

ANNEE 2005

N°40

THESE
Pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Brice GENDRON

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2005

**Ce que doit savoir le pharmacien d'officine dans le
domaine peau-soleil**

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de toxicologie

Membre du jury : Mme Laurence COIFFARD, Professeur de cosmétologie
(Directeur de thèse)
Mr Pierre ARNAUD, Pharmacien d'officine

I. Introduction.....	4
II. Rappels physiologiques de la peau	5
II.1. Structure de la peau.....	5
II.1.1. L'épiderme.....	6
II.1.1.1. La couche basale.....	6
II.1.1.2. La couche épineuse.....	6
II.1.1.3. La couche granuleuse.....	7
II.1.1.4. La couche cornée.....	7
II.1.1.5. Les différentes populations cellulaires épidermiques.....	8
II.1.2. Le derme.....	9
II.1.3. L'hypoderme.....	9
II.2. L'Unité Epidermique de Mélanisation (UEM).....	9
II.3. La mélanogénèse.....	11
II.3.1. Biochimie de la mélanogénèse.....	11
II.3.2. Mélanogénèse et pigmentation.....	14
II.3.2.1. La pigmentation constitutive.....	14
II.3.2.2. La pigmentation induite.....	14
II.3.2.2.1. La pigmentation immédiate.....	15
II.3.2.2.2. La pigmentation retardée.....	15
II.4. Phototype et capital soleil.....	18
III. Effets du soleil sur la peau.....	20
III.1. Effets immédiats du soleil sur la peau.....	22
III.1.1. Effets bénéfiques.....	22
III.1.1.1. Action calorique.....	22
III.1.1.2. La pigmentation immédiate ou phénomène de Meirowski.....	22
III.1.1.3. Action antirachitique.....	23
III.1.1.4. Effet psychologique : action anti-dépressive.....	26
III.1.2. Effets nocifs.....	27
III.1.2.1. Le coup de soleil.....	27
III.1.2.2. L'insolation et le coup de chaleur.....	28
III.2. Effets à moyen terme.....	28
III.2.1. Le bronzage ou pigmentation retardée.....	28
III.2.2. La photo-immunosuppression.....	29
III.2.3. Influence sur certaines dermatoses : exemple de l'acné.....	31
III.3. Effets à long terme.....	32
III.3.1. Héliodermie ou vieillissement cutané photo induit.....	32
III.3.2. La photocarcinogénèse.....	37
III.3.2.1. Les carcinomes épithéliaux.....	38
III.3.2.1.1. Le carcinome basocellulaire.....	38
III.3.2.1.2. Le carcinome spinocellulaire ou épidermoïde.....	39
III.3.2.1.3. Rôle des radiations UV dans l'apparition des cancers.....	40
III.3.2.2. Le mélanome.....	42
III.4. Photosensibilisation.....	45
III.4.1. Les réactions phototoxiques.....	46
III.4.2. Les réactions photoallergiques.....	46
III.4.3. Les agents photosensibilisants.....	48

IV. Autres effets du soleil.....	49
V. La photoprotection.....	50
V.1. La photoprotection naturelle	50
V.1.1. La pilosité.....	50
V.1.2. La barrière épidermique	51
V.1.3. La protection anti-radicalaire	53
V.1.4. Les systèmes de réparation de l'ADN	54
V.2. La photoprotection vestimentaire	55
V.3. La photoprotection cosmétique.....	56
V.3.1. Les écrans minéraux	57
V.3.2. Les filtres chimiques	59
V.3.2.1. Les principaux filtres UVB à spectre étroit	61
V.3.2.1.1. Les molécules filtrantes naturelles.....	61
V.3.2.1.2. L'acide para-amino-benzoïque (PABA) et ses dérivés.....	61
V.3.2.1.3. Les cinnamates	62
V.3.2.1.4. Les salicylates	63
V.3.2.1.5. Les dérivés du benzylidène-camphre.....	64
V.3.2.1.6. L'acide 2-phénylbenzimidazole-5-sulfonique et ses sels.....	64
V.3.2.2. Les filtres UVB à spectre large	65
V.3.2.3. Les filtres spécifiques de l'UVA.....	67
V.3.2.4. Les filtres récents	69
V.3.2.5. Liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques (arrêté du 6 février 2001 et du 22 janvier 2003)	71
V.3.2.6. Effets indésirables des filtres solaires	72
V.3.2.6.1. Activité oestrogénique des filtres solaires	72
V.3.2.6.2. Allergie et photoallergie aux filtres solaires	73
V.3.2.6.3. Absorption percutanée et photochimie des filtres.....	74
V.3.3. La galénique des produits antisolaires	75
V.3.3.1. Les eaux solaires	76
V.3.3.2. Les huiles solaires	76
V.3.3.3. Les gels	77
V.3.3.3.1. Les gelées solaires.....	77
V.3.3.3.2. Les gels hydrophobes.....	77
V.3.3.4. Les émulsions.....	77
V.3.3.5. Les sticks.....	78
V.3.4. Méthodes d'évaluation des produits antisolaires	79
V.3.4.1. Mesure du coefficient de protection solaire ou « Sunburn Protection Factor » (SPF)	79
V.3.4.2. Mesure de l'indice de protection UVA (IP UVA)	80
V.3.4.3. Méthodes d'évaluation des produits antisolaires contre les effets chroniques des UV	81
V.3.4.4. Mesure de la résistance à l'eau	82
V.4. La photoprotection interne	83
V.4.1. La photoprotection antiradicalaire	83
V.4.2. la photoprotection médicamenteuse.....	84
V.4.2.1. Les antipaludéens de synthèse (APS)	84
V.4.2.2. Les caroténoïdes.....	85

V.4.2.3.	L'acide para-aminobenzoïque (Pabasun®).....	86
V.4.2.4.	La vitamine PP.....	87
V.4.2.5.	Le thalidomide.....	87
V.4.2.6.	Les immunosuppresseurs.....	88
VI.	Conseil à l'officine	89
VI.1.	Les éléments essentiels de la photo-protection.....	89
VI.2.	Choix du produit antisolaires.....	90
VI.2.1.	Classification des produits antisolaires.....	90
VI.2.2.	Produits destinés à l'adulte sain.....	91
VI.2.3.	Produits destinés à l'enfant sain.....	92
VI.2.4.	Produits destinés aux sujets porteurs d'une photodermatose.....	93
VII.	Enquête réalisée à NOIRMOUTIER EN L'ILE en juillet et en août 2003	94
VIII.	Conclusion.....	98
	LISTE DES FIGURES	104
	LISTE DES TABLEAUX.....	106
	BIBLIOGRAPHIE.....	107
	ANNEXE.....	114

I.Introduction

Le soleil est l'astre le plus vénéré quelles que soient les civilisations. Il est considéré comme source de vie et de bienfaits. Il agit sur l'homme en le réchauffant et en lui donnant une meilleure santé morale. Il offre aussi le bronzage, cette coloration de la peau tant recherchée. Le bronzage est devenu dans notre société moderne un signe de richesse et le reflet d'une bonne santé. Les gens cherchent de plus en plus à bronzer rapidement alors que, paradoxalement beaucoup prétendent avoir une peau sensible. On connaît de mieux en mieux les effets du soleil sur la peau et les pouvoirs publics ont mis l'accent ces dernières années sur les méfaits du soleil. Suite à ces campagnes d'information, le marché des produits solaires a évolué, faisant place à des produits de plus en plus performants et de plus en plus agréables à appliquer, ceci afin de satisfaire une clientèle cherchant à bronzer sans avoir les effets indésirables de l'exposition.

II. Rappels physiologiques de la peau

II.1. Structure de la peau

Au point de vue anatomique, la peau est un organe particulier car il est externe et parce qu'il est le plus important de l'organisme, en taille et en poids. Le principal rôle de la peau est d'être une barrière de protection contre les agressions externes (ultraviolets, composés chimiques, microorganismes). Elle est constituée de trois couches superposées qui sont de l'extérieur vers l'intérieur, l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 1) (1).

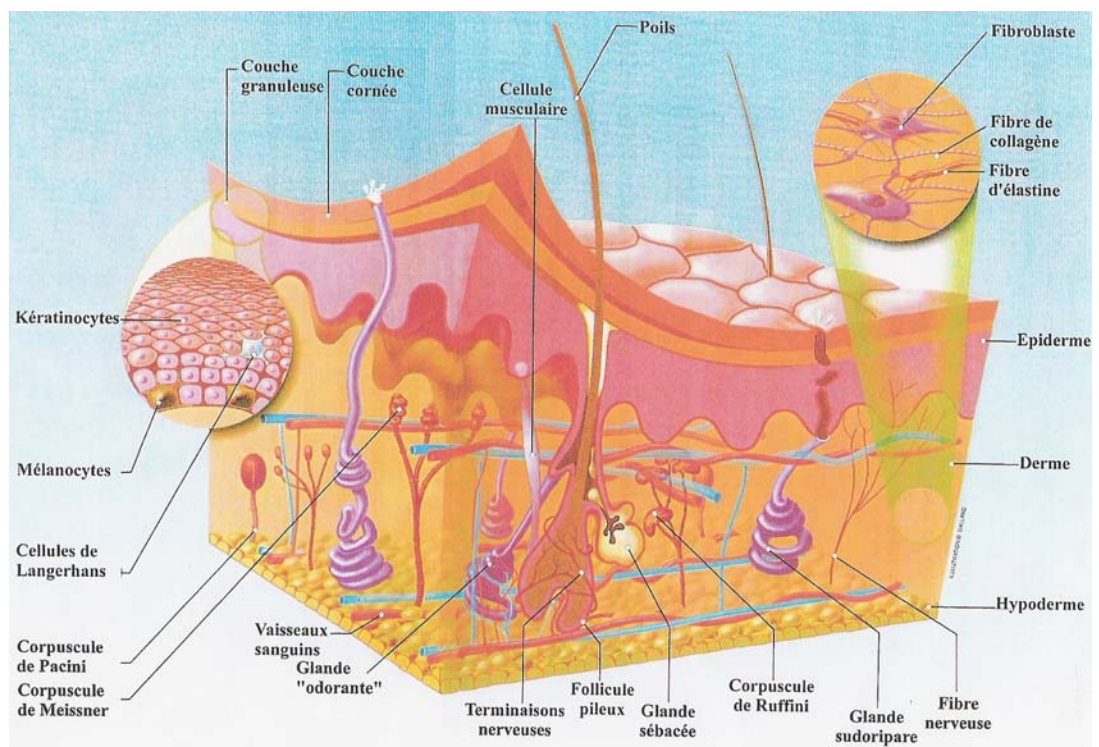


Figure 1 : Structure de la peau (2)

II.1.1. L'épiderme

L'épiderme est constitué de 4 couches de cellules superposées. On trouve de l'extérieur vers l'intérieur : la couche cornée (Stratum corneum), la couche granuleuse (Stratum granulosum), la couche épineuse (Stratum spinosum) et la couche basale (Stratum germinativum) (1).

II.1.1.1. La couche basale

La couche basale est aussi appelée couche germinative. Elle est constituée de kératinocytes (cellules cuboïdes disposées sur une seule rangée) qui se multiplient continuellement.

Ces kératinocytes reposent sur une membrane au travers de laquelle se font les échanges avec le derme, assurant ainsi la nutrition de l'épiderme (c'est la jonction dermo-épidermique). Ces échanges sont indispensables car l'épiderme ne présente aucune vascularisation (1).

II.1.1.2. La couche épineuse

La couche épineuse se compose des cellules issues des kératinocytes de la couche basale. Ces cellules vont s'aplatir de plus en plus à mesure qu'elles migrent vers la surface.

A ce stade apparaissent les filaments intracellulaires et des jonctions intercellulaires (desmosomes).

C'est au niveau du Stratum spinosum que débute la production de kératine par les kératinocytes (1).

II.1.1.3. La couche granuleuse

La couche granuleuse est assez mince et comprend une à quatre rangées de cellules aplaties, losangiques, dont le noyau, peu visible, est entouré de grains noirs (grains de kératohyaline) donnant à cette couche une teinte très foncée.

Les cellules cutanées, produites par les couches profondes de l'épiderme, remontent vers la couche granuleuse. Là, elles produisent de la kératine. Puis, ces cellules meurent et remontent vers la surface pour former la couche cornée (1).

II.1.1.4. La couche cornée

La couche cornée représente l'aboutissement de la maturation épidermique ou phénomène de kératinisation.

Les cellules cornées ne sont plus que des enveloppes cytoplasmiques disposées en lamelles, empilées et remplies de kératine. Ces cellules resteront adhérentes jusqu'à la partie la plus superficielle où elles finiront par se détacher naturellement ou par frottement (Stratum disjunctum) (1).

II.1.1.5. Les différentes populations cellulaires épidermiques

On trouve dans l'épiderme 90 % de kératinocytes, 5 % de mélanocytes, 2 à 8 % de cellules de Langerhans et 1 % de cellules de Merkel.

Les kératinocytes assurent la structuration de l'épiderme. Ils se divisent au niveau de la couche basale. Les couches épineuse, granuleuse et cornée sont formées de kératinocytes à un stade de différenciation de plus en plus avancé. La couche cornée est formée de cornéocytes ou cellules cornées qui sont des kératinocytes en phase terminale de différenciation.

Les mélanocytes sont des cellules dendritiques pigmentogènes, situées au niveau de la couche basale. Ils assurent la pigmentation de la peau. Ils se divisent peu sauf sous l'effet de stimulations telles que la stimulation ultraviolette.

Les cellules de Langerhans sont issues de précurseurs hématopoïétiques CD34+ de la moelle osseuse. Elles se situent dans la couche épineuse. Ce sont des cellules dendritiques dont la fonction principale est de présenter les antigènes aux lymphocytes T et B. A ce titre, elles sont impliquées dans les défenses immunitaires spécifiques.

Les cellules de Merkel, enfin, sont les cellules neuroendocrines de l'épiderme. Elles sont situées dans la couche basale. Elles semblent avoir un rôle de mécanorécepteurs. Leur origine reste ambiguë (1).

II.1.2. Le derme

Le derme est un tissu conjonctif dense qui constitue le support solide de la peau. Il est constitué de cellules, principalement les fibroblastes, et d'une matrice extracellulaire.

La matrice extracellulaire est constituée majoritairement de fibres de collagène et d'élastine, de protéoglycanes et de glycoprotéines de structure. Le derme est vascularisé et innervé. C'est le tissu nourricier de l'épiderme (1).

II.1.3. L'hypoderme

L'hypoderme sépare le derme des muscles sous-jacents. Il est constitué majoritairement d'adipocytes, cellules spécialisées dans le stockage des lipides. Il représente une réserve nutritionnelle et participe à la thermorégulation (1).

II.2. L'Unité Epidermique de Mélanisation (UEM)

L'unité épidermique de mélanisation (U.E.M) constitue l'unité structurale et fonctionnelle de la mélanogénèse, impliquant la collaboration de deux types de cellules : 1 mélanocyte associé à 36 kératinocytes environ (figure 2).

Le mélanocyte élabore les mélanines dans des organites cytoplasmiques particuliers appelés mélanosomes et les kératinocytes les transportent.

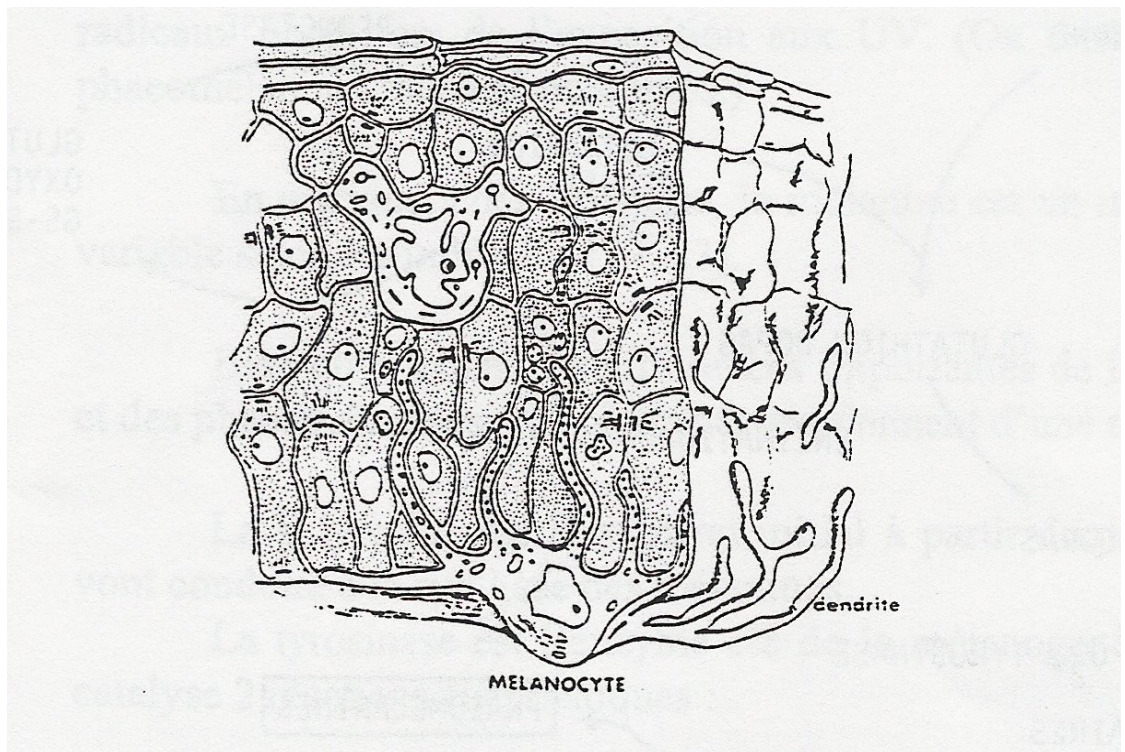


Figure 2 : L'Unité Epidermique de Mélanisation (3)

Ce concept fut introduit par FITZPATRICK dès 1963 (4). Aujourd'hui, la notion d'U.E.M s'élargit aux cellules de Langerhans (localisées dans les couches supérieures de Malpighi) qui contiendraient des mélanosomes dans leur cytoplasme (5). D'après ORTONNE, la réalité serait encore plus complexe, car le concept d'U.E.M ne tient pas compte des mouvements intraépidermiques des kératinocytes (6).

De toute façon, mélanocytes et kératinocytes sont "programmés" pour coopérer : l'hyperkératinisation UV-induite permet un transport d'une plus grande quantité de pigments élaborés par les mélanocytes eux-mêmes activés par les UV (7).

II.3. La mélanogénèse

La peau se défend des agressions du soleil essentiellement par la synthèse d'un filtre solaire, efficace et naturel : la mélanine. La pigmentation mélanique constitue le mécanisme de protection le plus important, et les preuves de son rôle photoprotecteur sont multiples (8).

En effet, on observe une fréquence plus élevée de kératoses et de cancers cutanés chez l'albinos. Par ailleurs, on constate une hypersensibilité au soleil de la peau vitiligineuse. Enfin, la dose érythémateuse minimale (DEM) est plus élevée chez le sujet de race noire que chez le sujet de race blanche. Ainsi, l'équivalent de 60 fois la DEM chez un sujet de race blanche n'entraîne chez un sujet de race noire aucune réaction.

II.3.1. Biochimie de la mélanogénèse

Lors de la mélanogénèse, deux types de mélanine sont en fait élaborés :

- les eumélanines, pigments insolubles, marrons ou bruns qui contiennent de l'azote mais pas de soufre ; elles ont un rôle protecteur lié à une double action (elles agissent par un effet filtre et par la fixation des radicaux libres) ;
- les phaeomélanines, pigments brun-rouge, riches en soufre et présents en grande quantité chez le sujet roux ; elles seraient agressives car elles libèrent des radicaux libres lors de l'exposition aux UV.

En pratique, chez l'homme, la mélanine est un mélange des deux, en proportions variables selon les individus (9, 10).

Bien qu'il existe des différences importantes dans la structure chimique des eumélanines et des phaeomélanines, ces pigments proviennent d'une même voie métabolique (figure 3).

La L-tyrosine est le substrat initial à partir duquel vont se dérouler les réactions qui vont conduire à la synthèse des mélanines. La tyrosinase est l'enzyme-clé de la mélanogénèse. Cette enzyme multifonctionnelle catalyse deux réactions enzymatiques :

- l'hydroxylation de la tyrosine en 3,4-dihydroxyphénylalanine ou dopa ;
- l'oxydation de la dopa en dopaquinone.

La conversion de la dopaquinone en eumélanine implique une série de réactions spontanées non enzymatiques qui, par oxydations et cyclisations successives, aboutissent au polymère terminal.

La synthèse des phaeomélanines se produit par une déviation de la voie métabolique précédente.

La teneur de la cellule pigmentaire en composés soufrés et particulièrement en groupe sulfhydrile paraît être l'élément primordial d'orientation soit vers l'eumélanogénèse (teneur basse en -SH) soit vers la phaeomélanogénèse (teneur élevée en -SH). Parmi ces composés soufrés, le glutathion et surtout la cystéine sont importants.

Divers facteurs (génétiques, hormonaux, actiniques, nerveux) interviennent dans la régulation de la mélanogénèse. L'hormone mélano-stimulante (MSH), d'origine hypophysaire, stimule la migration de la mélanine dans les prolongements des mélanocytes et son transfert aux kératinocytes. L'ACTH (hormone adrénocorticotrope hypophysaire) inhibe la mélanogénèse du fait de l'augmentation de la sécrétion des

glucocorticoïdes qui entraîneraient un blocage de la sécrétion de MSH. Les oestrogènes favorisent la pigmentation. Des substances telles que l'hydroquinone en revanche inhibent la synthèse de la mélanine et provoquent une dépigmentation (11).

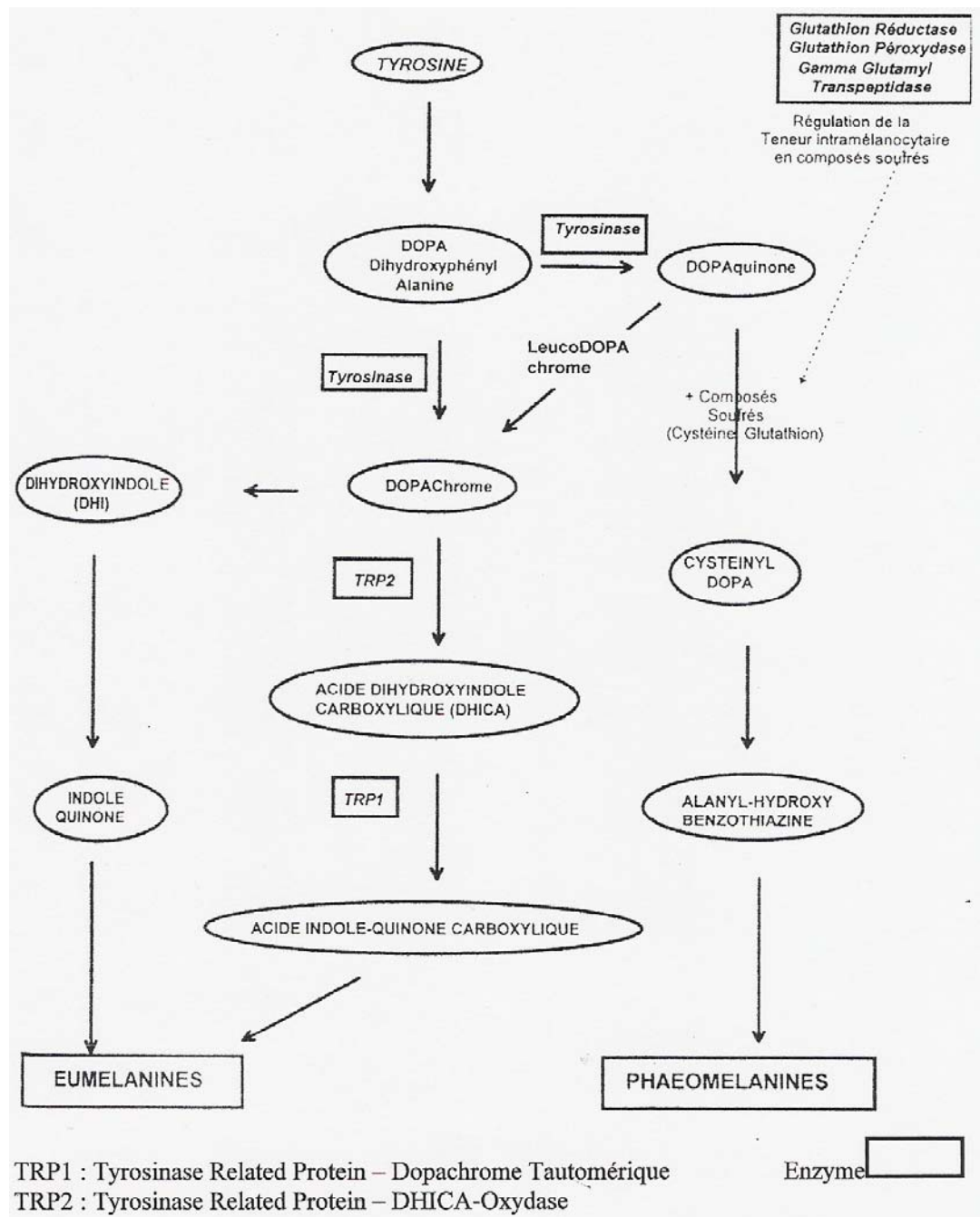


Figure 3 : Biosynthèse des mélanines (Josse, 2003).

II.3.2. Mélanogénèse et pigmentation

Les troubles de la pigmentation peuvent se manifester sous la forme de diverses lésions élémentaires, telles que le vitiligo, la tache mongolique (présence de mélanocytes dans le derme), les taches de rousseur ou éphélides (mélanocytes plus actifs), le naevus (augmentation du nombre de mélanocytes).

La pigmentation cutanée humaine recouvre plusieurs aspects : la pigmentation constitutive et la pigmentation facultative ou induite (8).

II.3.2.1. La pigmentation constitutive

Elle correspond à la couleur de base de la peau en l'absence d'effets du soleil. C'est elle qu'on observe sur les zones de peau habituellement non exposées (12).

II.3.2.2. La pigmentation induite

Elle correspond au bronzage. Cette pigmentation est plus intense que la pigmentation constitutive et résulte de l'exposition de la peau aux UV.

Elle correspond à la fois à la pigmentation immédiate et à la pigmentation retardée qui sont toutes les deux provoquées par une exposition directe au soleil (12).

II.3.2.2.1. La pigmentation immédiate

Appelée aussi phénomène de Meirowski, cette pigmentation correspond à une modification de couleur transitoire, brune ou grisâtre, de la peau exposée et qui peut être induite par les UVA. C'est un phénomène rapide qui peut se produire en quelques minutes. La réponse est oxygène-dépendante car dans des réactions d'ischémie, elle ne peut déclencher de pigmentation, et elle reflète la photo-oxydation de mélanosomes préexistants, sans impliquer la synthèse de nouveaux mélanosomes ou une activation de la tyrosinase.

Elle ne protège pas la peau d'irradiations ultérieures par les UV (12).

II.3.2.2.2. La pigmentation retardée

C'est une réaction retardée qui correspond au bronzage. Ce phénomène débute environ 48 à 72 heures après exposition aux UVB ainsi qu'à un moindre degré aux UVA. Il disparaît pour des radiations dont la longueur d'onde est supérieure à 500 nm.

Ce processus implique l'activation de la tyrosine avec schématiquement :

- synthèse des mélanosomes ;
- mélanisation du mélanosome ;
- transfert des mélanosomes ;
- élimination de la mélanine (figures 4 et 5).

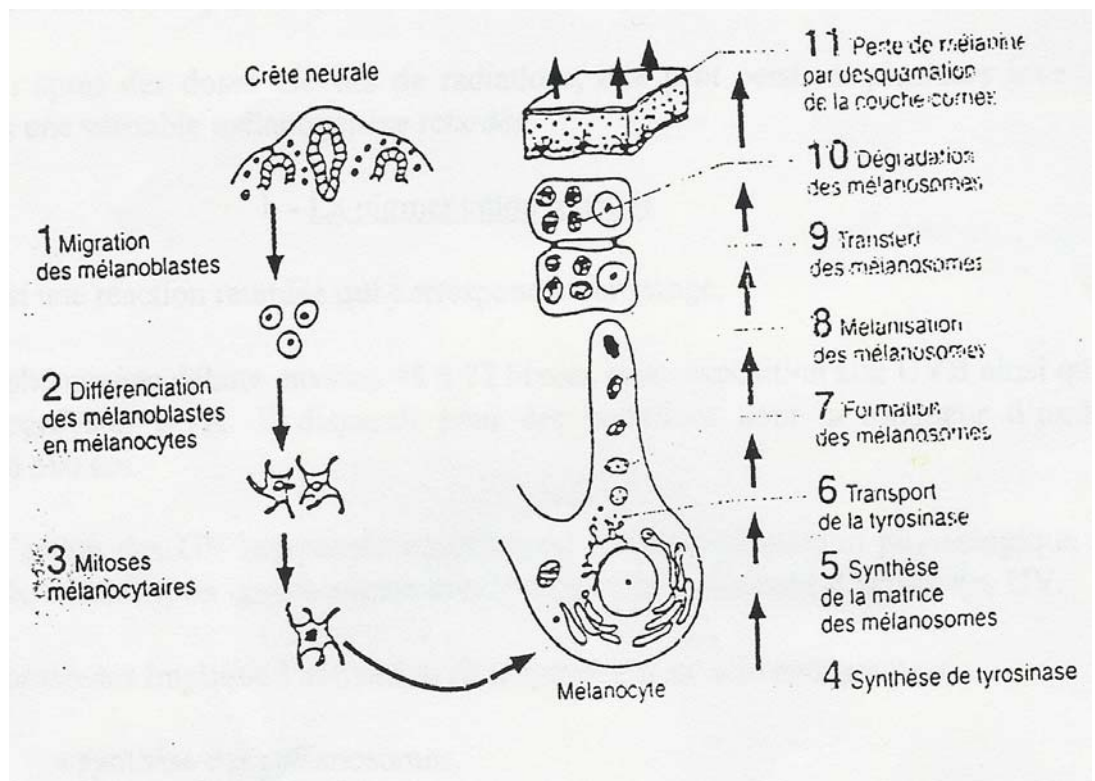


Figure 4: Le cycle pigmentaire (13)

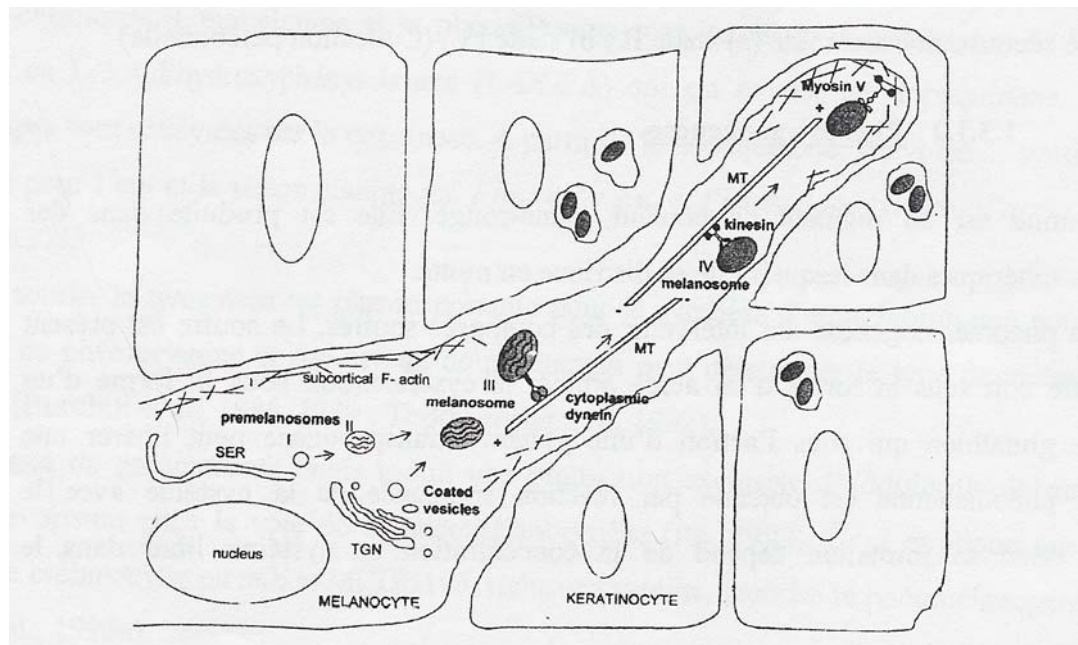


Figure 5 : Transfert de mélanosomes au sein de l'unité épidermique de mélanisation (14)

Cette néosynthèse de mélanine s'accompagne de nombreuses modifications morphologiques :

- augmentation du nombre et de la taille des mélanocytes. On observe une hypertrophie des mélanocytes, une multiplication et un allongement des dendrites, ce qui augmente les surfaces de contact avec les kératinocytes. L'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique granuleux sont davantage développés ;
- les kératinocytes se multiplient et nécessitent davantage de mélanine ;
- le nombre de mélanosomes et leur taille augmente. Il semble que leur production soit déclenchée par les cellules épidermiques qui répondent à l'agression des UV par un processus de division créant ainsi une nouvelle demande de mélanosomes et de mélanocytes actifs afin de maintenir le rapport 1/36 entre mélanocytes et kératinocytes.

Les radiations UV activent directement la tyrosinase et la dopa-réaction devient plus intense. Les mélanosomes contenant le pigment synthétisé migrent au cours de leur maturation dans de longs dendrites qui s'insinuent entre les kératinocytes. La mélanine est expulsée du dendrite par exocytose et les kératinocytes l'absorbent à partir du liquide interstitiel.

La mélanine s'accumule alors en couches dans l'épiderme et permet d'acquérir le hâle cuivré tant recherché par les vacanciers (15).

II.4. Phototype et capital soleil

La notion de phototype ou « skin type » a été introduite par Fitzpatrick (16) et Pathak (17), qui ont imaginé la classification des individus en phototypes pour déterminer la dose initiale d'UV nécessaire en PUVAthérapie. Il s'agissait alors de quatre phototypes, maintenant on parle de six phototypes.

Dès la naissance, chaque individu dispose d'une capacité personnelle d'adaptation au soleil : c'est notre « patrimoine soleil » ou « capital soleil ». Cette inégalité des moyens de défense vis-à-vis de l'exposition solaire peut être appréhendée par la notion de phototype, qualifiant la photosensibilité individuelle. Le phototype permet de classer les sujets en fonction de leur aptitude au bronzage, de l'apparition de coups de soleil (avant et après le bronzage), de la couleur de leur peau et de leurs cheveux (tableau I).

Phototype	Photosensibilité constitutionnelle				Dose érythémateuse minimale (DEM)		Photoprotection acquise	
	Cheveux	Carnation	Ephélides	Coup de soleil 1ère exposition	UVB mJ/cm ²	UVA J/cm ²	bronzage	Coup de soleil après 3 semaines d'exposition
0	Blancs	Albinos	0	Constant +++	<15	<20	0	Constant +++
I	Roux	Laitreuse	+++	Constant ++	15-30	20-35	0	Constant ++
II	Blonds	Claire	++	Constant +	25-35	30-45	Hâlé	Fréquent
III	Blonds à châains	Claire à mate	+ à ++	Fréquent	30-50	40-55	Clair à moyen	Fréquent à rare
IV	Bruns	Mate	0	Rare	45-60	50-80	Foncé	Exceptionnel
V (méditerranéen)	Bruns	Brune	0	Exceptionnel	60-100	70-100	Très foncé	Absent
VI (peau noire)	noirs	noire	0	absent	>100	>100	Noir	Absent

Tableau I : Les différents phototypes (12)

Plus le phototype est bas, moins l'adaptation au rayonnement solaire est importante et plus rapidement surviendra un coup de soleil (tableau II).

Phototype	I Ne bronze jamais, brûle toujours	II Bronze légèrement, brûle très souvent	III Bronze progressivement, brûle souvent	IV Bronze facilement, brûle rarement	V Bronze très facilement, brûle très rarement
Temps d'exposition entraînant un coup de soleil	10 minutes	15 à 20 minutes	30 minutes	40 à 45 minutes	60 minutes

Tableau II : Temps d'exposition entraînant un coup de soleil en fonction du phototype, quand le soleil est au zénith, en été sur la côte d'Azur (index UV de 9) (12)

La photoprotection acquise augmente au fur et à mesure de la répétition des expositions solaires (tableau III), grâce à l'épaississement épidermique UVB-induit (multiplication par un facteur 3, indépendamment du phototype) et à la mélanogénèse induite par les UVB et les UVA (bronzage permettant une augmentation par un facteur 0 à 3 selon le phototype).

Phototypes	I	II	III	IV	V
Naturelle avant exposition	1	2	3	4	5
Acquise après 1 semaine	2	4	6	8	12
Acquise après 2 semaines	3	6	9	12	16
Acquise après 3 semaines	3	8	12	20	24
Acquise après 4 semaines	3	8	15	24	30
Coefficient de protection	x3	x4	x5	x6	x6

Tableau III : Evolution de la photoprotection acquise par des expositions solaires répétées (sans coup de soleil) en fonction du phototype (12)

Cependant, au cours d'une vie, les expositions vont consommer progressivement le « capital soleil » et, lorsque les capacités d'adaptation seront épuisées, les premiers dommages cutanés vont apparaître. La photoprotection naturelle est toujours limitée, comme en témoigne l'incidence du vieillissement et des cancers cutanés chez les travailleurs « au grand air » (agriculteurs, marins, moniteurs de ski).

Le capital soleil peut être comparé à un « permis à points » qu'il faut savoir économiser, en étant d'autant plus vigilant que le phototype est plus clair (12).

III. Effets du soleil sur la peau

Le rayonnement solaire est constitué d'une suite de radiations électromagnétiques caractérisées par leur longueur d'onde. Plus celle-ci est courte, plus les photons sont énergétiques et induisent des effets biologiques.

En allant des plus courtes aux plus longues, les radiations solaires comportent les éléments suivants :

- les radiations ionisantes : rayons cosmiques, rayons gamma, rayons X, filtrés par la couche d'ozone ;
- le rayonnement ultra-violet (UV), non visible par l'œil : UVC de 200 à 280 nm (arrêtés par la couche d'ozone), UVB de 280 à 320 nm (arrêtés par le verre) et UVA de 320 à 400 nm, traversant le verre ;
- la lumière visible (de 400 à 800 nm) ;

- les infrarouges (IR) (de 800 à 5000 nm), produisant de la chaleur ;
- les ondes hertziennes, non absorbées par les molécules du corps humain et sans effet biologique précisément connu (tableau IV).

La couche cornée de l'épiderme filtre incomplètement les radiations solaires mais, fort heureusement, celles de courtes longueurs d'ondes, les plus agressives, sont les mieux filtrées. On estime que 10% des UVB et 20% des UVA atteignent le derme, contre 77% des rayons visibles et 60% des IR (18).

Type de rayonnement	Longueur d'onde
Rayonnement Cosmique	0.05 nm
Rayonnement Gamma	0.05-1.4 nm
Rayons X	1-10 nm
Vacuum ultraviolet	1-200 nm
Ultraviolet C (UVC)	200-290 nm
Ultraviolet B (UVB)	290-320 nm
Ultraviolet A (UVA)	320-400 nm
Ultraviolet AII (UVAII)	320-340 nm
Ultraviolet AI (UVAI)	340-400 nm
Lumière visible	400-740 nm
Infrarouge	740nm-10 ⁻³ m
Micro-ondes et ondes radio	10 ⁻³ -550 m

Tableau IV : Classification des Radiations Solaires (18)

III.1. Effets immédiats du soleil sur la peau

III.1.1. Effets bénéfiques

III.1.1.1. Action calorique

Elle est due aux IR qui représentent 50 % de l'énergie solaire. Ils pénètrent dans le derme et provoquent une vasodilatation cutanée qui se traduit par un érythème immédiat et une élévation de température. Par mécanisme réflexe, la sécrétion de sueur assure la thermorégulation.

Cet effet a l'avantage de constituer un signal d'appel en cas d'exposition trop longue et donc dangereuse, d'où la nécessité d'une vigilance accrue lorsque l'effet calorique est inhibé par les bains prolongés, et quand le temps est nuageux (les IR sont arrêtés mais pas les UV) (19).

III.1.1.2. La pigmentation immédiate ou phénomène de Meirowski

Quelques minutes après une exposition solaire, notre peau se pigmente. Cela ne dure que quelques heures. Nous avons tous dans nos cellules pigmentaires, des précurseurs de la mélanine, qui subissent alors une photo-oxydation rapide sous l'influence des UVA. Parallèlement, les mélanosomes se dispersent dans les

kératinocytes environnants. Ce phénomène n'est que le témoin fugace de notre contact avec les UV du soleil. Il ne correspond qu'aux prémices d'une pigmentation plus stable et retardée qu'est le bronzage. Mais surtout il ne protège pas du coup de soleil.

Son rôle est inconnu mais il se classe dans les effets bénéfiques car il semble protéger de quelques dommages dus aux UV autres que l'érythème (20).

III.1.1.3. Action antirachitique

La vitamine D3 joue un rôle-clé dans l'équilibre du métabolisme phosphocalcique par une action conjuguée sur l'intestin, le rein et le tissu osseux. Elle augmente l'absorption intestinale du calcium, améliore la mobilisation du calcium et du phosphore au niveau des os et supprime la sécrétion des hormones parathyroïdes. Un déficit en vitamine D est responsable de rachitisme chez l'enfant, d'ostéomalacie chez l'adulte et accélère les problèmes d'ostéoporose.

Son mode d'action est celui d'une hormone et non d'une vitamine. Si la peau est le lieu de synthèse de la vitamine D3 (figure 6), on sait depuis peu qu'elle en est également une cible. En effet, les fibroblastes dermiques et les kératinocytes possèdent des récepteurs pour la vitamine D3. Des expérimentations menées *in vitro* et *in vivo* montrent que la vitamine D3 inhibe la prolifération des kératinocytes et participe à leur différenciation et à la «cornéification». La vitamine D3 pourrait également jouer un rôle dans la mélanogénèse (inhibition de croissance et altérations morphologiques des mélanocytes en culture) (21).

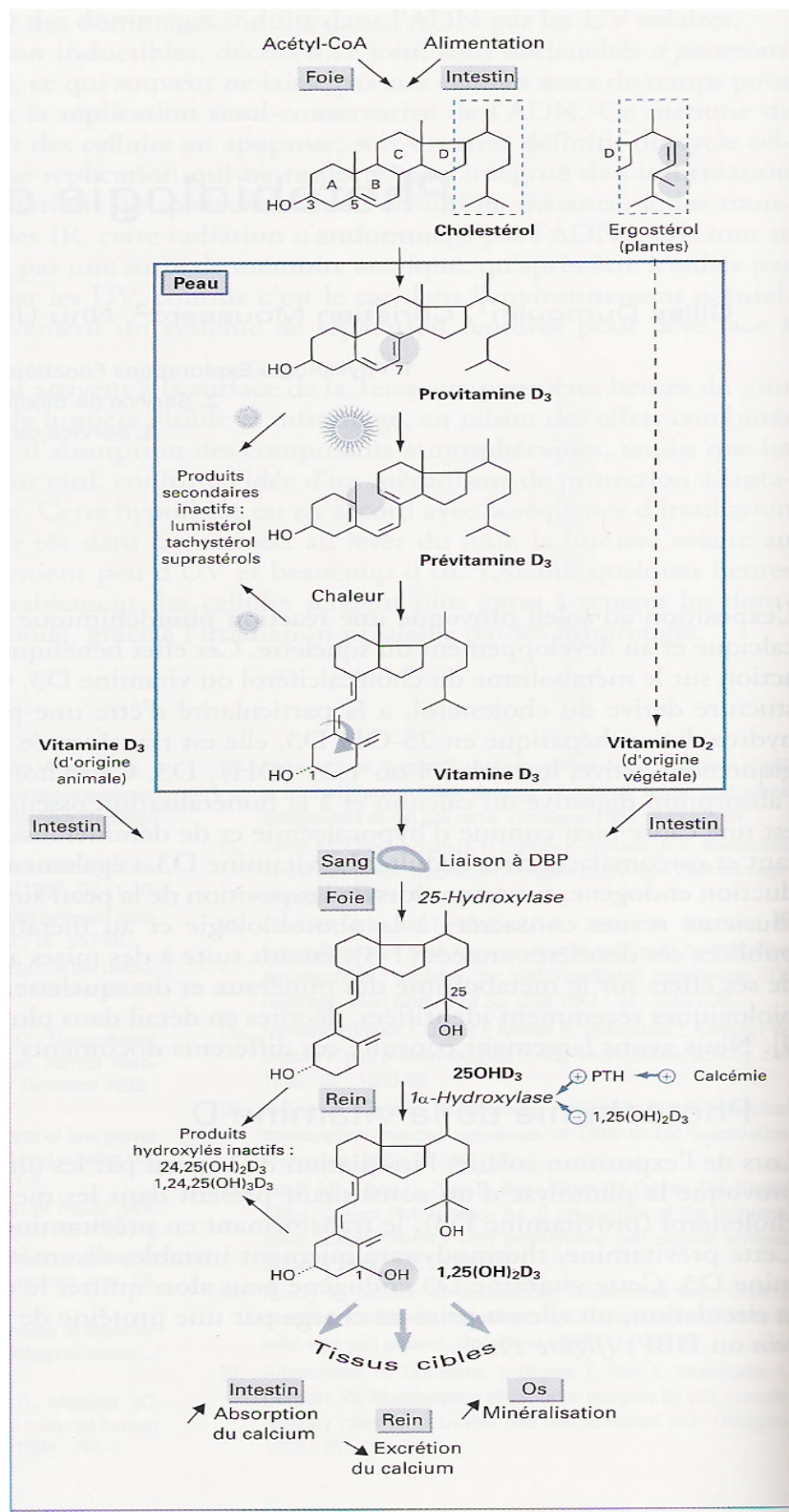


Figure 6 : Synthèse de la vitamine D (Abréviation : 25OD₃ ou 25-hydroxycholécalférol ; 1,25(OH)₂D₃ ou 1,25-dihydroxycholécalférol ou calcitriol) (23).

On reconnaît également un rôle important des différents métabolites de la vitamine D3 dans les processus de multiplication et de différenciation cellulaire. Il s'agit d'un agent ayant des propriétés antiprolifératives et favorisant cette différenciation cellulaire. On obtient d'ailleurs des résultats encourageants dans le traitement du psoriasis avec le calcitriol (SILKIS®).

La synthèse de la vitamine D est réalisée dans la partie profonde de l'épiderme sous l'influence des rayons UVB à partir du 7-déhydrocholestérol (substrat de la réaction) d'origine alimentaire.

Cette prévitamine subit ensuite une thermo-isomérisation et va donner la vitamine D3.

Puis cette vitamine D3 se lie à une protéine de liaison spécifique et passe dans le sang qui va la transporter au niveau du foie où elle va être hydroxylée pour donner la 2,5-hydroxyvitamine D3 qui sera ensuite hydroxylée au niveau du rein et donnera alors le métabolite actif, la 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou calcitriol, hormone biologiquement active du métabolisme phosphocalcique (22).

Alors que la vitamine D per os peut être responsable d'intoxication, des expositions solaires prolongées ne causent jamais d'hypervitaminose. En effet, lorsque l'épiderme reçoit de trop grandes quantités d'UV, la prévitamine-D3 est photo-isomérisée en métabolites inactifs, lumistérol et tachystérol.

III.1.1.4. Effet psychologique : action anti-dépressive

Il est reconnu aujourd'hui que la chaleur du soleil et sa luminosité jouent un rôle très important sur notre équilibre psychique en nous apportant une sensation de confort, de détente et de bien-être. Mais le soleil nous apporte certainement plus en influençant fortement notre comportement.

Ainsi, on note une recrudescence de dépressions saisonnières chez les personnes âgées trop enfermées chez elles ou dans des institutions, dans certains pays où la privation de lumière est importante (Islande), à la fin de chaque automne et l'hiver.

Ce syndrome s'explique par la réduction de la luminosité et deux faits peuvent étayer cette hypothèse : la fréquence de la dépression saisonnière décroît avec la latitude et le traitement par une lumière artificielle améliore les symptômes (24).

En effet, des études ont montré que l'amélioration de la dépression saisonnière était liée à la quantité de lumière visible reçue par l'oeil du malade et cela, quelle que soit l'heure de la journée.

La physiopathologie de ce syndrome est encore mal connue mais il semblerait que la mélatonine soit en cause. On note chez les sujets atteints, une désynchronisation de certains rythmes circadiens (comme la température, la sécrétion de mélatonine). La mélatonine est une hormone épiphysaire censée être un régulateur central des rythmes circadiens et sa sécrétion est modulée par la quantité de lumière : sa sécrétion est diminuée pendant le jour mais augmentée pendant la nuit. Or, dans la dépression saisonnière et en période nocturne, le taux de mélatonine est plus bas que la normale.

Ces symptômes sont donc curables par exposition au soleil ou par photothérapie (22).

III.1.2. Effets nocifs du soleil

III.1.2.1. Le coup de soleil

Les médecins et les médias ont expliqué le danger de cette brûlure et la nécessité de protéger en particulier les enfants de cette attaque brutale des UV. Nous verrons que le coup de soleil n'est pas uniquement désagréable sur le moment, mais qu'il représente aussi un danger pour l'avenir.

Quelques heures après une exposition intense au soleil, notre peau devient rouge, cuisante, et, dans les formes graves, des bulles (phlyctènes) apparaissent à sa surface. Cette brûlure est douloureuse. À la phase de réparation, la peau pèle de façon intense, éliminant ainsi les kératinocytes morts.

Lors du coup de soleil, ce sont les UVB qui sont les plus agressifs, mais les UVA, quoique moins actifs, sont plus nombreux et finalement participent aussi à l'agression. On est loin de tout savoir encore sur les effets intimes de cette irradiation brutale. La survenue de radicaux libres et de médiateurs de l'inflammation tels que les prostaglandines, entraîne l'apparition, au sein de l'épiderme, de kératinocytes altérés, les « cellules coup de soleil » (« sun burn cells »). Le noyau de ces cellules modifiées devient hyperchromatique et le cytoplasme, éosinophile et vacuolaire. On ne sait pas si ces cellules mortes (en apoptose) sont les simples témoins des dégâts causés par le soleil, ou si elles ne présentent pas à long terme des dangers pour l'épiderme (12).

III.1.2.2. *L'insolation et le coup de chaleur*

Le coup de chaleur se produit lorsque les mécanismes de thermo-régulation sont dépassés. Les infra-rouges (IR) provoquent une vasodilatation transitoire et une élévation de la température cutanée. Or, les mécanismes régulateurs tels que la sécrétion sudorale et la vasodilatation sont insuffisants chez l'enfant (25). L'insolation puis le coup de chaleur sont à redouter. Cela se traduit par un malaise général, de la fièvre et parfois même des troubles de la conscience.

La prévention est essentielle et le traitement fait appel à la réhydratation et à la lutte contre l'hyperthermie (serviette fraîche, bain rafraîchissant...).

Notons que les IR accentuent les effets nocifs des UVB et des UVA : les expérimentations animales démontrent leur implication dans le vieillissement actinique et la photocarcinogénèse (26).

III.2. Effets à moyen terme

III.2.1. *Le bronzage ou pigmentation retardée*

Cette pigmentation survient deux jours après l'exposition avec un maximum au 19ème jour. Puis, elle disparaît progressivement en l'absence de nouvelles expositions, par desquamation naturelle des couches superficielles de l'épiderme.

C'est une pigmentation facultative due à la synthèse de novo de mélanine. Tous les stades de la mélanogénèse sont stimulés (9).

III.2.2. La photo-immunosuppression

Les ultraviolets exercent leurs effets immunosuppresseurs à différents niveaux de la réponse immunitaire. Tout d'abord, les cellules de Langerhans épidermiques présentant l'antigène subissent des altérations morphologiques, numériques et fonctionnelles, puisque sous l'effet des UV, elles migrent au niveau des ganglions périphériques où elles ne sont plus capables d'induire une stimulation des clones lymphocytaires Th1. Les kératinocytes sont également la cible des UV et sécrètent de multiples médiateurs solubles ayant des activités immunosuppressives, en particulier l'interleukine (IL) 10 et « le tumor necrosis factor- α » (TNF α). De plus, les UV entraînent une activation du complément kératinocytaire et la production de neuropeptides qui possèdent une activité immunosuppressive. Dans la peau humaine, l'IL10 est essentiellement produite par les macrophages CD11b qui infiltrant l'épiderme suite à l'exposition UV, ces macrophages sont donc responsables de l'induction d'une tolérance.

Au niveau périphérique, les UV entraînent la génération d'une population lymphocytaire Th2 produisant de l'IL10. Ces lymphocytes exerceraient leur activité immunosuppressive en induisant l'apoptose des cellules de Langerhans épidermiques.

Au niveau moléculaire, les UV induisent une photoisomérisation de l'acide trans-urocanique en acide cis-urocanique, capable d'exercer lui aussi des propriétés

immunosuppressives. Mais l'acide désoxyribonucléique cellulaire reste le principal chromophore des UV dans la peau, et la formation de dimères de pyrimidine est impliqué dans l'immunosuppression induite par les UV.

Les UV sont capables d'interagir avec les phospholipides membranaires, entraînant des réactions de peroxydation lipidique avec production d'oxygène singulet et de radicaux libres au niveau cutané. L'implication des espèces oxygénées réactives dans l'immunosuppression UV-induite est suggérée par les effets protecteurs d'antioxydants, telles les vitamines E et C (27, 28, 29).

La photo-immunosuppression a des conséquences cliniques.

Actuellement, l'exposition solaire est reconnue comme jouant un rôle important dans les conséquences liées à deux virus :

- l'Herpes simplex virus (HSV) ;
- les papillomavirus humains (HPV).

L'exposition solaire brutale est un stimulus retrouvé dans environ un tiers des cas à l'origine de récurrences herpétiques (30).

En ce qui concerne les HPV, la plupart sont associés au développement de carcinomes spinocellulaires chez des sujets immunodéprimés comme les transplantés rénaux. Dans cette situation les tumeurs cutanées se développent presque toujours sur les zones corporelles les plus exposées à l'irradiation solaire.

Les UV peuvent également supprimer les réactions d'hypersensibilité retardée aux agents microbiens tels que Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis et Candida albicans (29, 31).

Par ailleurs, de nombreuses maladies auto-immunes sont déclenchées ou aggravées par l'exposition aux UV, en particulier le lupus, les dermatoses bulleuses

auto-immunes et la dermatopolymyosite. Bien que les mécanismes étiopathogéniques de ces maladies soient souvent mal connus, il est paradoxal de constater que les UV sont capables d'exacerber ces maladies malgré leur activité immunosuppressive (29).

III.2.3. Influence sur certaines dermatoses : exemple de l'acné

L'acné vulgaire s'améliore généralement pendant la période d'été. D'après une étude de Cunliffe, 60 % des patients ont déclaré que leur acné était améliorée en été (32).

L'exposition aux radiations solaires induit une résorption des lésions inflammatoires en augmentant le flux sanguin. Les UVA réduisent le taux d'excrétion du sébum et, du fait de leur profonde pénétration dans le derme, peuvent avoir un effet sur les germes présents au niveau des comédons. De plus l'effet « camouflant » de la pigmentation contribue à l'amélioration de l'acné.

Cependant le rayonnement UV peut induire des lésions d'acné chez certains sujets comme dans l'acné tropicale ou l'acné estivale. L'exposition quotidienne au soleil (et surtout aux UVB) augmenterait la réponse de l'épithélium folliculaire aux substances comédogènes issues du follicule. De même, la peroxydation des lipides du sébum à vocation inflammatoire, par les UVA, est sans doute à l'origine de l'aggravation de l'acné en été.

De plus, l'épaississement de la couche cornée induisant une occlusion de l'infundibulum folliculaire est à l'origine de la formation de nouveaux comédons. Mais

ce phénomène est retardé et est surtout responsable de la « flambée acnéique » observée à l'automne (33).

III.3. Effets à long terme

III.3.1. *Héliodermie ou vieillissement cutané photo induit*

Pour apprécier les aspects de l'altération de la peau sous l'influence du soleil, il faut faire la part de ce qui revient au vieillissement naturel, appelé vieillissement intrinsèque, et de ce qui est dû aux ultraviolets.

On sait aujourd'hui que le soleil n'est pas un simple accélérateur du vieillissement cutané. Le soleil fait vieillir la peau différemment. Il imprime ses propres changements à la structure du revêtement cutané et il donne aux différentes cellules (kératinocytes et mélanocytes de l'épiderme) des potentialités d'évolution vers la cancérisation que ne provoque pas le simple vieillissement intrinsèque.

Sur le plan cellulaire, une peau vieillie par l'âge montre une diminution globale de l'activité et du nombre des cellules dermiques (fibroblastes) chargées de la fabrication des fibres de collagènes. L'action du soleil se traduit au contraire par le maintien d'une population globalement importante de fibroblastes ; mais ces fibroblastes altérés fabriquent des fibres élastiques de mauvaise qualité. Il existe aussi de nombreuses cellules qui sont habituellement présentes dans les phénomènes inflammatoires

(mastocytes). Cette inflammation chronique provoquée par le soleil est d'ailleurs une composante du mécanisme du vieillissement photo-induit.

Une peau vieillie par le soleil se présente globalement ridée, tachée et son revêtement de surface a perdu son caractère lisse. Selon la topographie, la peau peut être plus épaisse, comme au niveau du cou, plus fine comme celle des avant-bras et du dos des mains, plus riche en glandes sébacées comme au niveau du visage.

L'apparition de ridules précoces est à mettre sur le compte de l'exposition solaire. Elles siègent en priorité sur les zones exposées au niveau du visage et du cou.

L'aspect le plus typique des rides creusées par le soleil est la nuque rhomboïdale (figure 7) qui se voit chez de vieux agriculteurs et marins fréquemment penchés en avant sous le soleil, chez lesquels on observe de profondes rides entrecroisées en forme de losange.

Au niveau des faces latérales du cou, la peau vieillie par le soleil montre l'aspect d'erythrosis interfollicularis coli. La peau du cou est à la fois pigmentée, fine, couperosée, laissant voir une ponctuation de points jaunâtres (glandes sébacées) et le réseau capillaire à travers la finesse de l'épiderme.



Figure 7 : Nuque rhomboïdale (34)

Sur le front et les joues, la peau peut prendre un aspect épais de peau citrène où les annexes sébacées hypertrophiques sont enserrées dans les fibres élastiques épaissies par l'élastose solaire.

Au niveau des tempes, des pommettes, des paupières, on retrouve parfois la présence de volumineux comédons et de nombreux petits kystes, lésions au sein d'une peau épaisse : c'est l'élastoïdose à kystes et comédons (figure 8), traduction d'une atteinte importante du tissu élastique, associée à des anomalies des glandes sébacées et des orifices des follicules pileux (12).



Figure 8 : Elastoïdose à kystes et comédons (35)

Sur les avant-bras et le dos des mains, où la peau est naturellement plus fine et beaucoup moins riche en glandes sébacées que sur le visage, la peau prend alors plus volontiers un aspect atrophique, plissé, laissant voir le réseau vasculaire sous-jacent qui est devenu plus fragile. Celui-ci peut éclater au moindre traumatisme et des ecchymoses superficielles peuvent se former presque spontanément (purpura de Bateman).

Les kératoses actiniques (figure 9) sont très fréquentes chez les sujets à teint clair qui se sont exposés régulièrement au soleil. Elles sont des marqueurs du risque de dégénérescence de la peau en cancer cutané. Chaque kératose actinique peut être considérée comme une lésion précancéreuse, bien qu'elle ne dégénère pas systématiquement.

Les kératoses actiniques siègent sur les parties découvertes. Au début de leur évolution elles se présentent comme de petites taches jaune-brunâtre qui, rapidement, vont devenir un peu plus épaisses ; leur consistance est très rugueuse au toucher. Plus l'héliodermie est ancienne et plus les kératoses actiniques sont nombreuses.



Figure 9 : Kératoses actiniques (36)

A tous ces aspects s'ajoutent des modifications pigmentaires, telles que les taches pigmentées. Celles-ci sont dépendantes de la carnation des individus. Les roux présentent naturellement de nombreuses éphélides (taches de rousseur). Ces petites taches brun clair, génétiquement déterminées, vont augmenter en nombre avec l'âge, mais subiront également une nette augmentation après les expositions solaires.

Il existe aussi, souvent sur le haut du dos et les épaules, des petites taches pigmentées, un peu irrégulières, en étoile, conséquences de coups de soleil anciens et qui persistent indéfiniment.

Les lentigos actiniques (appelés aussi lentigos séniles) sont les plus banals. Ces taches, dont la couleur va du marron clair au noir, homogènes, de tailles variables, sont très communes après la cinquantaine, et siègent sur le dos des mains, le décolleté, les épaules et le visage. Leur nombre augmente avec la fréquence des expositions solaires, et elles foncent en été.

Le soleil n'est pas toujours le seul responsable des taches pigmentées apparaissant à la surface de la peau. Il agit souvent comme facteur aggravant révélateur d'autres causes déclenchantes (chloasma, contraception orale, application de parfums sur la peau, contact avec des plantes photosensibilisantes comme la panée sauvage ou encore certains médicaments).

L'hypomélanose en goutte est une dyschromie fréquente qui se rencontre plus souvent sur les jambes et les avant-bras. Il s'agit de petites taches rondes, dépigmentées, de taille variable, souvent très nombreuses, particulièrement visibles en été quand les membres sont bronzés. Elles sont indélébiles et sont la conséquence d'expositions solaires trop répétées. Elles sont souvent prises à tort pour une mycose ou un vitiligo (destruction des mélanocytes) (12).

III.3.2. La photocarcinogénèse

La photocarcinogénèse, comme les autres types de cancérogénèses, est un processus à étapes multiples comportant une phase d'initiation avec agression de l'ADN génératrice de mutations stables, une phase de promotion et une phase de progression tumorale.

Les UV provoquent des altérations notamment au niveau des bases pyrimidiques de l'ADN (formation de dimères de thymine), les systèmes réparateurs sont saturés, laissant passer des anomalies sur la chaîne d'ADN d'où mutation et sélection de clones cellulaires.

Outre l'action directe des UVB sur l'ADN, il existe également des possibilités de lésions de l'ADN par les radicaux libres oxygénés à type de rupture de chaîne et d'oxydation des bases oxydées. Ces radicaux libres sont :

- soit des formes réactives de l'oxygène, fortement oxydantes, comme l'anion superoxyde O_2^- , le radical hydroxyle $OH^\bullet$ ou l'oxygène singulet O_2^1 ;
- soit des radicaux libres oxygénés, comme le radical peroxyde $R-OO^\bullet$ ou le radical alcoxy $R-O^\bullet$.

Ces réactions sont principalement induites par les UVA avec comme initiateur des réactions photochimiques des chromophores naturels telles que les bilirubines, les porphyrines, les riboflavines, voire les phaeomélanines.

Parmi la grande variété de cancers qui peuvent survenir au niveau cutané, trois sont les plus fréquents et ont un lien avec le soleil : ce sont les carcinomes basocellulaires, les carcinomes spinocellulaires et le mélanome. Les deux premiers appartiennent au groupe

des carcinomes épithéliaux, c'est-à-dire développés au dépend des kératinocytes de l'épiderme (12, 37).

III.3.2.1. Les carcinomes épithéliaux

III.3.2.1.1. Le carcinome basocellulaire

Le carcinome basocellulaire (figure 10) est certainement le plus fréquent, il est aussi le moins dangereux car il ne métastase jamais. Il peut prendre de nombreux aspects sur la peau. Il s'agit le plus souvent d'une petite tumeur excoriée sur le visage, à croissance très lente. Son traitement, essentiellement chirurgical, est assez facile pour peu que la taille de la tumeur ne soit pas trop importante (38).



Figure 10 : Carcinomes basocellulaires (39)

III.3.2.1.2. Le carcinome spinocellulaire ou épidermoïde

Le carcinome spinocellulaire est moins fréquent que le premier, mais nettement plus grave car il est capable de métastaser, les cellules cancéreuses migrant essentiellement ici par les vaisseaux lymphatiques. Il se manifeste par une tumeur bourgeonnante, à croissance plus rapide que le basocellulaire, ou par une ulcération infiltrée. Certaines localisations de ce carcinome spinocellulaire, comme l'oreille ou la lèvre inférieure (figure 11), sont particulièrement redoutables, donnant volontiers des métastases au niveau des ganglions correspondant à leur localisation. De la même façon, les carcinomes spinocellulaires du dos des mains peuvent aussi avoir une évolution fatale si leur traitement n'est pas effectué précocement.

Les carcinomes épithéliaux, qu'ils soient basocellulaires ou spinocellulaires, peuvent survenir d'emblée sur la peau sans lésion préalable. Cependant, dans certains cas, ces lésions sont précédées de lésions précancéreuses dont les plus fréquentes sont les kératoses actiniques que nous avons déjà décrites. La transformation d'une kératose actinique en carcinome spinocellulaire est connue depuis longtemps (38).



Figure 11 : Carcinomes spinocellulaires (39)

III.3.2.1.3. Rôle des radiations UV dans l'apparition des cancers épithéliaux

Le rôle des UV est apparu d'emblée évident dans la survenue des cancers épithéliaux par les observations suivantes : leur survenue essentiellement sur les parties découvertes et en particulier le visage, leur apparition plus fréquente chez des individus ayant un teint clair et donc mal protégés contre les UV, leur plus grande fréquence dans les professions exposées au soleil comme les marins, les agriculteurs et aussi chez les personnes s'exposant régulièrement au soleil ou à des UV artificiels. Le rôle du soleil dans le déclenchement de carcinomes épithéliaux semble encore plus important pour les carcinomes spinocellulaires que pour les carcinomes basocellulaires.

Classiquement, les expositions solaires répétées tout au long de la vie sont plus susceptibles de provoquer des carcinomes épithéliaux, contrairement au mélanome où les expositions brutales, notamment dans l'enfance, sont plus souvent en cause. Les études récentes montrent cependant que le carcinome basocellulaire peut être déclenché par ces deux types d'expositions (38).

On commence à mieux connaître le mécanisme intime de la cancérogénèse des carcinomes épithéliaux (41, 42).

Au plan immunologique, les radiations ultraviolettes ont un effet immunosuppresseur. Les kératinocytes de l'épiderme vont sécréter des médiateurs chimiques dont l'activité immunosuppressive est connue telle l'interleukine 10. L'interleukine 10 est aussi sécrétée par les macrophages qui arrivent en grand nombre dans l'épiderme après une exposition aux UV. Cette action immunosuppressive va se traduire par l'induction d'une tolérance du développement des clones cellulaires néoplasiques. Les UV vont donc, non seulement déclencher à long terme l'apparition de cellules cancéreuses, mais également diminuer les défenses de la peau contre ces cellules (43, 44).

Chez tous les êtres vivants, la croissance des cellules de n'importe quel tissu de l'organisme et leur différenciation (c'est-à-dire leur spécialisation) sont sous la dépendance de facteurs génétiques. Certains gènes vont favoriser la multiplication cellulaire (oncogènes), d'autres au contraire seront chargés de la diminuer (gènes dits « suppresseurs »). C'est l'action conjointe de ces deux types de gènes qui contrôle la croissance harmonieuse de nos cellules.

Les ultraviolets peuvent déclencher l'altération de certains gènes et ceci de façon irréversible. Si de nouvelles expositions ne se produisent pas, les choses peuvent en rester là ; mais si l'exposition aux ultraviolets se répète, les cellules modifiées vont se mettre à proliférer. Cette prolifération n'est pas encore maligne et peut encore s'arrêter à ce stade. Si le phénomène persiste, la conversion de ces cellules va se faire de façon maligne et donc irréversible, provoquant un cancer cutané.

Ce sont particulièrement les UVB qui sont en cause dans la survenue des cancers épithéliaux.

Les mutations génétiques provoquées par les ultraviolets les plus fréquemment en cause dans le carcinome basocellulaire et spinocellulaire sont celles du gène suppresseur P53. Ces mutations surviennent à un stade précoce de la maladie puisqu'on les rencontre dans des lésions précancéreuses comme les kératoses actiniques que nous avons déjà décrites. L'altération de ce gène P 53 est grave pour la cellule. Ce gène permet en effet à la cellule d'interrompre sa division pour lui laisser le temps de se réparer quand son ADN a été altéré (38).

III.3.2.2. *Le mélanome*

Le mélanome est une tumeur maligne développée au dépend des cellules mélaniques de la peau. Contrairement à une idée reçue, le mélanome ne correspond pas obligatoirement à la dégénérescence d'un grain de beauté. 80 % des mélanomes se développent sur une peau sans grain de beauté préalable. Les mélanocytes ont pour fonction de fabriquer le pigment qui est plus ou moins abondant selon les types de peaux (blonds, bruns ou noirs). Ces cellules ont pour origine embryonnaire la crête neurale. Au fur et à mesure du développement embryonnaire, ils vont migrer vers la peau et s'installer sur la couche basale de l'épiderme. Certains d'entre eux ne vont pas se différencier comme les autres. Ils vont rester rassemblés en chemin, donnant des amas de cellules mélaniques. On les appelle alors des cellules naeviques. Ce sont ces amas de cellules naeviques qui constituent les grains de beauté.

La cancérisation des cellules mélaniques peut donc se faire, soit au niveau de mélanocytes de l'épiderme, ce qui est le cas le plus fréquent, soit au niveau de mélanocytes de naevus pigmentaire ce qui est finalement le moins fréquent. Le naevus va alors se modifier rapidement.

Le mélanome se manifeste souvent au départ comme une tache noire, irrégulière, de contour polychrome (noir, rouge, marron) (figure 12), qui va s'étendre progressivement sur la peau (45).

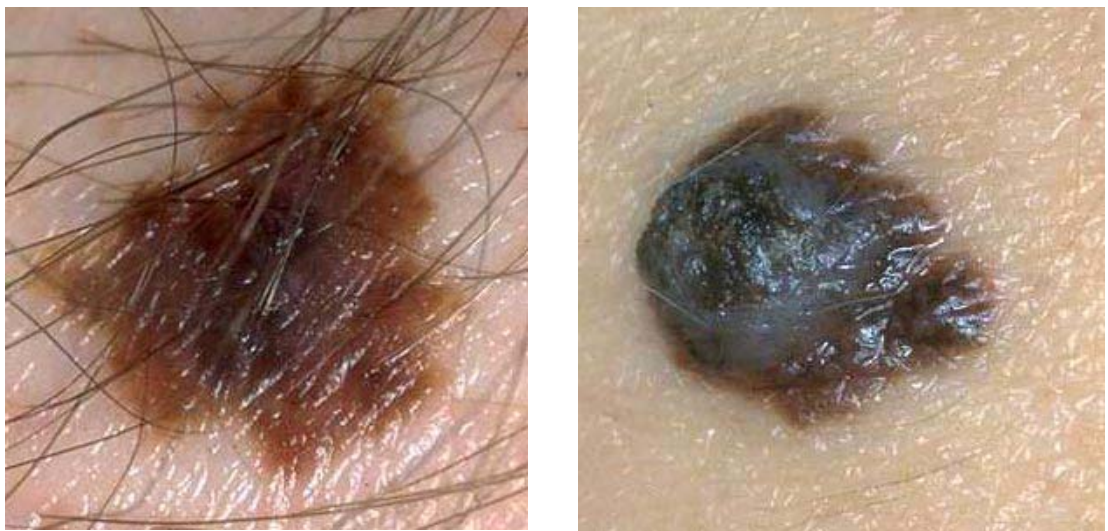


Figure 12 : Mélanomes (46)

Il ressemble à un grain de beauté débutant, mais c'est déjà une lésion maligne. Les cellules cancéreuses ne sont encore que dans l'épiderme. Après quelques mois d'évolution, les mélanocytes anormaux vont pénétrer dans le derme. La tache devient alors épaisse et formera une tumeur noire, qui finira par s'ulcérer. Le mélanome métastase de façon très fréquente, vers les vaisseaux lymphatiques (ganglions) et les

vaisseaux sanguins pouvant donner alors des métastases hépatiques, osseuses, cérébrales, etc. C'est donc un cancer grave pouvant conduire à la mort. Plus il est dépisté et traité chirurgicalement de manière précoce, plus les chances de guérison sont grandes.

Notre connaissance du mécanisme d'apparition des mélanomes est aujourd'hui moins bonne que celle des cancers épithéliaux. Si le rôle des UV paraît important, il n'est certainement pas le seul. Contrairement aux carcinomes épithéliaux, les mélanomes peuvent survenir sur des régions du corps non habituellement exposées. De nombreuses études épidémiologiques ont cependant montré qu'il existe une corrélation entre l'exposition solaire et l'apparition d'un mélanome. Le caractère brutal et intense de l'exposition qui produit le coup de soleil (en particulier dans l'enfance) est semble-t-il en cause. On sait aussi que le mélanome survient bien plus volontiers chez un patient blond aux yeux bleus que chez un noir. Enfin, on a montré l'extrême fréquence des mélanomes chez les patients australiens d'origine anglo-saxonne, pays où la vie en plein air est particulièrement développée.

Des études récentes ont montré que les UVA semblaient être davantage en cause que les UVB dans l'apparition des mélanomes puisqu'en sont victimes des personnes qui s'exposent à des UVA dans les cabines de bronzage ou qui restent très longtemps au soleil, même protégées par des crèmes qui filtrent davantage les UVB que les UVA. Bien des inconnues subsistent cependant et il est certain que la prédisposition génétique est aussi un facteur important dans la survenue de ces tumeurs mélaniques.

Les facteurs de risque d'apparition d'un mélanome sont bien identifiés aujourd'hui : il s'agit des coups de soleil reçus dans l'enfance, des antécédents familiaux de mélanome (figure 13), et de l'existence de nombreux naevus (43, 47).

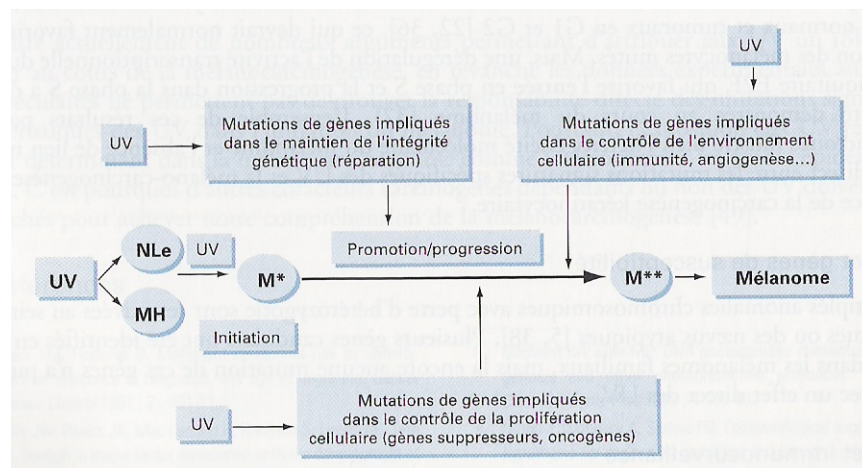


Figure 13 : Mélanocarcinogénèse. NLe : cellule normale ; MH : cellule présentant une mutation héréditaire sur un gène de susceptibilité ; M* : cellule présentant une mutation induite par les UV ; M : cellule présentant plusieurs mutations induites par les UV (48).**

III.4. Photosensibilisation

La photosensibilisation correspond aux accidents cutanés déterminés par l'action combinée de la lumière et d'une substance chimique appliquée sur la peau, ingérée ou injectée.

Les rayons impliqués dans le déterminisme des lésions sont les UVA et les UVB. Les lésions intéressent les parties découvertes (visage, décolleté, mains et pieds), mais peuvent également intéresser d'autres régions.

On distingue deux types de réaction :

- les réactions phototoxiques ;
- les réactions photoallergiques (49).

III.4.1. Les réactions phototoxiques

Les réactions phototoxiques peuvent survenir chez n'importe quel sujet soumis à des produits photosensibilisants, sans prédisposition particulière, à condition que la substance photosensibilisante soit à concentration suffisante et que le rayonnement efficace soit à dose suffisante.

Elles se manifestent dès la première exposition, sans période réfractaire. L'intensité de la réaction est toujours la même à chaque reproduction. Elles sont strictement localisées aux régions exposées.

L'aspect clinique habituel est celui d'un coup de soleil : érythème, phlyctènes, mais sans grand prurit (tableau V). L'évolution est favorable après éviction définitive du produit phototoxique (49).

III.4.2. Les réactions photoallergiques

Les lésions sont comparables à celles de l'eczéma aigu, mais le processus est différent, l'éruption ne survenant que chez les sujets préalablement sensibilisés. Elles sont moins fréquentes que les réactions phototoxiques.

Au cours du premier contact, il y a combinaison entre le produit chimique et les photons pour rendre le produit photo-allergisant. Ensuite, si on réapplique le même produit et sous l'action des photons, il sera de nouveau actif et on aura une réaction après un temps de latence d'au moins 48 heures (délai de mise en jeu du système immunitaire).

Le déclenchement de la réaction est indépendant de la dose à laquelle le produit est administré et de la dose de rayonnement reçue. Les lésions initialement localisées aux parties découvertes peuvent s'étendre secondairement aux parties couvertes et surtout, la dermatose s'aggrave à chaque réintroduction avec un seuil de déclenchement de plus en plus faible. Les lésions cliniques surviennent après un deuxième contact et reproduisent celles d'un eczéma : érythème, vésicules, bulles et important prurit (50), (tableau V).

Phototoxicité	Photoallergie
fréquente	rare
survient chez n'importe quel sujet	prédisposition personnelle
début rapide	temps de latence
dose dépendante	dose indépendante
localisée que sur les zones découvertes	déborde sur les zones couvertes
coup de soleil	eczéma, prurigo, prurit+++
évolution favorable	aggravation à chaque réintroduction du produit

Tableau V : Comparatif entre phototoxicité et photoallergie (50).

III.4.3. Les agents photosensibilisants

Ces agents sont regroupés dans le tableau VI.

	Substances responsables de photosensibilisation par usage local	Substances responsables de photosensibilisation par voie interne
Les colorants	- fluorescéine, - éosine, - antiseptiques locaux.	
Les psoralènes	- dans les parfums, - dans les plantes(céleri, persil, bergamote, citron,...)	- Psoraderm[®] (bergaptène), - Meladinine[®] (méthoxsalène ou méthoxy psoralène)
Les salicylanilides	- savons antiseptique, - déodorants	
Les sulfamides	antibactériens locaux (Flammazine[®], Sicazine[®])	- antibactériens (Bactrim[®]), - antidiabétiques (Amarel[®]), - diurétiques (Burinex[®])
La vitamine A acide	Retisol[®], Abérel[®], Locacid[®]	Roaccutane[®]
Le peroxyde de Benzoyle	Solugel [®] , Cutacnyl [®] , Eclaran [®] ,...	
Les phénothiazines	Neuriplege[®], Apaisyl[®],...	Largactil[®], Vogalène[®],...
Les antibiotiques de la classe des cyclines	Auréomycine[®]	Vibramycine[®], Minocine[®],
Les antibiotiques de la classe des quinolones		Pipram[®], Negram[®],...
La griséofulvine		Grisefuline[®]

Tableau VI : Les agents photosensibilisants (49, 50)

IV. Autres effets du soleil

L'exposition de la cornée aux UVB et UVA peut déclencher en quelques heures une inflammation (kératite) et une cécité passagère (ophtalmie des neiges), réversibles en quelques jours. Des expositions répétées peuvent être responsables, à long terme, de kératites chroniques ou de ptérygions (repli de la conjonctive qui avance sur la cornée) (figure 14).

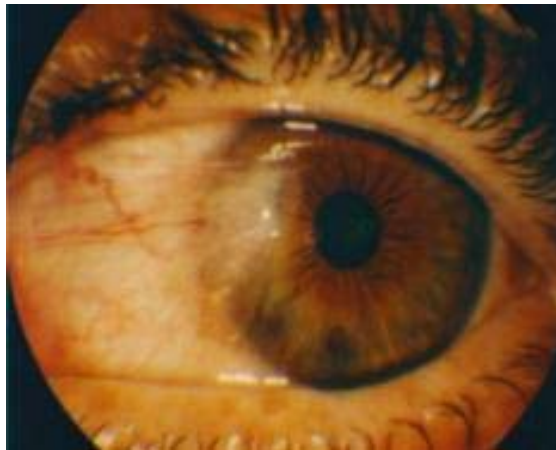


Figure 14 : Ptérygion (51)

Le vieillissement du cristallin (cataracte) est accéléré par les radiations de longueurs d'onde comprises entre 310 et 440 nm, induisant une opacification progressive et sournoise. La presbytie débute plus tôt dans les pays soumis à d'intenses radiations solaires.

La rétine peut être altérée par la lumière visible (dégénérescence maculaire liée à l'âge ou DMLA) ou par les radiations infrarouges (photo-traumatisme rétinien survenant chez les personnes ayant observé sans précaution une éclipse solaire ou ayant fixé le soleil les yeux grands ouverts).

Ces effets oculaires néfastes de la lumière naturelle doivent être prévenus par un comportement adapté et le port régulier de lunettes de soleil, équipées de verres optiques filtrants dont les plus efficaces sont les verres organiques teintés (12).

V. La photoprotection

V.1. La photoprotection naturelle

Face à l'agression des rayonnements solaires, la peau humaine dispose de mécanismes de défense et d'adaptation qui lui permettent, pendant un certain temps du moins, de réfléchir ou d'absorber les photons solaires. Les différents constituants de la peau participent, de façon inégale, à la photoprotection naturelle (12, 52).

V.1.1. La pilosité

L'homme n'a gardé son pelage qu'au niveau du cuir chevelu, ce qui pourrait témoigner d'une adaptation à la station debout (protection du crâne contre le rayonnement intense au zénith). La calvitie précoce expose en tout cas aux kératoses et aux carcinomes de la partie supérieure du crâne (12).

V.1.2. La barrière épidermique

La couche cornée constitue la première barrière, s'opposant à la pénétration des radiations lumineuses dans la peau. Elle exerce un effet photoprotecteur par un double mécanisme :

- réflexion des photons du spectre visible et infrarouge par les filaments de kératine ;
- absorption des UVB par des lipides de surface constituants du sébum, par l'acide urocanique présent dans la sueur, et surtout par les acides aminés de la kératine (acide glutamique, acide aspartique, cystéine, phénylalanine, sérine, tryptophane, tyrosine) (figure 15). La couche cornée d'une peau blanche arrête ainsi 70 % des UVB (12).

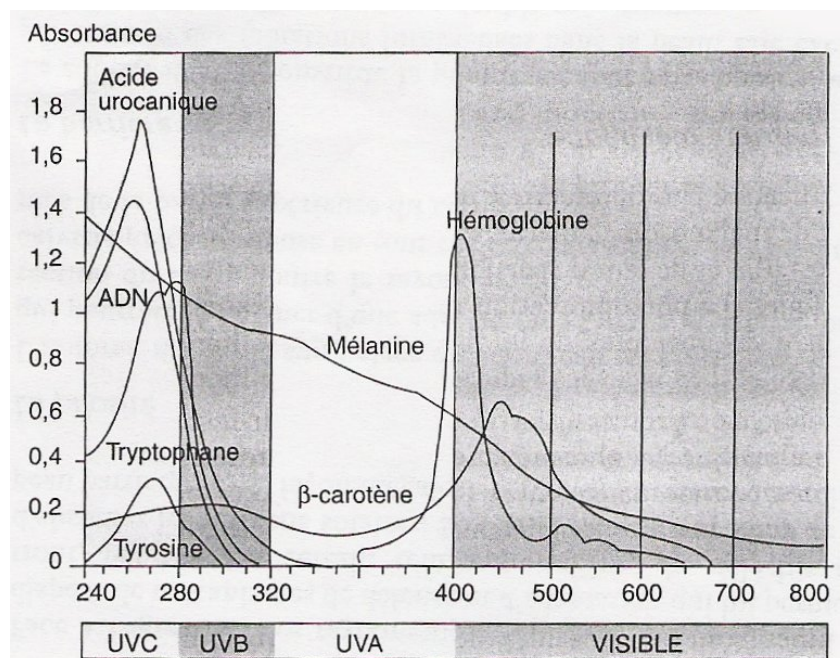


Figure 15 : Spectres d'absorption des chromophores cutanés (52).

Après des expositions solaires répétées, les kératinocytes se multiplient, entraînant un épaissement global de l'épiderme. Cette hyperplasie épidermique avec hyperkératinisation correspond à une réaction d'adaptation qui, en multipliant la dose érythémateuse minimale (DEM) de départ par un facteur compris entre 2 et 4, augmentera l'efficacité photoprotectrice de notre peau.

Par ailleurs, la photoprotection mélanique est essentielle, permettant d'absorber plus de 90 % des UV ayant franchi la couche cornée et de s'opposer aux radicaux libres photo-induits.

Le rôle photoprotecteur est essentiellement le fait des eumélanines alors que les phaeomélanines sont peu protectrices et même considérées comme dangereuses (haut potentiel générateur de radicaux libres). Ces deux familles de mélanines étant associées en proportions variables chez chaque individu, la photoprotection sera fondamentalement différente selon le phototype. Ainsi, les phaeomélanines sont responsables de l'extrême sensibilité des peaux rousses à l'agression UV (fréquence des coups de soleil et des cancers cutanés) (12).

La pigmentation mélanique constitutive (couleur naturelle de la peau) est le système photoprotecteur de base, d'autant plus efficace que l'individu est plus mat. Chez les sujets à peau noire, les eumélanines constituent un filtre UV efficace, diffractant les photons, les absorbant en dissipant leur énergie sous forme de chaleur. Sur peau noire, 98% des UVB (à 300 nm) sont arrêtés par l'épiderme. Entre une peau atteinte de vitiligo (sans pigment mélanique) et une peau négroïde, la DEM est multipliée par un facteur 20.

La pigmentation mélanique acquise (couleur de la peau obtenue par le bronzage) procure une photoprotection facultative. Phénomène d'adaptation correspondant à une

synthèse accrue de mélanines, le bronzage va multiplier la DEM par un facteur de 2 à 5, selon le type de carnation. En revanche, le bronzage constitue un filtre médiocre pour les UVA et nul pour le visible (12).

V.1.3. La protection anti-radicalaire

Si tous les organes peuvent être atteints par les réactions radicalaires, la peau est concernée au premier plan du fait des agressions de l'environnement lumineux, particulièrement par les photons UVB et UVA, capables de générer des espèces réactives de l'oxygène, toxiques pour des cellules épidermiques et dermiques.

Il existe heureusement une homéostasie cellulaire qui régit un équilibre entre la production de radicaux libres et leur élimination. À l'état physiologique, les cellules disposent de systèmes de défense anti-oxydante, nombreux et complexes :

- les enzymes anti-oxydantes : les superoxydes dismutases cuivre-zinc et manganèse, les glutathion-peroxydases sélénio-dépendantes, les catalases et les thiorédoxines-réductases ;
- les piègeurs de radicaux libres : l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E), les caroténoïdes (β -carotène), le glutathion, l'acide urique et les acides aminés soufrés ;
- les protéines de stress et les cytokines.

Après irradiation UV et libération de radicaux libres, se produit dans un premier temps, une réponse adaptative des systèmes anti-oxydants dont l'activité est globalement augmentée. Néanmoins, si les irradiations se poursuivent, les capacités d'adaptation ne

se font plus, les taux d'anti-oxydants chutent et les radicaux libres produits en excès vont alors dégrader les structures cutanées. L'absence physiologique de superoxydes dismutases (enzymes-clefs de la défense anti-radicalaire) dans le derme explique que les fibroblastes, les fibres d'élastine et de collagène captent directement les radicaux libres, au prix de dégradations cumulatives, responsables de l'élastose (12).

V.1.4. Les systèmes de réparation de l'ADN

Certains systèmes enzymatiques ont pour but de réparer les dégâts photo-induits sur l'ADN dans les kératinocytes épidermiques et les fibroblastes dermiques. Les plus connus sont :

- le système d'excision-réplication : cascade polyenzymatique faisant intervenir successivement une endonucléase (déficiente dans le Xeroderma pigmentosum), une exonucléase, une ADN-polymérase puis une ADN-ligase ;
- des systèmes de réparation post-répllicative, faisant intervenir des glycosylases, des polymérases, des ligases et des hélicases ;
- la photoréactivation, nécessitant l'activation de l'ADN-photolyase par les UVA (12).

V.2. La photoprotection vestimentaire

Les propriétés photo-protectrices des tissus sont connues depuis bien longtemps. Il existe des différences d'efficacité très importantes en fonction de la nature des fibres et de leur technique de tissage. Ce n'est que récemment qu'est apparue la nécessité de quantifier le niveau de protection contre les rayons ultraviolets solaires.

La quantification du niveau de photoprotection offert par les vêtements a fait l'objet d'une standardisation par la CIE (Compagnie Internationale de l'Eclairage), qui permet de calculer un facteur de protection anti-UV (FPU) pour les différents matériaux vestimentaires, à partir de mesures in vitro de la transmission spectrale avec un tissu donné dans une couleur déterminée (53).

Les résultats de plusieurs milliers de tests montrent que le FPU des vêtements varie très largement, de 3 pour les collants féminins jusqu'au-delà de 100 pour les jeans en coton.

Les facteurs déterminants de la photoprotection sont, par ordre d'importance :

- la maille, paramètre essentiel : plus le tissage est serré, moins les UV sont transmis ;
- la couleur : les tissus les plus sombres transmettent moins les UV que les tissus clairs (mais ils absorbent plus les infrarouges, ce qui les rend inconfortables) ;
- l'humidité : les tissus humides ou mouillés (notamment le coton) transmettent plus les UV que les vêtements secs ;
- la porosité : le FPU mesuré à différents endroits du tissu peut varier de 30 à 40% pour des tissus ayant un mauvais contrôle de qualité ;

- l'étirement : la plupart des tissus étant difficile à étirer, le FPU varie peu. Cependant, quelques tissus, comme le lycra, sont extrêmement extensibles, faisant passer le FPU de 200 à 20 entre un état relaxé et un état étiré ;
- la nature des fibres : certaines fibres artificielles laissent passer énormément de rayons ultraviolets ;
- le poids : facteur mineur si le maillage est identique entre deux tissus.

La photoprotection naturelle des tissus peut être améliorée par des colorants ou des agents blanchissants incorporés dans les fibres. On a proposé également d'autres substances qui, additionnées soit au produit de lavage, soit au produit de rinçage, pourraient augmenter significativement le FPU (54).

V.3. La photoprotection cosmétique

La première utilisation de produits anti-solaires eut lieu aux Etats-Unis, avec la commercialisation, en 1928, d'une émulsion contenant deux filtres solaires : le salicylate de benzyle et le cinnamate de benzyle. Sur notre continent, il fallut attendre 1936 pour que le chimiste Eugène Schueller, fondateur de L'Oréal, introduise la première crème anti-solaire (55).

Finalement, ce n'est qu'en 1956, suite aux travaux de Schulze, que le Facteur de Protection Solaire (F.P.S.) ou « Sunburn Protection Factor » (S.P.F.), toujours utilisé à l'heure actuelle, fut défini (56). A cette époque, les produits solaires présentaient un indice protecteur de 1 à 2 seulement. Dans les années soixante-dix, ces facteurs de

protection s'étendaient de 4 à 10. Ce n'est qu'au cours des années quatre-vingt que l'on est passé à des produits solaires atteignant des S.P.F. de 20 à 30.

La photoprotection cosmétique peut actuellement être assurée par deux sortes d'actifs : les écrans minéraux et les filtres chimiques. Dans les produits anti-solaires, ils sont incorporés à des excipients qui permettent d'obtenir toutes les formes galéniques possibles, des formes liquides (eaux, huiles) jusqu'aux formes solides (sticks labiaux).

V.3.1. Les écrans minéraux

Ils sont aussi parfois appelés filtres physiques, du fait de leur mécanisme d'action. Ces filtres se présentent sous la forme de poudres dont les particules renvoient la lumière par des phénomènes de réflexion ou de diffraction (scattering) (figure 16). Les écrans minéraux sont très efficaces. Ils sont capables de réfléchir l'ensemble des radiations allant des ultraviolets aux infrarouges. Ils agissent donc comme une véritable barrière qui empêche l'énergie photonique d'atteindre les téguments (18).

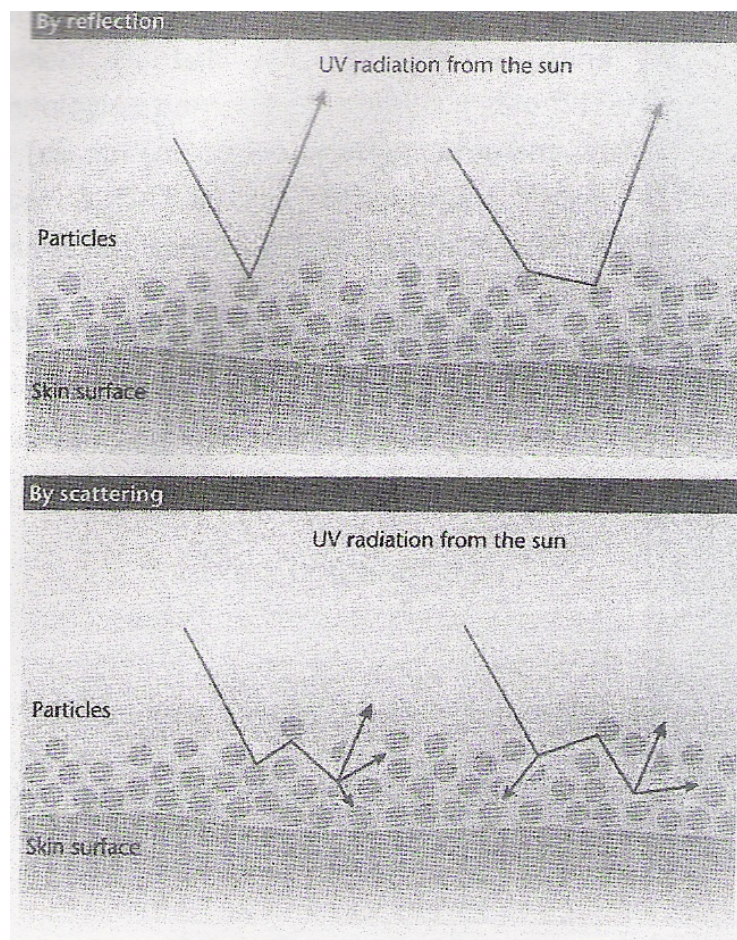


Figure 16 : Modes d'action des filtres physiques (57).

Il existe peu d'écrans minéraux. Les plus utilisés sont le dioxyde de titane (TiO_2), l'oxyde de zinc (ZnO) et leurs dispersions ainsi que les micatitanes et accessoirement le talc (MgSiO_3).

Leur principal inconvénient a longtemps été leur faible qualité cosmétique : très opaques et difficiles à appliquer, ils donnaient un aspect blanchâtre, peu esthétique à la peau. Occasionnellement, ils pouvaient même être occlusifs (cas du TiO_2) et provoquer une rétention sudorale ou une folliculite (58).

Grâce aux nouvelles techniques de broyage (micronisation) et de tamisage ces problèmes ont été résolus. Maintenant, on peut broyer les particules primaires jusqu'à une taille de 14 nm, et le phénomène de réagglomération des particules est désormais maîtrisé grâce aux traitements de surface de ces poudres (57).

V.3.2. Les filtres chimiques

Les filtres chimiques sont des molécules organiques de synthèse qui ont la caractéristique de posséder plusieurs doubles liaisons et souvent un ou plusieurs noyaux aromatiques.

Ces molécules agissent par absorption sélective du rayonnement. En effet, du fait de leurs doubles liaisons conjuguées, elles sont capables d'absorber certains photons.

Les électrons de la molécule changent alors de configuration, puis il y a stabilisation à nouveau par résonance (figure 17).

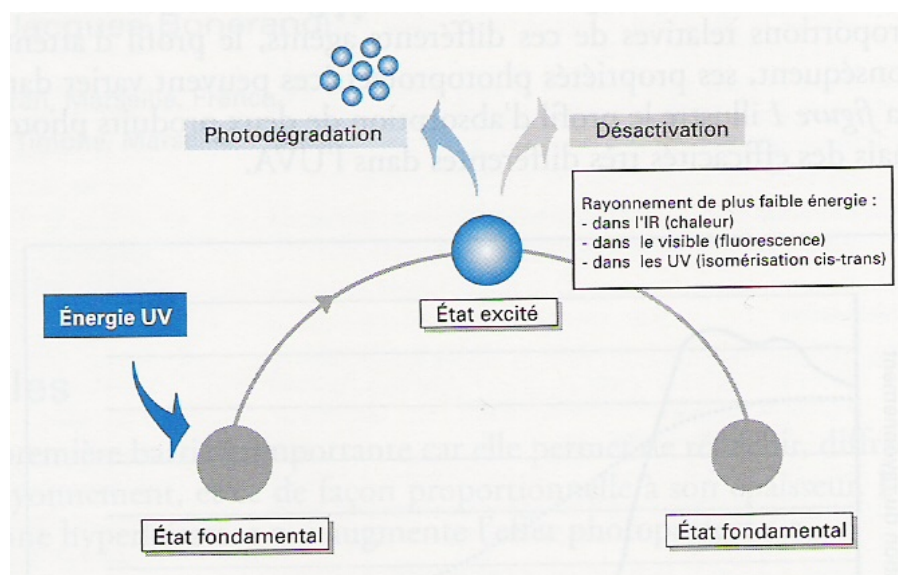


Figure 17 : Principe de fonctionnement d'un filtre organique (59).

Ce phénomène d'absorption dans l'ultra-violet suit la loi de Beer-Lambert :

$$A = \epsilon \cdot l \cdot c$$

Avec :

A : Absorbance,

l : longueur du trajet optique,

c : concentration en filtre,

ϵ : coefficient d'extinction molaire du filtre.

Ainsi, nous voyons que l'absorbance augmente avec la concentration en filtre. Cette concentration ne peut être indéfiniment augmentée car il existe une réglementation internationale avec des limites d'utilisation (60).

La sélectivité de ces filtres chimiques est plus ou moins grande ; en effet, la plupart ne protège que dans une zone bien définie du spectre ultraviolet (filtres spécifiques aux UVA ou aux UVB). Mais il en existe d'autres, qualifiés de filtres à spectre large, qui sont capables d'absorber à la fois dans l'UVA et dans l'UVB.

V.3.2.1. Les principaux filtres UVB à spectre étroit

V.3.2.1.1. Les molécules filtrantes naturelles

On les trouve dans un certain nombre d'huiles végétales (huile de coco, d'arachide, de coton, d'olive, de sésame) ou encore dans des d'extraits de plantes (aloès, camomille, jojoba) ou dans des beurres (beurre de karité).

Ces huiles et extraits peuvent absorber jusqu'à 20% du rayonnement UV, ce qui est insuffisant pour assurer une bonne photoprotection ; c'est pourquoi ils ne sont pas utilisés seuls. Ils sont plutôt utilisés comme excipient du fait de leur adhérence et de leur viscosité, et contribuent alors à apporter une meilleure rémanence et une plus grande facilité d'utilisation ; en outre, ces matières premières permettent une revendication marketing intéressante (59).

V.3.2.1.2. L'acide para-amino-benzoïque (PABA) et ses dérivés

Le PABA (figure 18) est un des filtres les plus anciens, synthétisé en 1928 et premier à avoir été breveté.

Les esters de l'acide para-amino-benzoïque (glycéryl PABA, amyldiméthyl PABA, octyldiméthyl PABA...) pénètrent dans le Stratum corneum et se lient aux protéines par des liaisons hydrogène, ce qui leur assure une excellente substantivité. Ils restent cependant peu utilisés en Europe. En effet, ils possèdent quelques inconvénients non

négligeables tels que des problèmes de photo-instabilité, d'oxydation à l'air et de sensibilisation (60).

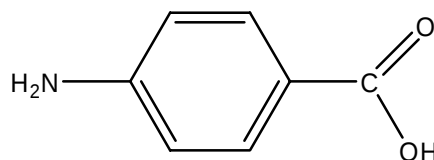


Figure 18 : Acide para aminobenzoïque (PABA) (60)

Des exemples de dérivés de PABA :

- Octyldimethyl PABA (Escalol 507[®]),
- PEG 25 PABA (Uvinul P25[®]).

V.3.2.1.3. *Les cinnamates*

Le cinnamate de benzyle, qui n'est plus utilisé aujourd'hui fût également l'un des premiers filtres. Plus récemment, la venue sur le marché de l'octylméthoxycinnamate (figure 19) a permis des améliorations conséquentes : le groupement méthoxy (-OCH₃) en para facilite la délocalisation des électrons et la présence du groupement octyl diminue la solubilité dans l'eau, conférant à la molécule des propriétés waterproof intéressantes (60).

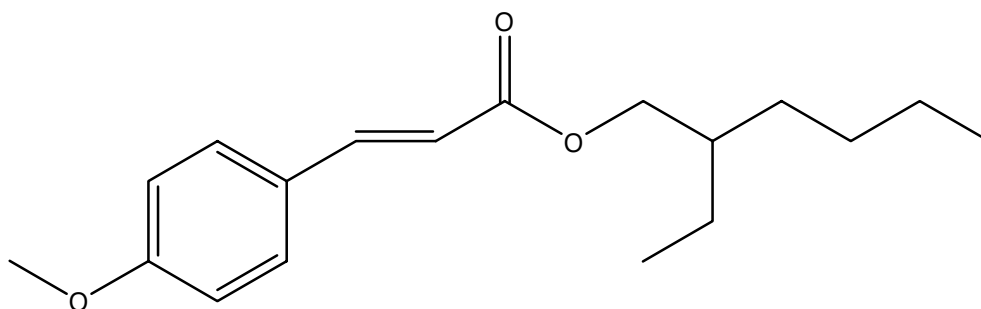


Figure 19 : Octylméthoxycinnamate (60)

C'est un filtre UVB liposoluble très efficace avec un maximum d'absorption à 308 nm, bien toléré. Il est largement commercialisé (Parsol MCX[®], Tinosorb OMC[®], Eusolex 2292[®], Uvinul MC 80[®] ...).

V.3.2.1.4. Les salicylates

Ce sont les premiers filtres UV à avoir été utilisés dans les produits solaires. Malgré leur faible absorption dans l'ultra-violet, ils sont souvent choisis car ils sont faciles à incorporer, stables, émollients et résistants à l'eau (15, 61).

Exemples :

- Ethylhexyl Salicylate (figure 20) = Octylsalicylate (Escalol 587[®], Neoheliopan OS[®]),
- Homomenthyl salicylate = Homosalate (Uvinul HMS[®]).

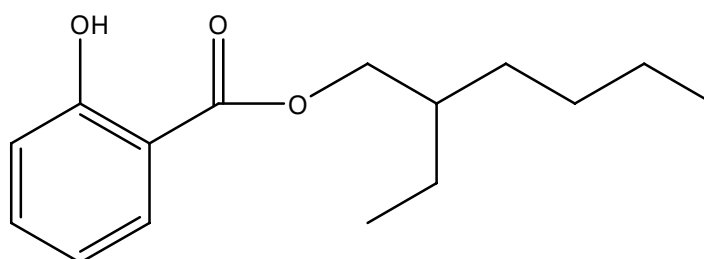


Figure 20 : Ethylhexyl Salicylate (Escalol 587[®]) (61)

V.3.2.1.5. Les dérivés du benzylidène-camphre

Ils sont très utilisés, stables et bien tolérés. Ils sont aujourd'hui soupçonnés d'avoir des effets oestrogéniques. Le plus utilisé est certainement le méthyl-benzylidène-camphre (figure 21) (57).

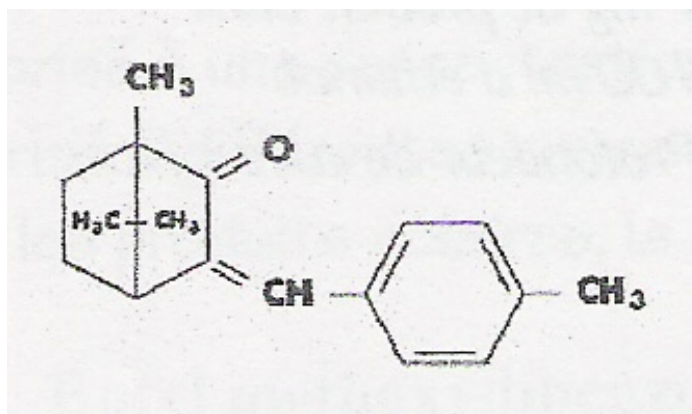


Figure 21 : 4-méthylbenzylidène camphre (Eusolex 6300[®]) (57)

V.3.2.1.6. L'acide 2-phénylbenzimidazole-5-sulfonique et ses sels

Ce sont d'excellents filtres hydro ou liposolubles (15).

Exemples :

- Acide Phénylbenzimidazole sulphonique (figure 22) (Eusolex 232[®]),
- Octyltriazone (Uvinul T150[®]),
- Octocrylène (Uvinul N539[®], Eusolex OCR[®]).

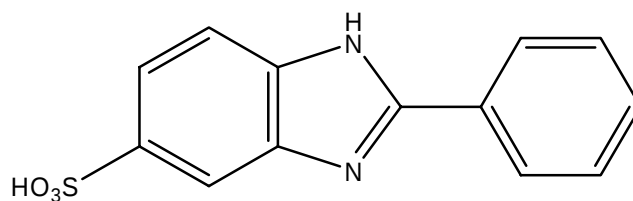


Figure 22 : Acide phénylbenzimidazole sulfonique (61)

V.3.2.2. Les filtres UVB à spectre large

Ils ont un intérêt double puisqu'ils filtrent dans une certaine mesure à la fois les UVB et les UVA. Ils entrent dans la composition de la nouvelle génération de produits haute protection.

Ils sont représentés par la classe des benzophénones (figure 23). Ce sont des molécules présentant 2 maximums d'absorption, l'un vers 290 nm, l'autre vers 330 nm, ce qui traduit une bonne absorption dans l'UVB et dans l'UVA (figure 24). Elles sont très photostables, actives à faible concentration et capable de s'incorporer facilement à d'autres composants. Cependant, certaines d'entre elles, et particulièrement la benzophénone-3, peuvent provoquer des allergies de contact et des photoallergies, d'où l'obligation de mentionner sur l'emballages « contient de l'oxybenzone » (60).

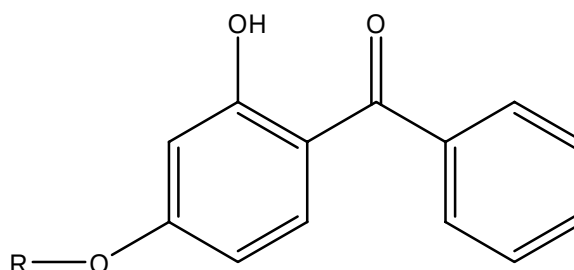


Figure 23 : Structure générale des Benzophénones (60)

Exemples :

- Benzophénone-3 (Uvinul M40[®], Eusolex 4360[®]),
- Benzophénone-4,5 (Uvinul MS40[®], Escalol 577[®]).

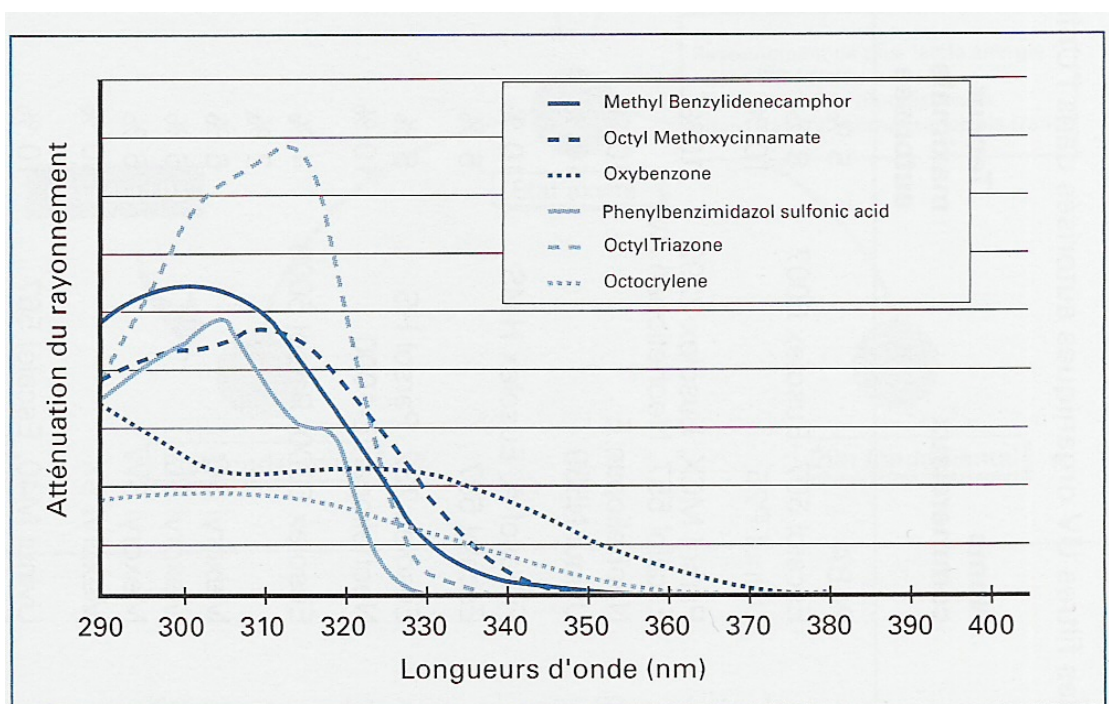


Figure 24 : Spectre d'absorption des principaux filtres UVB (59).

V.3.2.3. Les filtres spécifiques de l’UVA

Dans cette catégorie, on trouve les dérivés du dibenzoylméthane et spécialement le butyl-méthoxydibenzoylméthane (avobenzone) (figure 25) commercialisé sous le nom de Parsol 1789[®] et d’Eusolex 9020[®].

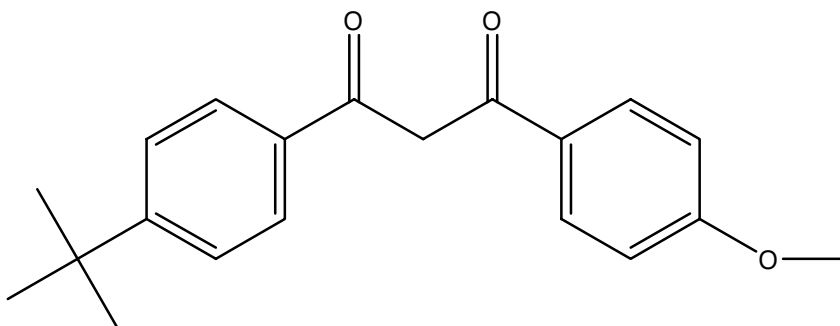


Figure 25 : Butyl-méthoxydibenzoylméthane (avobenzone) (57)

Le spectre d’absorption de ce filtre s’étend entre 320 et 400 nm (figure 26). Par conséquent, il ne protège que dans l’UVA. Il sera donc toujours utilisé en association avec un filtre protégeant des UVB (57).

On trouve aussi le diéthylamino-hydroxybenzoyl-hexyl benzoate commercialisé sous le nom de Uvinul A Plus[®] (figure 27). Ce nouveau filtre a un pouvoir absorbant équivalent à celui du butyl-méthoxydibenzoylméthane. Cependant, contrairement à ce dernier, il a l’avantage d’être plus photostable (61).

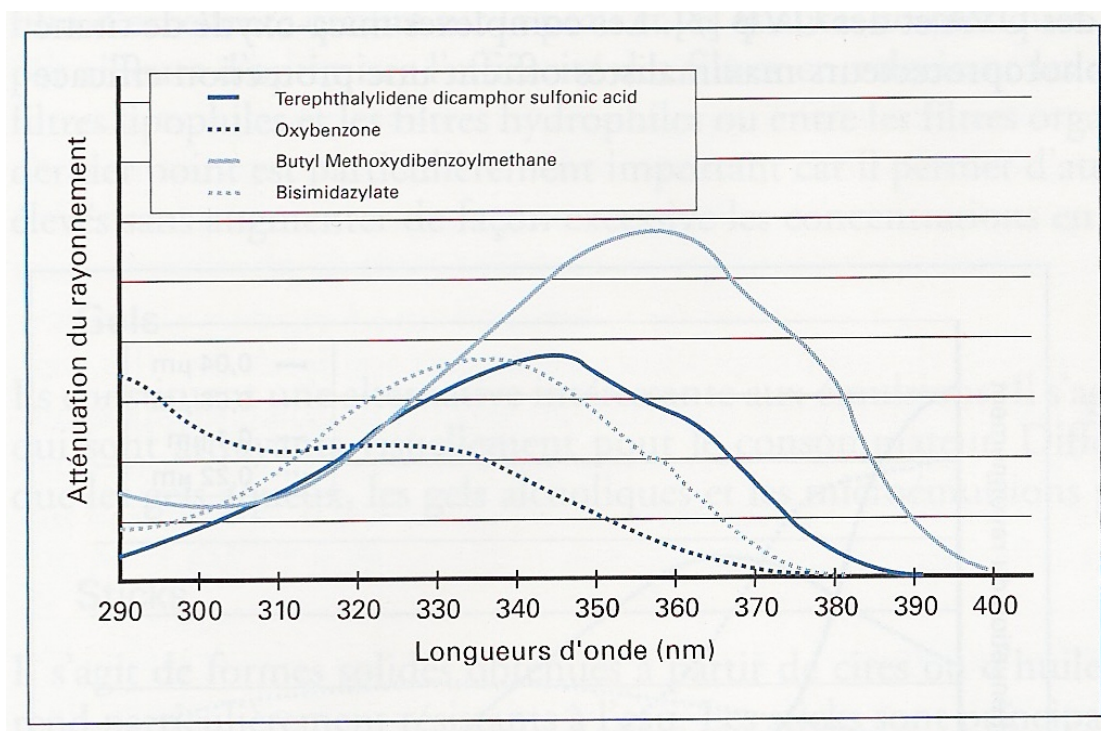


Figure 26 : Spectres d'absorption des principaux filtres UVA (59).

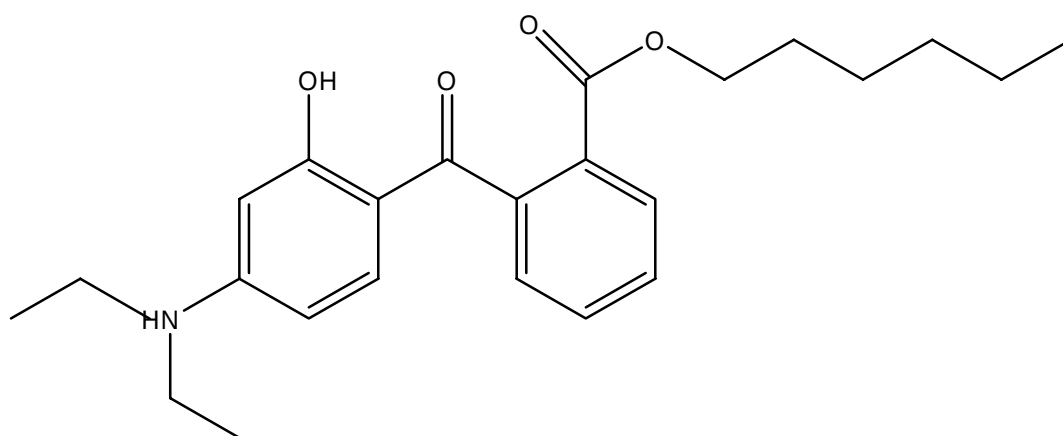


Figure 27 : Diéthylamino-hydroxybenzoyl-hexyl benzoate (61)

V.3.2.4. Les filtres récents

Le groupe l'Oréal a axé ses recherches vers un premier filtre anti-UVA courts et longs, absorbant de façon non négligeable les UVB, présentant une très bonne photostabilité, une bonne tolérance cutanée et une bonne substantivité. Ce fut chose faite en 1993 avec la découverte du phénylènediméthylidène-bis-diméthyl-oxobicycloheptane-méthane sulfonic acid (terephthalylidene dicamphor sulfonic acid = Mexoryl SX[®]).

Plus récemment, est apparu le dernier né des filtres l'Oréal, le Mexoryl XL[®] ou drometrizole trisiloxane (figure 28).

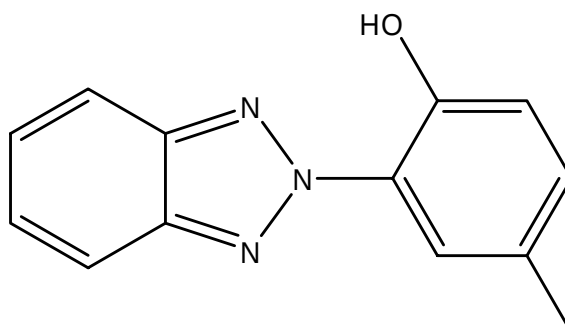


Figure 28 : Mexoryl XL[®] (60)

A la base de cette dernière découverte, on trouve une molécule utilisée dans l'industrie des plastiques, peu coûteuse et très stable à la lumière. Les chimistes en ont modifié la partie qui absorbe la lumière, afin d'optimiser ses propriétés cosmétiques, et ont greffé une chaîne contenant des atomes de silicium ce qui donne un toucher agréable aux produits contenant la molécule.

Photostable, le Mexoryl[®] XL absorbe aussi bien les UVA que les UVB, et sa stabilité chimique évite la formation de produits de dégradation (62).

De leur côté, les laboratoires Ciba ont développé une molécule filtrante de la même famille que le Mexoryl[®] XL (les benzotriazols) : le Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol = MBBT (Tinosorb M[®]) (figure 29).

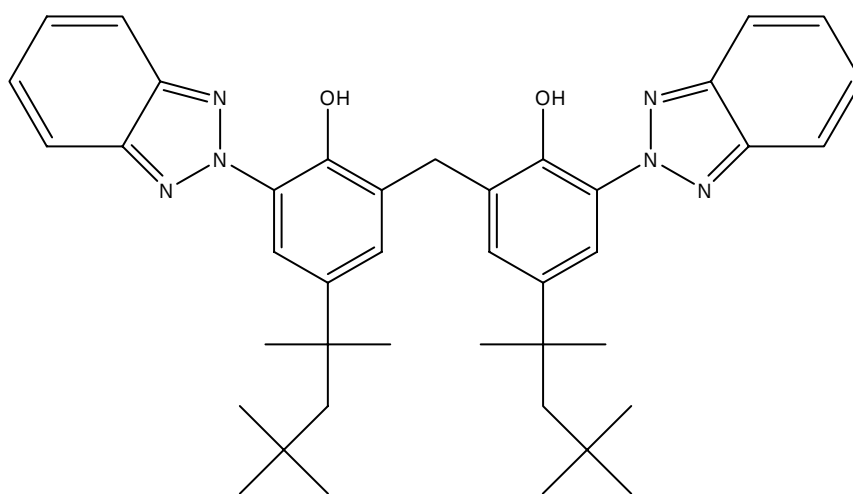


Figure 29 : Tinosorb[®] M (60)

Le Tinosorb M[®] se présente sous la forme de particules de 200 nm de diamètre. En tant que filtre organique, il absorbe l'énergie du rayonnement solaire et en tant que substance particulaire, il réfléchit les UV. Il a donc à la fois, des propriétés de filtre organique et d'écran minéral (60).

Plus récemment, un nouveaux filtre est apparu, commercialisé sous le nom d'Uvinul A Plus B[®] : il s'agit en fait de l'association du diéthylamino-hydroxybenzoyl-hexyl benzoate (Uvinul A Plus[®]) avec l'éthylhexyl-méthoxycinnamate (Uvinul MC80[®]), on obtient donc une protection efficace anti UVA et anti UVB (61).

V.3.2.5. Liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques (arrêtés du 6 février 2001 et du 22 janvier 2003)

Le tableau VII récapitule les filtres autorisés par la directive européenne 93/35/CEE.

NUMERO d'ordre a	SUBSTANCES b	CONCENTRATION maximale autorisée c	AUTRES LIMITATIONS et exigences d	CONDITIONS D'EMPLOI et avertissement à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage e
1	Acide 4-aminobenzoïque (PABA).	5 %		
2	Sulfate de méthyle de N,N,N-triméthyl [(oxo-2 bornylidène-3) méthyl]-4 anilinium.	6 %		
3	Homosalate (DCI)	10 %		
4	Oxybenzone (DCI)	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.	Contient de l'oxybenzone.
6	Acide 2-phényl-benzimidazol 5 sulfonique et ses sels de potassium, de sodium et de triéthanolamine.	8 % (en acide)		
7	3,3'-(1,4-phénylène)diméthylène bis (7,7-diméthyl-2-oxo-bicyclo-[2,2,1] hept-1-ylméthanesulfonique acide) et ses sels.	10 % (en acide)		
8	1-(4-tert-butylphényl)-3-(4-méthoxyphényl) propane-1,3-dione.	5 %		
9	Acide alpha-(oxo-2-bornylidène-3)-toluène-4-sulfonique et ses sels.	6 % (en acide)		
10	2-cyano-3,3-diphényl-acide acrylique, ester 2-éthylhexyl (Octocrylène).	10 % (en acide)		
11	Polymère de N-(2 et 4)-[(2-oxoborn-3-ylidène)méthyl]-benzylacrylamide.	6 %		
12	Méthoxycinnamate d'octyle.	10 %		
13	Ethyl-4-aminobenzoate éthoxylé (PEG-25 PABA).	10 %		
14	Isopentyl-4-méthoxycinnamate (Isoamyl p-Methoxycinnamate).	10%		
15	2,4,6-Trianiolo-(p-carbo-2'éthylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazine (Octyl Triazone).	5 %		
16	Phénol, 2-(2H-benzotriazol-2-yl) -4-méthyl-6-(2-méthyl-3- (1,3,3,3-tétraméthyl-1-(triméthylsilyl)oxy)-disiloxanyl)propyl) (Drometrizole Trisiloxane).	15 %		
17	Acide benzoïque, 4,4-((6-(((1,1-diméthyléthyl amino)carbonyl) phényl)amino) 1,3,5, - triazine-2,4-diyl)diamino)bis-, bis(2-éthylhexyl)ester).	10 %		
18	3-(4'-méthylbenzylidène)-d-1 camphre (4-methylbenzylidene camphor).	4 %		
19	3-Benzylidène camphre.	2 %		
20	2-Ethylhexyl salicylate (octyl-salicylate).	5 %		
21	4-diméthyl-amino-benzoate d'éthyl-2-hexyle (octyl diméthyl PABA).	8 %		
22	Acide 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone-5-sulfonique (Benzophénone-4) et son sel de sodium (Benzophénone-5).	5 % (en acide)		
23	2,2'-méthylène-bis-6-(2H-benzotriazol -2-yl)-4-(tétraméthyl-butyl)-1,1,3,3-phénol.	10 %		
24	Sel monosodique de l'acide 2-2'-bis-(1,4-phénylène) 1H-benzimidazole-4,6-disulphonique.	10 % (en acide)		
25	(1,3,5)-triazine-2,4-bis([4- (2-éthyl-hexyloxy)-2-hydroxy]phényl)-6- (4-méthoxyphényl).	10 %		
26	Diméthylcyclohexylbenzalmalonate (n° CAS 207574-74-1).	10 %		
27	Dioxyde de titane	25 %		

Tableau VII : Liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques (63).

V.3.2.6. Effets indésirables des filtres solaires

V.3.2.6.1. Activité oestrogénique des filtres solaires

En mars 2001, Margaret Schlumpf, du laboratoire de toxicologie de Zurich, publie une étude portant sur six filtres communément utilisés dans des produits solaires (64). Réalisée *in vitro* et *in vivo*, l'étude montre que cinq d'entre eux, en particulier la benzophénone-3, font proliférer des cellules tumorales mammaires tandis que d'autres augmentent le poids de l'utérus de rats femelles de manière dose-dépendante.

Depuis 2001, Margaret Schlumpf n'a cessé d'élargir ses expériences puisqu'elle a analysé plus de 10 substances à ce jour (65). Huit des dix filtres analysés se sont révélés oestrogéniques, *in vitro*. Deux ont des effets antiandrogéniques (c'est-à-dire avec des effets féminisants, comme la poussée des seins) toujours *in vitro*. Six filtres, en particulier le 4-méthylbenzylidène camphre (4-MBC) et le 3-benzylidène camphre (3-BC), augmentent le poids de l'utérus de rattes immatures (tableau VIII). Enfin, l'exposition des animaux au 4-MBC avant et après la naissance affecte le développement hormonal et modifie l'expression des gènes régulés par les hormones femelles tant au niveau des organes reproducteurs qu'au niveau de la structuration sexuelle du cerveau.

Suite à ces études, il conviendra donc d'être prudent quant à l'utilisation des filtres chimiques chez l'enfant ou chez la femme enceinte.

Filtres UV	Activité Oestrogénique in vitro	Activité antiandrogénique in vitro	Activité Oestrogénique in vivo
Benzophenone-3 (BP-3)	Oui	Oui	Oui
Homosalate (HMS)	Oui	Oui	Non
4- Methylbenzylidene camphor (4-MBC)	Oui	Non	Oui
3-Benzylidene camphor (3-BC)	Oui	Non	Oui
Octyl-methoxy- cinnamate (OMC)	Oui	Non	Oui
Octyl-dimethyl PABA (OD-PABA)	Oui	Non	Non
Butyl- methoxydibenzoyl- méthane (BMDM)	Non	Non	Pas testé
Benzophenone-1 (BP-1)	Oui	Pas testé	Oui
Benzophenone-2 (BP-2)	Oui	Pas testé	Oui
Benzophenone-4 (BP-4)	Pas testé	Non	Pas testé

Tableau VIII : Les filtres UV testés par l'université de Zurich (65)

V.3.2.6.2. Allergie et photoallergie aux filtres solaires

L'oxybenzone et l'isopropyl-dibenzoylméthane ont tous deux provoqués des photoallergies. L'isopropyl-dibenzoylméthane a été retiré du marché devant la fréquence des réactions. L'oxybenzone est toujours présente dans de nombreux cosmétiques à visée anti-âge, mais a été retirée de la composition des produits solaires vendus en pharmacie. Ainsi, la fréquence de ces réactions a nettement diminué. Les autres filtres solaires ont un pouvoir allergisant très faible. D'autres molécules entrant

dans la composition des produits solaires peuvent être à l'origine de réactions allergiques de contact : certains conservateurs (Kathon CG[®], méthyldibromoglutaronitrile), certains excipients (Armerchol L101[®]) ou parfums. De façon tout à fait récente, une allergie de contact à la triéthanolamine a été rapportée pour la première fois. Cet agent est utilisé afin de générer in situ un émulsifiant dans de nombreux cosmétiques (66, 67, 68).

V.3.2.6.3. Absorption percutanée et photochimie des filtres

La possibilité d'une absorption percutanée et d'un passage systémique a été signalée pour certains filtres solaires (PABA, oxybenzone) et également pour le dioxyde de titane. In vitro, le PABA sensibilise la formation de dimères dans l'ADN et le méthyl-cinnamate augmente la mutagénicité UV-induite. De plus, certains filtres comme le dibenzoylméthane peuvent engendrer des réactions radicalaires (69, 70, 71).

Afin de réduire les risques d'irritations, d'allergies et de pénétration à travers l'épiderme, on utilise depuis peu des technique d'encapsulation. Les filtres chimiques peuvent être encapsulés dans des micro-perles de silices dont le diamètre est d'à peine 1 micromètre (72).

V.3.3. La galénique des produits antisolaires

Le produit antisolare idéal doit être efficace contre les effets précoces (coup de soleil) mais également sur les effets chroniques, en particulier la photocarcinogénèse. Le SPF (UVB) ne permettant pas de prévoir l'efficacité contre les effets chroniques infraérythémateux conduisant à la carcinogénèse, et les UVA étant impliqués dans la photocarcinogénèse cutanée, il convient de limiter le plus possible la différence entre le SPF (UVB) et l'IP UVA, car les produits solaires actuels offrant un SPF très élevé favorisent malheureusement la surexposition aux UVA en éliminant l'alerte cutanée (66).

Il doit présenter une totale innocuité car il est appliqué sur de grandes surfaces et à tous âges.

Les composants doivent avoir une excellente stabilité à la lumière, à la chaleur et à l'eau, ce qui amène aux notions de rémanence et de substantivité. La substantivité d'un produit solaire au niveau de la peau correspond à la capacité de rétention du produit dans les couches superficielles de l'épiderme à distance de l'application, au cours du temps, et la rémanence est la capacité à conserver son efficacité dans les conditions normales d'utilisation (12).

Enfin, il devra résister aux bains et à la sueur (73).

V.3.3.1. Les eaux solaires

La formulation des eaux solaires est simple :

Eau distillée + un ou des filtres hydrosolubles + des agents antimicrobiens.

Ces formes galéniques sont le plus souvent conditionnées en flacon pressurisé ou en spray.

Les eaux solaires sont très peu photoprotectrices car elles ne permettent pas l'incorporation de filtres lipophiles ou d'écrans minéraux insolubles (73).

V.3.3.2. Les huiles solaires

Les huiles constituent une des formes les plus anciennes de produit photoprotecteur, leur formulation est simple et peu onéreuse :

Huile + filtre(s) lipophile(s).

Les huiles utilisées sont l'huile de paraffine, les huiles végétales (coco, arachide, sésame, tournesol, olive, onagre, jojoba, macadamia, amande douce...) et les huiles de silicone.

Les huiles végétales ont un effet filtrant très modéré sur une partie des UV, de plus certaines apportent des propriétés particulières comme l'huile de carotte (β -carotène), l'huile de tournesol (vitamines E, F) et l'huile d'onagre (acide γ linolénique).

Les huiles solaires s'appliquent facilement et offrent une bonne résistance à l'eau mais leurs qualités cosmétiques sont souvent médiocres et elles ne permettent pas d'incorporer des systèmes filtrants performants, ce qui limite leur utilisation aux valeurs de SPF les plus faibles (59, 73).

V.3.3.3. Les gels

Ils constituent une alternative intéressante aux émulsions. Il s'agit de produits épais, transparents qui sont attrayant visuellement pour le consommateur. Différents types de formulations tels que les gels aqueux et les gels hydrophobes peuvent conduire à cet effet (59).

V.3.3.3.1. Les gelées solaires

Ce sont des gels aqueux composés d'eau, de gélifiant, d'humectant et de filtre(s).

Elles sont en général très peu photoprotectrices (73).

V.3.3.3.2. Les gels hydrophobes

Il s'agit là d'un mélange huile + gélifiant + filtre(s).

Ici, les gélifiants utilisés sont à bases de silices ou de stéarates métalliques (71).

V.3.3.4. Les émulsions

Les émulsions sont les formes galéniques les plus fréquemment utilisées, sous forme de crèmes, de laits ou de microémulsions. Les émulsions ont l'avantage d'optimiser l'efficacité des filtres en permettant les associations synergiques entre les filtres lipophiles et les filtres hydrophiles ou entre les filtres organiques et les écrans minéraux.

La phase aqueuse contient l'eau (distillée ou thermale), l'humectant, les conservateurs antimicrobiens et les filtres hydrosolubles. La phase grasse contient les huiles, les corps gras pâteux (alcool cétylique, beurre de karité,...) ou solides (acide stéarique), et les filtres liposolubles.

Les émulsions huile dans eau (H/E) ou lipophile/hydrophile (L/H) sont d'utilisation agréable, mais, étant rapidement éliminées par l'eau ou par la sueur, elles nécessitent des applications répétées.

Les émulsions eau dans huile (E/H) ou hydrophile/lipophile (H/L) sont plus rémanentes donc les applications seront réitérées moins régulièrement, de plus elles résistent mieux à la baignade et à la sueur.

Depuis peu, sont arrivés en force sur le marché des produits solaires les émulsions sprayables. Il s'agit d'émulsion L/H avec des particules dont la taille est inférieure au micromètre. Ce sont des formes extrêmement fluides, pratiques d'emploi et possédant des indices SPF de plus en plus forts (jusqu'à 60 dans certaines gammes) (12, 73).

V.3.3.5. *Les sticks*

Il s'agit du corps blanc d'un rouge à lèvres, c'est donc une forme solide obtenue à partir de cires, de graisses, d'huiles, de filtres solaires et d'écrans minéraux.

On utilise la cire d'abeilles, de carnauba ou de candelilla. La principale graisse est le beurre de karité, les huiles introduites sont des huiles végétales le plus souvent.

Les sticks sont spécifiques de la protection des lèvres, mais aussi du nez et des pommettes. Les indices de protection solaire sont souvent élevés (indices SPF de 20 à 80). Ils participent à la prévention de l'herpès labial (73).

V.3.4. Méthodes d'évaluation des produits antisolaires

V.3.4.1. Mesure du coefficient de protection solaire ou « Sunburn Protection Factor » (SPF)

Le SPF doit être déterminé pour tous les produits antisolaires. Il évalue la protection des produits contre la seule réaction inflammatoire aiguë, l'érythème actinique ou coup de soleil induit par les UVB. Il est déterminé en divisant la DEM de la peau protégée par la crème solaire, par la DEM de la peau non protégée, habituellement chez vingt volontaires. Différentes méthodes ont été élaborées mais la méthode COLIPA proposée par l'industrie cosmétique européenne, en 1994 (73), offre une meilleure standardisation de la source lumineuse et de la technique d'application de la crème solaire. La crème est utilisée à la dose de $2 \text{ mg} / \text{cm}^2$. La méthode européenne offre également la possibilité d'effectuer une lecture chromamétrique de la DEM en utilisant un chromamètre (colorimètre réfléchant qui quantifie numériquement la couleur) (66).

V.3.4.2. Mesure de l'indice de protection UVA (IP UVA)

La détermination de l'IP UVA n'est pas standardisée. Elle repose sur l'utilisation d'un système photonique (prise orale ou application cutanée de 8-méthoxypsoralène suivi d'une irradiation UVA de la peau, à dose croissante pour déterminer la dose phototoxique minimale avec et sans produits antisolaire), ou sur l'utilisation de la pigmentation immédiate induite par les UVA à doses croissantes avec détermination de doses pigmentantes minimales avec ou sans produits antisolaire.

Deux temps de lecture peuvent être réalisés :

- soit 30 minutes après la fin de l'irradiation avec détermination de la pigmentation immédiate (IPD : *Immediate pigmentation darkening*) ;
- soit 2 heures après la fin de l'irradiation avec détermination de la pigmentation persistante (PPD : *Persistent pigmentation darkening*) (75).

La valeur numérique de l'IP UVA est fonction de la méthodologie suivie et du temps de lecture à 30 minutes ou à 2 heures. En l'absence de standardisation, la comparaison de l'IP UVA de différents produits solaires est impossible si des méthodes de détermination différentes ont été utilisées (66).

V.3.4.3. Méthodes d'évaluation des produits antisolaires contre les effets chroniques des UV

Le SPF et l'IP UVA donnent une indication uniquement sur la prévention des effets aigus et ne donnent aucune indication sur l'effet protecteur des produits solaires contre les effets à long terme. Au cours de ces dernières années, les laboratoires pharmaceutiques ont développé différentes méthodes qui ne sont pas reconnues de façon universelle mais qui ont un grand intérêt scientifique (76). On peut ainsi évaluer la protection contre les lésions de l'ADN UV-induites.

Les méthodes mises en œuvre sont les suivantes :

- Etude immunohistochimique ou par western-blot de l'expression de la protéine p53 : lorsque l'ADN est altéré, la cellule augmente la synthèse de la protéine p53 par activation du gène p53. Cette protéine joue un rôle majeur dans l'intégrité du génome car, soit elle facilite la réparation de l'ADN par ralentissement du cycle cellulaire, soit elle induit l'apoptose cellulaire si les altérations de l'ADN sont trop importantes. Une absence d'augmentation de la synthèse de la protéine p53 démontre que le produit antisolaires protège des altérations de l'ADN (77).
- Etude immunohistochimique des dimères de thymine in vitro sur peau reconstruite (78).
- Test des comètes : il permet la détection des cassures de l'ADN. Après irradiation, la suspension cellulaire est lysée, puis est placée dans un gel d'électrophorèse et soumise à un champ électrique. La migration des fragments

d'ADN cassés se fait vers l'anode. Après marquage fluorescent, une quantification est réalisée par analyse d'image. Un témoin non irradié apparaît comme une sphère. En cas de cassure de brins d'ADN, la migration réalise un aspect en « queue de comète » (79).

- Etude par immunofluorescence indirecte des protéines de stress ou *heat shock proteins* (HSP). Toutes les cellules exposées à un stress thermique, oxydatif ou UV augmentent la synthèse des HSP. L'HSP 72 est un marqueur de l'agression nucléaire par les UV (66).

D'autres méthodes évaluent la protection contre la photo-immunosuppression. Ces méthodes in vivo reposent sur l'étude d'hypersensibilité retardée aux allergènes de contact et aux antigènes microbiens (80).

V.3.4.4. Mesure de la résistance à l'eau

La méthode de détermination de la résistance à l'eau des produits solaires consiste à évaluer le facteur de protection solaire, avant et après immersion dans l'eau de la peau protégée.

Les principales méthodes de référence en vigueur sont la méthode américaine, la méthode australienne et maintenant la méthode européenne (COLIPA).

Selon le COLIPA, un produit est dit *water resistant* si le SPF (UVB) résiduel après deux bains de 20 minutes est supérieur ou égal à 50 % du SPF initial. Il est dit *waterproof* si le SPF résiduel est supérieur à 80 % du SPF initial, toujours après deux bains de 20 minutes (66).

V.4. La photoprotection interne

La photoprotection interne correspond à l'ensemble des molécules utilisées par voie orale dans la prévention des photodermatoses et l'accompagnement des dermatoses photosensibles (81).

V.4.1. La photoprotection antiradicalaire

C'est une voie de recherche très développée à l'heure actuelle qui vise à déterminer l'efficacité de l'apport exogène par voie systémique (ou locale) de molécules antioxydantes de nature enzymatique (glutathion-peroxydase, catalase ou superoxyde-dismutase) ou non (glutathion, alphotocophérol ou vitamine E, acide ascorbique ou vitamine C et β -carotène). Les résultats obtenus, *in vitro*, sur cultures de kératinocytes ou de fibroblastes et *in vivo* chez l'animal (souris) sont très prometteurs, mais leurs applications chez l'homme restent à préciser pour déterminer si cette photoprotection peut conduire réellement à une diminution de la photocarcinogénèse, du photovieillissement et de la photoimmunosuppression chez le sujet sain. Les meilleurs résultats sont obtenus dans les études combinant plusieurs molécules antioxydantes en raison de leur synergie d'action, ce qui est en faveur de leur association (81, 82). La photoprotection diététique se rapproche de la photoprotection antiradicalaire et repose sur l'absorption de substances photoprotectrices par le biais de l'alimentation : acides gras polyinsaturés oméga-3 (huiles de poisson), *Polypodium eucotomos* (fougère) et flavonoïdes (thé vert). Différentes études rapportent l'efficacité de ces substances contre

la photoimmunosuppression et la photocarcinogénèse chez la souris et chez l'homme (66, 83).

Cette protection antiradicalaire par voie orale utilise des compléments alimentaires présentés sous forme de comprimés, gélules ou capsules.

V.4.2. La photoprotection médicamenteuse

Elle repose sur l'utilisation de classes médicamenteuses très diverses : vitamines, pigments naturels, antipaludéens de synthèse et immunosuppresseurs. Leur utilisation est souvent empirique et le mécanisme d'action mal connu (84).

V.4.2.1. Les antipaludéens de synthèse (APS)

Les antipaludéens (APS) utilisés en dermatologie sont des dérivés de synthèse ou d'hémi-synthèse de la quinine, principal alcaloïde extrait du quinquina. L'usage thérapeutique en dermatologie fait appel aux amino-4-chloro-quinoléines : Nivaquine® (sulfate de chloroquine, comprimés à 100 mg), Plaquénil® (sulfate d'hydroxychloroquine, comprimés à 200 mg) et Flavoquine® (chlorydrate d'amodiaquine, comprimés à 200 mg). En pratique, le Plaquénil® est le plus utilisé (84).

L'effet photoprotecteur des APS est mal élucidé. L'action de stabilisation des membranes lysosomiales par la chloroquine s'oppose au relargage d'enzymes hydrolytiques et entraîne une protection contre les UV. La chloroquine diminue

l'érythème actinique après prise orale chez la souris albinos. Elle diminue la carcinogénèse photo-induite chez le cochon d'Inde et chez la souris albinos. L'effet des APS sur la DEM est controversé. Le spectre d'absorption de la chloroquine a deux maxima (328 nm et 342 nm) situés en dehors du spectre des UVB, responsables de l'érythème actinique et habituellement incriminés dans la lucite polymorphe. Le mécanisme d'action exact des APS est probablement le résultat de plusieurs propriétés : action sur les lysosomes, protection de l'ADN vis-à-vis des UV, inhibition de la synthèse des prostaglandines en particulier.

Les effets secondaires sont pour la plupart dose-dépendants. Les APS sont moins bien tolérés dans les affections inflammatoires pour lesquelles les doses prescrites sont plus élevées.

Les atteintes oculaires sont les plus redoutées mais elles sont exceptionnelles compte tenu des posologies actuellement utilisées (85).

Les indications thérapeutiques des APS dans les dermatoses en relation avec la lumière sont le lupus érythémateux, les lucites idiopathiques et la porphyrie cutanée tardive.

V.4.2.2. Les caroténoïdes

Ce sont des pigments naturels, retrouvés aussi bien dans le règne végétal qu'animal. Ils agissent comme photoprotecteurs, par effet filtre et mécanisme antiradicalaire.

Les caroténoïdes utilisés en dermatologie sont le β -carotène (précurseur de vitamine A) et la canthaxanthine. Le principal produit est le Phénoro[®] (10 mg de bêta-carotène et 15 mg de canthaxanthine par gélule).

Les caroténoïdes ont une faible activité en tant que filtre UV. Leur spectre intéresse les UVA longs (maximum 450 nm). L'action photoprotectrice est due surtout à l'activité antiradicalaire. Ils inhibent les produits de la photo-oxydation de l'oxygène (radical peroxyde, peroxyde d'hydrogène, peroxydes organiques). Ils empêchent leur formation, en absorbant l'énergie libérée lors de la désactivation de l'oxygène singulet. Ils préviennent ainsi la photodégradation des membranes cellulaires et la photocarcinogénèse.

Les caroténoïdes sont également présents dans certains produits oraux à visée antiradicalaire, associés à la vitamine E, la vitamine C et le sélénium. Ils sont utilisés à la posologie de 3 à 4 capsules/jour, 15 jours avant et pendant les 2 premières semaines d'exposition.

Les indications thérapeutiques du Phénoro[®] sont la lucite estivale bénigne, la protoporphyrie érythropoïétique, les réactions de photo-toxicité médicamenteuse (amiodarone, phénotiazines) (84, 86).

V.4.2.3. *L'acide para-aminobenzoïque* *(Pabasun[®])*

Le PABA s'est révélé efficace (58 % de très bons résultats, dans une étude ouverte) (87), dans le traitement de la lucite estivale bénigne. Il est utilisé de façon empirique (mécanisme d'action peu connu), mais il est dépourvu de toxicité par voie systémique. La posologie habituelle est de 1 comprimé à 500 mg pour 10 kg de poids, en 3 prises, aux 3 repas, 15 jours avant le début de l'exposition solaire. Il doit être poursuivi pendant celle-ci.

Les indications AMM sont la prévention et le traitement des photodermatoses solaires idiopathiques (lucites) (84).

V.4.2.4. *La vitamine PP*

La vitamine PP (nicotinamide) est prescrite de façon empirique dans la lucite estivale bénigne (Nicobion 500[®]), à la posologie de 2 à 3 g/j avec peu de résultats. Une étude ouverte qui montrait 59 % de bons résultats a été infirmée par une étude contrôlée qui montrait une efficacité inférieure à celle du placebo (nicotinamide : 31 % contre 37 % pour le placebo). Son indication principale est la pellagre, pathologie rare en France (seule indication AMM) (88).

V.4.2.5. *Le thalidomide*

Il est utilisé dans le prurigo actinique devant l'absence d'autres traitements efficaces. Des effets secondaires majeurs (téatogénicité et neuropathie) rendent son utilisation difficile, nécessitant une surveillance rigoureuse. Ce médicament est réservé aux hôpitaux (66).

V.4.2.6. *Les immunosuppresseurs*

L'azathioprine (Imurel[®]) est réservée aux photodermatoses pour lesquelles la photosensibilité est extrême (dermatose actinique chronique). La posologie est de 2,5 mg/kg/j, pendant des périodes supérieures à 6 mois, jusqu'à rémission. Le traitement séquentiel peut être proposé. Il semble aussi efficace qu'un traitement prolongé. Un contrôle hématologique (numération formule sanguine) est nécessaire une semaine après le début du traitement, ensuite tous les mois.

La ciclosporine est proposée dans les photosensibilisations rémanentes résistantes à l'azathioprine et à la cortico-PUVAtérapie. La posologie est de 1,5 à 2,5 mg/kg/j. Elle permet une disparition rapide des lésions, mais les récives sont fréquentes à l'arrêt du traitement. Une surveillance clinique et biologique régulière est nécessaire (84).

VI. Conseil à l'oficine

VI.1. Les éléments essentiels de la photo-protection

- Eviter le soleil aux heures les plus chaudes, c'est-à-dire entre 12 heures et 16 heures de l'après-midi. L'ombre du corps projetée sur le sol est un bon moyen d'apprécier le risque : quand l'ombre est inférieure à la hauteur du corps, le risque est majeur ; quand l'ombre est supérieure à notre hauteur, le risque est mineur.
- S'exposer à l'ombre, que celle-ci soit naturelle comme celle procurée par un arbre ou artificielle comme celle obtenue avec un parasol. Il faut aussi savoir que l'ombre d'un arbre est fonction de la densité de son feuillage et que l'ombre d'un parasol est fonction du tissu employé. Il ne faut pas oublier non plus que 30 % des UV ambiants nous parviennent par réflexion sur le sol.
- Porter des vêtements, en privilégiant les couleurs sombres, en privilégiant certains tissus comme le coton ou la soie et surtout la densité du tissage. En pratique, il faut choisir des vêtements au travers desquels il est difficile de voir passer la lumière.
- Fermer les vitres car le verre arrête les ultraviolets de longueur d'onde inférieure à 320 nanomètres. Ainsi dans une voiture, nous recevons, quand les vitres sont ouvertes, 4 mW/cm² d'UVA et 2 DEM par heure d'UVB

alors que, quand les vitres sont fermées, seuls pénètrent les UVA à raison de 2 mW/cm^2 (12).

VI.2. Choix du produit antisolaire

VI.2.1. Classification des produits antisolaires

L'appréciation du risque solaire tient compte chez le sujet sain de son phototype, surtout de sa carnation (blanche, claire, mate) et des conditions d'ensoleillement. Plus la carnation est faible et plus les conditions d'ensoleillement sont extrêmes (avec une grande richesse en UVB comme sous les Tropiques ou en altitude, particulièrement sur sol enneigé), plus le SPF du produit antisolaire doit être élevé (tableau IX).

Classe	Protection offerte par rapport à l'érythème	SPF (UVB)
0	Maximale	>30
I	Majeure	>15
II	Elevée	10 à 15
III	Moyenne	5 à 9
IV	Faible	<5

Tableau IX : Classification des produits antisolaire (66).

VI.2.2. Produits destinés à l'adulte sain

Pour les premiers jours d'exposition estivale à la plage, en France, un produit antisolaire de SPF 15-30 (classe I) peut être proposé car il prévient efficacement l'érythème actinique en limitant la surexposition aux UVA facilitée par des produits antisolaires de SPF supérieur à 30 (classe 0) en raison de la suppression du signal d'alarme (coup de soleil) (tableau X). Lorsque le sujet sera bronzé, le produit pourra être de classe II ou III. Un produit antisolaire de classe II peut être proposé d'emblée aux sujets de phototype mat. Les sujets aux cheveux roux et peau blanche doivent éviter le plus possible les expositions solaires, utiliser au maximum la photoprotection vestimentaire et si ces deux conditions ne peuvent être réalisées, ils doivent utiliser un produit de classe I ou 0 sans changement ultérieur de classe. Le produit antisolaire doit être appliqué un quart d'heure avant l'exposition, en quantité suffisante, même en présence de nuages et renouvelé toutes les 2 heures et après la baignade (66).

Produit	Laboratoire	SPF	Filtres et écrans	Utilisation
<u>Photoakné</u> [®]	BIODERMA	20	Dibenzoylméthane Octyltriazone Benzylidène camphre Cinnamate Octocrylène	Photoprotection des peaux mixtes à grasses
<u>Galénic Spray</u> <u>Bronzage maîtrisé</u> [®]	GALENIC	15	Tinosorb M [®] Cinnamate Octocrylène	Peaux mates

Tableau X : Exemples de sprays solaires.

VI.2.3. Produits destinés à l'enfant sain

La photoprotection vestimentaire doit rester en première ligne, tout comme la limitation des temps d'exposition et l'absence de séjour sur la plage aux heures de risque maximum d'érythème actinique (12 à 16 h). Les produits antisolaires complètent utilement ces mesures en choisissant un produit de SPF compris entre 15 et 30 (tableau XI). Sur le plan galénique, il convient d'utiliser une crème, résistante à l'eau. Les écrans minéraux sont recommandés car ils offrent une photoprotection homogène dans tout l'UV (UVB + UVA), et car ils sont dénués des risques liés à la présence de filtres chimiques (allergie et photoallergie, risque de passage systémique et d'effets toxiques) d'autant que la perméabilité cutanée est supérieure chez le petit enfant par rapport à l'adulte (66).

Produit	Laboratoire	SPF	Filtres et écrans	Utilisation
<u>Photoderm SPE[®]</u>	BIODERMA	40	Tinosorb M [®] Oxyde de titane micronisé	Spray spécial enfant
<u>Anthelios enfant[®]</u>	LA ROCHE POSAY	40	Octocrylène Butylméthoxy- dibenzoylméthane Mexoryl XL [®] Mexoryl SX [®] Dioxyde de titane	Peaux sensibles des enfants, multirésistance à l'eau, au sable et à la transpiration
<u>Photoscreen 30[®]</u>	DUCRAY	30	Tinosorb S [®] Tinosorb M [®] Cinnamate Octocrylène Dioxyde de titane Oxyde de zinc	Particulièrement destiné aux sportifs et aux enfants

Tableau XI : Exemples de produits destinés aux enfants.

VI.2.4. Produits destinés aux sujets porteurs d'une photodermatose

Le produit utilisé doit être de classe 0 (SPF > 30) et offrir la meilleure photoprotection UVA possible, particulièrement en cas de photodermatoses UVA-dépendantes (lucite estivale bénigne, photosensibilité d'origine médicamenteuse, dermatite actinique chronique). Un produit minéral doit être choisi en cas de photodermatose idiopathique en poussée, l'application de filtres chimiques sur une peau eczémateuse facilitant la survenue d'allergies et de photoallergies aux filtres solaires. Cette photoprotection est insuffisante et doit être obligatoirement complétée par la photoprotection vestimentaire et la photoprotection interne (médicamenteuse ou photothérapie) (66).

Produit	Laboratoire	SPF	Filtres et écrans	Utilisation
<u>Photoderm MAX[®]</u> crème	BIODERMA	100	Tinosorb M [®] Dibenzoylméthane Octyltriazone Benzylidène camphre	Peaux intolérantes au soleil
<u>Anthelios XL[®]</u> crème	LA ROCHE POSAY	60	Octocrylène Butylméthoxy- dibenzoylméthane Mexoryl XL [®] Mexoryl SX [®] Dioxyde de titane	Intolérances solaires permanentes ou transitoires
<u>Photoscreen 60[®]</u>	DUCRAY	60	Tinosorb S [®] Tinosorb M [®] Cinnamate Octocrylène	Peaux intolérantes au soleil

Tableau XII : Exemples de crèmes solaires haute protection.

VII. Enquête réalisée à NOIRMOUTIER EN L'ILE en juillet et en août 2003

Le questionnaire figurant en annexe a été remis à la clientèle d'une pharmacie de NOIRMOUTIER EN L'ILE, en juillet et en août 2003. Soixante quatorze enquêtes complétées ont pu être exploitées.

Il s'agit majoritairement de femmes (figure 30).

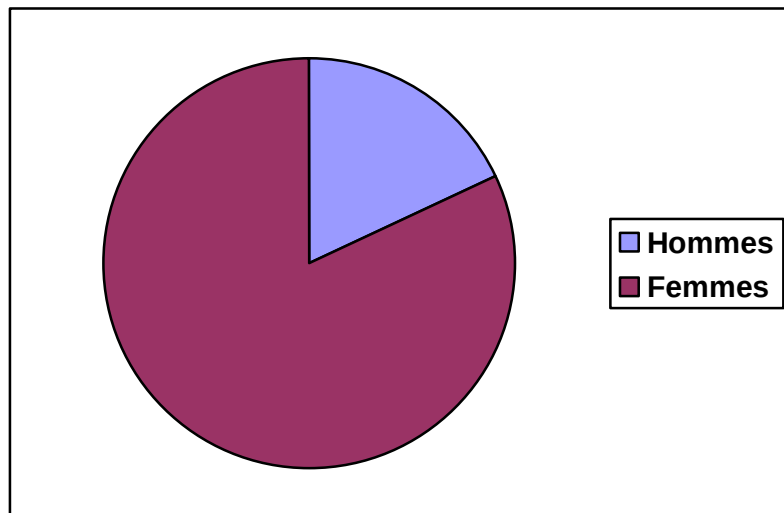


Figure 30 : Répartition des sujets du panel en fonction du sexe

Ces personnes ayant répondu au questionnaire sont jeunes (figure 31).

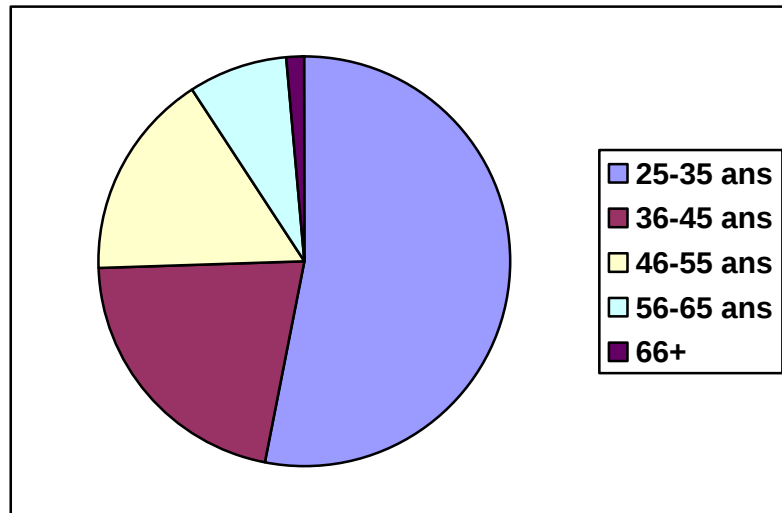


Figure 31 : Répartition des sujets en fonction de l'âge.

Elles résident aussi bien en zone urbaine (39) qu'en zone rurale (35), ce qui montre que l'enquête a touché des personnes en vacance aussi bien que des iliens.

Les professions sont variées (tableau XIII).

Secteur d'activité	%
Etudiant	12
Professions juridiques	3
Architecte	1
Cadre moyen, supérieur	6
Médical et paramédical	17
Employé – Ouvrier	9
Métiers artistiques	2
Enseignement	7
Artisan – commerçant	3
Agent de l'état	3
Journalisme	1
Agriculture	1
Sans profession	6
Retraité	3

Tableau XIII : Secteurs d'activité des personnes du panel.

94,6% s'estiment bien informé sur les risques liés aux expositions solaires, 4% peu informé. Seule une personne se juge sans information du tout. Ce résultat très satisfaisant est sûrement lié aux campagnes d'information qui portent leurs fruits. Il ne faut cependant pas oublier le fort pourcentage (presque 23%) de professionnels du monde médical et paramédical.

Cette information doit continuer puisque 36,5% des personnes interrogées ignorent leur phototype alors qu'elles affirment massivement connaître les conséquences des expositions solaires.

Les durées d'exposition demeurent raisonnables (figure 32) et dans 62% avec systématiquement une protection solaire. Un certain nombre de personnes informées des dangers du soleil n'ont donc pas encore l'automatisme du produit solaire !

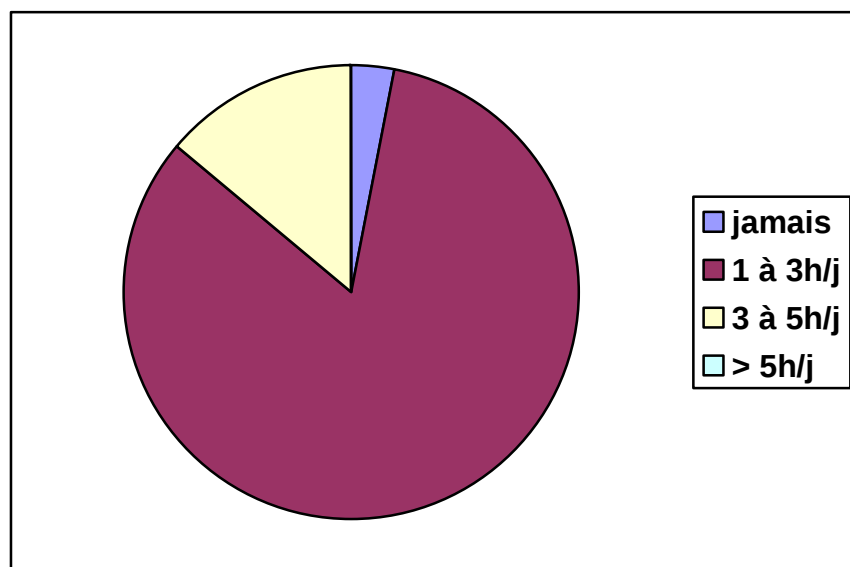


Figure 32 : Durées d'expositions.

Quand l'indice est cité, il est plutôt élevé (figure 33).

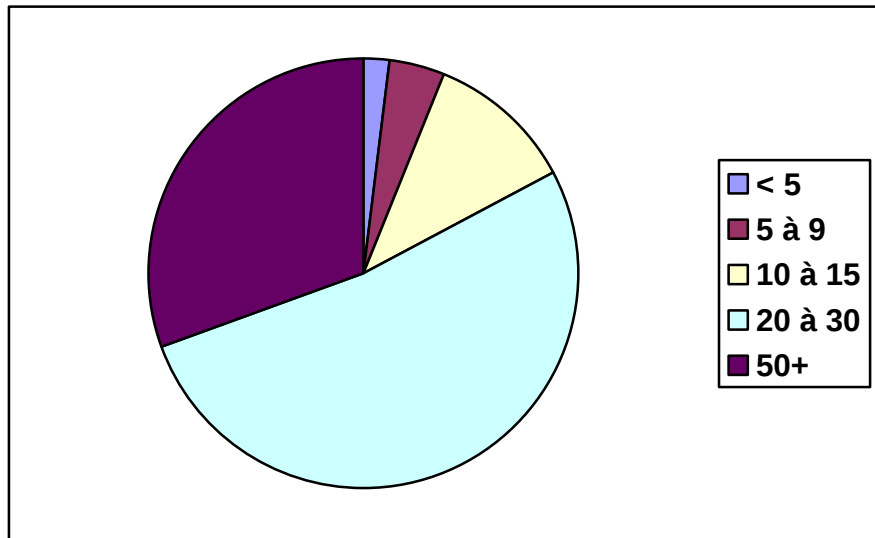


Figure 33 : Indices utilisés.

Dans les familles avec enfant, on constate un âge précoce d'exposition solaire (figure 34) ; ce qui est gênant au vu des risques cumulatifs.

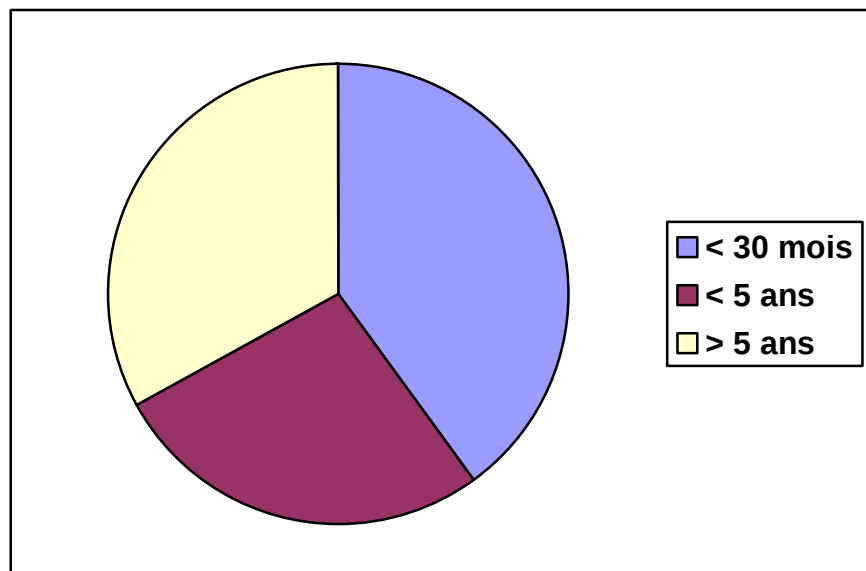


Figure 34 : Ages des premières expositions.

VIII. Conclusion

Une étude réalisée auprès d'un échantillon de 33 021 adultes âgés de plus de 30 ans montre que le niveau de connaissances des risques liés à l'exposition solaire des Français est plutôt bon. Cependant, il existe des lacunes notamment en ce qui concerne l'intérêt et l'usage des produits solaires et l'utilisation des moyens physiques de protection (vêtement, chapeau, casquette), notamment chez la femme.

Les comportements de protection vis-à-vis du soleil sont limités et plus de deux adultes sur trois ont eu au moins un coup de soleil important au cours de leur vie. Ces comportements sont essentiellement déterminés par le type de peau de l'individu, le sexe, l'âge, les antécédents cutanés et le lieu d'habitation. De plus, d'après 53 % des personnes interrogées, les produits solaires permettent une plus longue exposition au soleil (89).

De l'enquête que nous avons réalisée à Noirmoutier on peut conclure que l'information sur les risques liés aux expositions solaires est relativement bien passée, surtout chez la jeune femme (25-35 ans). Il serait intéressant de faire une enquête ciblée uniquement sur les hommes pour savoir si la faible représentativité de ces derniers dans le panel est liée à un problème culturel ou à un manque d'information. Enfin, il serait aussi intéressant de faire cette même enquête dans une grande surface afin de savoir si la clientèle y-est aussi raisonnable vis-à-vis du temps d'exposition et du choix des indices de protection.

Le conseil à l'officine et l'information sont les clefs de voûte d'une bonne prévention sur les risques solaires. Le pharmacien ne doit pas être un simple dispensateur, il doit aussi dissuader des mésusages des crèmes solaires (choix d'indices SPF souvent trop

bas pour bronzer plus rapidement, application non renouvelée régulièrement durant l'exposition...) et faire en sorte de changer les mentalités en informant les patients. Pour cela le pharmacien doit connaître les risques solaires et bien connaître ses produits afin d'optimiser son conseil.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la peau (2)	5
Figure 2 : L'Unité Epidermique de Mélanisation (3)	10
Figure 3 : Biosynthèse des mélanines (Josse, 2003).	13
Figure 4: Le cycle pigmentaire (13)	16
Figure 5 : Transfert de mélanosomes au sein de l' unité épidermique de mélanisation (14)	16
Figure 6 : Synthèse de la vitamine D (Abréviation : 25OD₃ ou 25-hydroxycholécalférol ; 1,25(OH)₂D₃ ou 1,25-dihydroxycholécalférol ou calcitriol) (23).	24
Figure 7 : Nuque rhomboïdale (34)	33
Figure 8 : Elastoïdose à kystes et comédons (35)	34
Figure 9 : Kératoses actiniques (36)	35
Figure 10 : Carcinomes basocellulaires (39)	38
Figure 11 : Carcinomes spinocellulaires (39)	40
Figure 12 : Mélanomes (46)	43
Figure 13 : Mélanocarcinogénèse. Nle : cellule normale ; MH : cellule présentant une mutation héréditaire sur un gène de susceptibilité ; M* : cellule présentant une mutation induite par les UV ; M** : cellule présentant plusieurs mutations induites par les UV (48).	45
Figure 14 : Ptérygion (51)	49
Figure 15 : Spectres d'absorption des chromophores cutanés (52).	51
Figure 16 : Modes d'action des filtres physiques (57).	58
Figure 17 : Principe de fonctionnement d'un filtre organique (59).	59
Figure 18 : Acide para aminobenzoïque (PABA) (60)	62
Figure 19 : Octylméthoxycinnamate (60)	62
Figure 20 : Ethylhexyl Salicylate (Escalol 587[®]) (61)	63
Figure 21 : 4-méthylbenzylidène camphre (Eusolex 6300[®]) (57)	64
Figure 22 : Acide phénylbenzimidazole sulfonique (61)	65
Figure 23 : Structure générale des Benzophénones (60)	65
Figure 24 : Spectre d'absorption des principaux filtres UVB (59).	66
Figure 25 : Butyl-méthoxydibenzoylméthane (avobenzone) (57)	67
Figure 26 : Spectres d'absorption des principaux filtres UVA (59).	68
Figure 27 : Diéthylamino-hydroxybenzoyl-hexyl benzoate (61)	68
Figure 28 : Mexoryl XL[®] (60)	69

Figure 29 : Tinosorb[®] M (60)	70
Figure 30 : Répartition des sujets du panel en fonction du sexe	94
Figure 31 : Répartition des sujets en fonction de l'âge.	95
Figure 32 : Durées d'expositions.	96
Figure 33 : Indices utilisés.	97
Figure 34 : Ages des premières expositions.	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les différents phototypes (12)	18
Tableau II : Temps d'exposition entraînant un coup de soleil en fonction du phototype, quand le soleil est au zénith, en été sur la côte d'Azur (index UV de 9) (12)	19
Tableau III : Evolution de la photoprotection acquise par des expositions solaires répétées (sans coup de soleil) en fonction du phototype (12)	19
Tableau IV : Classification des Radiations Solaires (18)	21
Tableau V : Comparatif entre phototoxicité et photoallergie (50).	47
Tableau VI : Les agents photosensibilisants (49, 50)	48
Tableau VII : Liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques (63).	71
Tableau VIII : Les filtres UV testés par l'université de Zurich (65)	73
Tableau IX : Classification des produits antisolaire (66).	90
Tableau X : Exemples de sprays solaires.	91
Tableau XI : Exemples de produits destinés aux enfants.	92
Tableau XII : Exemples de crèmes solaires haute protection.	93
Tableau XIII : Secteurs d'activité des personnes du panel.	95

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **DUBERTET L., JEANMOUGIN M.**
La peau et le soleil,
Ouverture médicale, Hermann, Paris, 1993.
- (2) **Science et Vie,**
Edition spéciale « Corps Humain », 1999.
- (3) **MEYNADIER J.,**
Précis de Physiologie cutané
La porte verte Paris, 1980.
- (4) **FITZPATRICK T.B., WICK M.M., TODA K.**
Brown melanoderma.
In: Biology and disease of epidermal pigmentation.
University of Tokyo press, 1981, p.21-47.
- (5) **QUEVEDO W.C., FITZPATRICK T.B., HOLSTEIN T.J., PATHAK M.**
The evolution of genetic influences on the ontogeny of the human melanocyte system and its responses to ultra-violet light.
In: Biology and disease of epidermal pigmentation, University of Tokyo press, 1986, p.9-32.
- (6) **LANGLOIS A.,**
Molécules promotrices de la mélanogénèse,
Thèse de Pharmacie, Paris V, 1989.
- (7) **QUEVEDO W.C., FLEISCHMANN R.D.**
Developmental biology of mammalian melanocytes.
J. Invest. Dermatol., 1980, 75, p.116-120.
- (8) **HEARING V.J., KING R.A.,**
Determination of skin color: melanocytes and melanization.
In: Pigmentation and pigmentary disorders.
Levine N. (ed) CRC Press, Boca Raton F.L., Chapter 1, 4-32, 1993.
- (9) **LECCIA M.T., BEANIE J.C.**
L'héliodermie ou le vieillissement cutané photoinduit.
Ann. Dermatol. Vénéréol., 1995, 122 :720-728.
- (10) **HARRISON S.L., ARMSTRONG B.K.**
Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children.
Lancet., 1994; 344 : 1529-1532.
- (11) **DADOUNE J.P.**
Histologie. De la biologie à la clinique.
Flammarion. Médecine-Sciences Paris, 1990.
- (12) **AVRIL M.F., BRODIN M., DRENO B., DRENO P., GOTMAN A., JEANMOUGIN M.,
LE MAITRE M., MISCHLICH D., REUTER G.,**

Soleil et peaux, bénéfiques, risques et préventions,
Ed. Masson, p33-34.

- (13) **YAAR M., GILCHREST B.A.,**
Human growth and différenciation : a decade of new data and spéculation.
J. Invest. Dermatol., 1991 ; 97 : 611-617.
- (14) **VANCOILLIE G, LAMBERT J, MULDER A, KOERTEN HK, MOMMAAS AM, VAN OOSTVELDT P, NAEYAERT JM,**
Cytoplasmic dynein colocalizes with melanosomes in normal human melanocytes.
Br J Dermatol, 2000 143(2) : 298-306.
- (15) **LAFORGUE M.,**
Méfaits du soleil sur la peau : Prévention par la photoprotection,
Thèse de Pharmacie, Bordeaux II, 1999.
- (16) **FITZPATRICK T.B.,**
Soleil et peau,
J. Med. Esthét. 1975 ; 2 :33-34
- (17) **PATHAK M.A., JIMBOW K., SZABO G.,**
Sunlight and melanin pigmentation.
In: Smith KC (ed): Photochemical and Photobiological Review. Plenum Press, 1976, 211-239
- (18) **RICHARD F.Edlich,**
Photoprotection by Sunscreens with Topical Antioxidants and Systemic Antioxidants to Reduce Sun Exposure,
J.Long-Term Eff. Med., 2004 14(4) 317-340.
- (19) **CESARINI J.P. et BINET O.,**
Les effets biologiques des radiations solaires.
Rev. Prat. (Paris), 1992 ; 42 (11) : 1339-1344.
- (20) **BLACK G., MATZINGER E., GANGE W.,**
Lack of protection against UVB-induced erythema by immediate pigmentation induced by 382 nm radiation.
J. Invest. Dermatol., 1985; 85: 448-449.
- (21) **HOLICK MF., SMITH E., PINCUS S.,**
Skin as the site of vitamin D synthesis and target tissue for 1,25-dihydroxyvitaminD3.
Arch. Dermatol., 1987 ; 123 : 1677a-1683a.
- (22) **CESARINI J.P. et BINET O.,**
Les effets biologiques des radiations solaires.
Rev. Prat. (Paris), 1992 ; 42 (11) : 1339-1344.
- (23) **DUMOULIN G., MOUSSARD C., NGUYEN N.U., TOUSSIROT E.,**
Photobiologie de la vitamine D.
Rayonnement ultraviolet et peau, p.49-54.
- (24) **MEYNADIER J.,**
Les effets bénéfiques du soleil.
Nouv. Dermatol., 1987 ; 6(suppl 2) : 224.

- (25) **LA RUCHE G.,**
Les particularités de la peau de l'enfant.
Travaux des dermatologues français, Labo. Lutsia, 1991.
- (26) **KLIGMAN L.H., KLIGMAN A.M.,**
Reflections on heat,
Br. J. Dermatol., 1984 ; 110 : 369-375.
- (27) **CLEMENT-LACROIX P., MICHEL L., MOYSANT A., MORLIERE P.,**
UVA-induced immune suppression in human skin : protective effect of vitamin E in human epidermal cells in vitro.
Br. J. Dermatol., 1996 ; 134 : 77-84.
- (28) **STEENVOORDEN D.P., BEIJERSBERGEN VAN HENEGOUWEN G.,**
Protection against UV-induced systemic immunosuppression in mice by a single topical application of the antioxidant vitamins C and E.
Int. J. Radiat. Biol. Phys., 1999 ; 75 : 747-755.
- (29) **AUBIN F.,**
Photoimmunologie.
Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Dermatologie 2002 ; 98-780-A-10, 7p.
- (30) **PERNA J.J., MANNIX M.L., ROONEY J.F., NOTKINS A.L.,**
Reactivation of latent herpes simplex virus infection by UVlight.
J. Am. Acad. Dermatol., 1987 ; 17 : 473-478.
- (31) **GARSSEN J., NORVAL M., EL-GHORR A., GIBBS N.K.,**
Estimation of the effect of increasing UVB exposure on the human immune system and related resistance to infectious diseases and tumours.
J. Photochem. Photobiol., 1998 ; 42 : 167-179.
- (32) **CUNLIFFE W.J.,**
Acne,
London : Martin Dunitz, 1989 : 2-10.
- (33) **DAVID-LAGISQUET E.,**
Influence du rayonnement solaire sur l'acné.
Thèse de Pharmacie, Nantes, 2003.
- (34) <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-dermatologie/Cycle2/Poly/0302ico.asp>
- (35) <http://www.e2med.com/sync/cdRoms/derma2003/data/p0214.htm>
- (36) Image de keratoses actiniques : dermatlas.com
- (37) **SANCHO-GARNIER H.,**
Rapport « Journée soleil du 20 juin 2000 ».
- (38) **MOULIN G., BALME B., THOMAS L.,**
Tumeurs bénignes de l'épiderme,
Encycl. Med. Chir., 1996, 12-730-B-10.
- (39) **University of Iowa College of Medicine,**
Dept. of Dermatology,
<http://tray.dermatology.uiowa.edu>.

- (40) **WANG S.Q., SETLOW R., BERWICK M., POLSKY D., MARGHOOB A.A., KOPF A.W., et coll.**
Ultraviolet A and melanoma : a review.
J. Am. Acad. Dermatol. 2001; 44 : 837-46.
- (41) **SOUFIR N., BASSET-SEGUIN N.,**
Carcinogenèse cutanée.
Rev. Prat., 1999 ; 49 : 813-17.
- (42) **ZHANG H., LI PING X., LEE P., LI Wu X., YAO Y.J., ZHANG M.J., SILVERS D.N., RATNER D., MALHOTRA R., PEACOCKE M., TSOU H.C.**
Role of PTCH and P 53 Genes in Early-Onset Basal Cell Carcinoma.
Am J Pathol. 2001 ; 158: 381-385.
- (43) **AUBIN F., HUMBEY O., HUMBERT Ph., LAURENT R., MOUGIN C.,**
Mélanome: rôle des radiations ultraviolettes.
Presse Med 2001 ; 30 : 546-51.
- (44) **HUMBEY O., AUBIN F.,**
Actualités en Photo-immunologie.
Nouv. Dermatol. 2001 ; Suppl. 2 : 1-52.
- (45) **DRENO B., WALLON-DUMONT G.,**
Dossier dermatologie : les mélanomes,
Presse Méd., 11 janv 2003, tome 32, p.29-43.
- (46) DermIS - Dermatology Information System.(<http://Dermis.net>)
- (47) **WANG S.Q., SETLOW R., BERWICK M., POLSKY D., MARGHOOB A.A., KOPF A.W., et coll.**
Ultraviolet A and melanoma .
J. Am. Acad. Dermatol. 2001 ; 44 : 837-46.
- (48) **AUBIN F., HUMBEY O., MOUGIN C.,**
Rayonnement UV et mélanome.
Rayonnement ultraviolet et peau, p. 94-100.
- (49) **EDLICH R.F., BOYD L.M.,**
Photosensitivity and other adverse reactions to sunlight,
Adva. Med., 1st ed. Arlington, 2000.
- (50) **BEANI J.C., BOURRAIN J.L.,**
Les photoallergies.
In : Doutre MS. Immunodermatologie. Paris : Ellipses, 1994 :129-44.
- (51) http://ophimage.free.fr/cornee/cornee/page_01.htm
- (52) **JEANMOUGIN M.,**
Peau et soleil.
Encycl Méd Chir Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 2000, p 8.
- (53) **CIE Research Note (1987).**
A reference action spectrum for ultraviolet radiation induced erythema in human skin.
CIE J, 6 : 17-22.

- (54) **CESARINI J.P.,**
La photoprotection vestimentaire,
Nouv. Dermatol. 2001 ; 20 : Suppl. 2 : 1-52
- (55) **PISSAVINI M.,**
Analyse des mécanismes d'action de différents filtres ultraviolets en concentration élevée sur des substrats irréguliers.
Thèse Doct. Univ., Nice, 2003.
- (56) **SCHULZE R.,**
Einige Versuche und Bemerkungen zum Problem der handelsüblichen Sonnenschutzmittel,
Parfüm. Kosmetik, 1956;37 : 365-372.
- (57) **LEBAILLY L.,**
Formulation d'une gamme de produits solaires à l'eau thermale.
Mémoire D.E.S.S. Cosmétologie, Nantes, 2004.
- (58) **JEANMOUGIN M.,**
La photoprotection de l'enfant.
Nouv. Dermatol., 1994 ; 13 : 415-422.
- (59) **LIGHTBURN E., BONERANDI J.J.,**
Photoprotection externe.
Rayonnement Ultraviolet et peau, 2001 ; p.156-166.
- (60) **BEL S.,**
Les produits solaires.
Mémoire D.E.S.S. Cosmétologie, Nantes, 1999-2000.
- (61) **GUYODO A.,**
Influence de la nature de la forme galénique sur l'indice de protection solaire, pour une composition de filtres UV donnée.
Mémoire D.E.S.S. Cosmétologie, Nantes, 2003-2004.
- (62) **Publication L'Oréal,**
« Les filtres solaires », juin 2000.
- (63) **Journal officiel du 1er septembre 2001**
Avis aux fabricants, importateurs, responsables de la mise sur le marché relatif à l'étiquetage des substances autorisées et/ou soumises à restriction entrant dans la composition des produits cosmétiques (art. R. 5263-3 [b, c, d, et e] du code de la santé publique)
<http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2001/01-35/a0352298.htm>
- (64) **SCHLUMPF M, COTTON B, CONSCIENCE M, HALLER V, STEINMANN B, LICHTENSTEIGER W.,**
In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens.
Environ. Health Persp. 2001 : 109(3):239-44.
- (65) **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.
Toxicology, 2004 : 205(1-2):113-22.

- (66) **MARGUERY M.C.,**
Photoprotection (interne et externe),
Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Dermatologie 2001 ; 98-944-A-10, 11p.
- (67) **CHU C.Y., SUN C.C.,**
Allergic contact dermatitis from triethanolamine in a sunscreen.
Contact Dermatitis, 2001 ; 44 : 41-42.
- (68) **MARGUERY M.C.,**
La réaction photoallergique : mécanisme d'apparition et technique d'exploration.
Rev. Fr. Allergol., 1998 ; 38 : 394-400.
- (69) **BEANI J.C.,**
La photoprotection.
Rev. Fr. Allergol., 1999 ; 39 : 311-323.
- (70) **HAYDEN J.C., ROBERT M.S., BENSON H.A.,**
Systemic absorption of sunscreen after topical application.
Lancet, 1997 ; 350 : 863-864.
- (71) **TAN H., COMMENS C.A., BURNET L., SNITCH P.J.,**
A pilot study on the percutaneous absorption of microfine titanium dioxide from sunscreens.
Australas J. Dermatol., 1996 ; 36 : 185-187.
- (72) **OENOBOL[®],**
Ecran helioperl[®] IP 20,
Rapport des études réalisées sur l'écran HELIOPERL[®] IP 20.
- (73) **COIFFARD L.,**
Galénique spécifique des antisolaires- Rémanence des filtres.
IVème J. Cosmed, Montpellier, Oct. 2004.
- (74) **ROELANDS R.,**
Shedding light on sunscreens,
Clin. Exp. Dermatol., 1998; 23 : 147-157.
- (75) **MOYAL D., CHARDON A., KOLLIAS N.,**
Determination of UVA protection factors using the persistent pigment darkening (PPD) as the end point.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 2000 ; 16 : 245-249.
- (76) **MARROT L., BELAIDI J.P., CHAUBO C., MEUNIER J.R.,**
In vitro strategy to evaluate the phototoxicity of solar UV at the molecular and cellular level : application to photoprotection assessment.
Eur. J. Dermatol., 1998 ; 8 : 403-412.
- (77) **BERNE B., PONTEN F., PONTEN J.,**
Decrease p53 expression in chronically sun-exposed human skin after topical photoprotection.
Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 1998 ; 14 : 148-153.
- (78) **YOUNG A.R., SHEEHAN J.M., CHADWICK C.A.,**
Protection by UV A and B sunscreens against in situ dipyrimidine photolesions in human epidermis is comparable to protection against sunburn,
J. Invest. Dermatol., 2000 ; 115 : 37-41.

- (79) **MARROT L., BELAIDI J.P., MEUNIER J.R., PEREZ P.,**
The human melanocyte as a particular target for UVA radiation and an endpoint for photoprotection assessment.
Photochem. Photobiol., 1999 ; 69 : 686-693.
- (80) **FOURTANIER A., GUENICHE A., COMPAN D.,**
Improved protection against solar-simulated radiation-induced immunosuppression by a sunscreen with enhanced UVA protection,
J. Invest. Dermatol., 2000 ; 114 : 620-627.
- (81) **EBERLEIN-KONIG B., PLACZEK M., PRYZBILLA B.,**
Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid and alpha-tocopherol,
J. Am. Acad. Dermatol., 1998 ; 38 : 45-48.
- (82) **FUCHS J.,**
Potentials and limitations of the natural antioxydant alpha-tocopherol, L-ascorbic acid and beta-carotene in cutaneous photoprotection,
Free Radic. Biol. Med., 1998 ; 25 : 848-873.
- (83) **ELMETS C.A., SINGH D., TUBESING K., MATSUI M.,**
Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols,
J. Am. Acad. Dermatol., 2001 ; 44 : 425-432.
- (84) **GEORGESCU V., ESTEVE E.,**
Photoprotection anti-érythémale systémique,
Rayonnement ultraviolet et peau, p. 183-187.
- (85) **RIBRIOUX A.,**
Antipaludéens de synthèse et peau.
Ann. Dermatol. Venereol., 1990 ; 975-90.
- (86) **JEANMOUGIN M.,**
Traitement préventif de la lucite estivale bénigne.
Dermatol. Prat., 1999 ; 231 : 13-4.
- (87) **NOBLES J.P., JEANMOUGIN M.,**
Acide para-aminobenzoïque et lucites (190 cas).
Nouv. Dermatol., 1998 ; 7 : 295.
- (88) **NEUMANN R., RAPPOLD E., POHL-MARKL H.,**
Treatment of polymorphous light eruption with nicotinamide : a pilot study.
Br. J. Dermatol., 1986 ; 115 : 77-80.
- (89) **STOEBNER-DELBARRE S., THEZENAS S., KUNTZ C., GUILLOT B., SANCHO-GARNIER H.,**
Connaissances, attitudes et comportements des adultes vis-à-vis de l'exposition solaire en France.
Rayonnement Ultraviolet et peau, 2001 ; p.135-140.

ANNEXE



UFR de Pharmacie
Laboratoire de Pharmacie industrielle et de Cosmétologie

Questionnaire : le soleil et vous

Pour vous connaître :

Homme ☐

Femme ☐

Age : 25 -35 ans ☐ 36-45 ans ☐ 46 -55 ans ☐ 56-65 ans ☐ + de 66 ans ☐

Vous habitez : en zone rurale ☐ en zone urbaine ☐

Votre profession :

Votre comportement au soleil :

Vous estimez-vous : bien informé ☐ peu informé ☐
sans information du tout ☐ sur les risques liés aux expositions solaires

Connaissez-vous votre phototype : oui ☐ non ☐

Avez-vous l'habitude de vous exposer : de 1 à 3h/jour ☐ 3 à 5h/jour ☐
+ de 5h par jour ☐

Utilisez-vous systématiquement une protection antisolaire : oui ☐ non ☐

Si oui, quel indice choisissez-vous :

Si vous avez des enfants, depuis quel âge sont-ils exposés au soleil ?

Utilisez-vous pour eux une protection spécifique ?

Cumulez-vous les expositions dans l'année (été, sports d'hiver...) ?

Faites-vous des séances d'UVA en cabine ?

Nous vous remercions pour vos réponses !

Nom-Prénoms : GENDRON Brice, Alain, Félix

Titre de la thèse : Ce que doit savoir le pharmacien d'officine dans le domaine peau-soleil

Résumé de la Thèse : La peau, non protégée, exposée au soleil subit d'importants dommages pouvant aller du simple coup de soleil jusqu'à l'induction de la carcinogénèse. Il est très important de la protéger. La photoprotection peut s'exercer sous différentes formes : vestimentaire, cosmétique et orale. Le pharmacien d'officine doit connaître toutes les solutions existantes afin d'optimiser son conseil et participer au mieux à la prévention dans le domaine peau-soleil.

MOTS CLES :

-phototype

-produits antisolaires

-photoprotection

-écrans et filtres solaires

JURY :

PRESIDENT : Monsieur Alain PINEAU, Professeur de toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Madame Laurence COIFFARD, Professeur en Cosmétologie, Faculté de Pharmacie de Nantes
Monsieur Pierre ARNAUD, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine, 6 rue Villars 44100 NANTES

Adresse de l'auteur : 7 mail du commandant Cousteau 35310 MORDELLES