceryl cocoate)	5
Butylhydroxytoluene	0.01
Stearic acid	5
Eumulgin® B1 (Cetareth-12)	1.5
Eumulgin® B2 (Cetareth-20)	1.5
Glycerine	4
Sodium propylparaben	0.05
Sodium methylparaben	0.1
Keltrol® BT (xanthan gum)	0.9
TEA	0.3
Distilled water	qsp 100.0

Table 4
Combination of UV-B filters and titanium dioxide

Filter (INCI name)	SPF (filter) (mean ± S.D.)	SPF (filter + titanium dioxide combination) (mean ± S.D.)	Increase or decrease of SPF compared to predicted SPF (SPF units)
PABA	5.48 ± 0.62	41.04 ± 6.05	–
Homosalate	4.25 ± 0.96	38.09 ± 3.27	–4
Oxybenzone	5.10 ± 0.57	39.07 ± 4.11	–4
Phenylbenzimidazole sulfonic acid	13.39 ± 1.60	49.37 ± 11.07	–
Octocrylene	9.40 ± 1.42	43.42 ± 3.79	–
Octylmethoxycinnamate	12.09 ± 1.20	53.12 ± 4.69	–
PEG-25 PABA	4.09 ± 0.56	35.87 ± 3.08	–6
Isoamyl <i>p</i> -methoxycinnamate	13.49 ± 1.90	52.84 ± 5.85	–
Octyltriazole	12.54 ± 2.15	36.57 ± 3.67	–14
Diethylhexylbutamido triazone	10.73 ± 1.44	47.27 ± 3.89	–
4-Methylbenzylidene camphor	6.44 ± 0.88	43.38 ± 2.99	–
3-Benzylidene camphor	2.84 ± 0.47	33.47 ± 4.03	–7
Octylsalicylate	2.89 ± 0.37	38.81 ± 4.13	–
OctyldimethylPABA	8.98 ± 0.81	53.55 ± 4.07	+7
Benzophenone-5	5.59 ± 0.88	35.77 ± 3.61	–7
Methylene bisbenzotriazolyltetramethyl butylphenol	6.68 ± 1.80	19.50 ± 4.03	–25
Anisotriazine	29.63 ± 4.19	73.06 ± 4.96	+6
Polysilicone 15	4.25 ± 0.95	38.77 ± 4.32	–

were carried out using a spectrophotometer equipped with an integrating sphere (UV Transmittance Analyzer UV1000S, Lab-sphere, North Sutton, US). The SPF were carried out according to the following equation:

$$\text{SPF} = \frac{\sum_{290}^{400} E_{\lambda} S_{\lambda} \Delta_{\lambda}}{\sum_{290}^{400} E_{\lambda} S_{\lambda} T_{\lambda} \Delta_{\lambda}} \quad (1)$$

where E_{λ} is CIE erythral spectral effectiveness, S_{λ} is solar spectral irradiance and T_{λ} is spectral transmittance of the sample (Ferrero et al., 2003; Villalobos-Hernandez and Müller-Goymann, 2007).

3. Results and discussion

The SPF of the cream containing 25% titanium dioxide or 25% zinc oxide was, respectively, 37.65 ± 3.90 and 7.14 ± 1.22 .

Table 5
Combination of UV-B filters and zinc oxide

Filter (INCI name)	SPF (filter) (mean ± S.D.)	SPF (filter + zinc oxide combination) (mean ± S.D.)	Increase or decrease of SPF compared to predicted SPF (SPF units)
PABA	5.48 ± 0.62	10.94 ± 1.22	–
Homosalate	4.25 ± 0.96	11.94 ± 2.25	–
Oxybenzone	5.10 ± 0.57	13.42 ± 1.61	–
Phenylbenzimidazole sulfonic acid	13.39 ± 1.60	24.76 ± 3.82	+4
Octocrylene	9.40 ± 1.42	25.74 ± 2.57	+9
Octylmethoxycinnamate	12.09 ± 1.20	26.63 ± 2.98	+7
PEG-25 PABA	4.09 ± 0.56	15.06 ± 3.18	+4
Isoamyl <i>p</i> -methoxycinnamate	13.49 ± 1.90	29.07 ± 3.56	+8
Octyltriazole	12.54 ± 2.15	25.88 ± 2.94	+6
Diethylhexylbutamido triazone	10.73 ± 1.44	49.28 ± 4.37	+31
4-Methylbenzylidene camphor	6.44 ± 0.88	15.16 ± 2.06	–
3-Benzylidene camphor	2.84 ± 0.47	12.72 ± 1.77	+3
Octylsalicylate	2.89 ± 0.37	9.08 ± 1.40	–
OctyldimethylPABA	8.98 ± 0.81	28.51 ± 2.94	+12
Benzophenone-5	5.59 ± 0.88	15.28 ± 1.42	+3
Methylene bis-benzotriazolyltetramethyl butylphenol	6.68 ± 1.80	12.92 ± 1.90	–
Anisotriazine	29.63 ± 4.19	36.89 ± 3.29	–
Polysilicone 15	4.25 ± 0.95	15.55 ± 1.37	+4

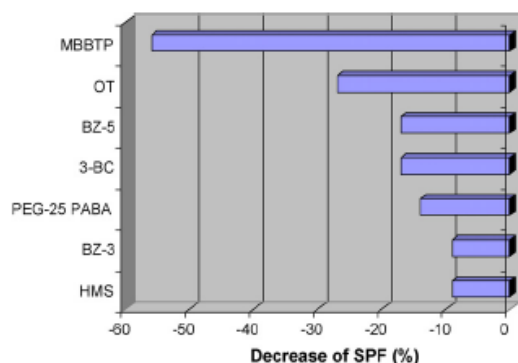


Fig. 1. Decrease of effectiveness (%) for the combination between titanium dioxide and methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (MBBTP), octyltriazone (OT), benzophenone-5 (BZ-5), 3-benzylidene camphor (3-BC), PEG-25 PABA, benzophenone-3 (BZ-3) and homosalate (HMS).

We noted a clear superiority of TiO_2 over ZnO in terms of effectiveness. A previous study established that SPF is a function of filter concentration (Couteau et al., in press-a,b). Therefore, by knowing the equation $\text{SPF} = f(c)$ for each filter and each separately added screen, it will be possible to predict the SPF of sun creams combining both filter and screens. We expect manufacturers to question the relevance of all of these combinations, a query that will be answered by this paper.

The effect of the combinations was evaluated statistically by a Student's *t*-test ($N=27$; $p < 0.05$) (Tables 4 and 5). A combination was considered relevant if the SPF of the cream combining filter and screen was higher or equal to the SPF obtained separately, filter only or screen only. On the other hand, we considered a combination to be irrelevant if the SPF of the combination remains inferior to the expected result. In 9 out of 18 trials, the creams formulated with TiO_2 revealed a purely additive effect. Seven creams turned out to be less promising than predicted (with a loss of SPF compared to predicted results between 4 and 25) (Fig. 1). We found two synergistic combinations worth noting: the cream formulated with TiO_2 and anisotriazine resulted in a SPF value of about 70 (an increase of 6 SPF units). The second interesting combination was obtained with octyldimethylPABA (an SPF about 55). The increase was about 7 SPF units. So it is possible to predict the SPF of all the combinations between the various molecules.

In a large majority of the cases (11 out of 18), a combination with zinc oxide was more promising because it generated more synergy (Fig. 2). In terms of an increase in SPF protection, two combinations are particularly worth mentioning: the combination with diethylhexylbutamidotriazone (an increase of 31 SPF units) and the combination with octyldimethylPABA (an increase of 12 SPF units).

The formulated creams made with zinc oxide turned out to be more reliable than those made with titanium dioxide in the sense that there was no unexpected loss of SPF compared with the predicted results. It will be necessary, however, to

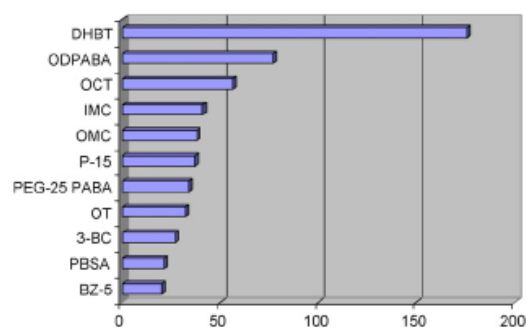


Fig. 2. Increase of effectiveness (%) for the combination between zinc oxide and diethylhexylbutamidotriazone (DHBT), octyldimethylPABA (OD-PABA), octocrylene (OCT), isoamyl *p*-methoxycinnamate (IMC), octylmethoxycinnamate (OMC), polysilicone-15 (P-15), PEG-25 PABA, octyltriazone (OT), 3-benzylidene camphor (3-BC), phenylbenzimidazole sulfonic acid (PBSA) and benzophenone-5 (BZ-5).

further investigate the use of titanium dioxide because high SPF (70 for example) products can be created with it; these high values cannot be attained with zinc oxide (maximum SPF of 49). By referencing Tables 4 and 5 of this paper as well as the linear curves ($\text{SPF} = f(c)$) established in an earlier study (Couteau et al., in press-a,b), it is possible to select filter–screen combinations in function of a desired protection level.

References

- Couteau, C., Perez-Cullel, N., Connan, A.E., Coiffard, L.J.M., 2001. Stripping method to quantify absorption of two sunscreens in human. *Int. J. Pharm.* 222, 153–157.
- Couteau, C., Pommier, M., Paparis, E., Coiffard, L.J.M. Study of the efficacy of 18 sunscreens authorized in Europe tested *in vitro*. *Pharmazie*, in press.
- Couteau, C., Faure, A., Fortin, J., Paparis, E., Coiffard, L.J.M. Photodegradation kinetics under UV light of 18 sunscreens. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, in press.
- FDA Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, USA, 1978. Sunscreen drug products for over the counter be received if sunscreen were reapplied at 2h. Use: proposed safety, effectiveness and labelling conditions. 166, 38206–38269. (Fed. Consumers are advised to apply sunscreen liberally or Reg. 43).
- Ferrero, L., Pissavini, M., Marguerie, S., Zastrow, L., 2003. In vitro determination of Sun Protection Factor. *J. Cosmet. Sci.* 54, 463–465.
- Groves, G.A., Agin, P.P., Sayre, R.M., 1979. In vitro and in vivo methods to define sunscreen protection. *Aust. J. Dermatol.* 20, 112–119.
- Hoffman, K., Kaspar, K., Altmeyer, P., Gambichler, T., 2000. UV transmission measurements of small skin specimens with special quartz cuvettes. *Dermatology* 4, 307–311.
- Holick, M.F., MacLaughlin, J.A., Clark, M.B., Holick, S.A., 1980. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 210, 203–205.
- Hussein, M.R., 2005. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J. Cutan. Pathol.* 3, 191–205.
- Marks, R., 1999. Photoprotection and prevention of melanoma. *Eur. J. Dermatol.* 9, 406–412.
- Morison, W.L., 2003. Photoprotection by clothing. *Dermatol. Ther.* 16, 16–22.

- Norval, M., 2006. The mechanisms and consequences of UV-induced immunosuppression. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 1, 108–118.
- Sliney, D.H., 2001. Photoprotection of the eye UV radiation and sunglasses. *J. Photochem. Photobiol. B* 64, 166–175.
- Vanquerp, V., Rodriguez, C., Coiffard, C., Coiffard, L.J.M., 1999. High-performance liquid chromatographic method for the comparison of the photostability of five sunscreen agents. *J. Chromatogr. A* 832, 273–277.
- Villalobos-Hernandez, J.P., Müller-Goymann, C.C., 2007. In vitro erythematous UV-A protection factors of inorganic sunscreens distributed in aqueous media using carnauba wax-decyl oleate nanoparticles. *Int. J. Pharm.* 65, 122–125.



LETTER TO THE EDITOR

Combination of UVA-filters and UVB-filters or inorganic UV filters—Influence on the sun protection factor (SPF) and the PF-UVA determined by *in vitro* method

KEYWORDS

Sunscreens; UVA; UVB; *In vitro* test

The use of sunscreen products is a widely accepted method of primary prevention against skin cancer, sunburn and various photo-disorders. The degree to which a sunscreen protects the skin from ultraviolet (UV) rays is given as its sun protection factor (SPF) that is predominantly influenced by UVB transmission through the product. However, the UVA-blocking properties of a product are of significance as UVA plays a role in photocarcinogenesis, photo-aging and photosensitive damages [1–4]. In this work, we

Table 1 Combinations of UVA- and UVB-filters—Influence on SPF

Filter (SPF)	Azobenzene mean ± SD	Benzophenone-5 mean ± SD	Oxybenzone mean ± SD	Anisotriazine mean ± SD	Methylene bis-benzotriazole hydroxymethylbutylphenol mean ± SD	Diethylamino hydroxy benzoylhexyl mean ± SD	Bis(acylcyclohexyl) mean ± SD
PABA (5.20 ± 0.01)	10.76 ± 1.36	11.09 ± 1.68	5.68 ± 0.36	21.02 ± 1.14	11.78 ± 0.72	12.95 ± 1.06	10.03 ± 0.52
Homosalate (4.70 ± 1.12)	14.04 ± 1.75	0.86 ± 0.02	12.39 ± 1.16	40.79 ± 2.67	11.90 ± 0.75	12.94 ± 0.81	8.71 ± 0.78
Oxybenzone (4.11 ± 0.27)	7.94 ± 0.88	22.38 ± 2.08	-	36.20 ± 2.65	10.65 ± 0.75	13.26 ± 1.15	6.47 ± 0.51
Phenylbenzimidazole sulfonic acid (5.37 ± 0.47)	8.44 ± 0.67	10.55 ± 1.92	7.93 ± 0.56	66.61 ± 4.72	29.38 ± 1.98	15.01 ± 0.76	10.91 ± 0.94
Catechylene (12.55 ± 1.94)	26.95 ± 4.88	17.15 ± 1.58	19.68 ± 1.37	57.41 ± 4.20	26.59 ± 3.17	20.34 ± 1.18	12.28 ± 1.11
Cxyl methoxycinnamate (13.54 ± 1.14)	52.36 ± 9.36	13.12 ± 1.20	26.79 ± 0.97	73.61 ± 6.32	48.34 ± 3.67	35.86 ± 2.31	20.81 ± 2.06
PEG-25 PABA (4.97 ± 0.52)	7.07 ± 1.13	11.37 ± 0.91	8.67 ± 0.65	51.13 ± 3.79	12.46 ± 0.74	10.43 ± 0.75	11.92 ± 0.65
Isotanyl p- methoxycinnamate (14.07 ± 1.46)	64.80 ± 9.36	18.69 ± 0.49	25.76 ± 1.53	65.44 ± 3.47	43.77 ± 2.68	43.54 ± 1.16	20.12 ± 3.39
Oxytriszone (11.19 ± 0.76)	20.54 ± 2.22	20.78 ± 1.28	26.17 ± 1.95	66.73 ± 3.73	57.07 ± 4.08	22.45 ± 1.00	17.78 ± 1.41
Diothylhexylbutamyl oltrazone (13.99 ± 1.19)	23.95 ± 9.98	24.93 ± 2.78	29.67 ± 1.92	102.56 ± 5.39	46.72 ± 5.18	-	36.47 ± 2.78
4-methylbenzylidene camphor (6.58 ± 0.94)	22.28 ± 5.05	13.92 ± 1.14	14.87 ± 1.07	46.20 ± 6.37	18.94 ± 1.88	15.37 ± 0.74	12.15 ± 0.84
3-benzylidene camphor (1.06 ± 0.41)	6.11 ± 1.05	0.69 ± 0.26	8.12 ± 0.62	34.23 ± 2.81	9.77 ± 0.93	5.78 ± 0.21	7.17 ± 0.86
Cyhalicylate (3.00 ± 0.42)	9.21 ± 1.42	8.71 ± 0.50	9.24 ± 0.50	37.32 ± 3.72	9.83 ± 1.34	9.08 ± 0.37	3.89 ± 0.43
Cryl dimethyl PABA (10.68 ± 0.84)	41.77 ± 9.65	21.49 ± 1.09	24.35 ± 2.13	66.62 ± 3.73	55.37 ± 4.46	35.98 ± 2.25	17.15 ± 1.57
Benzophenone-5 (5.64 ± 0.58)	8.40 ± 0.68	-	9.91 ± 0.92	21.82 ± 1.40	12.65 ± 1.18	9.21 ± 0.50	6.61 ± 0.67
Methylene bis- benzotriazolyl Tetramethyl butylphenol (5.55 ± 0.45)	13.39 ± 1.39	13.03 ± 0.95	7.34 ± 0.51	28.36 ± 2.40	-	6.31 ± 0.52	6.66 ± 0.67
Anisotriazine (8.57 ± 3.91)	64.98 ± 9.07	49.94 ± 6.91	46.39 ± 3.07	-	55.25 ± 5.34	36.01 ± 1.76	46.40 ± 2.98
Polysilicone 15 (4.99 ± 0.39)	9.44 ± 4.14	11.43 ± 1.27	0.57 ± 0.28	42.80 ± 3.43	19.28 ± 1.93	8.66 ± 0.94	7.53 ± 0.73
TiO ₂ (13.47 ± 1.94)	22.92 ± 1.34	25.28 ± 1.86	19.72 ± 0.89	85.07 ± 3.34	13.69 ± 1.38	25.00 ± 2.22	20.12 ± 0.86
ZnO (3.55 ± 0.42)	5.95 ± 0.67	6.96 ± 0.78	6.84 ± 0.42	38.98 ± 3.87	7.90 ± 0.71	5.79 ± 0.54	7.22 ± 0.48

In blue, additivity; in orange, booster effect; in red, incompatibility; mean ± S.D., SPF/FF-UVA ≤ 3.

Table 2 Combinations of UVA- and UVB-filters—Influence on PF-UVA

Filter (PF-UVA)	Avo benzene mean \pm S.D. (5.02 \pm 0.25)	Benzophenone-5 mean \pm S.D. (3.45 \pm 0.32)	Oxybenzone mean \pm S.D. (2.94 \pm 0.19)	Anisotriazine mean \pm S.D. (20.95 \pm 2.00)	Methylene bis- benzotriazolyl tetramethyl butyl phenol mean \pm S.D. (5.39 \pm 0.47)	Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate mean \pm S.D. (8.36 \pm 0.89)	Bisimidazylate mean \pm S.D. (5.88 \pm 0.42)
PABA	4.63 \pm 0.42	3.35 \pm 0.35	2.66 \pm 0.86	9.61 \pm 0.41	4.95 \pm 0.37	5.03 \pm 0.30	5.25 \pm 0.19
Homosalate	15.36 \pm 2.38	3.19 \pm 0.16	4.96 \pm 0.32	20.61 \pm 1.34	5.56 \pm 0.23	14.60 \pm 0.78	6.30 \pm 0.49
Oxybenzone	8.26 \pm 0.87	4.35 \pm 0.23	—	13.29 \pm 1.34	8.77 \pm 0.55	16.48 \pm 1.20	6.68 \pm 0.31
Phenylbenzimidazole sulfonic acid	5.16 \pm 0.35	3.92 \pm 0.30	3.72 \pm 0.40	24.39 \pm 1.54	8.74 \pm 0.41	4.38 \pm 0.26	3.86 \pm 0.26
Octocrylene	23.99 \pm 4.33	5.07 \pm 0.28	7.01 \pm 0.48	25.43 \pm 1.54	11.64 \pm 1.35	18.93 \pm 0.84	6.70 \pm 0.42
Octyl methoxycinnamate	24.79 \pm 3.47	4.11 \pm 0.20	5.62 \pm 0.33	25.75 \pm 2.54	12.00 \pm 0.84	19.78 \pm 1.25	6.70 \pm 0.60
PEG-25 PABA	4.88 \pm 0.61	3.64 \pm 0.19	3.58 \pm 0.28	18.66 \pm 1.04	5.75 \pm 0.33	7.72 \pm 0.30	8.32 \pm 0.34
Isoamyl p-methoxycinnamate	28.95 \pm 3.44	4.16 \pm 0.08	6.19 \pm 0.34	22.88 \pm 0.83	11.15 \pm 0.70	20.83 \pm 1.06	7.33 \pm 0.74
Octyl triazone	8.04 \pm 0.69	4.12 \pm 0.18	6.37 \pm 0.45	24.94 \pm 1.13	13.60 \pm 1.21	8.63 \pm 0.39	5.66 \pm 0.35
Diethylhexyl butamidotriazone	22.56 \pm 3.33	4.30 \pm 0.34	5.19 \pm 0.37	30.69 \pm 2.01	11.07 \pm 0.74	43.12 \pm 3.13	6.32 \pm 0.46
4-Methylbenzylidene camphor	10.61 \pm 2.42	3.45 \pm 0.23	5.00 \pm 0.31	20.66 \pm 1.21	6.25 \pm 0.74	11.76 \pm 0.45	6.14 \pm 0.29
3-Benzylidene camphor	4.09 \pm 0.46	3.24 \pm 0.15	3.74 \pm 0.24	17.48 \pm 1.05	4.62 \pm 0.37	4.16 \pm 0.11	5.40 \pm 0.45
Octylsalicylate	8.30 \pm 1.38	3.56 \pm 0.13	4.47 \pm 0.20	18.82 \pm 1.73	5.61 \pm 0.58	13.75 \pm 0.48	5.64 \pm 0.38
Octyl dimethyl PABA	21.03 \pm 4.35	4.12 \pm 0.25	6.35 \pm 0.54	23.70 \pm 1.11	7.68 \pm 0.76	17.99 \pm 0.87	6.17 \pm 0.49
Benzophenone-5	7.38 \pm 0.46	—	5.71 \pm 0.38	12.55 \pm 0.68	9.73 \pm 0.85	8.25 \pm 0.43	6.93 \pm 0.48
Methylene bis-benzotriazolyl tetramethyl butyl phenol	16.80 \pm 1.60	9.27 \pm 0.57	6.11 \pm 0.38	22.40 \pm 1.80	—	7.67 \pm 0.37	8.81 \pm 0.86
Anisotriazine	47.91 \pm 4.29	23.13 \pm 1.84	12.56 \pm 2.03	—	36.55 \pm 3.11	29.70 \pm 1.12	21.83 \pm 1.68
Polysilicone 15	6.65 \pm 0.70	3.90 \pm 0.22	3.23 \pm 0.08	19.50 \pm 1.46	8.61 \pm 0.76	6.82 \pm 0.53	5.41 \pm 0.41
TiO ₂ (5.34 \pm 0.50)	16.92 \pm 0.78	6.67 \pm 0.37	7.63 \pm 0.31	32.96 \pm 1.05	7.94 \pm 1.66	18.82 \pm 1.19	7.53 \pm 0.46
ZnO (3.27 \pm 0.36)	7.47 \pm 0.84	6.97 \pm 0.60	5.22 \pm 0.27	23.35 \pm 1.35	6.69 \pm 0.73	7.04 \pm 0.67	7.62 \pm 0.47

determined SPF, PF-UVA and UVB/UVA ratios of O/W creams formulated by the authors [5–7] with 22 organic filters (15 UVB-filters, 4 UVA/UVB-filters and 3 UVA-filters) and 2 inorganic filters (titanium dioxide and zinc oxide) in combination. It is important to take into account the value of ratio of SPF/PF-UVA in order to ensure a homogeneous protection in the two ultraviolet zones. Study of effectiveness in UVB and UVA-range was determined by using *in vitro* method [5]. The values of SPF and PF-UVA obtained are presented in Tables 1 and 2. Tests of Student ($P < .05$; $n = 27$) made it possible to classify combinations in three categories: those for which the SPF obtained corresponds to the sum of the SPF of each taken credit separately, those for which the SPF obtained is lower than that is obtained by calculation and finally those for which the SPF obtained is higher than that one could predict by calculation. It will be noted that the combination of filters UVA with filters UVB is translated in the large majority of the cases by a booster rocket effect of SPF. However, some combinations even if they are completely remarkable if one places oneself from the increase point of view in effectiveness in field UVB will not be therefore exploitable in practice because they are not accompanied by a rise of PF-UVA in the field long wavelengths. It is indeed of primary importance to ensure a protection balanced enough in two fields UV.

Each UVA-filter was associated with titanium dioxide or zinc oxide used at 10%. There is still one compared using a test of Student, the results obtained by measuring the SPF and the PF-UVA of associations on the one hand and the results obtained by the calculation on the other hand. Three associations with titanium dioxide result in an increase in effectiveness in fields UVA and UVB: those carried out with butylmethoxydibenzoylmethane, anisotriazine and diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate.

None of the combinations with zinc oxide carried out present synergistic effect at the same time in field UVA and UVB all on the other hand, all of them have an excellent ratio SPF/PF-UVA. If we want to incorporate inorganic filter, it appears preferable to privilege combinations with the titanium dioxide which make it possible to reach values of SPF higher than 50 than does not allow the zinc oxide (maximum SPF from approximately 39 with the anisotriazine).

In conclusion, it appears that on 135 combinations carried out 111 are interesting for the formulator which will be able to choose a combination according to the level of desired protection: "weak", "medium", "high" or "very high".

References

- [1] Bayer C, Taake CS, Moll I, Jung EG. Characterization of sunburn cells after exposure to ultraviolet light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995;11:149.
- [2] Farmer KC, Naylor MF. Sun exposure, sunscreens, and skin cancer prevention: a year-round concern. *Ann Pharmacother* 1996;30:662.
- [3] Chatelain E, Gabard B, Surber C. Skin penetration and sun protection factor of five UV filters: effect of the vehicle. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:28.
- [4] Vanquerp V, Rodriguez C, Coiffard C, Coiffard LJM. High-performance liquid chromatographic method for the comparison of the photostability of five sunscreen agents. *J Chrom A* 1999;832:273.
- [5] Couteau C, Pommier M, Papis E, Coiffard LJM. Study of the efficacy of 18 sun filters authorized in European Union tested *in vitro*. *Pharmazie* 2007;62:449.
- [6] Couteau C, Faure A, Fortin J, Papis E, Coiffard LJM. Study of the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the SPF *in vitro*. *J Pharmaceut Biomed Anal* 2007;44:270.
- [7] Alamy-El-Boury S, Couteau C, Boulande L, Papis E, Coiffard LJM. Effect of the combination of organic and inorganic filters on the sun protection factor (SPF) determined by *in vitro* method. *Int J Pharm*; in press.

Céline Couteau
 Roula Chammas
 Soumia Alami-El Boury
 Benjamin Choquet
 Eva Papis
 Laurence J.M. Coiffard*
 Université de Nantes, Nantes Atlantique
 Universités, LPiC, SMAB, EA2160,
 Faculty of Pharmacy, 1 rue G. Veil,
 BP 53508, Nantes F-44000 France

*Corresponding author. Tel.: +33 2 40 41 28 73;
 fax: +33 2 40 41 29 87
 E-mail address: laurence.coiffard@univ-nantes.fr
 (L.J.M. Coiffard)

28 June 2007

Available online at www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

II-3- Les filtres inorganiques - Comparaison de l'efficacité du dioxyde de titane et de l'oxyde de zinc

Université de Nantes, Nantes Atlantique Universités, LPiC, Nantes, France

Mineral filters in sunscreen products – comparison of the efficacy of zinc oxide and titanium dioxide by *in vitro* method

C. COUTEAU, S. ALAMI, M. GUITTON, E. PAPARIS, L. J. M. COIFFARD

Received May 10, 2007, accepted June 6, 2007

Prof. Laurence Coiffard, Université de Nantes, Nantes Atlantique Universités, LPiC, SMAB, EA 2160, 1 rue G. Veil – BP 53508, Nantes, F-44000 France
laurence.coiffard@univ-nantes.fr

Pharmazie 63: 58–60 (2008)

doi: 10.1691/ph.2008.7623

European legislation currently authorizes 26 sun filters among which, there is only one mineral filter: titanium dioxide. In the United States, two mineral filters are authorized: titanium dioxide in a maximum dose of 25% and zinc oxide. Zinc oxide is authorized in Europe, but its concentration level is not limited. A large number of commercial products are containing one of these mineral filters. The difference between these products lies in the percentage of the active substance, the way they are incorporated into the final product and the size of the primary particles. Depending on the ingredient used, there is a large variation in efficacy. The efficacy of the products tested was determined by an *in vitro* method using a spectrophotometer equipped with an integration sphere. Titanium dioxide was thus seen to be much more effective than zinc oxide; indeed no commercial form of zinc oxide tested can give a sun protection factor (SPF) higher than 10 at its maximum dose of use, unlike titanium dioxide which in its coated form (coated with alumina and with stearic acid, amongst others) gives a SPF of 38. This study has also allowed us to dispel the theory that talc – a raw material which has been used empirically for years in foundation in the belief that it has photoprotective effects – has an effect against sun rays. Talc proved to be particularly ineffective, as when it is used at a level of 25%, it only gives a totally negligible SPF of one unit.

1. Introduction

Sunscreen products are topical products designed to protect the skin from the unwanted effects of the sun. The efficacy of the products in question is represented by a figure affixed on the packaging of sun products, known as the SPF (Sun Protection Factor), an indicator of the anti-erythematous efficacy which can be considered as universal, given the standardisation of the methods used. The Colipa method is currently recognised worldwide; however this method poses ethical problems due to the fact that healthy volunteers are irradiated (Sayre et al. 1980; Diffey and Robson 1989). That is why we have developed an *in vitro* method. In order to obtain efficacy there must be an active ingredient. Different active ingredients are at the formulator's disposal. In Europe, 26 filters can be used (25 organic filters and a mineral one: titanium dioxide); in the United States, 16 filters are available (14 organic filters and 2 mineral filters (titanium dioxide and zinc oxide)). These sunscreens cannot be used at levels over 25%. In Europe, zinc oxide can be found in a large number of products on the market, even if it is not on the list of authorized filters, the same list which also indicates that the products are regulated in terms of dose of use. Indeed, this substance is not banned and is of certain interest in the field of photoprotection. The mineral sunscreens have certain advantages in comparison with organic filters: they are completely harmless

(Schwarz et al. 2001; Pflücker et al. 2001; Rouabhia et al. 2002; Gamer et al. 2006) and are very stable over time (Mitchnick et al. 1999; Pinnell et al. 2000; Lademann et al. 2000). There are many suppliers of ingredients and a wide variety of products on the market which contain either one of the aforementioned mineral filters. This variety is linked to the increasing use of micronized powders (the size of the primary particles can reach dimensions in the order of 14 nm) and coated powders (the coating can include alumina, silica, glycerides, silicone oil). Depending on the products used, we can note that the percentage of active matter is variable. Faced with this great diversity of raw materials at our disposal, we thought it would be interesting to draw up an appraisal by comparing the efficacy of the main screens available on the market. In order to do this, we contacted 7 companies dealing in raw materials for use in cosmetics who kindly supplied us with the following sunscreens: 8 commercial forms of zinc oxide and 8 commercial forms of titanium dioxide. We also wanted to know more about the potential efficacy of talc, a product used historically and empirically in the field of photoprotection.

2. Investigations, results and discussion

The choice of our method of determination was naturally an *in vitro* one, due to ethical reasons, since the irradiation

ORIGINAL ARTICLES

Table 1: Efficacy of filters tested

Trade name	SPF = f(c)	Correlation coefficient r	SPF at 25%
Zinc oxide neutral	$y = -0.0021 x^2 + 0.3855 x + 0.0021$	0.988	8.33
Zinc oxide NDM	$y = -0.0092 x^2 + 0.4796 x + 0.1193$	0.997	6.35
Z-Cote	$y = -0.0108 x^2 + 0.5137 x + 0.0732$	0.995	6.17
Z-Cote max	$y = -0.0065 x^2 + 0.5762 x - 0.2118$	0.983	10.13
Z-Cote HP1	$y = -0.0094 x^2 + 0.4744 x + 0.0571$	0.998	6.04
Tego Sun Z500	$y = -0.0055 x^2 + 0.4011 x - 0.0371$	0.998	6.55
Tego Sun Z800	$y = -0.0014 x^2 + 0.3569 x + 0.0564$	0.998	8.10
Nanox 200	$y = -0.0107 x^2 + 0.4694 x + 0.2061$	0.990	5.25
Nanox gel 200 TN	$y = -0.0005 x^2 + 0.2080 x + 0.1093$	0.988	5.00
Talc	$y = 0.0177 x + 0.7822$	0.957	1.22
Oxyde de titane standard	$y = -0.0177 x^2 + 0.4825 x + 0.2602$	0.987	5.01
Eusolex T-Oleo	$y = -0.0039 x^2 + 0.3756 x + 0.2521$	0.994	7.20
Eusolex T-Aqua	$y = -0.0048 x^2 + 0.3454 x + 0.2096$	0.994	5.84
Eusolex T-Avo	$y = 0.0037 x^2 + 1.0241 x + 0.2093$	0.998	28.12
Eusolex T-2000	$y = -0.0033 x^2 + 1.0887 x - 0.1596$	0.993	25.00
Eusolex T-Eco	$y = 0.0256 x^2 + 0.8081 x + 0.4293$	0.986	36.63
Eusolex T	$y = 0.0046 x^2 + 0.3124 x + 0.3346$	0.996	11.02
Eusolex-TS	$y = -0.0293 x^2 + 2.2199 x + 1.4018$	0.992	38.60

Table 2: Characteristics of filters studied

Trade name	INCI name	Active matter	Suppliers
Zinc oxide neutral	Zinc oxide	Min 95%	Symrise, Neuilly sur Seine, France
Zinc oxide NDM	Zinc oxide, Dimethicone	Min 92%	Symrise, Neuilly sur Seine, France
Z-Cote	Zinc oxide	99–100%	BASF, Levallois Perret, France
Z-Cote Max	Zinc oxide, Diphenyl Capryl Methicone	96–99%	BASF, Levallois Perret, France
Z-Cote HP1	Zinc oxide Trietoxycaprylsilane	98%	BASF, Levallois Perret, France
Tego-Sun Z500	Zinc oxide	>99.5%	Goldschmidt, Montigny le Bretonneux, France
Tegosun Z800	Zinc oxide, Trimetoxycaprylsilane	>94%	Goldschmidt, Montigny le Bretonneux, France
Nanox 200	Zinc oxide	99%	SACI-CFPA, Paris, France
Nanox gel 200 TN	C12–15 alkyl benzoate, Zinc oxide, Polyhydroxystearic acid	55%	SACI-CFPA, Paris, France
Oxyde de titane standard	Titanium dioxide	99–100%	LCW, St Ouen L'Aumône, France
Eusolex T-Oleo	Titanium dioxide, Butylene glycol dicaprylate/dicaprate, Silica, Polyglyceryl-2 dipolyhydroxystearate	30%	Merck, Fontenay sous bois, France
Eusolex T-Aqua	Titanium dioxide, Aqua, Alumina, Sodium metaphosphate, Phenoxyethanol, Sodium methylparaben	25.8%	Merck, Fontenay sous bois, France
Eusolex T-Avo	Titanium dioxide, Silica	79.6%	Merck, Fontenay sous bois, France
Eusolex T-2000	Titanium dioxide, Alumina, Simethicone	80.3%	Merck, Fontenay sous bois, France
Eusolex T-Eco	Titanium dioxide, Alumina, Simethicone	79.6%	Merck, Fontenay sous bois, France
Eusolex T	Titanium dioxide, Simethicone	77.5%	Merck, Fontenay sous bois, France
Eusolex T-S	Titanium dioxide, Alumina, Stearic acid	73–79%	Merck, Fontenay sous bois, France

of healthy volunteers did not seem to be the best solution for testing sunscreen products (Couteau et al. 2007). The trend curves realised for each product allowed us to obtain equations from which we can predict the SPF according to the concentration in the screen. We can thus predict the expected SPF for any percentage of concentration added to the formula (Table 1). This study allowed us to draw up a ranking of sunscreens in ascending order of efficacy:

Talc < Titanium dioxide < Z-Cote < Zinc oxide NDM < Tegosun Z500 < Tegosun Z800 < Zinc oxide neutral < Nanox gel 200 TN < Z-Cote max < Eusolex T < Eusolex T-Aqua < Eusolex T-Oleo < Eusolex T2000 < Eusolex T-Avo < Eusolex T-Eco < Eusolex TS.

In addition to this ranking, this study allowed us to draw certain conclusions. Talc is reputed to be an effective photoprotector without good reason, as whatever the percentage used, the SPF obtained is negligible (about 1 SPF unit). Zinc oxide, whatever commercial form was tested, has a lower efficacy than titanium dioxide, zinc oxide

coated in silicone seeming to be the most effective zinc oxide on the market. The different technologies of preparation of the sunscreens (micronisation and coating) represent a clear step ahead and have allowed formulators to have access to more efficient raw materials compared to the screens used a few years ago. Indeed these two techniques lead to a certain comfort in terms of formulation and application (the disappearance of what was once known as the "Pierrot's Mask" effect) as well as an increase in efficacy (Villalobos-Hernandez et al. 2005). The titanium dioxide-based speciality which proved to be the most effective is about 8 times more efficient than non-micronised titanium dioxide (standard titanium dioxide).

3. Experimental

3.1. Chemicals

Three ingredients were tested: titanium dioxide, zinc oxide and talc. The characteristics of the different commercial products tested are set out in Table 1. The talc used was obtained from Cooper (Melun, France).

ORIGINAL ARTICLES

3.2. SPF determination

We studied the efficacy of each of these raw materials in the UVB field by drawing up the $SPF = f(c)$ trend curve for each ingredient in order to establish a ranking of the products currently at the formulator's disposal. All of these sunscreens were incorporated in ascending quantities (5, 10, 15, 20 and 25%) in a previously described O/W emulsion (Couteau et al. 2007). The maximum concentration of titanium dioxide (25%) was chosen as the maximum concentration even for non regulated powders; indeed above 25% of powder in the base emulsion causes galenic problems.

About 15 mg of product exactly weighed were spread on PMMA plates over the whole surface (25 cm²) using a cot-coated finger. Three plates were prepared for each product to be tested and 9 measures were performed on each plate. Transmission measurements between 290 and 400 nm were carried out using a spectrophotometer equipped with an integrating sphere (UV Transmittance Analyzer UV1000S, Labsphere, North Sutton, US). The standard used was the 8% homosalate standard mandated by the US Food and Drug Administration Sunscreen Monograph. The calculations for either term use the same relationship:

$$SPF = \frac{\sum_{290}^{400} E_{\lambda} I_{\lambda} \Delta_{\lambda}}{\sum_{290}^{400} E_{\lambda} I_{\lambda} T_{\lambda} \Delta_{\lambda}}$$

where E_{λ} is spectral irradiance of terrestrial sunlight at λ , I_{λ} is erythral action spectrum at λ and T_{λ} is spectral transmittance of the sample at λ (Sayre et al. 1980).

References

- Couteau C, Faure A, Fortin J, Papis E, Coiffard LJM (2007) Study of the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the SPF *in vitro*. *J Pharmaceut Biomed Anal* 44: 270–273.
- Couteau C, Pommier M, Papis E, Coiffard LJM (2007) Study of the efficacy of 18 sun filters authorized in European Union tested *in vitro*. *Pharmazie* 62: 449–452.
- Diffey BL, Robson J (1989) A new substrate to measure sunscreen protection factor throughout the ultraviolet spectrum. *J Soc Cosmet Chem* 40: 127–133.
- Gamer AO, Leibold E, van Ravenzwaay B (2006) The *in vitro* absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol In Vitro*, 20: 301–307.
- Lademann J, Weigmann H, Schafer H, Muller G, Sterry W (2000) Investigation of the stability of coated titanium microparticles used in sunscreens. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 13: 258–264.
- Mitchnick MA, Fairhurst D, Pinnell SR (1999) Microfine zinc oxide (Z-Cote) as a photostable UVA/UVB sunscreen agent. *J Am Acad Dermatol* 40: 85–90.
- Pflucker F, Wendel V, Hohenberg H, Gärtner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Gers-Barlag H (2001) The human stratum corneum layer: an effective barrier against dermal uptake of different forms of topically applied micronised titanium dioxide. *Skin Pharmacol Physiol* 14 (Suppl 1): 92–97.
- Pinnell SR, Fairhurst D, Gillies R, Mitchnick MA, Kollias N (2000) Microfine zinc oxide is a superior sunscreen ingredient to microfine titanium dioxide. *Dermatol Surg* 26: 309–314.
- Rouabhia M, Mitchell DL, Rhainds M, Claveau J, Drouin R (2002) A physical sunscreen protects engineered human skin against artificial solar ultraviolet radiation-induced tissue and DNA damage. *Photochem Photobiol Sci* 1: 471–477.
- Sayre RM, Agin PP, Desrochers DL, Marlowe E (1980) Sunscreen testing methods: *in vitro* predictions of effectiveness. *J Soc Cosmet Chem* 31: 133.
- Schwarz VA, Klein SD, Homung R, Knochenmuss R, Wyss P, Fik D, Haller U, Walt H (2001) Skin protection for photosensitized patients. *Laser Surg Med* 29: 252–259.
- Villalobos-Hernandez JR, Müller-Goymann CC (2005) Novel nanoparticle carrier system based on carnauba wax and decyl oleate for the dispersion of inorganic sunscreens in aqueous media. *Eur J Pharm Biopharm* 60: 113–122.

Conclusion

Suite aux travaux préalablement initiés au Laboratoire de pharmacie industrielle et Cosmétologie, nous nous sommes attachée à améliorer la connaissance de l'efficacité des différents filtres et écrans pouvant être utilisés actuellement dans les produits solaires. Les courbes d'efficacité $SPF = f(c)$ ayant été établies dans le domaine UVB, nous avons réalisé le même travail dans le domaine UVA. Les équations $FP-UVA = f(c)$ ont été obtenues pour les filtres UV présentant une activité anti-UVA (3 filtres UVA à spectre étroit et 4 filtres UV à spectre large). On observe des niveaux d'efficacité variables selon les molécules utilisées. Le filtre le moins efficace (benzophénone-3) ne permet d'atteindre qu'un FP-UVA de 2 à sa dose maximale d'emploi. Le filtre UVA le plus efficace est en réalité un filtre à spectre large qui permet d'atteindre un FP-UVA de 12 à sa dose maximale d'emploi. Il s'agit de l'anisotriazine, filtre qui se caractérise également par une excellente efficacité dans le domaine UVB. Côté photostabilité, on distinguera 2 catégories de filtres : ceux qui perdent plus de 10% de leur efficacité après deux heures d'irradiation (et c'est le cas pour la majorité des filtres étudiés) et ceux qui sont stables même après deux heures d'irradiation. Pour cette dernière catégorie, il s'agit des benzophénones 3 et 5, de la triazine commercialisée sous le nom de Tinosorb M[®] et du bisimidazylate. Ces filtres dont l'efficacité peut être bonne ou médiocre selon la molécule considérée présentent l'avantage d'être photostables, ce qui en fait des ingrédients de choix pour la formulation des produits solaires.

Cette étude, par ailleurs, n'a fait que confirmer le caractère photolabile du BMDBM. Des associations visant à stabiliser cette molécule s'avèreront donc indispensables.

Partant du principe qu'un produit solaire est un mélange de filtres et qu'il comporte, la plupart du temps, à la fois des filtres organiques et des filtres inorganiques, il nous a paru intéressant de tester l'effet de la combinaison des filtres entre eux sur le niveau de photoprotection obtenu. Des combinaisons filtres organiques - dioxyde de titane ou bien filtres organiques - oxyde de zinc ont été réalisées et ont permis de

conclure à une meilleure synergie lorsque l'on associe les filtres organiques à l'oxyde de zinc. Sur les 18 associations réalisées, 11 sont synergiques et 7 additives. Dans le cas de l'utilisation du dioxyde de titane, les résultats ne sont pas toujours positifs, puisque l'on note 7 effets antagonistes, 9 effets additifs et seulement 2 effets synergiques. Si au regard de ces résultats, il semble plus simple d'associer l'oxyde de zinc que le dioxyde de titane, il faut toutefois bien noter que les associations incluant du dioxyde de titane permettent d'atteindre des niveaux de photoprotection beaucoup plus élevés. La meilleure association est celle avec l'anisotriazine puisque l'on obtient un SPF supérieur à 50.

La mode du Bio étant très en vogue en France actuellement, il s'est avéré indispensable d'étudier les différentes formes commerciales de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc disponibles sur le marché. Dix-sept formes commerciales ont été testées et ont permis de mettre en évidence l'influence de la taille des particules et de la nature de l'enrobage sur les résultats en termes d'efficacité. Il apparaît clairement que le dioxyde de titane est plus efficace que l'oxyde de zinc. Utilisés à 25% (on obtient alors une pâte qui est loin d'être acceptable en tant que crème solaire), ces écrans sont diversement efficaces. La forme commerciale d'oxyde de zinc la plus efficace ne permet d'obtenir qu'un SPF de 10, contre une valeur proche de 40 avec le dioxyde de titane. Ces résultats nous ont amené à conclure à l'impossibilité physique pour les produits ne comportant qu'un seul écran d'afficher des valeurs de SPF élevés. L'indice 50+ ne pourra en aucun cas être atteint dans cette situation.

Liste des figures

	page
Figure 1 : Représentation schématique de la peau	3
Figure 2 : Desmosome	8
Figure 3 : Le complexe filament intermédiaire – desmosome	8
Figure 4 : Mélanocyte	13
Figure 5 : Du mélanocyte au kératinocyte	13
Figure 6 : Les différents stades de maturation des mélanosomes	14
Figure 7 : Synthèse des mélanines	16
Figure 8 : Rôle du GSH dans la synthèse mélanique	16
Figure 9 : Activation ou inhibition du récepteur PAR-2	17
Figure 10 : Granules de Birbeck au sein d'une cellule de Langherans	21
Figure 11 : La cellule de Langherans dans le système de défense cutané	22
Figure 12 : Reconstruction 3D des compexes d'ancrage	23
Figure 13 : Derme papillaire (A) et réticulaire (B) en images confocales	25
Figure 14 : Interactions entre le tissu adipeux et les autres tissus	26
Figure 15 : Les 2 voies principales de passage au travers du <i>Stratum corneum</i>	29
Figure 16 : Variations du pH et du taux d'ammoniaque à la surface de la peau	33
Figure 17 : Profil de pénétration du BMDBM (méthode stripping, <i>in vivo</i>)	34
Figure 18 : Protocole du « tape stripping »	35
Figure 19 : Principe du « tape stripping »	36
Figure 20 : Profil de pénétration d'un produit solaire (a) et d'un stéroïde (b)	36
Figure 21 : Schéma d'une cellule de Franz	37
Figure 22 : Variation annuelle en SED journalière pour 4 latitudes	41
Figure 23 : Erythème actinique	45
Figure 24 : Spectre d'efficacité érythématogène du soleil	46
Figure 25 : Efficacité érythématogène et synthèse de vitamine D	49
Figure 26 : Biosynthèse de 1,25 dihydroxyvitamine D	50
Figure 27 : Abaque permettant de définir le statut vitaminique	51
Figure 28 : Isomérisation de l'acide urocanique dans l'épiderme	53
Figure 29 : Peau citrine	55
Figure 30 : Nuque rhomboïdale	55
Figure 31 : Dermite en breloques	58
Figure 32 : Exemple d'épithélioma nodulaire	60
Figure 33 : Exemple d'épithélioma spinocellulaire localisé au niveau d'une oreille	61
Figure 34 : Exemple de mélanome	61
Figure 35 : Costume mongol	62
Figure 36 : Baigneurs sur la plage de Oak Bluff, île Martha's Vineyard, 1888	63

Figure 37 : Publicité pour le maillot « The shouldaire »	64
Figure 38 : Habillement d'une femme (région du Golf)	65
Figure 39 : Une lady par Caterina van Hemessen (1528 – 1587)	67
Figure 40 : Bain de soleil au Luxor hôtel	69
Figure 41 : Publicité pour la poudre de riz « La diaphane »	72
Figure 42 : Exemple d'un lait antéphélique	73
Figure 43 : La « Revue nègre » 1925	76
Figure 44 : Affiche du film « Les bronzés »	78
Figure 45 : Anne Hathaway et Valentino Garavani	79
Figure 46 : Série « Sunset Tan »	80
Figure 47 : Exemple de publicité pour un produit solaire	80
Figure 48 : Publicité pour l'huile de Chaldée	82
Figure 49 : Publicité Ambre solaire	82
Figure 50 : Produit Dix20®	82
Figure 51 : Produit solaire amincissant	89
Figure 52 : Le logo indiquant la protection dans l'UVA	94
Figure 53 : Pourcentage d'oxybenzone retrouvé dans les urines	98
Figure 54 : Structure des filtres non pénétrants avec 2 (A) et 4 (B) filtres	100
Figure 55 : Vitroskin® vierge et enduite de crèmes teintées (IMP in.)	110
Figure 56 : Phénomène de réflexion, de transmission et d'absorption	111
Figure 57 : Spectres d'absorption de la cire de carnauba en fonction du solvant	115
Figure 58 : Photostabilité du BMDBM en solution dans le cyclohexane	116
Figure 59 : Etalement d'un produit sur une plaque de PMMA	122
Figure 60 : Spectrophotomètre à sphère d'intégration utilisé	123
Figure 61 : Positionnement des 9 points de mesure sur la plaque	123

Liste des tableaux

	page
Tableau I : Epaisseur de la peau en fonction des régions du corps	4
Tableau II : Composition lipidique moyenne (en %) au niveau du <i>Stratum corneum</i>	11
Tableau III : Variation de DME en fonction du pays d'origine	20
Tableau IV : Les facteurs influençant l'absorption cutanée	29
Tableau V : Promoteurs de pénétration	30
Tableau VI : Pourcentage approximatif de rayonnement UV ambiant pour une journée d'été par temps clair entre les latitudes 20° et 60°	40
Tableau VII : Concordance index UV - risque de brûlures	44
Tableau VIII : Exposition des sportifs aux UV	44
Tableau IX : Effet de l'irradiation UV (simulateur solaire) à une dose de 2 DME	47
Tableau X : Effets des UV sur les différents médiateurs immunitaires	52
Tableau XI : Les filtres solaires utilisés dans les années 50	84
Tableau XII : Liste des filtres UV autorisés en Europe dans les produits cosmétiques	92
Tableau XIII : Les différentes catégories de produits solaires	93
Tableau XIV : Influence du véhicule sur le phénomène de passage transdermique	99
Tableau XV : Effet oestrogénique de divers filtres organiques	102
Tableau XVI : Composition du standard water résistant	109
Tableau XVII : Relation concentration - efficacité	113
Tableau XVIII : Photostabilité des filtres UVB disponibles sur le marché	118
Tableau XIX : Formule de l'émulsion de base L/H	121

Bibliographie

Agar N., Young A.R. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? *Mut Res* **571** (2005) 121-132

Agin P., Anthony F.A., Hermansky S. Oxybenzone in sunscreen products. *Lancet* **351** (1998) 525

Agin P., Ruble K., McCarthy T. Allergic sensitization and irritation to oxybenzome-containing sunscreen products: A quantitative metaanalysis of 64 exaggerated use studies. *J Am Acad Dermatol* **3** (2009) P3110

Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biologies* **329** (2006) 570-577

Al-ajmi F.F., Loveday D.L., Bedwell K.H., Havenith G. Thermal insulation and clothing area factors of typical Arabian Gulf clothing ensembles for males and females: Measurements using thermal manikins. *Appl Ergon* **39** (2008) 407-414

Albert M.R., Ostheimer K.G. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure. *J Am Acad Dermatol* **49** (2003) 1096-1106

Albert I., Kalia Y.N., Naik A., Bonny J.D., Guy R.H. Effect of ethanol and isopropyl myristate on the availability of topical terbinafine in human stratum corneum, in vivo. *Int J Pharm* **219** (2001) 11-19

Alpert J.S. Sunshine: Clinical Friend or Foe? *Am J Med* **123** (2010) 1-2

Amoric J.C. Absorption cutanée et accidents toxiques des traitements locaux chez l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* **40** (2000) 747-753

Anonyme. Restoration of sight after blindness produced by coup de soleil. *Lancet* **28** (1837) 546-547

Anonyme. Death from a coup de soleil. *Lancet* **31** (1839) 902-904

Anonyme. Acetanilide-monobromo. *Lancet* **131** (1888) 742

Anonyme. Urticaire au froid et photosensibilisation dues à la griséofulvine. *Rev Fr Allergie* **6** (1966) 240-241

Anonyme. Sunburn. *Lancet* **302** (1973) 30-31

Aries M.B.C., Newsham G.R. Effect of daylight saving time on lighting energy use: A literature review. *Energy Policy* **36** (2008) 1858-1866

Arthey S., Clarke V.A. Suntanning and sun protection; a review of the psychological literature. *Soc Sci Med* **40** (1995) 265-274

Arthur E., Longhurst T. Coup de soleil, with remarks upon its pathology and treatment. *Lancet* **75** (1897) 7-8

Ashby J., Tinwell H., Plautz J., Twomey K., Lefevre P.A. Lack of binding to Isolated Estrogen or androgen receptors, and Inactivity in the Immature Rat Uterotrophic Assay, of the Ultraviolet Sunscreen Filters Tinosorb M-Active and Tinosorb S. *Regul Toxicol Pharmacol* **34** (2001) 287-291

Audran M., Briot K. Analyse critique du déficit en vitamine D. *Rev Rhum* **77** (2010) 139-143

Avenel-Audran M. Peau, plantes et jardinage. *Rev fr Allergol* **49** (2009) 259-263

Badmaev A.A. Eighteenth century trends in the development of buryat clothing. *Arch Ethnol Anthropol Eur* **38** (2010) 111-120

Bahadoran P., Lipsker D. Leucodermies. *EMC-Dermatol Cosmetol* **2** (2005) 20-42

Barja J.M., Beredal M., Vares M., Carballo E. Xeesal: Cosmetic Skin Whitening in Sub-Saharan Africa. *Actas Dermo-sifil* **101** (2010) 270-271

Béani J.C. La photoprotection. *Rev fr Allergol* **39** (1999) 311-323

Béani J.C. Les photoallergies graves. *Rev Fr Allergol Immunol* **48** (2008) 325-330

Berardesca E., Borroni G. Instrumental Evaluation of Cutaneous Hydration. *Clin Dermatol* **13** (1995) 323-327

Bergstresser P.R., Elmetts C.A., Takashima A., Mukhtar H. Photocarcinogenesis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **11** (1995) 181-184

Bickers D.R. Photoprotection of human skin. *J Am Acad Dermatol* **7** (1982) 402-404

Bieber T. Les cellules de Langerhans : utiles ou néfastes ? *Rev fr Allergol* **36** (1996) 445-452

Bolanca Z., Bolanca I., Buljan M., Blajic I., Penavic Z., Situm M. Trends, habits and attitudes towards suntanning. *Coll Anthropol* **32** (2008) 143-146

Bollero D., Stella M., Rivolin A., Cassano P., Risso D., Vanzetti M. Fig leaf tanning lotion and sun-related burns : case reports. *Burns* **27** (2001) 777-779

- Boniol M., Césarini P., Chignol M.C., Césarini J.P., Doré J.F. Pourquoi faut-il taxer le bronzage en cabine ? Une proposition de La Sécurité Solaire, centre collaborateur de l'OMS. *Presse Med* **39** (2010) 1236-1237
- Bouvard B., Annveiller C., Sallé A., Beauchet O., Chappard D., Audran M., Legrand E. Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses. *Rev Rhum* **775** (2010) 18-25
- Brash D.E., Ziegler A., Jonason A.S., Simon J.A., Kunala S., Leffell D.J. Sunlight and sunburn in human skin cancer, p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Invest Dermatol Symposium Proceedings* (1996) 181-184
- Brausch J.M., Rand G.M. A review of personal care products in the aquatic environment: Environmental concentrations and toxicity. *Chemosphere* (in press)
- Brezová V., Gabcová S., Dvoranová D., Stasko A. Reactive oxygen species produced upon photoexcitation of sunscreens containing titanium dioxide (an EPR study). *J Photochem Photobiol B* **79** (2005) 121-134
- Brown S.J., Irvine A.D. Atopic Eczema and the Filaggrin Story. *Sem Cut Med Surg* **27** (2008) 128-137
- Buchalska M., Kras G., Oszejca M., Lasocha W., Macyk W. Singlet oxygen generation in the presence of titanium dioxide materials used as sunscreens in suntan lotions. *J Photochem Photobiol A* **213** (2010) 158-163
- Burdett I.D.J. Aspects of the Structure and Assembly of Desmosomes. *Micron* **29** (1998) 309-328
- Burgeson R.E., Christiano A.M. The dermal-epidermal junction. *Curr Op Cell Biol* **9** (1997) 651-658
- Cabotin P.P. Dermatologie sur peau noire. *EMC-Méd* **1** (2004) 503-512
- Calderone D.C., Fenske N.A. The clinical spectrum of actinic elastosis. *J Am Acad Dermatol* **32** (1995) 1016-1024
- Calichi E. Radiothérapie des cancers cutanés. *Cancer/Radiother* **5** (2001) 691-694
- Carette Mme. Souvenirs de Madame Vigée-Le Brun. Albin Michel Ed, Paris, 1894, 319 p.
- Carson S.A. Geography, insolation, and vitamin D in nineteenth century US African-American and white statures. *Explorations Econ Hist* **46** (2009) 149-159

Casteilla L., Charrière G., Laharrague P., Cousin B., Planat-Benard V., Péricaud L., Chavoïn J.P. Tissus adipeux, chirurgie plastique et reconstructrice: le retour aux sources. *Ann Chir Plast Esthet* **49** (2004) 409-418

Cerbelaud R. Formulaire de Parfumerie. X Ed, Paris, 1933

Chikakane K., Takahashi H. Measurement of skin pH and its Significance in Cutaneous Diseases. *Clin Dermatol* **13** (1995) 299-306

Cho H., Lee S., Wilson K. *Body Image* **7** (2010) 364-367

Chung J.H., Hanft V.N., Kang S. Aging and photoaging. *J Am Acad Dermatol* **49** (2003) 690-697

Coldiron B.M. The UV Index: A Weather Report for Skin. *Clin Dermatol* **16** (1998) 441-446

Colipa (2006) Guidelines International Sun Protection Factor (SPF) Test Method

Colipa (2006) Recommendation N°16 : Water Resistance labeling

Cornwell P.A., Tubek J., van Gompel A.H.P., Little C.J., Wiechers J.W. Glyceryl monocaprylate/caprate as a moderate skin penetration enhancer. *Int J Pharm* **171** (1998) 243-255

Coronado M., De Haro H., Deng X., Rempel M.A., Lavado R., Schlenk D. Estrogenic activity and reproductive effects of the UV-filter oxybenzone (2-hydroxy-4-methoxyphenyl-methanone) in fish. *Aquatic Toxicol* **90** (2008) 182-187

Cousin J. Introduction à la Dermato-allergie. *Colloque d'allergie* **6** (1966) 279-301

Couteau C., Pommier M., Paparis E., Coiffard L.J.M. Study of the efficacy of 18 sun filters authorized in European Union tested *in vitro*. *Pharmazie* **62** (2007) 449-452

Couteau C., Faure A., Fortin J., Paparis E., Coiffard L.J.M. Study of the photostability of 18 sunscreens in creams by measuring the SPF *in vitro*. *J Pharm Biomed Anal* **44** (2007) 270-273

Crane D., Bovone L. Approaches to material culture: The sociology of fashion and clothing. *Poetics* **34** (2006) 319-333

Damiani E., Baschong W., Greci L. UV-Filter combinations under UV-A exposure: Concomitant quantification of over-all spectral stability and molecular integrity. *J Photochem photobiol B* **87** (2007) 95-104

Danovaro R., Bongiorno L., Corinaldesi C., Giovannelli D., Damiani E., Astolfi P., Greci L., Pusceddu A. Sunscreens cause coral bleaching by promoting viral infections. *Environ Health Perspect* **116** (2008) 441-447

Darbre P.D. Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **20** (2006) 121-143

Darlenski R., Sassning S., Tsankov N., Fluhr J.W. Non-invasive *in vivo* methods for investigation of skin barrier physical properties. *Eur J Pharm Biopharm* **72** (2009) 295-303

Darmstadt G.L., Dinulos J.G. Neonatal skin care. *Pediatr Dermatol* **47** (2000) 757-782

Danovaro R., Bongiorno L., Corinaldesi C., Giovannelli D., Damiani E., Astolfi P., Greci L., Pusceddu A. Sunscreens cause Coral Bleaching by Promoting Viral Infections. *Environ Health Perspec* **116** (2008) 441-447

de Braud F., Khayat D., Kroon B.B., Valdagni R., Bruzzi P., Cascinelli N. Malignant melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* **47** (2003) 35-63

de Glisezinski I. Adipose tissue lipid mobilization during exercise. *Science & Sport* **22** (2007) 280-285

de Groot A.C. Fatal Attractiveness: The Shady Side of Cosmetics. *Clin Dermatol* **16** (1998) 167-179

Devaux P. Secrets de femmes célèbres, de mondaines de demi-mondaines et d'actrices contemporaines. Les auxiliaires de la beauté. Imp. Charles Blot, 1887, Paris, 90 p.

de Vos A.M., Kinget R. Study of the penetration-enhancing effect of two nonionic surfactants (Cetiol® HE and Eumulgin® B3) on human stratum corneum using differential scanning calorimetry. *Eur J Pharm Biopharm* **1** (1993) 89-93

Diaz-Cruz M.S., Barcelo D. Chemical analysis and ecotoxicological effects of organic UV-absorbing compounds in aquatic ecosystems. *Trends Anal Chem* **28** (2009) 708-717

Diaz-Cruz M.S., Llorca M., Barcelo D. Organic UV filters and their photodegradates, metabolites and disinfection by-products in the aquatic environment. *Trends Anal Chem* **27** (2008) 873-887

Diffey B.L., Robson J. Sun Protection Factor *in vitro*. *J Soc Cosmet Chem* **40** (1989) 127-132

Diffey B.L. Ultraviolet Radiation and Human Health. *Clin Dermatol* **16** (1998) 83-89

- Diffey B.L. Sources and measurement of ultraviolet radiation. *Methods* **28** (2002) 4-13
- Dixon H.G., Lagerlund M., Spittal M.J., Hill D.J., Dobbinson S.J., Wakefield M.A. Use of Sun-Protective Clothing at Outdoor Leisure Settings from 1992 to 2002: Serial Cross-sectional Observation Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **17** (2008) 428-434
- Dorvault F. L'Officine (23e edition). Vigot Ed., Paris, 1995
- Downham T.F. The shadow rule: a simple method for sun protection. *South Med J* **91** (1998) 619-623
- Drake L., Dinehart S.M., Farmer E.R., Goltz R.W., Graham G.F., Hordinsky M.K., Lewis C.W., Pariser D.M., Webster S.B., Whitaker D.C., Butler B., Lowery B.J. Guidelines of care for photoaging/photodamage. *J Am Acad Dermatol* **35** (1996) 462-464
- Dunford R., Salinaro A., Cai L., Serpone N., Horikoshi S., Hidaka H., Knowland J. Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. *FEBS Lett* **418** (1997) 87-90
- Fantasia J., Skiliman N.J., Liu J.C., Chen T. Comparison of skin hydration levels among three ethnic populations in the United States. *J Am Acad Dermatol* **62** (2010) AB60
- Fleming I.D., Amonette R., Monagan T., Fleming M.D. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* **75** (1995) 699-704
- Fluhr J.W., Darlenski R., Berardesca E. Ethnic groups and sensitive skin: two examples of special populations in dermatology. *Disease Mechanisms* **5** (2008) 249-263
- Forestier J.P. Les enzymes de l'espace extra-cellulaire du stratum corneum. *Int J Cosmet Sci* **14** (1992) 47-63
- Franchi J., Pellicier F., André P., Schnebert S. L'adipocyte dans une histoire d'amincissant. *Pathol Biol* **51** (2003) 244-247
- Fu J.M., Dusza S.W., Halpern A.C. Sunless tanning. *J Am Acad Dermatol* **50** (2004) 706-713
- Furukawa F., Doi Y., Suguro M., Morita O., Kuwahara H., Masunaga T., Hatakeyama Y., Mori F. Lack of skin carcinogenicity of topically applied titanium dioxide nanoparticles in the mouse. *Food Chem Toxicol* (in press)
- Garnier R. Toxicité du plomb et de ses derives. *Toxicol pathol* **2** (2005) 67-88

Ghafourian T., Zandasrar P., Hamishekar H., Nokhodchi A. The effect of penetration enhancers on drug delivery through skin: a QSAR study. *J Control Release* **99** (2004) 113-125

Garabédian M., Menn S., Walrant-Debray O., Teinturier C., Delaveyne R., Roden A. Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. II. Validation d'un abaque décisionnel non invasif prenant en compte l'exposition solaire et les apports exogènes de vitamine D. *Arch Pediatr* **12** (2005) 410-419

Garrod D., Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Biochim Biophys Acta* **1778** (2008) 572-587

Gaspar L.R., Maia Campos P.M.B.G. Evaluation of the photostability of different UV filter combinations in a sunscreen. *Int J Pharm* **307** (2006) 123-128

Gaspar L.R., Maia Campos P.M.B.G. Photostability and efficacy studies of topical formulations containing UV-filters combination and vitamins A, C and E. *Int J Pharm* **343** (2007) 181-189

Gattefossé R.M. Cosmétologie des plages et des montagnes. *Rev Parf Moderne* **2** (1947) 13-15

Gattefossé R.M. Les vacances. *Rev Parf Moderne* **2** (1947) 17-19

Geary P. Burns related to the use of psoralens as a tanning agent. *Burns* **22** (1996) 636-637

Geissmann F. Actualités physiologiques et physiopathologiques des cellules dendritiques. *Rev Méd Interne* **20** (1999) 441-444

Geldart S. that woman looks pretty, but is the attractive? Female perceptions of facial beauty and the impact of cultural labels. *Rev Eur Psychol Appl* **60** (2010) 79-87

Gélineau M.C., Badel N., Denis I., Thomas L., Poggi B. Suivi biologique du melanoma humain par deux marqueurs sériques : MIA et PS100 β . *Immunoanal Biol spéc* **17** (2002) 153-159

George P.M., Kuskowski M., Schmidt C. Trends in photoprotection in American fashion magazines, 1983-1993. *J Am Acad Dermatol* **34** (1996) 424-428

Giacomoni P.U., D'Alessio P. Open questions in photobiology IV. Photoaging of the skin. *J Photochem Photobiol B* **33** (1996) 267-272

Gibbs N.K., Torr G., Johnson B.E. Evidence that certain phototoxic drugs photosensitize urocanic acid isomerization. *J Photochem Photobiol B* **34** (1999) 63-66

Gimotty P.A., Glanz K. Sunscreen and Melanoma: What Is the Evidence? *J Clin Oncol* **28** (2010) 1-2

Giokas D.L., Salvador A., Chisvert A. UV filters: From sunscreens to human body and the environment. *Trends Anal Chem* **26** (2007) 360-374

Godwin D.A., Kim N.H., Felton L.A. Influence of Transcutol® CG on the skin accumulation and transdermal permeation of ultraviolet absorbers. *Eur J Pharm Biopharm* **53** (2002) 23-27

Goihman-Yahr M. Skin Aging and Photoaging: An Outlook. *Clin Dermatol* **14** (1996) 153-160

Gonzalez E., Gonzalez S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. *J Am Acad Dermatol* **35** (1996) 871-885

Gonzalez S., Fernandez-Lorente M., Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol* **26** (2008) 614-626

Grignard R. Hygiène des plages et de la montagne. *Rev Parf Moderne* **2** (1947) 69-74

Guihard S., Noël G. Les tumeurs à cellules de Merkel, rôle de la radiothérapie. Analyse de la littérature. *Cancer/Radiothérapie* **13** (2009) 47-54

Guinot C., Ezzedine K., Mauger E., Ambroisine L., Latreille J., Bertrais S., Preziosi P., Galan P., Chapuy M.C., Arnaud S., Meunier P.J., Tschachler E., Hercberg S., Malvy D. Phototype, statut en vitamine D et densité minérale osseuse chez des femmes à risque d'ostéoporose. *Rev Med Interne* **27** (2006) 369-374

Hagens W.I., Oomen A.G., de Jong W.H., Cassee F.R., Sips A.J.A.M. What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body? *Regul Toxicol Pharmacol* **49** (2007) 217-229

Hara M., Yaar M., Byers H.R., Goukassian D., Gonsalves J., Gilchrist B.A. Kinesin participates in melanosomal movement along melanocyte dendrites. *J Invest Dermatol* **114** (2000) 438-443

Harrison G.I., Young A.R. Ultraviolet radiation-induced erythema in human skin. *Methods* **28** (2002) 14-19

Hathout R.M., Mansour S., Geneidi A.S., Mortada N.D. Visualization, dermatopharmacokinetic analysis and monitoring the conformational effects of a microemulsion formulation in the skin stratum corneum. *J Colloid Interface Sci* **354** (2011) 124-130

Hayden C.G.J., Roberts M.S., Benson H.A.E. Systemic absorption of sunscreen after topical application. *Lancet* **350** (1997) 863-864

He G., Kutala K.K., Kuppusamy P., Zweier J.L. In vivo measurement and mapping of skin redox stress induced by ultraviolet light exposure. *Free Rad Biol Med* **36** (2004) 665-672

Heenen M., Giacomoni P.U., Golstein P. Individual variations in the correlation between erythema threshold, UV-induced DNA damage and sun-burn cell formation. *J Photochem Photobiol B* **63** (2001) 84-87

Hearing V.J. Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function. *J Dermatol Sci* **37** (2005) 3-14

Hollander A. Emil Meirowski. *Arch Dermatol* **82** (1960) 644

Holubar K., Schmidt C. Historical, Anthropological, and Biological Aspects of Sun and the Skin. *Clin Dermatol* **16** (1998) 19-22

Hsu C.K., Akiyama M., Shimizu H. Filaggrin: An Emerging Star in Atopic March. *J Formos Med Assoc* **107** (2008) 429-431

Hu Z.M., Zhou Q., Lei T.C., Ding S.F., Xu S.Z. Effects of hydroquinone and its glucoside derivatives on melanogenesis and antioxidation: Biosafety as skin whitening agents. *J Dermatol Sci* **55** (2009) 179-184

Huong S.P., Rocher E., Fourneron, Charles L., Monnier V.Bun H., Andrieu V. Photoreactivity of the sunscreen butylmethoxydibenzoylmethane (DBM) under various experimental conditions. *J Photochem Photobiol A* **196** (2008) 106-112

Iannuccelli V., Sala N., Tursilli R., Coppi G., Scalia S. Influence of liposphere preparation on butyl-methoxydibenzoylmethane photostability. *Eur J Pharm Biopharm* **63** (2006) 140-145

Ishii N., Nakane H., Ishida-Yamamoto A. Application and limitations of three-dimensional reconstruction of the epidermal-dermal junction using electron microscopy. *J Dermatol Sci* **32** (2003) 231-235

James C. Toilette d'une romaine au temps d'Auguste et cosmétiques d'une parisienne au 19^e siècle. Hachette Ed, Paris, 1865, 300 p.

Jamin C. Evaluation du poids et du morphotype des Françaises en consultation de gynécologie. *Gynécol Obstét Fertil* **29** (2001) 814-820

Jeacle I. Face facts: accounting, feminism and the business of beauty. *Crit Perps Account* **17** (2006) 87-108

Jonard L., Banh L., Pressac M., Just J., Bahuau M. Les défensines en physiopathologie humaine. *Imunoanal Biol Spéc* **21** (2006) 342-347

Kadir R., Barry B.W. α -Bisabolol, a possible safe penetration enhancer for dermal and transdermal therapeutics. *Int J Pharm* **70** (1991) 87-94

Kaidbey K.H., Barnes A. determination of UVA protection factors by means of immediate pigment darkening in normal skin. *J Am Acad Dermatol* **25** (1991) 262-266

Kalia Y.N., Guy R.H. Interaction between penetration enhancers and iontophoresis: effect on human skin impedance in vivo. *J Control Release* **44** (1997) 33-42

Kampf G., Muscatiello M., Häntschel D., Rudolf M. Dermal tolerance and effect on skin hydration of a new ethanol-based hand gel. *J Hosp Infection* **52** (2002) 297-301

Kasichayanula S., House J.D., Wang T., Gu X. Percutaneous characterization of the insect repellent DEET and the sunscreen oxybenzone from topical skin application. *Toxicol Appl Pharmacol* **223** (2007) 187-194

Katayama K., Matsui R., Hatanaka T., Koizumi T. Effect of pH on skin permeation enhancement of acidic drugs by l-menthol-ethanol system. *Int J Pharm* **226** (2001) 69-80

Kawada A. Risk and preventive factors for skin phototype. *J Dermatol Sci* **23** (2000) S27-S29

Kawada A., Kameyama H., Asai M., Shiraishi H., Aragane Y., Tezuka T., Iwakiri K. A new approach to the evaluation of whitening effect of a cosmetic using computer of video-captured image. *J Dermatol Sci* **29** (2002) 10-18

Kebler L.F. Some Well Known synthetic Chemicals and Their Relation to the Pure Food and Drug act. *J.F.I.* (1907) 303-310

Kim M.K., Patel R.A., Shinn A.H., Choi S.H., Byun H.J., Huh C.H., Park K.C., Youn S.W. evaluation of gender difference in skin type and pH. *J Dermatol Sci* **41** (2006) 153-156

Kim E.J., Jin X.J., Kim Y.K., Oh I.K., Kim J.E., Park C., Chung J.H. UV decrease the synthesis of free fatty acids and triglycerides in the epidermis of human skin in vivo, contributing to development of skin photoaging. *J Dermatol Sci* **57** (2010) 19-26

Knott A., Denckhan A., Reuschlein K., Lucius R., Döring O., Böttger M., Stäb F., Wenck H., Gallinat S. Decreased fibroblast contractile activity and reduced fibronectin expression are involved in skin photoaging. *J Dermatol Sci* **58** (2010) 72-82

- Koblenzer C.S. The Psychology of Sun-Exposure and Tanning. *Clin Dermatol* **16** (1998) 421-428
- Kondo S. The roles of cytokines in photoaging. *J Dermatol Sci* **23** (2000) S30-S36
- Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatosis. *J Dermatol Sci* **23** (2000) S22-S26
- Kuo T.R., Wu C.L., Hsu C.T., Lo W., Chiang S.J., Lin S.J., Dong C.Y., Chen C.C. Chemical enhancer induced changes in the mechanisms of transdermal delivery of zinc oxide nanoparticles. *Biomaterials* **30** (2009) 3002-3008
- Kurita M., Kato H., Yoshimura K. A therapeutic strategy based on histological assessment of hyperpigmented skin lesions in Asians. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* **62** (2009) 955-963
- Lademann J., Jacobi U., Surber C., Weigmann H.J., Fluhr J.W. The tape stripping procedure – evaluation of some critical parameters. *Eur J Pharm Biopharm* **72** (2009) 317-323
- Laeng B., Brennen T., Elden A., Paulsen H.G., Banerjee A., Lipton R. Latitude-of-birth and season-of-birth effects on human color vision in the Arctic. *Vision Res* **47** (2007) 1595-1607
- Lafontan M. Rein, tissue adipeux, adipocytes – quelles nouveautés ? *Néphrol Thérap* (in press)
- Laguna C., de la Cuadra J., Martin-González B., Zaragoza V., Martinez-Casimiro L., Alegre V. Allergic Contact Dermatitis to cosmetics. *Actas Dermo-sifl* **100** (2009) 53-60
- Lakowski J.A.M., Freedberg I.M., Blumenberg M. Keratinocyte growth factor and keratin gene regulation. *J Dermatol Sci* **9** (1995) 36-44
- Lambert J., Vancoillie G., Naeyaert J.M. Molecular motors and their role in pigmentation. *Cell Mol Biol* **45** (1999) 905-918
- Lawrence G. Tools of the trade. *Lancet* **359** (2002) 1784
- Lee Y., Hwang K. Skin thickness of Korean adults. *Surg Radiol Anat* **24** (2002) 183-189
- Lee D.Y., Lee J.H., Yang J.M., Lee E.S., Park K.H., Mun G.H. A new dermal equivalent: The use of dermal fibroblast culture alone without exogenous materials. *J Dermatol Sci* **43** (2006) 95-104
- Leung D.Y.M. Our evolving understanding of the functional role of filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* **124** (2009) 494-495

- Levy S.B. Dihydroxyacetone-containing sunless or self-tanning lotions. *J Am Acad Dermatol* **27** (1992) 989-993
- Li Y.W., Chu C.Y. The Minimal Erythema Dose of broadband Ultraviolet B in Taiwanese. *J Formos Med Assoc* **106** (2007) 975-978
- Lim H.W., Cooper K. The health impact of solar radiation and prevention strategies. *J Am Acad Dermatol* **7** (1999) 81-99
- Lin C.B., Hu Y., Rossetti D., Chen N., Cassarino D. Immuno-histochemical evaluation of solar lentigines: The association of KGF/KGFR and other factors with lesion development. *J Dermatol Sci* **59** (2010) 91-97
- Lippold B.C., Hackemüller D. The influence of skin moisturizers on drug penetration in vivo. *Int J Pharm* **61** (1990) 205-211
- Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* **121** (2010) 297-300
- Lipson R.L., Baldes E.J. Photosensibilisation et chaleur. *Rev Fr Allergie* **1** (1961) 264-265
- Lund L.P., Timmins G.S. Melanoma, long wavelength ultraviolet and sunscreens: Controversies and potential resolutions. *Pharmacol Therapeut* **114** (2007) 198-207
- Mahon S.M. Skin Cancer Prevention: Education and public Health Issues. *Sem Oncol Nurs* **19** (2003) 52-61
- Makki S., Muret P., Saïd A.M., Bassignot P., Humbert P., Agache P., Millet J. Percutaneous absorption of three psoralens commonly used in therapy: effect of skin occlusion (in vitro study). *Int J Pharm* **133** (1996) 245-252
- Mallet E., Philippe F., Castanet M., Basuyau J.P. Administration orale hivernale d'une dose unique de 200 000 UI de vitamine D₃ chez l'adolescent en région normande : évaluation de sa tolérance et du statut vitaminique D obtenu. *Arch Pediatr* **17** (2010) 1042-1046
- Malvy D.J.M., Guinot C., Preziosi P., Vaillant L., Tenenhaus M., Galan P., Hercberg S. Epidemiologic determinants of skin photoaging: Baseline data of the SU.VI.MAX cohort. *J Am Acad Dermatol* **42** (2000) 47-55
- Manne S., Fasanella N., Connors J., Floyd B., Wang H., Lessin S. Sun protection and skin surveillance practices among relatives of patients with malignant melanoma: prevalence and predictors. *Prev Méd* **39** (2004) 36-47

- Manning J.T., Bundred P.E., Henzi P. Melanin and HIV in sub-Saharan Africa. *J Theoret Biol* **223** (2003) 131-133
- Maury E., Julié S., Charvéron M., Gall Y., Chap H. Lipides et inflammation cutanée : place des phospholipases A₂. *Pathol Biol* **51** (2003) 248-252
- Mawn V.B., Fleischer A.B. A survey of attitudes, beliefs, and behavior regarding tanning bed use, sunbathing, and sunscreen use. *J Am Acad Dermatol* **29** (1993) 959-962
- Maziere J.C. Histophysiology of skin and cutaneous lipids layers of the epidermis and metabolism of lipids in relation to the hydric barrier function of the skin. *Oléagineux, Corps gras, Lipides* **4** (1997) 258-265
- McGrath J.A., Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. *Trends Mol Med* **14** (2008) 20-27
- Mesters I., Jonkman L., Vasen H., de Vries H. Skin self-examination of persons from families with familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM). *Patient Educ Couns* **75** (2009) 251-255
- Meunier L., Raison-Peyron N., Meynadier J. Immunosuppression photo-induite et cancer cutanée. *Rev Méd Interne* **19** (1998) 247-254
- Meyer J. Photosensibilisation et photoallergie. *Rev fr Allergie* **5** (1965) 210-219
- Meyer T. Comparison of photostability of broad-spectrum sunscreen products containing avobenzone. *J Am Acad Dermatol* **2** (2007) P2516
- Meyer T. At common usage levels titanium dioxide is not substitute for avobenzone or zinc oxide for broad-spectrum protection in sunscreen products. *J Am Acad Dermatol* **2** (2007) P2508
- Miller W.L., Portale A.A. Vitamin D 1 α -Hydroxylase. *Trends Endocrinol Metab* **11** (2000) 315-319
- Mitchnick M.A., Fairhurst D., Pinnell S.R. Microfine zinc oxide (Z-Cote) as a photostable UVA/UVB sunblock agent. *J Am Acad Dermatol* **40** (1999) 85-90
- Miyachi Y. Photoaging from an oxidative standpoint. *J Dermatol Sci* **9** (1995) 79-86
- Moehrle M. Outdoor sports and skin cancer. *Clin Dermatol* **26** (2008) 12-15
- Monin D. L'hygiène de la beauté. Doin Ed, Paris, 1920

Morohoshi K., Yamamoto H., Kamata R., Shiraishi F., Koda T., Morita M. Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assays. *Toxicol in Vitro* **19** (2005) 457-469

Moser K., Kriwet K., Naik A., Kalia Y.N., Guy R.H. Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. *Eur J Pharm Biopharm* **52** (2001) 103-112

Moyal D., Chardon A., Kollias N. Determination of UVA protection factors using persistent pigment darkening (PPD) as the end point. (Part.1) *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **16** (2000) 245-249

Moyal D., Chardon A., Kollias N. UVA protection efficacy of sunscreens can be determined by the persistent pigment darkening (PPD) method. (Part.2). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **16** (2000) 250-255

Mukamal K.J. Alcohol consumption and self-reported sunburn: A cross-sectional, population-based survey. *J Am Acad Dermatol* **55** (2006) 584-589

Nakagawa Y., Suzuki T., Tayama S. Metabolism and toxicity of benzophenone in isolated rat hepatocytes and estrogenic activity of its metabolites in MCF-7 cells. *Toxicology* **156** (2000) 27-36

Netzlaff F., Kostka K.H., Lehr C.M., Schaefer U.F. TEWL measurements as a routine method for evaluating the integrity of epidermis sheets in static Franz type diffusion cells in vitro. Limitations shown by transport data testing. *Eur J Pharm Biopharm* **63** (2006) 44-50

Newman M.D., Scotland M., Ellis J.I. The safety of nanosized particles in titanium dioxide - and zinc oxide - based sunscreens. *J Am Acad Dermatol* **61** (2009) 685-692

Nguyen H.T.T., Nevoigt E. Engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the production of dihydroxyacetone (DHA) from sugars: A proof of concept. *Metabol Eng* **11** (2009) 335-346

Nishiyama T., Amano S., Tsunenaga M., Kadoya K., Takeda A., Adachi E., Burgeson R.E. The importance of laminin 5 in the dermal-epidermal basement membrane. *J Dermatol Sci* **25** (2000) 51-59

Nicory C. Oil before sunbathing. *Lancet* **11** (1933) 1121

Nohynek G.J., Schaefer H. Benefit and risk of Organic Ultraviolet Filters. *Regul Toxicol Pharmacol* **33** (2001) 285-299

Nohynek G.H., Antignac E., Re T., Toutain H. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicol Appl Pharmacol* **243** (2010) 239-259

- Norlén L., Masich S., Goldie K.N., Hoenger A. Structural analysis of vimentin and keratin intermediate filaments by cryo-electron tomography. *Exp Cell Res* **313** (2007) 2217-2227
- Norval M. Effects of solar radiation on the human immune system. *J Photochem Photobiol B* **63** (2001) 28-40
- Nouveau-Richard S., Yang Z., Mac-Mary S., Li L., Bastien P., Tardy I., Bouillon C., Humbert P., de Lacharrière O. Skin ageing: A comparison between Chinese and European populations. A pilot study. *J Dermatol Sci* **40** (2005) 187-193
- Ortonne J.P., Pandya A.G., Lui H., Hexsel D. Treatment of solar lentigines. *J Am Acad Dermatol* **54** (2006) S262-S271
- Paillet-Mattei C., Pavan S., Vargiolu R., Pirot F., Falson F., Zahouani H. Contribution of stratum corneum in determining bio-tribological properties of the human skin. *Wear* **263** (2007) 1038-1043
- Parisi A.V., Turner J., Turnbull D.J., Schouten P., Downs N. Influence of summer daylight saving time on scattered erythematous solar ultraviolet exposures. *J Photochem Photobiol B* **91** (2008) 35-40
- Pashkovski E., Lips A. Mechanisms of natural moisturizing factors for skin hydration. *J Am Acad Dermatol* **60** (2009) AB37
- Passeron T., Ballotti R., Ortonne J.P. Mélanogenèse. *EMC-Dermatol Cosmetol* **2** (2005) 204-216
- Pathak M.A. Sunscreens: Topical and systemic approaches for protection of human skin against harmful effects of solar radiation. *J Am Acad Dermatol* **7** (1982) 285-312
- Pedersen L.K., Jemec G.B.E. Plasticising effect of water and glycerin on human skin in vivo. *J Dermatol Sci* **19** (1999) 48-52
- Perez M., Cabeza M.A., Murillo M.T., Fernandez A., Alcobe J., Drove N., Mirada A., Martin M., Vidal M., Lanzas E. A specific 3% urea hydrating lotion reduces radiation-induced dermatitis compared with hydration alone. *Eur J Cancer* **7** (2009) 251
- Perioli L., Ambrogi V., Rossi C., Latterini L., Nocchetti M., Costantino U. Use of anionic clays for photoprotection and sunscreen photostability: Hydrotalcites and phenylbenzimidazole sulfonic acid. *J Phys Chem Sol* **67** (2006) 1079-1083
- Perioli L., Ambrogi V., Bertni B., Ricci M., Nocchetti M., Latterini L., Rossi C. Anionic clays for sunscreen agent safe use: Photoprotection, photostability and prevention of their skin penetration. *Eur J Pharm Biopharm* **62** (2006) 185-193

- Perugini P., Simeoni S., Scalia S., Genta I., Modena T., Conti B., Pavanetto F. Effect of nanoparticle encapsulation on the photostability of the sunscreen agent, 2-ethylhexyl-*p*-methoxycinnamate. *Int J Pharm* **246** (2002) 37-45
- Petersen A.B., Wulf H.C., Gniadecki R., Gajkowska B. Dihydroxyacetone, the active browning ingredient in sunless tanning lotions, induces DNA damage, cell-cycle block and apoptosis in cultured HaCaT keratinocytes. *Mut Res* **560** (2004) 173-186
- Petit-Fleurquin N., Bergogne-Berezin E., Vieu J.F., Minkowski A. Etude de la Flore cutanée du Nouveau-Né Prématuro en environnement protégé. *Med Maladies Infect* **9** (1979) 556-560
- Phelan S.T. Fads and fashions: the price women pay. *Primary Care up-date for ob/gyns* **9** (2002) 138-143
- Piccolo-Lobo M.S., Piccolo S., Piccolo-Daher M.T.S., Cardoso V.M. Sun tanning-related burns - a 3-year experience. *Burns* **18** (1992) 103-106
- Piessens S. Histoire des parfums. Baillière J.B. Ed, Paris, 1890, 374 p.
- Pons-Guiraud A. Les allergies aux parfums en 2007. *Rev Fr Allergol Immunol* **47** (2007) 232-236
- Prota G. Melanins, Melanogenesis and Skin Photoprotection. *Eur J Cancer* **30** (1994) 553-554
- Puech-Plottova I., Michel J.L., Misery L., Cambazard F. Photodermatoses et photoprotection de l'enfant. *Arch Pediatr* **7** (2000) 668-679
- Rhodes M.C., Bucher J.R., Peckham J.C., Kissling G.E., Hejtmancik M.R., Chhabra R.S. Carcinogenesis studies of benzophenone in rats and mice. *Food Chem Toxicol* **45** (2007) 843-851
- Riley P.A. Melanin. *Int J Biochem Cell Biol* **29** (1997) 1235-1239
- Rocher Y. Restez vraie. Hachette Ed., Paris, 1977, 191 p.
- Roelandts R. The history of phototherapy: Something new under the sun? *J Am Acad Dermatol* **46** (2002) 926-930
- Rosen C.F., Seki Y., Farinelli W., Stern R.S., Fitzpatrick T.B., Pathak M.A., Gange R.W. A Comparison of the Melanocyte Response to Narrow Band UVA and UVB Exposure In Vivo. *J Invest Dermatol* **88** (1987) 774-779
- Roth D.E., Hodge S.J., Callen J.P. Possible ultraviolet A-induced lentigines: A side effect of chronic tanning salon usage. *J Am Acad Dermatol* **5** (1989) 950-954

Roth R.R., James W.D. microbiology of the skin: Resident flora, ecology, infection. *J Am Acad Dermatol* **20** (1989) 367-390

Rożanowska M., Sarna T., Land E.J., Truscott T.G. Free radical scavenging properties of melanin interaction of eu- and pheo-melanin models with reducing and oxidizing radicals. *Free Radic Biol Med* **26** (1999) 518-525

Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L. Prognosis factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* **26** (1992) 976-990

Russell L.M., Wiedersberg S., Delgado-Charro M.B. The determination of stratum corneum thickness. An alternative approach. *Eur J Pharm Biopharm* **69** (2008) 861-870

Rutman A.J., Buxton R.S., Burdett I.D.J. Visualisation by electron microscopy of the unique part of the cytoplasmic domain of a desmoglein, a cadherin-like protein of the desmosome type of cell junction. *FEBS Lett* **353** (1994) 194-196

Saija A., Tomaino A., Trombetta D., Giacchi M., De Pasquale A., Bonina F. Influence of different penetration enhancers on in vitro skin permeation and in vivo photoprotective effect of flavonoids. *Int J Pharm* **175** (1998) 85-94

Sanchez-Carpintero I., Candelas D., Ruiz-Rodriguez R. Dermal Fillers: Types, Indications, and complications. *Actas Dermosifiliogr* **101** (2010) 381-393

Sasik C., Cula O., Kollias N., Ip R. An investigation comparing the hydration properties of facial and body skin. *J Am Acad Dermatol* **58** (2008) AB31

Scalia S., Molinari A., Casolari A., Maldotti A. Complexation of the sunscreen agent, phenylbenzimidazole sulphonic acid with cyclodextrins: effect on stability and photo-induced free radical formation. *Eur J Pharm Sci* **22** (2004) 241-249

Scalia S., Tursilli R., Iannuccelli V. Complexation of the sunscreen agent, 4-methylbenzylidene camphor with cyclodextrins: Effect on photostability and human stratum corneum penetration. *J Pharm Biomed Anal* **44** (2007) 29-34

Scalia S., Coppi G., Iannuccelli V. Microencapsulation of a cyclodextrin complex of the UV filter, butylmethoxydibenzoylmethane: In vivo skin penetration studies. *J Pharm Biomed Anal* **54** (2011) 345-350

Scarpa A., Guerci A. Depigmenting procedures and drugs employed by melanoderm populations. *J Ethnopharmacol* **19** (1987) 17-66

Scharffetter-Kochanek K., Brenneisen P., Wenk J., Herrmann G., Ma W., Kuhr L., Meewes C., Wlaschek M. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Exp Gerontol* **35** (2000) 307-316

Schauber J, Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* **122** (2008) 261-268

Scalia S., Coppi G., Iannuccelli V. Microencapsulation of a cyclodextrin complex of the UV filter, butylmethoxydibenzoylmethane: In vivo skin penetration studies. *J Pharm Biomed Anal* **54** (2011) 345-350

Schmidt A., Jäger S. Plakophilins – hard work in the desmosome, recreation in the nucleus? *Eur J Cell Biol* **84** (2005) 189-204

Schnabel T.G. The dangers of dress: medical hazards in fashion and fads. *Trans Am Clin Climatol Assoc* **97** (1986) 183-190

Schulz J., Hohenberg H., Pflücker F., Gärtner E., Will T., Pfeiffer S., Wepf R., Wendel V., Gers-Barlag H., Wittern K.P. Distribution of sunscreens on skin. *Adv Drug Deliv Rev* **54** (2002) S157-S163

Schlumpf M., Schmid P., Durrer S., Conscience M., Maerkel K., Henseler M., Gruetter M., Herzog I., Reolon S., Ceccatelli R., Faass O., Stutz E., Jarry H., Wuttke W., Lichtensteiger W. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters – an update. *Toxicology* **205** (2004) 113-122

Schwack W., Rudolph T. Photochemistry of dibenzoyl methane UVA filters; Part 1. *J Photochem Photobiol B* **28** (1995) 229-234

Seiberg M., Paine C., Sharlow E., Andrade-Gordon P., Costanzo M., Eisinger M., Shapiro S.S. The Protease-Activated Receptor 2 Regulates Pigmentation via Keratinocyte-Melanocyte Interactions. *Exp Cell Res* **254** (2000) 25-32

Séhédic D., Hardy-Boismartel A., Couteau C., Coiffard L.J.M. Are cosmetic products which include an SPF appropriate for daily use? *Arch Dermatol Res* **301** (2008) 603-608

Seité S., Fourtanier A.M.A. The benefit of daily photoprotection. *J Am Acad Dermatol* **58** (2008) S160-S166

Selleberg A.M. Fashion, Sociology of. International Encyclopedia of the social and behavioral sciences, 2004, 5411-5415

Sène D., Huong-Boutin D.L.T., Thiollet M., Barete S., Cacoub P., Piette J.C. Insuffisance surrénalienne haute symptomatique compliquant l'usage de dermocorticoïdes pour dépigmentation volontaire. *Rev Med Int* **29** (2008) 1030-1033

Serpone N., Dondi D., Albini A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and suncare products. *Inorg Chim Acta* **360** (2007) 794-802

- Sliney D.H., Wengraitis S. Is a differentiated advice by season and region necessary? *Progr Biophys Mol Biol* **92** (2006) 150-160
- Soni M.G., Carrabin I.G., Burdock G.A. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid parabens. *Food Chem Toxicol* **43** (2005) 985-1015
- Spencer J.M., Amonette R. Tanning Beds and Skin Cancer: Artificial Sun + Old Sol = Real Risk. *Clin Dermatol* **16** (1998) 487-501
- Springbett P., Buglass S., Young A.R. Photoprotection and vitamin D status. *J Photochem Photobiol B* **101** (2001) 160-168
- Stryker J.E., Yaroch A.L., Moser R.P., Atienza A., Glanz K. Prevalence of sunless tanning product use and related behaviors among adults in the United States: Results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* **56** (2007) 387-390
- Stüttgen G. Historical Observations. *Clin Dermatol* **14** (1996) 135-142
- Suzuki T., Kitamura S., Khota R., Sugihara K., Fujimoto N., Ohta S. Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. *Toxicol Appl Pharmacol* **203** (2005) 9-17
- Takahashi M., Tezuka T., Towatari T., Katunuma N. Identification of hematoxylin-stainable protein in epidermal keratohyalin granules as phosphorylated cystatin α by protein kinase C. *FEBS* **1** (1991) 178-180
- Talakoub L., Wesley N.O. Differences in Perceptions of Beauty and Cosmetic Procedures Performed in Ethnic Patients. *Sem Cut Med Surg* **28** (2009) 115-129
- Terzyk A.P. The effect of carbon surface chemical composition on the adsorption of acetanilide. *J Coll Interf Sci* **272** (2004) 59-75
- Theogaraj E., Riley S., Hughes L., Maier M., Kirkland D. An investigation of the photo-clastogenic potential of ultrafine titanium dioxide particles. *Mut Res* **634** (2007) 205-219
- Touitou E., Godin B. Skin nonpenetrating sunscreens for cosmetic and pharmaceutical formulations. *Clin Dermatol* **26** (2008) 375-379
- Traveller A. Pour le parfumeur amateur ou professionnel. Comment préparer eaux, extraits... Dunod Ed, Paris, 1937, 190 p.
- Tsunenaga M., Adachi E., Amano S., Burgeson R.E., Nishiyama T. Laminin 5 Can Promote Assembly of the Lamina Densa in the Skin Equivalent Model. *Matrix Biol* **17** (1998) 603-613

- Urbach F. The historical aspects of sunscreens. *J Photochem Photobiol B* **64** (2001) 99-104
- Valladeau J. Les cellules de Langerhans. *M/S* **2** (2006) 144-148
- Valladeau J., Caux C., Lebecque S., Saeland S. Langerin: une nouvelle lectine spécifique des cellules de Langerhans induit la formation de granules de Birbeck. *Pathol Biol* **49** (2001) 454-455
- Van der Molen R.G., Hurks H.M.H., Out-Luiting C., Spies F., van't Noordende J.M., Koerten H.K., Mommaas A.M. Efficacy of micronized titanium dioxide-containing compounds in protection against UVB-induced immunosuppression in humans in vivo. *J Photochem Photobiol B* **44** (1998) 143-150
- Ventre M., Mollica F., Netti P. The effect of composition and microstructure on the viscoelastic properties of dermis. *J Biomech* **42** (2009) 430-435
- Veierod M.B., Adami H.O., Armonstrong B.K., Weiderpass E. Sun and solarium exposure and melanoma risk: effects of age, pigmentary characteristics, and nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **19** (2010) 111-120
- Vidailhet M., Garabédian M. Les besoins en vitamine D des enfants français. *Arch Pediatr* **17** (2010) 808-809
- Villalobos-Hernandez J.R., Müller-Goymann C.C. Sun protection enhancement of titanium dioxide crystals by the use of carnauba wax nanoparticles: The synergistic interaction between organic and inorganic sunscreens at nanoscale. *Int J Pharm* **322** (2006) 161-170
- Vincensi M.R., d'Ischia M., Napolitano A., Procaccini E.M., Riccio G., Monfrecola G., Santoianni P., Prota G. Phaeomelanin versus eumelanin as a chemical indicator of ultraviolet sensitivity in fair-skinned subjects at high risk for melanoma: a pilot study. *Melanoma Res* **8** (1998) 53-58
- Wagner H., Kostka K.H., Lehr C.M., Schaefer U.F. pH profiles in human skin: influence of two in vitro test systems for drug delivery testing. *Eur J Pharm Biopharm* **55** (2003) 57-65
- Walker R.B., Smith E.W. The role of percutaneous penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev* **18** (1996) 295-301
- Wehrlé P. Pharmacie galénique. Formulation et technologie pharmaceutique. Ed Maloine, Paris, 2007, 359 p.
- Werner S., Smola H. Paracrine regulation of keratinocyte proliferation and differentiation. *Trends Cell Biol* **11** (2001) 143-146

- Webster N. Marie-Antoinette intime. La Palatin Ed, Paris, 1957, 328 p.
- Wickett R.R., Visscher M.O. Structure and function of the epidermal barrier. *AJIC* **34** (2006) 98-110
- Williams A.C., Barry B.W. Penetration enhancers. *Adv Drug Delivery Rev* **56** (2004) 603-618
- Williams A.C., Barry B.W. Urea analogues in propylene glycol as penetration enhancers in human skin. *Int J Pharm* **36** (1989) 43-50
- Witkowski J.A., Parish L.C. You've Come a Long Way Baby: A History of Cosmetic Lead Toxicity. *Clin Dermatol* **19** (2001) 367-370
- Wlaschek M., Tantcheva-Poor I., Naderi L., Ma W., Schneider L.A., Razi-Wolf Z., Schüller J., Scharffetter-Kochanek K. Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J Photochem Photobiol B* **63** (2001) 41-51
- Wolf R., Wolf D., Morganti P., Ruocco V. Sunscreens. *Clin Dermatol* **19** (2001) 452-459
- Wolf R., Wolf D., Rudikoff D., Parish L.C. Nutrition and water: drinking eight glasses of water a day ensures proper skin hydration - myth or reality? *Clin Dermatol* **28** (2010) 380-383
- Wolpowitz D., Gilchrest A. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* **54** (2006) 301-317
- Worthington G.V., Camb B.C. Sun-bathing in upper Egypt. *Lancet* **6** (1926) 988
- Yamaguchi Y., Hearing V.J. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *Biofactors* **35** (2009) 193-199
- Yang J., Wiley C.J., Godwin D.A., Felton L.A. Influence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on transdermal penetration and photostability of avobenzone. *Eur J Pharm Biopharm* **69** (2008) 605-612
- Yener G., Incegül T., Yener N. Importance of using solid lipid microspheres as carriers for UV filters on the example octyl methoxy cinnamate. *Int J Pharm* **258** (2003) 203-207
- Yin T., Green K.J. Regulation of desmosome assembly and adhesion. *Semin Cell Dev Biol* **15** (2004) 665-677
- Young A.R. Acute effects of UVR on human eyes and skin. *Prog Biophys Mol Biol* **92** (2006) 80-85
- Zupanic-Slaver Z., Toplak C. Water, air and light. *Gesnerus* **55** (1998) 58-69

DETERMINATION PAR METHODE IN VITRO DE L'EFFICACITE DE PRODUITS SOLAIRES FORMULES AVEC DES FILTRES INORGANIQUES ET/OU ORGANIQUES

Suite aux travaux préalablement initiés au Laboratoire de Pharmacie industrielle et de Cosmétologie, nous nous sommes attachée à améliorer la connaissance de l'efficacité des différents filtres et écrans pouvant être utilisés actuellement dans les produits solaires. Notre travail a tout d'abord consisté en l'étude de l'efficacité des filtres dans le domaine UVA. On observe des niveaux d'efficacité variables selon les molécules utilisées. Le filtre le moins efficace est la benzophénone³. Le filtre UVA le plus efficace est en réalité un filtre à spectre large, à savoir l'anisotriazine. Côté photostabilité, on distinguera 2 catégories de filtres : ceux qui perdent plus de 10% de leur efficacité après deux heures d'irradiation (et c'est le cas pour la majorité des filtres étudiés) et ceux qui sont stables même après deux heures d'irradiation. Pour cette dernière catégorie, il s'agit des benzophénonnes 3 et 5, de la triazine commercialisée sous le nom de Tinosorb M® et du bisimidazylate. Ces filtres dont l'efficacité peut être bonne ou médiocre selon la molécule considérée présentent l'avantage d'être photostables, ce qui en fait des ingrédients de choix pour la formulation des produits solaires. Partant du principe qu'un produit solaire est un mélange de filtres et qu'il comporte, la plupart du temps, à la fois des filtres organiques et des filtres inorganiques, il nous a paru intéressant de tester l'effet de l'association des filtres entre eux sur le niveau de photoprotection obtenu. Des combinaisons filtres organiques - dioxyde de titane ou bien filtres organiques - oxyde de zinc ont été réalisées et ont permis de conclure à une meilleure synergie lorsque l'on associe les filtres organiques à l'oxyde de zinc. Si au regard de ces résultats, il semble plus simple d'associer l'oxyde de zinc que le dioxyde de titane, il faut toutefois bien noter que les associations incluant du dioxyde de titane permettent d'atteindre des niveaux de photoprotection beaucoup plus élevés. La meilleure association est celle avec l'anisotriazine puisque l'on obtient un SPF supérieur à 50.

Mots clés : Photoprotection, Filtres organiques, Filtres inorganiques, Méthode in vitro

IN VITRO DETERMINATION OF EFFICACY OF SUNSCREEN PRODUCTS WITH ORGANIC AND ORGANIC FILTERS

Following the work initiated in the Laboratory of industrial Pharmacy and Cosmetology, we tried to increase our knowledge on the efficacy of different filters organic and inorganic used in suncare products. First of all we studied the efficacy of the filters in the UVA range. Depending on the molecules used we observed a range of results in terms of efficacy. The less efficient is the benzophenone³. The best UVA filter which has a wide spectrum is the anisotriazine. In terms of photostability, we will distinguish 2 categories of sun filters: the ones which are losing more than 10% of their efficacy after 2 hours irradiation (it is the case for the majority of the filters studied) and the ones which are stable even if after 2 hours irradiation. This last category groups the benzophenone 3 and 5, the triazine sold under the name Tinosorb® S and the bismidazylate. The pros of those sun filters, which are efficient or not depending on the molecule, is their photostability. In fact, they will be the first choice to formulate sunscreens with. Knowing that a suncare product is a combination of different filters organic and inorganic, we decided to test their association against the photoprotection obtained. Associations between organic and inorganic filters, such as titanium dioxide or zinc oxide, have been done. The best synergy is obtained when organic sun filters are combined with zinc oxide. Regarding those results, zinc oxide is easier to combine than titanium dioxide with other filters. However, the combinations with titanium dioxide result in higher photoprotection. The best combination is with the anisotriazine, as the SPF obtained is higher than 50.

Key words: Photoprotection, Organic filters, Inorganic filters, in vitro method