



**HAL**  
open science

# La photoprotection externe : revue de la littérature et contribution expérimentale à l'évaluation du coefficient de protection d'une préparation anti-solaire

Robert Sevy

## ► To cite this version:

Robert Sevy. La photoprotection externe : revue de la littérature et contribution expérimentale à l'évaluation du coefficient de protection d'une préparation anti-solaire. Médecine humaine et pathologie. 1985. dumas-01277312

**HAL Id: dumas-01277312**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01277312>**

Submitted on 22 Feb 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



D

115 039932 6

1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE  
DE GRENOBLE  
MEDECINE et PHARMACIE

Domaine de LA MERCI  
LA TRONCHE

ANNEE 1985

N° D'ORDRE : 105

# LA PHOTOPROTECTION EXTERNE

REVUE DE LA LITTÉRATURE ET CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE À  
L'ÉVALUATION DU COEFFICIENT DE PROTECTION D'UNE  
PRÉPARATION ANTI-SOLAIRE

## THESE

présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE,  
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

par

M. SEVY ROBERT

né le 6 Mai 1958

à GAP

Cette thèse sera soutenue publiquement le 17 JUIN 1985,  
devant M. le Professeur AMBLARD PIERRE, Président du Jury  
et MM. les Professeurs DELORMAS PIERRE  
GAVEND MICHEL  
M. le Docteur BEANI JEAN-CLAUDE

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE  
DE GRENOBLE  
MEDECINE et PHARMACIE

---

Domaine de LA MERCI  
LA TRONCHE

---

ANNEE 1985

N° D'ORDRE :

# LA PHOTOPROTECTION EXTERNE

REVUE DE LA LITTÉRATURE ET CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE À  
L'ÉVALUATION DU COEFFICIENT DE PROTECTION D'UNE  
PRÉPARATION ANTI-SOLAIRE

THESE

présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE,  
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

par

M. SEVY ROBERT

né le 6 Mai 1958

à GAP

Cette thèse sera soutenue publiquement le 17 JUIN 1985,  
devant M. le Professeur AMBLARD PIERRE, Président du Jury  
et MM. les Professeurs DELORMAS PIERRE  
GAVEND MICHEL  
M. le Docteur BEANI JEAN-CLAUDE



DOYEN : Professeur R. SARRAZINASSESEUR : Professeur P. JALBERTM E D E C I N EPROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE ET 1ère CLASSE

MM. AMBLARD	Pierre	CLINIQUE DE DERMATOLOGIE
AMBROISE-THOMAS	Pierre	PARASITOLOGIE
BEAUDOING	André	CLINIQUE DE PEDIATRIE ET PUERICULTURE
BEZES	Henri	CLINIQUE CHIRURGICALE ET TRAUMATOLOGIE
BONNET	Jean-Louis	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE
BOUCHET	Yves	ANATOMIE
BUTEL	Jean	ORTHOPEDIE ET TRAUMATOLOGIE
CHAMPETIER	Jean	ANATOMIE TOPOGRAPHIQUE ET APPLIQUEE
CHARACHON	Robert	CLINIQUE O. R. L.
COUDERC	Pierre	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DELORMAS	Pierre	PNEUMOPHTISIOLOGIE
DENIS	Bernard	CLINIQUE CARDIOLOGIQUE
FAURE	Jacques	MEDECINE LEGALE ET TOXICOLOGIE
GAVEND	Michel	PHARMACOLOGIE
GEINDRE	Michel	RADIOLOGIE
HOLLARD	Daniel	CLINIQUE HEMATOLOGIQUE
LATREILLE	René	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
LE NOC	Pierre	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
MALINAS	Yves	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIQUE
MALLION	Jean-Michel	MEDECINE DU TRAVAIL
MICOUD	Max	CLINIQUE MEDICALE ET DES MALADIES INFECTIEUSES
MOURIQUAND	Claude	HISTOLOGIE
PARAMELLE	Bernard	CLINIQUE PNEUMOLOGIQUE
PERRET	Jean	CLINIQUE NEUROLOGIQUE
RACHAIL	Michel	CLINIQUE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIQUE
REVOL	Michel	UROLOGIE
DE ROUEMONT	Jacques	NEUROCHIRURGIE
SARRAZIN	Roger	CLINIQUE CHIRURGICALE
STIEGLITZ	Paul	ANESTHESIOLOGIE
TANCHE	Maurice	PHYSIOLOGIE
VERAIN	André	BIOPHYSIQUE
VIGNAIS	Pierre	BIOCHIMIE

PROFESSEURS 2ème CLASSE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BACHELOT	Yvan	ENDOCRINOLOGIE
BARGE	Michel	NEUROCHIRURGIE
BOST	Michel	PEDIATRIE
BOUCHARLAT	Jacques	PSYCHIATRIE ADULTES
CHAMBAZ	Edmond	BIOCHIMIE
COLOMB	Maurice	IMMUNOLOGIE
CORDONNIER	Daniel	NEPHROLOGIE
COULOMB	Max	RADIOLOGIE
CROUZET	Guy	RADIOLOGIE
Mme ETERRADOSSI	Jacqueline	PHYSIOLOGIE
MM. FAURE	Gilbert	UROLOGIE
FOURNET	Jacques	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
HUGONOT	Robert	MEDECINE INTERNE
JALBERT	Pierre	HISTOLOGIE - CYTOGENETIQUE
MAGNIN	Robert	HYGIENE
PHELIP	Xavier	RHUMATOLOGIE
RACINET	Claude	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
REYMOND	Jean-Charles	CHIRURGIE GENERALE
VROUSOS	Constantin	RADIOTHERAPIE
MM. BENABID	Alim, Louis	BIOPHYSIQUE
BENSA	Jean-Claude	IMMUNOLOGIE
BERNARD	Pierre	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
BRAMBILLA	Christian	PNEUMOLOGIE
COMET	Michel	BIOPHYSIQUE
CONTAMIN	Charles	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
DEBRU	Jean-Luc	MEDECINE INTERNE ET TOXICOLOGIE
DEMONGEOT	Jacques	BIostatistiques ET INFORMATIQUE MEDICALE
DUPRE	Alain	CHIRURGIE GENERALE
DYON	Jean-François	CHIRURGIE INFANTILE
FAURE	Claude	ANATOMIE ET ORGANOGENESE
FRANCO	Alain	MEDECINE INTERNE
GIRARDET	Pierre	ANESTHESIOLOGIE
GUIDICELLI	Henri	CHIRURGIE GENERALE ET VASCULAIRE
GUIGNIER	Michel	THERAPEUTIQUE ET REANIMATION MEDICALE
HADJIAN	Arthur	BIOCHIMIE
HOSTEIN	Jean	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
JUNIEN-LAVILLAULOY	Claude	O. R. L.
KOLODIE	Lucien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
LETOUBLON	Christian	CHIRURGIE GENERALE
MACHECOURT	Jacques	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES
MASSOT	Christian	MEDECINE INTERNE
MOUILLON	Michel	OPHTALMOLOGIE
PELLAT	Jacques	NEUROLOGIE
RAMBAUD	Pierre	PEDIATRIE
RAPHAEL	Bernard	STOMATOLOGIE
SCHAERER	René	CANCEROLOGIE
SEIGNEURIN	Jean-Marie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
SOTTO	Jean-Jacques	HEMATOLOGIE
STOEBNER	Pierre	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
SELE	Bernard	CYTOGENETIQUE

A NOTRE MAITRE LE PROFESSEUR Pierre AMBLARD

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter  
la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre immense  
reconnaissance pour le fructueux enseignement  
qu'il nous a prodigué en dermatologie.

Il a montré le plus vif intérêt pour notre  
travail tout au long de sa réalisation. Il  
n'a pas hésité à mettre à contribution certains  
membres de sa famille pour mener à bien notre  
expérimentation. Qu'il en soit remercié  
infiniment ....

A Monsieur le PROFESSEUR Pierre DELORMAS

à qui nous adressons nous plus vifs remerciements pour la bienveillance avec laquelle il a accepté d'être notre juge.

Notre reconnaissance est à l'image de l'immense estime que nous portons pour cet homme dont les multiples travaux, en particulier en matière de santé publique, nous ont impressionné.

Qu'il trouve également ici l'expression de nos respectueux remerciements pour les notions de pneumologie qu'il nous a inculqué sur les bancs de la faculté.

A Monsieur le PROFESSEUR Michel GAVEND

Qui nous a fait l'honneur de s'intéresser  
à notre travail et qui a très aimablement  
accepté de siéger à notre jury.

Voici déjà un certain nombre d'années que,  
par la clarté de son exposé autant que par  
sa simplicité, il a su nous éveiller à la  
pharmacologie et susciter tout notre intérêt  
pour cette discipline pourtant fort déroutante  
aux yeux des étudiants en médecine débutants  
que nous étions alors.

Qu'il soit assuré de notre profond respect  
et de toute notre gratitude.

A Monsieur le DOCTEUR Jean-Claude BEANI

Qui nous a inspiré ce travail et qui nous  
a guidé dans sa réalisation.

Nous ne saurions assez le remercier pour  
sa bienveillance, sa disponibilité malgré  
ses multiples occupations et ses conseils  
qui ont été pour nous une aide précieuse.

Il a su, avec le dynamisme qui le caractérise,  
mettre au service de notre expérimentation  
toute sa compétence.

A mes Parents

Prodiges de tendresse et de sacrifices,  
et sans lesquels rien n'aurait été possible ...

Qu'ils trouvent ici le témoignage de toute  
ma reconnaissance et de ma plus profonde  
affection.

A mon frère Michel

A qui je souhaite la réussite dans sa  
nouvelle vie étudiante.

A Jocelyne

Ma plus fidèle collaboratrice,  
qui a participé activement à  
toutes les étapes de ce travail,  
toujours volontaire et dévouée.

Ma compagne, à laquelle j'aimerais  
exprimer ici le témoignage de mon  
amour.

A notre Enfant,

qui bientôt va naître ...



A tous ceux et celles qui ont accepté, toujours avec sympathie  
et avec la plus grande disponibilité, de se prêter à nos  
expérimentations :

Alain J.  
Alexandre L.  
Bernadette B.  
Christelle H.  
Christian C.  
Christine W.  
Christophe L.  
Dominique A.  
Elisabeth C.  
Elisabeth G.  
François C.  
François B.  
Françoise T.  
Françoise F.  
Françoise P.  
Françoise V.  
Geneviève R.  
Gilles P.  
Isabelle C.  
Jacqueline A.  
Jocelyne P.  
Josiane P.  
Luc T.  
Marie-Ange B.  
Marie-José H.  
Marie-Paule S.  
Michel A.  
Monique O.  
Monique B.  
Monique S.  
Nadine R.  
Nathalie H.  
Nicole S.  
Olympia J.  
Patrick V.  
Patrick D.  
Philippe K.  
Pierre L.  
Régine P.  
Sylvie B.  
Sylvie C.  
Thierry D.  
Véronique B.  
Bruno P.  
Alexandre B.  
Sylvie R. ...

A tous ceux et celles qui ont par ailleurs  
contribué, de quelque manière que ce soit,  
à la réalisation de cette thèse.

A Jacqueline

qui, toujours avec le sourire, et d'un dévouement  
sans égal, a été à l'origine de l'élaboration  
dactylographiée de ce travail.

Avec mes remerciements et toute mon amitié.

## PLAN

	Page
<u>INTRODUCTION</u> .....	2
<b>CHAPITRE I</b>	
<u>LA PHOTOPROTECTION EXTERNE POURQUOI ?</u> .....	4
(ou rappels photobiologiques et "photo-physiopathologiques")	
1 - <u>Les sources lumineuses et leur rayonnement</u> .....	5
1.1 - Le rayonnement solaire .....	5
1.2 - Les sources lumineuses artificielles .....	11
2 - <u>Actions physicochimiques et biochimiques du soleil sur la peau</u> .....	18
2.1 - Niveau physique .....	18
2.2 - Niveau chimique .....	22
2.3 - Niveau biochimique .....	23
3 - <u>Effets biologiques du soleil sur la peau normale</u> .....	26
3.1 - Les effets bénéfiques .....	27
3.2 - Les actions défavorables .....	28
3.2.1 - Immédiates .....	28
3.2.2 - Retardées .....	28
3.2.3 - A long terme .....	32
3.3 - La photoprotection naturelle .....	39
3.3.1 - Les différents systèmes cutanés photoprotecteurs .....	39
3.3.2 - Leur stimulation par les radiations solaires .....	44
3.3.3 - Notion de phototype .....	46
4 - <u>Les photodermatoses</u> .....	50
4.1 - Liées à un déficit de la photoprotection naturelle .....	51
4.2 - Dermatoses aggravées ou déclenchées par le soleil .....	52
4.3 - Les lucites véritables .....	53
5 - <u>La photoprotection interne</u> .....	60
5.1 - Les antipaludéens de synthèse .....	60
5.2 - Les caroténoïdes .....	62
5.3 - Les photochimiothérapies .....	64
5.4 - Autres .....	66
6 - <u>Conclusion : Pourquoi la photoprotection externe ?</u> .....	68

## CHAPITRE II

LA PHOTOPROTECTION EXTERNE ... COMMENT ? .....	69
(ou étude des différents moyens externes de photoprotection)	
1 - <u>La Photoprotection vestimentaire et apparentée</u> .....	71
2 - <u>Les Photoprotecteurs externes classiques : les "filtres" et les "écrans"</u> .....	74
2.1 - <u>Etude pharmacologique</u> .....	74
2.1.1 - Définition et objectifs .....	74
2.1.2 - Les mécanismes d'action .....	76
2.1.3 - Le devenir du photoprotecteur externe appliqué sur la peau .....	77
2.1.4 - Naissance du photoprotecteur externe .....	82
2.1.5 - Le point actuel sur les actions préventives des photoprotecteurs externes .....	85
2.2 - <u>Evaluation de l'efficacité d'un photoprotecteur externe - Notion de coefficient de protection</u> ....	90
2.2.1 - Généralités .....	90
2.2.2 - Les différentes méthodes utilisables de nos jours .....	93
2.2.2.1 - In vitro .....	94
2.2.2.2 - In vivo .....	100
2.2.2.2.1 - Chez l'animal .....	100
2.2.2.2.2 - Chez l'homme .....	106
2.2.3 - Conclusion .....	134
2.3 - <u>Les différents principes actifs</u> .....	136
2.3.1 - Les filtres .....	136
2.3.2 - Les écrans .....	155
Annexe : Listes officielles américaines (FDA) et européennes (CERPC) .....	160
2.4 - <u>Le produit "fini"</u> .....	168
2.4.1 - La formulation d'un photoprotecteur externe .....	168
2.4.2 - Formes galéniques et aspects cosmétiques .	174
2.4.3 - Quelques exemples de préparations commerciales anti-solaires .....	177
2.5 - <u>Les effets secondaires indésirables des préparations anti-solaires classiques</u> .....	192
2.5.1 - L'irritation primaire .....	192
2.5.2 - Les sensibilisations de contact .....	193
2.5.3 - Les photosensibilisations de contact .....	199
2.5.4 - Photoprotecteurs externes et cancer .....	202
2.5.5 - Les autres effets secondaires des préparations anti-solaires .....	204
3 - <u>Les autres moyens externes de photoprotection</u> .....	205
3.1 - <u>Les agents "bronzants"</u> .....	205
3.1.1 - Généralités .....	205
3.1.2 - Les psoralènes locaux .....	206
3.1.3 - La pigmentation acquise par les UVA .....	212
3.1.4 - Les produits colorants .....	213

3.2 - Les autres agents photoprotecteurs externes .....	215
3.2.1 - Les anti-inflammatoires .....	215
3.2.2 - Photoprotecteurs divers .....	217

### CHAPITRE III

LA PHOTOPROTECTION EXTERNE ... A QUI ? QUAND ? .. (ou indications de la photoprotection externe) .....	219
1 - <u>La photoprotection externe du sujet sain</u> .....	220
1.1 - Une éducation sanitaire serait souhaitable .....	221
1.2 - Les règles générales d'exposition .....	225
1.3 - Guide d'utilisation pratique des photoprotecteurs externes .....	228
1.3.1 - Quel produit choisir ? .....	228
1.3.2 - Règles d'utilisation .....	232
1.4 - Résultats escomptés .....	236
2 - <u>La photoprotection du sujet souffrant d'une sensibilité particulière à la lumière</u> .....	239
2.1 - Caractères généraux de la photoprotection externe.	
2.2 - Les indications propres à chaque affection .....	241
2.2.1 - Dermatoses liées à un déficit de la photoprotection naturelle .....	241
2.2.2 - Dermatoses aggravées ou déclanchées par le soleil .....	242
2.2.3 - Les photodermatoses vraies ou lucites ....	242
3 - <u>La photoprotection externe après intervention sur le tégument</u> .....	246

### CHAPITRE IV

PARTIE EXPÉRIMENTALE .....	247
En collaboration avec le CERPC, préparation des journées de photobiologie de Lille en vue d'une standardisation européenne de la détermination du coefficient de protection d'un anti-solaire.	
1 - <u>Expérimentation personnelle</u> .....	248
1.1 - Matériel et méthodes .....	248
1.1.1 - Conditions générales .....	248
1.1.2 - Première série d'expérimentations : croissance arithmétique des doses .....	253
1.1.3 - Deuxième série d'expérimentations : croissance géométrique des doses .....	254
1.2 - Résultats .....	257
1.2.1 - Evaluation de la $DEM_0$ .....	257
1.2.2 - Résultats de la première série .....	257
1.2.3 - Résultats de la deuxième série .....	263

2 - <u>Etudes coopératives menées parallèlement à notre expérimentation</u> .....	268
2.1 - Résultats de la première série .....	268
2.2 - Résultats de la deuxième série .....	272
3 - <u>Discussion</u> .....	273
3.1 - Commentaires généraux .....	273
3.2 - Etude du mode de progression des doses .....	278
3.3 - Mise au point et intérêt d'un standard anti-solaire .....	280
3.4 - Le rôle de l'excipient dans le coefficient de protection d'un anti-solaire .....	282
3.5 - Conclusion .....	285
 <u>CONCLUSION</u> .....	 289
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u> .....	 292

## INTRODUCTION

## INTRODUCTION

*"Soleil, Soleil ! Faute éclatante"*

Paul VALERY, *Charmes (Ebauche d'un serpent)*.

Le soleil, grâce à ses radiations électromagnétiques, fournit l'énergie nécessaire à la vie. Dans les grottes obscures du monde souterrain, toute forme d'existence, animale comme végétale, est exceptionnelle.

Très tôt, l'homme a pris conscience, intuitivement, de l'importance du rayonnement actinique pour sa survie : la nécessité d'un ensoleillement adéquat pour une "bonne récolte", le réchauffement de l'atmosphère offrant des températures compatibles avec le développement de l'espèce, l'existence de récepteurs nerveux spécialisés permettant la vision de certaines radiations, élément essentiel d'adaptation à l'environnement ... sont tant de facteurs qui ont conduit l'homme primitif à vénérer son "Dieu Soleil".

Au fur et à mesure du développement de nos connaissances, d'autres actions bénéfiques ont vu le jour : synthèse de la vitamine D dans la peau sous l'influence des photons, rôle de la lumière dans le fonctionnement hormonal (stimulation de la glande pinéale, surtout montrée chez l'animal, par l'intermédiaire de la vision et permettant la régulation de nombreuses fonctions endocriniennes ; influence sur les rythmes circadiens ...), plus récemment, mise en évidence d'un mécanisme de réparation de l'ADN par le phénomène de photoréactivation ...

Des arguments thérapeutiques ont encore valorisé l'action des radiations électromagnétiques sur la peau humaine : le traitement du psoriasis et de nombreuses dermatoses par la PUVA-thérapie ou les UVB, l'amélioration de l'ictère néonatal par la photo-thérapie, plus récemment l'avènement du Laser en dermatologie et dans de nombreuses autres disciplines médicales (ses indications sont d'ailleurs souvent surestimées dans l'esprit du public).

Enfin, au cours du XXème siècle, avec l'évolution Psycho-Sociologique des idées, sont apparus de nouveaux arguments promoteurs de la notion de "bienfaisance en toute circonstance" du rayonnement actinique. Ainsi, dans une première période, ombrelle, parasol, voilette ... constituaient des accessoires d'été de toute première importance pour conserver l'un des critères de beauté idéale et de situation sociales "honorables" : la blancheur laiteuse de la peau. Dans les années 20, avec la vogue "Coco Chanel", a été introduite pour la première fois la "mode du bronzage". Ce n'est qu'à partir de 1936 avec l'accord du droit aux congés payés, puis surtout après la deuxième guerre mondiale, que le soleil en tant que phénomène social devait commencer à briller réellement.

Depuis, l'engouement de l'homme moderne pour les flèches d'Apollon n'a cessé de croître, le hâle cuivré est de nos jours synonyme de "bonne santé" et de "beauté", symbole de "promotion sociale" et de "liberté" ...



Malheureusement, cette euphorie tant à faire oublier que les radiations électromagnétiques du spectre solaire ne sont pas dépourvues de dangers pour l'être humain.

Est-il nécessaire de rappeler, pour souligner la susceptibilité des cellules vivantes à l'énergie solaire, que la vie n'a longtemps été permise qu'on fond des océans, interdite sur la terre ferme par les rayons meurtriers qui n'étaient pas encore arrêtés par une couche d'ozone atmosphérique en voie de formation ?

L'homme, non protégé naturellement par un écran naturel d'écaille, de plume ou de poil, est de toutes les espèces animales celle qui subit le plus sévèrement la loi des radiations ultra-violettes.

Les dommages cutanés liés au rayonnement solaire ne sont plus à démontrer. Ces méfaits actiniques sont connus de longue date dans les milieux de la dermatologie : on trouve un chapitre consacré aux "dermatoses provoquées par la lumière" dans le "Traité Pratique de Dermatologie" publié en 1900 par Hallopeau et Leredde.

Depuis, l'entreprise collective de "brûnisement" a favorisé l'expansion de toute une pathologie de dimension, non seulement médicale (lésions cutanées aiguës et chroniques photo-induites), mais également sociale (par la mise en route de dispositifs de couverture coûteux).

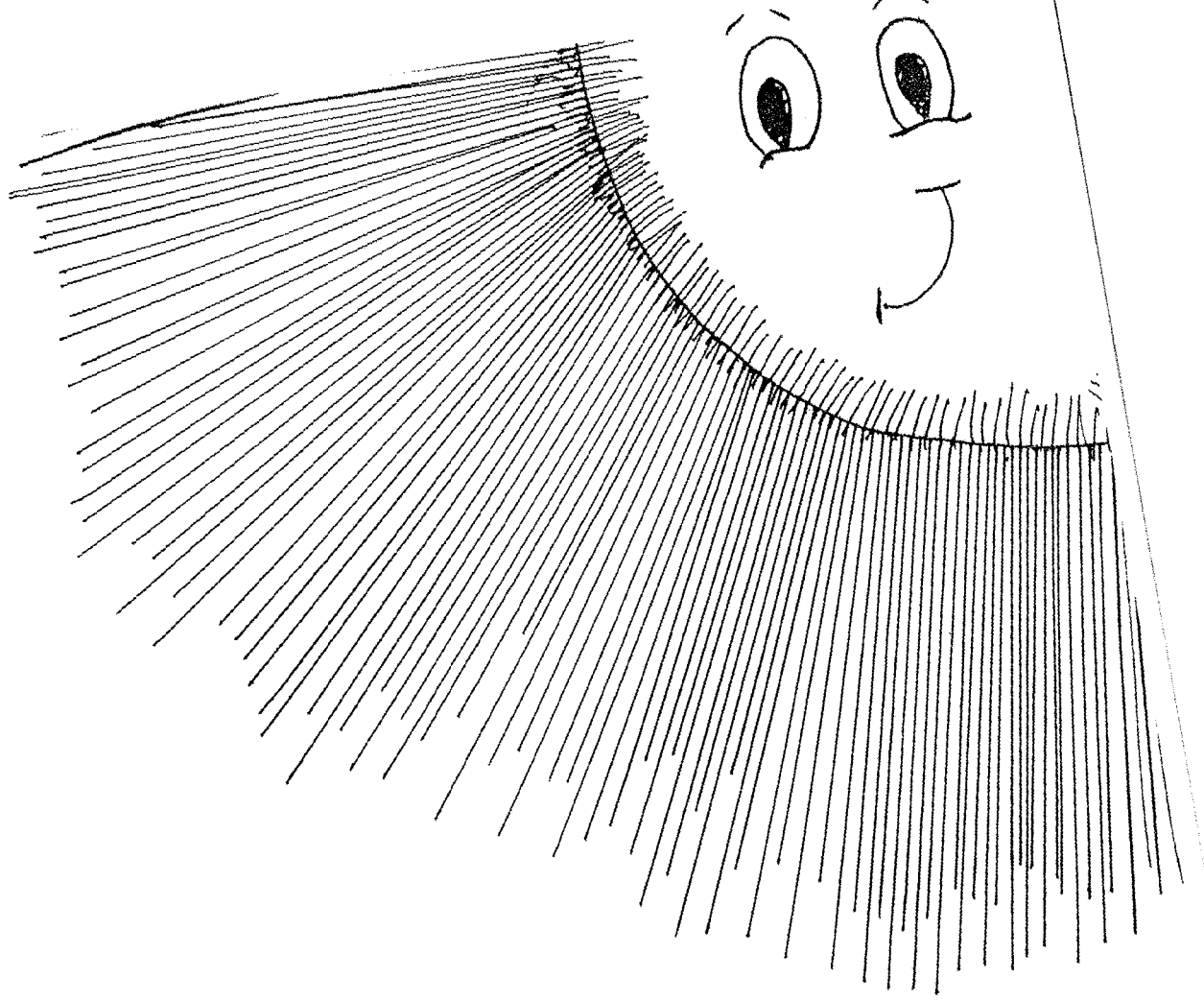
Ainsi, la surexposition solaire a pris place parmi les activités néfastes de notre temps, à côté d'autres nuisances telles que l'abus du tabac ou de l'alcool ...

Dans ce contexte, et considérant qu'il est du rôle du médecin de prévenir tout autant que de traiter, il nous est apparu utile de faire le point sur l'un des principaux moyens visant à palier à ces altérations actiniques de la peau : la PHOTOPROTECTION EXTERNE.

Une revue de la littérature nous permettra, après un bref rappel de la multiplicité des risques auxquels s'exposent les inconditionnels du soleil, d'aborder les différentes méthodes, artificielles et externes, de lutte anti-solaire. L'étude des substances absorbantes (filtres) et réfléchissantes (écrans) représentera le centre de nos propos.

Les indications de la photoprotection externe constitueront également un important chapitre dans lequel seront distingués deux groupes fort disparates : le premier, représenté par l'immense majorité de la population, impose la mise en oeuvre d'une éducation sanitaire basée sur l'apprentissage d'une "hygiène solaire" rigoureuse avec en particulier utilisation adaptée de préparations photoprotectrices qui ne doivent plus, désormais, être assimilées à de simples agents "cosmétiques". Le second, beaucoup plus restreint, concerne les sujets souffrant de photodermatoses et pour lesquels la prévention, par des moyens externes, de la rencontre radiations solaires - molécules cibles cutanées constitue un des moyens de l'arsenal thérapeutique de ces affections.

Enfin, une étude expérimentale illustrera les notions théoriques concernant les problèmes posés par la détermination de l'efficacité d'une préparation anti-solaire, avec en particulier un des objectifs actuels fondamentaux : la standardisation du coefficient de protection ...



CHAPITRE I

LA PHOTOPROTECTION EXTERNE ... POURQUOI ?

OU

RAPPELS PHOTOBIOLOGIQUES ET "PHOTO-PHYSIOPATHOLOGIQUES"

- 1 -

## LES SOURCES LUMINEUSES ET LEUR RAYONNEMENT

### 1.1 - LE RAYONNEMENT SOLAIRE (33) (170) (105) (32)

C'est la source essentielle, à laquelle s'adresse dans la grande majorité des cas la photoprotection externe.

#### 1.1.1 - SOURCE DU RAYONNEMENT : LE SOLEIL

Etoile où se produisent de nombreuses réactions thermonucléaires (en particulier transformation de l'hydrogène en Hélium), s'accompagnant d'une énorme libération d'énergie sous forme d'un rayonnement électromagnétique.

#### 1.1.2 - LE RAYONNEMENT "BRUT" (dans l'espace)

1.1.2.1 - C'est un intense et vaste spectre de radiations électromagnétiques formant une suite infinie et continue. Il s'étale entre les rayons cosmiques (les plus énergétiques et de longueurs d'onde les plus courtes) et les ondes radio (les moins énergétiques et de longueurs d'onde les plus élevées), en passant par les rayons  $\gamma$ , les rayons X, les ultraviolets, la lumière visible, les infra-rouges, les ondes radar.

1.1.2.2 - Ces radiations sont en effet caractérisées par deux aspects physiques dualistes :

1.1.2.2.1 - Un aspect ondulatoire dont on retiendra une valeur fondamentale : la "longueur d'onde" :  $\lambda = \frac{C}{\gamma}$  (où C = vitesse de la lumière dans le vide ;  $\gamma$  = fréquence vibratoire du rayonnement).  $\lambda$  s'exprime en nm (=  $10^{-9}$  m).

1.1.2.2.2 - Un aspect corpusculaire représenté par les "Photons" caractérisés par une deuxième valeur fondamentale : leur "énergie" W, inversement proportionnelle à la longueur d'onde  $\lambda$  dont elle est reliée par la relation :  

$$W = h \times \frac{C}{\lambda}$$
 (où h est la constante de Planck).

1.1.2.3 - Le rayonnement est dit monochromatique si les radiations le composant sont toutes de mêmes longueur d'onde (donc d'énergie identique). Il est dit polychromatique s'il comporte plusieurs longueurs d'ondes (radiations d'énergies variables). Bien sûr, le rayonnement solaire est polychromatique.

1.1.2.4 - Certaines fractions de ce rayonnement vont nous intéresser particulièrement dans cette étude (fig. 1)

##### 1.1.2.4.1 - La lumière visible

Elle ne représente qu'une bande étroite du spectre solaire comprise entre 380 et 780 nm.

C'est la seule région visible (par définition) parcourant, pour des énergies décroissantes des photons, toutes les couleurs du cercle chromatique entre le violet (énergie maximale, environ 400 nm de longueur d'onde) et le rouge (énergie minimale, environ 750 nm de longueur d'onde).

<— énergie croissante

longueur d'onde croissante —>

Rayons cosmiques

Rayons X

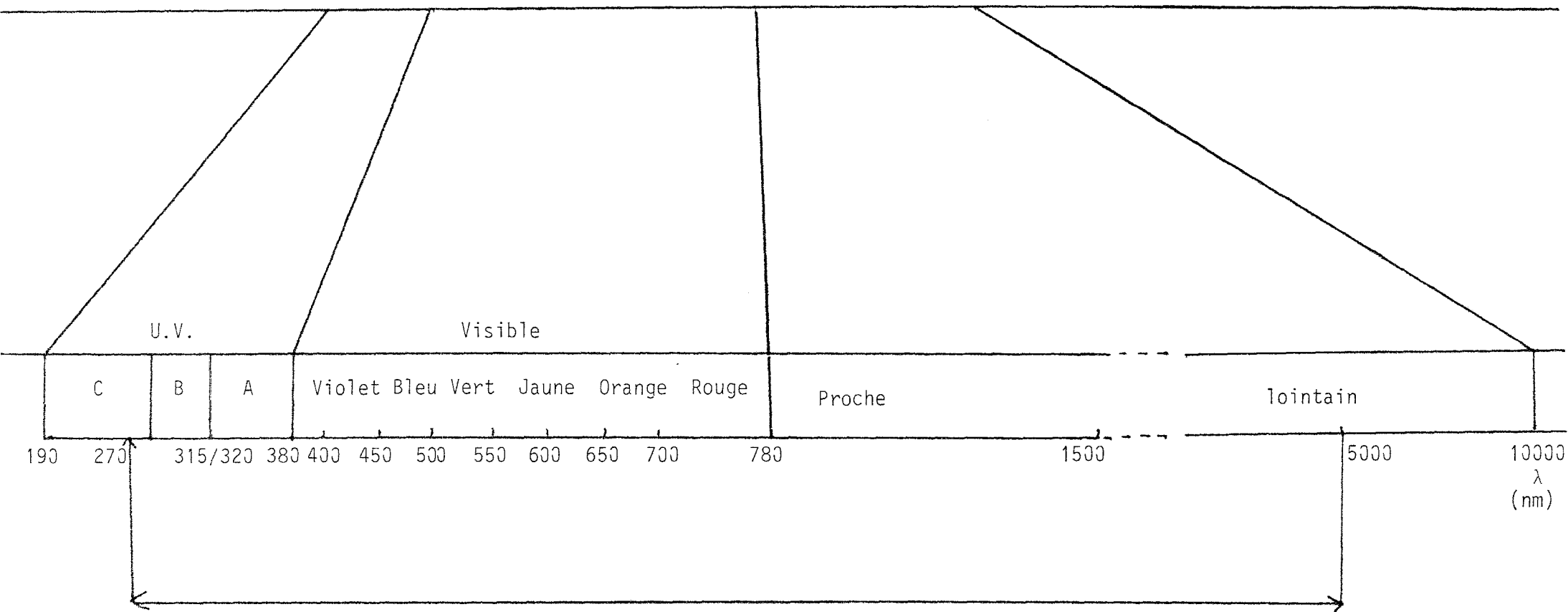
U.V.

Visible

I.R.

Radar

Radio



⇔ 99 % de l'énergie solaire

LE SPECTRE SOLAIRE

(fig. 1)

#### 1.1.2.4.2 - L'infra-rouge (IR) ou rayonnement calorique

S'étend de 780 à 10 000 nm environ.

Subdivisé en IR "proche" (jusqu'à 1500 nm) et en IR "lointain" (au delà de 1500 nm).

#### 1.1.2.4.3 - Les Ultra-Violets (UV)

Précèdent immédiatement la lumière visible.

S'étendent entre 190 et 380 nm.

Sont arbitrairement subdivisés en 3 zones, en fonction de leurs propriétés physiques et de leurs effets biologiques :

- a) les UVA = UV "longs" = black light
  - compris entre 315/320 (selon les auteurs) et 380 nm,
  - ils ont la propriété de traverser le verre.
- b) Les UVB = UV "moyens" = UV érythématogènes
  - de 280 à 315/320 nm,
  - ils sont arrêtés par le verre, mais traversent le quartz.
- c) Les UVC = UV "courts" = UV germicides
  - de 190 à 280 nm ; les plus énergétiques,
  - ils sont arrêtés par le quartz.

#### 1.1.2.4.4 - Les autres fractions du rayonnement solaire nous intéresseront moins

Soit du fait de leur quantité infime, en deçà des UVC : rayons X, rayons  $\gamma$ , rayons cosmiques.

Soit du fait de leur très faible énergie, au delà des IR : ondes radar, ondes radio.

(Toutes ces fractions représentent moins de 1 % de l'énergie solaire).

### 1.1.3 - LE RAYONNEMENT SOLAIRE RECU A LA SURFACE TERRESTRE (AU SOL)

Il constitue "l'ensoleillement" en un lieu donné.

Il est très différent du rayonnement "brut", émis dans toutes les directions dans l'espace par le soleil : (fig. 2).

1.1.3.1 - Parce que la traversée des couches atmosphériques entraîne des modifications quantitatives (environ un tiers du rayonnement solaire y est filtré) et qualitatives (modification de la distribution spectrale) :

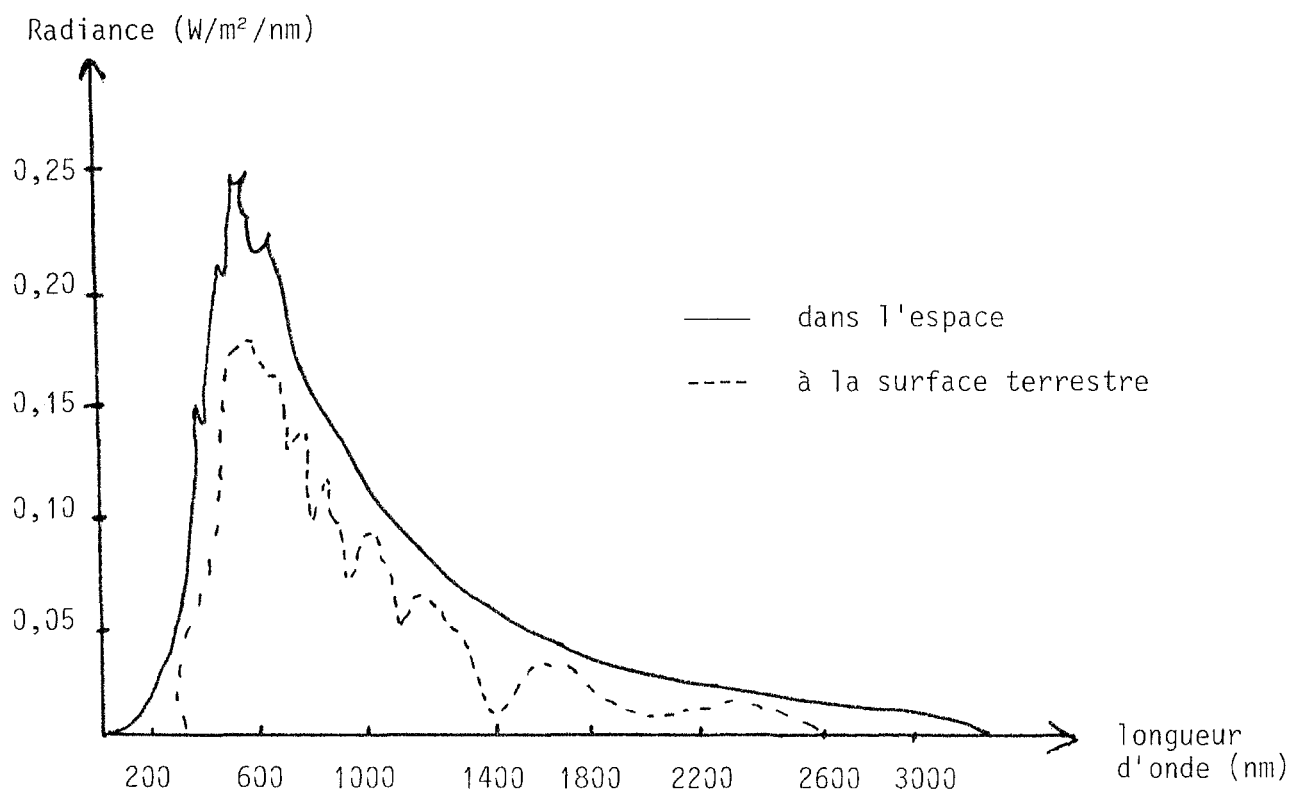
1.1.3.1.1 - Rôle fondamental de la couche supérieure de la haute atmosphère (ou stratosphère), située environ à 25 km de la surface terrestre, et où se trouve concentrée une étroite bande d'OZONE (=  $O_3$ ).

Ce gaz résulte de l'action des UV les plus courts (UVC) sur l' $O_2$  moléculaire.

Sa pression partielle est la plus faible à l'équateur ; elle augmente lorsqu'on s'en éloigne.

LE SPECTRE SOLAIRE (157)

(fig. 2)



Ce gaz joue un rôle essentiel : Il absorbe toutes les radiations électromagnétiques inférieures à 290 nm, soit les UVB les plus courts (< 290 nm), tous les UVC (Pic à 250 nm), et surtout les rayons X,  $\gamma$ , et cosmiques qui rendraient impossible toute vie sur terre (rayons meurtriers).

L'absorption est incomplète pour les plus grandes longueurs d'onde, minime à partir du visible.

C'est dire l'importance écologique de l'ozone, normalement maintenu constant grâce à une synthèse et une destruction permanente ; mais dont l'équilibre pourrait être menacé par :

- l'oxyde nitrique (avions supersoniques, explosions nucléaires),
- les fréons (chlorures provenant des chlorofluorométhanés) utilisés comme gaz propulseur dans les aérosols ou dans la réfrigération.

1.1.3.1.2 - En atmosphère plus basse, d'autres phénomènes de filtre du rayonnement solaire peuvent se produire, concernant alors les longueurs d'onde plus grandes :

a) à la lumière visible :

atténuée par les poussières et fumées en particulier au dessus des grandes villes ;

b) les infra-rouges

absorbés partiellement par la vapeur d'eau ou les nuages de basse altitude (qui par contre laissent passer les radiations érythématogènes).

1.1.3.1.3 - Au total, arrive à la surface de la terre (au niveau du sol) :

- une énergie lumineuse correspondant à environ 2/3 de l'énergie solaire "brute" soit 140 mW/cm<sup>2</sup> ;
- un rayonnement dont la répartition est différente du spectre solaire dans l'espace, et composé :

- a) de 50 % d'IR,
- b) de 40 % de lumière visible,
- c) seulement de 10 % d'UV.

Malgré cela, c'est la fraction du spectre la plus biologiquement et active, puisque la plus énergétique.

Pas d'UVC ni d'UVB dont la longueur d'onde est inférieure à 290 nm.

Des UVB (> 290 nm) et des UVA en proportions variables selon la latitude, l'altitude, la saison, l'heure. Globalement, sous nos climats, à midi, l'été, et par temps clair :

- UVB = 0,2 mW/cm<sup>2</sup>
- UVA = 4 à 6 mW/cm<sup>2</sup>.

1.1.3.2 - Parce que l'ensoleillement final, au sol, résulte de la conjonction de trois facteurs :

- le rayonnement direct,
- le rayonnement diffusé par le ciel,
- la réflexion du sol des deux rayonnements précédents.

Remarque : on assimile facilement l'ensoleillement à la quantité d'UVB reçue au sol (radiations les plus énergétiques).

### 1.1.3.2.1 - Le rayonnement direct

Il est modifié par la longueur du trajet des rayons lumineux. En effet, la quantité d'UVB reçue au sol est d'autant plus élevée que ce trajet est court.

Quatre paramètres gèrent ce facteur :

#### a) la saison

Le taux d'UVB au sol est maximum en été (Juillet dans l'hémisphère nord).

Ceci est lié non pas à la distance terre-soleil, mais à l'inclinaison de l'axe de rotation de la terre qui fait que l'épaisseur d'ozone à traverser par les rayons solaires est plus importante en hiver, avec par conséquent un taux d'absorption supérieur des UVB.

Par contre la quantité d'UVA varie peu en fonction des saisons (d'où la possibilité de photosensibilisation même en hiver (46)).

#### b) la latitude

Ensoleillement maximum sous les tropiques.

Deux raisons :

- le rayonnement est pratiquement vertical,
- la couche d'ozone est plus mince.

#### c) l'heure de la journée

Le rayonnement UVB est maximal entre 11 h et 14 h (trajet vertical).

En outre, plus le soleil est à l'horizon, plus ses rayons abordent obliquement la couche d'ozone, avec ainsi un trajet plus important qui implique une absorption supérieure.

#### d) l'altitude enfin

L'ensoleillement augmente avec l'altitude du fait de la réduction du parcours des radiations dans l'atmosphère.

Ainsi, la quantité d'UVB est majorée de 4 % tous les 300 m (à 1500 m d'altitude, les UVB sont accrus de 20 %).

### 1.1.3.2.2 - Le rayonnement diffusé par le ciel

#### a) en atmosphère pure (ciel bleu) (157).

Il existe une diffusion des radiations solaires par les molécules de gaz de l'atmosphère, et ce d'autant plus que la longueur d'onde est faible (la diffusion est inversement proportionnelle à  $\lambda^4$  : loi de Rayleigh).

Cette diffusion du rayonnement lumineux correspond à une réflexion et une dispersion des photons par les particules de gaz atmosphériques.

Ce phénomène explique :

- la couleur bleue du ciel (la diffusion de la lumière blanche, d'autant plus importante que la longueur d'onde est faible, entraîne une résultante bleue),
- qu'à midi, 30 à 50 % des UV reçus au sol sont dus à la diffusion du ciel.



b) en atmosphère nuageuse.

Certes, l'eau est un absorbant des radiations solaires ; ainsi le nuage, formé de gouttelettes d'eau en suspension dans l'air, absorbe le rayonnement solaire et l'atténue dans son ensemble.

MAIS :

Il existe une absorption plus sélective pour les IR, inférieure pour les UV.

Surtout, si les alto-cumulus de basse altitude arrêtent une grande partie des UVB, les cirrus de haute altitude les laissent autant passer que le ciel clair (alors qu'ils diminuent les IR, calorifiques !) ; ceci est lié à une absorption minimale des UV, à une diffusion avec réémission secondaire par les gouttelettes en suspension.

#### 1.1.3.2.3 - La réflexion du sol :

a) Peut-être importante dans certaines circonstances :

- la neige : réfléchit 85 % des UV,
- le sable : réfléchit 20 % des UV,
- également les murs blancs ou les dalles blanches au sol.

(Cette réflexion rend illusoire, nous le reverrons, la photoprotection par un parasol, une ombrelle, un chapeau, ...).

b) Beaucoup plus faible ailleurs : par exemple :

- l'eau : 5 % des UV sont réfléchis,
- l'herbe : 3 %.

## 1.2 - LES SOURCES LUMINEUSES ARTIFICIELLES

Elles représentent l'ensemble des sources émettant des radiations électromagnétiques, comparables au rayonnement solaire (également caractérisées par un phénomène ondulatoire ( $\lambda$ ) et corpusculaire (photons dotés d'une énergie  $W$ ) ; mais bien sûr leur spectre d'émission est le plus souvent bien différent, aussi bien qualitativement que quantitativement, du spectre solaire.

La photoprotection externe est indiquée, parfois, bien que plus rarement, contre de telles sources.

Chacune a souvent une ou plusieurs utilisations particulières (certaines sont employées en photobiologie).

Elles sont représentées par :

- les lampes à incandescence,
- les lampes à arc,
- les lampes à vapeur de Mercure,
- le laser.

### 1.2.1 - LES LAMPES A INCANDESCENCE : (Thomas EDISON 1878)

Le courant électrique chauffe un filament de Tungstène dans un bulbe de verre sous vide et donne une lumière jaunâtre. En élevant la température du filament, le spectre se rapproche des courtes longueurs d'onde et émettent des UVA.

Mais peu d'applications, car trop d'IR sont émis.

### 1.2.2 - LES LAMPES A ARC

Entre deux électrodes maintenues sous forte différence de potentiel, des électrons bombardent à grande vitesse un gaz dont il provoquent l'ionisation et l'excitation électronique, libérant ainsi des radiations lumineuses. Le spectre émis dépend des différents éléments composant la lampe : température de l'arc, gaz et sa pression, nature de l'enveloppe. L'émission se fait, en général, selon un spectre de raies caractéristiques du gaz. A haute température, s'y associe un spectre continu, proche de celui émis par un corps noir à la même température.

Dans les lampes à haute pression, la température et le voltage sont élevés et la longueur de l'arc courte. Elles ont souvent une enveloppe de Quartz indispensable pour résister aux températures et pressions élevées et permettant aussi la transmission des UV.

#### a) Lampes à arc de carbone

C'est la décharge à l'air libre entre deux électrodes de carbone qui se consomment pendant l'opération, faisant ainsi varier la qualité de la lumière émise. Peu pratiques, elles sont actuellement abandonnées.

#### b) Lampes au Xénon

Les électrodes sont de Tungstène, l'enveloppe de Quartz, la pression du Xénon élevée. Elle nécessite une alimentation en courant continu avec un amorçage à haute tension. Son émission est continue de 240 à 11000 nm, et reproduit remarquablement le spectre solaire. S'y ajoute un spectre de puissantes raies dans l'IR qui sont à éliminer par un miroir dichroïque ou un filtre à eau. Pour être conforme au spectre solaire terrestre, il faut en outre ajouter un filtre qui absorbe le rayonnement inférieur à 290 nm. C'est l'instrument de choix pour la simulation solaire. Le rayonnement émis est puissant : il peut être dissocié dans un monochromateur pour l'étude photobiologique (fig. 3).

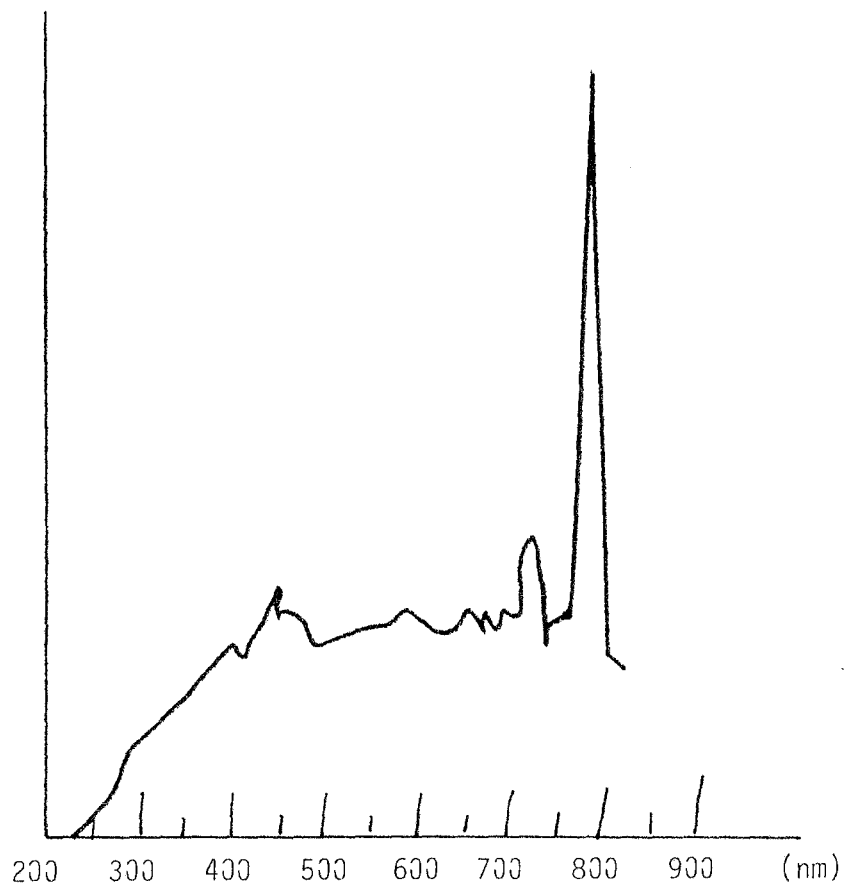
La puissance de ces lampes s'échelonne entre 150 et 6500 Watts (les plus utilisées actuellement sont les 2,5 kW).

### 1.2.3 - LES LAMPES A VAPEUR DE MERCURE ou LAMPES FLUORESCENTES

Sous de nombreuses présentations, elles sont les plus économiques, l'émission lumineuse dépend principalement de la pression de la vapeur de mercure.

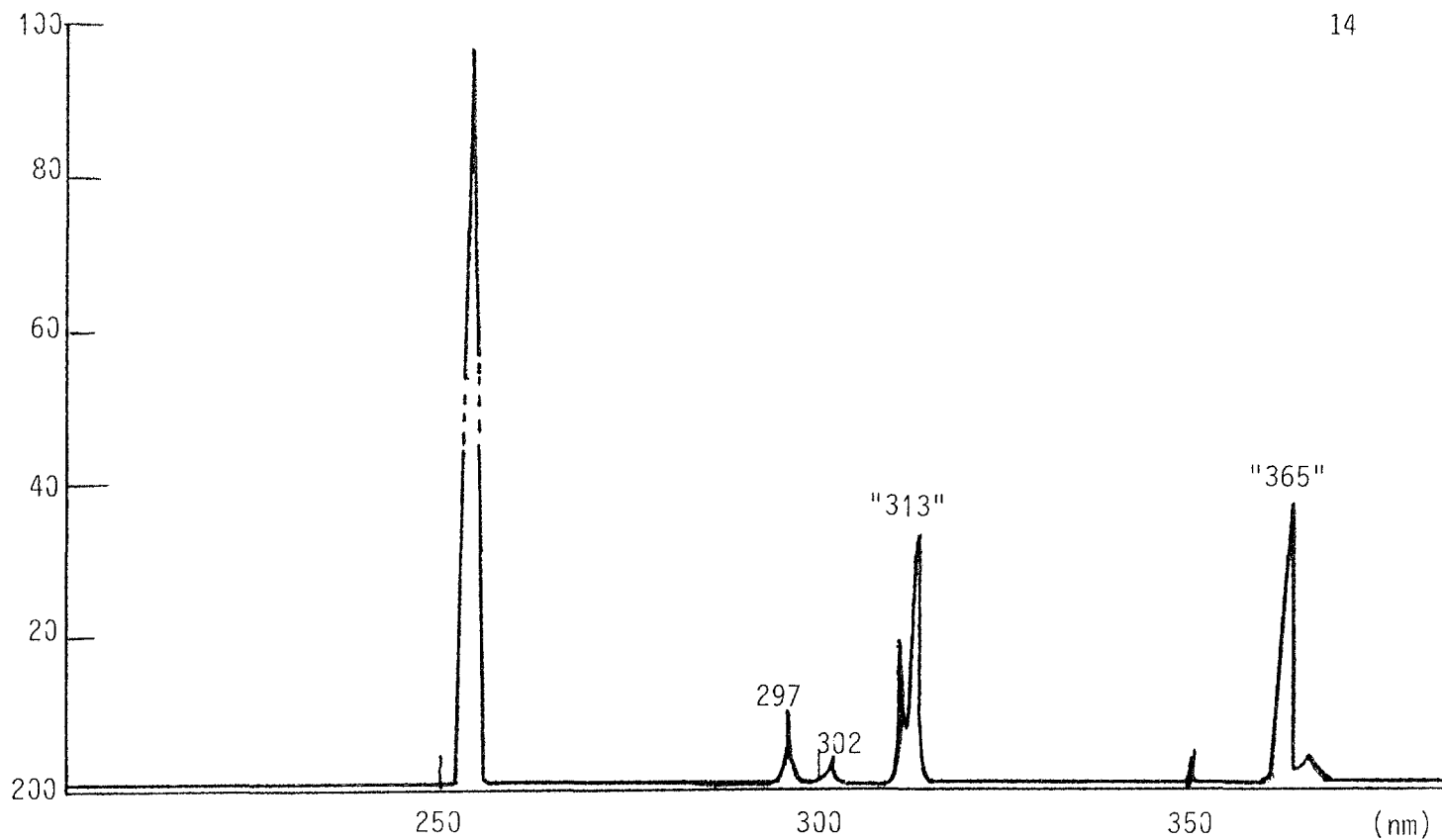
#### a) La lampe à basse pression (< 0,1 atmosphère)

Elle émet 85 % de son énergie radiante à 254 nm et 5 % à 186 nm. Avec une enveloppe de Quartz, ces courtes longueurs d'onde sont transmises et on obtient une lampe germicide : l'UVC est en effet létal pour les microorganismes (utilisés pour stériliser l'eau et l'air) (fig. 4).



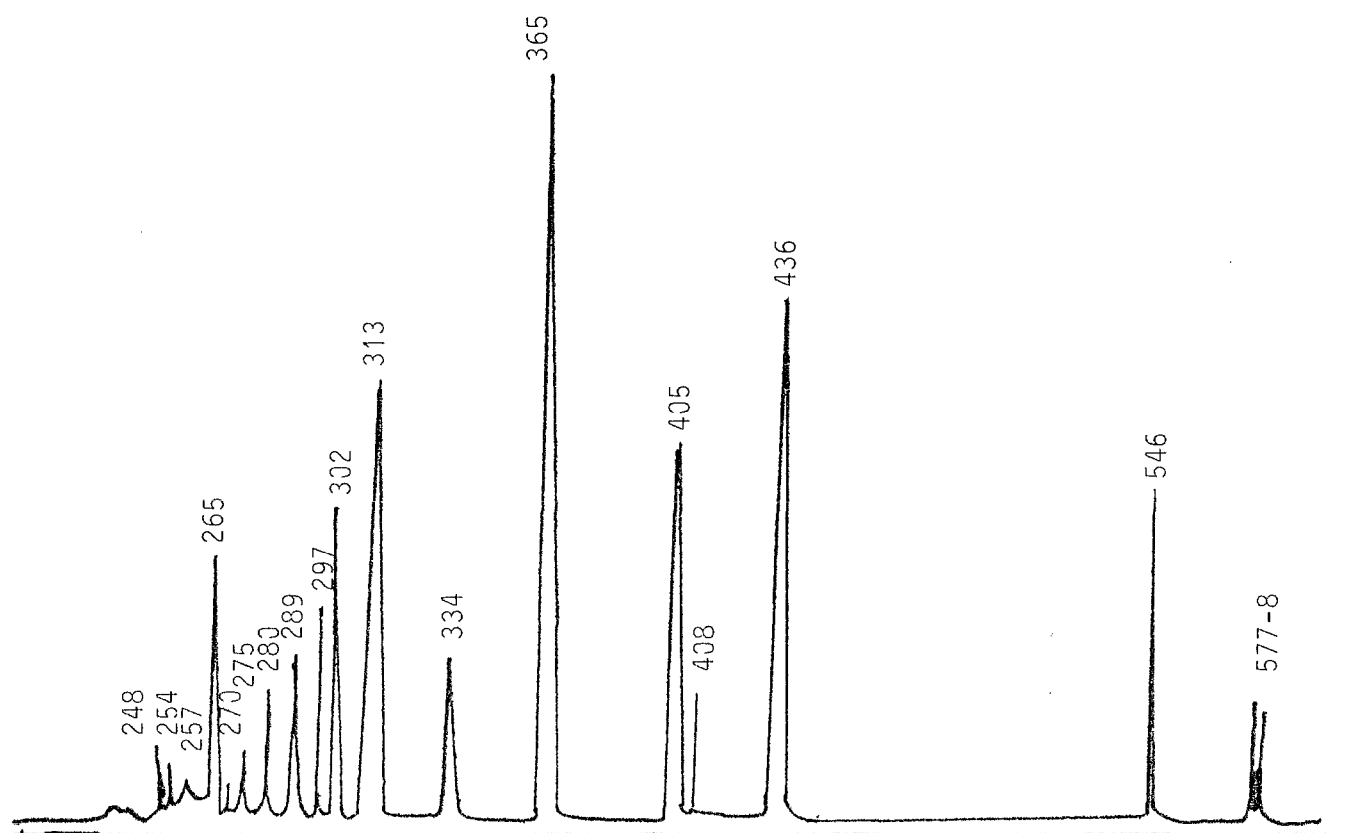
I - SPECTRE D'EMISSION DES LAMPES A ARCS  
LAMPE AU XENON

(fig. 3)



LAMPE A VAPEUR DE MERCURE BASSE PRESSION

(fig. 4)



LAMPE A VAPEUR DE MERCURE MOYENNE PRESSION

ENVELOPPE DE QUARTZ

(fig. 5)

### b) Les lampes à moyenne pression ( $\approx 1$ atmosphère)

Dans ces lampes, la longueur d'onde 254 est réabsorbée par les atomes de Mercure et réémise à une longueur d'onde plus élevée 297, 302, 313, 334, 365 nm avec les quelques raies dans le visible. Les lampes de Kromayer et les Sunlamps de Hanovia sont de ce type. Elles émettent beaucoup de chaleur. Lorsque l'enveloppe est de quartz ou de verre très pur, les courtes longueurs d'onde sont transmises (fig. 5).

Lorsque l'intérieur de l'enveloppe est recouvert de phosphore, on réalise des lampes fluorescentes :

- à UVB (exemple : "fluorescent Sunlamps" émettant de 270 à 380 nm avec pic à 313 nm),
- à UVA (exemple : "fluorescent UVA Lamps" ou "black-light lamps" émettant de 315 à 400 nm).

Ainsi, ces lampes émettent essentiellement des UVA et des UVB.

### c) Les lampes à haute protection (> 100 atmosphère)

La vapeur de Mercure est contenue dans une enveloppe de Quartz.

Elles émettent un spectre quasi continu et sont de bonnes sources d'UVB, mais nécessitent un refroidissement et ont une courte durée de vie.

### d) Les lampes de Wood

Ce sont des lampes à moyenne pression où la paroi interne de l'enveloppe est recouverte d'oxyde de Nickel, l'émission se fait entre 320 et 420 nm. La lumière visible est absorbée.

### e) Les lampes fluorescentes

Ce sont des lampes à basse pression où la paroi est revêtue d'une substance fluorescente dont la composition exacte est souvent un secret de fabrication. Ce sont des mélanges de silicates, borates, phosphates de métaux alcalins. La  $\lambda$  254 excite la fluorescence de la paroi et la  $\lambda$  réémise dépend de la composition de la paroi.

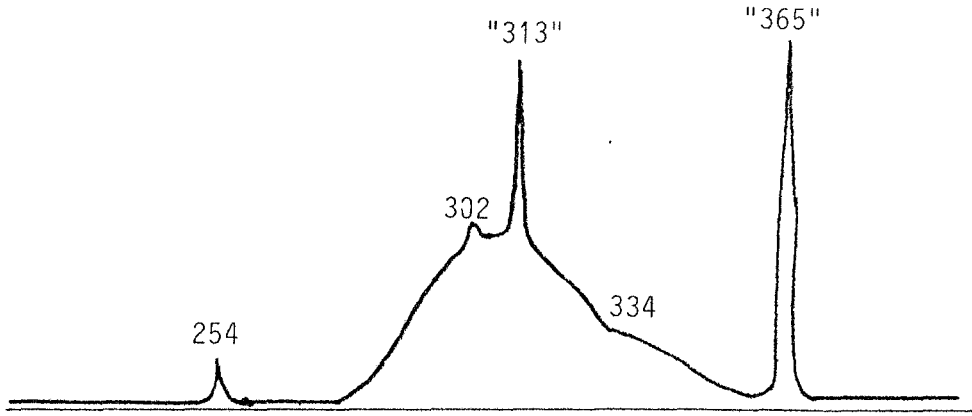
*Les Sunlamps* (phosphate de calcium activé au thallium) émettent entre 280 et 350 nm, avec un pic à 315 nm. (fig. 6)

*Les Blacklights* (phosphate de calcium activé au cérium) émettent entre 300 et 400 nm avec un pic à 360 nm. (fig. 7).

Ces lampes sont utilisées en photothérapie.

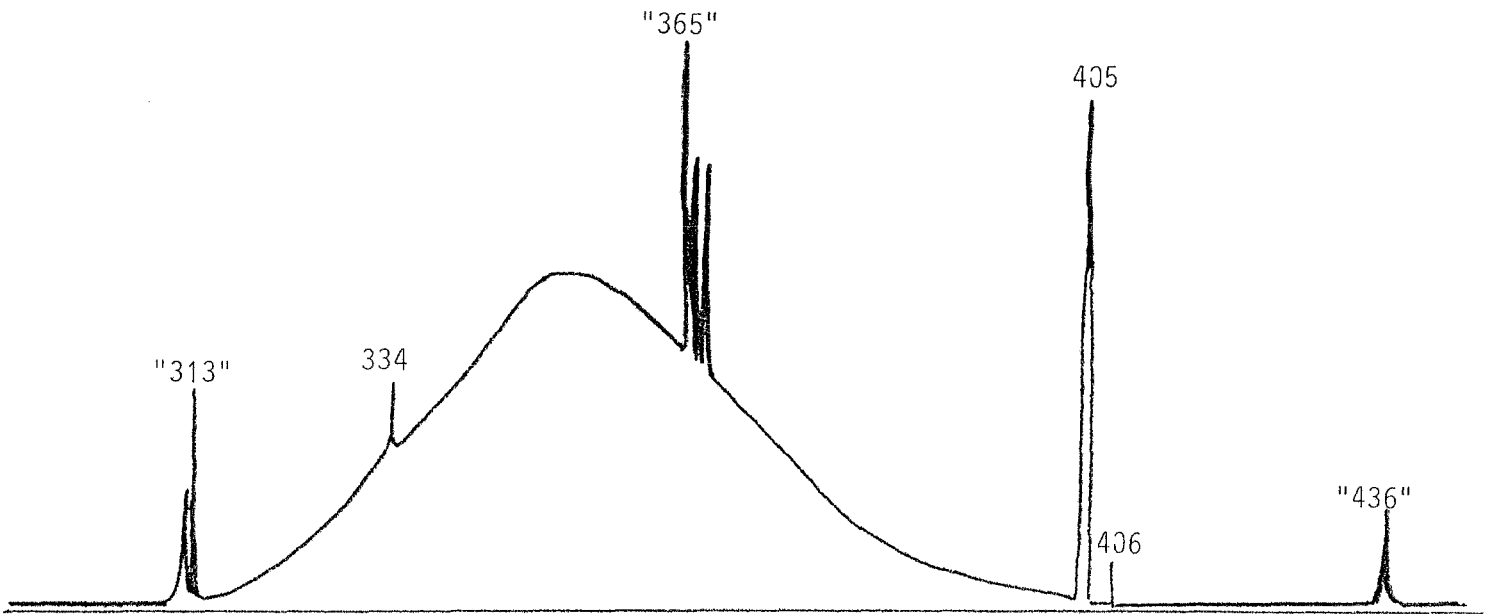
## 1.2.4 - LE LASER (LIGHT AMPLIFICATIONS BY STIMULATED EMISSION OF RADIATION)

C'est la production d'une lumière monochromatique cohérente. Le rayon est obtenu en excitant une fraction importante d'une population de molécules de façon à obtenir un état métastable. L'émission de ces photons est alors capable de stimuler d'autres molécules excitées, produisant chacune de nouveaux photons. Il se produit alors une avalanche de photons de même  $\lambda$ , de même phase et de même direction de propagation.



SUNLAMP (Westinghouse)

(fig. 6)



BLACKLIGHT

(fig. 7)

La plupart des lasers émettent dans le visible et l'infra-rouge, mais les lasers UV et modulables ont été mis au point. Leur application médicale utilise leur pouvoir de concentrer de grandes quantités d'énergie dans un faible volume de tissus permettant la destruction et la vaporisation de la matière. Ses applications dermatologiques sont actuellement le traitement des angiomes, des tatouages, de certaines tumeurs cutanées ...

- 2 -

ACTIONS PHYSICO-CHIMIQUES ET  
BIOCHIMIQUES DU SOLEIL SUR LA PEAU  
(32) (105) (130)

Comme pour l'étude de l'effet des radiations ionisantes (utilisées par exemple en radiothérapie) sur les tissus vivants, il faut considérer quatre niveaux d'action des radiations électromagnétiques solaires sur le tissu cutané. Mais ici, nous nous adressons à des énergies beaucoup plus faibles (correspondant nous l'avons vu à un spectre continu compris entre les UVB (190 nm) et les grandes longueurs d'onde, très peu énergétiques).

Ces quatre niveaux sont respectivement Physique, Chimique, Biochimique et Biologique. Nous nous proposons dans ce chapitre d'aborder brièvement les trois premiers aspects.

## 2.1 - NIVEAU PHYSIQUE

### 2.1.1 - CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DE LA LUMIERE SOLAIRE ATTEIGNANT LA PEAU (177)

Quantitative :

Energie donnée en  $W/cm^2$ . Inversement proportionnelle à la longueur d'onde de la radiation émise.

Qualitative :

Valeur relative des différentes tranches spectrales. Quatre nous intéressent ici : les UVB ( $\lambda > 290$  nm), les UVA, la lumière visible, les IR (nous avons vu leur répartition relative dans le spectre solaire reçu sur terre).

Nous pouvons également prendre en compte les UVC et UVB  $< 290$  nm, émis par certaines sources artificielles.

### 2.1.2 - TRAJET DU RAYONNEMENT INCIDENT DANS LA PEAU (105)

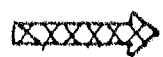



Fig. 8

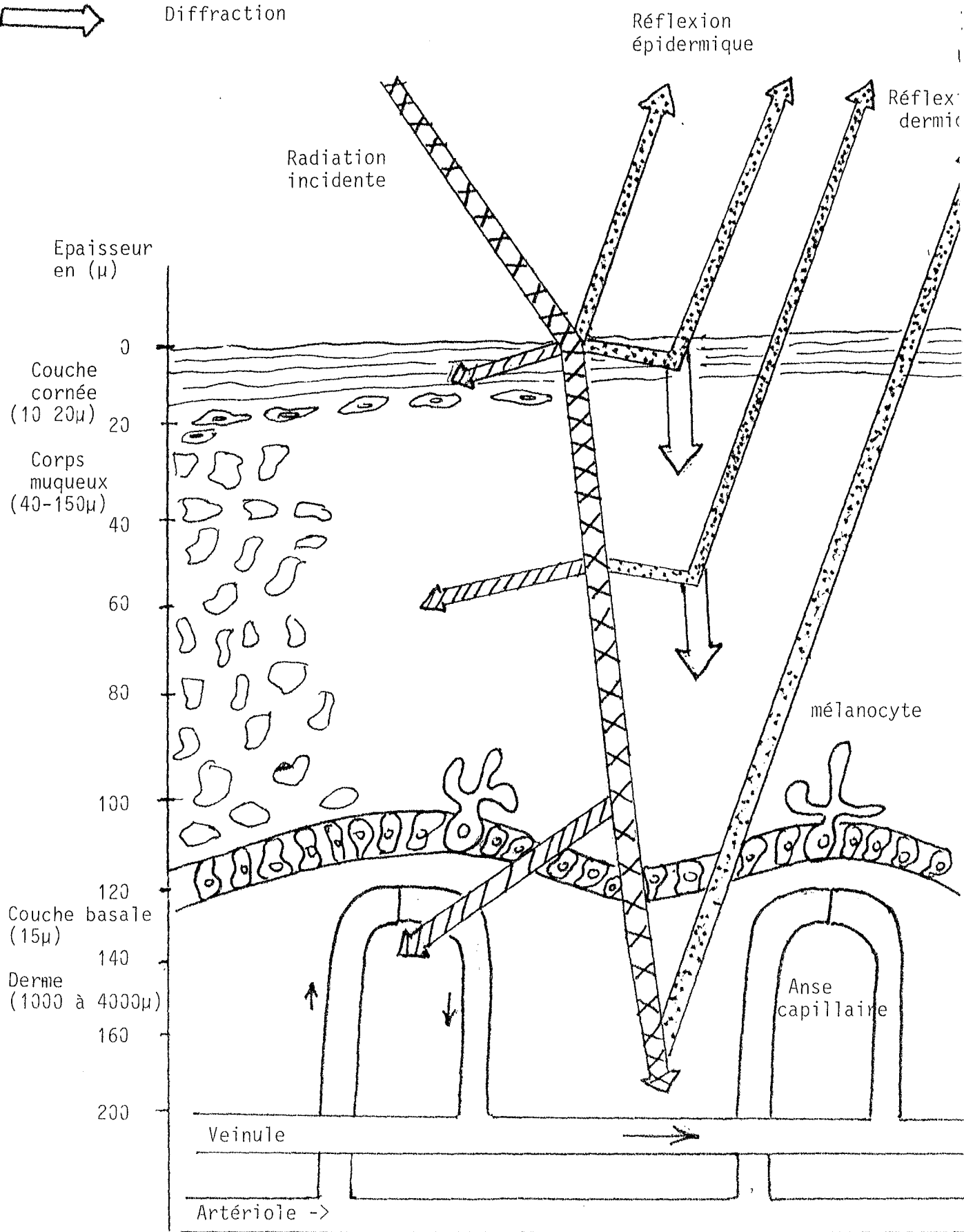
La structure complexe et hétérogène du tégument va modifier ce trajet, par conjonction de cinq processus élémentaires :

#### 2.1.2.1 - La réflexion

C'est le changement de direction du rayon lumineux, au niveau d'une interface entre deux indices de réfraction différents (maximum entre l'air et la couche cornée).



-  Transmission
-  Absorption
-  Réflexion
-  Diffraction



Optique des radiations dans le tégument (105)  
(fig. 8)

Surtout importante pour le visible et l'IR ; concerne 35 % des UVA ; par contre presque nulle pour les UVB/C (180).

#### 2.1.2.2 - La diffraction

C'est la déviation que prend le rayonnement lorsqu'il rase un corps opaque, en particulier ici les fibres et organites cellulaires des différentes couches de la peau.

Maximum au niveau de la couche cornée et de la mélanine.

#### 2.1.2.3 - La transmission

C'est le passage direct, sans déviation du rayonnement incident, à travers un certain nombre de couches.

Par exemple, transmission à travers l'épiderme pour atteindre le derme, voire l'hypoderme.

#### 2.1.2.4 - L'absorption

C'est le phénomène essentiel, qui va engendrer les autres étapes (chimiques ...).

L'énergie lumineuse est emmagasinée dans une structure cutanée variable (kératine, mélanine, protéines, noyau cellulaire, ...). Cette énergie va être responsable de la réaction photochimique secondaire.

Toute molécule capable d'absorber un rayon incident est appelée : "CHROMOPHORE".

#### 2.1.2.5 - La diffusion

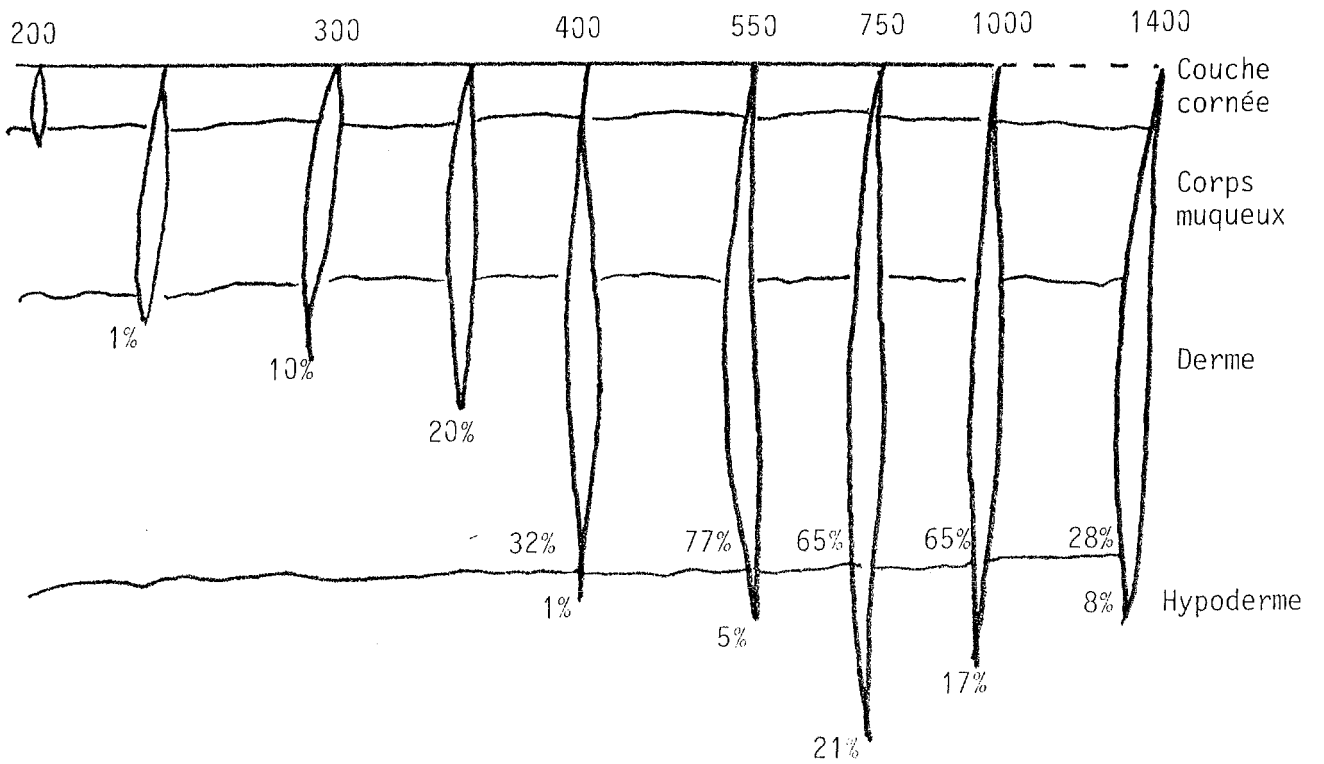
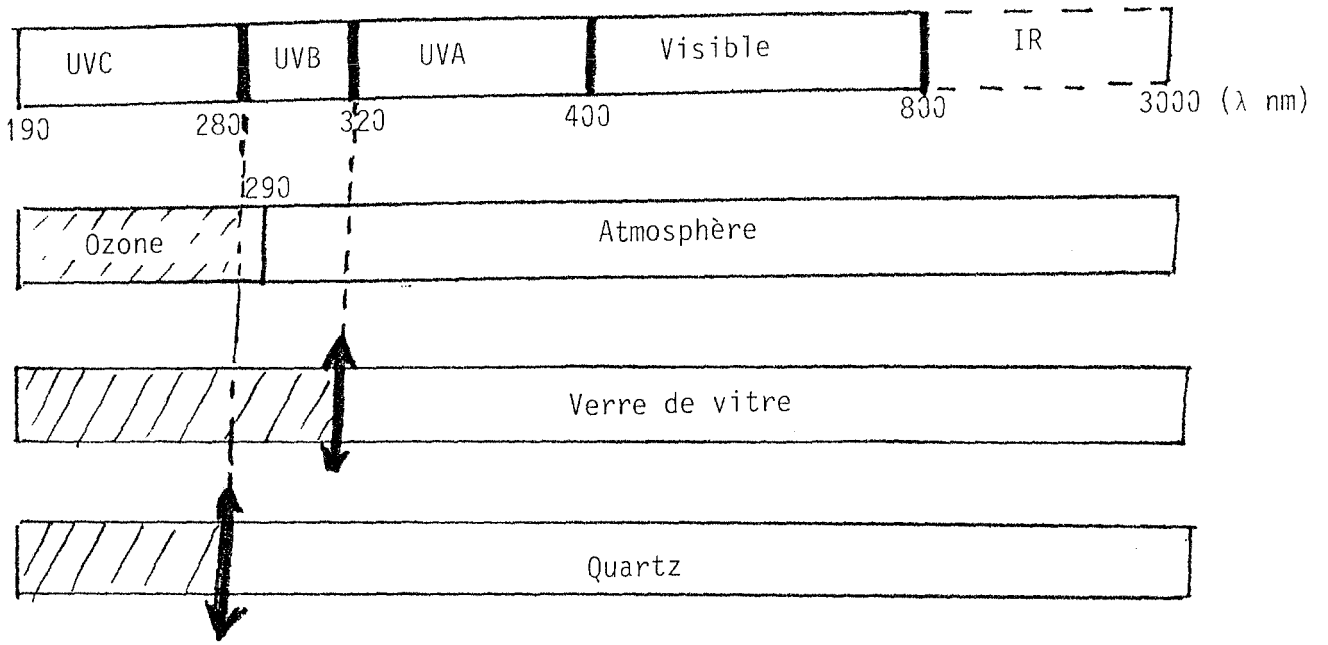
C'est la dispersion du rayonnement initial ; elle est consécutive aux quatre phénomènes précédents (réflexion, diffraction, transmission et même absorption avec réémission secondaire d'une radiation).

### 2.1.3 - LA PENETRATION DU RAYONNEMENT INCIDENT DANS LA PEAU (fig. 9) (78) (105)

C'est cette donnée, associée à l'absorption par les différentes molécules chromophores, qui va déterminer l'action biologique du soleil sur la peau.

On observe des différences importantes selon les bandes spectrales considérées. Globalement, les longueurs d'onde les plus courtes, c'est-à-dire les plus énergétiques sont arrêtées dans les couches les plus superficielles. Ainsi :

- les UVC (absents du spectre solaire terrestre) sont arrêtés à 99 % par l'épiderme,
- les UVB . 70 % sont absorbés par la couche cornée
  - . 20 % par le corps muqueux de malpighi
  - . seulement 10 % atteignent le derme.
- les UVA et le visible :
  - . sont transmis à travers la couche cornée
  - . moins 70 à 80 % sont arrêtés par la barrière mélanique
  - . le reste atteint le derme, plus profondément que les UVB (166) (76).
- les IR enfin : traversent l'épiderme, atteignent le derme et parviennent jusqu'à l'hypoderme.



Transmission de la lumière à travers la peau normale (78)

(fig. 9)

## 2.2 - NIVEAU CHIMIQUE

Seuls nous intéressent désormais les photons absorbés par un chromophore, les seuls capables d'engendrer une réaction photochimique (loi de GROTUS DRAPER).

### 2.2.1 - ACTION D'UN PHOTON (chargé d'une énergie $h\nu$ ), ABSORBE PAR UN ATOME

L'énergie amenée entraîne le passage d'un électron à un niveau d'énergie supérieur. L'atome est ainsi "excité".

Cet état est instable et l'électron a tendance à reprendre sa place antérieure, libérant ainsi une partie de l'énergie émise par le rayon incident :

- Soit sous forme d'un rayonnement :
  - . de fluorescence (si l'atome était dans un état singulet excité, c'est-à-dire sans modification du sens de rotation de l'électron),
  - . de phosphorescence (en cas d'état triplet excité, c'est-à-dire avec rotation inversée)
  - . ou thermique (IR)
- Soit par transfert d'énergie à un atome adjacent : c'est la réflexion photochimique secondaire.

Cependant, si l'énergie incidente du rayonnement initial est plus intense (celà est surtout vrai pour les UVC et les UVB), l'électron absorbe suffisamment d'énergie pour quitter l'atome ; il se produit alors la formation d'un *radical libre*, atome possédant un électron célibataire sur sa couche externe, et présentant de ce fait une très forte réactivité avec toutes les molécules voisines. Sa durée de vie est très courte.

Donc, ces radicaux libres sont également responsables de la réaction photochimique secondaire.

### 2.2.2. - AU NIVEAU MOLECULAIRE

La réaction photochimique primaire, aboutissant à l'activation moléculaire, est la même que celle décrite pour l'électron.

Il s'ensuit de la même façon, soit un rayonnement émis, soit une réaction photochimique secondaire, par transfert d'énergie à partir de la molécule excitée, ou bien à partir d'un radical libre.

Cette réaction photochimique secondaire se transmet successivement de molécules en molécules.

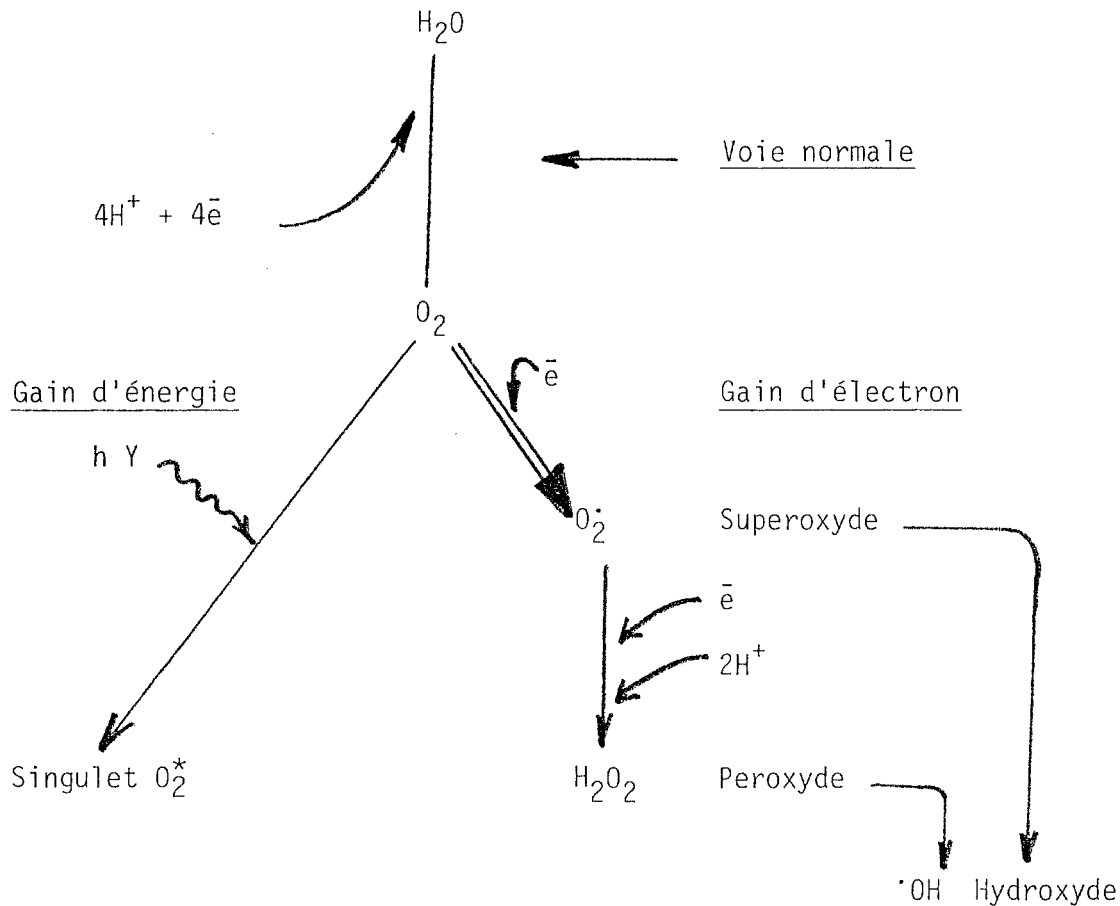
Les réactions principales de base concernent l'oxygène moléculaire, stable :  $O_2$ . C'est en effet l'activation de cette molécule qui va amorcer toutes les réactions photochimiques :

- soit par gain direct de l'énergie  $h\nu$  (rarement) entraînant la formation d'un singulet d'oxygène, très instable ;
- soit le plus souvent par gain d'un électron issu d'un atome excité par le rayonnement incident.

Il s'ensuit la formation :

- de peroxyde d'hydrogène (HOOH) ou eau oxygénée, assez stable,
- et surtout de deux radicaux libres au sens propre du terme :
  - . l'ion superoxyde ( $O_2^-$ ), instable,
  - . et le radical hydroxyde ( $\cdot OH$ ), encore plus instable.

En résumé :



### 2.3 - NIVEAU BIOCHIMIQUE (135)

Quelles sont finalement les principales molécules cibles ou chromophores ?

Certaines molécules cutanées absorbent de façon sélective certains photons de longueur d'onde particulière.

On distingue ainsi :

#### 2.3.1 - LES CHROMOPHORES NORMAUX DE LA PEAU HUMAINE :

Soit bénéfiques : les stérols (synthèse de vitamine D introduite par les UVB)

Soit protecteurs des molécules "nobles" : ce sont les mélanines, la kératine, l'acide urocanique, l'histidinase (intervenant dans la synthèse de l'acide urocanique), que nous reverrons avec la photoprotection naturelle.

Soit les molécules lésées par les photons :

a) Les bases pyrimidiques de l'ADN dont les altérations photo-induites peuvent être uni-moléculaires, mais surtout bi-moléculaires avec formation de dimères de thymine et de cytosine. Il s'agit de lésions aberrantes de type cyclobutane entre deux bases pyrimidiques situées l'une au dessus de l'autre sur un des brins d'ADN. Il s'ensuit une modification de la structure tertiaire de la molécule bloquant la réplication, la lecture et la transcription de l'ADN.

Les longueurs d'ondes "efficaces" sont ici :

- les UVC (qui entraînent des lésions irréversibles et incompatibles avec la vie cellulaire),
- les UVB, dont les altérations qu'ils induisent sont réversibles, grâce aux systèmes de réparation des dimères : système d'excision - réplication, système de réparation post-réplivative, photoréactivation. Mais ces systèmes, présents dans les kératinocytes et les fibroblastes dermiques, peuvent être mis en défaut, soit par "saturation", soit par absence enzymatique congénitale (Xéroderma Pigmentosum).

Ces lésions sont impliquées dans la formation des cancers cutanés, et peut-être dans les processus de vieillissement.

Par contre, l'ARN n'est pas une cible directe (mais secondaire aux lésions d'ADN).

A noter que les UVB ont une action in vivo, sur la synthèse globale de l'ADN, et qui évolue dans le temps :

- d'abord dépression de cette synthèse, avec un maximum à la 2ème heure après l'exposition (58) ; nous verrons ultérieurement une application pour la mesure de l'efficacité d'un photoprotecteur externe (139) (216).
- puis une synthèse accélérée, secondairement, vers la 24ème heure.

#### b) Les acides gras insaturés, en particulier les photolipides

Les UV induisent une Peroxydation des acides gras, en présence d'oxygène. Cette réaction est auto entretenue.

Or, ces acides gras représentent les constituants majeurs des membranes cellulaires et en particulier lysosomiales.

Les lésions induites par les UV entraînent une instabilité membranaire, avec au niveau des lysosomes, libération d'enzymes dans la cellule (hydrolases acides).

#### c) Les acides aminés aromatiques contenant des groupes SH

Les UV entraînent ruptures et créations de ponts disulfures, avec modifications de la structure tertiaire.

D'où altération de certaines activités enzymatiques.

#### d) Autres chromophores enzymatiques

Nous citerons l'induction de l'ODC épidermique (ornithine décarboxylase) par les UVB (141) (73). (Nous en verrons une application dans l'étude de l'efficacité des photoprotecteurs externes).

D'autres systèmes enzymatiques sont eux inhibés : par exemple la glycolyse, les transaminases, les maltases acides, la deshydrogénation de l'acide lactique ... (135).

#### 2.3.2 - DES CHROMOPHORES ANORMAUX DONT LA PRESENCE ENTRAINE UNE PATHOLOGIE A LA LUMIERE (voir photodermatoses).

Ils peuvent être d'origine endogène : Porphyrie, Pelagre.

Ou bien exogène : photosensibilisations médicamenteuses ou chimiques.

Ils sont parfois inconnu mais soupçonnés: lucite idiopathiques.

- 3 -

LES EFFETS BIOLOGIQUES DU SOLEIL  
SUR LA PEAU NORMALE

Ce sont les effets "collectifs" du rayonnement actinique (78) (65) (119) (170) (171) (194) (199).

Trois notions sont à retenir d'emblée :

1) Les effets bénéfiques du soleil, certes, existent, mais ils sont constamment surestimés par rapport à ses effets nocifs sur la peau normale (49).

2) Les UVB sont certes les principaux responsables des effets néfastes les plus graves du soleil ; mais ils ne sont pas les seuls coupables et il faudra en tenir compte lors de la prescription d'une photoprotection.

3) Les actions biologiques du soleil sur la peau s'échelonnent entre quelques minutes et plusieurs dizaines d'années.

Nous verrons successivement ces différents effets biologiques fastes, puis néfastes, pour terminer sur la notion de photoprotection naturelle qui, présente à un état basal, est stimulable par l'exposition solaire.



### 3.1 - LES EFFETS BÉNÉFIQUES DU SOLEIL SUR LA PEAU

Ils sont en général démesurément exagérés, au détriment des actions néfastes. Le mythe du hâle synonyme de "bonne santé" ou la mode du bronzage assimilé à "beauté" prévalent en effet de nos jours ... et bien sûr à tort !

En fait, que reste-t-il des actions bénéfiques réelles, sur la peau, des radiations actiniques ?

#### 3.1.1 - LA PREMIERE, INCONTESTABLE, EST L'ACTION ANTIRACHITIQUE (essentiellement intéressante chez l'enfant).

Il s'agit d'une action précoce (en quelques minutes).

Induite par les UVB (deux pics d'action à 285 et 195 nm). (Les tubes fluorescents à UVA auraient également une certaine action anti-rachitique (44), mais ils émettent également un peu d'UVB).

A des doses sub-érythémales (inférieures à la DEM).

Ces radiations interviennent en effet dans la synthèse endogène de la vitamine D, en apportant l'énergie nécessaire à la réalisation de deux réactions chimiques :

- transformation du cholestérol épidermique en 7 déhydrocholestérol,
- et surtout ouverture du cycle pour former le cholécalciférol ou vitamine D<sub>3</sub> (ultérieurement, après passage sanguin, 25-hydroxylation hépatique et 1-hydroxylation rénale, elle constituera la forme active de la vitamine D).

#### 3.1.2 - L'ACTION CALORIGÈNE

Elle est liée aux IR dont nous avons vu :

- l'abondance dans le spectre solaire (50 % de l'énergie),
- et la capacité de pénétrer profondément le derme et même l'hypoderme.

Il s'agit là encore d'une réaction précoce puisque ces IR entraînent une vasodilatation se traduisant par un érythème immédiat, avec une augmentation consécutive de la température cutanée.

Il faut savoir que, trop intense, cette action peut être néfaste et dépasser les possibilités de thermorégulation (en particulier par sécrétion sudorale) et conduire au coup de chaleur.

3.1.3 - Nous pourrions également insérer dans ce chapitre la stimulation du système de photoprotection, mais nous l'étudierons en particulier dans le paragraphe 3.3.

## 3.2 - LES ACTIONS DÉFAVORABLES DU SOLEIL SUR LA PEAU

Elles méritent à être connues car :

- Parfois seulement gênantes, elles peuvent être graves,
- Leur impact sur la population générale est très fréquent,
- Et surtout, elles peuvent être prévenues comme nous le verrons tout au cours de cette étude.

On distingue, par ordre chronologique d'apparition :

### 3.2.1 - LES LÉSIONS IMMÉDIATES (dans les premières heures)

Un seul type de désordre, que nous avons déjà évoqué, est à signaler : il s'agit de "l'insolation" puis du "coup de chaleur", induits par les IR, liés au dépassement des mécanismes thermorégulateurs. Ils se manifestent par une hyperthermie et des troubles de la conscience. Au maximum peuvent survenir un collapsus cardio-vasculaire, voire une CIVD.

### 3.2.2 - LES LÉSIONS RETARDEES

Débutent plusieurs heures après l'exposition et durent quelques jours.

#### 3.2.2.1 - Il s'agit surtout de l'érythème actinique, plus communément appelé "coup de soleil" (180) (135) (225).

##### 3.2.2.1.1 - Cliniquement :

Survient plus volontiers chez les sujets peu pigmentés et lors de premières expositions. L'importance des signes est liée à l'intensité du rayonnement et à la durée de l'exposition.

a) Dans la forme commune ou du 2ème degré : le début est retardé, 4 à 8 heures après l'exposition ; les signes s'intensifient et deviennent maximum vers la 24ème heure, pour ensuite s'estomper et disparaître en 2 à 3 jours. La symptomatologie associe un érythème rouge vif avec sensation de chaleur locale et cuisson peu importante. Il laisse place à une pigmentation transitoire.

b) On peut observer une forme à minima (1er degré) avec simple érythème rosé sans signe fonctionnel, également retardé et disparaissant sans séquelle en 1 à 2 jours.

c) A l'opposé, il existe des formes plus sévères du 3ème degré avec érythème rouge violacé, oedème, douleur plus intense. Le début est plus précoce (parfois dès la 2ème heure), l'évolution plus prolongée avec desquamation exfoliatrice et pigmentation retardée durable les jours suivants.

Au maximum, forme bulleuse du 4ème degré avec signes généraux et neurologiques, évoluant vers une desquamation intense.

Si de larges surfaces sont atteintes, un collapsus par "coup de chaleur" peut également se produire.

La gravité peut-être liée au terrain (enfant) ou à la localisation (yeux, organes génitaux).

### 3.2.2.1.2 - Histologiquement les lésions sont caractéristiques :

a) non tant dermiques : où des lésions vasculaires dans le derme papillaire sont observées à type de - vasodilatation (débutant 30 mn après l'irradiation ; maximal en 24 h),  
 - turgescence des cellules endothéliales,  
 - oedème périveinulaire,  
 - et très discret infiltrat lymphocytaire périvasculaire.

b) qu'épidermiques : on observe chronologiquement :

- dès la première heure d'irradiation, une spongiose (oedème intercellulaire) discrète, qui persiste 24 h. Si la dose reçue est intense, cet oedème peut entraîner une vésiculation.

- vers la 3ème heure, apparition de vacuoles cytoplasmiques dans les kératinocytes basaux et malpighiens, plus dans les mélanocytes et les cellules de Langerhans.

- des corps denses irréguliers apparaissent entre la 3ème et la 6ème heure dans les cellules basales (kératinocytes et cellules claires). Ils sont PAS positif, proches du glycogène (précurseurs de la kératohyaline ?). Ils ascensionnent l'épiderme pour retrouver dans la granuleuse à la 72ème heure.

- Les lésions les plus évocatrices de l'érythème actinique sont la présence de cellules dyskératosiques caractéristiques : les "sunburn cells" ou "kératinocytes brûlés".

Leur nombre est fonction de la dose reçue.

Ce sont des cellules en voie de nécrose, à cytoplasme vacuolé, éosinophiles et à noyau pycnotique hyperchromatique rétracté (image en "grelot").

Apparaissent dès la 30ème mn d'irradiation dans le corps muqueux, elles ascensionnent également progressivement pour former une couche para-kératosique à la 72ème heure (expliquant l'éventuelle desquamation clinique).

Toutes les cellules adjacentes ne sont pas atteintes (il existe une mosaïque de kératinocytes normaux et de sunburn-cells).

La signification de ces cellules et le mécanisme de leur disparition rapide ne sont pas encore élucidés.

- En outre, il faut noter un arrêt des mitoses basales jusqu'à la 48ème heure. Ceci par inhibition de la synthèse de l'ADN (et donc de l'ARN et des protéines).

- Suivie à partir de la 48ème heure par une hyperactivité mitotique, maximale à 72 heures, qui se normalise au 5ème jour. Elle s'accompagne dès la 72ème heure d'une hyperacanthose et d'une hyperkératose parakératosique.

### 3.2.2.1.3 - Physiopathologie

a) Le spectre d'action de l'érythème actinique :

Rôle essentiel des UVB : responsables de la majorité des lésions épidermiques. Le pic d'efficacité maximum se situe entre 306 nm (142) et 308 nm (105) selon les auteurs (pour la lumière solaire reçue au sol).

Les UVA sont également érythématogènes (78), (174), mais pour des doses 1000 fois supérieures ! Cependant, le spectre solaire émet 50 à 100 fois plus d'UVA que d'UVB.

D'autre part, de nombreux auteurs ont montré que l'érythème induit par les UVB est potentialisé par les UVA (phénomène de photo-augmentation). Ainsi, même chez le sujet indemne de photodermatose, les UVA peuvent intervenir dans l'érythème actinique : par exemple :

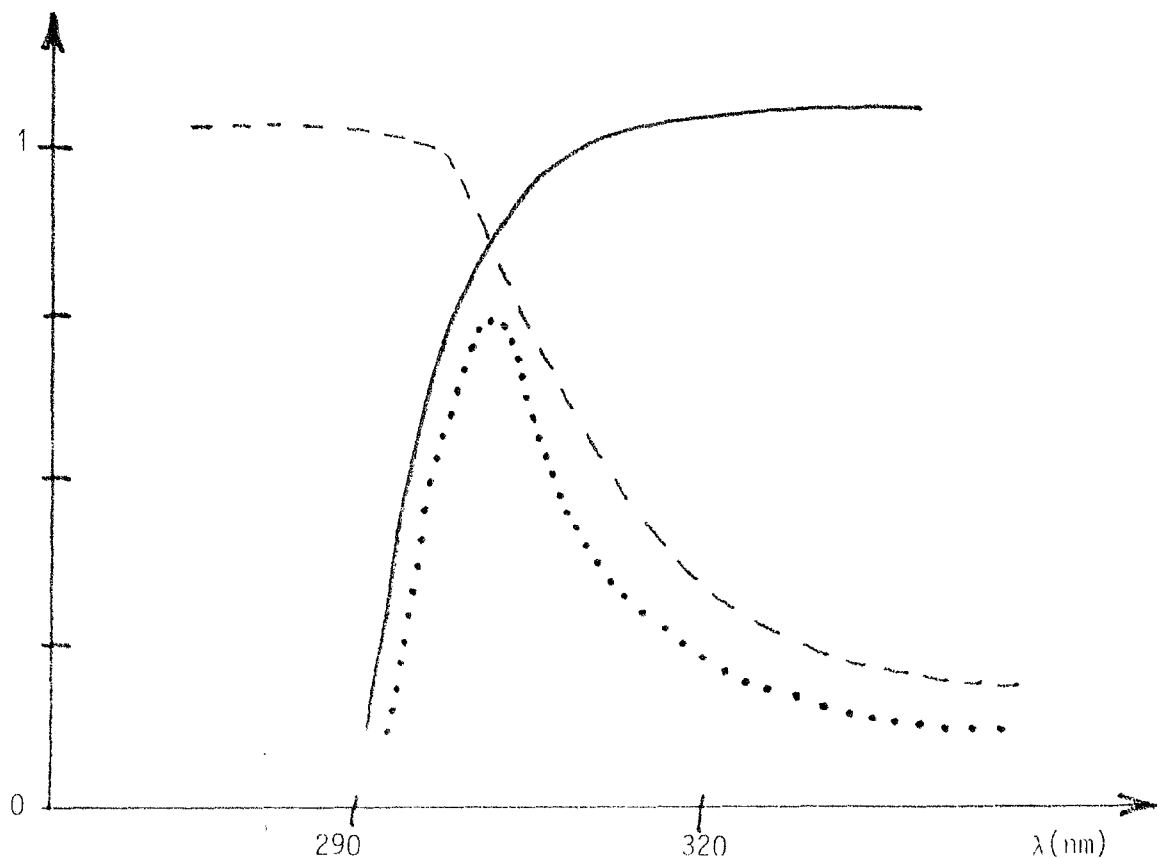
- . longue exposition solaire avec un photoprotecteur externe ne protégeant que contre les UVB,
- . aggravation d'un coup de soleil reçu à la mi-journée par un soleil de fin d'après midi ...

Les UVA entraîneraient dans une plus grande proportion les lésions dermiques histologiques.

Pour certains, les IR eux-mêmes potentialiseraient le pouvoir érythématogène des UVB.

A noter que si l'on utilise une source artificielle à large spectre, continu, muni d'un monochromateur, on peut montrer que 2 pics d'efficacité maximum apparaissent: pour 260 nm (les UVC sont très érythématogènes (180)), et pour 295 nm (UVB).

Quantité d'énergie (unité relative)	<p>— — — — — spectre solaire terrestre</p> <p>- - - - - spectre d'action de l'érythème</p> <p>••••• spectre d'action effectif érythémal</p>
--	---



Spectre d'action de l'érythème

b) Le mécanisme de l'érythème actinique :

Il demeure mal compris.

L'érythème est lié à la vasodilatation des vaisseaux dermiques superficiels.

Deux théories tentent d'expliquer cette vasodilatation :

- action directe des UV sur les vaisseaux(?) avec :
  - . altérations lysosomiales des parois vasculaires et libération d'enzymes,
  - . libération d'histamine par les mastocytes périveinulaires, (uniquement à la phase précoce).
- action indirecte par action des UV sur les cellules épidermiques qui libèrent des médiateurs chimiques de l'inflammation, avec en premier lieu les *Prostaglandines*. La PGE<sub>2</sub> en particulier, puissant vasodilatateur, dont le taux augmente dès la 2ème heure, est maximal à 24 heures, et redevient normal vers 48 heures (alors que l'érythème peut encore être intense). Les inhibiteurs des prostaglandines préviennent (en partie seulement) l'érythème actinique.

Ainsi, il semble que les PG jouent un rôle important, quoique non exclusif, dans la genèse de l'érythème actinique. En plus, elles réconcilient les deux théories puisqu'elles sont retrouvées aussi bien dans l'épiderme que dans les parois vasculaires. Enfin, il faut noter qu'elles ne semblent intervenir que pour les érythèmes actiniques liés aux UVB ou aux UVC (source artificielle), mais pas dans ceux induits par les UVA.

c) Signification des "kératinocytes brûlés" :

Egalement mal connue et hypothétique :

- lyse lysosomiale par action des UV avec libération enzymatique et lésions kératinocytaires ?
- lésion primitive de l'ADN des cellules germinatives ?
- lyse des phagolysosomes intra-kératinocytaires par les UV ?

### 3.2.2.2 - La dépression du système immunitaire (165)

On a démontré un effet cytotoxique des UV, avec sans doute prépondérance des UVB, mais également participation des UVA.

Cette action est proportionnelle à la dose reçue, et survient les premières heures après l'irradiation, avec un pic à la 12ème heure et une disparition 72 heures après la fin de l'irradiation.

A cet égard, deux types de cellules sont concernées :

a) Les cellules de Langerhans :

Particulièrement sensibles, et détruites par une irradiation importante d'UVB ou UVA (76). Comme ces cellules ont un rôle essentiel dans l'hypersensibilité de contact, il en résulte que les UV suppriment les eczemas allergiques de contact (on sait par exemple que la PUVA-thérapie peut inhiber les allergies de contact au DNCB ou à la caryolysine).

Cette action est bien sûr favorable.

### b) Les lymphocytes T

La lymphocytotoxicité des UV est actuellement bien démontrée, aussi bien *in vitro*, qu'*in vivo*.

Or, ces cellules circulant, dans l'important réseau vasculaire dermique sont très exposées aux UV solaires dont les effets sur le système immunologique sont donc ici d'ordre systémique.

Certains pensent en outre que les UV pourraient induire les lymphocytes T suppresseurs (132).

Enfin, les UV modifient l'antigénicité de certaines molécules, en particulier de l'ADN, et peut s'ensuivre l'apparition d'auto-anticorps anti-ADN.

L'ensemble de ces mécanismes est actuellement discuté dans la photocarcinogénèse cutanée.

### 3.2.3 - LES EFFETS NOCIFS A LONG TERME (OU CHRONIQUES)

Ils sont pour la plupart dose-dépendants et cumulatifs, survenant après plusieurs années d'exposition chronique, répétée (une exception, nous allons le voir, est le mélanome malin).

Ils peuvent globalement être divisés en deux grandes rubriques :

- le vieillissement cutané précoce ou sénescence actinique, avec les différents syndromes anatomo-cliniques qui s'y rattachent,
- la photocarcinogénèse, avec les lésions malignes et pré-malignes induites par les UV,
- à part les troubles pigmentaires qui semblent être des "ratés" des mécanismes d'induction de la photoprotection naturelle.

#### 3.2.3.1 - Le vieillissement cutané précoce

Le soleil joue un rôle fondamental ; la preuve en est que ces lésions prédominent largement :

- sur les régions de peau chroniquement exposées : visage, cou, nuque, décolleté, dos des mains, éventuellement avant-bras et chez la femme face antérieure des jambes.
- Chez les sujets que les occupations professionnelles (agriculteurs, montagnards, pêcheurs ...) ont obligé aux expositions durables et intenses ; de même que chez les adorateurs inconditionnels du soleil et fervents du bronzage.
- Enfin, chez les individus dont les défenses naturelles (constitutionnelles et stimulables) sont les plus faibles (il s'agit essentiellement des sujets à peau claire).

Les lésions de sénescence cutanée actiniques sont très fréquentes, d'autant plus précoces que la dose cumulative d'UV a été importante. Elles sont présentes microscopiquement très tôt dans la vie. Elles comprennent :

##### 3.2.3,1.1 - Les modifications fonctionnelles

Sécheresse cutanée.

Diminution de la transpiration (en particulier au niveau des mains)

Une augmentation de la perméabilité épidermique.

### 3.2.3.1.2 - Des stigmates d'atrophie cutanée

Ils sont identiques à ceux de la peau sénile, mais d'apparition plus précoce.

La peau est amincie à tous ses étages :

- épiderme aminci en "pelure d'oignon", se laissant plisser comme du "papier à cigarette",
- derme et tissu sous-cutané, avec formation de rides (tempes, face), de replis cutanés, transparence de la peau laissant voir les vaisseaux sous-jacents.

La xérodermie, les télangiectasies, la rugosité, la couleur gris terne complètent ce tableau.

Sur le dos des avant-bras et des mains, cette atrophie constitue une toile de fond où vont se développer les deux autres manifestations de la triade évocatrice de "peau sénile" ou "actinique" :

- le purpura sénile de Bateman,
- les pseudo-cicatrices stellaires spontanées de Colomb.

Ces deux manifestations étant beaucoup plus tardives.

Cette atrophie cutanée est confirmée histologiquement.

### 3.2.3.1.3 - Les manifestations cliniques de l'élastose actinique

Prédominant à la face et au cou ; parfois également sur les mains.

Débutent, du moins histologiquement, très tôt dans la vie.

Cliniquement elles associent :

- a) *La peau citrêine de Milian* :  
peau épaisse, jaunâtre, avec pores élargis.
- b) *L'élastome diffus de Dubreuilh* :  
même processus mais majoré : peau épaisse, quadrillée de multiples plis, jaune pâle, molle au palper.
- c) *La peau losangique ou peau rhomboïdale de la nuque de Jadassohn* :  
peau de la nuque très épaissie, quadrillée par de gros plis lui donnant un aspect losangique.
- d) *L'élastoïdose cutanée modulaire à kystes et à comédons de Favre et Raccouchot* :  
papules jaunâtres, kystes, comédons, prédominant dans les régions temporales.
- e) *Le pseudo-mélôm colloïde* :  
forme rare, constituée de petites élevures translucides jaunâtres des régions découvertes, remplies d'une substance PAS positive.

f) *L'erythrosis interfollicularis Colli de Leder* :

. siège sur les faces latérales du cou, avec respect d'un triangle sous-mentonnier.

. Le fond est constitué par une érythrose couverte de très fines télangiectasies.

. Ce dernier est criblé de micropapules folliculaires (aspect de "chair de poule" permanente).

g) *Les plaques de dégénérescence collagène des mains* :

série de plaques luisantes, linéaires le long du bord des mains.

h) *La kérato-élastoïdose des extrémités ou stucco-kératose* :

. Multiples élevures papulokératosiques que l'on peut enlever d'un coup d'ongle sans saignement.

. Prédomine au niveau des extrémités des membres inférieurs, également sur les avant-bras.

Histologiquement, lésions banales et évocatrices, prédominant largement au niveau du derme.

L'épiderme peut être plus ou moins atrophié.

Le derme : peut être également aminci, surtout on retrouve les stigmates de l'élastose actinique, siégeant au niveau du derme superficiel et moyen, mais en respectant une bande sous-épidermique :

- les fibres ne sont plus régulièrement disposées, mais enchevêtrées, pelotonnées, effilochées, formant des masses amorphes,
- affinité tinctoriale de ces fibres pour l'orcéïne, comme les fibres élastiques.

La microscopie électronique retrouve également des altérations des fibres de collagène et des fibroblastes.

Sur le plan physiopathologique :

L'élastose semble liée à la synthèse d'une élastine de mauvaise qualité par les fibroblastes sur lesquels les photons ont créé des dommages au niveau de l'ADN, expliquant des erreurs dans le code génétique et cette sécrétion anormale.

Les dommages des cellules endothéliales capillaires par les UV contribuent au vieillissement cutané (135).

Quel est le spectre d'action de ces phénomènes de sénescence et d'élastose actinique ?

- . Le rôle majeur est attribué aux UVA, éventuellement aux radiations visibles : ces radiations atteignent en effet électivement le derme (166).
- . Mais il ne faut pas négliger l'intervention :
  - des UVB dont on a vu que 10 % atteignent les papilles dermiques ;
  - et même pour certains des infra-rouges dont l'impact sur le derme et l'hypoderme est bien connu (124).



En fait, ces différentes fractions du spectre solaire auraient un effet cumulatif sur ces processus de sénescence cutanée.

Ainsi, ces lésions chroniques induites par le soleil sur la peau ne correspondent qu'à un vieillissement prématuré, irréversible, à retentissement essentiellement esthétique ...

Cependant, un autre effet néfaste et autrement plus sévère des expositions prolongées et répétées réside dans l'induction de lésions pré-cancéreuses, puis de néoplasies vraies, par le rayonnement solaire ....

### 3.2.3.2 - La photocarcinogénèse

Deux types de cancers (et de lésions pré-cancéreuses qui leurs sont associées) sont actuellement connus pour leur sensibilité actinique :

- les épithéliomas et kératoses solaires pré-épithéliomateuses,
- les mélanomes malins et la mélanose de Dubreuilh.

Nous allons voir qu'il existe des différences épidémiologiques quant à la relation entre le soleil et chacun de ces types.

#### 3.2.3.2.1 - Les épithélioma et lésions pré-épithéliomateuses actiniques

##### a) Facteurs étiologiques.

Ce sont les tumeurs, induites par les UV, de loin les plus fréquentes.

Elles apparaissent après de longues expositions répétées : on admet qu'au moins 10 à 15 ans d'exposition excessive est nécessaire.

Elles sont particulièrement fréquentes chez les sujets travaillant en plein air (montagnards, agriculteurs, marins ...) chez les sujets à teint clair (les noirs en sont pratiquement indemnes), dans les régions fortement ensoleillées (sous les tropiques, en Australie) ; et bien sûr elles augmentent de fréquence avec l'âge. Enfin, les lésions prédominent largement au niveau des régions découvertes (face, cou, dos des mains).

*Deux types de lésions biochimiques semblent marquer, au niveau des kératinocytes, ce potentiel carcinogène acquis par la cellule :*

1) *Les altérations de l'ADN, avec en particulier le nombre de dimères de thymine qui serait d'autant plus élevé que le risque de transformation est grand.*

2) *et l'induction de l'ornithine décarboxylase épidermique (ODC) par les UV que certains considèrent comme un phénomène précoce constant de la carcinogénèse, comme il a été montré chez la souris (160), (73), (mais cependant contesté par d'autres (136)).*

##### Les radiations responsables :

1) Le rôle majeur est attribué ici aux UVB, absorbés à 90 % par l'épiderme et fortement énergétiques.

2) Cependant, les UVA pourraient avoir un effet potentialisateur (221) ; ils aggravent en effet les tumeurs induites par les UVB chez la souris. Peut-être en est-il de même des IR (124).

3) Récemment, il a été démontré que des doses sub-érythémales répétées d'UV, insuffisantes également pour stimuler la mélanogénèse (photoprotection naturelle) seraient fort efficaces pour induire cette carcinogénèse (168) (ceci est vrai en particulier pour les sujets de phototype III ou IV qui, pour des doses supérieures développeraient rapidement une barrière mélanique efficace).

4) Enfin, il a été montré que les UVC (absents du spectre solaire) sont très carcinogènes chez les mammifères (180).

b) L'expression clinique est classique :

1) Ce sont les kératoses solaires ou actiniques : lésions pré-épithéliomateuses.

2) Les épithéliomas basocellulaires : d'évolution lente, à malignité strictement locale.

3) Les épithéliomas spinocellulaires : d'évolution plus rapide, plus sévères par le risque de métastases.

4) On a même décrit des maladies de Bowen photo-induites (90).

3.2.3.2.2 - Les mélanomes malins et la mélanose de Dubreuilh :

a) La mélanose de Dubreuilh (lentigo-malin)

C'est une mélanose circonscrite du visage survenant chez des sujets âgés et correspondant histologiquement à une variété de Naevus Naevocellulaire à forte activité jonctionnelle. Sa particularité est son évolution, dans 25 à 50 % des cas vers un mélanome malin invasif. Certains font même de cette maladie un mélanome malin intra-épidermique (in situ) d'emblée.

Le rôle du soleil est incontestable. A la différence des autres mélanomes malins, les facteurs épidermiologiques sont ici tout à fait comparables à ceux des épithéliomas, avec rôle essentiel d'une irradiation chronique, prolongée.

b) Les mélanomes malins proprement dit :

Beaucoup plus rares mais aussi plus graves que les épithéliomas, ils sont en augmentation de fréquence régulière depuis le début du siècle.

L'influence solaire, bien que non démontrée expérimentalement chez l'animal, et d'interprétation encore controversée, semble indiscutable en regard des faits épidémiologiques :

1) de nombreuses données épidémiologiques sont en effet en faveur du rôle des UV dans la gènese des mélanomes malins :

- la corrélation latitude-incidence du cancer : augmentation de fréquence (pour une carnation donnée) lorsqu'on se rapproche de l'équateur. (exemples :
  - . incidence doublée au sud des USA par rapport au nord ;
  - . en Australie, maximum dans le Queensland).
- Fréquence plus élevée chez les blancs.
- Les phototypes I et II sont les plus atteints.

- Corrélation entre l'importance des "tâches solaires" observées en astronomie (périodes où l'irradiation UV terrestre est élevée) et l'incidence du mélanome malin (dans les 3 ans qui suivent).
- Fréquence plus élevée des mélanomes dans le xéroderma pigmentosum.
- Il existe statistiquement plus d'éphélides chez les sujets porteurs de mélanome malin.
- On a récemment décrit les premiers cas de mélanomes malins chez les sujets traités par PUVA-thérapie.
- Surtout, on a retrouvé une corrélation entre le mode d'exposition et l'incidence du mélanome malin : contrairement aux épithéliomas, les sujets exposés chroniquement au rayonnement solaire ne sont pas plus atteints que la population générale. Par contre, les expositions aiguës, peu fréquentes mais intenses y prédisposent particulièrement. La preuve en est :
  - . la fréquence plus élevée chez les sujets à niveau de vie élevé (population urbaine) s'exposant au soleil lors des loisirs, que chez les agriculteurs ou les maçons par exemple.
  - . l'incidence galopante depuis la 2ème guerre mondiale (congés payés, sports, loisirs développés).
  - . l'augmentation de fréquence plus rapide de certaines localisations telles que les jambes chez la femme (changement de mode vestimentaire), le thorax et les membres supérieurs chez l'homme (modification dans l'habillement et le mode de vie, en particulier en vacances).

2) Certains arguments peuvent apparaître contre cette relation soleil-mélanome :

Le fait que le soleil n'a pas un effet dose-dépendant.

Le siège du mélanome en dehors des zones les plus découvertes.

L'absence d'induction chez l'animal surtout.

3) D'où en conclusion certains facteurs de risque concernant soleil et mélanome malin, à prendre en compte lorsque l'on proposera une photoprotection :

Les irradiations intenses et brèves (loisirs).

Le phototype :

- carnation, cheveux, yeux clairs,
- éphélides précoces,
- tendance aux coups de soleil sans bronzage secondaire,
- DEM basse.

4) Spectre d'action solaire :

Très mal connu (pas de modèle animal) ; vraisemblablement rôle prépondérant des UVB.

### 3.2.3.3 - Quels sont les mécanismes d'action de la carcinogénèse induite par la lumière ?

Encore mal connus, on suspecte actuellement :

#### a) Le rôle de l'immunodépression induite par les UV :

Elle semble intervenir aussi bien pour les épithéliomas que pour les mélanomes.

Nous avons vu que les UV ont un effet systématique d'immunodépression :

- soit par toxicité lymphocytaire ,
- soit par induction de lymphocytes T-suppresseurs (132).

Ainsi, s'installe une tolérance immune vis-à-vis du rejet des tumeurs : une souris normalement capable de rejeter un implant tumoral, hautement antigénique, devient réceptive si elle a été pré-irradiée (215), (132), (41).

#### b) Mais les autres phénomènes divergent selon qu'il s'agit d'épithéliomas ou de mélanomes:

Pour les cancers épidermiques, les UV entraînent des lésions au niveau de l'ADN, responsables de mutations cellulaires conduisant au cancer, d'autant que ces radiations créent en outre une altération progressive des systèmes de réparation de l'ADN (le modèle en est le xéroderma pigmentosum). D'où le rôle d'une irradiation chronique (180).

Pour les mélanomes, par contre, les UV ne seraient qu'un co-carcinogènes (ou promoteurs) par le biais de la suppression de la réponse immune spécifique anti-tumorale. D'autres facteurs initiateurs du cancer interviendraient : prédispositions génétiques, substances chimiques, hormones, virus oncogènes, microtraumatismes ...

### 3.2.3.4 - Les troubles pigmentaires

Outre les achromies liées aux phénomènes d'atrophie que nous avons déjà envisagés,

Deux types de lésions pigmentées localisées apparaissent lors d'irradiations chroniques et prolongées, et posent des problèmes esthétiques mais surtout de "signal d'alarme" lorsqu'on connaît leur association significativement élevée avec des lésions plus sérieuses tels que le vieillissement cutané précoce et surtout les cancers photo-induits.

#### a) Les éphélides ou "tâches de rousseur"

Surviennent chez les sujets à peau claire et cheveux roux.

Ils témoignent de la présence de deux types de mélanines :

- phœomélanine, inefficace contre les UV, en peau claire,
- eumélanine au niveau des éphélides,

sous stimulation répétée par les UV, les mélanocytes à eumélanine se multiplient et sécrètent abondamment.

#### b) Le lentigo solaire

Tâche classiquement plus grande et plus foncée , elle est parfois difficile à différencier. Il s'agit d'une hyperplasie plus importante de mélanocytes, mais sans tumeur .

### 3.3 - LA PHOTOPROTECTION NATURELLE (4) (6) (35) (105) (157) (170) (194) (199)

C'est l'ensemble des moyens existant à l'état basal, mais encore stimulés lors d'une irradiation, quelle soit aiguë ou chronique, et visant à protéger les structures nobles de la peau contre l'agression actinique.

Il ne faut pas perdre de vue que ces mécanismes physiologiques correspondent à une réaction de défense de l'organisme contre une agression externe (et ne représentent pas, comme il est souvent prôné pour le bronzage, un état de "bonne santé"). Lorsque cette barrière est insuffisante, apparaissent les effets nocifs du rayonnement solaire sur la peau.

Nous verrons successivement les différents moyens permettant cette photoprotection, leur réponse à la stimulation actinique, et enfin une notion importante rattachée à la protection individuelle naturelle contre l'agression actinique : le phototype.

#### 3.3.1 - LES DIFFERENTS SYSTEMES CUTANES PHOTOPROTECTEURS

##### 3.3.1.1 - Le système pigmentaire mélanocytaire :

Il constitue, de loin, le système photoprotecteur naturel principal.

Son étude doit concerner quatre niveaux.

##### 3.3.1.1.1 - Les mélanines

Ce sont des pigments cutanés responsables de la couleur de la peau (avec les caroténoïdes et les hémoglobines), des yeux, des cheveux et poils.

##### a) Sur le plan chimique

On distingue classiquement deux familles séparées par leurs caractères physico-chimiques :

##### Les eumélanines

Responsables des couleurs noires ou brunes. Groupe assez homogène de pigments insolubles contenant du carbone, de l'azote et de l'hydrogène. Ce sont des poikilopolymères de l'indole 5-6 quinone.

##### Les Phœomélanines

De couleurs variant du jaune au brun-rouge, ces pigments sont solubles dans la soude. En plus des constituants des eumélanines, elles contiennent du soufre.

Ce sont également des polymères, mais beaucoup plus hétérogènes.

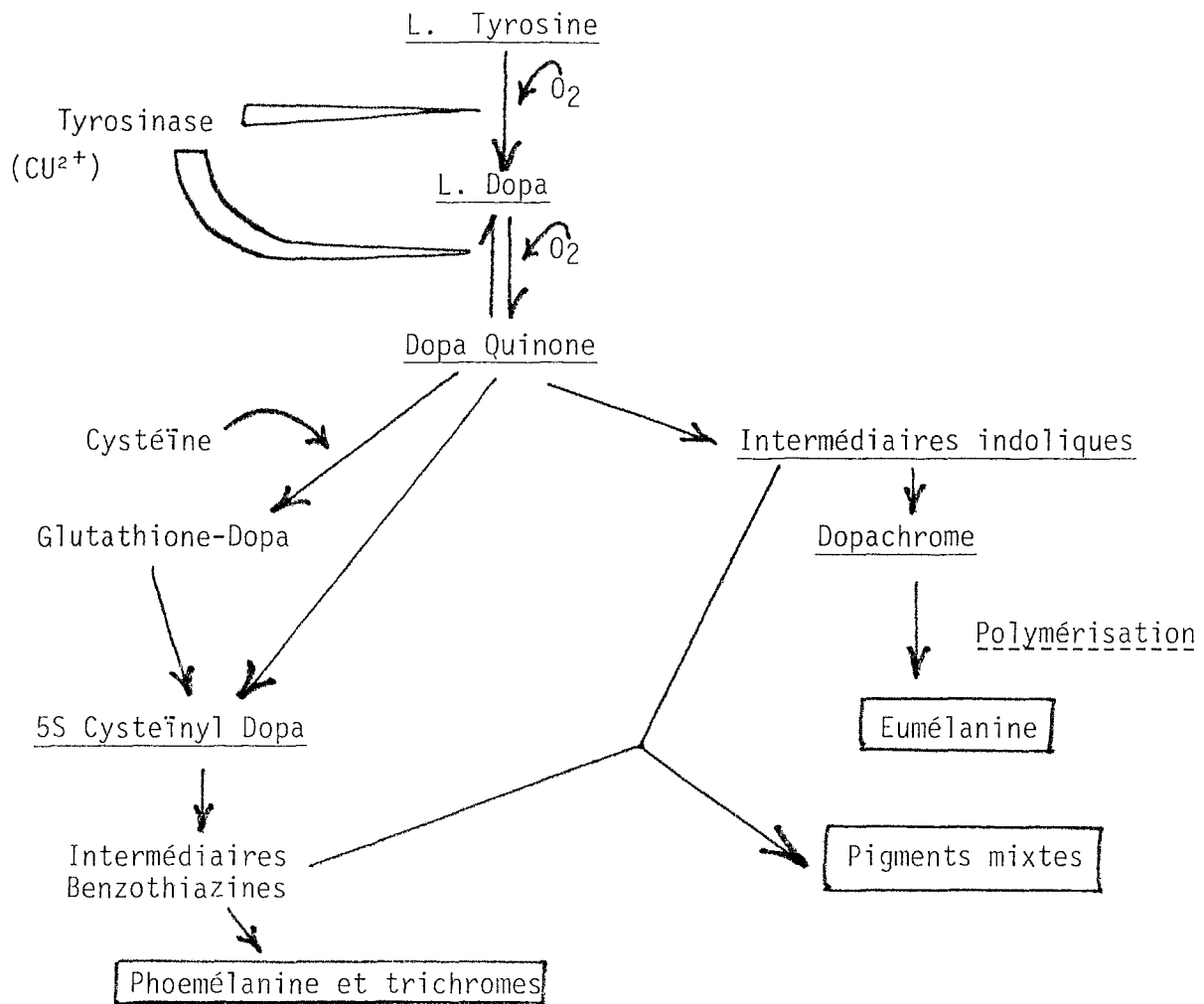
Elles peuvent capter un ion ferreux pour former l'érythromélanine (cheveux roux), pigment rouge ou orange.

##### Il existe en plus des mélanines mixtes

Intermédiaires entre les deux classes précédentes.

### b) Leur biosynthèse

Peut-être résumée par le schéma ci-dessous représentant les voies de synthèse de Masson et Raper :



### c) Le rôle photoprotecteur des mélanines

Preuves :

- photosensibilité accrue de la peau vitiligineuse ou de celle de l'albinos,
- plus de cancers cutanés sur les peaux peu pigmentées,
- différence de réactivité actinique avant et après le bronzage,
- chez la souris à peau pigmentée, la quantité de dimères de thymine est 2 fois moindre que chez les souris dépigmentées, après une même irradiation.

### d) Mécanisme triple :

#### 1) Effet écran :

Les mélanines constituent en effet un "bouclier" qui diffracte et/ou réfléchit une partie du rayonnement incident.

Lors de l'irradiation, les mélanosomes se regroupent au dessus du noyau (phénomène de "Capping") et protègent ainsi le matériel génétique de la cellule.

## 2) Effet filtre :

Les mélanines peuvent absorber le rayonnement (UV et IR) et utiliser cette énergie dans le phénomène de Meirowski (oxydation de la pré-mélanine), ou bien cette énergie se dissipe sous forme de chaleur.

## 3) Eponge des radicaux libres

C'est là un rôle spécifique des mélanines qui sont capables d'échange d'électrons avec ces produits très actifs.

Il faut souligner que toutes les mélanines n'ont pas le même pouvoir photoprotecteur :

- les phéomélanines n'ont pas d'activité photoprotectrice, et peut être même deviennent de véritables agresseurs en présence d'UV (par formation de radicaux libres).
- les eumélanines au contraire sont très efficaces, surtout les plus noires.
- entre, tous les intermédiaires existent.

Le coefficient de protection de la mélanine constitutive (rapport : dose mélanogène minimale / dose érythémateuse minimale) varie ainsi de 1 (phototype II) à 4,5 (phototypes V et VI) (169).

### 3.3.1.1.2 - Les mélanosomes

Ce sont des organites vésiculaires intra-cellulaires (spécifiques du mélanocyte), issus du golgi dans lequel a lieu la synthèse des mélanines, après colonisation par la tyrosinase.

Cette synthèse a lieu en quatre stades de maturation progressive (de I à IV) ; le stade IV étant le "grain de pigment" terminé.

Leur taille est variable : entre les gros mélanosomes de la race noire et les très petits des sujets blancs, tous les intermédiaires existent.

### 3.3.1.1.3 - Le mélanocyte

C'est une cellule issue de la crête neurale et migrant dès la 8ème semaine de la vie embryonnaire vers la couche basale épidermique et le bulbe des follicules pileux.

C'est une cellule claire dendritique mise en évidence par les colorations à l'argent et la dopa réaction.

Sa répartition est homogène : un mélanocyte pour 36 kératinocytes.

Elle contient spécifiquement les mélanosomes, stades I et II près du noyau, stades III et IV dans les prolongements dendritiques, ces organites étant dirigés par un fin réseau de microfilaments et microtubules.

### 3.3.1.1.4 - Interaction entre le mélanocyte et ses 36 kératinocytes dépendant, ou "unité fonctionnelle de mélanisation"

Il existe un transfert de mélanosomes dans les kératinocytes :

- Soit des petits mélanosomes qui sont immédiatement pris en charge dans un lysosome, et catalysés dès les premières couches du corps muqueux (sujets blancs) ;

- Soit gros mélanosomes, isolés dans les kératinocytes, et évoluant jusqu'à la couche cornée (sujets noirs).

Pour terminer l'étude de ce système pigmentaire, il faut encore dire qu'il existe au total :

- . une pigmentation constitutive déterminée génétiquement plus par l'hypophyse et l'épiphyse ;
- . une pigmentation facultative ou adaptative liée :
  - aux glandes endocrines (en particulier sexuelles)
  - au système sympathique (inhibiteur)
  - et surtout au rayonnement solaire (ou artificiel), principal facteur régulateur.

### 3.3.1.2 - La barrière cornée (104)

Son rôle photoprotecteur, quoique moins important que celui de la mélanine, est objectivé par :

- l'absence de coup de soleil au niveau des paumes et des plantes (hyperkératose physiologique),
- l'abaissement de la DEM après abrasion de la couche cornée,
- la relative résistance aux UV de la peau du vitiligo dont la couche cornée est la principale protection.

Trois mécanismes expliquent cette propriété :

a) la réflexion : surtout pour le visible et l'IR (60 %) ; modeste pour les UV.

b) la diffraction : filaments de kératines parallèles à la surface cutanée, la couche cornée dont l'indice de réfraction est de 1,55 représente le principal milieu de réfraction à partir de son interface avec l'air.

c) absorption des radiations dont la longueur d'onde est inférieure à 300 nm (UVC et moitié des UVB). Cette propriété est liée aux acides aminés polaires qui constituent la kératine.

Au total, cette protection est modeste ; elle est peu variable individuellement ou de façon raciale, intervenant donc peu dans le phototype d'un sujet donné (voir plus loin).

### 3.3.1.3 - La pilosité

Intervient très peu chez l'homme.

Sauf au niveau de la tête où la chevelure, témoin d'une adaptation à la station debout, protège le crâne contre le rayonnement actinique. (La calvitie expose en effet aux lésions aiguës et chroniques vues précédemment).

### 3.3.1.4 - L'acide urocanique (159) (177) (105) (157)

Cette molécule est sécrétée par la sueur.

C'est l'acide  $\beta$  imidazole-acrylique.

Elle résulte de la désamination de l'histidine, sous l'influence d'une enzyme activée par les UV, l'histidinase.



Il a été montré que cette molécule est capable d'absorber les UVB (50 % de la radiation à 307 nm) et les UVC.

Cet agent anti-solaire naturel est "réversible" car l'absorption d'énergie apportée par les UV permet le passage de la forme trans à la forme Cis (isomérisation) ; phénomène réversible dissipant ainsi l'énergie absorbée sans dommage par la réaction inverse.

Cependant :

- le rôle photoprotecteur de l'acide urocanique paraît faible et même encore discuté par certains,
- surtout il est avancé actuellement que cette molécule pourrait-être impliquée dans la carcinogénèse cutanée.

### 3.3.1.5 - Protection liée aux lipides de surface

D'origine épidermique (cholestérol) ou sébacée, les lipides de surface sont capables d'absorber les radiations ultra-violettes. Chez l'homme, la DEM serait diminuée après délipidation (177).

Mais ces graisses cutanées ne présentent qu'une protection minime (13).

### 3.3.1.6 - Les pigments caroténoïdes (surtout $\beta$ carotène et canthaxanthine)

Principalement concentrés (85 %) dans les dépôts graisseux sous-cutanés, ils absorbent le rayonnement visible entre 450 et 475 nm.

Ils sont à peu près inefficaces contre les UV.

### 3.3.1.7 - Le système enzymatique de réparation de l'ADN (105)

On connaît actuellement plusieurs systèmes :

a) Le plus important et le mieux connu est le système d'excision-réplication comportant l'intervention de 4 enzymes dont les rôles successifs sont de reconnaître le brin d'ADN lésé et de le casser (endonucléase), de l'exciser (exonucléase), de synthétiser le fragment manquant (ADN polymérase), et d'accrocher ce fragment à la chaîne pré-existante (ADN-ligase).

b) Système de réparation post-répllicative, c'est un mécanisme d'urgence, lorsque l'ADN d'une cellule en cours de division est altéré par les UV. Si une erreur survient, ce système peut être mutagène.

c) La photoréactivation : c'est un système paradoxal où le dimère de thymine formé par les UVB est transformé en monomère grâce aux UVA.

Ce dernier système est spécifique à l'action des UV alors que les deux premiers peuvent survenir après l'action d'autres mutagènes (chimiques, viraux ...).

d) Citons enfin la fonction "SOS", système imparfait intervenant en "secours" lorsque l'ADN est très endommagé. Il fait intervenir une enzyme : la nucléotidyl transférase. Le but est de sauvegarder la viabilité de la cellule (division cellulaire). Une réparation plus ponctuelle par les systèmes précédents s'impose secondairement, sans quoi le risque mutagène est grand.

### 3.3.2 - STIMULATION DU SYSTEME PHOTOPROTECTEUR PAR LES RADIATIONS SOLAIRES

La plupart des composants de ce système sont déjà présents à l'état basal ; mais l'exposition solaire stimule considérablement la plupart d'entre eux par les processus suivants :

#### 3.3.2.1 - Mise en jeu du système pigmentaire

La pigmentation existe déjà en dehors de toute exposition (c'est le phototype).

Le rayonnement solaire va stimuler ce système, de deux façons :

##### a) La pigmentation immédiate ou phénomène de Meirowski

Apparaît dès les premières minutes d'exposition mais disparaît en quelques heures.

Elle ne correspond pas à une stimulation du système, mais à la simple utilisation de l'énergie absorbée par les mélanocytes pour la photo-oxydation non enzymatique des précurseurs de la mélanine, ce qui entraîne une maturation des mélanosomes et un passage kératinocytaire accru.

Ce phénomène est sous la dépendance des UVA et du visible (spectre d'action : 320 à 700 nm). La dose seuil est de 4 J/cm<sup>2</sup> d'UVA.

Son caractère photoprotecteur est limité en intensité et surtout dans le temps.

##### b) La pigmentation retardée ou "bronzage" vrai

Début le 2ème jour après le début de l'exposition ; elle est maximale le 19e jour ; puis elle diminue progressivement pour disparaître en l'absence d'exposition ultérieure .

Elle aboutit au "bronzage", pigmentation brune liée à l'augmentation préférentielle de l'eumélanine. Chez le roux cependant, elle se présente sous forme de "tâches de rousseur" ou éphélides, correspondant également à la stimulation des quelques plages de mélanocytes à eumélanine.

Les mécanismes mis en jeu ici sont beaucoup plus complexes et intenses, puisque tout le système pigmentaire est stimulé pour aboutir à la synthèse de novo d'eumélanine :

- augmentation du nombre de mélanocytes actifs par :
  - . division cellulaire,
  - . et stimulation des mélanocytes quiescents
- augmentation de l'activité des mélanocytes par :
  - . activation de la tyrosinase,
  - . augmentation du nombre de mélanosomes,
  - . hypertrophie des mélanocytes avec augmentation de leurs dendrites,
  - . augmentation du nombre et de l'activité des kératinocytes avec pour résultat augmentation du transfert des mélanosomes.

Le spectre d'action se situe ici dans les UVB (comme l'érythème actinique) : maximum entre 280 et 320 nm.

- Cependant, les UVA et même le visible jusqu'à 500 nm sont érythématogènes, mais pour des doses bien supérieures (1000 fois pour les UVA).
- Par contre, les UVC (sources artificielles) qui sont très érythématogènes ont un très faible pouvoir pigmentant (225).

Le résultat est une protection contre les UV des structures nobles de l'épiderme et du derme. Celle-ci est très efficace et durable. Elle correspond à une photoadaptation (le bronzage estival multiplie en moyenne la DEM par 10).

### 3.3.2.2 - Mise en jeu de la barrière cornée (177) (31)

Après une inhibition transitoire (24 heures) de la synthèse épidermique (par arrêt de la synthèse d'ADN), suit une phase au contraire de multiplication cellulaire aboutissant à : - une hyperplasie épidermique, - avec hyperkératose.

Ce phénomène d'adaptation épidermique à l'agression photonique, bien que moins important que le précédent, présente tout de même une certaine efficacité (jusqu'à 3 à 4 fois la DEM), durable (persiste environ deux mois après l'exposition).

Ne présentant pas de variation individuelle, on peut dire que ce système présente un certain intérêt surtout chez les sujets peu pigmentés.

A noter que seuls les UVB sont capables d'induire cette hyperkératose. Les UVA n'entraînent pratiquement aucune hyperplasie épidermique (159).

3.3.2.3 - Nous avons vu l'efficacité tout à fait minime du système pileux (en dehors des cheveux). Cependant, l'exposition aux UV entraîne une croissance accrue des poils.

### 3.3.2.4 - L'acide urocanique

Sécrété parallèlement à la sueur, son augmentation lors d'une exposition solaire est évidente. Elle serait plus importante chez le noir (157).

En outre, l'histidinase est elle-même stimulée par les UV : elle augmente en effet au bout de deux heures avec un maximum à la 24ème heure.

(159) Au total :

Tous facteurs confondus, lors d'une simple exposition intense aux UV, la sensibilité actinique de la peau diminue sensiblement dès la 12ème heure, la protection est maximale plusieurs jours plus tard (15 à 20 jours), puis diminue et disparaît en 50 à 60 jours. L'intensité et la durée de la protection, pour un même individu, sont proportionnelles à la dose reçue.

Qualitativement, les UVB sont plus efficaces que les UVA pour induire une photoprotection.

D'ailleurs, il semble que les UVA induisent, lorsqu'ils sont seuls dans l'irradiation, une protection efficace contre les UVA, mais très faible contre les UVB.

A noter enfin que la réponse est influencée par le phototype : les types III et IV répondant beaucoup mieux que les types I et II.

C'est cette notion que nous allons étudier à présent.

### 3.3.3. - NOTION DE PHOTOTYPE (3),(17),(170),(209).

#### 3.3.3.1 - Définition

C'est un terme permettant de qualifier et de quantifier la sensibilité actinique d'un individu. Il désigne la photosensibilité d'une part, la capacité d'acquérir une photoprotection, d'autre part. Il est déterminé génétiquement.

Parmi les différents moyens de défenses naturelles, celui qui prédomine largement aussi bien à l'état basal qu'après stimulation, et qui plus est, est le plus sujet à variation d'un individu à l'autre, est représenté par la barrière mélanique. Aussi, donner le phototype d'un individu revient à évaluer en quantité et en qualité sa pigmentation mélanique à la fois constitutive et adaptative (après irradiation UV).

#### 3.3.3.2 - Détermination du phototype

De nombreuses classifications, basées sur des critères variables sont proposées. Nous en citerons quelques unes :

##### a) Classification de Fitzpatrick

Se base sur 2 critères : aptitude au coup de soleil,  
aptitude au bronzage.

On déduit ainsi 6 types :

- |     |  |   |                    |
|-----|--|---|--------------------|
| I   | Brûle toujours (dont l'albinos)  | — | ne pigmente jamais |
| II  | Brûle toujours   | — | bronze parfois     |
| III | Brûle parfois  | — | bronze toujours    |
| IV  | Ne brûle jamais  | — | bronze toujours    |
| V   | Sujets modérément pigmentés (méditerranéens bruns, asiatiques, arabes) |   |                    |
| VI  | Sujets de race noire   |   |                    |

Ces critères, cliniques, sont uniquement basés sur l'interrogation concernant les réactions habituelles lors des premières expositions en début d'été.

##### b) Classifications de Césarini/Thomas

Egalement classification clinique, la classification de Thomas prenait en compte trois traits du phénotype et les côtait :

- |             |           |     |
|-------------|-----------|-----|
| - Carnation | - claire  | = 0 |
|             | - moyenne | = 2 |
|             | - foncée  | = 4 |
| - Poils     | - clairs  | = 0 |
|             | - foncés  | = 2 |
| - Yeux      | - clairs  | = 0 |
|             | - foncés  | = 2 |

La somme donnait le phénotype, compris entre 0 et 8 (respectivement du plus au moins photosensible). On s'est rapidement aperçu que ces caractères phénotypiques sont imparfaitement associés au phototype.

D'où la nouvelle classification de Casarini prenant en compte les deux classifications précédentes et ajoutant encore la présence ou non d'éphélides : voir tableau 1.

Enfin Césarini définit, chez les sujets européens, 6 "mélanotypes", ou phototypes basés sur l'étude des familles, définissant ainsi selon le phénotype des parents, 6 groupes :

- 1 - Roux-roux
- 2 - Roux-blond
- 3 - Roux-brun
- 4 - Blond-blond
- 5 - blond-brun
- 6 - brun-brun

En allant du mélanotype 1 au mélanotype 6 :

- il y a de moins en moins de phœomélanine et de plus en plus d'eumélanine ;
- l'activité des mélanosomes est de plus en plus importante, aussi bien au repos que lors d'une stimulation.

#### c) Classification de Beani (3) (17)

Elle est basée sur l'étude de la DEM. La DEM (ou dose érythémale minimale) se définit comme la plus petite dose d'UV produisant un érythème cliniquement perceptible et recouvrant toute la zone irradiée à la 24ème heure.

Les données obtenues sont les suivantes, après étude chez 303 sujets indemnes de photodermatose :

- 1) une DEM inférieure à 300 mJ/cm<sup>2</sup> chez un sujet français est pathologique et témoigne d'une sensibilité actinique anormale.
- 2) le facteur phénotypique essentiel de variation individuelle est la carnation (rajouter la couleur des cheveux et des yeux n'apporte rien) : la DEM est d'autant plus élevée que la peau est plus pigmentée (constitutivement) et que l'on passe du type II au type VI de Thomas.
- 3) il existe en effet une corrélation étroite ( $p < 0,001$ ) entre la valeur du seuil pathologique de la DEM pour un sujet donné et la carnation :

Carnation	Valeur seuil de la DEM (mJ/cm <sup>2</sup> )
Blanche	312
Claire	600
Mate	980

- 4) la valeur de la DEM chez ces sujets était comprise entre 340 et 680 mJ/cm<sup>2</sup>.
  - . Globalement un peu plus élevée chez la femme que chez l'homme,
  - . Elle diminue avec l'âge (surtout marqué après 60 ans).

Mélanotype	Cheveux	Carnation (hiver)	Ephélides	Erythème	Bronzage : intensité	Bronzage : capacité	Protection contre le soleil
0 Albinos	blanc	rose	0	constant +++	0	0	0
I	roux	laiteuse	+++	constant ++	léger	difficile	très faible
II	blond	claire	++	constant +	léger	difficile	faible
IIIa	blond	claire	+	fréquent	moyen	difficile	légère
IIIb	châtain	mate	+	fréquent	moyen	difficile	légère
IV	bruns	mate	0	rare (avant le bronzage)	foncé	facile	grande
V Méditerranéens	bruns	mate	0	exceptionnel	très foncé	très facile	grande
VI Race noire	noirs	noire	0	absent	noir		très grande

Tableau 1 : Phototypes de Césarini/Thomas

d) Phototype calculé en fonction de la mesure de la réflectance cutanée (Thomas (209)).

On mesure la réflectance par balayage, au niveau du dos, entre 400 et 800 nm. La courbe obtenue est caractéristique d'un sujet.

On calcule la réflectance moyenne  $R_m$  de 9 réflectances relatives  $R$  déterminées pour 9 longueurs d'onde sélectionnées. Cette valeur est caractéristique du Phototype.

Très corrélée au phototype est également la valeur anti-log de  $R$  à 685 nm.

On détermine ainsi trois groupes dans la population blanche selon que cette valeur est :  $> 4$ , comprise entre 3,5 et 4,  $< 3,5$  (en corrélation respective avec les carnations blanches, moyennes ou mates précédemment considérées).

3.3.3.3 - Les différents paramètres du phototype sont donc (209) :

a) La photosensibilité

estimée sur : - la carnation  
- le phototype de Fitzpatrick  
- la valeur moyenne de la DEM  
- et la valeur de l'anti-log de  $R$  à 685 nm.

b) La pigmentation constitutionnelle :

déterminée par : - la couleur des cheveux  
- la présence ou non d'éphélides.

c) La photoprotection acquise :

Estimée sur : - la notion de coup de soleil après bronzage,  
- et l'intensité du bronzage.

Déterminée : - par le rapport de la réflectance peau bronzée / peau non bronzée ou  
- par le rapport de la DEM après bronzage / avant bronzage = coefficient de protection du sujet.

En fait ces différents facteurs sont souvent liés (169).

- 4 -

LES PHOTODERMATOSES  
(71) (78) (105)

Il s'agit, au sens large, de l'ensemble des maladies cutanées dans la génèse desquelles intervient le soleil.

Notre objectif n'est pas ici d'étudier ces très nombreuses pathologies, mais simplement de les citer et de dégager leurs principales caractéristiques qui guideront notre attitude thérapeutique, notamment lors de la prescription d'une photoprotection externe.

Nous évoquerons leur traitement dans le chapitre III.

Nous ne dirons que quelques mots de l'exploration d'une photodermatose qui nécessite :

- un interrogatoire "policier" faisant préciser dans les moindres détails les conditions de déclenchement, les signes et leur évolution, l'utilisation de substances photosensibilisantes ...
- un examen clinique général,
- complété d'un bilan biologique bref (outre les examens courants, rechercher un trouble métabolique des porphyrines ou du tryptophane),
- une exploration photobiologique visant à déterminer :
  - . la sensibilité actinique (DEM)
  - . la reproduction des lésions expérimentalement par :
    - le phototest (lumiere seule à une intensité égale à 10 x DEM)
    - les photo pidermotests (action conjuguée de substances réputées photosensibilisantes et d'une irradiation UVB (1/2 DEM) et UVA (20 x DEM).
  - . Enfin le spectre d'action de la dermatose (utilisation d'un monochromateur).
- Eventuellement biopsie des lésions ou des tests

Classification :

Nous éliminerons les modifications pathologiques induites sur la peau normale par le soleil ( ryth me actinique, vieillissement cutané précoce, carcinogénèse cutanée photo-induite ...).



#### 4.1 - LES DERMATOSES LIÉES À UN DÉFICIT DE LA PHOTOPROTECTION CUTANÉE NATURELLE

Ce sont des modèles d'étude de l'action du soleil sur la peau normale.

Nous citerons :

##### 4.1.1 - LES TROUBLES DE DISTRIBUTION OU FORMATION DE LA MELANINE

Par exemple : l'albinisme, le piebaldisme, la phénylcétonurie, la maladie de Chediak-Higashi, le vitiligo, le naevus achromique ...

Le phototype (sur tout le tégument ou seulement en zone lésée) est minimal, d'où la sensibilité actinique majeure.

Les lésions cutanées et leur origine (en particulier spectre d'action) sont les mêmes que pour la peau saine, mais fortement exagérées.

##### 4.1.2 - LE DEFAUT DU SYSTEME DE REPARATION DE L'ADN : LE XERODERMA PIGMENTOSUM

Maladie héréditaire, familiale.

Le syndrome cutané correspond à une photosensibilité là encore qualitativement identique au sujet sain, mais quantitativement d'une intensité extrême (avec les effets néfastes aigus, subaigus puis chroniques se succédant rapidement dans le temps, et pour de très faibles doses d'UV ; avec évolution vers une épithéliomatose multiple gravissime).

Sont associés :

- une photosensibilité oculaire importante,
- et éventuellement d'autres lésions (débilité, microcéphalie, nanisme, hypogonadisme).

A rapprocher le syndrome de Cockayne pour lequel des anomalies de la réparation de l'ADN ont parfois été décrites.

#### 4.2 - LES DERMATOSES AGGRAVÉES OU DÉCLANCHÉES PAR LE SOLEIL

(Le soleil est un simple irritant primaire).

##### 4.2.1 - SOIT FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES PAR LEUR PHOTOSENSIBILITÉ DE CERTAINES DERMATOSES

Par exemple :

- herpès solaire
- Lichen actinique
- Psoriasis photosensible
- Porokératose actinique superficielle disséminée
- Granulome actinique ...

##### 4.2.2 - SOIT LA LUMIÈRE N'A QU'UN RÔLE AGGRAVANT OU DÉCLANCHANT

Par exemple :

- Lupus érythémateux
- Maladie de Darier
- Dermatomyosite
- Maladie de Hailey-Hailey
- La dermatose acantholytique transitoire de Grover
- Pemphigus foliacé et érythémateux
- Poïkilodermies constitutionnelles avec photosensibilité (syndromes de Rothmund-Thomson, de Bloom, de Cockayne ...)
- Acné juvénile
- Rosacée
- Lymphocytome
- REM syndrome
- L'épidermodysplasie verruciforme de Lutz-Lewandowsky (génétiquement déterminée, lésions à H.P. Virus, mais rôle des UV dans la transformation maligne des lésions) ...

4.3 - ENFIN, LE GRAND GROUPE DES DERMATOSES LIÉS À LA PRÉSENCE DANS LA PEAU DE MOLÉCULES (CHROMOPHORES) CAPABLES DE RÉAGIR AVEC UNE LONGUEUR D'ONDE DONNÉE POUR ENTRAÎNER UNE RÉACTION PATHOLOGIQUE LOCALE : CE SONT LES PHOTODERMATOSES VÉRITABLES (AU SENS RESTREINT MAIS HABITUEL DU TERME) OU LUCITES : (105) (149) (207).

Il faut d'emblée insister sur le fait que ces dermatoses induites par le soleil :

- prennent le plus souvent un aspect clinique différent des lésions actiniques sur peau normale,
- et surtout que leur spectre d'action, également très différent, est parfois réduit à une bande étroite dont une longueur d'onde donnée, variable selon la pathologie considérée, est active préférentiellement. Nous verrons que bien souvent, cette longueur d'onde se situe dans les UVA ou le visible.

Le chromophore peut être :

- connu (on parle alors de photosensibilisation); d'origine exogène ou endogène,
- ou inconnu (on parle de lucite idiopathique).

On distingue ainsi :

#### 4.3.1 - LES PHOTOSENSIBILISATIONS EXOGÈNES

a) L'action combinée d'une longueur d'onde efficace (le plus souvent UVA) et de la substance photosensibilisante dans la peau est à l'origine du processus pathologique.

b) Le chromophore est ici exogène :

- soit absorbé par voie générale (sulfamides, certaines cyclines, acide nalidixique, phénothiazines, imipramine, amiodarone, oestroprogestatifs, furosémide, carbamazépine, phénolphtaléine, psoralènes ... ne sont que quelques exemples) ;
- soit déposé localement sur la peau : il peut s'agir de :  
*végétaux* (phytodermatoses, liées essentiellement à la présence de furocoumarines),  
*produits cosmétiques* (dérivés bromés et chlorés des salicylamides ; colorants dont l'acridine, l'éosine, la fluorescéine ; parfums ; blanchisseurs optiques ; certains photoprotecteurs externes (dont le PABA) ; les lotions capillaires...),  
*ou médicaments à usage local* : (colorants bactéricides, antiseptiques, l'exoseptolix, pommades antibiotiques ou antifongiques, 5Fu, antihistaminiques, coumariniques, goudrons et dérivés ...).

c) Deux mécanismes, plus ou moins associés, expliquent cette photo-réactivité :

La phototoxicité : correspond à une exagération de la photoréaction normale ; le chromophore absorbe en effet une plus grande quantité de photons que les "capteurs photoniques" normaux et transfère secondairement cette énergie aux structures sensibles adjacentes.

La photoallergie : la substance photosensibilisante devient ici un haptène sous l'influence des photons. Il se lie alors aux protéines cutanées et forme un antigène complet ou photo-allergène. Cet antigène est présenté et mémorisé par les cellules immunocompétentes et tout se déroule ensuite comme une réaction d'hypersensibilité retardée (type IV) avec déclenchement du phénomène pathologique lors de la réintroduction du photosensibilisant et de la longueur d'onde efficace.

d) Les aspects anatomocliniques sont différents selon le mécanisme en cause :

La phototoxicité : correspond à un "coup de soleil intense" (avec 3 formes cliniques particulières : la dermatite des prés, la dermatite en breloque des parfums, la photo-onycholyse à la vibramycine), strictement localisé aux régions exposées. Tous les individus sont atteints pourvu que la concentration en chromophore et la dose de rayonnement soient suffisantes, et ce dès la 1ère exposition et sans incubation.

Sur le plan histologique, c'est un "érythème actinique" avec les "sunburn cells"

Sur le plan photobiologique : le phototest (en UVA) est positif si la substance est toujours présente, sinon le photoépidermotest reproduit une réaction de type phototoxique.

La photo-allergie : ne survient que chez certains sujets prédisposés et seulement après photosensibilisation préalable (donc pas à la première exposition) et après incubation d'au moins 48 heures.

L'aspect clinique est plus polymorphe ; les deux signes les plus évocateurs sont le prurit et les vésicules (comme lors d'un eczéma aigu). Les lésions peuvent déborder secondairement sur les régions couvertes.

L'évolution est plus longue ; la dermatose tend à s'aggraver progressivement, pouvant même évoluer vers une lucite rémanente (récidive des poussées avec le soleil seul, sans intervention de la substance primitivement photosensibilisante).

Sur le plan histologique : les lésions prédominent dans le derme avec infiltrat lymphocytaire périvasculaire, accompagnant une exocytose et une exosérose discrète (comme dans l'eczéma).

Sur le plan photobiologique : les photoépidermotests apportent la clef du diagnostic en montrant une réaction du type eczéma (confirmée par la biopsie du test).

#### 4.3.2 - LES PHOTOSENSIBILISATIONS ENDOGENES

Correspondent à des troubles du métabolisme, soit des porphyrines, soit du tryptophane.

Les signes cliniques sont dans les deux cas évocateurs ; le diagnostic est confirmé par le bilan biologique métabolique alors que l'exploration photobiologique est constamment négative.

On distingue ainsi :

#### 4.3.2.1 - Les Porphyrines cutanées

Déficit enzymatique dans la chaîne de synthèse de l'hème, génétiquement déterminé, et ayant pour conséquence une accumulation, en particulier dans la peau de métabolites photosensibilisants (puissants chromophores), les porphyrines qui dynamisent l'action des UV à 400 nm, d'où les différents signes cutanés et éventuellement viscéraux.

Selon le point d'impact du trouble de la synthèse, on distingue plusieurs formes anatomo-clinico-biologiques :

- La protoporphyrie érythropoïétique (tableau d'urticaire solaire retardé, avec eczéma peribuccal, dès la petite enfance).
- La porphyrie héréditaire de Günther (forme grave, mutilante, du nourrisson).
- La porphyrie cutanée tardive (PCT) (forme la plus fréquente, de l'adulte vers 50 ans, caractérisée par des bulles au niveau des régions découvertes, une fragilité cutanée, des microkystes, une hypertrichose temporo-malaire, des tâches pigmentaires, des lésions plus chroniques sclérodermiformes ou élastosiques ; ceci dans un contexte d'intoxication éthylique ou de prise de médicaments hépatotoxiques).
- La porphyrie variegata (intermédiaire entre la PCT et la porphyrie aiguë intermittente).
- Les autres formes sont exceptionnelles.

Dans tous les cas on note une photosensibilisation qui déclenche et aggrave les lésions. Le diagnostic est biologique, réalisé grâce au dosage urinaire, plasmatique, dans les selles, ou érythrocytaire des différentes porphyrines.

#### 4.3.2.2 - Troubles du métabolisme du tryptophane ou syndromes pellagroïdes:

Le chromophore est ici mal connu : la transformation du tryptophane en vitamine PP passe par plusieurs étapes et dépend des vitamines B1 - B2 - B6 ; tout blocage au niveau de cette chaîne aboutit à une carence en acide nicotinique et à une accumulation de métabolites (dont la N - formyl cynumérine) dont certains sont photoactifs.

Les circonstances étiologiques sont particulières : dénutrition, éthyliste, malabsorption intestinale, tumeurs carcinoïdes, maladie de Hartnup et autres troubles génétiques du métabolisme du tryptophane.

La symptomatologie est triple :

- cutanée : érythème violacé, parfois bulleux, des régions découvertes, évoluant vers une hyperpigmentation, une atrophie et une sclérose cutanée ;
- neurologique et digestive : plus rarement associées, complétant alors le tableau de "pellagre".

#### 4.3.3 - LES LUCITES IDIOPATHIQUES

Ensemble hétérogène, dont les cadres nosologiques sont encore mal délimités, de photodermatoses que l'on pense être par photosensibilisation, mais dont les chromophores sont encore inconnus.

On distingue :

##### 4.3.3.1 - La lucite estivale bénigne (LEB)

Affection fréquente atteignant la jeune femme.

Cliniquement :

- éruption variable, souvent à type de prurigo, affectant les régions découvertes mais PAS le visage,
- survenant dès les premières expositions prolongées (début d'été), et s'améliorant pour disparaître progressivement lors des expositions ultérieures,
- elle récidive plusieurs années consécutives pour ensuite disparaître définitivement,
- l'exploration photobiologique est négative.

##### 4.3.3.2 - La lucite polymorphe (LP)

Moins fréquente, elle atteint les 2 sexes.

a) Cliniquement : s'oppose à la LEB par :

1) l'atteinte de toutes les régions découvertes en particulier la face, et même extension aux régions couvertes.

2) L'aggravation progressive au fil des expositions. Disparaît en général l'hiver mais récidive dès le printemps. Elle s'aggrave au fil des années et peut évoluer vers une lucite rémanente.

L'aspect est polymorphe, témoin d'un flou nosologique actuel concernant cette maladie. On distingue en effet, pouvant s'associer ou se succéder :

- la forme à type d'eczéma,
- les formes papuleuses - pseudo-lichéniennes
  - ou à type de prurigo
- la forme en plaques infiltrées pseudo-lupiques,
- la forme à type d'érythème polymorphe,
- la forme à type d'érythème annulaire centrifuge.

b) L'histologie montre essentiellement un infiltrat inflammatoire périvasculaire dermique, lymphoplasmocytaire.

c) L'exploration photobiologique est quasi pathognomonique :

- le phototest est positif lors de la lecture tardive, reproduisant la lésion clinique et histologique spontanée,
- le spectre d'action est variable, le plus souvent étendu (UVB + UVA + visible).

#### 4.3.3.3 - La lucite rémanente ("Persistent light reactors")

Il s'agit de l'évolution, soit d'une dermatite par photo-allergie d'origine exogène, soit d'une lucite polymorphe. Son mécanisme est inconnu.

Cette évolution se fait dans les deux cas vers la chronicité avec poussées même en dehors de tout contact avec l'allergène (dans le premier cas) et pour des expositions de moins en moins intenses.

a) Cliniquement, il s'agit d'une éruption eczématiforme et plus ou moins infiltrée des régions découvertes, pouvant déborder sur les zones non exposées voire évoluer vers une érythrodermie.

b) A l'histologie, un infiltrat polymorphe lympho-histiocytaire du derme superficiel avec souvent exocytose peut faire évoquer une hémato-dermie.

c) L'exploration photobiologique est parlante :

- la DEM diminue progressivement au fil de l'évolution,
- les phototests sont positifs,
- et surtout les photo-épidermotests sont positifs pour de nombreux allergènes,
- le spectre d'action est large : UVB, UVA, parfois même visible.

d) A rapprocher "l'eczéma photosensible" qui semble être, soit un eczéma pour lequel l'agent photosensibilisant n'a pas été retrouvé, soit une forme clinique de lucite polymorphe, avec dans les deux cas tendance à la "rémanence".

#### 4.3.3.4 - L'actino-réticulose, plus volontiers appelée aujourd'hui Pseudo-lymphome actinique

C'est une forme majeure de "lucite rémanente", particulièrement grave sur les plans :

a) Clinique :

Les lésions eczématiformes suintantes et les plaques érythémateuses infiltrées sont particulièrement intenses et très purigineuses, plus ou moins étendues, au maximum érythrodermiques, et sont déclenchées par la moindre exposition à la lumière.

b) Histologique :

Aspect pseudo-hémato-dermique avec infiltrat dense lympho-histiocytaire dermique superficiel, plus en bande périvasculaire, pouvant s'étaler en profondeur et envahir l'épiderme (mais pas de cellules anormales).

c) Photobiologique :

L'effondrement de la DEM avec réponse d'emblée oedémateuse est quasi pathognomonique. Le spectre d'action est très large avec rôle des UVB, des UVA, et du visible jusqu'au jaune-oranger (bien sûr les phototests et de nombreux photo-épidermotests sont positifs).

d) et Evolutif :

Aggravation progressive avec poussées de plus en plus fréquentes et intenses pour des expositions de plus en plus minimales.

Cette chronicité exaspérante et le prurit féroce qui l'accompagne ont conduit à de nombreux cas de suicides.

#### 4.3.3.5 - L'urticaire solaire

Exceptionnel.

a) Il est caractérisé cliniquement par une éruption papulo-oedémateuse, prurigineuse et cuisante, strictement localisée aux régions exposées (mais le plus souvent au niveau de zones habituellement découvertes) et survenant dans les premières minutes qui suivent le début d'une irradiation, pour disparaître très rapidement après la mise à l'ombre (en moins d'une heure).

Cependant l'intensité et la durée des lésions est proportionnelle à l'importance de l'irradiation.

L'évolution est souvent longue et invalidante.

b) Le diagnostic est évident lors de l'exploration photobiologique : Phototest - positif à la lecture immédiate (quelques mn),  
- et reproduit la lésion urticarienne.

Le spectre d'action est variable et mérite d'être étudié pour le traitement. On distingue 3 groupes :

- Le 1er réagit aux UV compris entre 290 et 370 nm : c'est le plus fréquent. Le mécanisme est allergique (hypersensibilité de type I, immédiate, à IgE). L'antigène étant un composant photo-induit de la peau saine.
- Le 2ème réagit aux raies bleu-violet : 400 à 500 nm. Le mécanisme est également allergique (mêmes phénomènes) mais le composant photo-induit serait ici un haptène.
- Le 3ème réagit à de multiples longueurs d'onde entre 290 et 600 nm. Le mécanisme est inconnu.

#### 4.3.3.6 - L'hydroa-vacciniforme de Bazin

Affection exceptionnelle de l'enfant, pendant la saison ensoleillée.

L'éruption débute environ 10 heures après l'exposition. Elle est localisée essentiellement au visage (éventuellement sur le dos des mains, les avants-bras, la muqueuse labiale ou oculaire, le cuir chevelu).

Elle est caractérisée par des lésions vésiculo-bulleuses sur fond érythémateux, d'évolution vacciniforme (ombilication, pustule, croûte, puis cicatrice varioliforme).

L'évolution par poussées de une à deux semaines, chaque fois lors d'une exposition solaire, devient chronique (disparaissant cependant l'hiver), pendant plusieurs années, avant que l'affection s'atténue et disparaisse à la puberté.

Les examens histologiques et photobiologiques sont décevants.

Le spectre d'action se situe dans les UVA (320 à 390 nm).

Souvent idiopathique, on retrouve parfois une anomalie congénitale métabolique :

- des porphyrines,
- du tryptophane, avec en particulier carence en vitamine B6,
- plus rarement aminoacidurie élevée.



#### 4.3.3.7 - La photodermatose juvénile printanière de Burckhardt

Atteint le garçon entre 5 et 15 ans, au printemps (rôle à la fois du soleil et du froid).

L'éruption siège sur la partie découverte de l'hélix de l'oreille (rarement sur la partie distale des membres supérieurs), se manifeste par des micropapules et vésicules très prurigineuses.

Evolve vers la guérison sans séquelle en une semaine ; la récurrence l'année suivante est de règle.

L'exploration photobiologique est constamment normale.

#### 4.3.3.8 - Autres

Le prurit solaire.

Les prurigos actiniques ...

réalisent des aspects dont l'appartenance à l'un ou l'autre des cadres étudiés précédemment est possible mais souvent difficile à affirmer.

#### EN CONCLUSION

Les pathologies induites par la lumière solaire sont nombreuses. Leurs mécanismes, étiologies, spectres d'action, aspects cliniques, histologiques et photobiologiques sont éminemment variables et nécessitent d'être connus avant de proposer un traitement tant curatif que préventif (en particulier une photoprotection externe).

- 5 -

LA PHOTOPROTECTION INTERNE  
(18) (105) (157) (170)

L'intitulé même de cet ouvrage en exclut l'étude. Pourtant, nous ne saurions parler de photoprotection externe sans aborder le problème des moyens internes de défense anti-actinique, au moins parce que :

1) Ces deux types de traitements peuvent être associés dans nombre de cas, et leurs indications respectives doivent être connues.

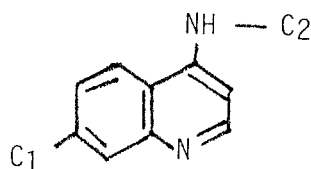
2) Surtout, comme nous allons le voir, ce mode de photoprotection par voie interne, s'il présente une efficacité certaine dans de nombreuses photodermatoses, ne possède qu'une action minimale pour ne pas dire nulle dans la prévention des dommages actiniques du sujet sain. Ce fait essentiel réhausse d'autant l'importance de la photoprotection externe pour l'énorme majorité des individus soumis au rayonnement solaire.

Quels sont donc les différents moyens proposés à ce jour (4), (105), (157) ?

## 5.1 - LES ANTIPALUDÉENS DE SYNTHÈSE (APS)

### 5.1.1 - PHARMACOLOGIE

Anciennement connus, ce sont des dérivés du noyau quinoléique présent dans la quinine. Les 4 amino-quinoléines sont les plus intéressants :



Les deux dérivés utilisés en pratique sont :

- la chloroquine (Nivaquine\*...) en comprimés à 100 mg,
- le sulfate d'hydroxychloroquine (plaquenil\*) en comprimés à 200 mg.

Les APS sont hydrosolubles, rapidement absorbés dans l'iléon terminal, puis liés aux protéines plasmatiques. Leur stockage tissulaire est très important et explique l'action prolongée aussi bien que les effets secondaires.

Le catabolisme est mal connu.

### 5.1.2 - MECANISME D'ACTION : PLUSIEURS HYPOTHESES

- Stabilisation de l'ADN (administrés avant une irradiation, les APS inhibent la formation des dimères de thymine).

- Anti-inflammatoire, par deux mécanismes :

- 1) protection des membranes lysosomiales contre les UV,
- 2) inhibition de la synthèse des PG.F<sub>2</sub> (et d'autres systèmes enzymatiques médiateurs de l'inflammation)

- Immuno-suppressive (diminution du TTL aux mitogènes in vitro).

- Liaison avec la mélanine (rôle ?).

### 5.1.3 - UTILISATION THERAPEUTIQUE ET INDICATION

Chez le sujet sain : classiquement il n'existe pas d'effet photoprotecteur ; pourtant il semble exister deux populations : une non répondante (pas de modification de la DEM), et une où la DEM est multipliée par 2-3, pour des doses de 2 comprimés (quel que soit le produit) par jour.

L'indication principale concerne les photodermatoses :

- La porphyrie cutanée tardive : nécessitant de très faibles doses (1/2 comprimé tous les 2 jours par exemple).
- Les lucites polymorphes et le lupus érythémateux chronique sont deux indications de choix, à la dose de 2 comprimés par jour.
- De même la LEB : 1 comprimé par jour, de 8 jours avant la première exposition intense jusqu'à 15 jours après.
- Plus accessoirement : l'urticaire solaire, l'hydroa vacciniforme.
- Par contre inefficace dans le prurigo actinique, les lucites rémanentes et l'actino-réticulose.

### 5.1.4 - EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS

Incidents :

- petits signes fonctionnels (asthénie, troubles digestifs, céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreille, troubles visuels en début de traitement ...)
- rarement signes cutanés (prurit, exanthème, ...).

Complications plus graves : (rares aux doses ici prescrites)

- précoces : exceptionnels (aplasies médulaires, psychoses de surdosage)
- tardive : (après 6 mois de traitement) :
  - . Tâches pigmentaires cutanéomuqueuses
  - . Neuropathie périphérique ++
  - . Dépôts cristallins réversibles
  - . Rétinopathie ++.

Deux contre-indications :

- la grossesse,
- éventuellement le psoriasis (classiquement aggravé).

Surveillance :

- Electro-rétinogramme, régulièrement.
- Plus examens neurologiques répétés.

## 5.2 - LES CAROTÉNOÏDES

### 5.2.1 - PHARMACOLOGIE

Ce sont des dérivés terpéniques.

Deux composés sont utilisés en thérapeutique :

- le bêta-carotène (pigment jaune-orangé de la carotte), précurseur de la vitamine A (rétinol),
- la canthaxanthine (pigment rouge-brun).

Ces composés liposolubles sont absorbés avec les graisses par le tube digestif.

Ils passent alors dans le sang et se déposent électivement dans la peau. L'efficacité n'apparaît qu'après 8 à 15 jours (temps d'imprégnation).

Ils sont associés, aux doses de 10 mg de  $\beta$  carotène et 15 mg de canthaxanthine, dans les gelules de Phérono\*.

### 5.2.2 - MECANISME D'ACTION : MAL CONNU

Le rôle photoprotecteur est prouvé :

- . Leur rôle de filtre se situe pour les longueurs d'onde comprises entre 350 et 500 nm avec un pic à 450 nm (UVA).

- . En outre, et surtout, ils agissent comme accepteur d'énergie issue de l'O<sub>2</sub> activée par les UV, et comme inhibiteurs de la formation des radicaux libres créés par les substances photosensibilisantes (seulement). Ils protègent ainsi contre la dégradation des membranes cellulaires (protection contre la peroxydation des lipides).

### 5.2.3 - UTILISATION THERAPEUTIQUE ET INDICATION

La dose moyenne est de 1 gelule par 10 kg de poids et par jour, (maximum 6 gelules) pendant 15 jours, puis diminution de 1/3 des doses.

Les gelules doivent être prises en fin de repas.

Indications :

- 2 majeures :
  - . la protoporphyrie érythropoïétique (traitement pendant toute la période ensoleillée et tous les ans),
  - . les lucites rémanentes (éviterait l'évolution vers l'actino-réticulose).
- 2 très bonnes indications :
  - . la lucite polymorphe (début du traitement 15 jours avant les premières expositions; continuer tout l'été),
  - . la LEB (mêmes règles que pour les APS).
- Plus accessoirement :
  - . le prurigo actinique
  - . l'urticaire solaire (peu efficace)
  - . l'hydroa vacciniiforme
  - . essais dans l'actino-réticulose.
- Inefficaces dans :
  - . les photosensibilisations exogènes.

#### 5.2.4 - EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATION

Tolérance et acceptabilité excellente aux doses utilisées.

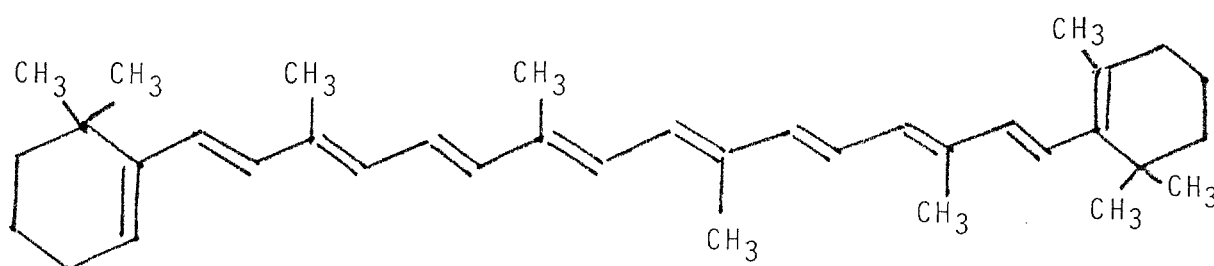
On peut observer des incidents mineurs :

- nausées, diarrhée, anorexie,
- dépôts cornéens bénins,
- teinte orangée, des paumes et des plantes surtout.

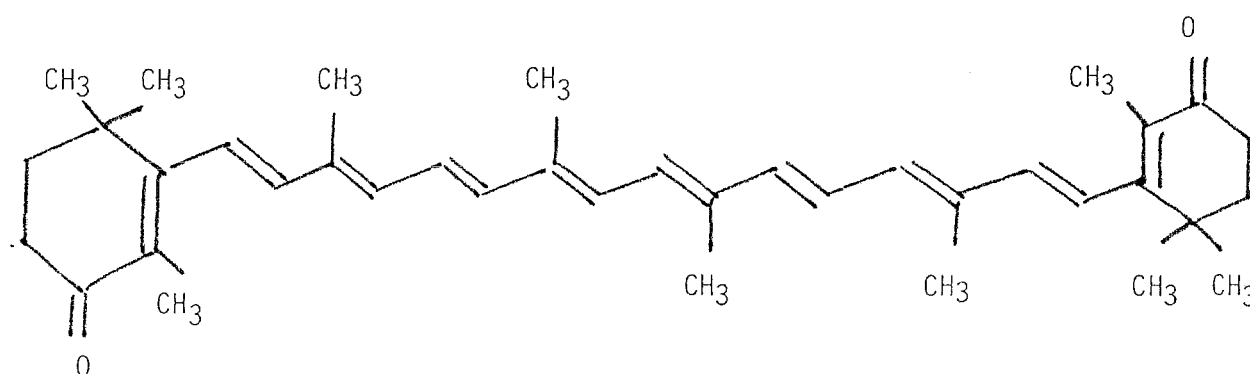
Cette coloration orangée a été à l'origine de l'utilisation cosmétique comme "pilule à bronzer" de ce médicament (43).

Il faut insister sur le fait que cette "pilule" n'entraîne aucune photo-protection du sujet sain.

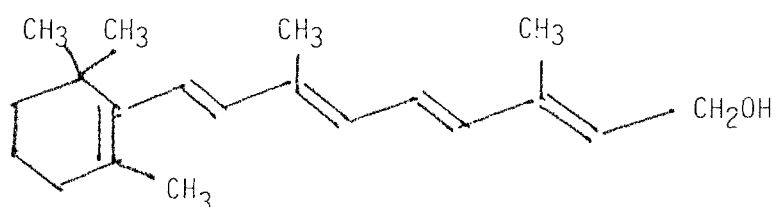
Les caroténoïdes ne sont en effet efficaces que sur les photodermatoses sus-citées.



$\beta$  carotène (Provitamine A)



Canthaxantine



Vitamine A (rétinol)

## 5.3 - LA PHOTOCHIMIOTHÉRAPIE

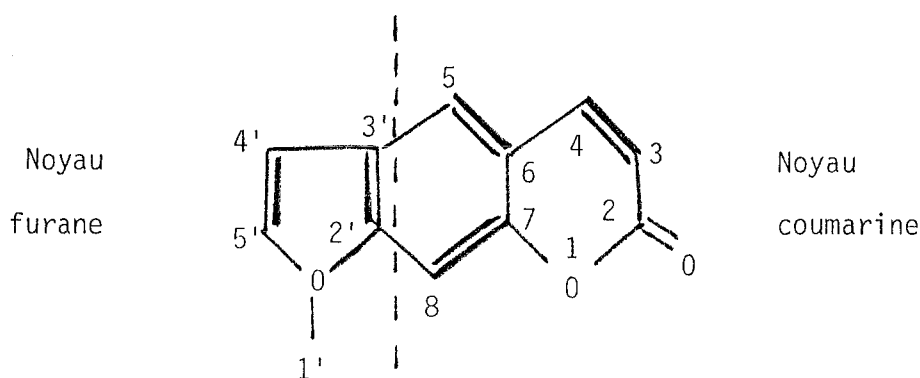
### 5.3.1 - PRINCIPES

Consiste à associer un médicament photosensibilisant par voie interne et une irradiation ultra-violette.

Initialement proposée dans le traitement du psoriasis, les indications se sont par la suite élargies avec en particulier utilisation actuelle dans les photodermatoses.

La technique indiquée ici est la PUVA-thérapie. Elle associe :

a) la prise d'un psoralène, un puissant agent photosensibilisant dont la structure est de nature furocoumarinique :



Les produits les plus utilisés sont :

- le 8 Méthoxypsoralène (8MOP) ou Méladinine\*
- le 5MOP
- le 4, 5', 8 triméthylpsoralène (TMP).

Pris par voie orale, ils sont absorbés à 90 % par le tube digestif.

En 2 à 4 heures, le pic sanguin est atteint (on peut déterminer ce taux par ponctions successives). Le produit est ensuite métabolisé par le rein et le foie.

Le spectre d'action des psoralènes in vivo se situe dans les UVA avec un pic à 365 nm.

b) une irradiation UVA : les tubes fluorescents de haute intensité sont très adaptés à cette thérapeutique.

### 5.3.2 - MODE D'ACTION DE LA PUVA

C'est une photoprotection active.

Les mécanismes intimes sont hypothétiques et sans doute multiples :

a) Stimulation de la photoprotection naturelle (87).

Induction d'une pigmentation retardée par mise en jeu "de novo" de tout le système de la mélanogène. Cette pigmentation est photoprotectrice (la DEM peut être multipliée par 4 à 7).

Hyperkératose réactionnelle (rôle photoprotecteur modéré).

## b) Action immunodépressive

Par lymphocytotoxicité.

Altération des cellules de Langerhans, et

Action sur les médiateurs de l'inflammation.

5.3.3 - MODALITES PRATIQUES

Elles varient selon les protocoles proposés. Globalement (mais à ajuster en fonction des réactions cutanées) :

- dose de psoralène = 0,6 mg/kg, 2 heures avant l'irradiation (ou en fonction du pic sérique).
- dose d'UVA : fonction du phototype et de la photodermatose, on commence en principe par de faibles doses puis on augmente en fonction de la tolérance.
- port de lunettes noires obligatoire pendant l'irradiation et jusqu'à 8 heures après (en cas d'exposition solaire).
- protection des parties découvertes 8 à 10 heures après l'irradiation.

5.3.4 - INDICATIONS DE LA PUVA DANS LES PHOTODERMATOSES

Traitement de choix des lucites polymorphes.

Très efficace également dans les LEB.

Encourageant dans : les lucites rémanentes,  
l'urticaire solaire,  
et peut être l'actino-réticulose.

Essais dans le vitiligo, et certains troubles congénitaux avec hypomélanose.

5.3.5 - EFFETS INDESIRABLES ET CONTRE-INDICATIONS

- a) Les accidents généraux sont exceptionnels :
  - nausées, vomissements, céphalés, vertiges.
- b) Accidents cutanés :
  - 1) A court terme : l'érythème phototoxique (lié à un surdosage),
  - 2) A moyen terme : ce sont toutes les dermatoses induites par les UV, ou les photosensibilisations exogènes déclanchées par les UVA (voir chapitre précédent).
  - 3) A long terme :
    - les lésions d'élastose actinique ,
    - et surtout inquiétude concernant la carcinogénèse cutanée, dont on a décrit les premiers cas récemment, et déjà antérieurement mis en évidence chez la souris albinos.

c) Les accidents oculaires :

C'est le risque de cataracte ++ qui oblige au port de lunettes opaques pendant et jusqu'à 8 heures après l'irradiation.

d) Les contre-indications :

L'insuffisance hépatique,  
L'insuffisance rénale,  
La grossesse,  
La cataracte,  
et de principe les enfants.

## 5.4 - AUTRES

### 5.4.1 - LA VITAMINE PP (exemple Nicobion\* 500)

Sa seule indication est la pellagre et les syndromes pellagroïdes.

Elle peut être associée à la vitamine B6.

### 5.4.2 - LA THALIDOMIDE

Encore récemment utilisée en photopathologie, ce médicament doit actuellement être rayé de l'arsenal thérapeutique étant donné sa neurotoxicité quasi obligatoire qui a entraîné les pouvoirs publics à n'autoriser sa délivrance que pour les poussées aiguës réactionnelles lépreuses.

### 5.4.3 - L'ACIDE PARA-AMINO-BENZOTIQUE (PABA)

Son utilisation a été envisagée devant des données théoriques solides : absorption des UVB par le PABA, sécrétion sudorale.

De récents travaux ont montré, en mesurant la DEM, que cette molécule présente un effet photoprotecteur par voie systémique, contre les UVB. Il protégerait ainsi même le sujet sain contre l'érythème actinique et pourrait ainsi être proposé en association avec la photoprotection externe.

Des résultats très encourageants sont également obtenus sur les lucites estivales bénignes (LEB).

Le médicament utilisé est le Paraminan 500\*.

### 5.4.4 - LES ANTI-INFLAMMATOIRES (55) (93)

Corticoïdes par voie générale :

- aucune efficacité contre l'érythème actinique,
- seule indication : formes graves de pseudo-lymphome actinique.

Les inhibiteurs des prostaglandines :

- acide acétylsalicylique
- et indométacine.

Administrés 2 heures avant une irradiation UVB, ils protégeraient contre l'érythème actinique en augmentant la DEM (montré chez la souris, puis chez l'homme). Une action plus faible est constatée si la prise a lieu entre 2 heures avant et les quelques minutes après l'irradiation (plus tard, plus d'efficacité).



Les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sont constamment inefficaces.

#### 5.4.5 - LES ANTI-OXYDANTS PAR VOIE GENERALE ONT ETE PROPOSES (77) :

Les vitamines C et E, le glutathion réduit, sont inefficaces.

Seul l'hydroxytoluène butyle a montré une certaine activité chez la souris (prévention de l'érythème actinique, diminution de la DEM).

Chez l'homme, l'inocuité et les indications cliniques sont encore imprécisées.

#### 5.4.6 - LES IMMUNOSUPPRESSEURS

ont pu être proposés également dans les formes très graves de pseudo-lymphome actinique.

#### 5.4.7 - Enfin, citons le dérivé aromatique de l'acide trans-rétinoïde (ou Tigason\*), proposé dans la prévention des épithéliomas photo-induits, en particulier dans le xéroderma pigmentosum.

#### AU TOTAL

Parmi ces nombreuses drogues proposées pour la photoprotection interne :

- Rares sont celles utilisables dans la prévention des dommages actiniques chez le sujet sain (les deux qui auraient une certaine efficacité seraient les APS et le PABA).

- La plupart présentent des effets secondaires qui nous incitent à peser leurs indications dans les lucites, et à limiter les doses prescrites, en préférant plutôt les associer à une photoprotection externe ...

- 6 -

## CONCLUSION

### POURQUOI LA PHOTOPROTECTION EXTERNE ?

Parce que ... nous sommes tous soumis au rayonnement actinique, phénomène obligatoire sur notre planète.

Parce que ... la matière vivante, et en particulier la peau, organe on ne peut plus exposé, ne reste pas neutre mais interagit avec ces radiations, et ce à différents niveaux : physiques, chimiques, biochimiques et biologiques.

Parce que ... les quelques effets bénéfiques du soleil sur la peau saine sont largement compensés par un ensemble d'actions néfastes et étalées dans le temps.

Parce que ... notre équipement photoprotecteur naturel n'est pas infailible. En effet, cette barrière, certes efficace pour des doses modérées, est rapidement dépassée si les expositions deviennent "supra-physiologiques". Paradoxalement même, dans certains cas, nos propres défenses se retournent contre nous ! nous en avons vu deux exemples :

- celui des phœomélanines qui sont capables de donner naissance à des radicaux libres sous l'effet photonique et d'endommager les membranes cellulaires, expliquant en partie la photosensibilité et la photocarcinogénèse accrue des sujets roux à peau claire ;
- celui de l'acide urocanique qui serait impliqué dans la cancérogénèse cutanée.

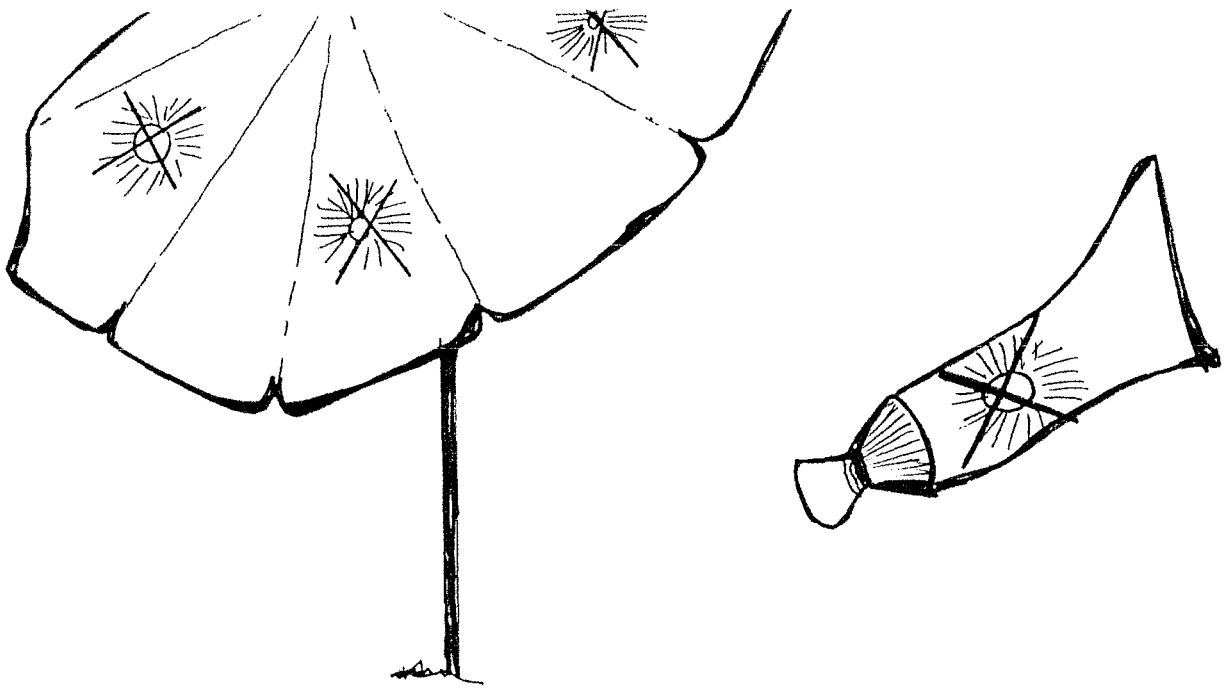
Parce que ... malgré cela, nos contemporains font preuve d'un engouement de plus en plus marqué pour l'astre solaire qui est devenu synonyme de loisirs, vacances ; précurseur du teint "hâlé" synonyme de "beauté" et même ... de "bonne santé" ! D'où l'accroissement ces dernières décennies, en particulier dans les pays à haut niveau de vie, de l'intensité et de la durée d'exposition annuelle moyenne par habitant, parallèlement à l'augmentation progressive des surfaces de peau exposée ... D'où l'accroissement régulier pendant cette même période des dommages actiniques, avec avant tout les altérations chroniques : vieillissement prématuré de la peau et carcinogénèse.

Parce que ... pour compliquer encore le problème, ont été décrites des maladies cutanées (dont certaines à expression également générale) dans la physiopathologie desquelles le soleil joue un tout premier rôle : ce sont les photodermatoses. Elles aussi semblent en nombre rapidement croissant, non seulement à cause d'une augmentation des expositions solaires, mais aussi, pour certaines, en raison de l'utilisation d'un plus grand éventail de substances chimiques nouvelles, appliquées sur la peau ou administrées par voie interne, augmentant d'autant le nombre des chromophores cutanés.

Parce que ... enfin, la photoprotection interne est globalement d'un faible secours :

- Elle est quasi inefficace chez le sujet à peau saine, c'est-à-dire pour l'immense majorité de la population (qui pourtant n'est pas à l'abri du risque actinique) ;
- Son utilité n'est par contre pas négligeable dans les photodermatoses, mais son association à une protection externe est hautement indiquée.

Dès lors, la photoprotection externe apparaît actuellement comme un élément de santé publique de tout premier ordre ...



## CHAPITRE II

LA PHOTOPROTECTION EXTERNE ... COMMENT ?

OU

ÉTUDE DES DIFFÉRENTS MOYENS EXTERNES DE PHOTOPROTECTION

## I N T R O D U C T I O N

Nous nous proposons dans ce chapitre de passer en revue les divers moyens de protection contre le rayonnement actinique (photoprotection interne exclue).

Il va de soit que la solution la plus efficace pour prévenir les dommages actiniques réside dans l'éviction totale de ces radiations. Nous verrons dans le chapitre suivant ("indications") que le médecin est parfois réduit à de telles extrémités, devant par exemple conseiller une "vie à l'obscurité" chez un sujet atteint d'un Xeroderma Pigmentosum ou d'un pseudo-lymphome actinique ...

Nous étudierons en fait, ici, des procédés plus "humains", compatibles avec une vie normale, offrant malgré tout une photoprotection satisfaisante dans la majorité des cas, et que nous diviserons en trois volets, d'importances d'ailleurs inégales :

- La photoprotection "vestimentaire" (au sens large)
- Les photoprotecteurs externes classiques +++, à savoir les substances filtrantes et absorbantes, plus ou moins associées pour constituer un topique.
- Les autres moyens de photoprotection externe : groupe disparate qui sera abordé pour terminer.

- 1 -

LA PHOTOPROTECTION "VESTIMENTAIRE"  
ET APPARENTEE

(4) (18) (220) (21) (154)

- 1.1 - C'EST L'ENSEMBLE DES MOYENS, BIEN SÛR TRÈS EFFICACES ET CONNUS DE TOUS, PERMETTANT LA "MISE À L'OMBRE" DU TEGUMENT LORSQUE LE SUJET EST EN "PLEIN AIR", AUX HEURES D'ENSOLEILLEMENT.
- 1.2 - CES MESURES DEVRONT ÊTRE D'AUTANT PLUS STRICTES, ET COMPORTER DES MOYENS PLUS "SOPHISTIQUÉS", QUE LES IMPÉRATIFS DE PHOTOPROTECTION SERONT GRANDS.
- 1.3 - LES VÊTEMENTS PROPREMENT DIT.

Constituent la première barrière efficace contre le rayonnement actinique. Cependant, leur utilisation mérite discussion :

1.3.1 - SUR LE PLAN QUANTITATIF :

La protection sera d'autant plus élevée que les surfaces de peau recouvertes seront grandes ; il faudra par exemple conseiller les manches longues, les pantalons plutôt que le short ...

1.3.2 - MAIS ÉGALEMENT SUR LE PLAN QUALITATIF :

La texture et la couleur des vêtements interviennent considérablement sur l'arrêt des radiations solaires (21).

On a en effet constaté, surtout pour des sujets présentant une photo-dermatose, que les réactions cutanées pouvaient survenir non seulement sur les parties du corps découvertes, mais également au niveau de la peau protégée par les vêtements (et ce en dehors du mécanisme d'extension de la photo-allergie par exemple).

D'où l'idée de mesurer de façon objective un "coefficient de protection" de différents textiles, en étudiant :

- les principaux tissus composant la plupart des vêtements actuels (environ 20 : coton, velour, laine, synthétiques ...),
- la couleur de ces tissus pour une même texture,
- le poids du tissu par unité de surface,
- et leur transmission spectrophotométrique (T) pour une frange variable de longueurs d'onde ( $\Delta\lambda$ ) dans le domaine des UV et du visible; on peut ainsi déterminer le coefficient de protection :

$$CP = \frac{1}{T_{\Delta\lambda}}$$

Les résultats :

a) On note très peu de différences lorsque l'on fait varier  $\Delta\lambda$  dans le spectre UV et dans le visible (ainsi, une des manières de comparer la protection offerte par différents textiles consiste à estimer visuellement la lumière traversant un tissu placé devant une lampe ; il s'agit d'une méthode plus approximative, mais beaucoup plus réalisable dans la pratique quotidienne).

b) Le poids du tissu par unité de surface n'influence que très peu la transmission UV.

c) Par contre, deux facteurs jouent un rôle considérable dans cette transmission : la couleur du textile, et surtout sa structure :

- Pour un même matériel, les couleurs foncées protègent deux fois plus que les couleurs claires contre les UV et le visible (alors que le blanc est connu pour protéger contre la chaleur, c'est-à-dire les infra-rouges).
- La structure du vêtement intervient de façon encore plus prononcée : c'est ainsi qu'entre un "blue-jean" en coton, qui présente une absorption maximale, et un collant de femme en nylon ou polyester, on observe une énorme différence de coefficient de protection (rapport de 1 à 2000 !). Entre ces deux types de textiles se situent par ordre décroissant le velours, la laine, les synthétiques.

d) Enfin, bien sûr, deux couches de tissu diminuent la transmission de façon importante ; d'où l'intérêt des vêtements doublés.

1.3.3 - POUR NOUS RESUMER, il faudra conseiller à un sujet particulièrement photosensible, des vêtements :

- doublés,
- en coton,
- et de couleur foncée.

Les bas et collants en nylon ou synthétiques sont particulièrement à déconseiller chez la femme au profit du coton, ou mieux du port de pantalons.

Notons pour terminer, qu'un vêtement humide arrête moins les UV qu'un vêtement sec (154).

Ces quelques notions qui peuvent apparaître futiles au premier abord, constituent pourtant les principales barrières de défense contre le rayonnement solaire, surtout chez les sujets souffrant de photodermatoses.

#### 1.4 - LES MOYENS DE "MISE À L'OMBRE" APPARENTÉS AU VÊTEMENT.

Il s'agit, d'une part, d'accessoires faisant partie intégrante de l'habillement : chapeaux, gants, foulards, lunettes opaques (protection non seulement de l'oeil, mais également des paupières et régions périorbitaires)... dont l'utilisation devra être d'autant plus rigoureuse que la photosensibilité du sujet est grande.

Ils comprennent d'autre part une série d'accessoires extra-vestimentaires : ombrelle, parasol ... dont l'utilisation devra être préconisée le plus largement possible. Il faut cependant se souvenir que le rayonnement réfléchi devient alors de toute première importance et selon les conditions extérieures (neige, sable, mur blanc...), l'efficacité de ce type de protection est toute relative.

A rapprocher (en s'éloignant alors franchement du vêtement) le verre de glace qui permet une "mise à l'abri" des UVB. Mais le rayonnement solaire n'est pas arrêté dans les UVA, visible et infra-rouges par une vitre (ceci est à prendre en considération dans les photodermatoses).

- 2 -

LES PHOTOPROTECTEURS EXTERNES CLASSIQUES :  
LES FILTRES ET LES ECRANS

Leur étude occupera la plus grande partie de ce travail.

Il s'agit de produits, initialement considérés comme de simples "cosmétiques" et qui au fil des années sont apparus sous leur vrai visage, à savoir celui de "médicaments" à part entière, destinés à protéger les structures et fonctions du tégument contre les dommages actiniques.

Leur avènement n'est pas récent : Les premiers anti-solaires sont apparus sur le marché dès les années 1920 (ils contenaient du Benzyl-Cinnamate et Benzyl-Sacilylate). En 1928, Rothman et Schultze (191) décrivaient les propriétés photoprotectrices de l'acide Para-Amino-Benzoïque (PABA). Pourtant, ce sont les deux dernières décennies qui ont vu apparaître les travaux les plus importants concernant la connaissance du mode d'action et des différentes propriétés de ces substances ; concernant la mise au point de produits de plus en plus efficaces (coefficient de protection, spectre d'action) et de forme galéniques et cosmétiques de plus en plus acceptables ; concernant enfin, et surtout, les moyens de détermination de l'efficacité de ces agents anti-solaires. Ce dernier point est d'ailleurs actuellement en plein remaniement, et on s'achemine progressivement vers une standardisation qui était attendue depuis de nombreuses années déjà ... On comprendra ainsi que cet aspect a volontairement été hypertrophié dans l'étude qui va suivre.

Pour revenir sur la notion assimilant ces agents photoprotecteurs à de véritables médicaments, il sera envisager d'une part une brève étude pharmacologique de ces produits, d'autre part et surtout, le versant négatif (commun à la plupart des "médicaments"), à savoir les effets secondaires indésirables ...

Enfin, seront passés en revue les différents principes actifs utilisés de nos jours, les formules et les formes galéniques et cosmétiques des produits finis. Nous donneront pour terminer quelques exemples pratiques de préparations commerciales.

## 2.1 - ETUDE PHARMACOLOGIQUE (42) (105)

### 2.1.1 - DEFINITION ET OBJECTIFS

#### 2.1.1.1 - Qu'est-ce qu'un photoprotecteur externe ?

Il s'agit de topiques, à usage externe, dont le but du ou des composants actifs est de créer une certaine protection des structures "nobles" de la peau contre les effets nocifs du rayonnement actinique.

Ces substances sont obtenues par synthèse et sont associées, dans le produit fini, à un solvant et divers additifs (parfums, conservateurs ...).



Nous devons remarquer d'emblée que la photoprotection obtenue est :

- *passive* : Son efficacité ne nécessite pas la mise en jeu des défenses naturelles. Ces molécules agissent en empêchant les radiations actiniques d'atteindre leurs cibles cutanées, par un des deux mécanismes que nous allons étudier plus loin : l'absorption ou la dispersion du rayonnement.
- *et incomplète* : Elle ne fait que multiplier le temps de photoprotection naturelle par un facteur appelé "coefficient de protection" (dont nous discuterons ultérieurement la signification et le mode de détermination). Au delà, la peau redevient sensible aux photons. D'autre part, la plus grande partie de ces produits ne protègent que contre une bande spectrale limitée du rayonnement solaire (le plus souvent UVB), limitant donc l'efficacité photoprotectrice (nous y reviendrons).

#### 2.1.1.2 - Objectifs : Le photoprotecteur idéal (4) (6) (179) (13) (105)

Il devrait correspondre aux critères suivants :

##### a) Efficacité :

- contre l'érythème, en n'importe quel point de la surface terrestre,
- mais, contre les effets chroniques du soleil et dans la prévention des photodermatoses également.

b) Maintenir une protection prolongée dans les conditions normales d'utilisation, grâce à sa pénétration et sa fixation dans la couche cornée ("substantivité").

c) Etre résistant à l'eau (nage, bain, douche ...) et à l'hypersudation : ("rémanence").

##### d) Etre stable :

- à la lumière (stabilité photochimique),
- à l'air
- à l'humidité
- à la chaleur ...

e) Pouvoir être conservé facilement et longtemps.

f) Etre cosmétiquement acceptable (étalement, confort).

g) Etre non toxique et non allergisant.

En fait, ces critères sont loin d'être tous retrouvés pour un produit donné. Par exemple :

- la plupart ont une faible rémanence (sauf le PABA),
- le spectre des filtres est souvent limité aux UVB,
- les écrans posent des problèmes cosmétiques,
- il existe des cas d'allergies, ou de photosensibilisation ...

Nous allons revenir sur ces différents aspects tout au long de l'étude qui va suivre.

## 2.1.2 - LES MECANISMES D'ACTION (135) (177) (179)

Leur étude permet de distinguer les deux grandes classes pharmacologiques des produits photoprotecteurs : - les *écrans*,  
- et les *filtres*.

### 2.1.2.1 - Les écrans (solaires)

Ce sont des substances :

- particulaires, très finement divisées, sous forme de poudre,
- anorganiques,
- blanches le plus souvent,
- et à fort pouvoir recouvrant.

Ces composés opaques interviennent donc, comme photoprotecteur, par des mécanismes d'ordre physique. Elles agissent en déviant et dispersant le rayonnement électromagnétique incident par des phénomènes de réflexion et de diffraction.

Cette activité s'exerce, sans discernement de longueur d'onde, pour plus de 90 % du spectre solaire, comprenant UV et visible.

### 2.1.2.2 - Les filtres (solaires)

Ce sont des molécules synthétiques, diverses, mais dont le point commun est la présence d'un cycle benzénique dans leur structure.

Le mécanisme d'action est ici d'ordre chimique, ou plus exactement physico-chimique. Le "filtre" joue en effet le rôle de chromophore, et absorbe l'énergie h.v transportée par le photon incident, empêchant ainsi une partie des radiations d'atteindre les tissus sous-jacents.

Les étapes successives de cette absorption sont les suivantes :

- L'énergie photonique est transmise au cycle benzénique au niveau du système de double liaison du noyau aromatique.
- Celui-ci passe alors à un état excité (électron singulet ou triplet).
- Le rôle photoprotecteur intervient alors réellement ; en effet, si l'énergie ainsi absorbée était restituée immédiatement in situ, la molécule jouerait au contraire le rôle de photo-sensibilisant. Il en est tout autrement pour les filtres :
  - a) Soit cette structure excitée est instable (cas le plus fréquent). Elle revient alors à son état électronique initial, mais
    - très lentement,
    - et en émettant une énergie radiative plus faible, non érythématogène : soit dans le visible (fluorescence), soit dans l'IR (effet calorique).
  - b) Soit, plus rarement, la molécule reste stable même à l'état "excité". Alors elle perd rapidement son aptitude à absorber, sauf si ce nouvel état possède encore des propriétés de "filtre". Par exemple le transtilbène, absorbant photonique puissant (à 295 nm) sous sa forme "trans", est muté après apport énergétique en son isomère "cis", stable et très peu absorbant.

Un point essentiel concernant ce mécanisme est la notion de "spectre d'absorption". Le passage de la molécule de l'état fondamental à l'état excité ne peut avoir lieu que si l'énergie de la radiation incidente (et donc sa longueur d'onde) correspond à l'énergie nécessaire à une transition électronique pour la molécule donnée. Ainsi, le spectre d'absorption est-il forcément limité. Cependant :

. Ce spectre diffère d'une molécule à une autre ; l'association de deux composants absorbants dans le "produit fini" pourra ainsi augmenter le spectre d'action global.

. En jouant sur la place des substituants d'une molécule, on peut jouer sur la frange spectrale et obtenir un maximum d'absorption dans la zone désirée. Par exemple l'acide para-amino-benzoïque (PABA) possède un maximum d'absorption à 288 nm) ; lorsque le groupement animé se situe en position ortho ou méta, ce maximum est déplacé vers les plus grandes longueurs d'onde (vers 330 nm).

. Enfin, si de nombreux composants ont un spectre étroit (PABA, cinnamates ...), certains possèdent une large bande d'absorption (benzophénones..).

De ce mécanisme d'action découlent donc deux inconvénients des filtres solaires :

1) Une efficacité toute relative sur le plan spectral, comme nous venons de le montrer. Si la plupart des filtres protègent dans les UVB, les autres longueurs d'ondes, avec leurs effets nocifs potentiels sont souvent ignorés

2) Ces substances absorbantes, avec restitution secondaire d'une énergie photonique lors de leur désactivation, sont potentiellement (au moins) photosensibilisantes. Nous verrons qu'en pratique, cet inconvénient est beaucoup plus exceptionnel et limité à certains produits seulement.

### 2.1.3 - LE DEVENIR DU PHOTOPROTECTEUR EXTERNE APPLIQUE SUR LA PEAU (23)

Nous allons aborder ici le problème complexe des interactions peau-topique externe, essentielles pour l'efficacité de l'anti-solaire in vivo.

En effet, outre le produit actif lui-même et ses propriétés physico-chimiques, deux facteurs interviennent dans l'efficacité photoprotectrice :

- d'une part la composition du "produit fini" avec la concentration en substance active, le rôle du solvant et des autres additifs ... Nous reverrons ces questions au paragraphe (2.4).

- d'autre part la relation entre le topique et son *support biologique, la peau* : un anti-solaire ne pourra protéger les tissus cibles des radiations actiniques que s'il siège en surface ou au niveau du stratum corneum, que si l'épaisseur résultant de l'application est suffisante pour arrêter le rayonnement, que s'il subsiste suffisamment longtemps à la surface de la peau sans être métabolisé ou éliminé.

Nous allons étudier ces différents paramètres :

### 2.1.3.1 - Le cheminement du topique appliqué sur la peau

2.1.3.1.1 - Il suit les lois générales de la physiologie de la pénétration trans-cutanée d'un médicament appliqué par voie externe.

a) La seule barrière efficace est le stratum cornéum avec une phase de diffusion rapide et surtout une phase de diffusion lente. Sa traversée répond à la loi de Fick

$$J_S = K_m D_m \frac{\Delta C_S}{\delta}$$

où  $J_S$  est le flux (g/cm<sup>2</sup>/sec) ;

$K_m$  = coefficient de partage ;

$D_m$  = constante de diffusion (cm<sup>2</sup>/sec) ;

$\delta$  = épaisseur du stratum cornéum ;

$\Delta C_S$  = différence de concentration entre le topique appliqué sur la peau et le derme.

Le passage par les annexes épidermiques est en général très faible.

La diffusion à travers le corps muqueux et le passage dans la circulation sont des phénomènes ensuite rapides et faciles, ne constituant pas une barrière véritable.

b) Les facteurs influençant cette absorption trans-cutanée sont multiples :

- le solvant : la liposolubilité favorise la pénétration,
- la concentration du produit actif : proportionnelle au flux,
- la taille des molécules : pénétration d'autant plus facile que le poids moléculaire est faible,
- le massage : favorise la pénétration,
- de même que l'occlusion (peu d'intérêt ici),
- enfin l'état cutané (hydratation du stratum cornéum, altérations diverses : abrasions, inflammation, atrophie...) modifient cette absorption.

2.1.3.1.2 - Mais le problème des produits photoprotecteurs est particulier puisque l'efficacité thérapeutique n'existe que si la substance reste localisée à la surface de l'épiderme et/ou dans le stratum cornéum.

Des études in vitro et in vivo ont été entreprises pour évaluer ce cheminement (23) (26), en particulier, en utilisant un filtre marqué avec son solvant et en mesurant dans le temps les quantités restées en surfaces, et pénétrées dans l'épiderme et le derme, grâce à un compteur à scintillation. Il en résulte que le produit actif :

- soit reste en surface,
- soit pénètre dans le stratum cornéum ;

là, il peut rester fixé et alors persiste longtemps (c'est la substantivité que nous verrons plus loin) ; ou bien, il diffuse et pénètre dans l'épithélium malpighien, puis le derme papillaire, pouvant atteindre le réseau sanguin. Cette absorption est quantitativement mal connue, mais on sait qu'elle est faible pour la plupart des photoprotecteurs utilisés (et ne constitue qu'une infime partie de la perte de l'efficacité du produit).

On sait également que l'agent actif peut interagir avec la sueur ou le sébum, perdant ainsi de son efficacité.

Enfin, l'élimination principale se fait par voie externe, avec rôle essentiel de la sueur.

Tous ces facteurs, qui influencent à la fois le coefficient de protection et la durée d'action du photoprotecteur, sont très variables selon les molécules utilisées. Nous verrons par exemple que le PABA présente une capacité importante de fixation au stratum cornéum. Tous les auteurs s'accordent également pour dire que le solvant joue un rôle primordial dans le devenir du produit (en particulier sa pénétration dans le stratum cornéum) (188).

Nous ne dirons qu'un mot sur les écrans qui se contentent de recouvrir la surface cutanée grâce à leur structure particulière très fine.

#### 2.1.3.2 - Notions de "rémanence" et de "substantivité"

On appelle "rémanence" l'habilité pour un photoprotecteur externe à conserver une efficacité durable dans les conditions normales d'utilisation, c'est-à-dire non seulement plusieurs heures après l'application, mais également après immersion ou sudation intense.

Hormis l'acide para-amino-benzoïque et ses dérivées, la rémanence de la plupart des photoprotecteurs est faible (170) (134).

Les mécanismes intervenant sont sans doute nombreux et pas tous clairement connus (23) :

- a) pénétration de l'agent actif dans le stratum coréum
- b) fixation de ce constituant à la couche cornée : c'est la "*substantivité*". Cette capacité de rétention dans les couches superficielles de l'épiderme est liée à des propriétés physico-chimiques de diffusion, puis d'adhésion de la substance absorbante (adsorption ou combinaison chimique avec les protéines du stratum cornéum).
- c) coefficient de partage entre le stratum cornéum et l'eau favorisant la rétention par ce tissu (solubilité limitée)
- d) rôle du véhicule ++ :

Classiquement, la rémanence d'un produit anti-solaire est d'autant plus importante que le véhicule est moins hydrosoluble et plus liposoluble (170) (23) (198) (188). Elle va ainsi en décroissant des véhicules non hydrosolubles, aux émulsions eau dans l'huile (E/H), aux émulsions H/E et aux solutions hydrosolubles, éthanol ... Certains auteurs, en particulier français (6), considèrent cependant que les émulsions E/H offrent une rémanence maximum.

Le véhicule intervient :

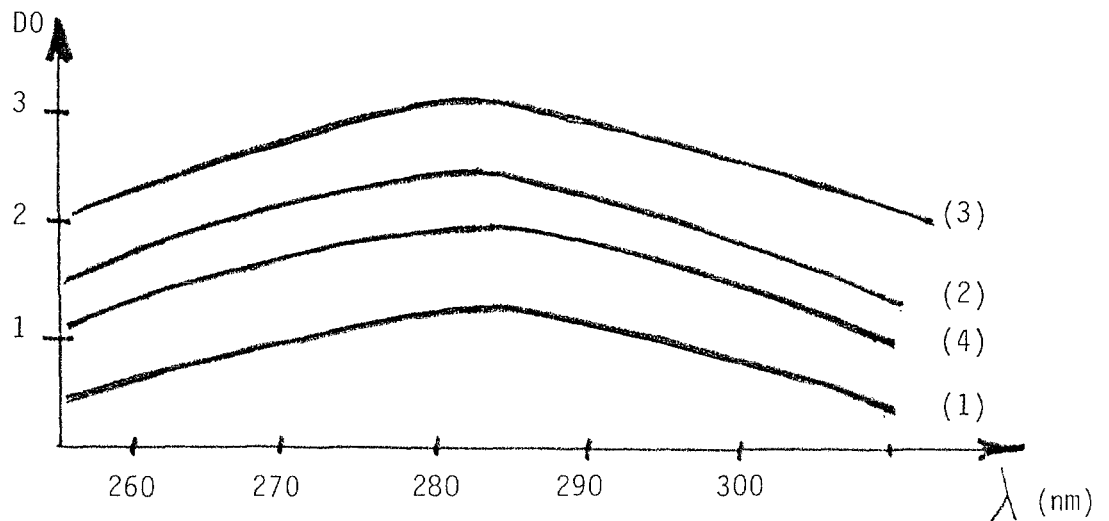
. d'une part dans la pénétration dans le stratum cornéum. En effet, au plus la solubilité du produit actif dans le stratum cornéum est grande par rapport à la solubilité du véhicule (coefficient de partage), au plus la pénétration dans la peau est grande. L'utilisation d'un véhicule non volatile influence considérablement l'entrée du produit dans la peau ;

. d'autre part dans la substantivité (un véhicule peu hydrosoluble tend à rester fixé à la peau).

La courbe ci-après donne un exemple de la rémanence du PABA (23) : étude de la densité optique (DO) in vitro de fragments biopsiques de peau humaine.

Stratum cornéum humain :

- 1) sans protection
- 2) immédiatement après application du PABA (dans l'éthanol)
- 3) 2 heures après l'application de PABA
- 4) après 30 mn de lavage :



On peut conclure que :

- le PABA offre une protection efficace dans les UVB (et UVC),
- que son efficacité croît les 2 premières heures, parallèlement à sa pénétration et sa fixation dans le stratum cornéum,
- que la rémanence est bonne puisqu'une activité satisfaisante persiste (environ 50 %) après 30 mn de lavage.

Ainsi, la quantité de matériel photoprotecteur qui a pénétré dans le stratum cornéum est importante pour son efficacité car elle constitue un "réservoir". Cependant, cette persistance durable d'un produit étranger au sein de l'épiderme va favoriser la sensibilisation contre ce dernier (c'est d'ailleurs pour le PABA que le plus grand nombre d'allergie de contact a été décrit).

#### 2.1.3.3 - Rôle de l'épaisseur et des irrégularités de surface du topique protecteur :

a) L'importance de l'épaisseur du produit actif sur son coefficient de protection n'est plus à démontrer (2) (187).

On considère que l'épaisseur minimale acceptable est de 8  $\mu$ .

Deux facteurs interviennent dans la constance de cette épaisseur :

- les propriétés d'adhésion du produit actif ;
- et encore une fois le solvant.

Il semblerait ici que les émulsions E/H soient les plus souhaitables (6), permettant des épaisseurs comprises entre 7  $\mu$  et 30  $\mu$ .

Quoiqu'il en soit, la perte progressive du produit avec le temps entraîne une diminution de l'épaisseur et donc, rapidement, du coefficient de protection. D'où la règle de réappliquer régulièrement le topique, à intervalles de temps réguliers.

b) Les irrégularités (161) (45)

Le photoprotecteur idéal donne une protection uniforme sur la peau. En fait, de façon plus ou moins importante, il existe constamment des irrégularités dans l'épaisseur et dans l'homogénéité du produit, expliquant la faible efficacité constatée in vivo, par rapport à celle prédite in vitro (voir paragraphe 2.2).

L'origine de ces irrégularités réside :

- dans l'épaisseur du produit : la peau est une source évidente de variation de l'épaisseur du film appliqué (variation d'épaisseur lors des mouvements, accumulation dans les sillons, dans la base des poils, les pores ...). Cet effet est mesurable sur les coupes transversales de peau.

Il faut noter qu'au plus l'excipient est visqueux, au moins cette irrégularité est importante.

Enfin, il existe de grandes variations individuelles.

- Dans l'inhomogénéité du produit sur la peau :
  - . une étude au microscope optique permet de constater au moins deux phases dans un photoprotecteur appliqué sur la peau :
    - une phase acqueuse,
    - et une huileuse.

Si 2 agents actifs ou plus sont présents, les distorsions sont encore plus grandes et plus complexes.

Le cas extrême d'une distribution irrégulière est obtenu par la solution de PABA dans l'alcool : il y a alors formation de cristaux en surface de la peau, avec de larges espaces vides (aspect de craie au microscope). En pénétrant dans le stratum cornéum, il y a de nouveau répartition homogène (d'où l'augmentation progressive d'efficacité des deux premières heures).

Au total, il apparaît qu'en moyenne, l'épaisseur effective du film est 10 fois plus faible que l'épaisseur réelle appliquée.

En conclusion de ces interactions peau-topique photoprotecteur, il faut retenir :

- 1) le rôle du solvant à tous les niveaux,
- 2) la nécessité, pour juger de l'efficacité réelle du produit, de tester ce dernier in vivo, de préférence chez l'homme (nous y reviendrons).

#### 2.1.4 - NAISSANCE DU PHOTOPROTECTEUR EXTERNE

Nous allons à présent étudier le développement pharmacologique d'un anti-solaire : (11) (157) (42)

##### 2.1.4.1 - Il n'échappe pas aux lois générales de la mise sur le marché d'un médicament :

Entre la molécule et le médicament fini et commercialisé, se place une série d'obstacles que bien peu de substances franchissent. Il faut en effet prouver que le produit peut être administré chez l'homme (par une étude de sa toxicité au sens large chez l'animal), puis prouver qu'il est efficace et non toxique chez l'homme (cette étape fait appel à des volontaires).

Satisfaire aux obligations ministérielles est un préalable à la mise sur le marché. Cette autorisation vise à contrôler l'efficacité, la non-toxicité et les qualités de fabrication du médicament.

Enfin, la surveillance du produit doit être un souci constant de coopération de tous les prescripteurs (c'est la pharmacovigilance), et ce toute la vie durant de ce médicament ...

##### 2.1.4.2 - Application aux photoprotecteurs externes

Aux deux exigences (toxicologiques et d'efficacité) que nous venons de voir se rajoute une troisième nécessité qui est d'ordre cosmétique :

###### 2.1.4.2.1 - Les exigences toxicologiques

Elles concernent à la fois la toxicité aiguë et la toxicité chronique.

S'adressent aux agents actifs seuls puis surtout au produit fini.

L'innocuité doit être vérifiée sur le plan général (comme tout médicament) mais également sur le plan cutané-muqueux.

Ces études concernent d'abord l'animal (DL 50 ...) puis l'homme.

###### 2.1.4.2.1.1 - *Chez l'animal*

On utilise surtout le lapin albinos, la souris glabre ou le rat.

###### A - ETUDE DES DIFFERENTES SUBSTANCES ACTIVES :

a) *Toxicité aiguë* : la DL 50 (dose létale 50) qui correspond à la quantité de substance en mg/kg capable de tuer 50 % des animaux. L'administration se fait par voie générale (de préférence deux voies différentes)

###### b) *Toxicité chronique* :

- . On étudie, sur deux espèces de mammifères, le comportement des animaux pendant l'étude, leurs constantes biologiques et l'état de leurs organes après sacrifice.
- . On recherche en outre des effets tératogènes,
- . et enfin, des actions mutagènes ou cancérigènes sur les cellules.



## B - LE PRODUIT FINI

- a) La DL 50 est pratiquée une nouvelle fois.
- b) Surtout, épreuves de tolérance cutanée :
  - . test d'irritation primaire : épidermotests sur peau rasée et éventuellement sacrifiée. Lecture aux 24 et 72ème heures.
  - . test d'irritation après applications répétées : on recherche ici une toxicité subaiguë par application sur le lapin pendant 10 jours consécutifs. Les lectures sont macroscopiques et histologiques.
  - . Test de sensibilisation (de Kligman - Magnusson). On essaie ici d'induire une réaction allergique. Mêmes principes que pour le test d'irritation répété mais ici, on recherche une réaction allergique clinique (eczéma ou urticaire) et/ou histologique.
  - . Enfin, tous ces tests peuvent être couplés avec une irradiation électromagnétique, permettant de mettre en évidence une photo-toxicité ou une photo-allergie.
- c) Epreuve de tolérance oculaire : test d'irritation de Draize. Le produit fini est instillé dans le sac conjonctival du lapin. L'oeil est examiné régulièrement à 1, 2, 8, 24, 48, 72 heures puis aux 4ème et 7ème jours. Aucune altération ne doit être constatée au niveau de la cornée, de l'iris ou de la conjonctive.

Conclusion : seuls les produits jugés non toxiques aux doses efficaces pourront bénéficier d'études ultérieures chez l'homme.

## 2.1.4.2.1.2 - Chez l'homme

Les épreuves de toxicité se limitent :

- a) aux tests d'irritation, primaire et après applications répétées.

Etude par épidermotests comme chez l'animal.

- b) Tests de photosensibilisation

On pratique des photo-épidermotests :

- une série d'épidermotests servira de témoin (pour le diagnostic d'un eczéma de contact simple),
- une série est irradiée à la 24ème heure par des UVB (1/2 DEM) et des UVA (20 DEM) afin de détecter une véritable photosensibilisation à la 72ème heure. En fait, cette technique ne détecte que les phototoxicités qui apparaissent dès la première exposition et chez tous les individus, pourvu que les doses de produits et d'UV soient suffisantes.

Aussi, Kaidbey et Kligman (113) ont mis au point une technique de "photomaximisation" qui combine :

- 1) une phase d'induction de photosensibilisation : consiste à pratiquer deux fois par semaine pendant trois semaines une irradiation avec 3 DEM (utilisation d'un simulateur solaire) d'une zone de peau recouverte, par la drogue à tester, depuis 24 heures.

- 2) une phase de provocation avec, deux semaines après la fin de l'induction, irradiation avec  $4 \text{ j/cm}^2$  d'UVA d'une zone jusque là vierge, et recouverte par le produit à tester. L'évaluation se fait à la 48ème puis 72ème heure.

Ce test utilise 25 volontaires.

Il permet de mettre en évidence un potentiel photo-allergisant du produit.

Malheureusement, ces tests de photosensibilisation sont encore rarement pratiqués.

En conclusion, nous ne saurions trop insister sur l'importance de ces recherches toxicologiques préalables à la mise sur le marché d'un médicament, et tout particulièrement d'un photoprotecteur externe, produit utilisé à très grande échelle, souvent mal contrôlé médicalement pendant cette période (pharmacovigilance difficile), parfois utilisé sur de très grandes surfaces cutanées et en grande quantité, par des sujets de tout âges ...

#### 2.1.4.2.2 - Les exigences concernant l'efficacité du produit

Nous ne ferons qu'évoquer cet aspect important du développement pharmaceutique d'un photoprotecteur. Nous y reviendrons en effet dans le paragraphe 2.2 de ce chapitre en étudiant les différents moyens proposés aujourd'hui pour déterminer l'efficacité de ces produits.

Nous retiendrons pour l'instant :

a) Qu'afin de prouver que de telles substances sont capables d'arrêter les radiations nocives et de protéger les structures épidermiques et dermiques "nobles", les méthodes *in vitro* trouvent leur place en tant que première étape de l'expérimentation. Elles permettent en effet de cerner les caractéristiques physico-chimiques des filtres (pouvoir absorbant, photoréactivité intrinsèque) et des écrans (réflexion, diffraction).

b) Mais que les meilleures épreuves sont constituées par l'expérimentation :  
 - in vivo : non tant chez l'animal que surtout chez l'homme ;  
 - et du "produit fini".

En effet, nous avons déjà entrevu, et nous y reviendrons (paragraphe 2.5 de ce chapitre) le rôle non seulement du produit actif, mais également de sa concentration, du véhicule support, et de son interaction avec la peau (225).

c) La détermination du coefficient de protection contre l'érythème actinique, c'est-à-dire contre les UVB, ne suffit pas ; elle devrait être complétée par l'évaluation :

- du spectre d'action,
- et de la rémanence du produit sur la peau.

### 2.1.4.2.3 - Les exigences cosmétologiques (11)

Elles sont particulières aux topiques à usage externe.

Elles concernent :

- a) la facilité d'incorporation de l'agent actif dans son solvant,
- b) la stabilité analytique du produit fini (conservation, photostabilité...),
- c) la compatibilité avec les autres composants de la formule,
- d) l'acceptabilité cosmétique : elle est souvent problématique avec les écrans.

### 2.1.5 - LE POINT ACTUEL SUR LES ACTIONS PREVENTIVES DES PHOTOPROTECTEURS EXTERNES

Les photoprotecteurs ont été conçus, à l'origine, pour prévenir le risque actinique le plus parlant séméiologiquement et le plus précoce : l'érythème. Actuellement, la prévention du coup de soleil demeure l'indication de loin la plus fréquente de leur utilisation.

Cependant, d'autres risques existent, moins bruyants mais souvent plus graves, de lésions cutanées induites par le soleil. D'autre part, de véritables photodermatoses s'ajoutent encore à ces désordres actiniques.

D'où la question légitime qui a germé dans l'esprit de tous les photobiologistes ces deux dernières décennies : les photoprotecteurs classiques protègent-ils contre tous ces méfaits du soleil ?

Nous allons tenter de faire le point actuel sur les différentes actions des produits actuellement utilisés :

#### 2.1.5.1 - La prévention de l'érythème actinique demeure la pierre de touche de l'activité des photoprotecteurs externes

La plupart des classifications se réfèrent à cette action qu'elles quantifient grâce au "coefficient de protection" (CP), qui ne reflète ici que l'activité anti-UVB.

a) Ainsi la classification américaine proposée par la "US Food and Drug Administration" (67), (3), (90), (170), résumée dans le tableau suivant :

Dénomination du produit	CP	Efficacité	
		Bronzage	Coup de soleil
Inefficace	< 2	peau non protégée	peau non protégée
Protection <u>minimale</u>	2 à 4	rapide	(maximum)
Protection <u>modérée</u>	>4 à <6	limité	↓
Protection <u>excellente</u>	6 à 8	faible	↓
Protection <u>maximale</u>	8 à 15	très faible	↓
<u>"Ecran total"</u>	≥ 15	aucun	↓ nul

b) Nous pouvons également adopter la classification en grades (105) (18) basée également sur la protection contre l'érythème, décroissante du grade I au grade III :

(I)  $CP_{(UVB)}$  compris entre 8 et 15

On inclut également ici les produits possédant une certaine action contre les UVA et le visible.

On trouve souvent associés :

- plusieurs filtres, de préférence à "large spectre",
- des poudres inertes (écrans physiques).

La protection contre le coup de soleil (et parallèlement contre le bronzage) est maximale.

Noter que ces produits présentent une certaine activité contre le vieillissement cutané et dans la plupart des photodermatoses (arrêt des UVA).

(II)  $CP_{(UVB)}$  compris entre 5 et 8

La protection est "modérée" ou "excellente" si on veut se référer à la classification de la FDA.

Sont souvent associés plusieurs filtres absorbant les UVB ; par contre pas d'arrêt des UVA.

D'où une protection efficace contre l'érythème, tout en permettant un bronzage limité.

(III)  $CP_{UVB}$  compris entre 2 et 4

Correspond à la protection "minimale" de la FDA.

Un ou plusieurs filtres d'efficacité modérée constituent le produit.

Ce dernier permet un bronzage assez rapide tout en limitant les réactions inflammatoires.

c) Un vocabulaire souvent "étrange" est associé à ces classifications au niveau des fabricants pharmaceutiques ! ...

Un "écran total" : correspond pour la plupart des fabricants au grade I ou à l'"efficacité maximale" de la FDA. On admet le plus souvent sous cette appellation les photoprotecteurs :

- à CP élevé ( $> 8 ?$ ,  $> 10 ?$ ,  $\geq 15 ?$ )
- et possédant une action vis-à-vis des UVA et du visible.

En fait, ce terme est abusif et dénué de signification :

- Nous avons vu que l'efficacité d'un photoprotecteur n'était jamais "totale", mais ne s'exprimait qu'en terme de "multiplication du temps de photoprotection naturelle".
- D'autre part, ces produits ne contiennent jamais que des "écrans" ; certains même ne sont composés que de filtres.
- Enfin, nombre de fabricants appellent abusivement "écrans totaux" des photoprotecteurs à CP élevé, mais dénués de toute activité anti-UVA.

Un produit de "haute protection" doit être interprété comme un photoprotecteur de grade II, c'est-à-dire de CP inférieur à 8 et de protection anti-UVA nulle dans la grande majorité des cas !

Enfin, plus trompeuse encore est la dénomination de "produit bronzant". Il ne s'agit en fait que des photoprotecteurs de grade III, de faible coefficient de protection certes, mais ne stimulant en aucun cas la mélanogénèse, la freinant même plutôt par ses propriétés de filtre UVB. Mais du fait de leur faible efficacité, ces substances laissent passer une grande partie du rayonnement, permettant ainsi une stimulation de la pigmentation mélanique.

d) A rapprocher de la protection contre l'érythème actinique, la prévention contre la formation des "sunburn-cells" par les produits anti-solaires.

Cette estimation histologique de l'efficacité des photoprotecteurs est plus précise que celle de l'érythème puisque les cellules dyskératosiques sont induites par des doses sub-érythémales d'UV.

#### 2.1.5.2 - Les autres activités photoprotectrices des écrans et filtres solaires

Il va de soit que l'action espérée sera fonction du spectre d'activité du produit. Ainsi :

- un absorbant des UVB pourra tout au plus protéger, outre contre l'érythème actinique, contre la photocarcinogénèse cutanée ;
- alors que des absorbants à large spectre ou des écrans réflecteurs, en s'opposant aux UVA, pourront en outre prévenir les altérations dermiques chroniques ou les photodermatoses ...

En fait, ce large éventail d'activité à longterm été ignoré ou très discuté. Nous allons voir que la plupart des auteurs admettent aujourd'hui qu'une photoprotection externe par un produit efficace, débutée tôt dans la vie, régulièrement et correctement conduite, prévient la plupart des effets nocifs du rayonnement solaire.

##### 2.1.5.2.1 - L'action protectrice vis-à-vis du vieillissement cutané et des lésions dermiques chroniques (170) (90) (127) (128) (126).

Kligman et coll. se sont surtout penchés sur le problème en étudiant les dommages du tissu conjonctif dermique chez la souris glabre, étude facilitée par l'épiderme fin et la grande susceptibilité au UV de cet animal (alors que les altérations dermiques sont impossibles à étudier chez l'homme du fait de la lenteur de leur évolution).

En irradiant cet animal pendant plusieurs dizaines de semaines, sans et avec des photoprotecteurs de CP variables, puis en étudiant histologiquement et ultra-microscopiquement les lésions dermiques, ces auteurs ont abouti aux conclusions suivantes (127) (126) (128) :

a) Les photoprotecteurs préviennent les dommages du tissu conjonctif (tissu élastique, collagène, mucopolysaccharides, lésions vasculaires ...), d'autant plus efficacement que leur coefficient de protection est élevé et que leur spectre est large.

b) Mieux encore, ces lésions dermiques seraient partiellement réversibles à partir du moment où le photoprotecteur est utilisé, et alors même que l'irradiation continue (formation d'une nouvelle couche dermique dans la région sous-épidermique, où les fibres collagènes et élastiques sont normales, et où les fibroblastes synthétisent une matrice normale, la couche conjonctive altérée étant repoussée vers la profondeur du derme).

c) Enfin, en cas de dommages actiniques préexistant au début de l'irradiation, l'application de photoprotecteurs puissants arrête ces altérations. Ce fait est important puisque l'utilisation humaine débute souvent alors que de nombreuses années d'exposition ont précédé.

Il découle de ces données deux conséquences :

- intérêt d'utiliser les photoprotecteurs externes dès le jeune âge pour prévenir le vieillissement cutané,
- mais également chez le sujet d'âge avancé car les altérations conjonctives seront ainsi stoppées.

#### 2.1.5.2.2 - Action protectrice vis-à-vis de la photocarcinogénèse cutanée (170), (90), (201), (125), (154), (226), (89).

a) La plupart des études concernent là encore l'animal (souris glabre). En effet, la preuve chez l'homme de la protection contre les cancers cutanés induits par les UV ne pourrait passer que par des arguments épidermiologiques, (12), par trop erronés par les différents facteurs intervenant dans la carcinogénèse.

b) L'expérimentation la plus couramment menée actuellement consiste à utiliser un photocarcinogène sur la peau de cet animal (le DMBA ou diméthyl benzantriciène) et à l'irradier avec des UVB de façon chronique (environ 30 semaines). Chez les animaux témoins non protégés, on induit 100 % de tumeurs épithéliales. Chez l'animal protégé tout le temps de l'irradiation par un anti-solaire, on observe une nette diminution des tumeurs photo-induites : déjà de 50 % avec un coefficient de protection de 2 (exemple : l'octyldiméthyl PABA à 2 %) ; complète (100 %) avec un coefficient de 15 (exemple : l'association octyldiméthyl PABA à 7 % et Oxybenzone à 3 %). (125) (128).

c) Cependant, deux restrictions ont été apportées à cette affirmation optimiste :

L'effet des UV étant cumulatif quant au risque de carcinogénèse, la photoprotection externe ne ferait que *retarder* l'heure du cancer, et ce de façon proportionnelle au coefficient de protection utilisé. En effet, si l'expérience se poursuit, la plupart des souris finissent par développer un cancer, même si elles sont protégées (226) (125).

Pour d'autres auteurs (89), les photoprotecteurs externes ne préviendraient pas l'immunodépression photo-induite ; et donc le risque accru de cancers persisterait.

On peut cependant répliquer à ces deux restrictions que toutes ces expériences concernent la souris qui, comme on le sait à présent, ne possède que de très faibles capacités de réparation de l'ADN, expliquant ces effets cumulatifs. Peut-être en est-il autrement chez l'homme dont les systèmes de réparation de l'ADN sont plus puissants.

d) A noter que toutes ces données ne concernent que les épithéliomas. La protection contre les mélanomes a été beaucoup moins étudiée ; il semblerait (étant donné le rôle des expositions aiguës et intenses) que la protection soit du même type que celle de l'érythème actinique (?).

#### 2.1.5.2.3 - Protection vis-à-vis des désordres biochimiques induits par les UV

Elle reflète l'effet photoprotecteur vis-à-vis des lésions actiniques infracliniques (subérythémales).

On a rapporté en effet que les anti-solaires préviennent contre :

- l'inhibition de la synthèse épidermique d'ADN, induite par les UVB, chez la souris glabre (216) (215).
- la stimulation de l'ornithine décarboxylase (ODC) par les UVB (73), (218).

En fait :

- ces actions sont inconstantes et ne surviennent que pour des coefficients de protection élevés ; parfois les modifications de l'ADN et de l'ODC par les UV surviennent même pour des doses subérythémales. Or, nous avons vu qu'elles peuvent être liées à la carcinogénèse cutanée.
- En plus, d'autres modifications cytochimiques telles que les diminutions d'activité de la succinate deshydrogénase ou de la G6PD par les UV ne semblent pas affectées par les photoprotecteurs externes (176), (175).

Ceci est lié aux faits que ces modifications métaboliques épidermiques semblent plus sensibles aux UV que les modifications érythémales ; d'autre part, les longueurs d'ondes concernées sont peut-être différentes.

Ces données méritent à réflexion car le fait que des photoprotecteurs externes préviennent l'érythème mais pas toujours et pas toutes les modifications métaboliques cellulaires, implique que dans certaines dermatoses avec photosensibilité importante telles l'albinisme, le xéroderma pigmentosum, ces produits anti-solaire pourraient ne pas prévenir contre les effets chroniques néfastes des UV (en particulier les cancers).

## 2.2 - ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ D'UN PHOTOPROTECTEUR EXTERNE.

### NOTION DE COEFFICIENT DE PROTECTION.

#### 2.2.1 - GENERALITES

2.2.1.1 - Il convient en tout premier lieu de définir ce que l'on entend par "efficacité", lorsque l'on s'adresse à une préparation anti-solaire.

Pour le cosméticien et la plupart des utilisateurs, un tel produit est "efficace" s'il permet de bronzer en toute quiétude sans les désagréments du coup de soleil, ce perturbateur des premiers jours de vacances ...

La définition est toute autre pour le dermatologue :

. certes, le photoprotecteur efficace reste celui capable d'éviter l'érythème actinique, lié essentiellement aux UVB, cette action étant évaluée grâce au "coefficient de protection" du produit (qs 2.2.1.2).

. mais de plus en plus, deux autres critères de validité tendent à devenir fondamentaux :

- la protection des malades atteints de photodermatoses (dont le spectre d'action n'est souvent plus dans les UVB mais dans les longueurs d'onde plus élevées)
- et surtout la prévention des effets chroniques, néfastes à long terme des rayons actiniques : le vieillissement et la carcinogénèse cutanée.

Ainsi, dirons-nous qu'un topique photoprotecteur est "efficace" s'il est capable, par des phénomènes d'absorption, réflexion ou diffraction, d'empêcher les radiations nocives de parvenir aux structures "nobles" de la peau, à savoir les cellules épidermiques vivantes et le derme.

En corollaire, les "radiations nocives" ne sont pas représentées que par les UVB (agents essentiels dans l'érythème actinique ou la carcinogénèse), mais peuvent concerner les UVA voire la lumière visible (vieillissement cutané, photodermatoses), et dans certaines conditions les UVC (sujets exposés aux lampes "germicides").

Les tests d'efficacité d'un topique photoprotecteur devront prendre en compte ces données, permettant ainsi de déterminer le "spectre d'action" du produit.

Un autre critère d'efficacité, fondamental à considérer lors de l'expérimentation, est celui de la durée d'action et de la rémanence du produit à divers stress tels que la sudation, l'immersion, ..., qui correspondent en fait aux conditions pratiques d'utilisation.

#### 2.2.1.2 - Notion de "coefficient de protection" (CP) ou indice de protection (IP)

2.2.1.2.1 - Au sens large, ce terme représente la mesure de l'efficacité d'un produit anti-solaire, sans préjuger du type de risque actinique ; la valeur du CP étant proportionnelle à son efficacité.



En réalité, cette notion est très vague, et aucune des méthodes que nous allons voir, que ce soit celles "in vitro" ou celles "in vivo", ne se base sur cette définition, par trop théorique ; chacune se réfère à une propriété (physique, biochimique, biologique ou clinique) du produit étudié, afin d'en déterminer chaque fois un "coefficient de protection".

Nous abordons ainsi une des difficultés majeure de la détermination de l'activité d'un photoprotecteur : le CP qui caractérise ce dernier n'est pas un chiffre univoque ; il varie :

- en fonction de la technique utilisée,
- et pour une même technique (comme nous le verrons ultérieurement), en fonction des conditions expérimentales.

2.2.1.2.2 - En fait, dans la pratique, une définition prédomine largement concernant le CP : il s'agit d'une définition clinique, la mesure étant basée sur l'efficacité du photoprotecteur vis-à-vis du risque "érythème actinique" (c'est cette valeur qui est mentionnée sur les étiquettes des produits anti-solaires).

a/ Le CP représente alors le facteur multiplicateur du temps d'auto-protection naturelle : c'est le coefficient par lequel on peut théoriquement multiplier la durée (t) d'exposition au rayonnement solaire, lorsque le photoprotecteur est appliqué, pour obtenir un érythème de même intensité que celui de la peau non protégée exposée pendant le temps t aux mêmes radiations.

L'érythème considéré est en général celui dont l'intensité est minimale, 24 h après l'irradiation, mais recouvrant toute la zone irradiée. (Il correspond donc à la DEM, c'est-à-dire la plus petite dose d'UV, capable de provoquer cet érythème).

Exemple : soit un sujet qui, sans protection, a un seuil érythémal atteint après 20 mn d'exposition (l'été, sous nos latitudes, vers midi, sous ciel non couvert). Si ce sujet applique un produit photoprotecteur de CP = 9, il pourra (théoriquement) rester exposé pendant 3 h, dans les mêmes conditions, sans érythème.

b/ Le calcul de ce facteur multiplicateur passe ainsi par la mesure de la DEM (chez un même sujet et dans les mêmes conditions) sans protection ( $DEM_0$ ) puis avec protection par le produit à tester ( $DEM_p$ ), on définira alors le CP comme le rapport :

$$CP = \frac{DEM_p}{DEM_0}$$

Les chiffres obtenus sont bien sûr proportionnels à l'efficacité de la préparation contre le risque actinique, mais pour un même produit, ces valeurs peuvent varier considérablement selon la technique utilisée (nous reviendrons sur ce problème).

Ce mode de calcul du CP peut se concevoir aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

c/ Critiques de cette définition du CP, basée sur le risque "érythème".

- D'une part, elle ne laisse pas préjuger de l'efficacité contre les autres risques actiniques qui, nous l'avons vu, sont nombreux (par exemple, le fait d'échapper au "coup de soleil" n'engendrerait-t-il pas, par le biais d'une exposition plus prolongée et répétée, des effets chroniques tels que le vieillissement cutané, d'autant que le spectre d'action est alors différent de celui de l'érythème et donc peut être insensible au produit anti solaire).

- D'autre part, qui dit "érythème actinique" dit essentiellement UV"B". Ainsi, un sujet présentant une photodermatose dont la longueur d'onde efficace est de 400 nm sera-t-il sûr d'être protégé par un photoprotecteur étiqueté "CP = 15" ?

Heureusement, certains artifices expérimentaux permettent, nous allons le voir, de palier à cet inconvénient.

- Enfin, il reste des erreurs purement expérimentales qui rendent aléatoires ce mode de calcul du CP (lecture de l'érythème, prise en compte ou non de la rémanence du produit ...). (Nous aborderons plus loin ces problèmes et certains moyens pour les résoudre).

#### 2.2.1.2.3 - D'autres définitions du CP sont proposées :

a/ Tout d'abord la définition physique du CP (161)

Elle traduit la définition pharmaco-clinique (c'est-à-dire le facteur par lequel on peut multiplier le temps d'exposition avec le photoprotecteur pour obtenir un même degré d'érythème que la peau non protégée).

Elle est donnée par la formule :

$$CP = \frac{\int (S \times A) \cdot d\lambda}{\int (S \times A \times T) \cdot d\lambda} \quad (\text{Equ. I})$$

où :

$S(\lambda)$  est l'intensité du rayonnement solaire (sous conditions standardisées de latitude, altitude, heure ...), habituellement remplacée en clinique quotidienne par le spectre d'émission d'un simulateur solaire.

$A(\lambda)$  est la sensibilité de la peau aux différentes longueurs d'onde, c'est-à-dire le spectre d'action érythémal. Il est donné par la réciproque de la dose nécessaire, par unité de surface cutanée, pour induire un degré standard d'érythème (en pratique la DEM). Donc pour une longueur d'onde donnée,  $A(\lambda) = 1/DEM$ .

$T(\lambda)$  est la transmission du produit photoprotecteur pour la longueur d'onde  $\lambda$  (déterminée par spectrophotométrie).

Pour les deux intégrales, la limite inférieure de  $\lambda$  est 290 nm ; la limite supérieure : 350 nm (au dessus, le produit  $S \times A$  est négligeable).

L'unité du CP ainsi calculé :

$$S = \frac{\text{énergie}}{\text{surface} \times \text{temps}}$$

$$A = \frac{\text{érythème} \times \text{temps}}{\text{énergie}}$$

T = pourcentage de transmission, donc pas d'unité.

Donc le numérateur et le dénominateur reviennent chacun à un rapport  $\frac{\text{érythème}}{\text{temps}}$  puisque le degré d'érythème est constant (prédéterminé : en pratique, c'est la DEM), ce qui correspond bien à la définition pharmaco-clinique du CP.

Il en découle la définition spectrophotométrique du CP (QS "étude in vitro")

$$CP_{\text{spectroph.}} = \frac{1}{T(\lambda)}$$

Ce CP étant monochromatique, valable pour la seule longueur d'onde  $\lambda$ . En faisant varier  $\lambda$ , on peut ainsi étudier le spectre d'action du photoprotecteur.

b/ Certains auteurs ont proposé des méthodes de détermination du CP basés sur les propriétés biochimiques et biologiques.

Nous étudierons ces techniques ultérieurement. Nous nous contenterons ici de les citer :

- certaines chez l'homme

Calcul du coefficient d'inhibition de la formation des "Sunburn-cells" (cellules dyskératosiques induites par les UV) par l'agent photoprotecteur (85).

- d'autres chez l'animal

Facteur de protection contre l'inhibition de la synthèse d'ADN induite par les UVB (139) (215).

Inhibition de l'induction d'ODC (ornithine décarboxylase) par les UVB (73), ou les UVA + Psoralène (66).

## 2.2.2 - LES DIFFERENTES METHODES UTILISABLES DE NOS JOURS

Elles sont très nombreuses et nous allons en présenter les principales, extraites de la littérature de ces dix dernières années.

Partant des plus éloignées des conditions normales d'utilisation du produit, pour aboutir aux expérimentations simulant en tout point les circonstances pratiques dans lesquelles les photoprotecteurs externes sont employés, nous décrivons successivement :

- Les méthodes "in VITRO"

- . Elles visent essentiellement à mettre en évidence les propriétés physiques de base du produit à tester.
- . La spectrophotométrie en est le prototype.

- Les méthodes "in VIVO"

-> Chez l'animal

- > Chez l'homme :
  - en laboratoire (source artificielle)
  - en plein air (source naturelle : le soleil ; conditions d'utilisation optimales).

### 2.2.2.1 - Déterminations "IN VITRO" de l'efficacité d'un photoprotecteur

Seules méthodes, dans le passé, permettant d'évaluer une préparation anti-solaire, elles ont de nos jours une importance bien moindre ; en effet, si elles font partie du premier maillon de la chaîne d'expérimentation de ces produits (206), elles sont aujourd'hui, systématiquement complétées par les expérimentations "IN VIVO" (chez l'homme).

Cependant, il ne faut pas renier les intérêts encore certains de ces études, dans la genèse d'un photoprotecteur externe.

Si de nombreuses méthodes ont été proposées, seules celles basées sur la spectrophotométrie sont encore utilisées.

Nous ne ferons que citer deux méthodes récentes :

- . une basée sur l'effet "électrique" des UV sur les kératinocytes : la photo-rhéographie (105) (avec mesure du degré d'inhibition de cet effet par l'agent photoprotecteur).
- . l'autre utilisant la spectroscopie photo-acoustique, d'efficacité équivalente semble-t-il aux meilleures méthodes spectrophotométriques (84).

#### Les méthodes spectrométriques (186) (38) :

##### 2.2.2.1.1 - Principe

- Mesure de la transmission (ou de l'absorption) de radiations électromagnétiques (mono - ou polychromatiques) par le composé à étudier.

- Les sources lumineuses utilisées peuvent être variables ; l'idéal (nous verrons plus loin pourquoi) est l'emploi d'une lampe à arc au xenon (simulateur solaire), équipée d'un monochromateur.

##### 2.2.2.1.2 - Techniques

A - En solution : (186), (38), (177), (84)

- C'est la technique la plus courante (standard), mais loin d'être la plus performante pour l'étude des photoprotecteurs externes.

- Elle consiste à diluer une quantité connue de "substance active" dans un solvant, le plus souvent hexane-éthanol, parfois eau-éthanol. L'épaisseur de la préparation que vont traverser les rayons est d'environ 1 cm. (elle a été calculée de telle sorte que la transmission in vitro à travers cette solution est la même que celle in vivo à travers un film équivalent à l'application de  $2 \mu\text{i}/\text{cm}^2$  de préparation sur la peau).

- On étudie la transmission (ou l'absorption) de la solution ainsi obtenue dans le spectre UV.

- Cette méthode comporte de nombreux inconvénients :

- . Elle s'éloigne au maximum des conditions d'utilisation :
  - . en ne tenant compte que de "l'agent actif" et non du produit anti-solaire "fini" ;
  - . en ne prenant pas en considération le support biologique essentiel qu'est la peau.

- . En outre, elle fait intervenir un solvant "étranger" à la préparation, or, il a été montré (82) que ce solvant pouvait interférer avec le produit actif et en modifier les propriétés d'absorption. (De fait, les courbes d'absorption avec un même principe actif, à la même concentration, sont différentes si on ne change que la qualité du solvant).

Le pH intervient également dans l'absorption de la solution (5).

- . Enfin, cette technique, nécessitant une dilution, ne peut être applicable que pour les "filtres" chimiques (solubles), éliminant de l'étude les agents physiques "écrans" (insolubles dans les solvants habituels) (196).

Afin de remédier à ces inconvénients, d'autres méthodes spectrophotométriques, ne nécessitant plus de dilution de la préparation, et analysant cette dernière dans des conditions plus proches de la réalité, ont été proposées :

#### B - Méthodes en "couche mince" : (84)

Elles consistent à déterminer la transmission de radiations électromagnétiques, dans le spectre UV, à travers de très minces couches de préparation (de l'ordre de 8 à 10  $\mu\text{m}$  d'épaisseur).

Elles permettent ainsi d'étudier non plus "l'agent actif" isolé, mais le produit fini, dans son solvant (c'est-à-dire tel qu'il est appliqué sur la peau).

Trois méthodes sont ainsi décrites :

a) soit la préparation est prise en "sandwich" entre deux lames de quartz (ou plus exactement entre une lame de quartz et la surface plate d'un prisme de quartz) (151) (187) (92). Le calcul de la transmission est alors très reproductible

b) soit étalement régulier d'une petite quantité de préparation sur un morceau de papier filtre fixé sur une face de la cuvette de quartz du spectrophotomètre (108).

c) soit, enfin, utilisation d'un lambeau isolé d'épiderme animal ou humain (peau de cadavre), (151) (108) et étude de la diminution de la transmission par le photoprotecteur.

C'est la méthode idéale d'étude in vitro, car :

- elle étudie le produit fini,
- et surtout, sur son support biologique d'utilisation, le stratum cornéum, tenant ainsi compte des interactions couche cornée - préparation.

Ce test spectrophotométrique, ainsi pratiqué, donnerait une image de l'efficacité d'un photoprotecteur externe très proche de la réalité (177).

Sayre et Coll. (196), puis (195) ont montré que la méthode la plus sûre était celle utilisant comme matrice un fragment d'épiderme de souris glabre. Cet auteur propose même une étude de la rémanence (résistance à l'eau de la préparation appliquée sur la peau) par cette technique in vitro.

Il faut enfin noter un autre avantage de ces méthodes en couche mince par rapport aux méthodes de dilution : il s'agit de la possibilité de tester non plus seulement les "filtres" chimiques, mais également les "écrans" physiques, puisqu'aucune dilution n'est ici nécessaire.

### 2.2.2.1.3 - Les évaluations

Elles sont à la fois quantitatives et qualitatives.

#### A - Les quantitatives : (157)

Consistent à calculer le pouvoir absorbant du produit.

Les différentes méthodes proposées sont basées sur le rapport

$$\frac{\text{Intensité du rayonnement émergent}}{\text{Intensité du rayonnement incident}}, \text{ ceci pour :}$$

- . une longueur d'onde  $\lambda$  donnée : on utilise alors le plus souvent  $\lambda = 305 \text{ nm}$ , qui est la plus efficace vis-à-vis de l'érythème actinique. On calcule ainsi la transmission "absolue" à 305 nm.
- . ou bien une bande entière d'UVB (UV érythématogènes). On calcule ainsi la transmission "effective".

Les différentes méthodes de calculs sont proches : par exemple, pour les mesures concernant la méthode "en solution" (les calculs sont les plus faciles) nous citerons :

#### a) Le calcul du coefficient d'extinction molaire :

On mesure l'intensité lumineuse incidente ( $I_0$ ) et émergente ( $I$ ) de la solution.

La "transmission" est  $T = \frac{I}{I_0} \times 100$ , si bien que  $T$  est compris entre 0 (opacité totale) et 100 (transparence totale).

On définit également l'"absorbance"  $A = \text{Log}_{10} T$ .  $A$  étant également donné par l'équation

$$A = -k.c.e = -E$$

où  $k$  est le coefficient d'extinction molaire du produit étudié  
 $c$  est la concentration du produit  
 $e$  est l'épaisseur de la couche traversée  
 $E$  étant le coefficient d'extinction brut du produit.

Ainsi,  $k = -\frac{\text{log}_{10} T}{c.e}$ ,  $k$  étant la valeur reflétant l'importance de l'absorption du produit étudié.

On peut ainsi comparer " $k$ " pour différents agents photoprotecteurs.

On peut déduire, de la détermination de " $T$ ", un coefficient de protection d'une substance donnée, à une longueur d'onde  $\lambda$  donnée, comme nous l'avons vu au chapitre (2.2.1.2.3) : c'est le  $CP_{\text{monochromatique}}$  (équation I)

$$CP_{\text{monochrom.}} = \frac{S(\lambda) \times A(\lambda)}{S(\lambda) \times A(\lambda) \times T(\lambda)}$$

Soit  $CP_{\text{monochrom.}} = \frac{1}{T(\lambda)} = 10 k(\lambda).c.e$

b) L'indice anti-solaire de Kümler ou "Solar Index" : SI

Même principe.

Mesure de densité optique à 308 nm, d'une solution à 1 %, d'une épaisseur de 0,1 mm.

c) Le calcul de l'"épaisseur de la couche critique"

Même principe mais,

On fait varier l'épaisseur de la couche à tester, toutes conditions égales par ailleurs, jusqu'à ce que l'on obtienne une absorption de 90 % des rayons : on a alors atteint la "couche critique".

On compare les différentes préparations anti-solaire en comparant l'épaisseur de cette "couche".

#### B - Qualitatives

a) Etude du spectre d'action du photoprotecteur :

C'est là un des principaux intérêts des méthodes in vitro, cette détermination étant plus complexe à mettre en oeuvre in vivo, surtout chez l'homme.

En pratique, on commence par évaluer la transmission du produit à  $\lambda = 305$  nm (monochromatique), longueur d'onde la plus érythématogène ; puis on pratique une série de mesures semblables, mais en faisant varier  $\lambda$  de 5 nm en 5 nm, ceci de 290 nm  $\rightarrow$  380 nm (voire spectre plus étendu, parfois jusqu'à 600 nm (92)).

On peut ainsi étudier le spectre de transmission de la substance étudiée dans les UVB + dans les UVA ( $= \int T d\lambda$ ), et tracer une courbe de transmission (ou d'absorbance) pour cette substance (qs fig. 1).

De la même façon que l'on a défini un  $CP_{\text{monochromatique}} (= \frac{1}{T\lambda})$ , on peut définir toute une série de CP, par spectrophotométrie, en faisant varier  $\lambda$ .

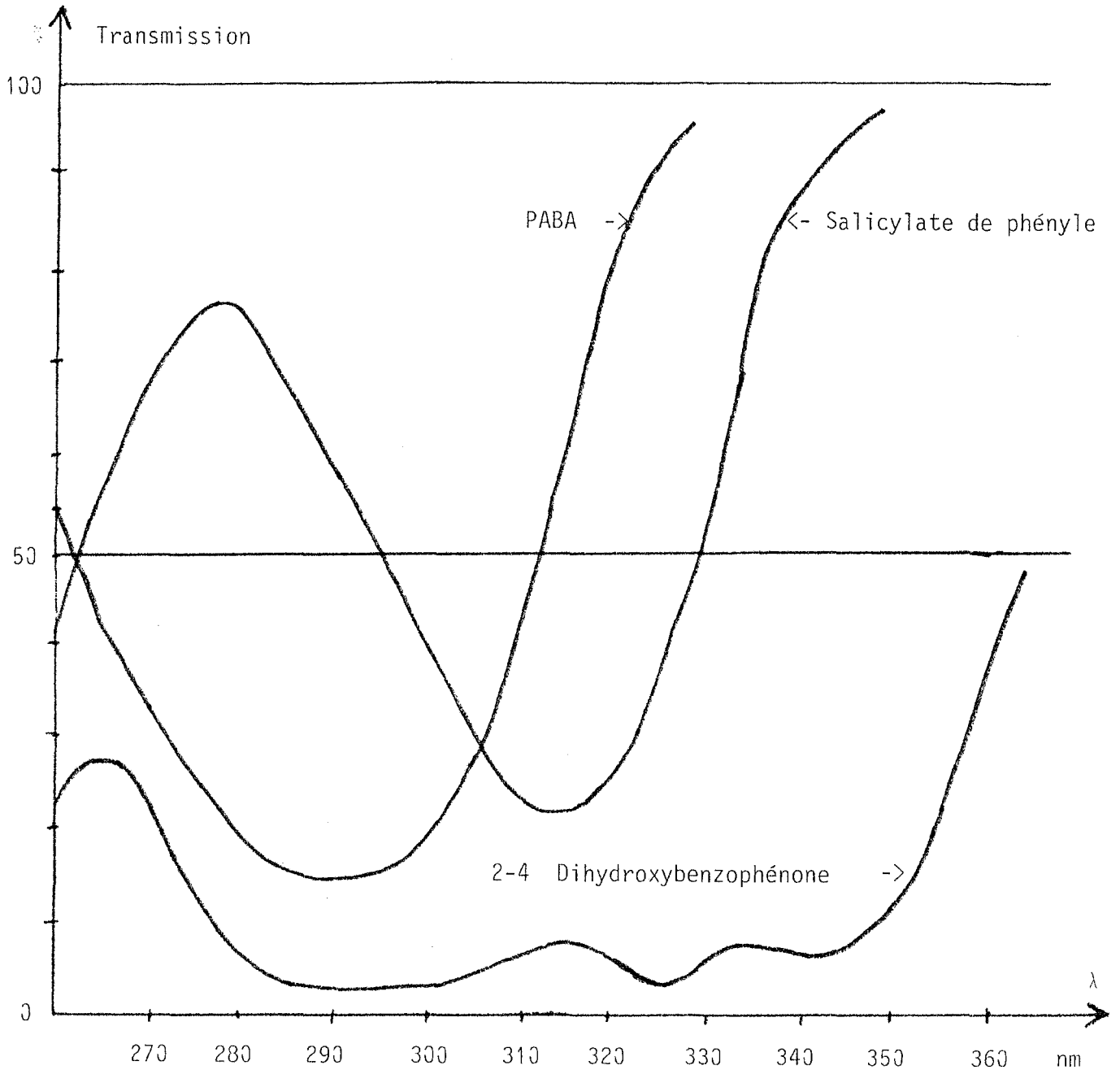
b) Etude de la stabilité photochimique et thermique du photoprotecteur :  
(157)

Elle concerne surtout les "filtres" qui absorbent l'énergie des radiations solaires, ce qui entraîne des altérations moléculaires et des dégradations, avec perte de l'efficacité.

On dira que le produit est stable si :

- il n'y a pas de transformation, ou bien si celle-ci est lente, lorsqu'il est exposé à la lumière, à la chaleur, à l'air ou à l'humidité.

- ou bien s'il existe une transformation, mais en produits de dégradation conservant une activité photoprotectrice, et de même spectre d'action. Cette propriété fait partie intégrante de l'"efficacité" du produit.



Spectre de transmission de 3 filtres  
fréquents par spectrophotométrie

Fig. 1



Mode d'étude :

. de la stabilité photochimique:

Exposition du produit à une source UV pendant une durée déterminée (en général, 3 h), puis étude spectrométrique classique, avec comparaison des résultats avant et après l'irradiation. De là, on déduit le "pourcentage de perte d'absorption" (PA) (c'est ainsi que l'on a pu montrer, parmi les substances filtrantes les plus connues, que par exemple :

- les cinnamates sont relativement instables : PA = 50 à 70 %
- les Benzophénones ou le PABA sont très stables : PA varie de + 10 % à - 10 %
- les salicylés sont entre les deux avec un PA moyen de 10 à 20 %).

. de la stabilité thermique :

Même principe : étude spectrophotométrique avant et après passage du produit à haute température.

#### 2.2.2.1.4 - En conclusion

a) Premier stade de l'évaluation d'une substance photoprotectrice les méthodes *in vitro* gardent leurs indications :

. Elles permettent de montrer que le produit est capable d'arrêter les rayons électromagnétiques.

. Surtout elles permettent d'appréhender le spectre de protection.

. Enfin, elles évaluent la stabilité de la préparation.

Cette étude de base est indispensable, avant de proposer une expérimentation *in vivo*.

Tous les auteurs semblent actuellement d'accord pour considérer que la méthode la plus performante *in vitro* est celle utilisant le produit fini, en couche mince, sur fragment d'épiderme comme support.

Groves (84), dans une étude comparative, concernant 9 photoprotecteurs, entre cette méthode *in vitro* et une méthode *in vivo* sur l'homme avec un simulateur solaire, a trouvé des résultats très comparables.

b) Cependant, il est inconcevable aujourd'hui de s'arrêter à ces techniques *in vitro* :

. D'une part, parce que, hormis la dernière méthode sus-citée, les valeurs obtenues comme CP sont très différentes sur le plan quantitatif de celles déterminées *in vivo* (en général, les CP *in vitro* sont bien plus élevés (84)).

. D'autre part, même sur support épidermique, nous sommes loin des conditions réelles d'interaction produit-peau vivante (avec les phénomènes d'absorption, transformation, élimination ...).

. Enfin, plus éloignées encore sont les méthodes "in vitro" de l'utilisation pratique, chez l'homme, des agents anti-solaires. (Nous verrons ces problèmes plus loin ; ce sont en particulier les difficultés concernant la rémanence, la cosmétique des produits, ...).

. Aussi ces tests in vitro doivent-ils toujours être suivis d'expérimentations in vivo.

#### 2.2.2.2 - Déterminations IN VIVO

(105) L'efficacité réelle d'un photoprotecteur se juge :

- . avec le produit fini (et non son principe actif seul)
- . et in vivo.

D'autre part, si l'expérimentation animale peut avoir quelques intérêts, l'extrapolation à l'homme est aléatoire, si bien que c'est obligatoirement sur l'espèce humaine que devront ultérieurement porter ces tests d'efficacité.

Les méthodes proposées, nous allons le voir, sont nombreuses, chacune avec ses intérêts et ses inconvénients. Le problème, jusqu'à présent, a été la disparité des techniques utilisées par les différentes équipes, chacune aboutissant à des "coefficients de protection" difficiles à comparer.

Heureusement, un mouvement qui a débuté depuis quelques années aux Etats Unis, et qui émerge actuellement en France, ou plus exactement sur le plan européen, vise à STANDARDISER le mode de détermination in vivo de l'efficacité d'un photoprotecteur externe.

Nous passerons ici en revue les différentes méthodes proposées depuis ces dix dernières années, en insistant, au fil de cette énumération, sur les techniques ponctuelles qui semblent aujourd'hui faire l'unanimité et donc entrer dans le cadre de la "standardisation".

##### 2.2.2.2.1 - Chez l'animal

Intermédiaire indispensable pour l'étude de la toxicité des produits utilisés (nous reverrons cet aspect pharmacologique plus loin), l'animal de laboratoire peut présenter certains intérêts lors de la détermination de l'efficacité d'un agent photoprotecteur externe.

Cette étape intermédiaire entre les tests in vitro et les tests chez l'homme paraît souhaitable pour de nombreux auteurs.

On distingue globalement deux types de méthodes :

- . celles basées sur les mêmes principes que l'expérimentation humaine, avec calcul d'un coefficient de protection égal au rapport entre la DEM avec protection et la DEM sans protection ;
- . celles, totalement différentes, faisant intervenir des phénomènes biochimiques in vivo ; méthodes réservées (pour l'instant) à l'expérimentation animale.

##### 2.2.2.2.1.1 - Méthodes basées sur le calcul de la DEM

A - Elles comportent certains intérêts particuliers par rapport aux tests pratiqués chez l'homme :

. Elles permettent par exemple, l'utilisation de fortes doses d'UV, sans que l'on soit confronté aux problèmes d'irritation, brûlure, pigmentation irrégulière ... qui seraient observés chez les volontaires humains.

. Elles permettent également de tester un très grand nombre d'animaux, améliorant ainsi de manière statistiquement significative les résultats.

## B - Le protocole (157)

a) Il est très proche de celui utilisé chez l'homme (voir chapitre suivant) ; il comporte en effet :

- une source lumineuse qui est idéalement un simulateur solaire à arc au Xénon, de haute intensité. Cette source peut être équipée d'un monochromateur pour sélectionner les longueurs d'ondes.

- l'application du photoprotecteur sur la région dorsale de l'animal, en quantité connue est actuellement pratiquement standardisée ( $2\text{mg}/\text{cm}^2$  soit  $\approx 2\ \mu\text{l}/\text{cm}^2$ ).

- une irradiation UV de plusieurs sites successifs, à dose croissante (arithmétiquement ou géométriquement), d'abord en peau non protégée afin de déterminer la DEM de l'animal, puis en peau recouverte par le topique anti-solaire afin de calculer la DEM avec protection.

Le rapport entre cette dernière et la DEM de l'animal est le coefficient de protection (CP) du produit. (Ce calcul se faisant pour le spectre entier du simulateur solaire, c'est-à-dire qu'il correspond essentiellement au CP contre les UVB).

b) Cependant il se singularise par certains points :

- La nécessité d'avoir une peau dépourvue de poils pour ce type d'expérimentation impose : soit l'utilisation d'animaux phénotypiquement glabres, soit leur rasage préalable.

- L'animal doit être endormi pendant les différentes manipulations.

- L'apparition de l'érythème actinique vrai (c'est-à-dire "retardé") est toujours plus précoce chez l'animal que chez l'homme ; il faut en moyenne diviser les temps par trois : s'il débute après la 6ème heure chez l'homme pour être maximum vers la 24ème heure (heure optimale pour la lecture de la DEM), cette érythème apparaît chez les animaux de laboratoire utilisés (ex : le cobaye) dès la 2ème heure ; la DEM étant idéalement évaluée vers la 6ème heure.

c) De nombreux animaux ont été proposés pour ces expérimentations. Nous ne retiendrons parmi eux que ceux les plus couramment utilisés :

- la souris phénotypiquement glabre (14) (223) (202) (215).

- le rat albinos (129)

- le cobaye (178) (177)

- le lapin épilé (170).

d) Enfin, un point important du protocole expérimental chez l'animal : la mesure *in vivo* du spectre d'action photoprotecteur du produit testé :

- beaucoup plus facilement réalisable que chez l'homme (chez qui cette détermination, nous le verrons, est possible, mais très rarement mise en oeuvre).

- Elle consiste à irradier les animaux, non plus avec le spectre total du simulateur solaire, mais en utilisant le monochromateur. Dès lors, on peut étudier les coefficients de protection monochromatiques pour les longueurs d'onde situées dans les UVB et les UVA, en faisant varier  $\lambda$  de 5 à 10 nm à chaque fois.

- Les UVA étant moins érythématogènes, diverses techniques particulières sont proposées. Nous ne retiendrons que celle utilisée par la très grande majorité des auteurs, et qui consiste à photosensibiliser l'animal par voie interne grâce à un psoralène tel le 8 MOP (8 Méthoxy-Psolarène) ; puis à exposer l'animal :

- . soit au simulateur solaire dont on arrête les longueurs d'ondes inférieures à 320 nm grâce à un filtre,
- . soit à une lampe fluorescente UVA type "Black light" (320 - 400 nm)
- . soit simplement à la lumière solaire filtrée par un verre de vitre.

On calcule alors la dose phototoxique minimale (DPM) avec et sans protection. Le rapport étant le coefficient de protection contre les UVA (157), (1).

### C - Les résultats (177)

Exemple du cobaye qui semble donner les résultats les plus proches de l'homme :

a) étude du spectre érythématogène sans photoprotection :

. Les UVB sont les radiations les plus érythématogènes, avec un pic à 300 nm.

. Les UVA sont également érythématogènes, mais de façon bien moindre ; par rapport à 300 nm, l'intensité de l'érythème est de :

1 % à 320 nm  
1/500 à 350 nm  
1 % à 650 nm

. L'efficacité phototoxique du 8MOP est maximale à 350 nm.

La mesure de la DPM (dose phototoxique minimale) montre que cette valeur est très proche de la DEM pour les UVB, alors qu'elle est en moyenne 40 fois inférieure à la DEM pour les UVA.

b) Etude du photoprotecteur externe.

- On obtient trois types de renseignements :

. Le CP global, qui en fait correspond à la protection contre les UVB, donné par le rapport DEM (animal protégé)/DEM (animal non protégé).

. Le CPUVA, donné par le rapport DPM (animal protégé)/DPM (animal non protégé).

. Le spectre d'action du produit, obtenu grâce au monochromateur.

- Les résultats ainsi obtenus, comparés à des études effectuées in vivo chez l'homme, sont de signification et d'intérêt encore discutés :

. Certains affirment que la corrélation entre l'homme et l'animal est mauvaise, en particulier en raison de différences anatomiques cutanées (par exemple, épiderme beaucoup plus mince chez les rongeurs que chez l'homme) (157).

. D'autres au contraire concluent à une corrélation excellente ; c'est en particulier le cas d'une étude comparative (177), concernant quatre produits anti-solaires, entre trois méthodes :

- spectrophotométrie en couche mince avec comme support, un statum cornéum animal ;
- CP déterminé in vivo chez le cobaye ;
- CP déterminé in vivo chez l'homme.

Pour les quatre préparations, les résultats étaient très comparables.

Nous citerons également une autre expérimentation comparée entre l'animal et l'homme qui aboutit aux mêmes conclusions (178).

Il semble, en fait, que ces techniques d'évaluation chez l'animal de photoprotecteurs externes soient relativement fiables, et comparables aux mesures chez l'homme, à condition que deux critères expérimentaux soient respectés :

- . D'une part l'utilisation, comme source d'UV, d'une lampe à arc au xénon, à spectre continu ;
- . D'autre part, manipulation sur le support biologique qui semble le plus proche de l'homme sur le plan photobiologique, à savoir le cobaye.

#### 2.2.2.2.1.2 - Méthodes basées sur les modifications biochimiques induites par les UV sur les kératinocytes épidermiques.

##### A - Principes

Ces méthodes présentent au moins deux intérêts fondamentaux, qui pourraient en faire dans un futur proche des expérimentations de base chez l'animal, et peut-être même chez l'homme.

a) D'une part, elles sont basées non plus sur l'effet érythématogène des UV, mais sur la capacité, pour ces radiations électromagnétiques, de créer des modifications biochimiques au niveau des kératinocytes de l'épiderme basal et malpighien.

Il est ainsi possible de mesurer l'inhibition de ces phénomènes lors de l'utilisation de topiques photoprotecteurs.

Ainsi, ces méthodes mesurent "l'efficacité" de tels produits, non pas en terme de "prévention de l'érythème actinique", mais en terme de "prévention de modifications biochimiques cellulaires induites par les UV", ces modifications, comme nous allons le voir, pouvant être corrélées à des phénomènes aussi importants que le vieillissement cutané ou la carcinogénèse.

b) D'autre part, ce type d'expérimentation offre la possibilité d'une mesure objective et reproductible (mesure de la substance biochimique spécifique étudiée), donnant des résultats qui, à priori, semblent moins aléatoires que les méthodes basées sur le calcul de la DEM, impliquant une lecture subjective (le plus souvent) de l'érythème, ce dernier étant beaucoup plus sujet à variation et donc moins reproductible.

## B - Description

Essentiellement deux types de méthodes sont actuellement décrites, mais il est fort probable que de nouvelles apparaîtront dans les années à venir, avec l'amélioration des connaissances physiopathologiques, en particulier au niveau biochimique, des interactions peau-soleil :

a) Etude de l'inhibition, par le photoprotecteur externe, de l'induction par les UV d'une enzyme épidermique : l'ornithine décarboxylase ou ODC.

Etudes basées sur le fait que les UV entraînent une induction de l'activité épidermique de l'ODC (141).

- En 1982, Folsom, Gange et Mandelson (73) proposent de calculer cette inhibition, avec une source à UVB :

L'animal de laboratoire est irradié avec des doses croissantes d'UVB sur des sites adjacents de la peau dorsale (ces auteurs utilisent des souris femelles albinos, de 2 à 4 mois).

A la 24ème heure (alors que le taux d'ODC induit est théoriquement maximum), l'animal est sacrifié. L'activité enzymatique de l'ODC épidermique est alors étudié.

Il est vérifié sur une zone témoin (non traitée par le photoprotecteur) que les doses croissantes d'UVB entraînent bien une augmentation proportionnelle de l'activité de l'ODC.

Puis, sont étudiées les zones protégées : deux filtres solaires sont testés dans cette expérience, un à base de PABA à 5 % (Pré-Sun\*), l'autre à base de Benzophénone (UVAL\*).

Il est mesuré également l'activité de l'ODC sur ces zones protégées : son inhibition semble proportionnelle à l'effet photoprotecteur (antérieurement établi) du topique.

Il est ainsi défini un "coefficient de protection théorique" pour les 2 filtres solaires, par le rapport, pour une même intensité d'UVB reçu :

$$\text{activité ODC (contrôle) / activité ODC (protégé)}.$$

Ces auteurs ont montré une bonne corrélation avec le CP établi pour les deux filtres pré-cités lors d'expérimentations *in vivo* chez l'homme avec calculs basés sur la détermination de la DEM.

- En 1983, ces mêmes auteurs (66) affinent la technique en proposant un test d'évaluation objective de l'efficacité de photoprotecteurs externes, mais cette fois vis-à-vis des UVA.

Si une souris est traitée par le 8MOP puis secondairement par les UVA, il existe de la même façon une induction locale et une augmentation de l'activité de l'ODC épidermique.

Utilisant la même méthode que précédemment, les auteurs établissent ainsi que le pouvoir photoprotecteur vis-à-vis des UVA est proportionnel à l'inhibition de l'activité enzymatique.

Ainsi, cette nouvelle méthode proposée offre deux perspectives :

- d'une part une nouvelle voie d'évaluation d'un agent anti-solaire,
- d'autre part un autre critère d'efficacité pour ce dernier, basé non pas sur la prévention du coup de soleil, mais peut-être sur la prévention des effets carcinogènes du rayonnement solaire ; cependant cette dernière proposition est actuellement discutée :

. Certains font en effet de l'ODC un marqueur de la capacité de promotion tumorale au niveau épidermique par un carcinogène x, par exemple chimique (O'Brien (160)).

L'habilité d'un photoprotecteur à bloquer la réponse "ODC" aux UV pourrait ainsi refléter sa capacité à prévenir les cancers cutanés.

Du reste, certains ont montré que ce sont les même photoprotecteurs externes qui inhibent l'induction d'ODC, et qui sont capables d'inhiber l'induction de la carcinogénèse cutanée (140).

. Cependant, d'autres mettent en doute la spécificité de la corrélation ODC - carcinogénèse (136).

b) Etude de l'inhibition, par le photoprotecteur externe, du blocage de la synthèse épidermique du DNA, induit par les UV.

- . Lowe, Breeding (139)
- . Walter, Dequoy (216), puis (215).

Etude basée sur les modifications du DNA épidermique et de la synthèse (en particulier la phase de blocage) par les UV (160).

Méthode

- . Utilise la souris glabre
- . Une source lumineuse (dans les expériences décrites, ici, il s'agissait de lampes fluorescentes à spectre discontinu, mais limité aux UVB).
- . Deux heures après l'irradiation avec des doses croissantes des zones dorsales où le topique a été appliquée ( $4 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ ), plus d'une zone ventrale témoin vierge, une injection de thymidine tritiée est pratiquée. 30 mn après, l'animal est sacrifié (correspond au temps de dépression maximum de la synthèse du DNA (160)).
- . On détermine alors quantitativement la synthèse de DNA grâce à un compteur à scintillation, en zone protégée plus en zone témoin.
- . L'étude se termine par une évaluation statistique.
- . Il est là encore possible de déterminer un CP théorique, égal au rapport ADN synthétisé (zone témoin)/ADN synthétisé (zone protégée).

En pratique, on mesure la quantité d'UVB qui entraîne une inhibition de 50 % de la synthèse de DNA en peau non protégée ( $\approx 5 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ ) et la quantité d'UVB ayant la même action en peau protégée : ce rapport entre cette dernière valeur et la première est le CP.

Résultats

. Il a été montré dans deux études successives une très bonne corrélation :

- (216) entre cette méthode et la détermination du CP : à partir de l'inhibition de l'induction de l'ODC, et également à partir de la DEM chez l'homme ; ceci pour les 2 mêmes filtres solaires (Présun\* et UVAL\*).
- (215) entre cette méthode et le calcul du CP chez l'homme (avec un simulateur solaire) pour sept photoprotecteurs externes.

. Il faut également noter ici que l'effet des UV sur l'ADN est considéré comme principal responsable de la carcinogénèse photo-induite et comme participant également au vieillissement cutané.

Ainsi, l'étude des photoprotecteurs externes considère là encore le rôle protecteur contre les effets chroniques néfastes des UV.

C - Au total

Ces méthodes "biochimiques" de détermination chez l'animal d'un CP contre les UV représentent une perspective d'avenir intéressante.

Pour l'instant, elles semblent surtout indiquées pour l'étude de nouveaux photoprotecteurs externes pour lesquels les expérimentations à visée toxicologique ont été insuffisantes pour tester l'homme (140).

Ainsi, l'expérimentation animale d'un produit anti-solaire, visant à prouver l'efficacité et à quantifier cette dernière, n'est pas dénuée d'intérêt ; elle s'associe en plus, souvent, à l'expérimentation toxicologique du produit.

Cependant, elle ne dispense en aucun cas, à l'heure actuelle, de l'expérimentation humaine in vivo.

#### 2.2.2.2.2 - Chez l'homme

C'est donc la seule expérimentation permettant de conclure à l'efficacité du produit fini.

Elle devrait permettre d'évaluer au moins trois critères :

. Le premier est couramment étudié et figure sur la plupart des étiquettes des produits vendus : il s'agit du "coefficient de protection". Mais il se pose, aujourd'hui encore très souvent, le problème de sa validité, étant donné l'absence de standardisation quant à sa détermination (ce problème est en voie d'être résolu, nous allons le voir).

. Les deux suivants sont loin d'être la règle ; il s'agit :

- de la détermination du "spectre d'action" de l'écran ou du filtre solaire : tout au plus détermine-t-on actuellement la protection globale contre les UVB ou contre les UVA ; le découpage en bandes spectrales étroites (par ex. de 10 nm) n'est qu'exceptionnellement pratiqué chez l'homme. Si bien que le "spectre d'action" est basé le plus souvent sur les études in vitro, et éventuellement chez l'animal.

- et de la détermination de sa rémanence : critère par contre actuellement en voie d'expansion, en particulier aux Etats Unis.

#### 2.2.2.2.2.1 - Les méthodes utilisant une source lumineuse artificielle (= méthodes "INDOOR" des anglosaxons).

Pratiquées à l'intérieur de "laboratoires" de photobiologie, ces techniques constituent actuellement la base de la détermination de l'efficacité d'un agent photoprotecteur.

Nous allons successivement décrire les différentes méthodes (avec leurs variantes) proposées depuis ces dix dernières années, en insistant sur les aspects qui s'orientent actuellement vers une standardisation.



## A - Les méthodes basées sur le calcul de la DEM

Elles constituent la référence, quant à l'efficacité d'une préparation anti-solaire. Ce sont, de loin, les plus utilisées (105) (157) (34).

Nous verrons successivement le mode de détermination classique du coefficient de protection, puis les aspects plus modernes permettant d'affiner la technique.

Toutes ces méthodes sont basées sur la détermination de la DEM d'un sujet donné, soumis à une source lumineuse artificielle, d'une part sans protection particulière ( $DEM_0$ ), d'autre part après l'application locale du produit ( $DEM_p$ ).

Le rapport  $\frac{DEM_p}{DEM_0}$  constitue, rappelons-le, le coefficient de protection in vivo, calculé "en laboratoire".

### a) *La détermination classique du coefficient de protection en laboratoire, ou méthode de Schultze.*

C'est la technique la plus employée, la lecture de l'érythème s'effectuant visuellement.

#### 1) Elle fait appel à des sujets volontaires (157).

Sains (en particulier indemnes de toute photodermatose) et n'utilisant aucun médicament réputé photosensibilisant.

L'âge et le sexe n'ont aucune importance, il serait même préférable d'avoir un échantillon varié de la population.

Le phototype : il convient d'éliminer les sujets trop pigmentés, qu'il s'agisse d'une pigmentation constitutionnelle ou d'une pigmentation acquise. Sinon, les autres phototypes (I, II et III) peuvent être acceptés, avec intérêt là encore de tester des types variés. (Il faut être prudent cependant, avec les phototypes I, sujets à sensibilité actinique élevée. La standardisation européenne actuelle tend à les éliminer).

Le nombre de sujets : il doit être le plus grand possible si l'on veut que les valeurs retrouvées soient statistiquement significatives. L'idéal est de tester au moins 20 volontaires afin que, après exclusion des sujets dont les résultats sont manifestement faux (sortant de l'écart type), il reste un nombre significatif de données. La plupart des auteurs considèrent qu'une exploitation statistique des résultats n'est possible qu'à partir de 8 à 12 sujets "interprétables" (en deça, il faudra tester de nouveaux volontaires).

#### 2) La source lumineuse artificielle

— *Les lampes à vapeur de mercure à moyenne ou à haute pression*

Elles ne devraient plus être utilisées actuellement (45) (6) !

En effet, elles fournissent un spectre discontinu (dit encore "de raies") très différent du rayonnement solaire.

Hawk et coll (92) ont testés, en 1982, 55 photoprotecteurs externes commercialisés, avec des lampes fluorescentes UVB. Ils ont obtenu des CP très nettement supérieurs (environ 2 fois plus élevés) que ceux déterminés par un simulateur solaire ou le rayonnement solaire naturel, avec les mêmes produits. Ils expliquent ce phénomène par la différence spectrale importante qui existe entre ces lampes fluorescentes et le simulateur solaire : outre leur spectre discontinu, les sources fluorescentes comportent une quantité non négligeable de rayonnement entre 280 et 290 nm (absent du spectre solaire terrestre et généralement bien arrêtés par les filtres solaires), alors que la quantité d'UVA est tout à fait minime à la différence de la lumière solaire (ces UVA sont également mais faiblement) érythématogènes ; or, ils sont souvent très peu arrêtés par la plupart des photoprotecteurs). Ces faits expliquent la surestimation des valeurs du CP calculé lors de l'utilisation de telles sources lumineuses.

Il faut noter cependant que certains continuent à employer les lampes fluorescentes à UVB, les jugeant adaptées à la détermination du CP contre les UVB (il serait alors souhaitable de filtrer les longueurs d'ondes inférieures à 290 nm).

#### — Les lampes à arc au Xénon +++

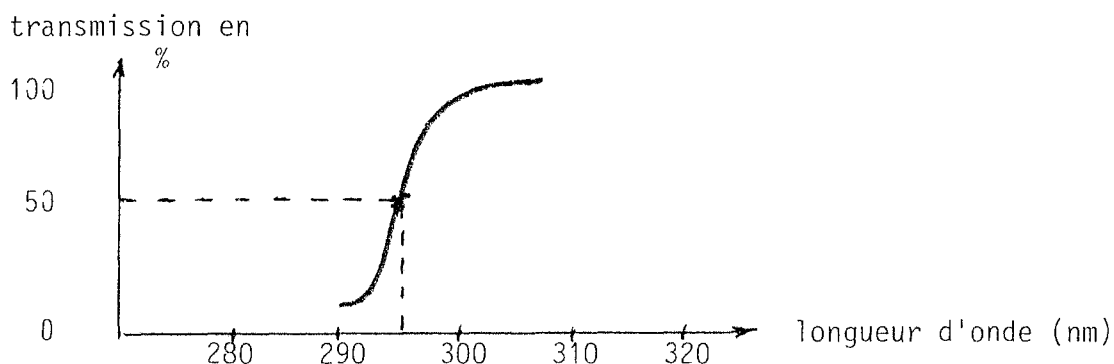
Elles représentent la source idéale pour le testing en laboratoire ; elles sont conseillées par la "U.S. Food and Drug Administration" (67) qui les juge préférables à toute autre source artificielle ; elles sont également préconisées en France, sous l'influence du C.E.R.P.C.

En effet, ces sources émettent un rayonnement à spectre continu, comparable au rayonnement solaire naturel (sous nos latitudes, vers midi, en été et par ciel découvert) ; les spectres sont superposables entre 290 et 360 nm (ensuite, ils diffèrent quelque peu).

D'où le synonyme couramment utilisé pour ces lampes à arc au xénon de "Simulateurs solaires".

Le spectre lumineux est limité par deux filtres :

- le premier élimine les longueurs d'onde inférieures à 290 nm (par exemple, filtre WG 295 de 2 mm d'épaisseur. Ce filtre arrête le rayonnement inférieur à 290 nm et laisse passer 50 % du rayonnement à 295)



- Le second arrête les grandes longueurs d'onde, en particulier les IR. Cette absorption s'accompagne d'un important dégagement de chaleur, nécessitant ainsi un système de refroidissement à eau circulante (par exemple, filtre à eau M.O.T.). Ainsi, le spectre continu qui est transmis est très proche du rayonnement solaire à la surface terrestre (surtout, nous l'avons vu dans les UV entre 290 et 360 nm).

L'intensité de la lampe :

Les premières expérimentations utilisaient des lampes à faible intensité (150 W par exemple).

Actuellement, on s'oriente vers les hautes énergies, permettant une plus grande fiabilité (par exemple lampe OSRAM à vapeur de Xénon de 2,5 kW) : elles permettent en effet de délivrer des quantités plus constantes d'énergie pendant toute la durée de l'expérimentation.

Nous avons déjà vu la structure et le fonctionnement de ces lampes : enveloppe épaisse de quartz contenant du gaz Xénon sous une pression de plusieurs atmosphères et deux électrodes de tungstène séparées de quelques millimètres. Leur utilisation nécessite une alimentation en courant continu, un dispositif d'amorçage haute tension, une ventilation forcée et un dispositif d'extraction de l'ozone.

### 3) Les conditions locales d'expérimentation

Il est fortement souhaitable que les conditions de température et d'humidité de la pièce soient contrôlées et constantes. (Ces deux facteurs influencent la valeur du CP). Pour l'instant, aucune norme n'est encore imposée à ce propos.

### 4) L'irradiation

- Elle a lieu, de préférence à la partie supérieure du dos (157), aussi bien en zone vierge qu'en zone protégée par le topique photoprotecteur ; l'idéal est que ces deux zones d'irradiation soient symétriques par rapport à l'axe vertébral.

La préférence pour cette région (qui est actuellement entrée dans les normes internationales) s'explique par le fait :

- . qu'elle constitue une surface continue et suffisamment large ;
- . sur laquelle la sensibilité actinique est sensiblement constante ;
- . et qui, le plus souvent, est peu bronzée (à la différence, par exemple, des avant-bras qui avaient été proposés, régions exposées au rayonnement solaire de façon chronique).

Enfin, il a été montré que la valeur de la DEM (et celle du CP) présentent des variations importantes entre la région supérieure du dos et les autres régions du corps, y compris le bas du dos (60). (Ces auteurs ont montré que la réponse érythémale à une irradiation pouvait varier jusqu'à 22 % entre le haut et le bas du dos, ceci fluctuant d'un sujet à l'autre. Par contre, peu de différence droite-gauche (maximum 6 %). Ces variations ne sont pas liées à une différence notable de la photoprotection naturelle (mélanine, kératose ...) entre ces régions, mais à une différence du flux sanguin). Aussi, dans un souci de standardisation, on s'adresse le plus souvent à la région scapulaire (une exception, l'utilisation d'un "standard" (voir plus loin) qui implique une troisième zone d'irradiation : celle-ci est en général la région lombaire).

- Chacune des grandes zones à irradier (non protégée, protégée par le produit à tester, éventuellement zone protégée par le "standard") va être découpée en un certain nombre de sites d'irradiation dont le nombre et la forme (arrondie ou quadrilatère) est variable suivant les expérimentations proposées. Normes européennes : chaque trou doit avoir une surface d'au moins 2 cm<sup>2</sup> et être séparé d'au moins 1 cm du suivant.

- Chaque site va recevoir une dose de rayonnement (d) calculée grâce à la durée d'irradiation (t) et l'intensité (ou énergie) du rayonnement en ce lieu (e).

$$\text{Ainsi : } d(\text{mJoule/cm}^2) = e(\text{mWatt/cm}^2) \times t(\text{sec})$$

Cela implique bien sûr :

- . d'une part de connaître la durée t pour chaque site,
- . d'autre part, de mesurer l'énergie électromagnétique délivrée en chaque site, grâce à un photodosimètre (cette mesure permet de ne plus tenir compte du paramètre "distance source - sujet" qui en général est voisin de 90 cm). Cet appareil permet de mesurer séparément les UVB et les UVA (par exemple, dosimètre UV centra OSRAM).

- Les doses administrées en une zone donnée (par exemple zone non protégée) vont être croissantes sur les sites successifs, ceci grâce à un système de "caches" qui les dévoilent à intervalles de temps pré-déterminés.

Cette croissance peut être :

- . arithmétique (on rajoute toujours le même temps entre deux sites successifs, par exemple 5 sec, ou 20 sec ...)
- . ou géométrique : la tendance actuelle tend à préférer ce type de croissance. Elle est préconisée par le système Européen de standardisation qui est actuellement mis en place.

Ici, la dose entre deux sites adjacents est multipliée par un facteur constant (en général, elle augmente de 10 à 25 % selon les auteurs. Actuellement, tendance à la normalisation en fixant ce facteur multiplicateur à  $\sqrt{2}$ ).

##### 5) L'application du topique photoprotecteur

- Nous avons vu que la partie supérieure du dos était la région idéale.
- Le produit doit être appliqué uniformément sur toute la zone qui va être irradiée.
- Surtout, on sait aujourd'hui que la quantité de produit (45) joue un rôle fondamental dans la valeur du CP (qui présente des variations considérables en fonction de l'épaisseur du topique).

Diffey et Farr (45) étudient avec précision le rôle de l'épaisseur du film, étalé sur la peau, dans la détermination du coefficient de protection (CP). Ils établissent une relation entre CP, l'épaisseur (e) du film (en  $\mu\text{l/cm}^2$ ) et le coefficient d'absorption (a) in vitro, pour une irradiation donnée :

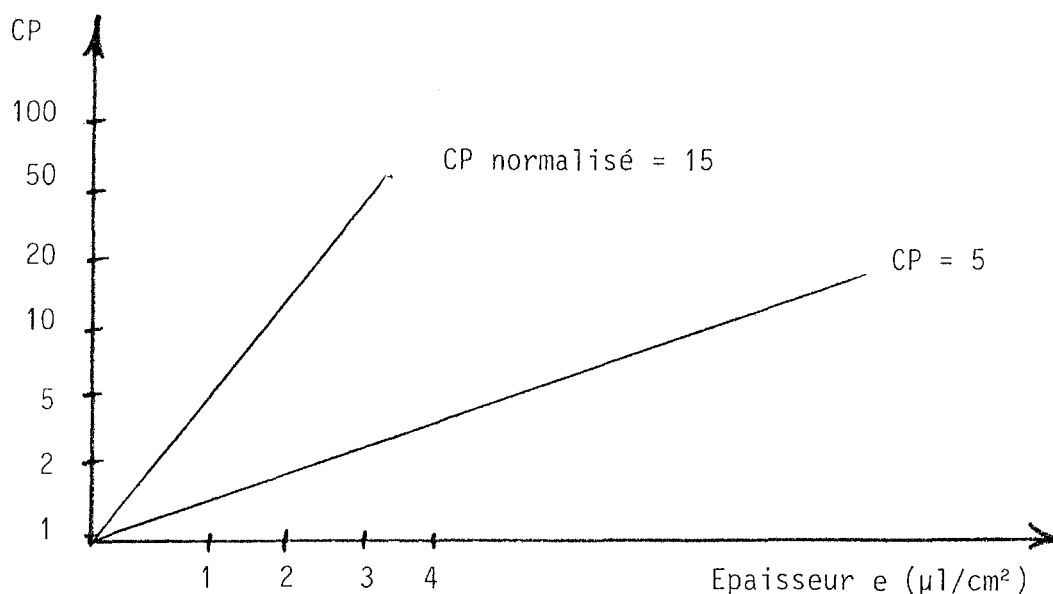
$$\text{CP} = 10^{axe} \quad \text{soit}$$

$$\log \text{CP} \text{ proportionnel à } e$$

(ceci uniquement pour les agents absorbants).

L'importance de l'épaisseur du film est d'autant plus grande que le produit a une haute protection.

La courbe suivante est représentative (152)



Ainsi, la normalisation de ce facteur a été un objectif essentiel dans l'étude en vue de la standardisation de la méthode. Actuellement, le procédé est univoque :

. la quantité de produit appliqué par unité de surface est internationalement fixée à  $2 \text{ mg/cm}^2$  soit environ  $2 \text{ µl/cm}^2$ , qui correspond à un film de 0,02 mm d'épaisseur sur la peau (45). Cette valeur a été calculée en fonction de l'application moyenne observée dans les conditions normales d'utilisation (par exemple, à la plage).

. cette épaisseur constante du topique est facile à obtenir : on applique sur un rectangle de peau 25 cm x 20 cm (surface plus grande que celle irradiée), 1 cc de produit, dosé le plus précisément grâce à une seringue, puis régulièrement réparti sur la surface considérée (l'étalement devrait idéalement se faire avec un doigtier en caoutchouc ou une baguette de verre. En fait, on tend actuellement à considérer cette épaisseur comme encore trop importante. Ainsi, la standardisation européenne vient de préconiser une concentration de  $1,5 \text{ mg/cm}^2$  soit  $1,5 \text{ µl/cm}^2$  (voire une couche encore plus mince de  $1,3 \text{ mg/cm}^2$ ).

- Enfin, il convient de respecter un intervalle de temps, au minimum de 15 mn (généralement 15 à 30 mn) entre l'application du topique et l'irradiation de la zone protégée.

#### 6) La détermination des DEM :

On commence, dans un premier temps par déterminer la DEM du sujet, non protégé (=  $DEM_0$ ), plus petite dose entraînant un érythème de toute la surface irradiée à la 24ème heure. L'exposition ayant lieu à J1, la lecture se fait visuellement ici (méthode de Schultze), à J2 (24h + 4h après l'irradiation de la zone non protégée). Elle recherche le site érythémateux et qui a reçu la plus petite dose (cette dose étant alors la  $DEM_0$ ).

Simultanément, ou seulement après la détermination de la DEM du sujet, on recherche la DEM "protégée" par le photoprotecteur. L'irradiation peut donc se faire à J1 également, ou bien à J2 ; la lecture, identique (méthode visuelle) aura lieu suivant les cas à J2 ou à J3 (24 h après l'irradiation) (on détermine ainsi DEM<sub>p</sub>).

### 7) La lecture

Il s'agit, selon la méthode préconisée par Schultze, d'une méthode visuelle.

Elle doit se faire dans des conditions toujours identiques et optimales de luminosité.

Par un observateur entraîné, de préférence toujours le même pour tout le pool de volontaires testés. L'idéal serait même une lecture comparée, effectuée par deux observateurs.

Certains ont proposé de photographier les tests (39) mais la précision de la lecture ne semble pas améliorée.

### 8) Les résultats (13)

- La DEM<sub>0</sub> est atteinte dans la majorité des cas en  $1,2 \pm 0,5$  mn (avec bien sûr d'importantes variations individuelles).

- Le but de cette expérimentation est de calculer le coefficient de protection CP du sujet, facilement déduit de la formule :

$$CP = \frac{DEM_p}{DEM_0}$$

. Cette valeur est comprise généralement entre 2 et 15.

. Elle correspond au facteur multiplicateur théorique du temps d'autoprotection naturelle. En effet, si ce temps diffère sensiblement d'un sujet à l'autre, ce facteur CP va être constant pour un produit donné, quel que soit le sujet testé.

. Aux USA, la "Food and Drug Administration" considère comme anti-solaire les produits situés entre 2 et 15 (33) ; ceux-ci sont classés en 5 catégories de protection :

- (1) - minimale = de 2 à 4
- (2) - modérée = > 4 et < 6
- (3) - excellente = de 6 à < 8
- (4) - maximale = de 8 à < 15
- (5) - ultra =  $\geq 15$

(la protection étant progressivement croissante et les possibilités de bronzage régulièrement décroissante entre (1) et (5)).

- Cette efficacité du photoprotecteur peut s'exprimer différemment, par exemple par :

$$\text{le pourcentage de protection : } \frac{DEM_p - DEM_0}{DEM_p} \times 100$$

ou bien

$$\text{le pourcentage d'augmentation de la tolérance cutanée : } \frac{DEM_p - DEM_0}{DEM_0} \times 100$$

- Enfin, toute évaluation de ce type doit se terminer par une étude comparée des valeurs obtenues chez chacun des volontaires testés, c'est-à-dire par un contrôle *statistique* de leur signification.

Dès lors, les résultats sortant de l'intervalle : "médiane +/écart-type" devront être exclus. Si le nombre de valeurs restantes est suffisant, (on estime que 8 à 12 valeurs sont souhaitables), on pourra alors, par calcul de la moyenne de ces valeurs, en déduire le CP définitif du produit.

On estime alors que le CP moyen, associé à sa déviation standard, est donné par cette méthode avec une précision à 20 % près.

#### 9) Les critiques de cette méthode

- Les avantages :

C'est une technique qui, à condition que les différentes étapes de l'expérimentation soient standardisées, présente une très bonne fiabilité, avec reproductibilité quels que soient le lieu, les conditions climatiques extérieures ... (ce qui bien sûr n'est pas le cas, nous le verrons pour les méthodes "en plein air").

Le lecture de l'érythème est simple, ne nécessitant aucun appareillage compliqué.

Cette technique, pratiquée par de très nombreux auteurs, n'a pas mis en évidence d'effets indésirables notables chez les volontaires (les cas décrits de sensibilisation ou photosensibilisation à un des composants testés sont tout à fait exceptionnels dans la littérature). L'érythème induit lors du calcul de la DEM disparaît en peu de jours ; rarement il persiste une pigmentation ou même une achromie secondaire, évoluant toujours vers la restitution ad-integrum dès les expositions solaires suivantes.

- Les inconvénients :

. Cette méthode ne juge l'efficacité du produit que sur un seul critère : sa protection vis-à-vis de l'érythème actinique, induit par les UVB (en effet, bien que les UVA et la lumière visible soient présents dans le spectre émis, leur efficacité érythématogène est négligeable à côté de celle des UVB). (13) (171).

. D'une manière générale, les écrans physiques sont difficiles à quantifier quant à leur efficacité (183).

. D'autre part, cette expérimentation est purement statique, le sujet étant immobile, pendant une durée relativement brève d'exposition. Ainsi, on ne juge absolument pas la rémanence du produit testé sur la peau (ni sa durée d'efficacité, ni sa résistance à la chaleur, l'immersion, la sudation ...) autant de facteurs qui influencent considérablement le CP.

On peut ainsi comparer la valeur du CP déterminée par la méthode de Schultze à la consommation d'essence d'un véhicule, annoncée par la firme. Dans les deux cas, il existe une mauvaise estimation liée aux conditions trop "idéales" d'expérimentation par rapport aux conditions réelles d'utilisation. (Ainsi, le CP réel sera forcément inférieur et la consommation d'essence forcément supérieure, dans la pratique).

. Autre critique : elle concerne le mode visuel, c'est-à-dire tout à fait subjectif, de la lecture de l'érythème. En effet, lorsque le lecteur (rôle de l'acuité visuelle et de l'expérience personnelle) ou la luminosité locale sont changées, l'évaluation de la DEM peut être fluctuante. Dans ce cadre interviennent également l'heure de la lecture, la posture du sujet (orthostatisme, penché ou non ...), la couleur des régions non exposées (contraste).

. Même si, techniquement parlant, la DEM était mesurée avec précision, une incertitude persisterait quant à la détermination exacte du seuil d'érythème (45). En effet, ce dernier est compris entre le site où l'érythème est objectivé pour la première fois, et le site immédiatement précédent où il n'y a pas encore d'érythème. Ainsi, l'exactitude du CP dépend du taux de progression de la dose administrée entre deux sites. Bien sûr, une grande précision serait obtenue en utilisant de très petites augmentations de dose mais cela rallongerait considérablement l'expérimentation.

En fait, Diffey (45) pense que la précision obtenue est tout de même très satisfaisante si l'accroissement des doses ne dépasse pas 20 % (un facteur de  $\sqrt{2}$  est donc tout à fait adapté).

. Enfin, il faut parler d'un inconvénient jusqu'alors majeur de cette méthode, et qui tend à se dissiper (depuis quelques années aux USA, actuellement en Europe) : il s'agit de l'absence de normalisation des différentes étapes de la détermination du CP :

En 1978, Hostettler (99) se livre à une fine analyse statistique de la valeur du CP, déterminée par la méthode de Schulz, mais sans aucune normalisation, et en particulier en utilisant une lampe fluorescente (cette étude concernait 30 produits commercialisés). Ses conclusions étaient les suivantes :

- . Grande incertitude quant à la valeur du CP.
- . Celle-ci se répartissant ainsi :
  - pour 12 % seulement, influence des sujets testés (variations biologiques)
  - alors que pour 88 % de la variance totale, interviennent les erreurs expérimentales (dont seulement 14 % est liée à une erreur de lecture et 74 % (!) à une incertitude technique autre).
- . Les causes d'erreurs sont très variables, mais deux prédominent largement (116) :
  - la quantité et l'homogénéité de l'application du produit sur le peau,
  - et la source lumineuse.
- . Il apparaît que les CP les plus élevés sont les plus critiques à déterminer (99).

Pathak (170) a bien décrit les différents facteurs influençant la détermination du CP :

. Les sujets testés (c'est l'incertitude dite "hazardeuse" (45) : variations du phototype, bronzage, différences régionales d'épaisseur cutanée, importance de la vascularisation cutanée, présence de poils sur la zone testée, âge, degré de sudation et degré d'acide urocanique dans la sueur.



. La source lumineuse : rôle du type de lampe : spectre d'action, géométrie du flux, débit, (nous l'avons déjà vu), plus rôle de l'âge de la lampe, de la température de l'ampoule ... Cette cause de variation est reprise par de nombreux auteurs (45).

. Concentrations du produit actif dans le topique fini et rôle du véhicule (qui doivent obliger à toujours tester les produits finis, tels qu'ils sont commercialisés).

. Epaisseur du film appliqué.

. L'interaction peau-topique : absorption percutanée, adsorption sur les protéines du stratum cornéum, diffusion, photo-conjugaison avec les protéines. Ces facteurs sont mis en évidence seulement lors des épreuves d'immersion ou de sudation.

. Environnement : température, humidité.

. L'intervalle de temps entre l'application du produit et l'exposition.

. Lieu corporel de l'application du topique.

. Lecture de la DEM (nous l'avons vu).

Au total, si cette méthode de Schulzte n'est pas soumise à une standardisation la plus stricte possible, la valeur du CP déterminé perd énormément de son intérêt : les produits proposés par les différentes marques ne sont alors pas comparables (179) (alors que la corrélation serait bonne dans une même gamme de produit). Or, la standardisation, en France, ne fait qu'apparaître ... (33).

*b) Les méthodes plus modernes basées également sur le calcul de la DEM*

Elles visent à améliorer la technique de Schultze, en paliant à un ou plusieurs de ses inconvénients. Le plus souvent, ces différentes méthodes peuvent être associées.

On peut diviser en quatre rubriques ces techniques :

- a - celles visant à améliorer la lecture de l'érythème par une mesure objective ;
- b - celles qui tentent de palier à une erreur purement expérimentale (en dehors de la lecture de l'érythème) : l'utilisation d'un "standard" ;
- c - celles étudiant le spectre de protection du produit testé ;
- d - celles qui évaluent la rémanence de ce dernier.

Dans tous les cas, l'expérimentation de base est tout à fait comparable à la méthode de Schultze.

a) La détermination objective de l'érythème

Nous avons vu que par la méthode de Schultze, la détermination de la DEM, et par la même celle du CP d'un photoprotecteur externe, restaient aléatoires, au moins pour trois raisons :

- la détection visuelle subjective de l'érythème, influencée par divers facteurs : . l'observateur (son acuité visuelle, son expérience ...),  
 . l'ambiance lumineuse,  
 . la couleur des régions non exposées (contraste).

- Le fait que la DEM soit une valeur seuil implique forcément une erreur lorsque l'on augmente par paliers les doses d'irradiation (le seuil mesuré ne correspond pas forcément au seuil réel).

- Enfin, si la définition de la DEM semble actuellement bien établie pour la plupart (plus petite dose qui entraîne un érythème minimal perceptible recouvrant toute la zone irradiée à la 24<sup>ème</sup> heure), certains discutent encore cette définition (faut-il une rougeur uniforme avec bordure nette ? ou bien un érythème très faible, ne recouvrant pas toute la surface, suffit-il ? ...). Ceci impliquant bien sûr une erreur supplémentaire concernant la méthode visuelle de Schultze.

D'où l'idée de mesurer l'érythème grâce à une méthode instrumentale quantifiable, ce qui devrait permettre de palier à ces aléatoires. A l'heure actuelle, deux méthodes sont présentées :

- . la première (existant déjà depuis près de dix ans), est la méthode thermométrique,
- . la seconde (toute récente : 1984-85) utilise le Laser-Doppler.

*\* La méthode thermométrique (157) (148)*

### 1 - Principe

Elle permet d'évaluer l'intensité de l'érythème, et par là même d'étudier des produits photoprotecteurs, en utilisant le principe de la radiothermométrie infra-rouge ou thermographie.

Elle donne une appréciation chiffrée de l'érythème par mesure de l'hyperthermie provoquée : en effet, la vasodilatation induite par les UV entraîne à la fois érythème et augmentation de la température cutanée (ces valeurs étant proportionnelles).

### 2 - Le mode opératoire

Décalqué scrupuleusement sur la méthode de Schultze jusqu'au moment de la lecture de la DEM (DEM<sub>0</sub> ou DEM<sub>p</sub>).

La lecture doit avoir lieu dans des conditions rigoureusement standardisées : après mise en équilibre thermique du sujet, torse nu, dans un local thermostaté (21° à 24°C selon les auteurs), pendant 15 à 20 mn.

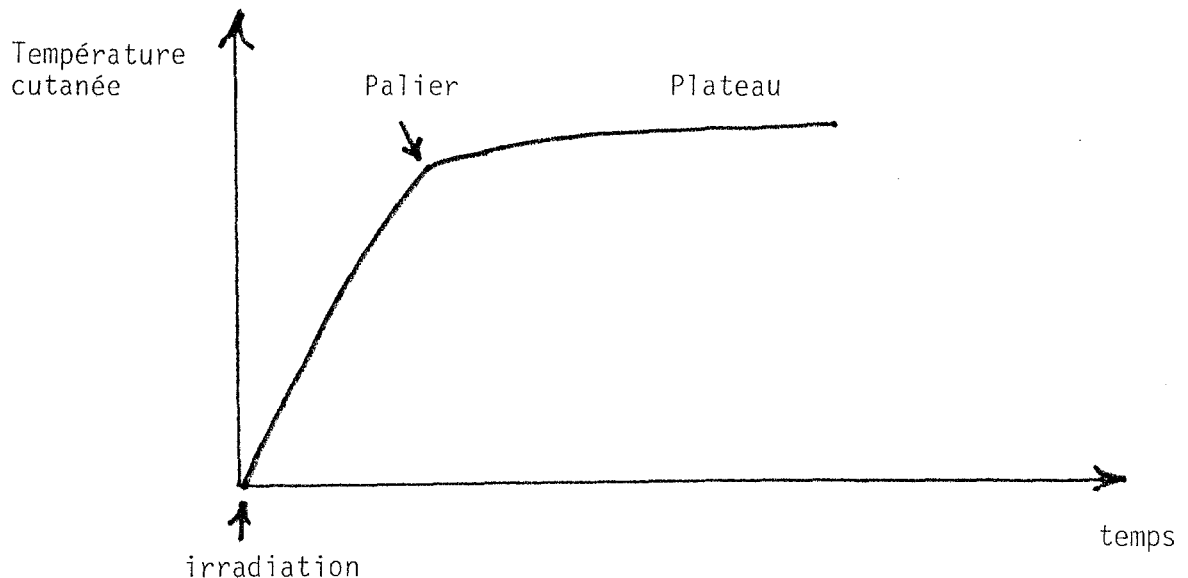
On utilise un thermomètre à résistance électrique, ou balomètre (en général balomètre de Hermann).

Une première série de mesure est effectuée avant l'irradiation.

La deuxième série de mesure est effectuée 10 heures après l'irradiation, sur la partie irradiée, plus sur une région non irradiée.

### 3 - Calculs

On détermine avant tout le temps  $t_0$  d'irradiation nécessaire en peau non protégée, pour que la température cutanée augmente localement de  $1,5^\circ\text{C}$  à la 10ème heure (en effet, comme le montre la courbe ci-dessous, la température augmente linéairement en fonction du temps jusqu'à un palier situé vers la 10ème heure, puis se poursuit quelque temps en plateau) :



On irradie ensuite pendant le temps  $t_0$  deux zones (dont on a préalablement mesuré la température) :

- . une zone contrôle non protégée (pour vérifier que la température augmente bien de  $1,5^\circ\text{C}$ ),
- . et une zone protégée par le topique à tester (symétrique par rapport à l'axe vertébral).

10 heures après, on mesure la variation de température :  $\Delta T$  (en zone protégée) ;  $\Delta T_0$  (en zone non protégée). Le coefficient de protection est donné par la formule :

$$CP = \frac{\Delta T_0 - \Delta T}{\Delta T_0} \times 10$$

il porte ici le nom de "note thermique".

On peut affiner la technique en prenant en compte le rythme nyctéméral (148).

Le note thermique est ainsi comprise entre 0 et 10 ; elle correspond au flux de radiations érythématogènes intercepté (ce flux entraînant une vasodilatation avec augmentation de la température).

Evidemment, une étude statistique est là encore réalisée avec calcul de la moyenne, de la médiane et de l'écart-type.

#### 4 - Résultats

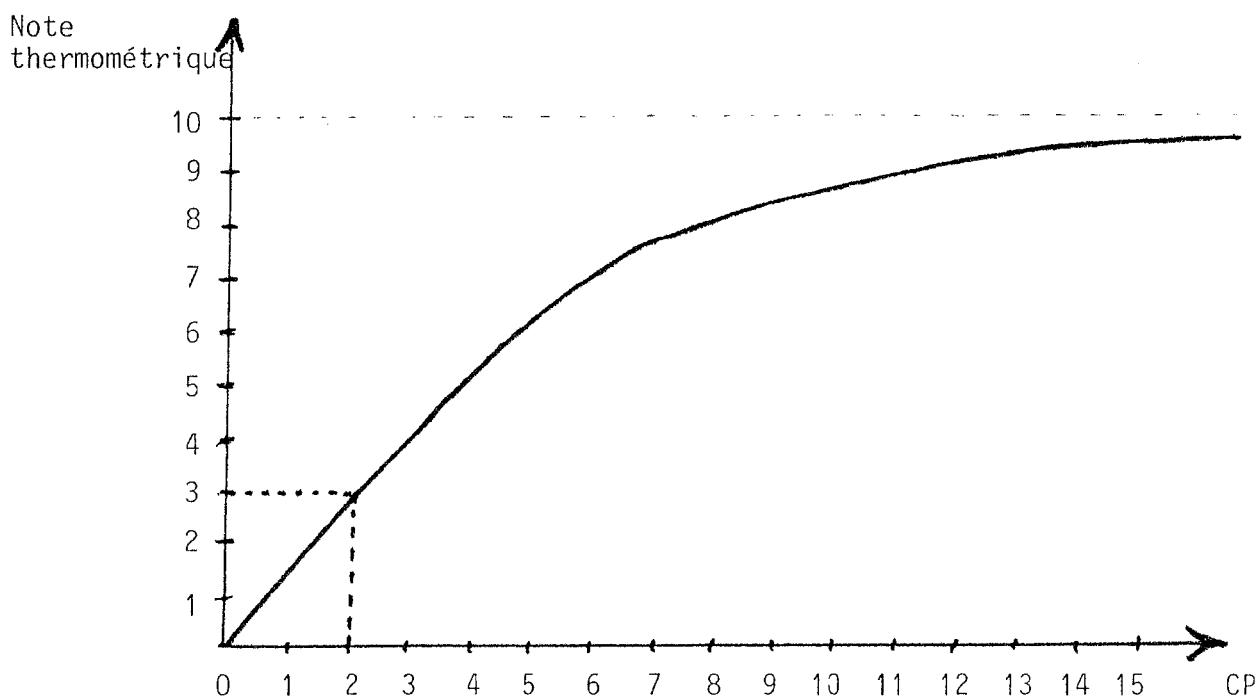
Les produits de haute et très haute protection atteignent des scores compris entre 7,5 et 9,5.

Ceux de protection moyenne : 5 à 7,5.

Ceux de faible protection : 3 à 5.

Pour une moyenne inférieure à 3, la protection peut être considérée comme nulle.

On a pu établir une correspondance entre les notes thermométriques et les indices de protection exprimés par la méthode de Schultze (148).



#### 5 - Avantages et inconvénients de la méthode

Celle-ci permet une mesure de l'intensité de l'érythème :

- objective, et non plus soumise à l'appréciation visuelle de l'expérimentateur,
- précise, par suite de la comparaison de deux régions symétriques,
- rapide et simple,
- en plus, possibilité de tester plusieurs produits (jusqu'à 5 maximum) sur le même sujet et pendant la même séance, réduisant considérablement le nombre de volontaires et éventuellement le coût de l'expérimentation.

Les inconvénients : on ne peut reprocher que l'appareillage, coûteux et délicat.

Quant à la fiabilité de la méthode, elle est encore controversée : si la plupart l'estime meilleure que celle de l'oeil, certains mettent en doute cet avantage.

\* La mesure par laser-doppler (60) (47).

Cette technique toute récente a été proposée par Diffey, Farr et coll. pour une mesure objective instrumentale de l'érythème cutané induit par les UV, avec application pour l'étude du CP des photoprotecteurs externes (1984-85).

1 - L'appareillage (47) : portatif

Principe :

Mesure spectrophotométrique d'une lumière réfléchie.

Il comporte :

- un projecteur qui émet une lumière blanche,
- un cable avec :
  - . une fibre optique centrifuge dans laquelle est focalisée la lumière blanche qui va aller se réfléchir (sur la peau par exemple) ;
  - . deux branches centripètes, chacune chargée de ramener une bande spectrale étroite de la lumière réfléchie sur la peau :
    - . la première, la lumière verte, conduisant à un récepteur pour le vert ;
    - . la seconde, le rouge, conduisant à un récepteur pour cette couleur (tout ceci grâce à un système de filtres).

L'appareil est capable ainsi de différencier l'intensité des lumières rouges (IR) et vertes (IV) réfléchies. Il donne directement la valeur  $\log_{10} \left( \frac{IR}{IV} \right)$  encore appelée "index érythémal" (IE). (Nous allons voir pourquoi).

2 - Le principe de mesure objective de l'érythème

L'érythème est lié à une vasodilatation des vaisseaux dermiques, cette vasodilatation entraînant forcément un afflux de sang dans les papilles dermiques, avec en particulier augmentation de l'oxyhémoglobine locale.

Or, l'oxyhémoglobine est le chromophore cutané du *vert* qu'elle absorbe préférentiellement, alors que le rouge n'est pratiquement pas absorbé.

Ainsi, si on mesure avant et après la constitution d'une vasodilatation cutanée la réflexion dans le rouge et dans le vert d'une lumière blanche émise sur la peau, le rouge réfléchi (IR) sera très peu modifié alors que le vert, absorbé par l'oxyhémoglobine, aura une intensité de réflexion (IV) fortement réduite (d'autant plus que la vasodilatation est intense).

On définit ainsi un "index érythémal" :

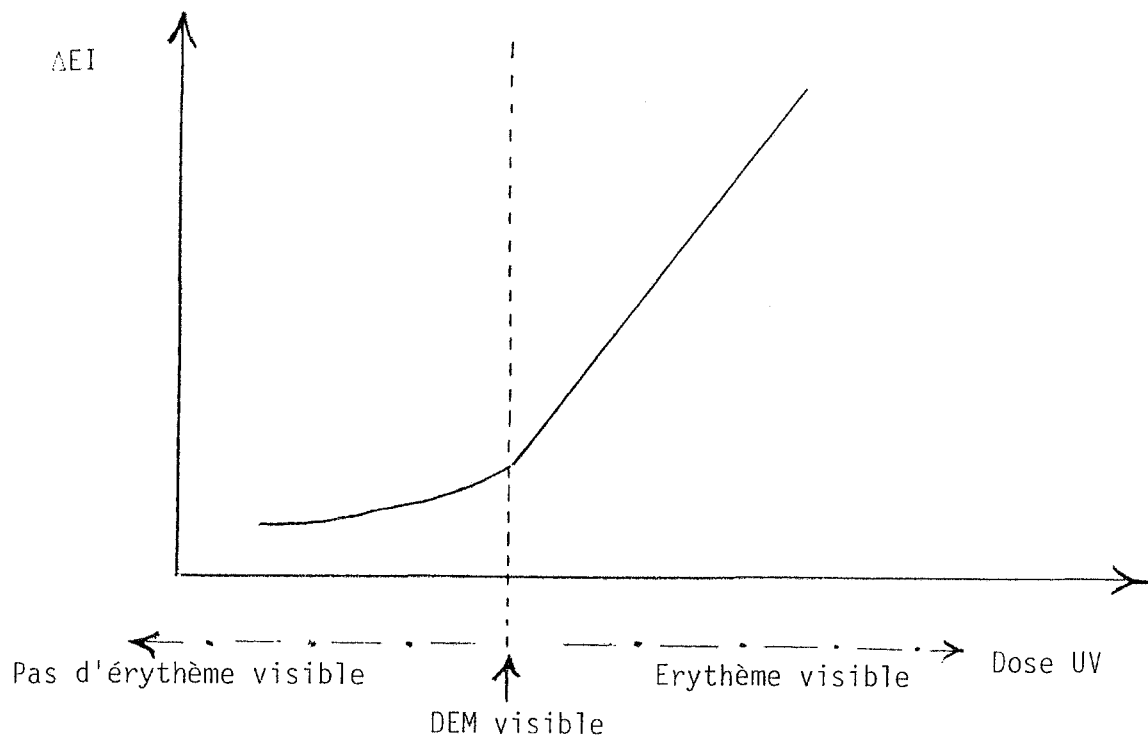
$$IE = \log_{10} \frac{IR}{IV}$$

qui donne un état de la vasodilatation cutanée en un point.

3 - En pratique

La mesure de IE est pratiquée sur le dos.

Avant l'irradiation et 24 heures après une irradiation par simulateur solaire, la différence entre ces deux valeurs,  $\Delta IE$  est fonction de l'importance de la vasodilatation, et donc de la dose UV reçue. Cette relation est donnée par la courbe suivante.



Ainsi :

- . Il existe une modification de l'index érythermal bien avant la DEM,
- . Mais on remarque que la DEM (par lecture visuelle de l'érythème) correspond à une cassure de la courbe, comprise entre une partie peu ascendante et non linéaire (avant la DEM) et une partie linéaire de pente supérieure (après).

A partir de ces données, il n'y a qu'un pas à franchir pour l'application de cette technique à la détermination du coefficient de protection d'un photoprotecteur externe. Le principe est le même que celui de la méthode de Schultze ; la seule différence est le mode de détermination, beaucoup plus rationnel, de la DEM.

#### 4 - Critiques de cette méthode

Il s'agit d'une technique très précise :

On évalue en effet à environ 3 % l'erreur dans la détermination de l'IE (erreur liée au positionnement de la fibre optique) ; or, ce taux de variation est négligeable en regard de l'erreur commise en augmentant les doses par paliers d'environ 20 %.

Ainsi, la mesure quantitative de l'érythème par Laser-Doppler est un très bon indicateur de la vasodilatation cutanée, et par là même de la DEM.

En plus, cette technique est très sensible puisqu'elle détecte une augmentation de flux sanguin bien avant l'oeil.

Un autre avantage de la méthode est de supprimer les différences anatomiques, en particulier entre le haut et le bas du dos, observées lors de la mesure visuelle de la DEM. Nous avons vu que cette variation était liée essentiellement à une différence de flux sanguin. Or, on mesure ici la différence des index érythémaux (IE), c'est-à-dire la variation de flux sanguin entre après et avant l'irradiation, ce qui élimine l'état initial de la vaso-dilatation cutanée.

Une seule critique : le coût et le désavantage de l'utilisation d'un appareillage (bien que portatif), plus contraignant que la lecture visuelle.

B) Méthode visant à palier aux erreurs purement expérimentales dans la détermination du CP : l'utilisation d'un "standard"

Le principe repose sur la détermination, en parallèle, du coefficient de protection du (ou des) produit(s) à tester d'une part, et d'un photoprotecteur "standard", déjà utilisé et dont le CP est connu ainsi que son écart type, d'autre part.

Le "standard" et les produits à l'étude doivent être testés simultanément.

C'est aux Etats-Unis que cette technique est née ; elle tend à faire partie intégrante du protocole de standardisation pour la détermination du CP d'un photoprotecteur. La "US Food and Drug Administration" (67) propose en effet l'homosalate comme standard.

Ce principe peut être appliqué à toutes les méthodes de détermination du CP in vivo, même aux méthodes "en plein air" comme nous le verrons, mais c'est surtout avec la méthode de Schultze qu'elle a été décrite et préconisée.

Elle présente essentiellement trois intérêts :

- 1 - Elle permet de palier à la variabilité (encore trop souvent importante) des techniques et des conditions d'études entre deux gammes différentes de produit

En effet, le CP moyen du "standard" est connu (par exemple, homosalate : CP = 4). Ainsi, si une technique donnée ne retrouve pas ce chiffre, on calculera un coefficient de correction égal au rapport CP connu / CP retrouvé (pour le standard). Dès lors, ce coefficient de correction sera appliqué aux CP retrouvés pour les différents produits testés simultanément. On extrapole ainsi le CP retrouvé, pour déterminer un CP "corrigé".

Certaines critiques ont été apportées à ce raisonnement, en particulier Hostettler (99) qui conclut, après une étude statistique approfondie concernant 30 produits anti-solaires que l'utilisation d'un standard n'est pas un moyen pour augmenter la précision du CP : en effet, si une technique présente une certaine incertitude (en excluant l'erreur liée aux sujets eux-mêmes et celle liée à la lecture de l'érythème : cet auteur estime alors l'erreur restante à 74 % de l'erreur totale !), le CP du produit testé peut être par exemple calculé au maximum par excès de cette erreur, alors que le CP de la référence au maximum par défaut. La correction par rapport au "standard", alors, ne ferait qu'augmenter l'erreur ...

Il faut objectiver, cependant, que cette étude concernait une expérimentation basée sur la méthode de Schultze mais utilisant une lampe vapeur de mercure et la standardisation, quant à l'épaisseur du film appliqué sur la peau n'était pas encore de règle. Actuellement, par la méthode de Schultze telle que nous l'avons décrite, l'erreur liée à la technicité est très fortement diminuée par rapport aux erreurs liées aux sujets testés et à la lecture. Or, ces deux dernières incertitudes bénéficient largement de l'utilisation d'un "standard".

- 2 - D'autre part, cette technique permet de contrôler à long terme la constance d'une méthode donnée

Cet intérêt est considérable et non contesté.

L'utilisation d'un "standard" permet en effet de qualifier une technique de "reproductible". (Rappelons qu'un autre moyen de contrôle de la reproductibilité d'une mesure consiste, lors de chaque étude, à déterminer la DEM la veille et à la recalculer le jour de l'évaluation du photoprotecteur (183)).

3 - Enfin, elle permet de comparer les résultats de différentes gammes de produit.

Il s'agit là encore d'un apport intéressant puisqu'il permet de constater, la standardisation n'étant pas encore de règle en France, qu'un même chiffre peut avoir des significations non univoques selon les laboratoires ...

Quel produit standard proposer ?

Les deux premiers préconisés ont été (12) :

. le 2 - éthylhexyl-p- méthoxy-cinnamate à 3 %, de CP =  $4,5 \pm 0,5$

. l'Homomenthyl Salicylate à 8 %, encore appelé "Homosalate", de CP =  $4 \pm 0,5$  (déterminé en laboratoire) (170).

Actuellement, il est préconisé, comme référence internationale, essentiellement l'homosalate (Etats-Unis, mais également en Europe, dans le cadre de la nouvelle standardisation). Cependant, la première des trois indications précédentes (correction du CP) ne semble pas retenue pour l'instant.

Certains souhaiteraient même l'utilisation de DEUX "standards" (Pathak (170)), un de CP =  $4 + 1$  et un de CP =  $12 \pm 1$  permettant ainsi de comparer plus justement les photoprotecteurs externes, quel que soit leur niveau d'activité.

δ) Méthodes visant à tester le spectre d'action du produit

Nous avons noté, parmi les inconvénients de la méthode de Schultze, que cette dernière n'envisage que la protection contre les UVB. En effet, les UVA, bien que présents dans le spectre du simulateur solaire, n'entrent pratiquement pas en compte dans le calcul de la DEM, étant donné leur faible pouvoir érythématogène chez le sujet sain.

Or, il existe certaines circonstances, nous l'avons vu dans le premier chapitre, pour lesquelles une photoprotection, en particulier externe, est nécessaire vis-à-vis des UVA : il s'agit de la plupart des photodermatoses. D'autre part, le vieillissement cutané pourrait être retardé si une protection efficace contre les UVA était appliquée de façon continue lors d'exposition solaire. Enfin, même chez le sujet sain, les UVA jouent le rôle de potentialisateurs vis-à-vis du risque érythématogène (lié aux UVB).

D'où la nécessité de posséder des agents photoprotecteurs efficaces contre les UVA, et bien sûr de pouvoir tester leur efficacité. Nous rappelons à cette occasion que deux types d'anti-solaires sont capables de s'opposer aux UVA :

- . les écrans physiques,
- . certains filtres chimiques seulement, (par exemple Benzophénones ou dérivés du dibenzoylméthane), qui possèdent un large spectre.



Quelles sont donc les méthodes proposées à ce jour pour la détermination de l'efficacité d'un photoprotecteur vis-à-vis des UVA ?

- La première pensée est bien sûr d'utiliser un filtre arrêtant les longueurs d'onde inférieures à 320 nm, (par exemple filtre Schott 345), et en irradiant (avec une des sources déjà citées) une série de volontaires, de déterminer la DEM, sans, puis avec protection. Malheureusement, ce procédé est illusoire, étant donné le faible pouvoir érythématogène des UVA, (500 à 1000 fois moins que les UVB), et nécessiterait une très longue irradiation, posant des problèmes techniques difficilement surmontables.

- Aussi, certains artifices expérimentaux sont nécessaires pour tester un produit avec les UVA ; nous allons les décrire avec les méthodes actuellement proposées (1), (20), (102), (46), (112), (39). Toutes ces méthodes sont valables pour tester aussi bien les filtres que les écrans (145).

#### 1 - Le "PUVA Test" (102)

C'est de loin le plus utilisé des tests UVA in vivo, chez l'homme.

*Le principe :*

Proche de la PUVA-thérapie (mais une seule séance). Utilisation :

- d'un psoralène : le 8 MOP (8 méthoxy-psoralène), que l'on administre par voie orale à la dose de 0,5 mg/kg, en une seule fois. Cette substance va entraîner une phototoxicité dont le spectre d'action efficace se situe dans les UVA.
- ainsi, l'irradiation d'une région cutanée par des UVA, 2 heures après la prise de 8 MOP, va entraîner un érythème comparable à celui induit sur les UVB sur peau non photosensibilisée. La source utilisée peut être soit une lampe fluorescente semblable à celle utilisée en PUVA (par exemple "Blacklight" ou "Sunlamp"), soit une lampe à arc au Xénon dont on filtre le rayonnement avec un verre de verre (une amélioration de cette méthode consisterait à déterminer préalablement la cinétique du 8 MOP chez chaque sujet testé).

*En pratique :*

Pour une dose unique de 8 MOP, on va procéder, environ 2 heures après la prise, à une irradiation à dose croissante sur des sites successifs ; ceci en région non protégée et en zone protégée par le produit à tester. La conduite pratique est tout à fait semblable à celle décrite dans la méthode de Schultze.

Le maximum d'érythème est obtenu ici, non pas en 24 heures comme avec les UVB en peau saine, mais en 48 à 72 heures. C'est à cette période que devra se faire la lecture (48ème ou 72ème heure selon les auteurs), visuellement, ou bien par des méthodes objectives antérieurement décrites.

La dose minimale entraînant un érythème de toute la surface irradiée représente l'équivalent de la DEM pour les UVB, et on la désigne par le terme de "Dose Phototoxique Minimale" (DPM). Cette dernière est déterminée sans et avec photoprotection externe (respectivement DPM<sub>0</sub> et DPM<sub>p</sub>).

On appelle alors "coefficient de protection pour les UVA" le rapport :

$$CP_{UVA} = \frac{DPM_p}{DPM_0}$$

On procède ici encore sur des volontaires sains.

Il convient de prendre certaines précautions : le 8 MOP étant photosensibilisant pendant environ 8 heures après l'absorption, il faut avertir des risques d'une exposition solaire, même à travers une vitre, pendant ce laps de temps ; éventuellement, conseiller l'application d'un écran sur les régions exposées et le port de lunettes noires.

2 - Un procédé apparenté consiste à photosensibiliser localement la zone à irradier par les UVA (Kaidbey (112)).

Utilisation par exemple d'une solution de 8 MOP à 0,15 %.

Secondairement, le sujet est irradié ; et comme précédemment, on recherche les  $DPM_0$  et  $DPM_p$  pour en déduire le  $CP_{UVA}$ .

3 - Toujours dans la même lignée, certains ont proposé de photosensibiliser des volontaires avec des médicaments internes, puis de pratiquer les tests secondairement, selon le même protocole, en utilisant les grandes longueurs d'ondes (UVA, visible) : (Dahlen et coll. 39)).

Ces auteurs proposent l'administration, deux fois par jour pendant quatre jours, de deux produits :

- . le Deméthyl-chlortétracycline (300 mg)
- . et la Nystatine (1/2 million d'unités).

Ainsi est acquise une photosensibilisation, avec effet maximum dans les UVA et la lumière visible.

L'exposition, secondairement, à la lumière solaire naturelle filtrée par un verre de vitre (arrêt des  $\lambda < 320$  nm) permet de dévoiler cette photosensibilisation en créant un érythème.

Le protocole est là encore identique, avec doses croissantes sur les sites successifs, calcul de la  $DPM_0$  et  $DPM_p$  et déduction du  $CP_{UVA}$ . (Éventuellement utilisation de contrôles, sous forme de sujets non sensibilisés exposés de la même manière).

4 - Un quatrième type de tests s'adresse, non plus à des volontaires sains, mais à des sujets présentant une photodermatose.

Cette méthode, proposée par Diffey et coll. (46) semble séduisante ; son seul écueil est le recrutement d'un nombre suffisant de sujets.

Ces malades doivent présenter une photosensibilisation sévère, avec un spectre d'action dans les UVA (on peut ainsi tester les photosensibilisation exogènes, endogènes, ou d'origine inconnue (lucite idiopathique)).

Le protocole est toujours le même :

- lampe à arc avec : . filtres ne laissant passer que les UVA  
. ou monochromateur ( $\approx 350$  nm)
- irradiation du dos, avec doses progressives,
- calcul  $DEM_{UVA}$  (qui est abaissée chez ces sujets : il faut que la  $DEM_{UVA}$  soit inférieure à  $15 \text{ J/cm}^2$  pour que le test soit continué). ( $DEM$  mesurée à la 24ème heure),
- puis calcul de la  $DEM_{UVA}$  protégée par  $2 \mu\text{l/cm}^2$  de produit.
- Déduction du  $CP_{UVA}$ .

## 5 - Etudes du coefficient de protection monochromatique (37)

Elles dépassent le cadre des UVA ; elles permettent en effet de déterminer, chez l'homme, in vivo, le spectre de photoprotection d'un produit anti-solaire.

La source lumineuse utilisée est idéalement un simulateur solaire (spectre continu), équipé d'un monochromateur qui permet de sélectionner la longueur d'onde à tester (en raies étroites). Certes, un très grand nombre de mesures est difficile chez l'homme ; aussi choisit-on quelques longueurs d'onde particulières :

- . dans les UVB : par exemple 4 tests, avec  $\lambda = 295, 300, 305, 315$  nm (importance particulière du 305 nm car elle se rapproche de la longueur d'onde érythématogène maximale : 306 nm) ;
- . dans les UVA et le visible, étant donné qu'on teste des sujets photosensibles ou photosensibilisés, on utilise ici la longueur d'onde efficace ;
- . et également dans les UVC : si le spectre solaire n'émet pas sur terre d'UVC (arrêtés par l'ozone), certains sujets peuvent être exposés à des sources artificielles de façon plus ou moins chroniques (exemple, lampes germicides des blocs opératoires). Une photoprotection externe peut alors être indiquée. Grâce à un monochromateur laissant passer un UV "court", on peut tester l'efficacité de certains produits photoprotecteurs vis-à-vis de ces longueurs d'onde. (Citons là encore parmi les plus efficaces, les Benzophénones (large spectre)).

En fait cette détermination spectrale in vivo chez l'homme est exceptionnellement réalisée.

### *Conclusion*

Il est donc nécessaire de pouvoir évaluer l'efficacité d'un agent photoprotecteur dans différentes zones du spectre solaire terrestre, voire même en dehors (UVC).

De nombreuses méthodes sont proposées, plus ou moins faciles à appliquer chez l'homme.

Aucune n'est vraiment encore entrée dans la pratique quotidienne, même si nombreux sont les auteurs estimant qu'au moins deux coefficients de protection devraient figurer sur les emballages des produits anti-solaires commercialisés : 1 CPUVB et 1 CPUVA.

- e) Enfin, des publications de plus en plus nombreuses exposent l'intérêt et proposent différents moyens d'étude de la rémanence d'un photoprotecteur (12), (67), (198), (116), (26), (170), (37), (183).

En effet, toutes les techniques vues jusqu'à présent se contentent de déterminer un coefficient de protection "statique" et ne tiennent compte en aucun cas des problèmes de rémanence du produit sur la peau après diverses agressions, en particulier, la sudation intense ou l'immersion ; ni même de la durée d'action du topique appliqué sur la peau. Pourtant, ces facteurs entrent en compte indéniablement dans les circonstances courantes d'utilisation d'un produit anti-solaire.

Jusqu'à présent, la possibilité de "tests de rémanence" d'un photoprotecteur avait certes été évoquée, mais toujours dans le cadre d'études "en plein air", sans souci de standardisation puisque ces méthodes, nous le verrons dans le prochain chapitre, restent encore sujettes à de nombreuses variations.

Ce n'est donc que très récemment que l'idée de tester la rémanence "in door", dans des conditions beaucoup plus reproductibles, est apparue.

Hormis les protocoles particuliers que nous allons voir concernant les "épreuves de stress", tout le reste de la méthode se confond avec la technique de Schultze et dérivés, dont nous avons antérieurement parlé.

Ainsi, l'étude va viser à répondre à la question :  
*l'efficacité du produit se poursuit-elle :*

- après immersion (résistance à l'eau) ?
- après hypersudation (résistance à la sueur) ?
- une longue période après l'application (durée d'action) ?

L'étude de la résistance à l'eau ou à la sueur s'effectuent selon la séquence : (12)

- application du topique
- attente de 15 minutes (séchage du produit)
- "test de rémanence" : "stress" bien déterminé qualitativement et quantitativement (durée, intensité), dont nous allons voir le contenu plus loin,
- puis 15 minutes de repos
- enfin exposition au simulateur solaire
- la détermination du CP est toujours identique ; elle repose ici sur le rapport  $DEM_p$  après "stress" /  $DEM_0$ .

Ce CP doit être comparé au CP classique (déterminé au mieux chez les mêmes sujets), égal au rapport  $DEM_p$  (sans stress) /  $DEM_0$ . La comparaison de ces deux coefficients permet de déduire la résistance du produit appliqué sur la peau, à l'eau ou à la sueur.

Quels sont les "tests" actuellement proposés ? Ils sont encore trop nombreux et souffrent d'une absence de standardisation:

#### 1 - Tests de sudation

- (12) : 15 mn d'exercice dans une pièce chaude et humide  
 (170) : 30 mn d'exercice dans les mêmes conditions

#### 2 - Tests d'immersion

- (12) : 15 mn de nage en piscine  
 (170) : 30 mn de nage en eau chlorée ou dans un lac  
 (37) : bain de 5 mn  
 (12) (116) (67) (198) : test d'ablution dans un tourbillon d'eau pendant 10 à 20 mn (selon les auteurs) : il s'agit d'un courant d'eau, entraînant des remous, dans une baignoire. Cette épreuve semble actuellement la plus prônée ; elle est en outre conseillée comme "épreuve d'immersion de référence" par le "Food and Drug Administration" (67)  
 (183) : certains, enfin, conseillent, quel que soit le type d'immersion, l'utilisation d'eau tiède.

- (135) : Une étude récente, présentée par le centre hospitalier de Caen a porté  
 (bis) pour la première fois sur la détermination in vivo mais INDOOR de la résistance d'un photoprotecteur externe à l'eau de mer (ce qui semble plus licite que l'utilisation d'eau douce puisque l'emploi d'anti-solaire sur la plage représente la plus grande proportion des situations alternant immersion et exposition solaire).

Ces auteurs proposent une expérimentation calquée sur la méthode de Schultze, telle que nous l'avons décrite antérieurement, (chez 20 volontaires humains), mais ils rajoutent une épreuve de rémanence un peu particulière utilisant :

- l'eau de mer (Manche dans ce cas),
- prélevée à différentes périodes de l'année (avec analyse de l'osmolarité et de la composition ionique chaque fois. Les mêmes tests sont pratiqués avec chaque échantillon),
- versée dans un conteneur permettant de bouger facilement l'avant bras, la température étant maintenue constante (à + 23°C),
- l'expérience a consisté en la détermination du CP sur l'avant bras gauche, suivie de l'étude de la résistance à l'eau de mer par la mesure du CP sur l'avant bras droit après deux immersions de 20 mn (séparée par 10 mn) (la DEM étant calculée sur le bras).
- Les auteurs ont en outre souhaiter comparer les résultats chez l'homme avec l'expérimentation animale : des cochons-d'inde épilés et anesthésiés ont à ces fins été testés dans les mêmes conditions (CP de la préparation à l'état basal, puis CP après immersion de deux fois 20 mn dans la même eau).
- Deux remarques ont découlé de cette étude :

1/ Il a été constaté avec surprise que la composition de l'eau de mer en un lieu donné est très variable, quant à son osmolarité et son contenu ionique selon la période de l'année. Mais ces fluctuations ne modifient pas significativement la perte d'efficacité d'un même produit après l'immersion. Ainsi, on peut ne pas tenir compte de la période de l'année pour pratiquer ces tests.

2/ La comparaison des résultats entre l'homme et l'animal a montré :

- une bonne corrélation pour la détermination du CP statique,
- mais des valeurs beaucoup plus optimistes chez le cochon-d'inde, lors de l'épreuve de "stress".
- D'où le danger d'extrapoler à l'étude animale la résistance à l'eau d'une préparation anti-solaire.

Ainsi, cette méthode d'évaluation de la rémanence après immersion en eau de mer est relativement simple (la seule difficulté est de se procurer cette eau), très standardisable (tests INDOORS), se rapproche des conditions naturelles d'utilisation (plage), mais doit s'effectuer chez l'homme (et non chez l'animal).

3 - L'étude de la durée d'action du topique, appliqué sur la peau, et sans "stress" particulier, présente là aussi quelques divergences selon les auteurs. Par exemple :

- (37) : Cripps et coll. conseillent de déterminer le CP du photoprotecteur, 24 heures après l'application, par une méthode de Schultze classique.
- (116) : Kaidbey et coll. proposent de mesurer la DEM<sub>p</sub> après 5 heures d'activité "normale", mais sans "stress" (du type hypersudation, immersion ...).

Au total, l'évaluation de la "rémanence" du produit sur la peau représente une étape importante dans l'étude de l'efficacité d'un photoprotecteur.

C'est ainsi, par exemple, que l'on a pu déterminer que l'Acide Para-Amino-Benzoïque (PABA) présentait une forte rémanence avec résistance significative à l'eau et à la sueur ; avec une durée d'action prolongée.

Cependant, ce type d'étude est encore loin d'être la règle, et de toute façon les différentes techniques employées sont encore trop disparates pour espérer en comparer les résultats.

Aussi, de grands espoirs reposent sur les épreuves in vivo chez l'homme, en laboratoire, et qui se prêtent le plus facilement à une standardisation que nous souhaitons prochaine ...

B - Autres méthodes in vivo, chez l'homme, et "INDOOR", non basées sur le calcul de la DEM

Nous ne ferons que les évoquer brièvement. Elle présentent bien sûr un intérêt expérimental, mais ne sont utilisées que ponctuellement par quelques auteurs et leur recours, à grande échelle, est loin d'être la règle.

a) La première repose sur le calcul du coefficient de protection déterminé par le degré d'inhibition de la formation des cellules dyskératosiques (ou "Sunburn-cells") induites par les UV dans la peau humaine (86) : Grove et coll.

Nous avons vu dans le premier chapitre que les UV entraînent des lésions cellulaires épidermiques avec formation de "cellules brûlées" qui sont en fait des kératinocytes déhissants. Le nombre de ces cellules est d'autant plus élevé que l'énergie absorbée par l'épiderme est importante.

D'où l'idée pour ces auteurs de compter le nombre de "Sunburn-cells" après une irradiation d'intensité déterminée. La diminution de ce nombre de cellules en région exposée témoignant de l'efficacité du produit.

*Modalités pratiques :*

- 10 volontaires de phototypes II ou III
- source : simulateur solaire
- application du photoprotecteur = 2 µl/cm<sup>2</sup>
- calcul de la DEM

puis irradiation de la zone protégée avec 3 x DEM et 9 x DEM. On conclut ainsi à une protection, pour une dose donnée :

- totale (aucune cellule dyskératosique)
- partielle (diminution du nombre de ces cellules par rapport à la même irradiation en zone non protégée)
- absente (pas de différence entre zone protégée et zone non protégée).

Il s'agit donc d'une méthode essentiellement qualitative. Mais la déduction d'un coefficient de protection (mesure quantitative) n'est pas inconcevable par cette technique, avec par exemple comptage pour une irradiation d'intensité donnée du nombre  $N_0$  de cellules en peau non protégée et  $N_p$  en peau protégée. Alors :

$$CP = \frac{N_0 - N_p}{N_0} \times 10 \text{ (compris entre 0 et 10)}$$

b) La deuxième est une technique nouvelle, pratiquée chez l'homme, en laboratoire, et qui vise à étudier la résistance à l'eau d'un produit anti-solaire : il s'agit d'une méthode basée sur une mesure auto-radiographique.

Elle est proposée par Brenner et coll (26).

Principe : Etude d'un photoprotecteur marqué (ici, cinnamate\*), par auto-radiographie, avant et après immersion.

Les UV n'interviennent pas, ici, pas plus que la notion de "coefficient de protection". C'est une simple étude de la capacité du produit à rester fixé sur le stratum cornéum (test de "substantivité").

#### 2.2.2.2.2.2 - Les méthodes "en plein air" utilisant la lumière solaire et les conditions pratiques d'utilisation (méthodes "OUTDOOR" des anglosaxons).

Dès 1969 (172), on s'est aperçu que certaines substances prouvées "efficaces", contre les radiations solaires, en laboratoire (par des méthodes certes différentes et moins fiables que celles utilisées aujourd'hui), s'avéraient de peu d'utilité lorsqu'elles étaient employées à l'extérieur, soumises au rayonnement solaire naturel et aux conditions courantes d'utilisation. D'où l'idée de tester les produits anti-solaires en "plein air", chez des sujets volontaires.

Deux types de méthodes peuvent actuellement être proposées :

A - Les premières, de loin les plus importantes, représentent l'équivalent des techniques d'évaluation du coefficient de protection basées sur le calcul de la DEM, et effectuées en laboratoire (comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent).

La différence fondamentale réside dans le fait que la source lumineuse est ici le soleil.

a) Les principes méthodologiques sont les suivants (48) :

L'expérimentation nécessite une région dont l'ensoleillement est important, où les périodes nuageuses sont limitées. Elle a lieu l'été (rayonnement maximal, composé en pourcentage élevé d'UVB). Les heures d'expositions doivent être comprises entre 10h30/11h et 14h/15h, période du nyctémère pendant laquelle un maximum d'UVB atteint le sol terrestre.

L'intensité d'énergie lumineuse reçue pendant toute la durée de l'exposition doit être mesurée ; on utilise pour cela un photomètre intégré, éventuellement équipé de filtres, permettant d'évaluer les quantités d'UVB et d'UVA séparément. En effet, pour espérer une reproductibilité de ces tests, on doit mesurer l'intensité de l'exposition et non sa durée (qui, pour une dose reçue, peut-être très variable).

En dehors de ces données, ces expérimentations sont très proches de celles pratiquées en laboratoire :

- utilisation de volontaires, sains, en nombre suffisant.
- Des doses croissantes de radiations lumineuses sont administrées, grâce à un système de caches, à la fois sur une zone de peau non protégée (pour déterminer la DEM) et sur une zone recouverte par le topique à tester (pour déterminer la DEM protégée) ; le rapport DEM protégé / DEM non protégé constituant le coefficient de protection "en plein air" (ces tests se font, là encore, au niveau du dos).
- Les doses de produit, habituellement utilisées, sont les mêmes que celles "indoor" : en principe  $2 \mu\text{l}/\text{cm}^2$  soit  $2 \text{ mg}/\text{cm}^2$ . Un intervalle d'au moins 15 mn étant souhaitable avant le début de l'exposition.
- Les sujets sont invités à s'exposer à la lumière solaire, vêtus de maillots de bain, avec les systèmes de cache au niveau du dos. Le reste du corps étant recouvert d'un photoprotecteur externe puissant.

L'activité des sujets pendant le test va être variable :

- un pool de volontaires va avoir une activité réduite (allongés, assis, marche), en veillant à toujours exposer les zones testées. Ce groupe va permettre de déterminer le CP outdoor "statique".
- D'autres vont, au contraire, être soumis à différentes épreuves dynamiques, visant à étudier la rémanence du produit (198) :
  - . tests de sudation, les sujets effectuant un effort contrôlé pendant l'exposition,
  - . tests d'immersion : nage, dont la durée est également contrôlée, en piscine, dans la mer ou dans un lac.

La durée d'exposition est variable, mais toujours plus longue que pour les méthodes "en laboratoire" (12). Dans ces conditions climatiques, saisonnières et horaires (et sous nos latitudes), la DEM est atteinte en moyenne en 20 mn (mais il existe des variations individuelles) (alors qu'il suffit de  $1,2 \pm 0,5$  mn avec une lampe à arc au Xénon).

Selon l'importance de l'efficacité du produit, estimée préalablement par les autres méthodes, on évalue la durée d'exposition. On conçoit ainsi que cette expérimentation peut être longue (plusieurs heures).

La lecture de l'érythème : à la 24ème heure

La méthode de Schultze est celle couramment utilisée. Il est préférable d'éviter la méthode thermométrique (interférence des phénomènes thermiques pendant cette longue exposition, en période de forte chaleur). Les autres méthodes de lecture, vues précédemment, sont applicables.

- On peut éventuellement photographier le résultat de ces tests.
- Peu de choses ont été écrites concernant l'utilisation d'un produit "standard" en plein air, si ce n'est par Pathak (170) qui considère l'homosalate comme peu rentable par la détermination du CP.



### b) Avantages de la méthode "outdoor"

— C'est la seule technique étudiant l'efficacité du photoprotecteur dans les conditions pratiques d'utilisation :

- durée (nous l'avons vu, supérieure à celle de l'exposition en laboratoire),
- température extérieure,
- et surtout épreuves de rémanence (effort, sudation, immersion ...) qui permettent d'étudier une autre dimension de "l'efficacité" du produit anti-solaire.

— On peut, par cette méthode, évaluer le coefficient de protection dans des conditions climatiques et solaires extrêmes (109). Par exemple, évaluation en pays tropicaux, dans l'Himalaya ...

— Prise en compte du rayonnement solaire dans son entier ; même si les simulateurs solaires ont actuellement un spectre très voisin (surtout dans les UVB), ils considèrent moins la potentialisation des UVB par les UVA et les IR ; ils ne prennent pas en compte les rayons réfléchis (neige, sable) (171).

Donc, méthode très proche de la réalité clinique.

### c) Les inconvénients

Ils expliquent que la méthode soit en fait encore très peu employée malgré les avantages :

En effet, ce type de technique est tributaire, plus que toute autre, à de nombreux paramètres dont certains sont difficiles à contrôler (22) :

- Facteurs géographiques : la latitude, l'altitude, la pollution locale (à proximité ou non d'une ville), influencent de façon importante le calcul de la DEM ; ils entraînent des modifications des quantités respectives d'UVA et d'UVB, par là même influencent la détermination du CP.
- Facteurs climatiques : Pour un lieu donné à une heure donnée, l'irradiation peut être très variable en quantité et en qualité en fonction des nuages et du brouillard, de même du vent ; la température et l'humidité modifient la protection par un produit anti-solaire.
- Enfin, il existe des fluctuations dans le rayonnement reçu (intensité globale et rapport UVA/UVB) en fonction de l'heure, de la période de l'année.

Toutes ces variables font de ce mode de détermination du CP une donnée manquant parfois de précision. Ainsi la méthode est peu standardisable. Certes, la mesure de l'énergie reçue durant l'exposition permet de palier à un certain nombre d'imprécisions (et le simple calcul de la durée d'exposition doit être abandonné : une DEM à l'extérieur peut, selon les conditions sus-citées, varier entre un quart d'heure et près de 2 heures !). Cependant, il demeure le problème non moins important du rapport des doses d'UVA et d'UVB qui peut varier et influencer considérablement le CP (rappelons que les UVA sont également érythématogènes, surtout qu'ils potentialisent les UVB, et que bien souvent les produits anti-solaires ne les arrêtent pas ; d'où l'importance de leur évaluation lors de la détermination du CP.

L'orientation de la surface cutanée, par rapport au rayonnement solaire, influence bien sûr la DEM (différente en position couchée où les rayons sont perpendiculaires et debout où les rayons sont tangentiels). Les variations, là encore, sont difficiles à contrôler. De la même façon interviennent les éventuels rayons réfléchis (neige, sable ...).

En outre, ce mode d'évaluation est long (nous l'avons vu, plusieurs heures pour délivrer des doses multiples de la DEM), souvent inconfortable pour le sujet (chaleur, nécessité d'exposer les zones testées ...) (183) (48).

#### d) Les résultats

De nombreux auteurs, en particulier américains, emploient volontiers ce type de méthode "en plein air", qu'ils jugent plus fidèle pour l'évaluation de l'efficacité d'un photoprotecteur.

La plupart s'accordent pour conclure que les coefficients de protection ainsi déterminés sont significativement inférieurs à ceux trouvés par les tests "indoor" :

- Pathak (170), (171), trouve des CP pouvant être réduits jusqu'à 50 % par rapport aux valeurs calculées en laboratoire. Aucun des photoprotecteurs qu'il a testé ne dépassait le CP de 12.
- Rappaport (183) précise que les valeurs du CP des produits les moins puissants (exemple : CP = 4) sont identiques, déterminés par des méthodes "indoor" ou "outdoor". Par contre, au plus le topique est actif, au plus les valeurs du CP par ces deux méthodes semblent s'éloigner (exemple : un CP = 15 "en laboratoire" peut perdre jusqu'à 1/3 de sa valeur "en plein air").
- Sayre (197) tente d'expliquer cette différence. Les conclusions de son expérimentation sont les suivantes :
  - . La mesure de la DEM est comparable, dans tous les cas, avec les deux techniques.
  - . Par contre, il retrouve des valeurs bien inférieures en "plein air" pour le CP. Cette différence serait liée :
    - en grande partie à la température bien plus élevée en "plein air", lors de longues expositions à une heure où le soleil est au zénith. La preuve en est que, en rajoutant au test indoor une source d'infrarouge, le CP est nettement diminué, très proche des valeurs "outdoor" (alors que la mesure de la DEM demeure inchangée).
    - Intervenant de façon moindre, l'humidité explique la petite différence restante (liée à la perspiration). Elle diminue l'efficacité du photoprotecteur.

Ainsi, cet auteur propose une simplification des mesures en "plein air", en calculant préalablement la DEM en laboratoire.

- Pathak (170) confirme l'intervention de ces deux facteurs (chaleur et transpiration) dans la différence entre les deux méthodes ; il rajoute le rôle des UVA et des IR qui, à l'extérieur, potentialisent l'érythème induit par les UVB (mais différence moindre depuis l'utilisation de simulateurs solaires en laboratoire).

Le grand intérêt de ce type d'expérimentation est l'étude de la rémanence du produit sur la peau :

- rémanence spontanée, c'est-à-dire durée d'action (48),
- et surtout rémanence avec "stress" tels que sudation intense ou immersion (198) (12) (22).

Au total :

Ce mode de détermination du CP apparaît comme très séduisant, se rapprochant au maximum des conditions pratiques d'utilisation des photoprotecteurs externes, permettant de juger non seulement l'efficacité du produit contre l'érythème actinique, mais également sa rémanence.

Cependant, cette méthode se heurte à un certain nombre d'écueils, avec en premier lieu la difficulté de standardisation.

Un certain nombre de solutions sont déjà proposées et contribueront peut-être dans un futur proche à favoriser l'essor de cette technique. Notons en particulier la mesure intégrée des UVA et des UVB, la collaboration "laboratoire" (mesure de la DEM) - "plein air" (test du produit), l'association et comparaison des deux méthodes indoor et outdoor (ce qui semble actuellement être la meilleure solution).

Cependant, les données des résultats obtenus par une expérimentation en "plein air" ne figurent encore qu'exceptionnellement sur l'emballage des produits vendus (même aux Etats-Unis).

B - Le 2ème type de méthode, plus accessoire, repose sur l'évaluation subjective de l'efficacité d'un produit anti-solaire, appréciée uniquement par le sujet employant la préparation, dans des circonstances courantes d'utilisation ; Ce sujet remplissant secondairement un questionnaire pré-établi (74).

Cette étude nécessite un très grand nombre de volontaires (330 personnes dans la référence citée ici), indemnes de toute photodermatose, et acceptant d'utiliser, dans toutes les circonstances qu'ils jugent utiles, le produit qui leur a été remis. (Des conditions pratiques extrêmes d'utilisation sont souhaitables, par exemple : à la mer (Côte d'Azur) en Juillet, ou à la montagne (Alpes) au printemps).

A la suite de cela, les sujets doivent remplir un questionnaire concernant le photoprotecteur, et visant à répondre à deux questions :

- Le produit est-il efficace ? (question au sujet de l'efficacité absolue et surtout relative, en comparaison avec les produits antérieurement utilisés) ;
- Quels sont les avantages et les inconvénients du produit ? (en particulier sur le plan cosmétique ...).

Ainsi, cette enquête donne une idée globale de la valeur d'un photoprotecteur externe ; elle ne cherche pas à donner un CP absolu : c'est une méthode plus qualitative que quantitative. Cependant, les données obtenues, quoique subjectives, sont significatives car reflètent l'opinion d'un grand nombre d'individu, et, concernent le produit dans son contexte exact d'utilisation.

### 2.2.3 - CONCLUSION

2.2.3.1 - L'expérimentation idéale, sans doute la seule d'ailleurs capable d'attester avec certitude la validité d'un photoprotecteur externe est celle utilisée :

- in vivo
- chez l'homme
- avec le produit fini (et non son principe actif)
- en plein air
- avec épreuves diverses testant la rémanence du produit (sudation, immersion ...).

Pour certains, seule une telle étude peut affirmer l'efficacité d'un photoprotecteur (135).

Cependant, elle n'étudie que le risque "érythème actinique".

Elle ne détermine pas le spectre d'efficacité et surtout, elle est de réalisation pratique difficile, longue et peu reproductible (donc très peu standardisable).

2.2.3.2 - Ainsi, les autres méthodes gardent-elle tout leur intérêt.

2.2.3.2.1 - Les techniques in vivo qui étudient les propriétés physiques et biologiques de base du produit.

2.2.3.2.2 - L'expérimentation animale, modèle le plus intéressant pour l'étude de l'efficacité des topiques photoprotecteurs vis-à-vis des mécanismes biochimiques et biologiques induits par les UV, en particulier concernant les phénomènes de vieillissement et de carcinogénèse.

2.2.3.2.3 - Mais, surtout, les méthodes étudiant le produit sur l'homme (sain ou présentant une photodermatose) dans des conditions de laboratoire, les seules permettant une standardisation réellement effective.

#### a) Rappelons

1 - Que la meilleure source solaire est la lampe à arc au Xénon équipée de filtres, qui est le simulateur solaire le plus fidèle ; éventuellement équipable d'un monochromateur pour l'étude du spectre d'action.

2 - Que la quantité de produit appliqué par unité de surface est fondamentale.

3 - Que la standardisation européenne et internationale vise actuellement à utiliser une croissance géométrique, en ce qui concerne les doses du rayonnement administré.

- 4 - Que les méthodes "indoor" n'empêchent pas :
- l'étude du produit lorsque le sujet est soumis à certaines conditions pratiques d'utilisation (immersion, douche, exercice/sudation ...),
  - l'étude de la protection à différentes longueurs d'ondes.

b) Le point sombre de la méthode (dont toutes les autres conditions sont actuellement fiables) réside dans l'appréciation, par trop subjective, de l'érythème, lorsque la lecture est visuelle. Certains moyens objectifs tendent à vouloir remplacer progressivement cette lecture. En particulier, de grands espoirs reposent sur la mesure de la vasodilatation cutanée par le Doppler-Laser ...

c) Enfin, nous commençons à entrevoir l'intérêt et les moyens d'utilisation d'un photoprotecteur "standard".

Ainsi, les souhaits que nous pouvons formuler, quant à la détermination de l'efficacité d'un produit anti-solaire, sont progressivement en train de se réaliser, avec le développement d'une procédure :

- *acceptable* (pour l'expérimentateur et surtout pour le volontaire testé lorsqu'il s'agit de tests humains),
- *fiable* : mesures ultimes déterminées dans des conditions aussi proches que possible de l'utilisation pratique du produit,
- *reproductible et comparable* : nécessitant un constant soucis de normalisation des techniques, avec études coopératives, telles qu'elles sont menées actuellement par exemple par le C.E.R.P.C., en vue d'une standardisation, sur le plan européen, de la détermination du coefficient de protection des produits anti-solaires.

## 2.3 - LES DIFFÉRENTS PRINCIPES ACTIFS

(2), (4), (5), (11), (18), (31), (33), (49), (65), (68), (71), (81), (102), (105), (119), (135), (144), (150), (154), (170), (171), (179), (188), (199), (222).

\* Voir les listes officielles américaines (FDA) et Européennes page 160.

... Les publications concernant ces produits ne manquent donc pas. Parmi les très nombreux filtres et écrans solaires qui ont été proposés, tous les auteurs s'accordent pour ne considérer comme "efficaces" et "inoffensifs" qu'un nombre relativement réduit de substances.

Nous allons tenter de passer en revue ces photoprotecteurs externes en nous arrêtant sur leurs caractéristiques structurales et fonctionnelles (intensité de leurs propriétés absorbantes ou réfléchissantes, spectre d'activité, durée d'action et degré de "rémanence"). Nous évoquerons leurs principales qualités, également leurs inconvénients. Les effets secondaires, indésirables, ne seront par contre que cités, un paragraphe particulier leur étant consacré (2.5 ; chapitre II).

Nous étudierons successivement les filtres puis les écrans solaires, tout en sachant que la plupart des formulations modernes combinent deux ou plusieurs de ces substances (nous y reviendrons au paragraphe 2.6 de ce chapitre).

### 2.3.1 - LES FILTRES

De très nombreuses molécules "absorbantes" ont été proposées comme filtres solaires. Parmi les plus anciennes, la plupart ne sont plus utilisées du fait de leur activité médiocre et de leurs inconvénients ; Citons : la quinine, l'antipyrine, la bétaméthylombelliférone, le méthyle de salicylate, le digolloyl trioléate ... D'autres ont survécu, tel le PABA (acide p-amino-benzoïque). Surtout, de nouvelles générations de filtres, très efficaces pour certains, sont apparus ces deux dernières décennies.

Toutes ces substances possèdent un avantage commun d'ordre cosmétique : incolores (aucune n'absorbe en effet dans le visible), elles sont généralement très bien acceptées. Parmi leurs inconvénients, il faut citer d'emblée : le spectre de protection réduit pour la majorité d'entre-elles ; leur caractère invisible qui favorise l'omission de certaines zones de peau (c'est le revers des qualités cosmétiques); enfin pour la plupart, quoique très rarement et de fréquence variable selon le composé, ont été décrites des réactions de sensibilisation et photosensibilisation cutanée.

Sur le plan structural, nous verrons que la plupart dérivent du noyau acide benzoïque :

- le benzène lui-même est un absorbant des UV mais il n'est pas utilisable du fait de son spectre d'action étroit et se situant vers 250 nm (c'est-à-dire bien en deçà du spectre solaire terrestre). L'activité spectrale de l'acide benzoïque est déjà plus large mais encore insuffisante.
- d'où la nécessité de synthétiser les dérivés plus actifs que nous allons voir.

La dernière remarque préliminaire concerne les classifications de ces filtres solaires : elles sont nombreuses et nous en avons retenu quatre, dans un but didactique :

- a) Distinction entre :
  - . les filtres de surfaces,
  - . et les filtres agissant par interaction avec le stratum cornéum : en pratique il s'agit du PABA et de certains de ses dérivés.
- b) Division en 7 grands groupes (177) :
  - 1 - les para-aminobenzoates
  - 2 - les anthranilates
  - 3 - les salicylates
  - 4 - les cinnamates
  - 5 - les benzophénones
  - 6 - les dérivés du benzilidène camphre
  - 7 - autres substances diverses.
- c) Classification de la FDA ("US Food and Drug Administration) (68), qui distingue : d'une part les composés considérés comme présentant "efficacité et sécurité" (plus de 20 substances), et, d'autre part les produits considérés comme "non généralement reconnu comme offrant sécurité et efficacité".
- d) Enfin, et c'est cette dernière que nous adopterons (105), la classification selon le spectre d'action du filtre, en distinguant :
  - les filtres à "courte bande" : absorption élective des UVB. Ce sont les plus nombreux, et,
  - les filtres à "large bande" : absorbent non seulement les UVB, mais également une certaine quantité d'UVA (pas de visible), voir d'UVC.

Cette classification nous a paru la plus proche de la réalité clinique puisque le premier groupe sera prescrit essentiellement dans la prévention de l'érythème actinique, alors que le second s'adressera aux effets nocifs des UV- longs et en premier lieu aux photodermatoses (mais ceci est très schématique, nous y reviendrons dans le chapitre IV).

A noter que les coefficients de protection que nous allons donner ici ne sont que des valeurs relatives permettant de comparer les différents produits ; ils sont extraits de la moyenne des chiffres donnés dans la littérature récente (détermination "indoor" avec un simulateur solaire).

### 2.3.1.1 - Les filtres à "courte bande"

#### 2.3.1.1.1 - Les molécules filtrantes naturelles

Très rarement employées seules, souvent associées aux filtres de synthèse. On distingue :

- a) les huiles végétales :

Elles sont utilisées comme excipient dans de nombreuses préparations, du fait de leur adhérence (fixent le produit à la surface de la peau), et de leur viscosité (permettent de conserver une certaine épaisseur).

Ce ne sont que de modestes absorbants des UVB puisque la plupart n'arrêtent qu'environ 25 % de ce rayonnement (à 300 nm) :

- huile de coco (23 %)
- huile d'olive (23 %) (208)
- huile d'arachide (24 %)
- huile de coton (26 %).

Seule l'huile de sésame est un peu plus efficace (39 %).

On a également montré une action filtrante de l'huile de tournesol, dont le spectre est dévié vers les plus grandes longueurs d'onde (300 à 360 nm) (205).

Par contre, aucune activité filtrante des huiles de germe de blé, d'avocat, d'amandes douces, de ricin.

A rapprocher l'action absorbante, volontiers utilisée aux USA, des vaselines jaunes et rouges (vaseline rouge de vétérinaire ou "Red Veterinary Petrolatum"). Les autres huiles minérales ne sont pas absorbantes.

b) Les autres substances naturelles :

Citons :

- Les extraits d'aloès (plante africaine) dont les glucosides anthracéniques absorbent les UV à 300 nm,
- Les extraits de camomille.

Par contre, l'utilisation d'acide urocanique locale semble en voie d'abandon.

#### 2.3.1.1.2 - L'acide para-amino-benzoïque (PABA) : (137), (222)

Bien que peu utilisé en France, nous en ferons une étude détaillée tant il fait office de référence dans la littérature internationale.

A - Historique :

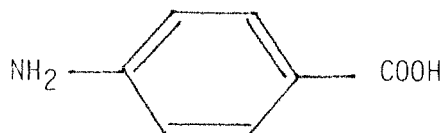
Ses propriétés absorbantes sont connues depuis plus de 50 ans. Dès 1928, Rothman et Schultze recommandaient déjà son utilisation dans la prévention de l'érythème actinique (ils conseillaient alors une crème contenant 15 % de PABA).

En 1942, Rothman et Rubin apportent la preuve de sa grande photostabilité.

En 1957, Knox préconise la formulation : 10 % de PABA dans 95 % d'éthanol, qu'il montre très efficace.

En 1969, Pathak prouve la supériorité de la solution alcoolique à 5 % de PABA, aussi bien pour la protection contre les UVB que pour sa rémanence (à l'immersion à l'hypermésothérapie).

B - La structure :



C'est l'acide benzoïque dont le substituant aminé se trouve en para. (les dérivés substitués en ortho ou en méta ne sont plus utilisés actuellement, du fait de leur potentiel allergisant très élevé)



### C - Propriétés photoprotectrices :

a) C'est l'absorbant de référence vis-à-vis des UVB.

b) Il possède en effet un fort pouvoir photoprotecteur. Le coefficient de protection moyen déterminé en laboratoire chez l'homme est de 8 à 10 (mais ce chiffre varie de 4 à plus de 20 selon les auteurs !). A la concentration de 5 % en solution alcoolique, il arrête plus de 90 % des UVB.

c) Mais cette action s'exerce surtout vis-à-vis des UVB : le spectre d'absorption s'étend de 250 à 320 nm, avec un pic à 288 nm. On note en outre, une petite absorption d'une fraction des UVA les plus courts.

d) Il est aujourd'hui clairement établi que de toutes les formulations proposées, c'est celle contenant :

- 5 % de PABA,
- et 50 à 60 % d'éthanol

qui présente la plus grande efficacité (2), (188), (37), (144), (173), (135).

En effet :

Déjà efficaces à 2 %, les propriétés absorbantes augmentent linéairement jusqu'à la concentration de 5 % de PABA, puis se stabilisent en plateau pour des concentrations supérieures (107), (222).

La quantité optimale du solvant est comprise entre 50 et 60 % car en dessus, le coefficient de protection diminue du fait d'une évaporation rapide qui laisse des cristaux de PABA peu protecteurs en surface de la peau ; en dessous, le PABA ne se dissout pas (à 5 % de concentration).

En outre, une étude comparative de différents alcools a montré que l'éthanol (avec le méthanol) sont les mieux supportés, les plus miscibles avec les surfaces lipidiques, et ceux qui solubilisent le mieux le PABA.

e) Un des caractères très particuliers à cette classe de photoprotecteurs est leur forte "substantivité" : (23), (116), (2). Le PABA appliqué sur la peau se divise en une fraction restant en surface sous forme de cristaux (par évaporation de l'éthanol) et surtout une fraction qui pénètre sous forme de solution dans le stratum cornéum puis s'y fixe. La somme des deux constitue une protection efficace. Le film de surface a un rôle protecteur immédiat mais de courte durée. La colonisation de la couche cornée augmente progressivement pendant les deux premières heures qui suivent l'application (2 heures après, 40 % du PABA est retrouvé en surface, 40 % dans l'épiderme, essentiellement dans le stratum cornéum, 5 % a diffusé dans le derme (23)). A noter que l'hydratation cutanée avant l'application augmente cette pénétration.

Ceci à plusieurs conséquences :

1) Le PABA, pour être efficace, doit être appliqué au moins une heure avant le début de l'exposition ; l'idéal est même d'attendre deux heures (179). Des tests in vivo ont montré que le coefficient de protection augmente progressivement pendant cette période (23).

Ce phénomène d'augmentation de l'activité absorbante du PABA, fixé au stratum cornéum s'explique par une modification de structure du PABA, grâce à la création d'une liaison hydrogène entre le groupement OH de la fonction acide du PABA et l'épiderme. Il en résulte une transformation de la structure benzénique en structure quinonique avec création d'un potentiel absorbant plus élevé des UV.

2) La fraction fixée dans le stratum cornéum constitue une réserve de produit absorbant et confère une durée d'action prolongée au PABA : en dehors d'une immersion ou d'une sudation intense, une application par 24 heures pourrait suffir (222).

En effet, l'élimination du PABA fixé au stratum cornéum, en dehors de la nage ou de la sudation, ne peut se faire que de deux façons :

- soit avec la desquamation cornée : celle-ci va prendre 2 semaines !
- soit par absorption percutanée : or, même pour une substance diffusible, l'absorption n'est totale qu'après plusieurs jours !

Dans ces conditions, l'efficacité reste excellente à la 48ème heure après l'application, pour ensuite diminuer et disparaître totalement le 5ème jour ; Les réapplications multiples (en dehors de l'immersion ou de l'hypersudation) n'augmentent pas de façon significative le coefficient de protection.

3) Enfin, cette "substantivité" est à l'origine de la rémanence du PABA, c'est-à-dire de sa classique habileté à conserver des propriétés photoprotectrices satisfaisantes même après le bain de mer, la douche, ou un exercice intense qui a provoqué une transpiration abondante.

Il convient cependant d'émettre quelques réserves à cette dernière propriété :

- Si la rémanence à la sueur est relativement importante (perte de moins de 25 % de son coefficient de protection), l'immersion, elle, induit la perte d'une grande partie de l'activité du PABA : Ceci a été prouvé aussi bien in vitro (l'épreuve du lavage diminue considérablement la densité optique du stratum cornéum sur lequel on a appliqué le PABA), qu'in vivo (l'immersion, à partir de 10 mn abaisse de près de 3/4 de sa valeur le coefficient de protection) (222), (2), (23). D'où la règle de réappliquer régulièrement le produit après le bain ou la douche. (A noter cependant, que la petite quantité de PABA qui reste fixée 10 mn après le début de l'immersion, persiste même après 2 heures d'immersion).

- Cette rémanence relative n'est effective que si une durée de deux heures au moins a été respectée entre l'application et le "stress" d'immersion ou de sudation.

- On explique par cette propriété de fixation au stratum cornéum les réactions allergiques et les accidents paradoxaux de photosensibilisation, les plus fréquents avec le PABA (nous y reviendrons).

- Enfin, l'équation classique : PABA = "substantivité" = photoprotecteur le plus rémanent, est actuellement erroné car, si les propriétés de pénétration et de fixation à la couche cornée ne sont pas mises en doute, celles de très grande rémanence semble infirmées par de nombreuses expérimentations (222), (23), (116). En outre, nous disposons actuellement de certains esters de PABA beaucoup plus rémanents, bien que moins "substantifs".

#### D - Les avantages du PABA

- Il possède une très grande stabilité photochimique (157) : A la 3ème heure d'irradiation (simulateur solaire), aucun pourcentage de perte de l'absorption (UVB) n'est constaté.

- Il est très efficace dans la prévention du coup de soleil.

- Son acceptabilité cosmétique est en général bonne (transparence).

- Enfin, nous ne reviendrons pas sur sa longue durée d'action et sur sa résistance à la sueur, plus accessoirement à l'immersion.

#### E - Ses inconvénients :

Ils sont multiples et expliquent sa très faible utilisation en Europe :

a) Il salit les vêtements : En effet, le PABA absorbe l'énergie lumineuse lors de l'exposition aux UV et l'utilise dans une réaction de photo-oxydation (en présence d'oxygène moléculaire). Il s'en suit la fabrication de métabolites de couleur jaune qui tâchent le linge, et particulièrement le coton blanc (ou clair). (mais le lavage élimine facilement ces tâches). Cet effet n'est pas prévenu par les antioxydants, la régulation du pH, ou la modification du véhicule.

b) Autre inconvénient cosmétique : du fait de la transparence de la solution, des zones de peau peuvent être oubliées et brûlées par les UVB.

c) Les troubles fonctionnels liés à l'utilisation du PABA en solution alcoolique sont fréquents, surtout chez l'enfant et chez les sujets dont la peau est déjà congestionnée. Il s'agit de phénomènes d'irritation avec sensation de picotement ou de prurit, surtout au niveau de la face ; ou bien d'un dessèchement de la peau.

Ces troubles sont liés essentiellement à l'alcool contenu dans la préparation ; ils seraient en partie prévenus par l'addition de glycérol ou de propylène glycol (10 à 20 %) dans la formulation.

d) Enfin, et nous n'y insisterons pas ici (voir chapitre II, paragraphe 2.5), c'est avec le PABA qu'ont été décrites le plus grand nombre de réactions cutanées :

- . allergiques (le plus souvent par réaction de sujets déjà sensibilisés avec des substances possédant une structure de groupe croisée avec le PABA ("fonction aminé en para") ; plus rarement par développement d'une dermite de contact directement par le PABA).
- . ou photoallergiques (avec rôle de la "substantivité" élevée du produit dans la genèse de ce trouble).

#### F - Conclusion

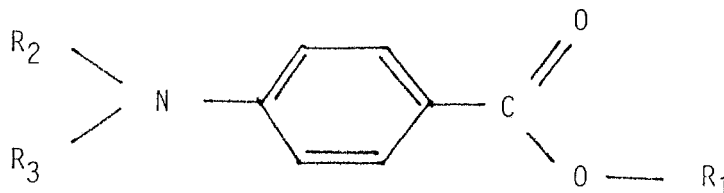
Le PABA est un photoprotecteur efficace vis-à-vis des UVB ; il peut donc être utilisé dans la prévention de l'érythème actinique (tout en permettant un certain bronzage) et peut-être dans la prévention des cancers cutanés.

Très apprécié et utilisé aux USA, il est beaucoup plus délaissé en Europe du fait de ses inconvénients (en particulier cosmétiques et fonctionnels) ; il semble ne figurer dans aucun produit de fabrication française.

### 2.3.1.1.3 - Les esters de PABA

#### A - Structure générale :

Elle dérive directement du PABA :



#### B - Les principaux composés proposés sont :

- a) Le monoglyceryl PABA ou para-amino-benzoate de glycérol (Escalol 106).
- b) L'isoamyl diméthyl PABA ou Padimate A (Escalol 506).
- c) Le 2 éthylhexyl-p-diméthyl amino-benzoate ou octyldiméthyl PABA ou Padimate O.  
(Escalol 507) =  $\begin{cases} R_1 = \text{CH}_2 - \text{CH} < \begin{matrix} \text{C}_4 \text{ H}_9 \\ \text{C}_2 \text{ H}_5 \end{matrix} \\ R_2 = R_3 = \text{CH}_3 \end{cases}$

d) Les autres esters (butyl ...) du PABA ne sont plus utilisés.

#### C - L'activité photoprotectrice :

a) Ces produits sont utilisés à la concentration de 2,5 %, le plus souvent dans une solution d'éthanol (dont on a également montré la supériorité (173)).

b) Leur spectre d'action est limité aux UVB.

c) Leur efficacité est moindre que le PABA dans cette bande spectrale (222), (173), (150). Leur coefficient de protection moyen est de 4 à 8. Même à une concentration de 5 %, ils n'atteignent que rarement les 80 % de l'efficacité du PABA dans les différentes études (le plus souvent, inférieure, aux environs de 50 %). Le Padimate O serait le plus efficace. L'association Padimate A + Padimate O à une concentration pour chacun de 2,5 % serait au moins aussi efficace que le PABA (170).

d) Des études concernant ces esters ont été pratiquées dans le but de déterminer leur "substantivité" (pénétration et fixation cornée) et leur "rémanence" (résistance à la sueur et à l'immersion). Les conclusions sont concordantes pour le Padimate O (octyldiméthyl PABA) : (23), (116)

1) A la différence du PABA, il n'y a que très peu de modifications in vitro (densité optique) ou in vivo (coefficient de protection) pendant les 2 premières heures après l'application du produit. Cela suggère une faible substantivité.

2) Cette dernière est confirmée par l'étude de la répartition du Padimate O à la 2ème heure :

- . 80 % en surface,
- . 5 % dans l'épiderme,
- . 2 % dans le derme.

(cette répartition varie peu les 2 premières heures).

3) Cependant après sudation et surtout lavage pendant 10 mn, on constate aussi bien in vitro, qu'in vivo, une forte rémanence, avec persistance d'au moins 50 % des propriétés absorbantes (le coefficient de protection après un bain prolongé reste aux alentours de 4 (170)).

Ainsi, ce nouveau photoprotecteur, bien que pénétrant moins la couche cornée que la PABA, est bien plus stable à l'immersion, sans doute du fait de sa plus faible solubilité.

Le Padimate O est actuellement considéré comme le photoprotecteur le plus rémanent. Ceci n'est pas vrai pour les autres ester de PABA.

#### D - Les effets secondaires

Ce sont les mêmes que ceux engendrés avec le PABA ; nous les reverrons (irritation, allergie de contact, photoallergie).

A noter une particularité concernant le Padimate A (isoamyl diméthyl PABA) : les phénomènes d'irritations primaires avec brûlures transitoires, surtout au niveau de la face et après bain en piscine (eau chlorée).

Ces composés tâchent beaucoup moins le linge que le PABA.

Enfin, il existe des réactions croisées entre le monoglycéryl PABA, le PABA et le groupe "fonction amine en Para". Cette allergie ne serait pas croisée avec les autres ester de PABA.

#### E - Conclusion

Egalement très utilisés aux USA, plus que le PABA en Europe, les esters de PABA constituent des photoprotecteurs efficaces. Le glycéryl PABA est aujourd'hui déconseillé par la plupart des auteurs du fait des réactions d'irritation et d'hypersensibilité qu'il provoque relativement souvent. A l'opposé, l'octyldiméthyl PABA (Padimate O = Escalol 507) est le plus fréquemment employé en 1985, même en Europe, du fait :

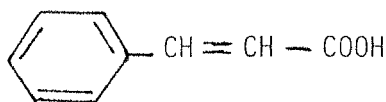
- de son action protectrice efficace vis-à-vis des UVB (prévention de l'érythème actinique),
- de sa rémanence, nous l'avons vu, supérieure à tous les autres anti-solaires,
- et de la rareté de ses effets secondaires.

#### 2.3.1.1.4 - Les cinnamates

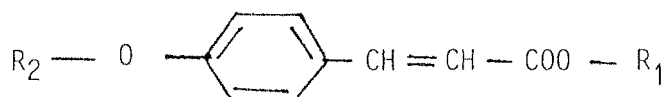
Ce sont au contraire des molécules très prônées en France et en Europe.

#### A - Structure générale :

Elle dérive de l'acide cinnamique



Substitué en deux positions :

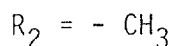
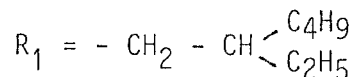


si bien que les différentes molécules utilisées se présentent sous forme de para-méthoxyester ( $\text{R}_2 = \text{CH}_3$  le plus souvent).

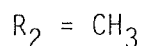
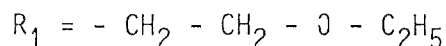
## B - Les composés utilisés :

a) Les deux plus courants sont :

- le 2-éthylhexyl-p-méthoxycinnamate (Parso1 MCX, Neo Heliopan AV)



- le 2-éthoxyéthyl-p-méthoxycinnamate (GIV Tan F)



b) Citons également :

- Le Diéthanolamine-p-méthoxycinnamate (Parso1 Hydro ; Neo Héliopan Neo-Heliopan E 1000)
- L'octyl-p-méthoxycinnamate.
- Le cinoxate ou 2-éthoxyéthyl-p-méthoxycinnamate.

## C - Propriétés photoprotectrices

a) Elles sont limitées aux UVB, avec quelques différences selon les composés :

- . le 2-éthylhexyl-p-méthoxycinnamate : absorbe les UV entre 290 et 320 nm, avec deux pics à 307 et 310 nm.

La quantité d'UV absorbée à 308 nm est fonction de la concentration du produit actif (dans l'éthanol) :

- à 2 % il absorbe 84 % du rayonnement
- à 3 % il absorbe 94 % du rayonnement
- à 5 % il absorbe 98,5 % du rayonnement.

Il est utilisé en général à des concentration de 2 à 2,5 %.

- . Le 2-éthoxyéthyl-p-méthoxycinnamate : absorbe les UV de 280 à 320 nm. Cette absorption est pratiquement totale à 308 nm (à une concentration de 2 à 3 %).
- . Le diéthanolamine-p-méthoxycinnamate :
  - c'est le moins puissant des filtres cinnamiques, devant ainsi être utilisé à des fortes concentrations (8 à 10 %).
  - son spectre se situe entre 280 et 310 nm, avec un pic de 285 à 290 nm.

b) Les coefficients de protection moyens retrouvés par diverses études in vivo "indoor" se situent vers 4 - 6.

## D - Avantages :

Leurs propriétés cosmétiques :

- liposolubles, ils sont facilement incorporés aux crèmes, huiles, laits, lotions, solutions hydroalcooliques,
- ils sont inodores,
- et ne tâchent pas le linge.

## E - Inconvénients

a) Faible stabilité photochimique (157) : à la 3ème heure d'irradiation (simulateur solaire), on note une perte de 50 à 70 % des propriétés filtrantes.

b) Ne se fixant pas à la couche cornée (pas "substantifs"), ces photo-protecteurs de surface dépendent largement de l'adhésivité de leur véhicule pour leur efficacité. Leur rémanence est quasi nulle.

c) Les effets indésirables sont rares : On a décrit quelques dermatites de contact et photosensibilisations aux cinnamates.

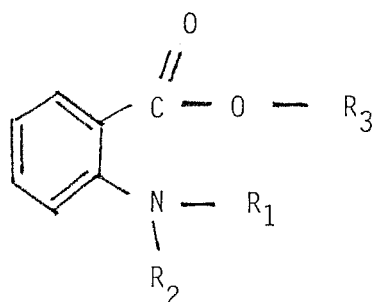
## F - Conclusion

Ces substances filtrantes, parmi les plus utilisées en Europe du fait de leurs propriétés cosmétiques et de leur efficacité dans la prévention du coup de soleil, doivent cependant être associés à d'autres filtres et/ou des écrans du fait de leur spectre étroit et de leur instabilité photochimique. Elles peuvent alors constituer un produit de "haute protection".

### 2.3.1.1.5 - Les anthranilates

#### A - Structure :

Elle dérive de l'acide ortho-aminobenzoïque (ou acide anthranilique) :



#### B - Les composés utilisés :

Ce sont des esters de l'acide anthranilique ; nous citerons :

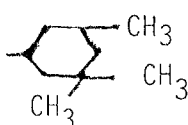
- Le N acétyl 3'3'5' triméthylcyclohexylester de l'acide anthranilique (dans Parsol Ultra).

- Le menthyl anthranilate.

- L'homomenthyl-N-acétyl anthranilate, où :

-  $R_1 = (H)$

-  $R_2 = (CO - CH_3)$

-  $R_3 =$  

#### C - L'activité photoprotectrice :

Ces composés ont un spectre étroit, mais essentiellement situé dans l'UVA, entre 320 et 350 nm, avec un pic à 340 nm. La protection contre les UVB est faible (coefficient de protection d'environ 4).

D - Inconvénients :

Leur faible efficacité.

Leur absence de rémanence.

Les réactions allergiques (exceptionnelles).

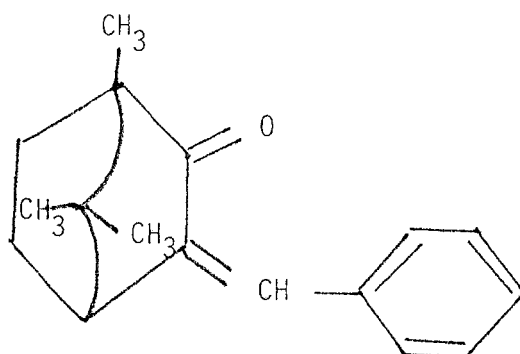
Ils sont légèrement odorifiants.

E - Au total :

Filtres peu actifs, pratiquement pas utilisés en France, toujours associés ailleurs à un autre absorbant (au moins) : il s'agit le plus souvent d'un cinnamate; l'association conduisant à un photoprotecteur dont le spectre et l'activité absorbante se rapproche de ceux des benzophénones.

2.3.1.1.6 - Le benzylidène camphre et ses dérivés

C'est le groupe des cétones alicycliques dont le premier photoprotecteur utilisé avait été l'antipyrine. Aujourd'hui, seuls les dérivés du benzylidène camphre sont utilisés.

A - Structure : le benzylidène camphreB - Les composés utilisés :

Surtout Méthyl-4-benzylidène-3-camphre encore appelé 3-(4-méthylbenzylidène)-2'-oxobornylidène (dans Euxolex 8021 et Eusolex 6300).

Egalement le 3-benzylidène-d-camphre ou 3-benzylidène-2'-oxobornylidène (dans Ultracyd, Ultren Bk).

C - Activité photoprotectrice :

C'est un excellent filtre UVB :

- spectre compris entre 280 et 320 nm, avec un maximum de 295 à 300 nm (il arrête en outre une partie des UVA les plus courts).

- utilisé à des concentrations de 1 à 5 % (avec ces dernières, on atteint un coefficient de protection de 9 en moyenne).



D - Avantages et inconvénients :

Très stable à la lumière (157), non oxydable .

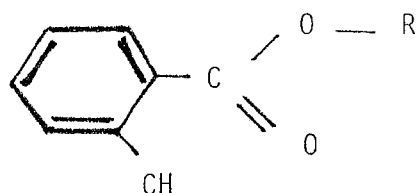
Pas d'inconvénients notables.

E - Au total :

Ces filtres présentent un grand intérêt dans la protection contre les UVB. Ils sont rencontrés dans de nombreuses formulations, souvent associés à d'autres filtres (benzophénones, cinnamates, benzimidazoles), constituant ainsi une photoprotection importante.

2.3.1.1.7 - Les salicylates

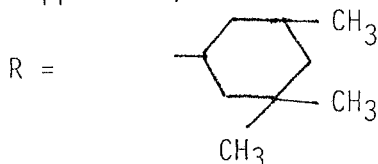
A - Structure : ce sont des dérivés de l'acide salicylique :



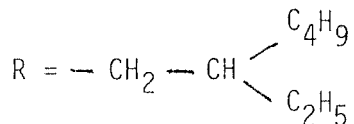
B - Les dérivés utilisés :

a) Deux surtout :

- l'Homomenthyl-Salicylate ou Homosalate (Filtrisol A, Héliophan, Coppertone)



- le 2-éthylhexyl salicylate (Surnarrome WMO)



b) Citons également :

- le triéthanolamine salicylate
- le Menthyl Salicylate
- le diéthylène-glycol salicylate
- le dipropylène-glycol salicylate

c) Par contre ne sont plus utilisés :

- Le benzyl-salicylate : un des tout premiers filtres ; il a été abandonné à cause des allergies de contact qu'il provoquait très souvent (on le retrouve malgré tout encore dans quelques préparations américaines).

- Le phényl-salicylate et
- le salol-salicylate

également puissants allergisants.

C - L'activité photoprotectrice :

Elle est très modeste (coefficients de protection moyens retrouvés : 2 à 6), et,

ne s'exerce que pour la zone d'UVB comprise entre 295 et 315 nm (avec un pic à 306 nm) pour l'homomenthyl-salicylate ; un peu plus large (280 à 320 nm) par le 2-éthylhexyl-salicylate.

Pour ces deux produits, des concentrations élevées sont nécessaires (4 à 15 %).

D - Les inconvénients sont multiples :

- outre la faible efficacité ;
- pas de substantivité ni de rémanence ;
- stabilité photochimique moyenne (157) (10 à 20 % de perte à la 3ème heure d'irradiation) ;
- perte également d'une partie des propriétés filtrantes à l'air ;
- et surtout, possibilité d'eczémas de contact, très fréquents avec les produits de première génération (et qui ont été abandonnés), mais existant également avec les produits plus modernes (surtout le menthyl-salicylate).

Ces sensibilisations de contact seraient potentialisées par les psoralènes locaux (2), (150).

E - Au total :

Filtres peu utilisés (en Europe) du fait de leur efficacité médiocre et de leurs effets secondaires potentiels.

A noter, un regain d'intérêt pour l'homomenthyl-salicylate ou homosalate\* qui, à la concentration de 8 %, possède un coefficient de protection de  $4 + 0,5$  (simulateur solaire - conditions standardisées). Cette formulation est actuellement utilisée sur le plan international comme "standard" pour la détermination du coefficient de protection des nouveaux anti-solaires.

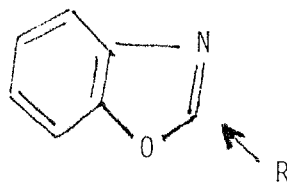
2.3.1.1.8 - Les dérivés du type "azol" : benzimidazoles, benzoxazoles et benzotriazoles.

A - Benzoxazoles et benzotriazoles

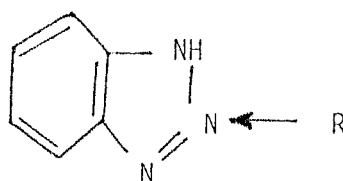
Peuvent être rapidement éliminés étant donné leur représentation modeste parmi les substances filtrantes.

Leur structure de base :

- benzoxazole



- benzotriazole



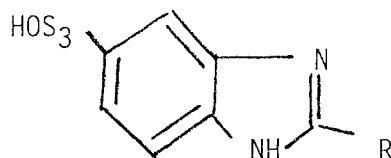
Produits proposés comme filtres UVB : respectivement :

- le 5-méthyl-2-phényl benzoxazol (ou witisol\*), sélectif des UVB, utilisé à la concentration de 2 à 5 % ;
- le 4-5 dialkyl-2- (2 hydroxyphényl)-benzotriazole (ou Tinuvin\*)

#### B - Les benzimidazoles

Sont beaucoup plus utilisés.

a) Structure : dérivée de l'acide benzimidazol-sulfonique :



b) Le dérivé utilisé : l'acide 2-phényl benzimidazol-5-Sulfonique (Eusolex\* 232 hydrosoluble, Novantisol\*).

c) L'activité photoprotectrice :

C'est un filtre très efficace vis-à-vis des UVB : entre 280 et 320 nm, il arrête 100 % des radiations, à la concentration de 4 %.

Il est utilisé en pratique avec des concentrations de 2 à 5 %.

Son pic d'activité absorbante est à 302 nm

d) Dépourvu d'effets secondaires, ce filtre entre volontiers dans la composition de laits ou crèmes solaires pour bébé ou enfant.

e) Au total : très bon filtre UVB, célèbre en Europe.

#### 2.3.1.1.9 - Les dérivés de l'acide gallique

Le composé le plus utilisé est le digalloyl trioléate (ou trioléate de l'acide gallique) (Solpotrex\*).

Photoprotecteur efficace, utilisé aux USA depuis 1930.

Il absorbe les UV de 270 à 320 nm, avec un pic à 297 nm. Il peut (exceptionnellement) induire des photosensibilisations.

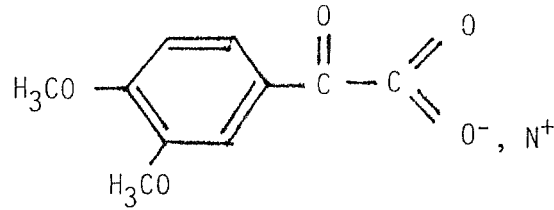
Les autres produits utilisables sont :

- . l'éthylester de l'acide gallique.
- . et le lauryl ester de l'acide gallique qui possèdent également des propriétés filtrantes.

Par contre, le propyl gallate, absorbant des UV jusqu'à 390 nm, se fixant sur la kératine ("substantif") et plus efficace que le PABA (107), ne peut être utilisé du fait des phénomènes d'irritation importante qu'il induit dans plus de 50 % des cas.

### 2.3.1.1.10 - L'acide diméthoxyphénylglyoxylique

On utilise en pratique le sodium 3,4-diméthoxyphénylglyoxylate



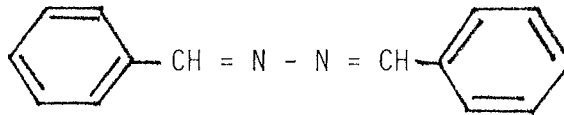
(Eusolex 161).

Il s'agit d'un filtre UVB, dont la concentration utile est de 2 à 4 %.

Il est le plus souvent associé aux benzophénones.

Son coefficient de protection moyen est de 4,5 (à 4 % de concentration).

### 2.3.1.1.11 - La Dibenzalazine (Eurolex 6655)



Absorbe efficacement les UVB, plus les UVA jusqu'à 330 nm.

### 2.3.1.1.12 - L'acide Tannique

Absorbant UVB, dont la structure comporte un noyau benzoate, d'efficacité comparable au PABA et pour lequel aucun cas de sensibilisation n'a été décrit.

## 2.3.1.2 - Les filtres à "large bande"

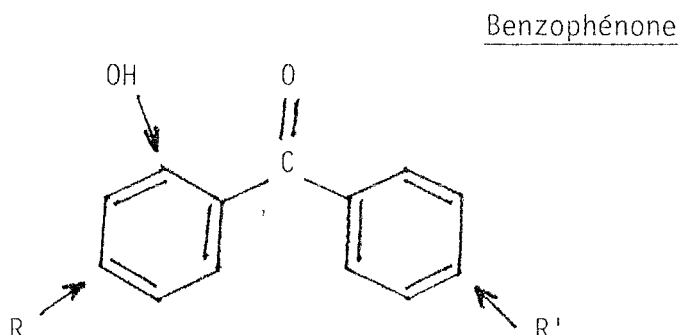
Leur intérêt a été suscité par le développement des photodermatoses et la prise de conscience que les UVA intervenaient largement dans les phénomènes de sénescence cutanée.

Ces filtres sont bien moins nombreux que les filtres UVB purs.

### 2.3.1.2.1 - Les Benzophénones

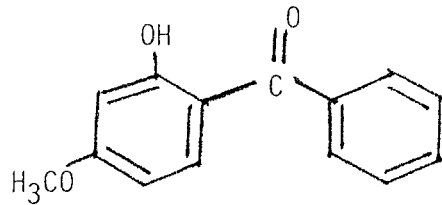
A l'origine utilisées dans l'industrie des plastiques et de la peinture comme photoprotecteurs, ces molécules comptent actuellement parmi les anti-solaires les plus employés du fait de leur activité spectrale étendue.

#### A - Structure commune

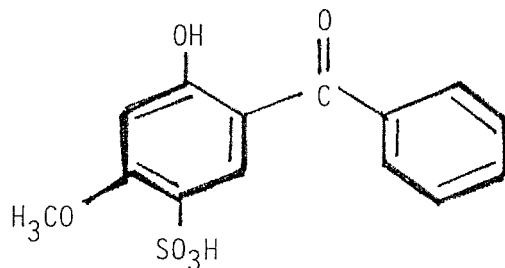


## B - Les molécules utilisées en photoprotection externe

- a) +++ le 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone ou OXYBENZONE .  
(Eusolex 4360, ou Uvinul M40).



- b) le 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone-5-sulfonate ou Sulisobenzone  
(Uval, ou Uvinul MS40)



- c) 2,2'-dihydroxy-4-méthoxybenzophénone ou Dioxybenzone  
(Spectra sorb UV24).
- d) 2-hydroxy-4-octoxybenzophénone (Cyarsorb UV-531)
- e) 2-éthylhexyl-4'-phényl benzophénone-2-carboxylate  
(Eusolex 3573)
- f) 2,2'-dihydroxy-4-4'-diméthoxybenzophénone  
(Uvinul D49)
- g) 2,2',4,4' tétrahydroxybenzophénone  
(Uvinul D50)
- h) 2-hydroxy-4-méthoxy-4'méthylbenzophénone ou Mexenone.

## C - Les propriétés photoprotectrices

a) La première notion fondamentale concernant cette classe pharmaceutique est leur spectre d'action :

- . il débute dans les UVC (250 nm),
  - . s'étend à tous les UVB avec un pic à 290 nm,
  - . puis se prolonge dans les UVA jusqu'à 350 nm, avec un 2ème pic à 330 nm.
- (102), (188).

b) Quantitativement, l'absorption est importante même pour de faibles concentrations. Le coefficient de protection UVB moyen est de l'ordre de 6 à 8.

c) Les concentrations habituellement utilisées pour obtenir ces résultats sont de l'ordre de 2 à 4 %.

Mais on peut augmenter ces concentrations jusqu'à 10 % et même plus. Alors les propriétés d'absorption croissent d'autant, de même que le spectre d'action qui peut s'étendre au maximum de 200 à 380 nm. Par contre, il ne se prolonge jamais jusqu'au visible.

#### D - Avantages

a) Outre leurs propriétés photoprotectrices intéressantes, en particulier sur le plan spectral (c'est le seul photoprotecteur qui s'étend aux UVC ; c'est un des rares filtres qui protègent dans les UVA).

b) Il faut noter une excellente stabilité photochimique :

- . pas de perte après 3 heures de rayonnement (par simulateur solaire) (157) ;
- . des études récentes au laser ont montré qu'ils ne subissent aucune dégradation sous l'effet d'une irradiation (179).

#### E - Inconvénients

Il s'agit de photoprotecteurs de surface, ne pénétrant pas dans la couche cornée. Leur rémanence est faible : rapidement éliminés par l'immersion et même la sueur, ils doivent être réappliqués régulièrement.

Les effets indésirables :

- . exceptionnellement, photosensibilisations,
- . plus souvent (mais rares tout de même), sensibilisations de contact, décrites surtout avec sulizobenzone.

#### F - Au total

Très bons photoprotecteurs, mais présentant des limites (la transmission des UVB jusqu'à une concentration de 4 % n'est pas négligeable ; les UVA les plus longs et le visible ne sont pas arrêtés), les benzophénones sont utilisés fréquemment mais le plus souvent associés à des écrans et/ou des filtres à "courte bande", déterminant ainsi des gammes "haute protection" et "écran total".

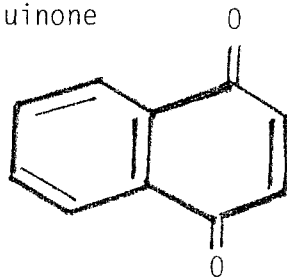
Nous reviendrons sur leur intérêt dans la prévention des photodermatoses, peut être du vieillissement cutané, et lorsqu'une prévention contre les UVC est souhaitée (exemple : lampes germicides).

Le plus utilisé et le moins nocif est l'oxybenzone.

#### 2.3.1.2.2 - Les Naphtoquinones (72)

##### A - Les Naphtoquinones seuls :

a) Structure de base : le naphtoquinone



b) Parmi les produits photoprotecteurs proposés, un seul dérivé mérite d'être cité : le 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone (ou LAWSONE).

c) L'activité photoprotectrice :

Utilisé à la concentration de 0,25 % dans l'isopropanol à 50 %, il absorbe efficacement les UV, surtout les UVB, mais également les UVA.

d) De très rares réactions allergiques ont été décrites.

B - Association Naphtoquinone-dihydroxyacétone (DHA) (72), (2), (184)

Cette combinaison est employée depuis plus de 20 ans pour protéger les sujets photosensibles.

a) Les composants utilisés :

{ DHA (dihydroxyacétone) à 3 %  
et Lawsone (2 hydroxy-1,4-naphtoquinone) à 0,25 %.

Chaque préparation étant dans un véhicule identique (isopropyl-eau-alcool).

b) L'efficacité photoprotectrice :

Il s'agit d'une photoprotection à large spectre, puisqu'elle protège des UVB, des UVA, et du visible jusqu'au bleu (environ 500 nm).

Le DHA possède en effet la propriété de se complexer avec la kératine et par une réaction chimique avec elle, d'en changer sa couleur, entraînant par là une diminution de la transmission des UV et du visible par le stratum cornéum. Il potentialise et complète l'action du 2-hydroxynaphtoquinone.

Certaines études (184) ont montré que l'activité photoprotectrice de cette association était optimale si les deux composants sont appliqués non pas simultanément, mais un après l'autre :

- . DHA en premier,
- . puis Lawsone à la 15ème minute.

Alors, l'intensité et le spectre d'absorption ne sont pas modifiés, mais il apparaît une rémanence importante de l'activité anti-solaire (quatre fois supérieure au PABA (6)) : Appliqués 1 fois tous les soirs, la protection persiste toute la journée suivante sans besoin de réapplication ; d'autre part, ni la sueur ni l'immersion ne perturbent cette absorption.

L'indication principale de cette protection est représentée par les photodermatoses.

c) Avantages :

Essentiellement spectre d'action et grande rémanence de cette association permettant une protection efficace quelles que soient les activités du sujet.

Sur le plan cosmétique, la coloration donnant une apparence "bronzée" à la peau est très bien acceptée par les utilisateurs.

d) Inconvénients :

L'intensité de la photoprotection obtenue varie considérablement selon les sujets : le degré de protection est en effet fonction de la réactivité chimique, propre à chaque couche cornée, avec le DHA. Il est donc impossible de prédire qu'elle sera le coefficient de protection pour un sujet donné.

Aussi, il est conseillé d'augmenter progressivement la durée des expositions solaires pendant les deux premières semaines (afin de tester la réactivité du sujet), et de commencer l'application deux jours avant la première exposition (afin de modifier la coloration du stratum corneum).

A noter que la couche cornée doit être intacte, car la protection efficace durable de l'association DHA/naphtoquinone nécessite une fixation chimique à la kératine : il convient donc de d'abord traiter les lésions photo-induites (par la restriction solaire, les anti-inflammatoires ...) avant de commencer cette prévention de la photodermatose.

e) Au total :

Les naphtoquinones seuls, bien que possédant un large spectre, sont rarement utilisés.

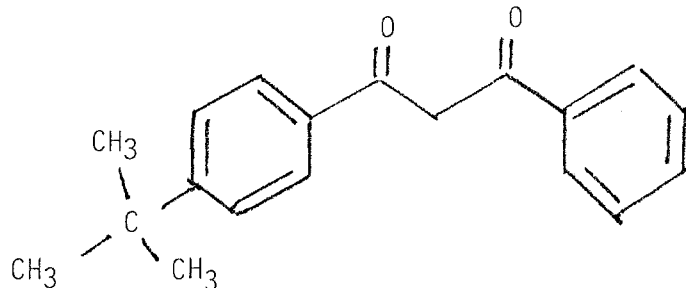
L'association naphtoquinone-dihydroxyacétone présente un certain intérêt dans la prévention des photodermatoses, en particulier celles dont les longueurs d'onde efficaces se situent dans les UVA ou le visible (jusqu'au bleu). Leur grande rémanence leur confère un avantage notable.

#### 2.3.1.2.3 - Les dérivés du Dibenzoylméthane + + +

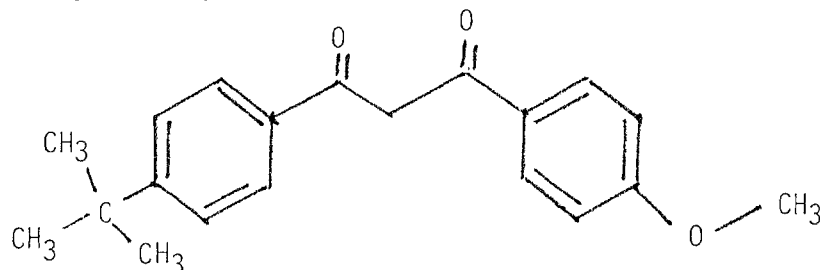
Ce sont de nouveaux produits (sur le marché depuis moins de 2 ans), dont l'apport a été considérable dans les photodermatoses.

A - Deux composants sont utilisés :

- L'isopropyl-4-dibenzoylméthane



- et le Butylméthoxydibenzoylméthane



B - Efficacité photoprotectrice

Très bonne absorption des UVB et surtout des UVA.

Spectre d'action : de 290 à 370 nm avec un maximum entre 330 nm et 360 nm.



### C - Avantages

Très bonne tolérance cutanée (pas de réaction toxique ou allergique décrite).

++ Amélioration cosmétique considérable (produit pratiquement transparent).

### D - Au total

Photoprotecteurs à large spectre, idéaux dans de nombreuses photodermatoses.

Associés à des filtres à "courte bande" (UVB), ils constituent de nouvelles gammes de produits "haute protection" et "écran total", à l'efficacité desquelles se rajoutent les qualités cosmétiques et l'absence d'effets indésirables.

En outre, ces molécules permettent souvent de diminuer très largement, voire de supprimer, la quantité souvent importante d'écrans physiques que contenaient ces produits de "haute gamme".

---

En conclusion, nous ne ferons que rappeler les filtres les plus utilisés aujourd'hui, en notant le contraste observé entre les fabricants :

- les Européens qui donnent leur préférence :
  - . à l'oxybenzone,
  - . à l'éthylhexyl-p-méthoxycinnamate,
  - . au méthylbenzylidène camphre,
  - . à l'octyldiméthyl PABA,
  - . et au phénylbenzimidazol sulfonate.
- alors que les Américains restent en outre très fidèles :
  - . au PABA,
  - . et à l'homomenthyl-salicylate.
- signalons enfin, chez tous les fabricants, l'essor actuel du Dibenzoylméthane.

### 2.3.2 - LES ECRANS (170), (145), (5), (49)

Ces substances opaques, inertes, finement pulvérisées possèdent un fort pouvoir de dispersion de la lumière (réflexion plus diffraction) sans discernement spectral. En pratique, leur intérêt réside aujourd'hui dans la protection contre les UVA et le visible, alors qu'à l'origine, Luckiesh et coll. avaient mis au point les premières préparations opaques afin de protéger contre l'érythème actinique, L'utilisation était alors militaire (1946).

#### A - Les substances proposées comme "écrans"

Elles sont nombreuses mais fort inégales quant à leur intérêt et leur fréquence d'utilisation :

- a) L'écran actuellement le plus efficace est le Dioxyde de Titane (Ti O<sub>2</sub>) +++

Initialement utilisé dans l'industrie (peinture, céramique ...) à cause de ses propriétés de dispersion lumineuse, il a ensuite été introduit dans les produits cosmétiques, avant d'être proposé en 1971 comme photoprotecteur externe (première utilisation dans le xéroderma pigmentosum).

Il est employé à des concentrations variant de 5 à 10 %.

b) Sont également souvent utilisés :

- l'oxyde de Zinc
- l'oxyde de Fer
- le talc
- le Kaolin.

c) Plus rarement, on trouve dans les préparations réfléchantes :

- la calamine (salicate de Zinc)
- le mica (silicates d'aluminium et de potassium)
- l'amidon
- les sels de baryum (sulfate)
- la bentonite
- (- l'ichtyol à 2 %)
- les carbonates de magnésie
- les carbonates de calcium ...

Tous ces composés anorganiques sont incorporés dans des bases appropriées. Ils peuvent bien sûr être associés.

d) On peut en rapprocher :

- Certains fonds de teint ou certaines crèmes recouvrantes (type covermark\*) qui auraient une certaine action photoprotectrice par un mécanisme "d'écran" (16) ; (ils contiennent en effet des quantités non négligeables de pigments minéraux).

- De même, on a montré que le simple rouge à lèvres protégeait la femme utilisatrice contre les épithéliomas (spino cellulaires surtout) photo-induits de la demi-muqueuse labiale ; le rôle de réflecteur de ce cosmétique serait en cause (119).

#### B - L'activité photoprotectrice :

a) Le large spectre d'action des écrans (compris entre 290 et 760 nm) fait tout l'intérêt de ces produits :

. Ces poudres blanches réfléchent la lumière visible (ce qu'aucun autre photoprotecteur ne peut faire, sauf l'association DHA-naphtoquinone que nous avons vu précédemment). Par exemple, le dioxyde de titane réfléchit 90 % de ce spectre ; le Kaolin 85 %.

. Les UVA sont également très bien arrêtés.

. L'action sur les UVB est plus aléatoire (assez faible pour le dioxyde de titane, réflexion de 50 % pour le Kaolin (5)). De toute façon, l'association à un filtre quel qu'il soit palie à cet inconvénient.

b) Quantitativement

La plupart de ces substances, et en premier lieu le dioxyde de titane, possèdent d'excellentes capacités de dispersion de la lumière. Cette propriété est liée à leur indice de réfraction élevé (= 2,7 pour le  $TiO_2$ ). L'efficacité sera d'autant plus grande que la différence d'indice de réfraction avec le milieu environnant est élevée (d'où le rôle important du solvant).

En outre, la poudre doit être dispersée régulièrement dans la crème base, sans agrégation des particules, afin de maintenir une uniformité de la réflexion.

Enfin, une couche assez importante est nécessaire pour obtenir une efficacité optimale.

### C - Avantages

a) Le large spectre de protection (jusqu'au visible inclu).

b) Ces composants n'engendrent généralement pas de phénomène de sensibilisation ou de photosensibilisation.

### D - Inconvénients

a) Leur faible acceptabilité cosmétique +++ :

- ces substances opaques forment un masque blanc, brillant sur la peau ("masque de Pierrot").
- ce phénomène limite leur concentration et donc leur activité (à 20 %, le Dioxyde de Titane réfléchirait plus de 99 % du rayonnement UV et visible).
- Macleod et coll. (145) ont proposé une amélioration dans la formule cosmétique du dioxyde de titane : ils conseillent de rajouter de l'oxyde ferrique (rouge) et une solution de "sucre brûlé", deux absorbants de la lumière visible dispersée par le  $TiO_2$ . Selon les concentrations respectives de ces deux agents colorants, le patient peut choisir une coloration du produit allant de la couleur chair (claire) au bronzage foncé. Ces additifs modifient peu les propriétés optiques, et en tout cas la petite perte du coefficient de protection est largement compensée par le gain important de l'acceptabilité cosmétique.

b) Ces produits sont salissants :

Ils colorent en effet les vêtements.

c) Leur caractère occlusif peut être à l'origine de Sudamina ou de folliculites.

d) Ils sont rapidement dégradés à la chaleur, nécessitant leur renouvellement fréquent (toutes les 2 heures environ). Par contre, l'immersion les éliminent plus difficilement que la plupart des filtres.

### E - Au total

Du fait de leur large spectre de protection, ces écrans sont des photoprotecteurs de choix dans la prévention de la plupart des photodermatoses (dont les longueurs d'onde efficaces se situent souvent dans les UVA ou le visible).

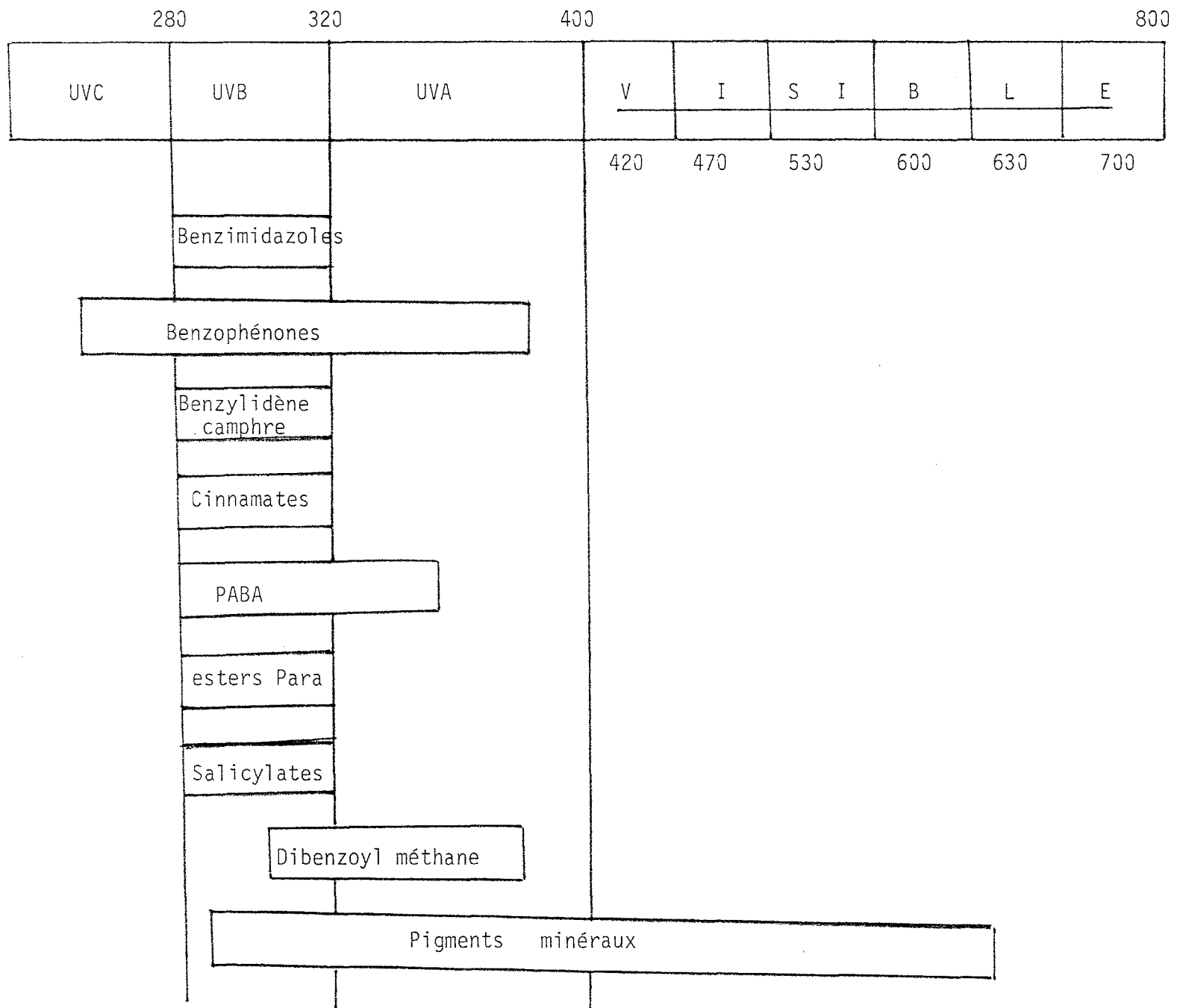
En général, ils sont associés à des filtres de spectre étroit ou large, composant ainsi des formulations anti-solaires hautement protectrices (classées "grade I" ou "écran total").

Cependant, les inconvénients cosmétiques amènent certaines réserves :

- . nécessité de limiter la concentration,
- . nécessité de limiter la surface d'application aux zones particulièrement susceptibles : nez, lèvres, oreilles, seins ...
- . certains ont cependant proposé des améliorations par l'introduction de colorants, au prix d'une perte minime de l'efficacité.

Enfin, l'effet "Parasol" de ces écrans exclut tout bronzage, ce qui fait que ces produits ne sont pas utilisés dans la protection solaire du sujet sain (sauf zones très limitées ou sujets particulièrement sensibles), mais le plus souvent réservés aux photodermatoses. Le sujet nécessitant une protection absolue bénéficiera grandement, par exemple, de la préparation associant un benzophénone et plusieurs écrans (dioxyde de titane, oxyde de zinc, oxyde de fer, kaolin).

Nous exposerons, pour conclure avec ces écrans physiques et leur intérêt dans les photodermatoses, une communication personnelle de Kaminester (120) dont plusieurs patients présentaient une photosensibilisation (prouvée par photo-épidermotests) au photoprotecteur contenant 5 % de PABA dans de l'éthanol (Presun\*). Cet auteur a utilisé chez ces sujets une préparation anti-solaire contenant une association de dioxyde de titane et ... de PABA ! Il a ainsi pu constater la disparition des signes de photosensibilisation chez tous les patients, l'écran empêchant l'action des UVA sur le PABA (alors que ce dernier renforçait la protection contre l'érythème actinique induit par les UVB).



(fig. 10) (105)

Spectre d'activité des photoprotecteurs externes

## Annexe 1

Liste des photoprotecteurs externes de catégorie I,  
proposés comme "inoffensifs" et "efficaces" par la "US-FDA"  
(67)

Agent photoprotecteur	Nom commun	Zone d'indices de protection
1. aminobenzoic acid	PABA	5 - 15
2. glyceryl-p-aminobenzoate	Escalol 106	2 - 3
3. amylidimethyl PABA	Padimate O, Escalol 506	1 - 5
4. octyldimethyl PABA	Padimate A, Escalol 507	1 - 8
5. ethyl-dihydroxy-propyl-p-aminobenzoate	Amerscreen P	1 - 5
6. 2-ethoxyethyl-p-methoxy-cinnamate	Cinoxate, Giv - Tan F	1 - 3
7. diethanolamine-p-methoxy-cinnamate	Parsol Hydro	8 - 10
8. ethylhexyl-p-methoxy-cinnamate	Parsol MCX	2 - 7
9. 2-ethylhexyl-2-cyano-3-diphenylacrylate	UV absorber 3	7 - 10
10. 2-ethylhexyl salicylate	Octyl salicylate	3 - 5
11. 2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone	Spectra-sorb, UV-24	3
12. 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone	Oxybenzone, Uvinul M-40	2 - 6
13. 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone-5-sulphonic acid	Sulisobenzone, Uvinul MS-40	5 - 10
14. homomenthyl salicylate or 3,3,5-trimethyl-cyclohexyl salicylate	Hormosalate	4 - 15
15. Triethanolamine salicylate	Sunarome W	5 - 12
16. Digalloyl trioleate	Digalloyl trioleate	2 - 5
17. 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone + 1,3-dihydroxy-2-propanone	Lawsone + dihydroxyacetone	0.25 - 0,5 2
18. menthyl O-aminobenzoate	menthyl anthranilate	3.5 - 5.0
19. 2-phenylbenzimidazole-5-sulphonic acid	Eusolex 232	1 - 4
20. red veterinary petrolatum	Red Vet Pet	30 - 100
21. titanium dioxide	titanium dioxide	2 - 25

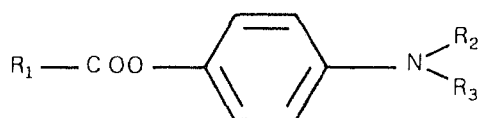
## Annexe 2

## Liste Européenne des filtres solaires :

## 1 - Dérivés de l'Acide PARAAMINO BENZOÏQUE (PABA)

Formule Générale :

Filtres : UVB

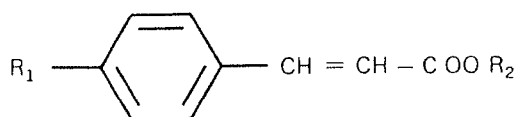


Nom	Nom chimique	Nom commercial ou usuel	Législation Française Arrêté 22 Av. 80	Concentration max. Liste Européenne JO 28.11.83
PABA 1	Acide para aminobenzoïque $R_1 = H = R_2 = R_3$	Paba		maximum 5 %
PABA 2	Para aminobenzoate de glycéryl 1 (4 Aminobenzoate) de glycérol $R_2 = R_3 = H$ $R_1 = CH_2 - CHO - CH_2OH$	Escalol 106	autorisé	Liste provisoire 5 % max. exempt de benzocaïne
PABA 3	Ethyl dihydroxy propyl Paba  [bis (hydroxypropyl) amino] 4 benzoate d'éthyle mélange d'isomères $R_1 = CH_2 - CH_3$ $R_2 = R_3 = - (CH_2)_2 - CH_2OH$	Amerscreen P	Substitué sur l'Azote autorisé	Liste provisoire 5 % max.
PABA 4	N-ethoxylated Paba ethyl ester $R_1 = CH_3 - CH_2$	Lusantan 25 SC 9155	Substitué sur l'Azote autorisé	
PABA 5	N diméthyl paba éthyl ester $R_1 = CH_3 - CH_2$ $R_2 = R_3 = CH_3$		"	
PABA 6	N diméthyl Paba butyl ester $R_2 = R_3 = CH_3$ $R_1 = (CH_2)_3 - CH_3$		"	
PABA 7	N diméthyl Paba Amyl ester $R_1 = C_5 H_{11}$ $R_2 = R_3 = CH_3$	Escalol 506 Padimate A	"	Liste provisoire 5 % max. mention obligatoire : contient du Padimate
PABA 8	2 éthyl hexyl ester dimethyl Paba Octyl diméthyl Paba $R_1$ $R_2 = R_3 = CH_3$	Escalol 507 Padimate O	"	Liste provisoire max. 8 %.
PABA 9	Allantoïne - Paba.			

## 2 - Dérivés CINNAMIQUES

Formule Générale :

Filtres : UVB

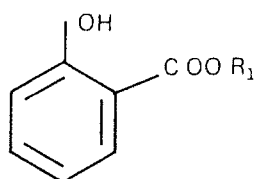


Nom	Nom chimique	Nom commercial	Concentration maximale autorisée sur liste Européenne JO 28.11.83
Cinna 1	Cinnamate de potassium $R_2 = H = R_1$		Liste provisoire max. 2 %
Cinna 2	Cinnamate d'octyle Ethyl hexyl cinnamate $R_1 = H$ $R_2 = -\text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_2 - \text{CH}_3}{\text{CH}} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3$	Prosolal S 8	
Cinna 3	Ethyl 4 isopropyl cinnamate		
Cinna 4	Ethyl 2,4 diisopropyle Cinnamate	Neo héliopan	
Cinna 5	Méthyl 2 - 4 diisopropyle Cinnamate		
Cinna 6	Potassium p méthoxycinnamate $R_1 = \text{OCH}_3$ $R_2 = \text{K}$	Sol protex II	Max. 8 % en acide sur liste provisoire
Cinna 7	p méthoxycinnamate de diethanolamine $R_1 = \text{OCH}_3$ $R_2 =$ Les sels sodique et potassique	Parsol Hydro	Max. 8.5 en acide sur liste provisoire "
Cinna 8	Propyl p méthoxycinnamate $R_1 = \text{OCH}_3$ $R_2 = \text{C}_3\text{H}_7$		Liste provisoire max. 3 %
Cinna 9	Isopropyl p méthoxycinnamate		
Cinna 10	Iso amyl p méthoxycinnamate mélange d'isomères	Neo Héliopan E 1000	Liste provisoire max. 10 %
Cinna 11	2 Ethyl hexyl p méthoxycinnamate Octyl p méthoxycinnamate $R_1 = \text{OCH}_3$ $R_2 = -\text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_2 - \text{CH}_3}{\text{CH}} - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}_3$	Neo Héliopan AV Sunscreen AV Parsol MCX	Liste provisoire max. 10 %
Cinna 12	2 Ethoxyethyl p méthoxycinnamate	Cinoxate Givtan F	Liste provisoire max. 5 %
Cinna 13	Cyclohexyl p méthoxycinnamate	Constituant du Parsol ultra	Liste provisoire 1 %



## 3 - Dérivés SALICYLÉS

Formule Générale :



Filtres : UVB

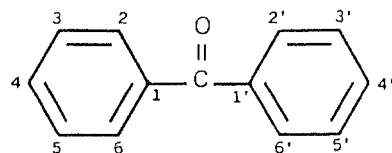
Nom	Nom chimique	Nom commercial	Concentration maximale autorisée sur liste Européenne JO 28.11.83
Sala 1	Salicylate de potassium Sel de Na (idem -	dans sol protex II	Liste provisoire max. 2 % en acide le pH du produit fini doit être tel que l'acide ne soit pas libéré. A ne pas utiliser pour les enfants en dessous de 3 ans
Sala 2	Salicylate de triéthanolamine	Sunarome	"
Sala 3	Salicylate d'amyle $R_1 = C_5H_{11}$		
Sala 4	Salicylate d'Homenthyl  $R_1 =$ 3 trimethyl cyclo hexyl Salicylate	Homosalate Filtrol	Max. 10 % liste définitive
Sala 5	Salicylate d'éthyl Hexyl Octyl salicylate	Sunarome WMO	Liste provisoire max. 5 %
Sala 6	Phényl Salicylate		
Sala 7	Salicylate de benzyle  $R_1 =$		
Sala 8	Salicylate d'isopropyle 4 benzyle		Liste provisoire max. 4 %
Sala 9	p isopropanol phényl Salicylate		
Sala 10	Salicylate de dipropylène glycol	Dipsal	

## 4 - Dérivés du BENZYLIDÈNE CAMPHER

Formule Générale :		Filtres : UV B	
Nom	Nom chimique	Nom commercial et formule	Concentration maximale autorisée sur liste Européenne J.O 28.11.83
Camp 1	3 - (4' triméthyl ammonium Benzylidene Camphor Méthosulfate ou Sulfate de méthyle de N N N triméthyl [(oxo 2 Bonylidène 3) méthyl] 4 anilinium		Max. 6 %
Camp 2	3 (3' Sulfo 5' méthyl benzylidène) Campher (2' oxo 3' méthylbornylidène) 4 méthylbenzène sulfonique acid.	<p>Acide alpha (oxo 2 bornylidène 3) P xylène 2 sulfonique</p>	Liste provisoire max. 6 %
Camp 3	3 (4' Sulfobenzylidène) Campher 4 (2 oxo 3 méthylbornylidène) Benzène sulfonic acid.		Liste provisoire max. 6 %
Camp 4	-3 (4' méthyl benzylidène) Campher - méthyl 4 benzilidène 3 bornanone 2 - 3 (4' méthylbenzylidène) 2 oxo bornylidène	Eusolex 6300 	Liste provisoire max. 6 %
Camp 5	- 3 Benzylidène 2' oxo Bornylidène - 3 benzylidène camphor	<p>Ultracyd Ultren B K Mexoryl SDS 20</p>	Liste provisoire max. 6 %

## 5 - Dérivés de la BENZOPHÉNONE

Formule Générale :

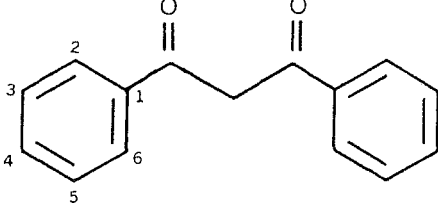
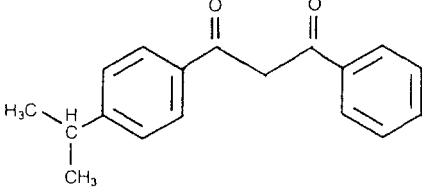
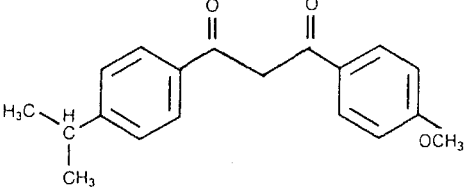
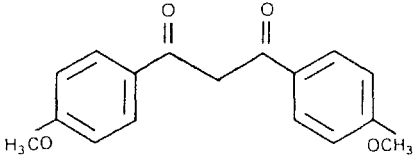


Filtres : UVB + UVA

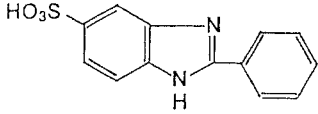
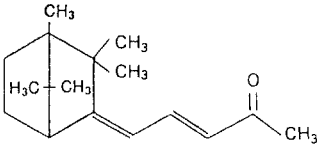
OH  
OCH<sub>3</sub>  
CH<sub>3</sub>  
Substitués  
Habituels en 2 2' - 4 4'

Nom	Nom chimique	Nom commercial	Concentration maximale autorisée sur Liste Européenne JO 28.11.83
Benz 1	2 - 4 dihydroxy benzophénone Benzo résorcinol 4 Benzoyl résorcinol	Uvinul 400 Uvasorb 20 H Benzophénone 1 Gafsorb 24 DH	
Benz 2	2,2' dihydroxy 4 méthoxy benzophénone	Cyasorb UV 24 Spectrasorb UV 24 Benzophénone 8 Dioxybenzone	
Benz 3	2,2' dihydroxy 4,4' Diméthoxy benzophénone	Uvinul D 49	
Benz 4	Sodium 2,2' dihydroxy 4,4' Diméthoxy 5 sulfobenzophénone	Benzophénone 9 Uvinul DS 49	
Benz 5	2,2' 4,4' tétrahydroxy benzophénone	Uvinul D 50 Benzophénone 2	
Benz 6	2 Hydroxy 4 méthoxy benzophénone	Benzophénone 3 Uvasorb met Uvinul M 40 Gafsorb 2 H 4 M Sunscreen 15 Eusolex 4360 Spectrasorb UV 9 Oxybenzone	max. 10 % mention obligatoire contient de l'oxybenzone
Benz 7	2 Hydroxy 4 méthoxy 4' Méthylbenzophénone	Méxénone Uvistat 221	max. 4 % Liste provisoire mention obligatoire contient du méxénone
Benz 8	2 Hydroxy 4 méthoxy benzophénone 5 Acide sulfonique et sel sodique	Sulisobenzone Sulisobenzone Sodique Spectra Sorb UV 284 Uvinul MS 40 Cyasorb UV 284 Gafsorb 2 H 4 MS Uvistat 1121	Liste provisoire max. 5 % (exprimé en acide)
Benz 9	4 Phényl benzophénone	Eusolex 3490	
Benz 10	Phényl 4 benzophénone Carboxylate 2' Ethyl 2 - Hexyle	Eusolex 3573	
Benz 11	2 Hydroxy 4n octoxy benzophénone	Cyasorb UV 531	
Benz 12	4 Hydroxy 3 carboxy benzophénone		
Benz 13	5 Chlore 2 Hydroxy benzophénone	Dow H CB	
Benz 14	2,2' Dihydroxy 4,4' diméthoxy benzophénone	Uvinul D 49	

## 6 - Dérivés du DIBENZOYL MÉTHANE

Formule Générale :	Filtres : UVA	
	Nom chimique	Nom commercial et Formule
<p>— Isopropyl 4 dibenzoyl méthane            ... (Isopropyl 4 phényl) 1 phényl            3 propanedione 1 - 3</p>	<p>Eusolex 8020            constituant de l'Eusolex 8021            (avec Eusolex 6300)</p> 	<p>Concentration maximale autorisée sur liste Européenne J. O 28.11.83</p> <p>Liste provisoire            Maximum 5 %</p>
<p>(tert - butyl 4 phényl) 1 —            (méthoxy 4 phényl) 3 —            Propanedione 1,3</p> <p>— 4 tert butyl 4, méthoxy-            dibenzoyl méthane</p>	<p>Parsol 1789</p> 	<p>Liste provisoire            Maximum 5 %</p> <p>Maximum UVA            d'absorption : 356</p>
<p>— Dianisoyl méthane            Bis (méthoxy 4 phényl)            1,3 propanedione 13</p>		<p>Liste provisoire            Maximum 6 %</p>

## 7 - AUTRES

Nom chimique	Nom commercial	Concentration maximale autorisée sur liste J.O 28.11.83
Acide urocanique Acide imidazol acrilique		2 % exprimé en acide
Acide 2 phényl benzimidazol 5 sulfonique et ses sels	 Eusolex 232	8 % exprimé en acide
– Bornelone Dienone alicyclique 5 (– 3,3 Diméthyl 2 norbornyliden) – 3 – pentene 2 on	 Prosolal S9	3 % maximum
Dibenzolazine $C_6 H_5 - CH = N - N = CH - C_6 H_5$		
Anthranylate de Menthyl		
les dérivés galliques		
– 3 - 4 diméthoxy phényl Glyoxylate de sodium	Eusolex 161	5 % maximum
5 méthyl 2 phényl benzoxazole		4 % maximum
Acide alpha cyano 4 Méthoxy cinnamique	UV absorber 3 Uvinul N 35	5 % maximum

## 2.4 - LE PRODUIT FINI

C'est lui qui, commercialisé, va finalement être appliqué sur la peau afin d'exercer ses propriétés photoprotectrices. Ces dernières vont dépendre :

- non seulement des caractéristiques de chaque produit actif, filtre ou écran,
- mais également, comme nous l'avons vu dans l'étude pharmacologique antérieure, de l'interaction de ces agents avec la peau vivante, de l'épaisseur de la couche de topique appliqué ;
- enfin et surtout de la formule finale de la préparation : concentration de l'agent actif, association de divers filtres et/ou écrans, aspects qualitatifs et quantitatifs concernant le véhicule.

Ainsi, c'est l'efficacité du produit fini qu'il convient en fin de compte de considérer, aussi bien pour l'utilisation clinique que pour la détermination du coefficient de protection, et non celle des principes actifs isolés.

De la même manière, les effets secondaires des produits anti-solaires ne sont pas toujours imputables aux agents actifs, mais parfois également aux autres constituants de la préparation : solvant, parfums ... (nous reviendrons sur cette notion dans le paragraphe 2.5 de ce chapitre).

Outre ces éléments de la formulation d'un photoprotecteur externe, nous aborderons ici les notions importantes de "formes galéniques" et d'"aspects cosmétiques" de ces préparations.

Enfin, nous établirons une liste des principaux produits commercialisés, à l'échelle internationale d'une part, en Europe et tout particulièrement en France d'autre part. Ceci dans un but d'utilisation pratique de la photoprotection externe.

### 2.4.1 - LA FORMULATION D'UN PHOTOPROTECTEUR EXTERNE

Nous allons envisager les différents composants qui déterminent une préparation anti-solaire : les agents actifs, le solvant, les additifs divers. Notons que la législation exige actuellement la communication de cette composition sur l'étiquette du produit (sauf le nom des agents actifs !).

#### 2.4.1.1 - Les agents actifs

Ce sont les filtres et les écrans (nous les avons antérieurement décrits, avec leurs principaux caractères).

Dans le produit fini, deux notions sont en outre fondamentales pour l'efficacité photoprotectrice finale : leur concentration et leur association.

##### 2.4.1.1.1 - La concentration du produit actif : (157), (105)

Elle est globalement proportionnelle à l'efficacité photoprotectrice : le coefficient de protection est d'autant plus élevé que cette concentration est grande.

En fait, il convient d'émettre quelques réserves envers cette affirmation :

. Il existe un seuil inférieur d'efficacité (si l'on admet comme coefficient de protection minimum un chiffre supérieur à 2). Ainsi, par exemple, le PABA ne sera "efficace" qu'à partir d'une concentration de 2 %.

. La croissance du coefficient de protection n'est pas forcément parallèle à l'augmentation de la concentration du produit actif (elle peut être beaucoup plus lente).

. Dans certains cas, la courbe d'efficacité en fonction de la concentration peut se stabiliser en plateau à partir d'une valeur seuil d'action maximal. Nous avons vu par exemple avec le PABA que l'absorption augmente linéairement pour des concentrations, de 2 à 5 % pour ensuite se stabiliser à son taux maximum d'efficacité.

. Pour d'autres filtres et surtout pour les écrans, le coefficient de protection continue à croître avec l'augmentation de la concentration. Alors, la limite maximale est souvent d'ordre cosmétique, soit l'agent actif n'est plus incorporable dans le solvant à partir d'un certain taux, soit la préparation résultante devient cosmétiquement inutilisable (citons par exemple le "masque de Pierrot" des écrans trop concentrés).

. Enfin, l'augmentation excessive de la concentration en filtre accroît d'autant les risques d'irritation, de sensibilisation et de photosensibilisation locales.

Aussi, sommes-nous amenés à définir, pour la concentration des agents actifs dans le produit fini, des valeurs optimales qui tiennent compte de tous les facteurs précédemment cités. En pratique, cette concentration varie quelque peu selon les gammes pour un filtre ou un écran donné. Cependant, elle se situe habituellement dans un "intervalle d'efficacité optimale".

Ainsi, globalement, les filtres sont utilisés à des concentrations allant de 1 à 5 %, et les écrans de 5 à 10 %. Mais il existe des variations individuelles selon les produits considérés. Nous rappelons ici les valeurs optimales des principaux agents actifs :

- . PABA = 5 %
- . Esters de PABA = 2,5 % (utilisables de 2 % à 8 %)
- . Cinnamates = 2 à 2,5 %
- . Benzylidène camphre = 1 à 5 %
- . Salicylates = 4 à 15 % (utilisés souvent à 8 %)
- . Benzimidazoles = 2 à 5 %
- . Acide diméthoxyphénylglyoxylique = 4 %
- . Benzophénones = 2 à 4 %
- . Naptoquinone = 0,25 % (+ dihydroxyacétone = 3 %)
- . Ecrans (dioxyde de titane surtout) = 5 à 10 %, parfois jusqu'à 20 % au prix de problèmes cosmétiques.

#### 2.4.1.1.2 - Les associations de produits actifs dans la formule finale

Elles sont la règle dans les préparations modernes.

Elles consistent en l'association de deux ou plusieurs filtres de familles différentes, ou d'un ou plusieurs filtres avec un ou plusieurs écrans ; plus rarement de deux filtres d'une même famille.

Elles permettent d'améliorer considérablement l'efficacité photoprotectrice, tant sur le plan quantitatif (augmentation du coefficient de protection, diminution de la transmission spectrophotométrique) que sur le plan qualitatif ++

(élargissement du spectre de protection en associant des produits dont les spectres se complètent ; augmentation de la rémanence). Ces améliorations sont liées, non seulement à l'action complémentaire des différents produits, mais aussi au rôle synergique qu'ils exercent parfois les uns sur les autres. Si bien que nous possédons actuellement des anti-solaires très efficaces classés "haute protection" ou "écran total", permettant non seulement la protection du sujet sain, mais également (pour certains) des malades atteints de photodermatoses (remarquons cependant que seulement 6 % des produits combinés sont vendus comme "écrans totaux" (188)).

Nous allons ici citer quelques-unes des plus classiques de ces associations fréquemment retrouvées dans la littérature récente :

a) (102)  $\left\{ \begin{array}{l} \text{diméthyl-2-éthylhexyl PABA} \\ \text{oxybenzone} \end{array} \right.$

Dans une émulsion anionique, elle présente trois avantages :

- large spectre UVB (pic à 310 nm) + UVA (jusqu'à 370 nm)
- rémanence à l'immersion
- cosmétiquement très acceptable.

b) (206) (198) (46) (116) (183) (35)  $\left\{ \begin{array}{l} 7 \% \text{ d'octyldiméthyl PABA} \\ 3 \% \text{ d'oxybenzone} \end{array} \right.$

Présente un coefficient de protection élevé (= 21 mesuré in vivo, "indoor", avec croissance arithmétique).

Rémanence élevée (après 20 mn d'immersion, CP encore égal à 18).

Large spectre (UVB + UVA jusqu'à 370 nm);

(68) La FDA a considéré comme "inoffensif et très efficace" ce photoprotecteur pour des concentrations respectives des deux filtres allant :  
de 1,5 % à 8 % pour le Padimate D,  
2 % à 6 % pour l'oxybenzone.

c) (46) (144)  $\left\{ \begin{array}{l} \text{PABA à 5 \% dans l'éthanol} \\ \text{isoamyldiméthyl PABA (Padimate A) = 2,5 \%} \end{array} \right.$

Constitue un excellent filtre UVB.

d) (170)  $\left\{ \begin{array}{l} \text{Isoamyldiméthyl PABA (Padimate A)} \\ \text{octyldiméthyl PABA (Padimate D)} \end{array} \right.$

à des concentration de 2,5 % à 3,3 % (pour chaque constituant), ce filtre présente également une action protectrice élevée contre les UVB.

e) (104)  $\left\{ \begin{array}{l} \text{Oxybenzone} \\ \text{méthylbenzylidène camphre} \\ \text{dioxyde de titane} \end{array} \right.$

Possède non seulement un coefficient de protection élevé (= 22,3 in vivo, "indoor", avec progression arithmétique), mais également un très large spectre, s'étendant des UVB au visible.

Commercialisé en France sous le nom de Parligh<sup>\*</sup>.



- f) (65) (2) (135) (170)  
 { 3 % de 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone  
 { 4 % d'éthylhexyl-p-méthoxycinnamate  
 { 5,5 % de 2-phénylbenzimidazole sulfonate

Dans une crème base, il est très "en vogue" en Europe. Il possède une efficacité remarquable contre les UVB, mais également les UVA jusqu'à 370 nm. Sa rémanence est encore plus grande que celle du PABA. (Les concentrations proposées varient selon les auteurs, respectivement de = 3 à 4 % , 4 à 5 % , 2,5 à 5,5 %).

- g) (170) Mexenone (2-hydroxy-4-méthoxy-4'-méthylbenzophénone)  
 { association de plusieurs écrans :  $TiO_2$ , ZnO, Kaolin, FeO.

Recommandé pour une protection "absolue" surtout contre les grandes longueurs d'onde.

- h) (37) { 4 % cinoxate (2-éthoxyéthyl-p-méthoxycinnamate)  
 { 5 % menthyl anthranilate.

Dans une crème-base, il transmet moins de 1 % des UVB ( $CP \geq 10$ ). Il présente en outre une petite rémanence.

- i) (46) { Ester de cinnamate  
 { oxyde de zinc (ZnO)

Permet une très bonne protection contre les UVB ( $CP = 15$ ), plus une protection (moindre) contre les UVA ( $CP = 4$ ).

- j) (188) { Anthranilate  
 { Cinnamate

Possède un large spectre d'action, proche des benzophénones.

- k) (188) (157) (105) { 3(4-méthylbenzylidène)-camphre  
 { 4-isopropylidibenzoylméthane

Possède un large spectre (UVB + UVA jusqu'à 370 nm). 100 % d'absorption dans ce spectre. Commercialisé sous le nom d'Eusolex 8021.

Cette liste n'est pas exhaustive ; d'autres associations se rencontrent dans les divers produits aujourd'hui disponibles.

#### 2.4.1.2 - Le solvant

Son rôle est essentiel dans l'efficacité du produit fini (131) (81) (188) (2) (144) (150) (116). Il intervient en première ligne dans les propriétés cosmétiques de la préparation. Enfin, il peut être responsable de certains des effets secondaires attribués aux photoprotecteurs externes. Ces deux derniers points seront revus ultérieurement. Nous nous limiterons ici à l'influence du véhicule sur le coefficient de protection final. Il intervient à deux niveaux :

- a) dans l'interaction topique - peau :

Ce problème a été évoqué chapitre II, paragraphe 2.1. Rappelons que le véhicule entre en compte dans :

- la pénétration du produit dans la couche cornée, d'autant plus aisée que le véhicule est un solvant des lipides (exemple : l'éthanol),

- dans la "substantivité" de l'agent actif qui reste plus ou moins fixé au stratum cornéum en fonction du coefficient de partage entre ce dernier et le solvant ;
- dans le maintient d'une certaine épaisseur du film protecteur à la surface cutanée, déterminée par la viscosité de la préparation. Cette couche devra être uniforme (nous avons vu qu'il existe des divergences d'opinion quant au véhicule le plus adapté) ;
- l'excipient intervient également dans l'adhérence et éventuellement la résistance à l'eau de ce film de surface. Les huiles et les émulsions eau dans l'huile (E/H) auront à cet égard un avantage certain (188) (154).

Pour illustrer ces propos, nous prendrons deux exemples :

1 - celui du PABA qui, à une concentration de 5 %, a une activité maximale dans un véhicule à base d'éthanol (50 à 60 %). Cela est expliqué par le fait que ce filtre est efficace à l'intérieur du stratum cornéum et que l'excipient qui favorise au maximum sa pénétration puis sa libération dans la couche cornée (cet alcool, volatile, étant rapidement éliminé), concourt au mieux à son action photoprotectrice (144), (222), (2).

2 - Par contre, un agent de surface comme par exemple un benzophénone, bénéficiera d'un solvant non hydrosoluble et visqueux, afin de maintenir une épaisseur suffisante, et par là même son coefficient de protection.

b) Même en faisant abstraction du support biologique que représente la peau, la qualité (et la quantité) du véhicule restent fondamentales dans l'efficacité photoprotectrice de la préparation (150). Ainsi :

. Le solvant modifie le spectre d'absorption d'un filtre (157). On note par exemple une déviation du pic maximal vers les grandes longueurs d'onde avec les solvants polaires.

. Certains véhicules, eux-mêmes, ont une certaine activité absorbante qui se surajoute à celle des produits actifs et augmente d'autant le coefficient de protection final. Il en est ainsi de certaines huiles végétales que nous avons vu antérieurement (arachide, olive, coco, coton, sésame ...). Ces huiles présentent en outre l'intérêt d'une viscosité et d'une adhérence non négligeables.

. Les excipients biphasiques (ou émulsion) permettent de lier deux filtres complémentaires, un lipophile, l'autre hydrophile, améliorant ainsi considérablement le pouvoir photoprotecteur de la formule (105).

Au total, excepté le cas particulier du PABA en solution alcoolique, la plupart des auteurs s'accordent pour considérer que les émulsions E/H (crèmes grasses) et les gels gras assurent une meilleure protection que tout autre véhicule (179).

#### 2.4.1.3 - Les additifs divers

De façon plus ou moins importante, ils figurent constamment dans la formule du produit anti-solaire fini.

On peut les subdiviser en trois catégories (nous ne parlerons pas des psoralènes qui seront vus ultérieurement (paragraphe 3 de ce chapitre)) :

a) Les additifs indispensables :

- Les conservateurs :

Ils visent à éviter la contamination de la préparation par les micro-organismes.

Nous en citerons quelques exemples : les parahydroxybenzoates, l'acide sorbique, les salicylamides halogénés, la chlorhexidine, l'hexachlorophène, le bronopal, l'imidazolidimyl urée (germal\*), le chloracétamide, l'irgasan\*...

Ils représentent un certain risque d'accidents d'intolérances cutanées : irritation, eczéma, voire photosensibilisation .

Ils ne modifient pas, par contre, les propriétés photoprotectrices de la préparation.

- Les anti-oxydants

Ils sont destinés à prévenir l'oxydation de certaines matières premières.

De nombreux produits peuvent être utilisés : l'EDTA, les parabens, les tocophérols, le BHA, le BHT, ...

Ils pourraient protéger, à doses élevées, contre l'érythème solaire.

On leur reproche de rares dermites eczématiformes.

b) Les additifs parfumés :

Ils n'ont qu'un rôle cosmétique.

Ce sont des essences :

- naturelles : l'essence de bergamote, d'orange, de citron, de bois de santal, de rose, de lavande ...
- ou synthétiques : les coumarines (la 6-Méthyl-coumarine est très utilisée dans les produits anti-solaires, les lactones, les esters de menthyle, les salicylates, les dérivés de l'eugénoï ...) )

Des accidents de sensibilisation et surtout de photosensibilisation à ces substances, bien que rares, sont régulièrement décrits. Ces effets secondaires sont très nettement réduits si on prend soin de déterpéner ces produits.

c) Les colorants :

Ils peuvent être incorporés dans la formulation du photoprotecteur, dans un but là encore purement esthétique, visant à donner une impression de "bronzage".

Un seul, nous l'avons vu, présente une certaine activité anti-solaire lorsqu'il est associé à la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone : il s'agit du dihydroxyacétone (DHA) qui, complexé à la kératine épidermique, modifie sa coloration et engendre une certaine protection dans les UVA et le visible (voir paragraphe 2.3.1.2.2 de ce chapitre).

Ces additifs facultatifs nous conduisent en envisager les problèmes cosmétiques posés par les photoprotecteurs externes ...

#### 2.4.2 - FORMES GALENIQUES ET ASPECTS COSMETIQUES

Les produits anti-solaires présentent, en plus de leur versant pharmacologique en tant que médicaments à part entière, un pôle plus classique d'ordre cosmétologique. Ils sont classés dans cette discipline parmi les "cosmétiques de protection". Nous ne répèterons pas ici les problèmes posés par chaque produit actif individuellement ("masque de Pierrot" des écrans, linge taché par le PABA ...). Nous nous limiterons à l'étude des différentes formes galéniques disponibles et de leurs aspects cosmétiques.

##### 2.4.2.1 - Les produits de base

A. L'eau : elle doit être la plus pure possible

B. L'alcool : l'éthanol est le plus utilisé. C'est un solvant des graisses.

C. Les corps gras : On distingue :

a) Les graisses d'origine végétale : ce sont des huiles dont certaines absorbent les UV (olive, arachide, ...), et d'autres non (huile d'amande douce, d'avocat, ...).

b) Les graisses animales sont plutôt solides :

- . Lanoline : extraite du sébum du mouton (ou suint). Elle a la propriété d'absorber jusqu'à trois fois son poids d'eau. C'est un excellent excipient gras et hydrophile très utilisé dans les émulsions huile dans eau (H/E). Malheureusement, elle a l'inconvénient d'être irritante et surtout sensibilisante. Sa présence doit obligatoirement figurer sur l'étiquette.
- . Les cires (cire blanche d'abeille, blanc de baleine) sont au contraire hydrophobes.

c) Les graisses d'origine minérale : ce sont des produits de distillation du pétrole. Elles sont hydrophobes et insolubles dans l'alcool et les solvants organiques.

- . La vaseline est la plus employée, pure ou associée à la lanoline pour palier à l'occlusion néfaste (irritante et cométo-gène) qu'elle provoque.
- . Par contre, les paraffines sont peu utilisées avec les photoprotecteurs (elles forment la base des pommades surtout).

d) Les graisses synthétiques :

- . Les polyoxyéthylène - glycols : Ils sont hydrophiles et très bien tolérés. Ils sont très utilisés dans les émulsions. Leur onctuosité varie avec la longueur de leur chaîne.

D. Les poudres : elles entrent dans la composition des écrans physiques. Elles sont le plus souvent de nature minérale (talc, kaolin, oxyde de zinc, dioxyde de titane ...) ; parfois d'origine végétale (amidon).

#### 2.4.2.2 - La formulation des excipients :

Elle définit la "forme galénique".

##### A. Les solutions

Définies par la nature liquide de l'excipient et la solubilité de l'agent actif dans ce dernier, elles sont choisies en fonction de leurs propriétés physico-chimiques propres et du corps actif.

a) Les solutions aqueuses ne sont pas utilisées en photoprotection externe.

b) On propose parfois les *solutions hydro-alcooliques*, et tout particulièrement l'éthanol à 50 - 60 % dans l'eau (179), (222). Pour augmenter la "consistance" du film formé par la lotion, il est habituel d'ajouter des substances hydrophiles : mucilage, glycérol, sorbitol, propylène glycol ...

En fait, cet excipient est surtout préconisé pour le PABA (et ses esters) qui sont très solubles. En outre, l'éthanol est un solvant pour les lipides, ce qui permet la pénétration du filtre dans le stratum cornéum. Volatile, l'alcool libère alors l'agent actif in situ.

Ce véhicule possède certains avantages cosmétiques : il est incolore, ne tâche pas, il s'étale facilement. On lui reproche par contre des "dessécher" la peau, de provoquer des irritations (il est contre-indiqué en cas de lésions irritatives pré-existantes), et enfin d'être invisible et d'induire par là des omissions parcellaires lors de son étalement sur la peau.

Au total, cette présentation est très rarement utilisée.

c) Les solutions huileuses (188), (13), (11)

Elles constituent la majorité des solutions commercialisées. De présentation agréable sur le plan cosmétique, facilement étalable sur le corps, elles permettent une rémanence élevée, et parfois d'augmenter le coefficient de protection grâce aux propriétés absorbantes de certaines huiles.

On leur reproche l'effet occlusif du film protecteur qu'elles induisent (on peut y palier en additionnant, à la solution, de l'alcool oléique, du myristate ou du palmitate d'isopropyle), et bien sûr leur faible efficacité lorsqu'elles sont utilisées seules.

Au total, on les conseille surtout pour le tronc et les membres. Elles sont à éviter sur le visage.

##### B. Les émulsions (laits et crèmes) (157), (11), (188), (33).

Il s'agit de systèmes biphasiques combinant deux liquides non miscibles, l'un aqueux, l'autre huileux. Si ce sont les globules d'eau qui sont suspendus dans l'huile, on obtient une émulsion eau dans huile (E/H) ; dans le cas contraire on a une émulsion (H/E). Ainsi, une des phases est appelée "continue" (le dénominateur) ; l'autre est dite "dispersée" (le numérateur).

La cohésion de ces deux phases est assurée par des tensio-actifs ou "émulsifiants" qui se placent en un film monomoléculaire à l'interface et se lient par leur pôle hydrophile à la phase aqueuse, par leur pôle hydrophobe à la phase grasse.

On obtient ainsi :

- . Les laits ou émulsions fluides, peu utilisés avec les photoprotecteurs, mais plutôt comme "après solaire" étant donné leur propriété anti-inflammatoire. Ce sont le plus souvent des émulsions H/E. (rarement les laits peuvent être des émulsions E/H = alors, leur utilisation comme anti-solaire semble plus judicieuse car ils résistent bien à l'eau).
- . Les crèmes hydratées : ce sont des émulsions H/E, très agréables cosmétiquement, mais très peu hydrostables et donc à renouveler fréquemment, surtout après sudation ou immersion. Elles sont par contre thermostables.
- . Les crèmes grasses : émulsions E/H, elles ont l'avantage de former un film très rémanent, résistant à l'eau et à la sueur, permettant des applications plus espacées. Elles sont en outre hydratantes pour la peau, limitant ainsi la desquamation secondaire.

Au total, ces deux types d'émulsions sont indiquées pour tout le corps et particulièrement pour le visage. On préférera les émulsions E/H (crèmes grasses) pour les peaux sèches et fragiles, et lorsque l'on désire une rémanence et une protection accrue; les émulsions H/E (crèmes très peu grasses) seront conseillées, à l'opposé, aux peaux grasses ou acnéiques. Ce système biphasique d'excipient permet en outre, nous l'avons vu, l'utilisation de deux filtres complémentaires, un hydrophile, un hydrophobe. Il constitue ainsi le véhicule de loin le plus utilisé actuellement.

#### C. Les autres formulations disponibles :

##### a) Les gels huileux (ou onguents, ou pâtes grasses) (103), (33)

Association de poudres (le plus souvent écran physique) et d'un système huileux.

Ils constituent également un excellent excipient, volontiers utilisé dans les produits anti-solaires de "haute gamme" (grade I). La rémanence est là encore très satisfaisante. Cette présentation est souvent réservée à des zones limitées, du fait de son contenu important en écrans opacifiants.

##### b) Les sticks (188) :

Ce sont des anti-solaires solides, toujours de fort coefficient de protection et riches en écrans physiques. Ils sont destinés à l'application sur des régions spécifiques : nez ou lèvres.

##### c) Les aérosols ont été proposés (13)

Leur utilisation n'offre aucun autre avantage que celui de suivre une "mode". Au contraire, la vaporisation donnerait un film moins épais et moins uniforme que l'application par massage. En outre, il existe un risque d'irritation oculaire.

d) Dans le même ordre d'idées ont été commercialisées des mousses (du même type que les mousses à raser) (103).

e) Certains ont proposé, enfin, concernant en particulier les solutions hydroalcooliques de PABA ou de ses esters, de les incorporer dans une lotion après rasage ou une eau de toilette afin de protéger les régions découvertes (face surtout) de façon continue toute l'année, ceci dans un but de prévention des lésions actiniques chroniques (170).

En conclusion, nous retiendrons que les émulsions E/H semblent les plus compatibles avec une photoprotection efficace ; elles sont les plus utilisées en Europe (alors qu'aux U.S.A. et en Australie, les solutions alcooliques et crèmes H/E sont également très prônées). Cependant, le véhicule choisi devra être adapté aux produits actifs, et surtout à la peau du sujet utilisateur ; ceci est une règle générale des thérapeutiques externes en dermatologie.

#### 2.4.3 - QUELQUES EXEMPLES DE PREPARATIONS COMMERCIALES ANTI-SOLAIRES

Notre objectif ici est de citer quelques-uns des principaux produits actuellement sur le marché, afin d'orienter utilement le dermatologue, le médecin généraliste, le pharmacien, ou tout simplement les utilisateurs avant de conseiller ou d'utiliser telle ou telle préparation.

Les listes qui vont suivre n'ont pas la prétention d'être exhaustives, mais uniquement d'apporter quelques exemples afin de concrétiser les notions quelquefois trop théoriques que nous avons abordé jusqu'à présent. Elles ne sont guidées par aucun intérêt publicitaire.

L'heure étant actuellement à la standardisation, nous avons choisi initialement de faire un survol de la littérature internationale afin de regrouper les principales préparations disponibles sur le plan mondial. (Synthèse effectuée à partir des articles : (2), (135), (170), (20), (36), (92), (12)).

Dans un deuxième temps, nous restreindrons notre champ de vision au marché français (33), (13), (104), (105), (149).

(Les coefficients de protection annoncés ont été déterminés par des méthodes diverses ; ils ne sont là qu'à titre indicatif).

## LISTE INTERNATIONALE

Nom commercial	Composants actifs	Forme galénique	Coefficients de protection moyens
	<u>1 - Les PABA</u>		
* <u>Pré Sun</u> 15 8 4	5% PABA dans 50% - 70% d'éthanol	*lotion Alcool - Huile *Lait *Gel	8 - 15
* <u>Paba gel</u>		*Gel - alcool	10
* <u>Pabanol</u>	5% PABA dans 50% - 70% d'éthanol	lotion crème	12 - 15
* <u>Sunbrella</u>		lotion (éthanol - eau)	12 - 15
* <u>Solar cream</u>	4% PABA 5% titane dioxide	lotion (éthanol - eau)	12 - 15
* <u>Filtray lotion</u> <u>Supershade</u>	7% octyldiméthyl PABA + 3% oxybenzone + PABA	lait	15 - 18
	<u>2 - Les PABA - esters (combinaisons)</u>		
* <u>Clinique 19</u>	Phénylbenzimidazole sulfonate + 2,5% octyldiméthyl-PABA	lait	15 - 19
* <u>Sundown</u>	7% Padimate O + 5% octylsalicylate + 4% oxybenzone 3,3% octyldiméthyl-PABA	lait	7 - 15
* <u>3 M What A. tan</u>	3% octyldiméthyl-PABA + 2,5% Benzophénone	lait	15 - 20
* <u>Supershade</u>	7% octyldiméthyl-PABA + 3% oxybenzone	lait	15 - 18
* <u>Total éclipse</u>	2,5% - 3% glycéryl PABA + 2,5% octyldiméthyl PABA + 2,5% → 3% oxybenzone	lait	15 - 18
* <u>Block out</u>	2,5% → 3% isoamyl-p- diméthyl aminobenzoate (Padimate A) Padimate 0,8% dioxybenzone 3%	-lotion alcoolique -gel -crème	4 - 8



Nom commercial	Composants actifs	Forme galénique	Coefficients de protection moyens
*Aztec	5% homomenthyl salicylate + 2,5% amy1-p-aminobenzoate  3 - PABA-esters	lotion	6 - 10
*Pabafilm	2,5% → 3,3% isoamyl-p-diméthyl aminobenzoate (Padimate A)	- lotion - gel	4 - 8
*Original Eclipse	3,5% Padimate A + 3% octyldiméthyl PABA	lotion alcool - huile	8 - 10
*Sea & Ski	3,3% octyldiméthyl PABA 4% isoamyl-diméthyl PABA glycéryl-p-aminobenzoate	crème	7 - 8
*Sunguard lotion	2,5% isoamyl-p-diméthylaminobenzoate (sulisobenzone)  Divers	lotion (55% d'éthanol)	4 - 9
*Expose sultan liquide - *Negasol - *Tanfastic dark tanning lotion - *Tanfastic sultan lotion with cacao Butter - *Bain de soleil - *Beauty on the Beach - *Bronze lustre moon drops - *California bronze sultan-cream-oil - *Coppertone baby tan - *Palm spings tanning cream - *Skol regular lotion - *Skollex sun cream *Suave sultan lotion - *Braggi sun Bronzing -gel -oil - *Bronze lustre tanning creme - ....			
	4 - Non PABA		
*Piz Buin 4	4,5% éthyl-Hexyl-p-méthoxycinnamate	lait - crème huile	6 - 12
"			
*Piz Buin 3	Méthoxy-cinnamate phenyl-P.H.B ester	lotion : huile alcool	2 - 6
*Piz Buin 6	Méthoxy-cinnamate + Benzophénone PHB ester	Huile/eau lait	8 - 13
*Piz Buin 8	5% éthyl-Hexyl-p-méthoxycinnamate +	crème	12 - 20
*T <sub>1</sub> Screen	3% 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone + 4% 2-phényl-benzimidazole sulfonate	eau/huile	16 - 22

Nom commercial	Composants actifs	Forme galénique	Coefficients de protection moyens
* <u>Piz Buin 8</u> * <u>T1 Screen</u>	5% éthyl-Hexyl-p-méthoxycinnamate + 3% 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone	lait	16 - 20
* <u>Uval</u>	10% 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone 5 sulfonate (sulisobenzone)	lait	10 - 12
* <u>Coppertone</u>	4% 8% 9% Homomenthyl-salicylate	lotion - crème huile	3,5 - 6
<u>Cinnamates</u>			
* <u>RV Plaque</u>	20% ZnO 1,5% cinnamate 3% vaseline rouge de vétérinaire	crème	2 - 10
* <u>Sundare lotion</u>	Cinoxate 1,75% Z,0 20%	lotion, eau, alcool, crème	4 - 12
* <u>Maxafil</u>	4% cinoxate 5% menthyl-anthramilate		7 - 12
* <u>Ester Lauder moisturizing</u>	Padimate 0 ; Propyl-méthoxycinnamate Homosalate		6
* <u>Bergasol</u> crème grasse super-protectrice "très haute montagne"	cinnamate + oxyde de zinc + essence de bergamote	huile - crème	10 - 12
* <u>Ti Screen</u>	Ethyl-Hexyl-p-méthoxycinnamate 7,5% Oxybenzone 5%		
* <u>Aramis 900</u> * <u>SPF 10</u> * <u>Sun Protection</u>	Padimate 0 ; Propylméthoxy-cinnamate Homosalate		10
* <u>Advanced Sun Protection</u>	Octyl-méthoxycinnamate Propyl-méthoxycinnamate Homosalate		10
* <u>Full-Filter sun</u>		crème - lotion	
* <u>Sun Bloc</u>		gel	
* <u>Sun dare</u>		crème - lotion	

Nom commercial	Composants actifs	Forme galénique	Coefficients de protection moyens
	<u>Salicylates</u>		
* <u>Q.T Quick tanning</u>	Homomenthyl salicylate dihydroxyacétone	lotion	
* <u>Tanya</u>	Homomenthyl salicylate	lotion	
* <u>Hawaiian</u>	+ beurre de cacao	huile	
* <u>Suntan</u>			
* <u>U.V. Sun filter</u>	Homomenthyl salicylate 54% éthanol 1% méthanol	crème - alcool eau/huile 54% éthanol 1% méthanol	8
* <u>Coppertone</u>		crème	
* <u>Sun Off</u>		huile lotion	
	<u>Anthranilates</u>		
* <u>Maxafil</u>	Dioxyde de titane	crème	6 - 8
* <u>A fil</u>	+ 5% menthyl- anthranilate		
* <u>Squaw tan lotion</u>			
	<u>Benzophénones</u>		
* <u>Pan ultra</u>			
* <u>Sollar</u>			
* <u>Sungard</u>			
* <u>Uval</u>			
	<u>Divers</u>		
* <u>Onoshield</u>	DHA Lawsone		
* <u>Suns wept</u>	3,5% digalloyl trioleate		5 - 10
	5 - <u>Ecrans physiques</u>		
* <u>A Fil</u>	Dioxyde de titane + oxyde de zinc + talc, Kaolin, oxyde de fer, dans la vaseline rouge de vétérinaire	crème	6 - 8
* <u>RV Plaque</u>			
* <u>Shadow</u>			
* <u>Reflectra</u>			
* <u>Covermark</u>			
* <u>Clinique</u>			
* <u>RV Plus</u>			

Nom commercial	Composants actifs	Forme galénique	Coefficients de protection moyens
	<u>Stick</u>		
<u>RV Paba lipstick</u>	5% PABA 20% RVP		
<u>Uval sun'n wind stick</u>	Sulisobenzone		
<u>Sun stick lip protectant</u>	Digalloyl trioleate		
<u>RV Paba stick</u>			
Lip gloss stick	Homomenthyl salicylate		
Herpecin L cold sore lip Balm	Padimate A + pentyl-p-(diméthyl- amino)- Benzoate + Ti-O <sub>2</sub>		

PREPARATIONS DISPONIBLES EN FRANCE

Dénomination (Laboratoire et nom commercial)	Composants actifs	Forme Galénique	Coefficient de protection	Particularités
<p>A - <u>GRADE III = Protection minimale</u></p> <p><u>AMBRE</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Gel solaire</li> <li>. Lait hydratant</li> <li>. Crème nourrissante hydratante</li> </ul> <p><u>BERGASOL</u></p> <p>a/ Avec essence de bergamote :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Huile solaire</li> <li>. Lait solaire</li> <li>. Crème solaire</li> <li>. Huile ultra-bronzante</li> <li>. Huile ultra-bronzante</li> <li>. Lait ultra-bronzant</li> <li>. Crème ultra-bronzante</li> </ul> <p>b/ Sans bergamote :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Crème solaire</li> <li>. Lait solaire</li> </ul>	<p>Huiles végétales + cétone cyclique</p> <p>Benzylidène Camphre + éthylhéxyl-p-méthoxycinnamate + 5 MOP</p> <p>Idem</p>	<p>H/E</p> <p>H H/E E/H H H H/E E/H</p> <p>E/H H/E</p>	<p>2</p> <p>2 2 3 3 4 3 4</p> <p>3 3</p>	<p>. Antioxydant = BHT . Produit bronzant</p> <p>Essence de bergamote</p> <p>2 % 2 % 2 % 2 % 3 % 3 % 3 %</p>

Dénomination (Laboratoire et nom commercial)	Composants actifs	Forme Galénique	Coefficient de protection	Particularités
<u>BIODERMA</u> = BBR : . Crème bronzante phase 2	éthylhexyl-p-méthoxycinnamate + benzylidène camphre + 5 MOP	H/E	2 - 4	Moins dosée en filtre et plus en psoralène que la phase 1
<u>BIOLANE</u> : . Lait solaire . Crème solaire	dérivés cinnamiques	H/E E/H	3 4	
<u>CLINIQUE</u> : . Suntan encourager 4 SPF . Sun block 8 SPF	Benzophénone + octyldiméthyl PABA idem		2 4	
<u>COPPERTONE</u> : . Lotion	8% d'homomenthyl-salicylate	H/E	4	
<u>DUCRAY</u> : . Sun-bi-sun	éthylhexyl-p-méthoxycinnamate	H/E	2 - 4	
<u>GALENIC</u> : . Lait solaire hydratant . Crème solaire hydratante P.G. . Crème solaire hydratante P.S.	cinnamates	H/E H/E E/H	3 3 3	Peau grasse Peau sèche
<u>KLORANE</u> : . Crème ultra bronzante . Lait pour bronzer	?	H/E H/E	4	Extrait de bergamote = 2 %

Dénomination (Laboratoire et nom commercial)	Composants actifs	Forme Galénique	Coefficient de protection	Particularités
<u>LUSTINE</u> :				
. Lait solaire protecteur	1,5% oxybenzone + 3% éthylhexyl- p-méthoxycinnamate + TiO <sub>2</sub> , oxyde de fer	H/E	3	Huile de coco
. Crème de sport teintée		H/E	4	
<u>MUSTELA</u> :				
. Huile solaire	2,5% éthylhexyl-p-méthoxycinnamate	H	4	Huile d'avocat + Silicone
<u>ONAGRINE</u> :				
. Huile solaire	1,5% oxybenzone + éthylhexyl-p-méthoxycinnamate	H	2	} beurre de Karité
. Lait solaire protecteur		H/E	3	
. Gel solaire bronzant		H	4	
<u>PHAS</u> :				
. Lait solaire	Benzylidène Camphre + TiO <sub>2</sub>	H/E	3	
. Crème solaire		E/H	4	
<u>PIZ BUIN</u> :				
. Crème	Dérivé cinnamique	E/H	3	} + Béta carotène
. Lait		H/E	3	
. Crème hydratante "Exclusiv"		H/E	4	
. Lait "Exclusiv"		H/E	4	
<u>ROC</u> :				
. Huile solaire filtrante	Ester cinnamique + éther aryl-glyoxylique + ZnO	H	3	} Béta carotène
. Lait solaire hydratant (incolore ou teinté)		H/E	3	
. Crème solaire hydratante		H/E	4	

Dénomination (Laboratoire et nom commercial)	Composants actifs	Forme Galénique	Coefficient de protection	Particularités
<u>VICHY :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Huile pour bain de soleil</li> <li>. Lait bronzage</li> <li>. Crème bronzante</li> </ul>	Benzylidène Camphre + éthylhexyl-p-méthoxycinnamate	H H/E H/E	2 3 3	
B - GRADE II = Protection modérée à excellente =====				
<u>ALON :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Pabafilm = gel</li> </ul>	Isoamyl diméthyl-PABA	eau - alcool huile	4 - 8	
<u>BERGASOL :</u> a/ Avec essence de bergamote : <ul style="list-style-type: none"> <li>. Crème bronzante haute protection (spécial visage)</li> <li>. Crème très haute protection (montagne + bateau)</li> <li>. Crème très haute protection (peaux sensibles d'enfants)</li> </ul>	Benzylidène Camphre + éthylhexyl-p-méthoxycinnamate + 5 MOP (ZnO en plus)	E/H E/H E/H	5 6 7	Essence de bergamote : 3 % 3 % 3 %
b/ Sans bergamote <ul style="list-style-type: none"> <li>. Crème très haute montagne</li> </ul>	idem	E/H	7	
<u>BIODERMA :</u> BBR : crème bronzante phase 1	Benzylidène camphre + éthylhexyl-p-méthoxycinnamate + 5 MOP	E/H	6	Essence de bergamote



Dénomination (Laboratoire et nom commercial)	Composants actifs	Forme Galénique	Coefficient de protection	Particularités
<u>BIOLANE</u> : . Crème solaire 7	Benzimidazole + Benzophénones	E/H	6	+ Béta-carotène
<u>CLINIQUE</u> : . Oil free sun block 10 SPF	2% Benzophénone + 7% octyldiméth 7% octyldiméthyl-PABA	H	5	
<u>DERMOPHIL INDIEN</u> : . Lait solaire . Stick pour lèvres	Ethylhexyl-p-méthoxycinnamate Ester de PABA	H/E	6 7	Allergie croisée avec les "amines primaires en PARA"
<u>ELDER (ISOTEC)</u> : . Sun-tan . Puvasole	12,4% ester PABA 10% éthylhexyl-p-méthoxycinnamate	H/E	8 6	sans alcool
<u>GALENIC</u> : . Crème solaire haute protection P.G. . Crème solaire haute protection P.S.	Ester cinnamique	H/E E/H	7 7	Peau grasse Peau sèche
<u>LUSTINE</u> : . Crème solaire très haute protection	4% éthylhexyl-p- méthoxycinnamate	H/E	5	
<u>MUSTELA</u> : . Lait solaire enfant . Crème solaire	éthylhexyl-p-méthoxycinnamate	H/E H/E	5 7	} Huile d'avocat

Dénomination (Laboratoire et nom commercial)	Composants actifs	Forme Galénique	Coefficient de protection	Particularités
<u>ONAGRINE</u> : . Crème solaire protectrice	2% oxybenzone + 4% éthylhexyl- p-méthoxycinnamate	H/E	6	
<u>OWEN</u> : . Pabafilm	3,3% isoamyl diméthyl PABA (Padimate A)		6	Alcool éthylique
<u>PIZ BUIN</u> : . Piz-Buin 4 lotion . Crème "extrem"	4,5% éthylhexyl-p- méthoxycinnamate		8 6	+ Béta-carotène
<u>ROC</u> : . Crème solaire filtrante . Stick anti-solaire	dérivé cinnamique + talc + TiO <sub>2</sub>	H/E	6 5	Panthoténoï
<u>S.V.R.</u> : . Filtrasol	Benzimidazole + Benzylidène camphre + éthylhexyl-p- méthoxycinnamate	H/E	5	Panthoténoï
<u>VICHY</u> : . Lait haute protection . Crème haute protection	Benzylidène camphre + éthylhexyl-p-méthoxycinnamate	E/H H/E	6 6	

Dénomination (Laboratoire et nom commercial)	Composants actifs	Forme Galénique	Coefficient de protection	Particularités
C - GRADE I = Photoprotection maximale =====				
<u>BERGASOL</u> :				
. Crème écran total	Benzylidène camphre + éthylhexyl-p-méthoxycinnamate + ZnO	H/E	8	Pas de bergamote
<u>BIODERMA</u> :				
. Phase J	Phénylbenzimidazol-5-sulfanilate + oxybenzone	E/H	9	Acide 18-béta-glycyrrhétinique (anti-inflammatoire)
<u>CHAMONIA</u> :				
. Crème spécial soleil	dérivé cinnamique		8 - 10	+ Béta-carotène
<u>CLINIQUE</u> :				
. Sun block 19 SPF	9% phénylbenzimidazole + 5% octyldiméthyl-PABA		13	
. Continous coverage	TiO <sub>2</sub> (20%) + Oxyde de fer + mica		8	
<u>ELDER (ISOTEC)</u> :				
. Pabanol lotion	5% PABA		9	Ethanol
. Block Aid Crème	5% oxybenzone + 6% ester-PABA		14	Sans alcool
. Blocasole	6% éthylhexyl-p-méthoxycinnamate + 4% Dibenzoylméthane + Talc		10	
<u>GALENIC</u> :				
. Crème solaire écran total PG	dérivé	H/E	9	Peau grasse
. Crème solaire écran total PS	cinnamique } + TiO <sub>2</sub> } + Mica	E/H	9	Peau sèche
. Gel anti-solaire écran total	dérivé cinnamique + Dibenzoyl- méthane		9	Non gras

Dénomination (Laboratoire et nom commercial)	Composants actifs	Forme Galénique	Coefficient de protection	Particularités
<u>GRESVAL</u> : . UV écran crème	Benzimidazole + Benzylidène camphre + Dibenzoylméthane		> 9	Son de froment
<u>HELIOZONE</u> : . Crème	dérivé cinnamique + TiO <sub>2</sub> + oxyde ferrique	E/H	8	Incolore ou coloration bronze
<u>LUSTINE</u> : . Crème écran total P.G. . Crème écran total P.S.	7% } éthylhexyl-p-méthoxycinnamate 5% } + TiO <sub>2</sub>	E/H E/H	9 9	Peau grasse Peau sèche
<u>ONAGRINE</u> : . Crème solaire écran total . Crème solaire écran total teinté	3% oxybenzone + 5% éthylhéyl- p-méthoxycinnamate + TiO <sub>2</sub>	H/E H/E	9 10	Pigments minéraux en plus
<u>PARLIGHT</u> : . Ecran total transparent (Gel)	Méthylbenzylidène camphre + Dibenzoylméthane + Oxybenzone + TiO <sub>2</sub> + Mica		22 !	
<u>PIZ-BUIN</u> : . Crème écran total	4% Benzimidazole + 3% Oxybenzone + 5% éthylhexyl-p-méthoxycinnamate		15	
<u>Roche POSAY</u> . Anthélios écran teinté	Benzylidène camphre Benzoylméthane Benzophénone TiO <sub>2</sub> , oxyde de fer, Mica	E/H	17B 7B	Une des premières préparations donnant un double coefficient de protection (UVA + UVB)

Dénomination (Laboratoire et nom commercial)	Composants actifs	Forme Galénique	Coefficient de protection	Particularités
<u>ROC :</u> . Crème solaire haute protection . Crème écran total anti-solaire . Ecran facial anti-solaire . Stick écran total	dérivé cinnamique + ZnO idem idem + TiO <sub>2</sub> idem + Dibenzoylméthane	E/H E/H	8 10 10 10	+ Panthoténo1 + Panthoténo1 + Panthoténo1
<u>UNILABO :</u> . Ecran solaire Biosone	7% octyldiméthyl PABA 3% oxybenzone	H/E	15	
<u>VICHY :</u> . Crème écran total	Benzylidène camphre + Mica + TiO <sub>2</sub>	E/H	> 8	

## 2.5 - LES EFFETS SECONDAIRES INDÉSIRABLES DES PRODUITS ANTI-SOLAIRES CLASSIQUES

Même si leur action est essentiellement préventive, il n'est plus à démontrer que les photoprotecteurs externes sont des médicaments à part entière. En tant que tels, ils exposent aux risques d'effets secondaires qui sont les témoins d'une interaction du produit avec la peau.

Malgré la rigueur des "essais thérapeutiques" antérieurs à la commercialisation d'une formulation anti-solaire (voir chapitre II, paragraphe 2.1.4), certains de ces effets indésirables échappent au contrôle. Si bien que seule l'utilisation chronique de ces produits, associée à une surveillance parfois difficile pour des préparations considérées comme "cosmétiques", pourra mettre à jour ces effets secondaires : c'est la pharmacovigilance.

Il faut reconnaître que les actions néfastes des photoprotecteurs actuels sont rares, par rapport à leur consommation énorme. Cependant, les publications qui en font état sont de plus en plus nombreuses, si bien que nous ne pouvons plus ignorer ce problème.

Quatre types d'effets secondaires prédominent et nous allons les aborder successivement :

- l'irritation primaire,
- les réactions allergiques de contact,
- les photosensibilisations,
- et plus récemment le problème complexe des relations entre photoprotecteurs externes et carcinogénèse cutanée.

Les autres effets indésirables sont soit plus rares, soit plus accessoires ; nous ne ferons que les citer.

### 2.5.1 - L'IRRITATION PRIMAIRE

Ce phénomène se traduit cliniquement par des sensations de picotement, de brûlure ou de prurit, apparaissant après l'application du photoprotecteur mais dans des délais très variables (dès le premier quart d'heure jusqu'à la 24ème voire la 48ème heure).

Il n'est en rapport :

- ni avec l'irradiation actinique (il faudra en effet dans certains cas éliminer une photosensibilisation, en particulier par un mécanisme de phototoxicité),
- ni avec un mécanisme de sensibilisation : il peut apparaître dès la première application, ne nécessitant pas une prédisposition particulière (survient chez n'importe quel utilisateur, pourvu que la peau soit, au moins localement, quelque peu susceptible aux agressions externes : peau fine ou érodée...).

En fait, c'est un effet secondaire :

- certes gênant, mais bénin et transitoire,
- et surtout rare puisque décrit essentiellement avec le PABA et ses esters, exceptionnellement avec les benzophénones (170) ou les cinnamates (40).

Il semble que cette irritation soit liée à la présence d'éthanol dans l'excipient de ces anti-solaires. Cet alcool favorise le dessèchement cutané puis une réaction inflammatoire irritative locale. Ces phénomènes seraient nettement atténués par l'addition de glycérol ou de propylène glycol à 10 - 20 %.

Mais l'excipient n'est peut être pas le seul en cause, car, de tous les dérivés du PABA, c'est surtout avec l'isoamyl diméthyl PABA (ou Escalol 506 ou Padimate A) que ces troubles ont été décrit (222), (170), (167), (122). A un moindre degré avec le Monoglycéryl PABA (122). Ils surviendraient alors chez près de 20 % des utilisateurs, surtout au niveau de la face, et encore exacerbés par l'immersion dans une eau chlorée (piscine) ou par une hypersudation (167).

Nous retiendrons de cet effet indésirable mineur :

- la nécessité d'une certaine méfiance vis-à-vis du Padimate A, surtout envers les peaux fragilisées,
- la contre-indication des anti-solaires contenant beaucoup d'alcool dans leur véhicule sur les peaux inflammatoires (150).

## 2.5.2 - LES SENSIBILISATIONS DE CONTACT

Ce sont des réactions cette fois de type allergique.

De nombreuses publications en font état ; elles ne sont pas rares mais ne surviennent que sur des terrains prédisposés.

### 2.5.2.1 - Leur diagnostic en est généralement facile :

#### 2.5.2.1.1 - Soit il s'agit d'un eczéma de contact

a) La poussée ne survient pas en général à la première application, sauf si la sensibilisation s'est faite à partir d'un allergène, interne ou topique externe, présentant une réaction croisée avec un des constituants de l'anti-solaire. (Cette phase de sensibilisation demande un délai de 15 jours au moins).

b) Elle est retardée (24 à 48 heures).

c) Et non influencée par l'exposition solaire (survient même sans irradiation).

d) L'éruption a lieu au niveau des zones protégées par le filtre, mais peut secondairement déborder sur les zones non traitées, voire apparaître à distance.

e) Il s'agit le plus souvent d'un eczéma aigu typique (avec ses stades érythémateux, vésiculeux, suintant, croûteux, puis desquamant, avant la guérison sans séquelle lorsque le produit est retiré) ; parfois d'une forme plus atypique (souvent très congestive et oedémateuse au niveau de la face (érysipelatoïde), ou sèche sans vésicule, ou très squamateuse (lamelleuse) au niveau des membres inférieurs ...) ; enfin, le topique peut simplement aggraver une photodermatose préexistante et pour laquelle il a été prescrit. Le prurit est constant. Si le produit est utilisé de façon chronique, l'eczéma peut se lichénifier avec hyperkératose prédominante.

f) L'histologie confirme le diagnostic d'eczéma dans les formes très atypiques (spongieuse, vésiculation, puits de De-Vergie, exocytose, infiltrat inflammatoire dermique, ...).

g) Le diagnostic étiologique repose sur l'enquête allergologique :

- interrogatoire, qui retrouve entre autre l'utilisation du photoprotecteur,
- l'inspection, qui orientera en déterminant la localisation des lésions (c'est en fait la localisation du début de l'éruption qui importe) ;

- surtout les épidermatotests (ou "patch tests" des anglo-saxons) qui seront fondamentaux pour retrouver l'origine de l'eczéma :
  - . la batterie standard est systématique,
  - . mais également tous les produits couramment utilisés par le patient devront être testés, en particulier les photoprotecteurs,
  - . si ces derniers tests montrent une positivité, il faudra si possible tester séparément ces différents constituants (produits actifs, solvant, additifs divers).

La lecture se fait à la 48ème heure ou mieux, à la 72ème heure.

Noter qu'il existe quelques faux négatifs (un produit peut n'être allergisant qu'après transformation par la chaleur, la sueur, les radiations solaires ... ; utilisation préalable de corticoïdes ...) et quelques faux positifs (simple irritation : effet savon, shampoing ..., réaction vésiculopustuleuse avec certains écrans physiques contenus dans une préparation et qui provoquent une occlusion des glandes sudorales ; syndrome du "dos excité" (Angry-back) de mécanisme inconnu et se manifestant par une positivité de tous les tests ...).

h) Le mécanisme est celui d'une hypersensibilité retardée (type IV de Gell et Coombs) où l'allergène est constitué par un haptène (contenu dans le photoprotecteur) fixé sur une protéine épidermique. La grande particularité ici est l'intervention de la cellule de Langherans qui capte l'allergène et le présente aux cellules immunologiquement compétentes (lymphocytes T).

i) Le diagnostic différentiel, dans ce contexte, se fait essentiellement avec une photodermatose, et en particulier avec une photosensibilisation à l'anti-solaire : la pratique de photo-épidermotests simultanément règlera le problème.

j) Le traitement est symptomatique (anti-inflammatoires locaux ...) et surtout étiologique (suppression du réactogène en cause).

#### 2.5.2.1.2 - Soit il s'agit, beaucoup plus rarement, d'une "urticaire de contact"

La clinique est évocatrice : éruption à début rapide, durant quelques minutes à quelques heures après le retrait de l'allergène, caractérisée par sa lésion élémentaire : la papule oedémateuse très prurigineuse.

Il faudra bien sûr éliminer toutes les autres causes d'urticaires, beaucoup plus fréquentes : médicament interne, alimentaire, infectieux ... et surtout dans ce contexte :

- l'urticaire cholinergique (lors d'une longue exposition solaire qui a entraîné une hypersudation),
- voire l'exceptionnel urticaire solaire (le phototest reproduit en quelques minutes les plaques urticariennes),
- et les réactions urticariennes au cours des photodermatoses (lucite estivale bénigne, lucite polymorphe, protoporphyrie érythropoïétique, photosensibilisation de contact).

Le diagnostic est assuré par un équivalent de l'épidermotest utilisé pour l'eczéma : c'est l'"open test" qui consiste à appliquer le produit suspect (en l'occurrence le photoprotecteur) pendant 20 mn sur l'avant bras, puis à lire le test à la 30ème mn puis à la 2ème heure. La formation d'une plaque urticarienne signe de diagnostic.



Le mécanisme est en général de type allergique, ici (hypersensibilité immédiate) et non par histamino-libération directe.

L'urticaire de contact avec les anti-solaires est exceptionnel, mais certaines publications en ont fait part. Il n'a en fait été décrit jusqu'à présent qu'avec les benzophénones.

#### 2.5.2.2 - Les produits responsables :

De très nombreuses substances parmi celles utilisées dans les préparations photoprotectrices peuvent être allergisantes. L'haptène est souvent un des agents actifs, parfois un constituant de l'excipient ou d'additifs variés (conservateurs, colorants, parfums, ...).

##### 2.5.2.2.1 - Les agents actifs

Des allergies de contact ont été décrites, avec les fréquences variables, pour presque tous les filtres chimiques. Par contre, les écrans physiques ne semblent pas avoir été mis en cause.

#### A - Le PABA et ses esters en sont les principaux pourvoyeurs :

a) Le PABA (2), (4), (90), (150), (154), (170), (179), (188), (189), (210), (213).

Anciennement connue (75), l'allergie de contact au PABA présente certains intérêts sur le plan physiopathologique :

Sa pénétration intra-épidermique et sa fixation aux protéines cornées lui confèrent un "avantage" certain en laissant tout le temps aux cellules de Langerhans et aux cellules immunologiquement compétentes de mettre en route et d'exprimer l'hypersensibilité retardée à cet allergène. D'où la fréquence des eczémas de contact.

En fait, si la sensibilisation au PABA se fait quelquefois par l'application topique du photoprotecteur, le plus souvent cet anti-solaire ne fait qu'exprimer une immunisation antérieure, par voie externe ou par voie interne, et généralement pas avec le PABA mais avec une molécule dérivée du benzène et possédant comme lui la fonction aminé primaire en Para : c'est une allergie de groupe. La réaction croisée peut ainsi se faire avec :

1) Certains anesthésiques locaux contenant de la procaïne (la benzocaïne, puissant allergène ayant été retirée du marché).

Certains anesthésiques de contact contenant de l'éthoforme ou de la tétracaïne.

2) Les sulfamides (diurétiques : thiazidiques, anti-bactériens ou anti-diabétiques oraux) : ce sont ceux du type sulfanilamide qui croisent avec le PABA.

3) Certains édulcorants de synthèse (saccharine, cyclamate de sodium).

4) La Para Phénylène Diamine (PPD) des teintures capillaires d'autrefois (encore contenue dans les teintures vestimentaires, les caoutchoucs sombres, les révélateurs de film couleur ...) et la Para-Toluène-Diamine (PTD) des teintures capillaires actuelles.

5) L'aniline (colorant industriel),

6) Autres : l'acide Para-amino-salicylique, la sulfaguandine ...

Chez tout sujet présentant une allergie à une de ces substances, les photoprotecteurs contenant du PABA (et nous allons le voir, du monoglyceryl PABA) devront être contre-indiqués formellement. (Attention également aux nombreux anesthésiques locaux parfois utilisés dans le traitement du "coup de soleil" et contenant de l'éthoforme).

Ce mécanisme par réaction croisée semble largement prépondérant dans les dermatites de contacts avec le PABA, par rapport aux sensibilisations directes locales à cette molécule. Certains ont même avancé qu'il est impossible de créer expérimentalement une sensibilisation au PABA (222).

b) Parmi les esters de PABA, il faut insister sur le monoglycéril-PABA (ou Escalol 106) :

De nombreuses publications font part de dermatites de contact avec ce produit : (2), (29), (61), (63), (64), (94), (152), (155), (222).

Cette hypersensibilité est croisée en général avec le PABA et tout le groupe des "amines primaires en para", mais pas avec les autres esters. Pour la plupart, cette allergie croisée est liée à la présence en petite quantité, dans les préparations à base de glyceryl-PABA, de benzocaïne, un autre ester de PABA (éthyl-aminobenzoate). Dans les diverses publications, on constate en effet chaque fois que les épidermotests sont positifs, non seulement au para-aminobenzoate de glycérol, mais surtout, et de façon souvent intense, à la benzocaïne. D'où la suspicion de la présence de ce puissant allergisant dans la préparation anti-solaire ; ce qui a été confirmé par l'analyse chimique des très nombreuses formulations contenant du glycéryl PABA : il a été mis en évidence dans celles-ci des taux de benzocaïne libre compris entre 1 % et 18 % (63), (152).

Plus rarement, le monoglycéril PABA peut lui-même être à l'origine d'une sensibilisation de contact, de même les autres esters : Padimate A, (amyl diméthyl PABA), Padimate O (octyl diméthyl PABA) ... Alors ces réactions ne présentent pas d'allergie croisée, ni avec le PABA, ni avec la benzocaïne ou les autres composants possédant un groupement amine en Para. Dans les préparations à base d'autres esters de PABA, il n'a jamais été retrouvé de benzocaïne.

Au total, les précautions et les contre-indications sont les mêmes pour les préparations contenant du glycéryl PABA que pour celles contenant du PABA (ceci à cause des impuretés quasi constantes, à type de benzocaïne).

B - Les benzophénones (2), (4), (19), (164), (170), (182), (210).

Des phénomènes de sensibilisation de contact ont été décrits à plusieurs reprises.

L'oxybenzone semble rarement en cause (210).

Quelques cas de dermatites de contact avec le dioxybenzone ont été publiés (164),

Et surtout, le sulisobenzone qui semble le principal pourvoyeur d'allergies de contact parmi ce groupe de filtres, entraînant :

- soit un eczéma de contact (19), (182), (210),
- soit une urticaire de contact (182), (105), (seul agent photoprotecteur décrit comme urticariant). Parfois les deux réactions (immédiates et retardées) s'échelonnent dans le temps.

### C - Les cinnamates

Bien que très rarement, ils ont cependant été cités dans la liste des photoprotecteurs sensibilisants (105), (170), (150).

### D - Les Salicylates

Ils sont par contre réputés "allergisants".

Même l'homomenthyl Salicylate (Homosalate), le plus anodin et donc le plus utilisé, a montré à quelques reprises qu'il pouvait engendrer une dermatite de contact (185), (62), (105).

Les lésions semblent cliniquement un peu particulières (185), (105), à type de papules érythémateuses à prédominance folliculaire. Il s'agit en fait d'un véritable eczéma, prouvé histologiquement et par les épidermotests qui montre à la 48ème heure des lésions eczématiformes typiques (érythémato-vésiculeuses) évoluant à la 72ème heure vers un aspect de "folliculite" particulière par son caractère très prurigineux.

La cause de cette localisation folliculaire préférentielle n'est pas connue (pénétration de l'homosalate dans l'épiderme à travers les follicules pilo-sébacés ? conjugaison avec une protéine uniquement présente dans la région infundibulaire ?).

Les autres dérivés de l'acide salicylique sont encore plus allergisants et donc rarement utilisés actuellement.

Les réactions les plus intenses et les plus fréquentes étaient obtenues avec leur "ancêtre" commun, le Benzyl-Salicylate ...

Notons, enfin, que l'eczéma de contact aux Salicylates semble potentialisé par les psoralènes locaux (2) (150).

### E - Les autres filtres

Bien que très rarement, pratiquement tous ont pu être mis en cause au moins une fois comme sensibilisants.

Nous citerons :

- les dérivés du benzylidène camphre : en particulier le 3-(4méthyl-benzylidène) camphre (224), (100). La sensibilisation peut se faire par l'usage antérieur de photoprotecteur contenant ce produit, mais également par le contact avec certaines plantes contenant une structure voisine.
- Les anthranilates (105). Ils sont exceptionnellement allergisants. Dans de rares cas, ils sont source d'allergies croisées avec les dérivés arylés en para.
- L'isopropyl-4-dibenzoylméthane(?) Peut-être en cause dans les exceptionnelles dermatites de contact décrites avec l'Eusolex 8021 (224).
- Les naphtoquinones : ils sont peu allergisants (105).

Par contre, des allergies de contact aux benzimidazoles et autre "azolés", aux dérivés de l'acide glyoxylique, ou au trioléate de l'acide digalique ne semblent pas avoir été décrites.

2.5.2.2.2 - En dehors des filtres, tous les autres constituants de la préparation anti-solaire peuvent être allergisants (208) :

- l'excipient, les émulsifiants,
- les colorants,
- les parfums,
- les conservateurs divers, anti-oxydants.

Nous ne citerons que quelques exemples tirés de la littérature :

. Certains véhicules alcooliques :

- Alcool benzylique (51) que l'on a mis en cause dans des sensibilisations de contact aussi bien retardées (eczéma), qu'immédiates (urticaire). Il présente une réaction croisée avec les parabènes.

- Alcool butylique (53) pouvant également être à l'origine de réactions retardées ou immédiates.

. D'autres véhicules ont été mis en cause :

Le propylène glycol ; les polymères de silicone (phényl diméthicone) (54) utilisés comme hydrophobes.

Le triéthanolamine stéarate (sel trihydroxyéthylamine de l'acide stéarique) très utilisé comme émulsifiant en cosmétique, peut être à l'origine de sensibilisation de contact (91), (52). (ce produit augmente les possibilités de sensibilisation aux autres amines tertiaires comme par exemple le phénergan).

La lanoline (170).

L'huile d'amande douce, le beurre de cacao ...

Enfin, certains conservateurs (chloracétamide, acide benzoïque), anti-oxydants, parfums, ou colorants peuvent être en cause ...

Nous retiendrons, en conclusion de cet important chapitre des sensibilisations cutanées par les produits anti-solaires :

- 1) que ces dernières augmentent régulièrement de fréquence,
- 2) qu'il est souhaitable de limiter l'emploi des produits réputés très sensibilisants (PABA, salicylates ...),
- 3) que, de nouvelles molécules de synthèse apparaissant chaque jour sur le marché, il est indispensable que la pharmacovigilance envers les nouveaux photoprotecteurs soit la plus stricte possible,
- 4) qu'il est indispensable devant toute allergie de contact dépistée de rechercher l'agent responsable en testant, certes le produit fini, mais en cas de positivité tous ses composants (molécules actives, véhicule et autres).

### 2.5.3 - LES PHOTOSENSIBILISATIONS DE CONTACT

(28), (29), (40), (57), (59), (97), (98), (101), (109), (110), (114), (115), (147), (152), (153), (162), (189).

Elles sont beaucoup plus rares que les sensibilisations aux produits anti-solaires, mais posent souvent des problèmes diagnostiques difficiles.

#### 2.5.3.1 - Généralités

Nous ne reviendrons pas sur la symptomatologie et les moyens du diagnostic, ni sur la description des mécanismes en cause, vus au chapitre I.

Nous évoquerons seulement les quelques particularités liées à la nature même des agents photosensibilisants :

a) Cliniquement, il s'agit d'une réaction paradoxe.

Prescrits pour prévenir l'éruption lors d'une photodermatose, ces anti-solaires vont au contraire aggraver cette dernière en intensifiant sa symptomatologie ou en rajoutant d'autres signes. Chez le sujet normal, ce photoprotecteur va provoquer un coup de soleil intense pour une exposition minime au lieu de prévenir l'érythème actinique. Ces éruptions vont siéger, du moins au début, sur les régions découvertes. C'est le caractère paradoxal, plus que la symptomatologie elle-même, qui doit donc attirer l'attention.

En fait, un grand nombre de cas de photosensibilisation doit être méconnu : l'utilisateur trouvant en effet le photoprotecteur "inefficace" (puisqu'au contraire les lésions solaires s'aggravent) abandonne le produit et opte pour un topique plus "efficace" ...

b) Le mécanisme de déclenchement de l'éruption n'est pas univoque :

Il peut s'agir d'une photoallergie mais également d'une phototoxicité. Nous verrons qu'à chaque agent causal correspond ici un type de mécanisme préférentiel, bien que les deux types peuvent être associés.

Les filtres jouant un rôle de chromophores, tous sont potentiellement susceptibles de provoquer une phototoxicité lors de la restitution de l'énergie absorbée. Cependant, nous avons vu antérieurement que les filtres utilisés comme photoprotecteurs ont la propriété de ne libérer cette énergie que très progressivement, ne créant pas de réaction photochimique secondaire. Si bien que les mécanismes de phototoxicité sont en fait très exceptionnellement en cause. Ainsi, la photoallergie semble prédominer, malgré sa rareté. Elle dépend d'une susceptibilité individuelle. Elle est plus fréquente avec les photoprotecteurs pénétrant l'épiderme et s'y fixant (essentiellement le PABA).

c) La longueur d'onde active :

Elle se situe dans les UVA voire le visible (rarement dans les UVB).

Si bien que les préparations anti-solaires contenant une substance photosensibilisante, mais également un photoprotecteur à large spectre (certains des filtres vus antérieurement, ou mieux un écran) pourront masquer cette réaction cutanée anormale, surtout si la substance protectrice contre les grandes longueurs d'onde se situe entre le rayonnement incident et la molécule photosensibilisante. Un exemple classique est la photosensibilisation au PABA qui est prévenue par un topique associant le même PABA et du dioxyde de titane (120).

d) Le diagnostic de photosensibilisation locale à un anti-solaire repose bien sûr sur le bilan photobiologique et tout particulièrement sur les phototests et les photo-épidermotests. Ces derniers devront être pratiqués là encore avec le produit fini, et en cas de positivité avec chacun des éléments constitutifs de la préparation. D'autre part, la mise en évidence d'une photosensibilisation à un agent actif dépend souvent du véhicule choisi pour les tests (nous en verrons un exemple avec le PABA).

### 2.5.3.2 - Les photosensibilisants des préparations anti-solaires

#### 2.5.3.2.1 - Les produits actifs

Ce sont là encore les filtres qui sont en cause.

A - Le PABA et ses esters figurent en première ligne.

- le mécanisme est essentiellement photoallergique (le PABA, très photostable, entraîne exceptionnellement une phototoxicité).

- Pour le PABA : (2), (4), (5), (90), (98), (110), (147), (153), (154), (188), la "substantivité" du produit favorise la photosensibilisation, puis son expression lors de la réintroduction de la molécule avec sa longueur d'onde efficace. Là encore peut exister une réaction croisée avec les dérivés du benzène possédant une fonction amine I aire en para, la benzocaïne en tête (57), (109) : la photosensibilisation initiale a pu se faire par voie interne ou externe. L'exposition actinique déclenche l'éruption.

Il faut noter l'importance du solvant qui accompagne le PABA dans le déclenchement de cette photosensibilisation : en effet, la solution à 5 % de PABA dans 60 % d'éthanol est la plus apte à favoriser cette réaction ; son utilisation pour les photo-épidermotests confirme le diagnostic. Par contre, les autres solvants sont beaucoup moins efficaces ; au minimum, le PABA dans la vaseline positive exceptionnellement la réaction (153), (110), (222). Ainsi, le seul photo-épidermotest sensible pour montrer une photosensibilité au PABA est celui utilisant l'éthanol comme excipient. L'explication de ce phénomène réside dans le fait qu'un excipient alcoolique favorise la pénétration du PABA dans l'épiderme, avec pour conséquence une plus grande conjugaison aux protéines cutanées. Il en résulte d'une part une plus grande activité, mais d'autre part un risque accru de photosensibilisation.

En fait, il ne faut pas surestimer cet effet indésirable du PABA qui semble finalement assez peu photosensibilisant (il est impossible d'induire une photosensibilisation au cobaye). Des mécanismes phototoxiques ont été décrits par contre sur des peaux fragilisées comme par exemple dans le xéroderma pigmentosum (98).

- Parmi les esters de PABA :

- . Le glyceryl PABA (29) (109), (64), (152), (98), (170), (2), (154), peut également être la source de photo-allergies de contact. Là encore, il peut s'agir d'une photosensibilisation vraie, ou bien d'une fausse photoallergie croisée avec le groupe des amines primaires en para, par présence contaminante de benzocaïne dans la préparation (109), (64).
- . Le Padimate A ou isoamyl diméthyl PABA (111), (167), (69), (79), peut entraîner également des mécanismes de phototoxicité et de photoallergie. Ces accidents sont tout de même exceptionnels en comparaison avec l'isomère ortho, de cette même molécule, qui était utilisée antérieurement comme photoprotecteur (69).

. Les photo-réactions liées au Padimate O ou octyldiméthyl PABA semblent encore moins fréquentes. De très rares publications en font mention (210).

- Pour le PABA comme pour ses esters, les longueurs d'onde efficaces pour ces photosensibilisations se situent dans les UVA.

B - Les benzophénones (97), (28), (179), (154) peuvent être responsables également de photo-allergies, décrites en particulier avec :

- l'oxybenzone (97) (= 2 hydroxy-4-méthoxy-benzophénone)
- et le Mexenone (28) (= 2 hydroxy-4-méthoxy-4'-méthylbenzophénone).

Dans ce dernier cas, les photo-épidermotests ont montré une réaction croisée avec l'oxybenzone.

C - Les cinnamates

Les cas de photo-allergie semblent exceptionnels (179), (2), (4).

On a décrit des cas de phototoxicité aiguë avec le 2-éthoxyéthyl-p-méthoxycinnamate (40), (210). Dans tous ces cas, la concentration de l'agent actif semblait particulièrement élevée par rapport aux taux habituels.

D - Autres

Les dérivés de l'acide gallique : Ils peuvent induire des photosensibilisations, relativement rares, mais décrites à plusieurs reprises (2), (188), (98).

Les autres filtres n'ont pas été accusés, jusqu'alors, de provoquer de telles réactions.

#### 2.5.3.2.2 - Les autres constituants des produits anti-solaires

De très nombreux peuvent donner des lésions de photosensibilité.

A - Celui sur lequel de nombreux auteurs ont le plus insisté est un parfum synthétique souvent retrouvé : la 6-méthylcoumarine (150), (162), (113), (114), (162), (101).

Ce parfum confère à la préparation une odeur de "fruits".

La 6-méthylcoumarine est utilisée, outre dans les photoprotecteurs externes, dans de nombreux savons, parfums, et autres produits cosmétiques.

Il s'agit d'un lactone organique.

Les concentrations usuelles utilisées (0,001 % à 0,4 %) suffisent à induire les photo-réactions de type allergique.

Le test de "photomaximisation" (113), décrit au paragraphe 2.1.4 de ce chapitre, montre que la 6-méthylcoumarine est potentiellement un photoallergène de contact puissant.

B - Mais cette substance n'est qu'un exemple et de très nombreux composants de la formule d'un anti-solaire peuvent être la source de phénomènes de photosensibilisation :

Les furocoumarines : extraits végétaux utilisés comme parfum, huile de bergamote (5 méthoxypsoralène) : nous y reviendrons.

D'autres parfums (essences naturelles ou synthétiques).

La benzocaïne qui était parfois associée et utilisée comme topique anesthésique (109), (57), (29).

Certains colorants (en particulier rajoutés aux écrans pour améliorer leurs propriétés cosmétiques).

Certains conservateurs.

Et potentiellement bien d'autres ...

#### 2.5.4 - PHOTOPROTECTEURS EXTERNES ET CANCER

Nous avons vu (chapitre I) que les anti-solaires, en arrêtant en particulier les UVB, prévenaient probablement les méfaits actiniques à long terme, et en particulier les cancers photo-induits.

Cependant, une "rumeur" est apparue, depuis une dizaine d'années, selon laquelle les photoprotecteurs externes, et en particulier les filtres chimiques, pourraient eux mêmes contribuer à l'augmentation sans cesse croissante des cancers cutanés (épithéliomas et mélanomes malins).

##### 2.5.4.1 - Sur quels arguments ces craintes sont-elles basées ?

###### a) Epidémiologiques (27) :

Augmentation parallèle (en Australie) de l'incidence du mélanome malin et de l'utilisation des photoprotecteurs externes. D'où l'idée que ces derniers pourraient jouer un rôle de co-carcinogène en favorisant la carcinogénèse induite par les UV.

###### b) Théoriques (218) :

Certains photoprotecteurs (en particulier le PABA), pénètrent l'épiderme et s'accumulent, entre autre, autour des noyaux de cellules épidermiques. Lors de la libération de l'énergie absorbée par ces chromophores (après une irradiation UV), ces derniers pourraient endommager l'ADN nucléaire, du moins potentiellement .

Ainsi, sans abaisser pour autant le coefficient de protection du filtre, ce phénomène pourrait être à l'origine d'une photo-carcinogénèse par rayonnement secondaire, impliquant, à long terme, au moins une diminution de l'efficacité de l'anti-solaire contre les cancers photo-induits.

###### c) Expérimentaux (163), (80), (150), (95) :

Il a été montré que le PABA sensibilise les cellules bactériennes (E. Coli) (150), (95) aux effets létaux et mutagènes des UVB : lors de l'exposition à ce rayonnement, la présence de PABA entraîne une diminution du nombre de survivants par rapport à l'irradiation seule. Cette létalité est le reflet d'une action mutagène, non suivie chez la bactérie d'une réparation des dommages de l'ADN.



La même expérience in vitro sur des cellules de mammifères (souris) (163), montre également que l'effet létal après irradiation est proportionnel à la concentration de PABA. Là encore, il existe une faible efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN.

Enfin, il a été montré que le 2-éthylhexyl-Méthoxycinnamate augmente la mutagénicité d'un carcinogène chimique chez l'animal (80).

Dès lors, il est aisé de conclure, en extrapolant à l'homme, que les UVB seraient potentialisés par ces "photoprotecteurs" pour créer des lésions de l'ADN avec formation de dimères de thymine et augmentation de la photocarcinogénèse cutanée ...

#### 2.5.4.2 - Mais de nombreuses publications infirment les propos précédents :

a) Sur le plan épidémiologique, l'augmentation de l'incidence du mélanome malin en Australie, ne serait en aucun cas lié à l'usage des anti-solaires, mais :

- . simplement à la croissance des expositions solaires ; les études épidémiologiques montrant que l'augmentation de la mortalité par mélanome malin aurait débuté bien avant l'avènement de photoprotecteurs vraiment efficaces (96) ;
- . et à divers autres facteurs, en particulier traumatiques (épilation des jambes chez la femme ...) (143).

b) Du point de vue expérimental :

Il faut noter que les expériences précédentes ont été effectuées in vitro. Or, les phénomènes in vivo peuvent être différents. La preuve en est l'effet photo-mutagène de l'anthracène in vitro et non in vivo.

D'autre part, il est difficile d'extrapoler ces résultats chez l'homme dont on sait que les systèmes de réparation de l'ADN sont beaucoup plus efficaces que chez la souris par exemple.

En plus, d'autres expériences de mutagénicité chez la bactérie (*Salmonella*) se sont révélées négatives (212).

Enfin, il a été montré chez la souris que les filtres solaires préviennent, in vivo, la formation de tumeurs photo-induites, lors d'irradiations mutagènes et carcinogènes pour une série témoin (125), (212), (163).

#### 2.5.4.3 - En conclusion :

Ce phénomène demeure très controversé.

Cependant, il semble que globalement les filtres solaires disponibles protègent, plutôt qu'ils ne les potentialisent, des cancers photo-induits.

Mais ces notions doivent éveiller notre vigilance quant à la fabrication, à l'expérimentation, puis à la surveillance pendant l'utilisation de ces photoprotecteurs externes.

#### Remarque :

Nous n'avons pas abordé ici le problème du 5-méthoxy-psoralène local qui sera évoqué plus loin dans ce même chapitre, paragraphe 3.

### 2.5.5 - LES AUTRES EFFETS SECONDAIRES DES PREPARATIONS ANTI-SOLAIRES

Ils sont beaucoup plus contingents.

Nous citerons :

2.5.5.1 - Les problèmes cosmétiques rencontrés avec les différents produits et qui ont déjà été abordés. Nous les rappellerons brièvement :

- Les écrans qui forment un masque blanc-brillant, souvent mal supporté.
- Les filtres, sous forme de lotion ou d'huile, qui, transparent, vont engendrer des "oublis" de certaines zones de la surface cutanée exposée, avec pour conséquence des lésions actiniques importantes sur ces régions. L'usage d'une crème limite cet inconvénient.
- Certains filtres (PABA ...) et les écrans salissent les vêtements.
- Les écrans forment un film occlusif, source de folliculites, obstruction des canaux sudoraux ..., entraînant un inconfort.
- Les excipients contenant des huiles végétales avec en tête l'huile d'olive, peuvent favoriser le développement du pityrosporum orbicularae et participer ainsi à la survenue d'un pityriasis versicolor.

### 2.5.5.2 - Les effets systémiques toxiques

Ils semblent nuls, bien qu'il existe toujours un contingent du produit qui subit une absorption trans-cutanée.

Une étude effectuée avec le PABA à 5 % dans l'éthanol, réparti sur une large surface une fois par jour pendant 30 jours, chez 10 volontaires sains, avec surveillance clinique et paraclinique (bilans sanguins et urinaires), a confirmé cette absence de toxicité générale (222).

En conclusion, nous ne saurions trop insister sur la nécessité d'une pharmacovigilance permanente, seule garante de la sélection de photoprotecteurs non seulement efficaces, mais aussi inoffensifs ...

- 3 -

## LES AUTRES MOYENS EXTERNES DE PHOTOPROTECTION

Ils ont une place plus accessoire et souvent très controversée parmi les moyens de lutte anti-solaire, ce qui explique que ce paragraphe nous occupera bien moins que le précédent.

Nous avons arbitrairement divisé cette étude en deux parties, la première abordant la photoprotection par le biais de l'induction d'une pigmentation cutanée, la seconde correspondant à divers topiques possédant une certaine activité anti-solaire sans induire de modification pigmentaire .

### 3.1 - LES AGENTS "BRONZANTS"

#### 3.1.1 - GENERALITES

Le bronzage vrai, c'est-à-dire la pigmentation mélanique de novo stimulée par les UVB et liée à la mise en jeu de tout le système mélanocytaire, est le seul type de pigmentation cutanée assurant une photoprotection naturelle vraiment efficace. On en rapproche le bronzage acquis par les UVA, soit seuls (alors à très haute dose), soit après l'induction d'une phototoxicité par voie interne ou bien externe (nous discuterons la valeur protectrice des UVA plus loin).

Les autres types de pigmentation (non mélanique) n'induisent pas, chez le sujet sain, de photoprotection notable. Elles sont représentées par les agents systémiques du groupe des caroténoïdes (ce sont les "pilules à bronzer"), et par les colorants locaux dont le plus célèbre est un agent oxydant : le dihydroxyacétone (DHA).

Ouvrons d'ailleurs ici une parenthèse pour critiquer le terme de topique externe "bronzant", qui peut correspondre dans le langage courant :

- soit à un photoprotecteur vrai mais ne possédant qu'un faible coefficient de protection. Alors, le bronzage est permis (de part l'inefficacité relative du produit), mais en aucun cas favorisé.
- soit à un colorant local qui confère à la peau une coloration "halée" mais qui ne correspond jamais à une pigmentation mélanique (et donc à un "bronzage" vrai).
- soit enfin à un photosensibilisant de la famille des psoralènes.

Nous allons aborder ici trois types de "photoprotecteurs" externes par le biais d'une pigmentation acquise :

- les produits contenant des psoralènes,
- la pigmentation par les UVA seuls (il s'agit bien là d'un moyen externe, à la différence de la photochimiothérapie),
- enfin, nous ferons une synthèse sur le DHA que nous avons déjà rencontré au paragraphe 2.3 de ce chapitre.

### 3.1.2 - LES PSORALENES LOCAUX

Appelés communément "activateurs du bronzage". (6), (7), (8), (9), (10), (25), (30), (50), (70), (86), (123), (130), (133), (149), (157), (170), (171), (181), (194), (217), (227).

#### 3.1.2.1 - Le principe

Incorporer, dans une préparation anti-solaire classique, une substance chimique photosensibilisante capable de provoquer une hyperpigmentation cutanée intense et rapide en réponse à une agression actinique.

Ainsi se trouvent théoriquement comblés les deux "objectifs" d'un anti-solaire

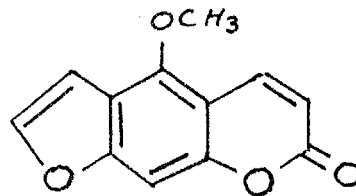
- cosmétique : puisqu'un bronzage rapide est obtenu, argument publicitaire de poids ;
- et médical : cette hypermélanisation acquise renforce la photoprotection naturelle.

#### 3.1.2.2 - Le photodynamisant : un psoralène

Il appartient au groupe des furocoumarines.

L'additif le plus utilisé est l'huile de bergamote, extraite du citrus bergamia, plante cultivée dans le sud de l'Italie. Le principe actif est le bergaptène ou 5 méthoxypsoralène (5MOP) retrouvé également dans de nombreux fruits et légumes (citron, figue, fenouil, céleri, carotte ...).

Structure du 5MOP :



Les psoralènes sont utilisés depuis plusieurs siècles comme agents pigmentants puisqu'on retrouve déjà leur description dans la littérature indienne puis égyptienne au milieu du XIII<sup>ème</sup> siècle. Les extraits de plantes en contenant étaient connus pour traiter certaines hypochromies telles le vitiligo.

Actuellement, on rencontre ces psoralènes locaux :

- dans les produits cosmétiques où l'essence de bergamote est incorporée comme parfum. Elle peut être à l'origine d'une photosensibilisation particulière sur le plan clinique : la "dermite en breloque".
- bien sûr dans les nombreuses plantes que nous avons citées. Celles-ci peuvent être à l'origine des phytophotodermatoses (en particulier de la classique "dermite des prés").
- et dans les "préparations bronzantes" très en vogue en Europe (alors que rejetées aux États Unis). Ces deux produits commerciaux les plus connus en France sont le Bergasol\* (il existe une gamme avec du 5MOP et une gamme sans) et le BBR\*. Le psoralène est associé à des filtres UVB efficaces :

cinnamates et triméthylbenzylène camphre. Il est contenu dans une crème base, le plus souvent, à la concentration de 10 à 60 µg/ml (sous forme d'huile de bergamote qui contient en moyenne 3 % de 5-MOP).

### 3.1.2.3 - Mode d'action et résultat

Dans tous les cas, il s'agit d'une réaction phototoxique qui laisse une hyperpigmentation localisée à la zone d'application du psoralène.

Le spectre d'action se situe dans les UVA (les filtres UVB associés n'empêchent donc pas la réaction mais protègent contre l'érythème actinique). Notons que certains ont montré, chez l'homme, en utilisant un simulateur solaire équipé ou non d'un filtre à eau, que les infra-rouge (et donc la chaleur) diminuerait la réaction phototoxique induite par le 5-MOP et les UVA (217).

Ainsi, sur une période de quatre à neuf jours après l'exposition, la pigmentation est multipliée par deux à six par rapport au bronzage sans topique (194).

L'intensité de ce bronzage augmente proportionnellement à la concentration en 5-MOP.

Enfin, une hyperkératose est induite par ce composé, supérieure à celle obtenue avec la même dose d'UV sur la même peau non protégée (194).

Au total, cette augmentation de la couche cornée, et surtout l'hyperpigmentation mélanique accélérée et intense vont permettre une photoprotection "naturelle" accrue.

Quelques auteurs cependant nient l'efficacité du 5-MOP aux concentrations habituellement rencontrées dans les préparations "bronzantes" commercialisées (217), (25) : avec ces petites quantités, il n'y aurait en effet ni réaction phototoxique, ni mélanogénèse accrue.

### 3.1.2.4 - Une photoprotection suspecte ...

Si l'efficacité des crèmes contenant de l'huile de bergamote est le plus souvent reconnue, une question se pose toujours, soulevant de nombreuses polémiques : Y a-t-il risque ou non à l'utilisation de ces préparations ?

Le danger du 5-MOP semble se situer à deux niveaux :

#### A - A court terme :

Au cours d'une exposition solaire trop intense, une réaction phototoxique aiguë peut se produire et entraîner l'apparition d'érythème, d'oedème, de lésions bulleuses graves dans les 24 à 48 heures.

Des réactions moins intenses mais inesthétiques peuvent également survenir, à type de dermatite en breloque, surtout si l'application du topique a été irrégulière et si sont associés d'autres photosensibilisants potentiels telle l'huile d'amande douce (149).

Ces accidents sont exceptionnels avec les préparations commerciales actuelles.

Elles demeurent pourtant potentiellement possibles dans certaines circonstances (répétition des applications, intensité et durée des UVA, évaporation rapide du solvant ...).

B - Le problème essentiel est celui des conséquences à long terme de l'utilisation chronique de l'huile de bergamote

a) Le risque de vieillissement prématuré (sécheresse cutanée, rides, élastose, pigmentation irrégulière, altérations histologiques dermiques...) semble admis par la plupart des auteurs (les UVA ne sont pas arrêtés mais au contraire potentialisés). (171), (194).

b) Une altération de la surveillance immunitaire est suspectée mais très peu argumentée dans la littérature (170), (171), (105).

c) En fait, le grand centre d'intérêt est de savoir si le 5-MOP augmente le risque photo-carcinogène à long terme. Ce problème n'est toujours pas résolu, chacun se basant sur des arguments apparemment solides pour confirmer ou démentir cette affirmation :

1 - Les craintes sont basées sur trois types d'arguments :

- Biochimiques : voir fig. 11

La réaction phototoxique induite par les psoralènes serait liée à une action directe sur les molécules d'ADN (194), (217), (50). Ces composés chimiques ont en effet la propriété de s'insérer dans la molécule d'ADN, en présence d'UVA.

Il existe deux types de liaisons moléculaires :

- soit liaison covalente avec un seul brin d'ADN ; c'est le cas observé avec le 4, 5', 8 triméthylpsoralène (ou 3-carbéthoxy-psoralène), à un moindre degré avec le 5-MOP.
- soit formation d'un pont par fixation des deux extrémités de la molécule photodynamisante sur chacun des deux brins d'ADN. Il y a formation d'une liaison entre une base pyrimidique (thymique ou cytosine) en 5-6 et le psoralène en 3-4 ou en 4'-5'. (170), (171). Ce type de liaison est très létal pour la cellule du fait d'une impossibilité de réplication de l'ADN. D'autre part, ce pontage peut être source d'échange de chromatine (ou "cross-linking") entre les deux chromatides soeurs, ce qui peut aboutir théoriquement à des mutations ponctuelles ou chromosomiques dont certaines peuvent être carcinogènes. Le 8-MOP (utilisé en PUVA-thérapie) et le 5-MOP ont tous deux la propriété de former de telles liaisons.

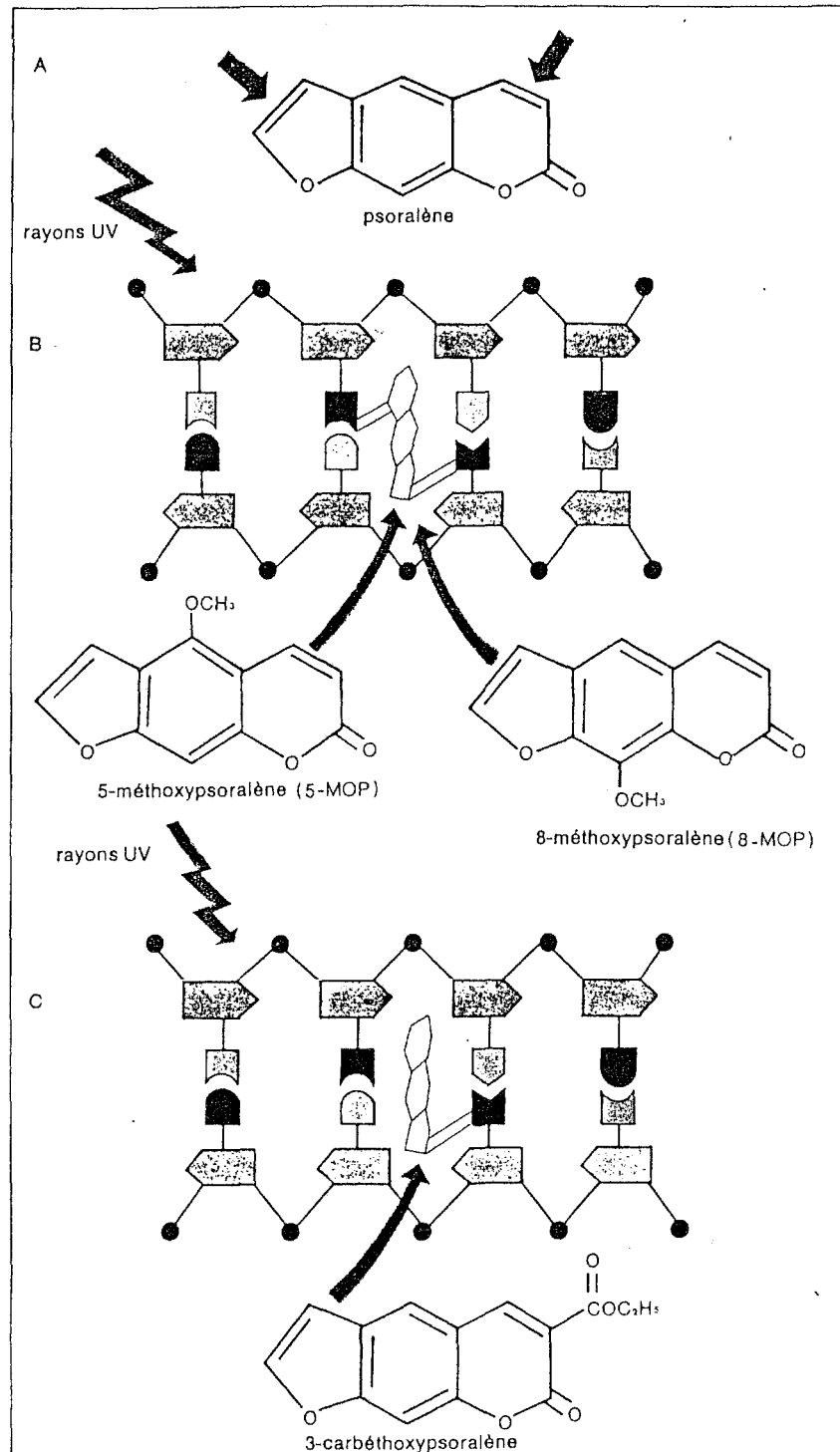
Ces "cross-linkings" ont pu être démontrés par des études biochimiques et ultra-structurales (30).

Les cellules ainsi lésées sont bien sûr les kératinocytes, et peut être également les mélanocytes (170), (171).

Il faut noter que ces altérations surviendraient avant la mise en place de la barrière pigmentaire induite par le psoralène et les UVA.

Les effets biochimiques seraient cependant beaucoup plus intenses avec le 8-MOP qu'avec le 5-MOP (7).

Fig. 11



Depuis quelques années, les cosmétologistes ajoutent dans un certain nombre de crèmes solaires des substances chimiques permettant de bronzer plus rapidement. Les additifs les plus employés sont des composés de la famille des psoralènes (A), principalement extraits de l'huile de bergamote. On les utilise également à des fins thérapeutiques contre certaines maladies de la peau telles que le psoriasis. Mais certains de ces composés comme le 5-MOP et le 8-MOP peuvent s'intercaler dans la molécule de DNA. En présence de rayons UV, ils vont réaliser des liaisons chimiques fortes avec chacun des deux brins du DNA, ce qui établit un pont entre ceux-ci (B) (les deux flèches en A indiquent les points de liaison des psoralènes avec le DNA). Ces agents pontants sont fortement toxiques pour la cellule puisqu'ils empêchent la réplication du DNA, donc la division cellulaire. Ils peuvent également induire des mutations et sont cancérigènes. Aussi existe-t-il une recherche active pour synthétiser des molécules aussi efficaces sur le plan médical mais non mutagènes. Le 3-carbéthoxypsoralène par exemple est un dérivé du psoralène nouvellement synthétisé. Incapable de faire des pontages sur la molécule de DNA, il semble moins mutagène et pas cancérigène chez l'animal (C).

M.L. Kripke,  
M.S. Fischer, *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 50, 179, 1978 ; B. Bridges, G. Strauss, *Nature*, 283, 523, 1980.

— Expérimentaux :

De très nombreuses études in vitro (cultures de cellules végétales et animales allant du virus au kératinocyte humain) et in vivo (chez l'animal) ont montré le rôle mutagène et carcinogène des psoralènes associés aux UVA. Nous ne citerons que quelques-unes de ces expériences :

- (7) le 5-MOP induirait des dommages chromosomiques sur les cellules d'oignon.

- Effets latéraux et mutagènes par photosensibilisation sur la bactérie, en particulier E. Coli (7), (171). Là encore, le 8-MOP est beaucoup plus efficace que le 5-MOP. Il y aurait également une petite action mutagène des psoralènes seuls (sans UV).

- Le 5-MOP entraîne, sur une culture de levures, en présence d'UV, des liaisons chimiques avec l'ADN, des mutations photo-induites, et un effet létal (9), (10).

- Mêmes observations sur cultures de cellules de mammifères : hamster... (7), (50).

- Et même sur la peau humaine (217), dans laquelle on observe des "cross-linkings" sur l'ADN après irradiation avec 20 J/cm<sup>2</sup> d'UVA.

- Le pouvoir cancérigène de cette association est suspecté chez la souris glabre qui, avec seulement 5 J/cm<sup>2</sup> d'UVA, augmente son taux kératinocytaire d'ornithine décarboxylase (ODC) dont nous avons vu antérieurement les relations avec la carcinogénèse (217).

- La preuve en a même été apporté chez le mammifère in vivo (souris, cochon d'inde ...) chez lequel on a pu par le 8-MOP, et à un moindre degré par le 5-MOP, associés aux UVA, induire de véritables néoplasies cutanées (50), (8), (170), (171), (194) : épithéliomas surtout, mais également quelques fibrosarcomes.

— Epidémiologiques : (130), (123), (194), (171).

Ces arguments sont basés sur les risques de cancers photo-induits, risques au moins théoriques, mais semble-t-il également réels d'après plusieurs publications récentes, lors des traitements par PUVA-thérapie qui associent le 8-MOP aux UVA.

Les altérations chromosomiques épidermiques seraient multipliées par 2,6 par rapport à un groupe témoin (8).

Dans une étude prospective sur 5 ans et demi, Stern et Coll. ont diagnostiqué 89 épithélioma spinocellulaires et 43 basocellulaires sur 1380 malades traités pour psoriasis par la PUVA-thérapie (les cancers ayant débuté au moins 22 mois après le début du traitement), avec une relation statistiquement significative entre la dose reçue et le risque d'épithélioma. (201 bis).



D'où l'extrapolation au 5-MOP utilisé localement avec les UV, puisque les effets biologiques au niveau de l'ADN ont été montrés identiques à ceux induits par le 8-MOP.

Au total, sur l'ensemble de ces arguments, la plupart des auteurs anglosaxons et également de nombreux français concluent au risque mutagène et carcinogène du 5-MOP dans les préparations "bronzantes", et réfutent formellement l'utilisation de tels produits sur le double argument :

- . médical : le risque potentiel ne compense pas la protection théorique et au total, le 5-MOP pourrait induire plus de cancer qu'il n'en prévient. Son utilisation est périlleuse tant que ne sera pas faite la preuve de ses effets plus bénéfiques que nocifs (6), (194), (8), (7).
- . cosmétique : les capacités naturelles de bronzage d'une population normale sont suffisantes pour satisfaire à la mode.

2 - Quelques publications sont par contre très rassurantes et nient ce risque qu'elles montrent "non justifié", même sur le plan théorique :

- Tout d'abord, le 8-MOP et le 5-MOP ne présentent pas les mêmes inconvénients : toutes les études, in vitro comme in vivo, ont montré que le 5-MOP était beaucoup moins photo-mutagène (130), (86), (7), (227). (in vitro, le 5-MOP n'induirait pas plus de mutations que la caféïne). D'autre part, sa phototoxicité aiguë est moindre, sa distribution intra-cellulaire différente, les dommages nucléaires induits qualitativement différents (plus de liaisons avec un simple brin d'ADN), (70).

- Aucune preuve directe n'a été portée de l'action carcinogène du bergaptène chez l'homme in vivo (8), (50).

- Les études montrant la photocarcinogénèse chez l'animal ne sont pas extrapolables à l'homme, étant donné les possibilités très réduites pour les rongeurs de réparer les lésions d'ADN (50).

- Entraînant une pigmentation cutanée rapide, et protectrice contre les UV, les cellules épidermiques sont beaucoup moins longtemps exposées aux radiations.

- Sur le plan épidermologique, aucune incidence accrue des cancers n'a été observée chez les travailleurs de l'industrie de la bergamote (en Californie) (50), (86). Le risque de la PUVA-thérapie est encore discuté, (des épithéliomas ont été décrits essentiellement chez des sujets "à risque" : antécédentes de traitements locaux carcinogènes (chimiques ou radiations ionisantes) lymphomes malins épidermotropes, phototypes clairs ...), et en tout cas, c'est le 8-MOP et non le 5-MOP qui est en cause (86).

- Enfin, une étude in vivo chez la souris glabre, portant sur une préparation bronzante, après 26 semaines d'irradiation avec un simulateur solaire, n'a pu mettre en évidence aucune photocarcinogénèse accrue par rapport à un groupe témoin (86).

### 3.1.2.5 - En conclusion

Faut-il ou peut-on utiliser l'huile de bergamote comme photoprotecteur externe ?

Etant donné nos connaissances actuelles et les controverses persistantes, notre réponse ne peut être que "philosophique", plus que scientifique :

Il est difficile de faire pencher la balance entre le risque cancérigène des radiations solaires naturelles et le risque potentiel d'une photocarcinogénèse induite par le 5-MOP, alors même que ce dernier préviendrait les effets chroniques des UVB par acquisition du bronzage.

On peut objectiver en faveur de l'utilisation de ces préparations leur très faible concentration en 5-MOP et la présence, associée, de photoprotecteurs efficaces. (encore faut-il qu'avec ces très petites quantités de psoralène, l'induction du bronzage soit effective).

Il semble cependant inadéquat de les employer chez des sujets de phototype I ou II qui sont très vulnérables aux radiations solaires et pour lesquels le risque carcinogène, s'il existe, serait le plus élevé. En outre, la pigmentation induite par le 5-MOP serait forcément plus retardée chez eux. Or, ce sont surtout ces sujets qui utilisent les psoralènes à des fins cosmétiques.

Quoi qu'il en soit, si ces substances photosensibilisantes continuent à être utilisées, il serait souhaitable que le public soit informé de leur présence et des risques potentiels qu'elles comportent.

Sur le plan de la prescription médicale, s'il semble licite de traiter une maladie aussi invalidante que le psoriasis par la PUVA thérapie, même en considérant les risques à long terme (la plupart des tumeurs induites sont d'ailleurs facilement curables, et précocement diagnostiquées du fait d'une surveillance accrue), peut-on prendre la même responsabilité pour permettre à un sujet sain de bronzer sans coup-de-soleil à la plage ou aux sports d'hiver ? ...

On attend pour le futur des psoralènes qui, comme nous l'avons vu avec le 3-carbéthoxy-psoralène, soient incapables de créer des pontages entre les deux brins d'ADN. Si de telles molécules se montrent posséder les mêmes vertus que le 5-MOP ou le 8-MOP sur le plan thérapeutique, leur utilisation en photo-protection externe ou pour la PUVA-thérapie garantira à la fois efficacité et innocuité ...

### 3.1.3 - LA PIGMENTATION ACQUISE PAR LES UVA (190), (117), (209), (158), (5)

Lors d'une exposition solaire, la pigmentation induite par les UVA est limitée à la photo-oxydation immédiate de la mélanine ou phénomène de Meirowski. Le bronzage vrai, retardé, et protecteur, est sous la dépendance quasi exclusive des UVB.

Or, plusieurs études et l'observation quotidienne a montré que le "bronzage" acquis par la PUVA-thérapie permet une meilleure tolérance des radiations actiniques, en particulier des UVB.

D'où l'idée d'utiliser les UVA seuls, à doses élevées, afin d'acquérir une pigmentation protectrice contre les UVB, permettant une prévention non seulement du coup de soleil, mais aussi des photodermatoses UVB sensibles.

Kaidbey et Kligman en 1978, utilisant des doses relativement faibles d'UVA (2,5 J/cm<sup>2</sup>, deux fois par semaine, pendant huit semaines) démontrent une certaine protection contre le coup de soleil, mais beaucoup moins efficace que celle acquise avec des UVB (117).

En 1981, Mutzhas et Coll. induisent un bronzage qui prévient l'érythème actinique de façon plus importante avec des doses élevées d'UVA (158).

En 1982, Roser-Maass et Coll. se proposent de qualifier et de quantifier la protection contre les UVB que l'on peut obtenir en pigmentant la peau par des irradiations UVA exclusives (190). Ils irradient six volontaires sur une

large surface cutanée, avec des doses progressives mais élevées d'UVA, atteignant 650 à 1150 J/cm<sup>2</sup> au total. Le bronzage acquis sans érythème ni desquamation est intense. Chez tous les sujets, la DEM (UVB) est très nettement augmentée (multipliée d'un facteur allant de 3 à 8 selon les phototypes). Histologiquement, les UVB n'entraînent plus la formation de "Sunburn cells" à 2 x DEM sur la peau bronzée par les UVA, au contraire de la peau normale.

Ainsi :

. les UVA pourraient être proposés dans la prévention des photodermatoses UVB sensibles, à la place de la PUVA thérapie,

. d'autre part, une UVA-thérapie préventive serait concevable en tant que photoprotection externe du sujet sain avant une exposition à un ensoleillement important.

En fait, cette dernière idée n'a jamais trouvé sa concrétisation pour deux raisons :

1) Les effets à court et à long terme des UVA à fortes doses sont mal précisés à l'heure actuelle. Tout au moins peut-on s'attendre à un vieillissement prématuré et intense, lorsqu'on connaît le rôle de cette frange spectrale des UV dans la genèse des lésions dermiques chroniques.

2) On sait aujourd'hui, en outre, que le bronzage induit par les UVA diffère de celui provoqué par les UVB et qu'il serait plus efficace dans la protection contre les UVA que contre les UVB (209). Ainsi, même si l'érythème actinique est prévenu, les autres lésions induites par les UVB ne le seraient pas (en particulier la photocarcinogénèse).

Dans le même ordre d'idées, il convient de refuter le "bronzage-UVA" proposé par les esthéticiennes (5), (190), car celui-ci consiste en une irradiation :

- soit UVA-pure à des doses très élevées et avec les risques que nous venons de voir,
- soit UVA-prédominantes mais accompagnées d'une petite quantité d'UVB, longueur d'onde responsable de la carcinogénèse.

Dans les deux cas, les risques à long terme de cancer et de vieillissement cutané précoce persistent.

Certains ont proposé un bronzage par UVB fourni par les cabines à tubes fluorescents, équipées de système de dosimétrie, afin de limiter les réactions aiguës désagréables des premières expositions solaires. La prévention se limite ici bien sûr exclusivement à celle du coup de soleil (4).

#### 3.1.4 - LES PRODUITS "COLORANTS" (170), (149), (105), (72), (2), (184).

Nous ne citerons, parmi les différents colorants externes proposés, que le dihydroxyacétone (DHA).

Il s'agit d'un agent oxydant qui se fixe au stratum cornéum en réagissant avec les acides aminés de la kératine (liaisons hydrogènes avec l'histidine et le tryptophane), donnant une teinte foncée d'aspect "bronzé" à la couche cornée. Le complexe DHA-kératine porte trompeusement le nom de "mélanoïdine" : il n'a rien en commun avec la mélanine.

Il existe deux manières d'utiliser le DHA :

A - Seul

Son utilisation est alors uniquement cosmétique et ne prévient absolument pas l'érythème actinique ni les autres effets nocifs des UV (149).

Il s'agit d'un produit parfaitement toléré par la peau.

Sa dégradation est relativement rapide (2 à 6 mois après la fabrication), d'où la nécessité de l'utiliser rapidement après l'achat.

L'application doit être uniforme.

La coloration apparaît en 4 à 6 heures; plus rapidement si le sujet s'expose au soleil, par un effet calorique et non photonique (Réaction accélérée par la chaleur).

Cette coloration se maintient quelques jours avant de disparaître avec la desquamation de la couche cornée.

B - Associé à un filtre solaire, le DHA participe à l'activité photoprotectrice.

(Voir paragraphe 2.3.1.2.2 de ce chapitre).

L'association habituelle est :

{ DHA = 3 % à 5 %  
 { 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone (ou Lawsone) = 0,25 %

L'application respective du colorant puis du filtre, à un quart d'heure d'intervalle, tous les soirs, en débutant quelques jours avant la première exposition, permet d'obtenir un photoprotecteur efficace à large spectre, comprenant les UVB et surtout les UVA et le visible.

Le DHA, ici, potentialise le naphtoquinone et étend son spectre de protection vers les grandes longueurs d'onde.

Rappelons que le DHA ne peut interagir qu'avec un stratum cornéum sain.

## 3.2 - LES AUTRES PHOTOPROTECTEURS EXTERNES

Ils n'agissent :

- ni par un mécanisme de filtre ou d'écran,
- ni par induction d'une pigmentation cutanée protectrice.

Nous verrons tout d'abord l'action des "anti-inflammatoires" locaux.

Pour citer ensuite divers produits auxquels on a attribué une certaine activité anti-solaire (anti-oxydants ...).

### 3.2.1 - LES ANTI-INFLAMMATOIRES

#### 3.2.1.1 - Les corticoïdes locaux (2), (118), (121), (138), (144), (203), (204), (219).

Tous les auteurs semblent d'accord sur les limites du rôle des corticoïdes dans la prévention de l'érythème actinique :

a) *Leur action est modeste* : souvent ils retardent, plus que ne préviennent réellement, le coup de soleil (2).

b) *Le moment de l'application est important* :

Il doit être le plus proche possible de l'heure de l'irradiation. De deux heures avant à deux heures après, l'activité semble optimale.

24 heures avant l'irradiation, les corticoïdes sont totalement inefficaces (121). Appliqués entre 2 heures avant et immédiatement avant l'exposition, leur activité contre le coup de soleil augmente (121), (138).

Mais ils présentent leur efficacité maximale s'ils sont administrés juste après l'irradiation. Cet avantage est apparu statistiquement significatif dans une étude récente (204).

c) *La dose d'UVB reçue est également capitale* :

Ces anti-inflammatoires locaux ne paraissent prévenir l'érythème actinique que pour de modestes doses, inférieures ou égales à 2 x DEM (204).

A 1 x DEM, ils préviennent plus de 75 % des érythèmes.

A 4 x DEM, moins de 20 % sont évités même lorsque l'application a lieu juste après l'irradiation. (Un seul rapport mentionne une efficacité notable pour une irradiation jusqu'à plus de 5 x DEM, d'un corticostéroïde appliqué immédiatement après l'irradiation et sous pansement occlusif (203)).

d) *La puissance du corticoïde* intervient également, mais modestement, toutes conditions égales par ailleurs (204).

Le dipropionate de  $\beta$ méthasone (Diprosone\*) est un peu plus actif que le 17 butyrate d'hydrocortisone (Locoïd\*).

Ainsi, l'efficacité décroît lentement des corticoïdes de grade I à ceux de grade IV.

e) La prévention de l'érythème dépend enfin de la concentration de la molécule active dans le topique (118).

Ainsi :

- La  $\beta$  méthasone à 0,01 % sera toujours inefficace,
- alors que l'inhibition de l'érythème débutera à 0,05 % pour être évidente à 0,25 % (les conditions antérieures étant remplies).

Au total, les corticostéroïdes sont peu efficaces en tant que photoprotecteurs : ils ne préviennent l'érythème actinique que pour de petites doses (1 à 2 x DEM), lorsqu'ils sont administrés juste après l'irradiation. La concentration du corticoïde semble plus importante que sa puissance d'activité.

Leur action semble liée à la vaso-constriction qu'ils induisent, plutôt qu'à une stabilisation lysosomiale.

Enfin, ils ne préviennent pas les dommages cellulaires secondaires à l'action des UV (118), (144).

### 3.2.1.2 - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (2), (56), (88), (135), (144), (156), (200), (219).

Nous avons vu au chapitre I que les prostaglandines jouent un rôle essentiel dans la genèse de l'érythème actinique, les UVB induisant la synthèse des deux principales responsables de l'inflammation : les PGE<sub>2</sub> et PGF<sub>2</sub>  $\alpha$  (145).

Ainsi s'explique le rôle bénéfique, parmi les topiques anti-inflammatoires non stéroïdiens, des inhibiteurs des prostaglandines. Ceux-ci préviendraient l'érythème lié aux UVB aussi bien chez l'homme que chez l'animal (144). Les autres anti-inflammatoires ont par contre un rôle modeste, sinon nul.

Les auteurs anglo-saxons ont ainsi prouvé l'efficacité de trois molécules :

- l'indométacine,
- le diflumidone (3 benzoyldifluorométhane sulfonamide),
- et l'acide acétyl-salicylique.

Toutes trois sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase des acides gras (ou prostaglandine-synthétase).

#### a) L'indométacine (135), (88), (200)

Dans une solution à 2,5 %, il protège contre l'érythème actinique non seulement au niveau de la symptomatologie inflammatoire, mais également en prévenant les lésions cellulaires ("Sunburn-cells"). Il retarde mais aussi diminue l'intensité des lésions.

Pour certains, il préviendrait les lésions induites par les UVA et la PUVA-thérapie (88). Pour d'autres, cette action se limite aux UVB (2).

Il diminue également la pigmentation induite par les UV.

Ces actions ne surviennent que si le topique a été appliqué immédiatement après l'exposition (2).

Elles se prolongent pendant 24 heures (56). Par contre, la répétition des applications du produit n'augmente pas cette durée d'action (200).

Au total, l'indométacine est plus efficace, en application locale, que les corticoïdes, contre les lésions actiniques. C'est également le plus puissant des anti-prostaglandines. Les intolérances sont rares (on a décrit quelques photosensibilisations).

b) Le diflumidone ou 3 benzoyldifluorométhane-sulfonamide (56)

C'est une nouvelle molécule anti-inflammatoire non stéroïdienne.

La plus photoprotectrice de sa catégorie après l'indométacine, elle supprime l'érythème induit in vivo par les UVB.

Par contre, son effet est peu durable (clearance élevée par élimination sanguine et métabolisme local). Heureusement, les applications répétées semblent prolonger son action jusqu'à la 24ème heure.

Elle ne diminue pas la pigmentation induite par les UV, à la différence de l'indométacine.

c) L'acide acétyl-Salicylique

Une autre anti-prostaglandine, possède les mêmes types d'effets en topique externe, mais encore atténués par rapport aux deux produits précédents.

Au total, les corticoïdes, et surtout les anti-prostaglandines pourront être essayés dans la prévention secondaire de l'érythème actinique, c'est-à-dire juste après l'exposition, mais bien avant le début des signes cliniques. En fait, ces anti-prostaglandines présentent surtout un intérêt théorique (compréhension du mécanisme physiopathologiques de l'érythème actinique), plus qu'un intérêt pratique réel.

### 3.2.2 - PHOTOPROTECTEURS DIVERS

#### 3.2.2.1 - Les anti-oxydants topiques (77), (149).

Ils diminueraient à forte dose les effets nocifs des UV sur les structures cutanées. Nous avons vu dans le chapitre I que les phénomènes d'oxydation participent largement aux dégâts cellulaires induits par ces radiations. D'où l'explication de cette activité photoprotectrice .

Il semble que les deux molécules les plus efficaces soient la vitamine C (acide ascorbique) et l'hydroxytoluène butyle.

Il existe des mélanges d'anti-oxydants utilisés en topique, comportant en outre de la vitamine E et du glutathion réduit.

L'innocuité et les indications cliniques de ces agents sont encore très imprécises.

#### 3.2.2.2 - Les photoprotecteurs chimiques utilisés contre les radiations ionisantes : (rayons X et rayons $\gamma$ ) ont été proposés contre les UV (107).

Ils se divisent en trois catégories :

- les aminothiols (cystéine, glutathion, le MEA, l'AET, ...),
- les anoxiants (Propylgallate, Nathiocyanate, ...),
- divers (thymidine, diméthyl-sulfoxyde, ...).

Ils protègent des radiations de très courte longueur d'onde par trois mécanismes plus ou moins associés : anoxie, neutralisation des radicaux libres, couverture des sites vulnérables moléculaires.

Or les UV et les rayons X ont des mécanismes d'action communs sur les tissus. D'où l'idée de tester ces différentes substances avec les UV.

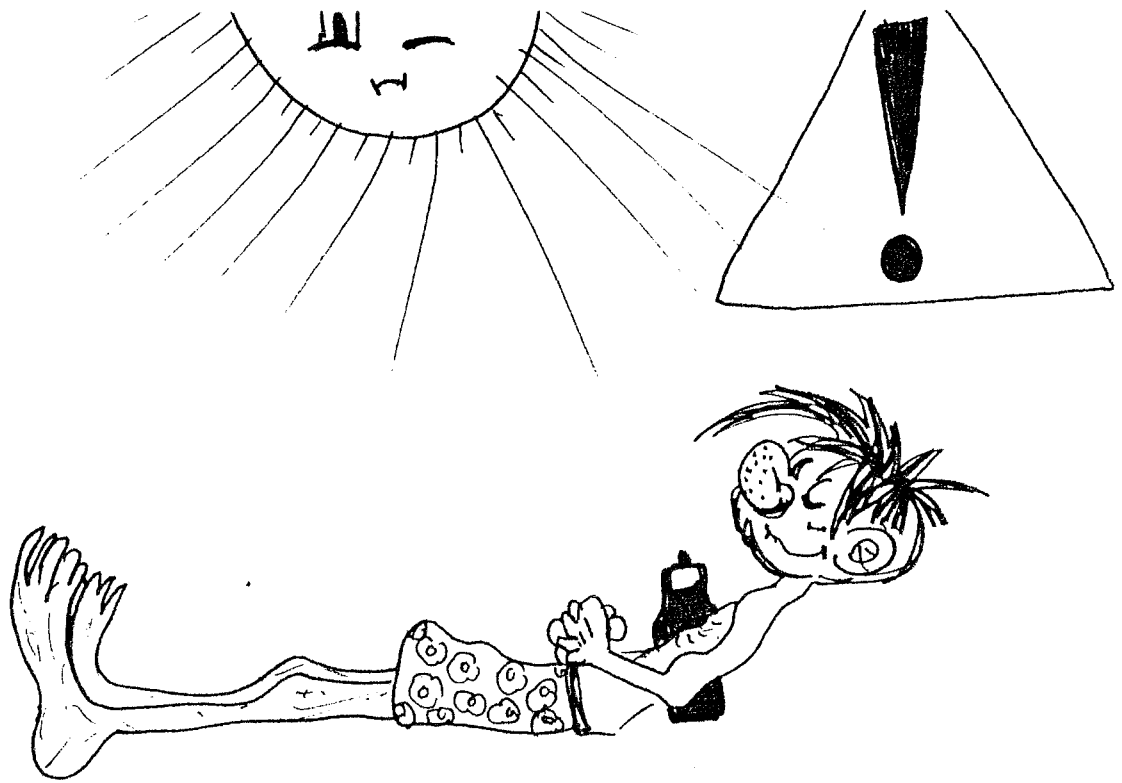
Le seul produit qui s'est avéré efficace est le Propyl-gallate (large spectre d'absorption dans les UVB et UVA). Malheureusement, cette substance en application externe s'est montrée très irritante et sensibilisante.

Ainsi, cette classe de médicaments qui a été un espoir pour la lutte anti-solaire, n'a en fait apporté aucun élément nouveau.

---

En conclusion, nous ne pouvons que constater que la photoprotection externe se limite quasi exclusivement, outre au rempart vestimentaire, aux filtres et aux écrans solaires ...





### CHAPITRE III

LA PHOTOPROTECTION EXTERNE ... A QUI ?  
QUAND ?

OU

INDICATIONS DE LA PHOTOPROTECTION EXTERNE

Après avoir passé en revue les différents moyens visant à prévenir le "risque solaire", nous allons à présent évoquer la question plus pratique de leur utilisation.

Nous aborderons ainsi trois situations très inégales sur le plan quantitatif :

- la première concerne le sujet sain, ou du moins exempt de toute pathologie cutanée à la lumière. La photoprotection externe constitue alors un vaste problème de santé publique et d'éducation sanitaire.
- les deux suivantes, plus ponctuelles, sont essentiellement du recours du dermatologue : il s'agit des sujets atteints de photodermatoses et des patients venant de subir une intervention chirurgicale sur le tégument.

- 1 -

LA PHOTOPROTECTION EXTERNE DU  
SUJET SAIN

Son utilité n'est plus à démontrer : la prévention de l'érythème actinique par les anti-solaires est un fait acquis de longue date ; plus récente est la notion de protection contre les dommages chroniques : vieillissement cutané précoce et photo-carcinogénèse dont font état des publications de plus en plus nombreuses.

Aussi est-il devenu indispensable :

- Pour le médecin :
  - . de savoir utiliser à bon escient les différents produits disponibles en tenant compte du sujet utilisateur et des conditions d'expositions auxquelles ce dernier est soumis ;
  - . de pouvoir en outre conseiller utilement ses patients sur l'"hygiène" de base qu'il convient d'adopter afin de limiter au maximum le risque actinique.

Nous allons revenir en détail sur ces notions.

- Pour les "consommateurs" des radiations solaires :
  - . d'être prévenus des risques encourus initialement et surtout à long terme ;
  - . d'être informés sur les différents moyens de photoprotection, sur leur mode d'utilisation, et sur leur intérêt majeur dans la prévention des dommages actiniques.

Or, ces notions concernent l'immense majorité de la population puisque nous sommes tous soumis, certes à des degrés variables et pendant des périodes plus ou moins longues, au rayonnement agressif du soleil.

## 1.1 - UNE ÉDUCATION SANITAIRE SERAIT SOUHAITABLE ...

Parce que la photoprotection est un problème de santé publique : elle concerne une masse considérable d'individus, et prévient les lésions actiniques, ce qui représente un gain important à cette échelle, tant sur le plan de la santé que sur celui des dépenses qui résultent de ces altérations.

Mais également parce que la population est encore très ignorante des dangers potentiels des expositions solaires et des moyens de prévention. Ce fait paraît évident lorsque nous entendons parler de "bronzage pour être en bonne santé", "d'écrans solaires pour permettre de mieux bronzer" ou encore des "bienfaits des expositions solaires de la femme enceinte pour le développement du fœtus" ! ... (Telles sont les trois affirmations erronées principalement recueillies lors d'une enquête personnelle pendant la réalisation de cette thèse).

Ces notions sont confirmées par une enquête épidémiologique récente réalisée sur près de 500 personnes aux Etats-Unis (106) : (phototypes I à IV, âges et sexes représentatifs de la population générale).

Elle comportait :

- Un questionnaire visant à renseigner sur les habitudes vis-à-vis du soleil, sur la connaissance des risques encourus, sur celle de l'existence des moyens de photoprotection, et sur leur utilisation avec des précisions sur la façon de les employer.

- Secondairement, une brochure d'information était remise à chaque participant, visant à éclaircir tous les points ci-dessus et comportant la liste des différents produits disponibles sur le marché.

- Simultanément était fourni un échantillon d'un filtre solaire.

- Chaque sujet était de nouveau contacté quatre semaines plus tard afin d'apprécier les connaissances acquises pendant cette période d'information.

Les résultats détaillés figurent dans l'annexe 3 ci-jointe.

On peut retenir globalement :

- que parmi les sujets qui s'exposent au moins un jour par semaine et au moins une heure chaque fois, trop peu utilisent une photoprotection externe, surtout dans le sexe masculin ; trop ignorent les risques et surestiment les avantages du soleil ;
- que la brochure a amélioré les connaissances vis-à-vis des dangers du soleil et de l'intérêt des photoprotecteurs externes. Par contre, inciter les sujets non-utilisateurs à changer leurs habitudes a été plus difficile ...

A la lumière de cet exemple, nous ne pouvons que favoriser le développement d'une éducation sanitaire qui, pour être effective, doit être présente à tous les niveaux :

- individuel : c'est là le rôle essentiel du médecin (aussi bien le dermatologue que le médecin traitant) ou du pharmacien à qui des conseils sont souvent demandés, en particulier avant un départ en vacances ...
- mais aussi collectif : avec des campagnes d'information par affichages, brochures, échantillons gratuits. Avec le rôle fondamental de l'étiquette des produits anti-solaires ...

ANNEXE 3

(106) Résultat de l'enquête portant sur les habitudes d'une population blanche de Pennsylvannie, l'été, concernant l'exposition solaire, et sur le résultat d'un essai d'éducation sanitaire :

I - Avant l'information :

1/ Plus de 70 % de la population s'expose au soleil au moins une fois par semaine (région très ensoleillée).

2/ Durée moyenne d'exposition : entre 1 et 3 heures pour la grande majorité.

3/ Plus de 60 % des sujets prennent au moins un coup de soleil par été.

4/ Utilisation d'un produit anti-solaire :

OUI = 45 % dont : - 40 % correspond à un photoprotecteur vrai  
- 5 % à une huile ou une lotion sans vertu protectrice.

NON = 55 % car : - jugent leurs expositions trop ponctuelles et pas assez longues = 3,5 sur 10 ;  
- ne prennent jamais de coup de soleil = 2,5 sur 10 ;  
- trouvent trop astreignant l'application du topique par rapport au bénéfice obtenu = 2 sur 10 ;  
- en ignoraient l'existence = 1,5 sur 10 ;  
- trop onéreux = 0,5 sur 10.

5/ Pour ceux qui utilisent un anti-solaire, qu'elles en sont les raisons ? (plusieurs réponses possibles)

- Prévention du coup de soleil : 67 %.
- Pour protéger des effets à long terme : 49 %.
- Pour favoriser le bronzage : 36 %.
- Après conseil du médecin : 16 %.
- Pour des raisons cosmétiques (hydrater la peau) : 3 %.

6/ Pourquoi un produit particulier plus qu'un autre a-t-il été choisi ? (plusieurs réponses possibles)

- Information sur l'étiquette : 34 %.
- Influencé par des amis : 31 %.
- Publicité : 17 %.
- Prédominait dans le magasin : 13 %.
- Avis médical : 13 %.
- Avis du pharmacien : 4 %.
- Autres (dont le coût) : 14 %.

7/ Fréquence d'utilisation

- A chaque exposition solaire : 31 %.
- Au moins une fois sur deux : 30 %.
- Moins d'une fois sur deux : 33 %.



## ANNEXE 3 (fin)

5/ Coup de soleil dans le mois :

NON = 84 %

OUI = 16 % (échec de l'éducation sanitaire dans la plupart de ces cas car pas d'utilisation de photoprotecteur).

6/ Questions concernant le coefficient de protection, le vieillissement cutané et le cancer cutané (tous discutés dans la brochure) :

Connaissances	Avant le mois	Après le mois
Coefficient de protection	46 %	71 %
Vieillissement	73 %	84 %
Cancer	69 %	85 %

(différences statistiquement significatives).

L'éducation devra porter sur deux points :

- Présenter les risques et démystifier le rôle "bienfaisant" du soleil sur la peau ;

- Expliquer les règles de base de l'exposition solaire, de même que l'intérêt et le mode d'utilisation des photoprotecteurs externes. Ce sont ces derniers points que nous allons développer à présent ...

Le but à atteindre est d'éviter, non seulement les réactions aiguës du type érythème actinique, mais également les conséquences plus graves à long terme : dégénérescence sénile dermique et cancérisation.

## 1.2 - LES RÈGLES GÉNÉRALES D'EXPOSITION

(2), (18), (49), (90), (105), (141), (154), (170)

Elles constituent la base de l'"hygiène" à adopter face au risque actinique.

La sagesse voudrait, et ce serait là la photoprotection idéale, que l'exposition solaire soit évitée au maximum, limitée à certaines situations indispensables pour lesquelles le vêtement (le plus recouvrant possible) et les topiques externes les plus puissants viendraient défendre le sujet contre les radiations nocives (20) ...

En fait, ces mesures trop strictes et tout à fait utopiques ne tiennent pas compte des impératifs actuels créés par la mode (bronzage), ni de l'engouement sans cesse croissant pour les loisirs en plein air ...

Aussi, entre les risques encourus et l'abstinence solaire, un compromis doit être trouvé, régi par un certain nombre de règles :

### 1/ Chacun doit être conscient de sa propre sensibilité actinique :

Il faut expliquer aux individus à peau très claire et sujets aux coups de soleil (phototypes I et II), que les risques non seulement aigus, mais aussi à long terme, des radiations solaires sont majeurs et que pour eux, l'éviction solaire reste de mise ; en tout cas les conseils qui vont suivre devront être impérativement suivis.

Au contraire, nous pourrions adopter une attitude plus permissive envers les phototypes IV et V : le bronzage, facilement acquis par ces sujets, viendra rapidement augmenter les défenses naturelles.

### 2/ Les expositions doivent être progressives : (199)

Cela pour deux raisons :

- . prévenir les réactions aiguës désagréables,
- . permettre le développement du système de photoprotection, avec en premier lieu la pigmentation mélanique de Novo.

Le tableau ci-après rend compte de l'évolution de la photoprotection naturelle en fonction du phototype et de l'exposition solaire (31). (Arbitrairement, un coefficient de protection de 1 est attribué au phototype I avant la première exposition. Les autres valeurs sont donc relatives).

Phototype	1er jour d'exposition	8ème jour	15ème jour
I	1	2	2
II	2	3	4
III	3	4	6
IV	4	5	7
V	6	8	9
VI	9	10	10

A titre d'exemple, chez un sujet de type II (et sans photoprotection externe), il faudrait conseiller pour une première exposition estivale : un quart d'heure le premier jour, puis augmenter de cinq à dix minutes par jour. Pour un phototype IV, ces temps peuvent être doublés.

### 3/ Eviter les expositions prolongées

Même lorsque la photoprotection naturelle maximale est atteinte.

En effet, si la dose reçue dépasse ces capacités de protection (nous avons vu sur le tableau ci-dessus qu'elles sont limitées), le rayonnement devient de nouveau nocif pour les kératinocytes et le derme, entraînant en particulier des dommages insidieux qui apparaîtront à long terme.

### 4/ Bannir le soleil de la mi-journée, en particulier l'été

Le spectre solaire comporte en effet un maximum d'UVB entre 10 et 14 heures. Or, nous avons vu que ces radiations sont responsables de l'érythème actinique et de la photocarcinogénèse. Préférer au contraire le soleil du matin ou de fin d'après midi.

### 5/ Se méfier de certaines circonstances particulièrement "à risque"

- La réflexion du sol (neige, sable, ciment, surfaces peintes en blanc ou recouvertes d'aluminium).

Le rayonnement reçu est alors fortement majoré lorsque l'individu est exposé au soleil.

Plus grave encore est sa méconnaissance par un sujet qui, se croyant parfaitement protégé par un parasol ou un chapeau, séjourne de longues heures, soumis à ces radiations réfléchies.

- Le temps nuageux constitue un risque comparable par la non méfiance du vacancier qui, assimilant le rayonnement solaire à la chaleur émise par ce dernier, et ignorant que les nuages de haute altitude arrêtent les infra-rouges mais conduisent 60 à 80 % des UV, s'exposera sans protection pendant de longues périodes.



- L'altitude : Outre le taux accru d'UVB (augmentation de 20 % à 1500 m par rapport au niveau de la mer), elle associe fréquemment une majoration du rayonnement reçu par la réflexion sur une paroi claire (escalade) ou sur la neige (ski).

- Les activités aquatiques (nage, jeux, travail)

. La réflexion est faible à la surface de l'eau et le risque, pour les zones de peau à l'air libre, est peu accru.

. Par contre, la pénétration des UV est très importante, surtout lorsque le rayonnement est proche de la perpendiculaire à la surface hydrique. Une eau claire transmet par exemple 96 % des UV à midi l'été. D'où le risque souvent méconnu pour les régions du corps immergées.

#### 6/ Eviter la position allongée sans mouvement (199), (218)

Elle favorise une surexposition de certaines zones privilégiées, au lieu de répartir la dose reçue, pendant le même temps, sur un corps entier mobile (la dose sur les régions exposées serait multipliée par 10 !).

#### 7/ L'éviction de toute substance photosensibilisante doit être une "obsession" (voir chapitre I) (199), (18).

Que ce soit la suspension d'un traitement général (cyclines, sulfamides, phénothiazines, imipraminiques, amiodarone, griséofulvine, acide nalidixique ...) ou local (colorants bactéricides, certains antiseptiques, vitamine A acide, goudrons, ...),

Ou qu'il s'agisse de produits cosmétiques (dérivés des salicylamides, colorants, parfums, ...).

L'arrêt des médicaments "à risque" sera décidé par le médecin ; en cas d'impossibilité, l'éviction solaire devra être imposée (à défaut, nous le reverrons, un "écran total" sera prescrit). Les précautions concernant les cosmétiques nécessitent un avertissement du public à propos des ennuis potentiels de l'association de ces produits avec le rayonnement actinique.

#### 8/ Utiliser une photoprotection externe +++

Ce point essentiel sera développé dans le paragraphe suivant.

Nous retiendrons pour l'instant deux notions sur lesquelles nous ne reviendrons pas :

- Le vêtement doit être utilisé chaque fois que possible (par exemple sur le trajet jusqu'à la plage ...). On préférera le coton à tout autre textile. Se méfier des tissus humides qui conduisent plus facilement le rayonnement.

- Ne pas oublier la protection oculaire contre les effets aigus (inflammatoires) et chroniques (cataracte) des UV. Des verres filtrants seront conseillés.

### 1.3 - GUIDE D'UTILISATION PRATIQUE DES PHOTOPROTECTEURS EXTERNES

Nous aborderons successivement le problème du choix de l'anti-solaire pour un patient et pour des circonstances d'utilisation données, puis celui des notions fondamentales concernant la conduite de cette photoprotection externe.

#### 1.3.1 - QUEL PRODUIT CHOISIR ? (31), (33), (36), (150)

La prescription d'un anti-solaire doit être individuelle.

##### 1.3.1.1 - L'agent actif

Nous avons vu qu'il est caractérisé par son coefficient de protection (UVB), son spectre d'action (étroit ou large), sa rémanence, et son potentiel irritant, allergisant ou photosensibilisant. Tous ces éléments devront être pris en compte lors du choix qui dépendra de deux facteurs essentiels : le patient, et les circonstances d'exposition.

#### A - Le Patient :

a/ Le phototype et l'existence d'une pigmentation préalable jouent un rôle capital dans la détermination des produits choisis (199), (90), (12), (105), (33). Nous avons vu que les phototypes clairs sont bien plus sensibles à l'érythème actinique et aux complications chroniques que les peaux mates. Ainsi, le coefficient de protection devra être d'autant plus élevé et le spectre d'action d'autant plus large que le phototype se rapproche de I. Le complément de protection nécessaire varie d'un facteur de 1 à 10 entre les types I et IV (31). Déjà nette lors des premières expositions estivales, cette différence s'accroît à mesure de l'acquisition d'une photoprotection naturelle importante par les phototypes élevés, à la différence des types les plus bas.

A titre indicatif, nous pouvons schématiser sur un tableau les coefficients de protection à proposer à un individu en fonction de son phototype et de l'apparition des défenses anti-solaires naturelles (31), (90), (105), (12) :

Phototype	1er jour d'exposition CP grade	8ème jour CP grade	15ème jour CP grade
0 (albinos)	contre-indiquer les expositions		
	15 I	15 I	15 I
I	éviter les expositions		
	15 I	15 I	15 I
II	12-15 I	8-12 I	6-8 II
IIIa	8-12 I	6-8 II	4-6 II
IIIb	6-8 II	4-6 II/III	2-4 III
IV	4-6 II	2-4 III	2-3 III (facultatif)
V (méditerranéen)	2-4 III	2-3 III	2-3 III (facultatif)
VI (noirs)	2-3 (facultatif)		

(NB : On considère ici que le coefficient de protection maximal est de 15).

b/ Le territoire cutané à protéger : (4), (105)

Il conditionne également les types de produits actifs utilisés :

- Pour une protection corporelle étendue mais épisodique, un filtre à spectre étroit (UVB) suffira à prévenir l'érythème actinique. (Le coefficient de protection sera modulé en fonction du phototype et de l'intensité de l'exposition).
- Par contre, certaines zones particulièrement à risque de complications à long terme en raison d'une exposition beaucoup plus chronique nécessiteront la prescription d'un photoprotecteur de grade I, à fort coefficient de protection UVB (prévention de la carcinogénèse) et à large spectre comprenant les UVA (prévention du vieillissement cutané précoce).

Les régions les plus concernées sont le dos des mains et le visage. Le nez, les lèvres et les oreilles seront au mieux protégés par des sticks contenant entre autres un écran physique.

Notons que certaines régions particulièrement sensibles à l'érythème actinique, telles les seins ... nécessitent une protection également très efficace.

c/ Les souhaits du patient devront être pris en compte :

L'engouement actuel pour le bronzage limite souvent l'utilisation optimale de la photoprotection externe. Mais la pigmentation acquise avec un anti-solaire de faible efficacité (laissant passer tous les UVA et 8 à 15 % d'UVB), permet de palier en partie à cet inconvénient, à condition que le sujet possède suffisamment de possibilités de bronzage et ne soit pas trop sensible au coup de soleil.

Les phototypes I et II devront par contre renoncer au "teint hâlé" qu'ils ne sont pas capable d'acquérir.

d/ Il est enfin nécessaire de se renseigner sur la sensibilité cutanée du patient, en recherchant notamment des antécédants d'allergie du contact ou de photosensibilisation à un produit anti-solaire. Rappelons pour mémoire les allergies croisées à rechercher avec le groupe des "amines primaires en para" lorsque l'on souhaite prescrire un filtre contenant du PABA ou du glycéryl PABA (exceptionnellement en France).

B - Les circonstances d'exposition

Influencent fortement, elles aussi, le choix du produit actif. Il faudra conseiller d'augmenter le coefficient de protection, indépendamment du phototype, dans les situations suivantes :

a/ Longue durée d'exposition

L'indice de protection d'un anti-solaire étant théoriquement le facteur de multiplication du temps de photoprotection naturelle, on conçoit qu'un sujet dont la DEM est de 20 mn (à midi, en été) pourra séjourner près de 3h30 au soleil avec un coefficient 10, alors que l'érythème apparaîtra après une heure seulement avec un coefficient 3. Il faudra tenir compte de cet élément pour les sujets restant allongés de longues heures, sur une plage, pratiquant la voile, l'alpinisme, le ski ...

A titre d'exemple, nous citerons quelques associations particulièrement efficaces dans ces circonstances (92), (170) (protection toute une journée) :

- { Padimate O (octyldiméthyl PABA) : 7 %  
  { Oxybenzone : 3 %
- { Padimate A (isoamyldiméthyl PABA) : 7 %  
  { Oxybenzone : 3 %
- { Méthylbenzylidène camphre : 2 %  
  { Benzimidazole : 2 %  
  { Dibenzoylméthane : 8 %

(exemple : Uvecran\* crème de GRESVAL)

- { Benzimidazole : 4 %  
  { Oxybenzone : 3 %  
  { Ethylhexyl-paraméthoxycinnamate

(exemple : Piz-Buin crème écran total\*)

#### b/ Fréquence élevée des expositions

Ce sont alors surtout les complications chroniques qu'il faut redouter. Hormis pour les sujets possédant d'importantes défenses naturelles, il faudra conseiller des produits d'efficacité élevée, tant sur le plan du coefficient de protection que sur celui du spectre d'action.

L'utilisation de filtres du type benzophénone ou isopropyl-4-dibenzoylméthane est très indiquée pour les grandes surfaces (exemple : maître nageur ...); Les écrans seront préférés pour les zones plus restreintes (exemple : le visage pour un moniteur de ski ...).

Rappelons que certaines professions présentent des risques particulièrement élevés : marins, agriculteurs, montagnards ...).

#### c/ L'ensoleillement intense

Les UVB doivent surtout être considérés ici. Toutes les situations au cours desquelles ces radiations augmentent doivent être connues afin de prévenir leur action pathogène immédiate et retardée par de puissants filtres UVB.

Nous rappelons brièvement ces circonstances :

- les basses latitudes (maximum sous les tropiques)
- l'altitude (risque plus élevé en montagne)
- la saison (été)
- l'heure (de 10 à 14 heures, mais tenir compte de "l'heure solaire" réelle et non de celle "officielle" qui présente un décalage de 1 ou 2 heures suivant les pays),
- réflexion importante du sol ou des parois.

#### d/ Les augmentations du degré hygrométrique ou thermique :

Elles tendent à réduire le coefficient de protection des anti-solaires (plusieurs mécanismes : thermolabilité, élimination par la sueur ...). D'où la nécessité d'utiliser des produits réputés rémanents et thermostables, ou bien d'augmenter les coefficients de protection prescrits.

e/ A part, la protection contre les UVC, absents du spectre solaire, mais parfois présents dans certaines circonstances, le plus souvent professionnelles :

- Lampes germicides des salles d'opération,
- les lampes à arc électriques ouverts rencontrées dans la recherche ou l'industrie (arc à souder ...).

Alors, les seuls photoprotecteurs efficaces sont les benzophénones qui, à une concentration de 10 %, arrêtent les UVC à partir de 250 nm (20).

#### 1.3.1.2 - Choix de la forme galénique

Cette question a déjà été abordée au paragraphe 2.4 du chapitre II. Nous rappellerons simplement les points essentiels :

- Les solutions hydro-alcooliques sont exclusivement réservées au PABA et à certains de ses esters. Elles participent à la "substantivité" de ces produits.
- Les solutions huileuses sont d'efficacité souvent limitée, possèdent un effet occlusif, mais sont d'application facile. A éviter sur les peaux grasses et sur le visage.
- Les émulsions H/E, peu hydrostables, sont à conseiller aux peaux grasses et acnéiques. Les crèmes (fluides) et les laits pourront être appliqués sur tout le corps.
- Les émulsions E/H sont idéales car augmentent la rémanence de la préparation et son coefficient de protection (en permettant une épaisseur plus grande de la couche appliquée). A conseiller pour les peaux sèches et fragiles. Les crèmes sont plutôt réservées au visage ; les laits très faciles à étaler, seront préférés pour le reste du corps.
- Les gels huileux, riches en écrans physiques sont réservés à des zones limitées (nez, oreilles, seins ...), de même que les sticks (nez, lèvres).
- Notons pour terminer que l'acceptabilité cosmétique doit être prise en compte afin que la prescription soit respectée : ne pas prescrire par exemple un écran très opaque (sauf indication absolue), ou bien un produit très parfumé à un homme ...

#### 1.3.1.3 - Les autres critères de choix du produit fini

A qualité égale, prescrire la préparation la moins coûteuse et la plus facilement disponible dans un pays (ou une région) donnée.

Se méfier des psoralènes, surtout pour les phototypes I et II (voir chapitre II paragraphe 3). En effet, les dégâts cellulaires inhérents à la réaction phototoxique induite ne sont pas précisément évalués, de même que leur apport réel à la photoprotection.

A rapprocher les autres moyens de photoprotection proposés chez le sujet sain :

- externe : pigmentation progressive par les UVA ou les UVB ;
- interne : la PUVA thérapie (18) (même objectif de bronzage protecteur), éventuellement les anti-paludéens de synthèse (sujets très sensibles au rayonnement du fait de leur phototype). Par contre, les caroténoïdes sont constamment inefficaces. En réalité, toutes ces mesures demeurent l'exception en pratique quotidienne.

En conclusion, nous insisterons sur le fait que le choix d'un anti-solaire doit être raisonné, et qu'il dépend d'au moins trois facteurs :

- le sujet,
- les circonstances d'utilisation,
- et les différentes composantes du produit fini.

Sur ce dernier point, nous aimerions souligner l'importance de l'étiquetage qui, idéalement, devrait comporter non seulement la liste des composants (actifs ou non) avec leur concentration, et le coefficient de protection UVB, mais également les limites du spectre d'action, le coefficient UVA, et la notion de rémanence ou non de la préparation finale.

La formule suivante illustre tout-à-fait l'importance des facteurs que nous venons de considérer (36) :

$$\text{Dommages actiniques} = \frac{(\text{intensité des UV}) \times (\text{durée d'exposition})}{(\text{défenses naturelles}) + (\text{photoprotection externe})}$$

### 1.3.2 - LES REGLES D'UTILISATION DES PHOTOPROTECTEURS EXTERNES

(218), (183), (31), (83).

Elles doivent être parfaitement expliquées aux utilisateurs car elles conditionnent en grande partie l'efficacité de la préparation.

#### 1.3.2.1 - Les conseils généraux

##### A - L'application du produit

a/ La quantité : (voir fig. 12).

Nous avons vu que 1,5 à 2 mg/cm<sup>2</sup> représente la quantité adéquate d'anti-solaire à appliquer. Elle permet une épaisseur optimale de la préparation. En outre, elle correspond aux conditions expérimentales standardisées.

On conseillera ainsi un certain volume (ou une certaine masse) à appliquer par segment corporel, (donné globalement par le personnage du schéma), ou bien mesuré plus exactement par la table jointe.

b/ Le produit devra être réparti le plus homogènement possible sur toute la surface de peau protégée.

c/ Cette application doit se faire sur une peau préalablement séchée (en particulier après un bain ou une hyper sudation).

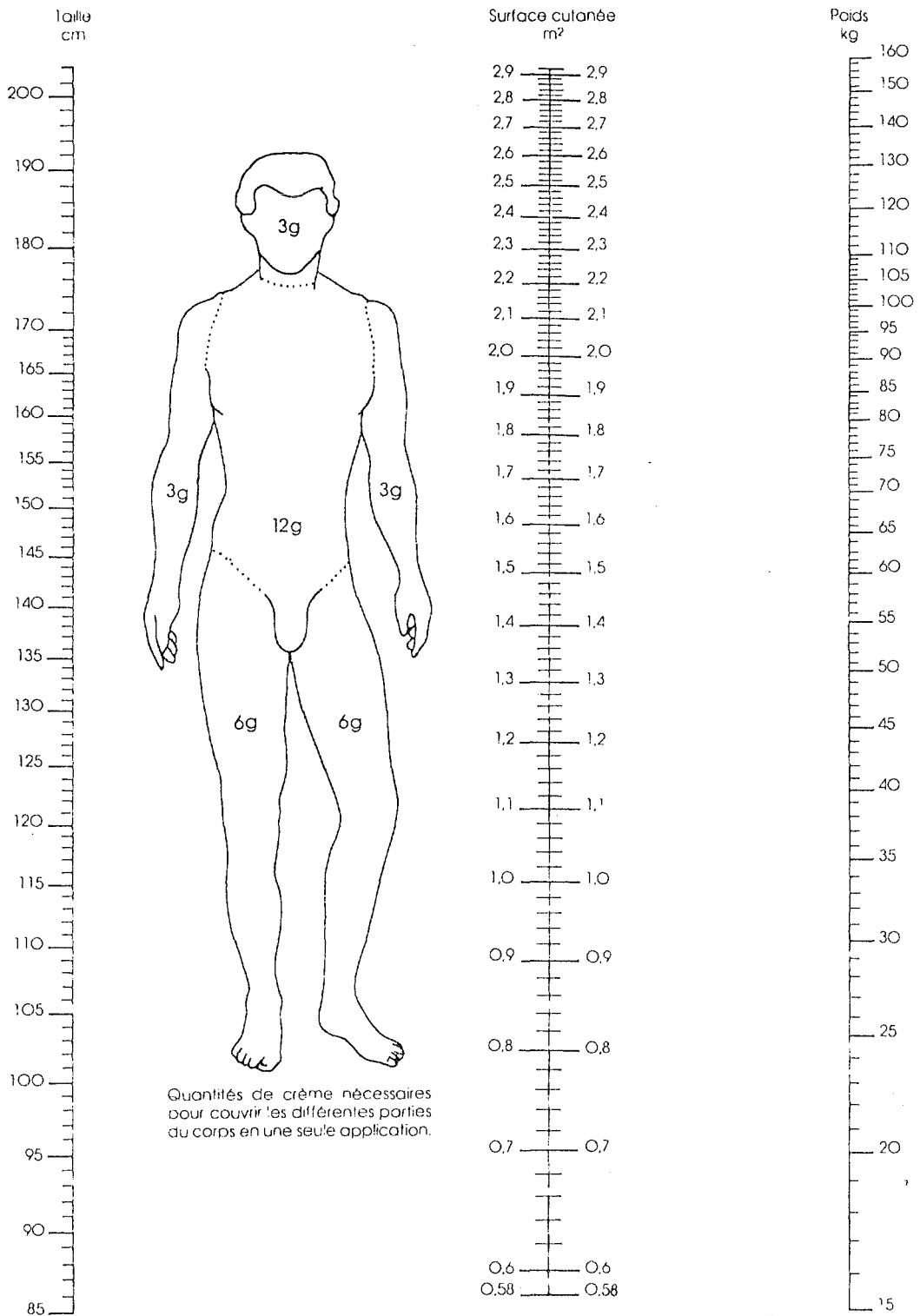
d/ Quelles régions protéger ?

Toutes les surfaces exposées aux UV, bien sûr.

Mais il faudra veiller à ne pas omettre certaines zones, en particulier, les oreilles, les régions rétro-auriculaires (surtout chez l'homme), les paupières, les faces latérales du cou, le dos des mains ... toutes ces localisations sont particulièrement exposées aux UV et cependant régulièrement oubliées lors de l'application d'anti-solaires.

Figure 12

Calcul de la quantité de préparation anti-solaire à appliquer



## B - Quand faut-il utiliser la préparation ?

a/ Il faut respecter un intervalle de temps minimum entre l'application et l'exposition solaire. Cette durée varie, selon les auteurs de un quart d'heure à deux heures.

En fait, une demi heure à une heure semble être le temps optimal pour éviter le coup de soleil (83), (218). Une exception pour le PABA dont nous avons vu l'efficacité croître pendant les deux premières heures.

b/ Le renouvellement du produit est indispensable lors des expositions prolongées (92), (20), (33), (12), (199), (183), (4).

Toutes les deux heures en moyenne, voire si le temps n'est pas trop chaud et sec toutes les trois heures. Par contre, une atmosphère chaude et humide nécessite une réapplication toutes les heures (18), (5).

Après chaque bain, douche ou sudation intense (du fait de la chaleur ou d'un effort important).

Ces règles sont valables pour les agents de surface comme pour ceux qui pénètrent le stratum cornéum, pour les préparations réputées rémanentes comme pour celles qui sont hydrosolubles. En effet, quel que soit le produit, la perte minimale de l'indice de protection dépasse toujours 50 % (en particulier après une baignade) (170), (65). Bien sûr, il faudra être d'autant plus strict que le produit actif est réputé "peu rémanent" (exemple : cinnamates) ou que l'excipient est hydrosoluble (exemple : les émulsions H/E). A l'opposée, il existe des préparations plus résistantes à la sueur et éventuellement à l'eau et pour lesquelles deux applications par jour pourraient théoriquement suffir (nous les avons énumérées paragraphe 2.4.1 du chapitre II).

## C - Evolution des expositions (199), (4).

a/ La durée permise du séjour au soleil est fonction de la photoprotection totale de l'individu (somme de la photoprotection naturelle initiale et acquise progressivement, et de la protection surajoutée par l'anti-solaire).

Si T est la durée d'exposition qui correspond à la DEM en plein air (pour cette protection) on autorisera, avant que n'apparaisse un érythème actinique, un séjour de 2 à 3 x T (12). En fait, pour la prévention des dommages solaires à long terme, sans doute vaut-il mieux se limiter au temps T.

b/ En corolaire, au fil des jours, soit on diminuera progressivement le coefficient de protection de l'anti-solaire (en fonction du phototype, nous l'avons vu), soit le temps d'exposition autorisé sera accru, soit on jouera simultanément sur ces deux facteurs.

### 1.3.2.2 - Des erreurs à ne pas commettre

a/ Réappliquer plusieurs fois une même préparation pour espérer en augmenter le coefficient de protection (et donc le temps d'exposition solaire) (154), (218), (33).

En effet, l'action des UV est cumulative et si, à l'issue du temps de photoprotection autorisé par un produit, une nouvelle application a lieu, suivie d'une exposition supplémentaire, alors la toxicité des radiations apparaîtra car les (faibles) quantités d'UV transmises pendant ce laps de temps s'additionnent au niveau des chromophores cutanés.

Ainsi, le séjour au soleil ne peut-être prolongé que si un photoprotecteur plus actif est utilisé.



b/ Négliger l'irradiation reçue lors d'activités diverses dans l'eau (nage, jeux ou travail) et n'utiliser un anti-solaire qu'en dehors de ces périodes (5).

L'erreur est ici double car d'une part les régions hors de l'eau subissent un rayonnement direct encore additionné d'une petite réflexion au niveau de la surface, et d'autre part, les zones immergées reçoivent la plus grande partie du spectre solaire (qui est transmise).

D'où la règle d'appliquer dans ces circonstances une préparation photoprotectrice la plus rémanente possible (véhicule E/H), de coefficient de protection élevé, et de la renouveler le plus fréquemment possible.

c/ Appliquer le produit au début, voire après plusieurs minutes d'exposition.

Nous avons vu qu'alors, les radiations exercent leur action pathogène pendant au moins une demi-heure.

d/ Citons enfin deux localisations "à problèmes" (218)

. Les paupières dont la photoprotection est difficile, surtout lors d'hypersudations ou d'immersions.

. Les lèvres pour lesquelles le goût, la faible acceptabilité cosmétique chez l'homme, et les problèmes de rémanence (région humide) des produits appliqués diminuent considérablement les espoirs de photoprotection.

#### 1.3.2.3 - La prévention plus particulière des dommages actiniques chroniques

En dehors de toutes les mesures précédentes qui ne se limitent pas à éviter le simple érythème actinique, quelques conseils plus spécifiques ont pour objectif la prévention du vieillissement cutané précoce et de la photocarcinogénèse.

a/ Il faut utiliser la photoprotection externe dès l'enfance et le plus tôt possible (127), (2).

b/ Chez les sujets à "haut risque", c'est-à-dire ceux avec des antécédents de cancers cutanés photo-induits, et ceux qui par leur profession sont chroniquement exposés au soleil (surtout si leur phototype est clair), l'utilisation préventive quotidienne de préparations photoprotectrices au niveau des régions découvertes sera la règle (218).

c/ La prévention de ces effets chroniques nécessiterait un coefficient de protection supérieur à 6 et d'autant plus élevé que le phototype est bas (170).

d/ Nous avons vu que les anti-solaires puissants arrêtent les dommages cellulaires dermiques et épidermiques, permettant un certain degré de réparation, alors même que l'irradiation continue (127). Ainsi, les photoprotecteurs externes seront utiles même chez les sujets d'âge avancé pour prévenir les détériorations ultérieures.

## 1.4 - LES RÉSULTATS D'UNE PHOTOPROTECTION EXTERNE BIEN CONDUITE

### 1.4.1 - LA PREVENTION DE L'ERYTHEME ACTINIQUE

C'est l'action la plus spectaculaire et d'ailleurs la plus recherchée par le public.

Elle est liée à l'action des filtres dont le spectre d'absorption est maximum dans les UVB, rayonnement érythématogène.

### 1.4.2 - LA PROMOTION DU BRONZAGE (33), (4), (49), (5), (154).

C'est l'action recherchée par les cosméticiens.

En fait, hormis les psoralènes, aucun photoprotecteur externe ne favorise la pigmentation, mais au contraire la limite en arrêtant les UVB.

Les produits "bronzant" sont donc des anti-solaires de faible indice de protection, laissant passer tout l'UVA et 8 à 15 % d'UVB.

Leur but est de sauvegarder les espoirs de bronzage pour satisfaire la mode tout en limitant le désagrément du coup de soleil.

De la pigmentation ainsi acquise, on peut espérer une photoprotection naturelle secondaire.

Il semblerait que l'exposition pendant 60 minutes avec un produit d'indice de protection 4 soit préférable que 15 minutes sans protection : l'effet du rayonnement serait moins brutal et la pigmentation plus homogène (33).

Il convient d'apporter deux restrictions à cette utilisation cosmétique de la photoprotection :

- Elle ne s'adresse qu'aux phototypes supérieurs ou égal à III ; les types I et II n'ont pas de possibilités suffisantes de bronzage et une exposition mal protégée n'aboutirait qu'à la constitution d'éphélides (en plus de l'érythème actinique et des dommages chroniques).

- Les UVA, totalement transmis avant l'acquisition de la pigmentation, vont participer, chez tous les phototypes, à la dégénérescence du tissu conjonctif dermique.

### 1.4.3 - LA PREVENTION DES EFFETS A LONG TERME DU RAYONNEMENT SOLAIRE

(33), (12), (36).

Sa mise en évidence est plus difficile.

C'est le but recherché par le dermatologue.

Elle nécessite un photoprotecteur suffisamment puissant pour arrêter la majorité des UVB (prévention de la photocarcinogénèse) et des UVA (prévention de l'élastose actinique et autres signes de dégénérescence dermique).

L'expérimentation animale montre que l'utilisation de produits dont le coefficient de protection est suffisamment élevé, régulièrement appliqués à chaque exposition, annihile presque complètement ces effets néfastes chroniques (12), (36).

#### 1.4.4 - LES ECHECS DE LA PHOTOPROTECTION EXTERNE

Ils sont liés pour la plupart à une non-observance des règles élémentaires que nous avons étudié.

##### 1.4.4.1 - L'érythème actinique

Il survient lors d'une exposition prolongée (2 à 4 fois le temps correspondant à la DEM), sans anti-solaire ou en utilisant un produit d'indice de protection beaucoup trop faible par rapport à cette durée.

Nous avons vu qu'il pouvait alors être en partie prévenu ou retardé par l'application locale d'anti-prostaglandines, et à un moindre degré de corticoïdes.

L'utilisation "d'après solaires" ne semble pas influencer l'apparition de cet érythème actinique, ceux-ci étant surtout destinés à combattre le dessèchement cutané secondaire à l'irradiation (infra-rouge) et la desquamation liée à l'épaississement de la couche cornée (105). Présentés sous forme de lait ou de lotion, ils sont essentiellement constitués d'extraits végétaux (huile de coco, aloès, huile de calendula, germe de blé, huile de calophyllum, camomille, concombre ...), associés à l'allantoïne, l'azulène ...

En cas de coup de soleil, seul un traitement curatif purement symptomatique sera alors possible : (5), (149), (225), (135).

a/ L'érythème actinique d'intensité moyenne sera traité par :

- Des compresses d'eau froide appliquées localement pendant 15 mn, au moins 4 fois par jour. Les bains froids ont les mêmes vertus antalgiques, vasoconstrictives, anti-oedème.
- Les émoullients (soit les laits ou lotions "après-solaires" vus ci-dessus, soit d'autres topiques) diminuent la sécheresse cutanée et possèdent des propriétés décongestionnantes.
- Les corticoïdes locaux ne sont pas, d'une manière générale, très efficaces. Ils peuvent être essayés sous forme de spray, lotion ou crème fluide. L'indométacine aurait une efficacité supérieure, même sur l'érythème constitué (2).
- Par voie générale, l'acide acétyl-salicylique (aspirine\*) est le traitement de choix (antalgique, anti-prostaglandine, anti-inflammatoire).
- Il faudra se méfier des préparations à usage externe et étiquetées "pour traitement du coup de soleil" : le plus souvent, elles contiennent un anesthésique local qui peut induire des phénomènes de sensibilisation.

b/ Le coup de soleil sévère :

- Le traitement local et antalgique général sera le même.
- Il sera accompagné de mesures préventives propres à toutes les brûlures étendues : boissons abondantes contre la déshydratation, prévention d'une surinfection, ...
- Pour certains, une corticothérapie brève (3-4 jours) à forte dose (1 mg/kg/jour de Prednisone) pourra être indiquée.
- Une surveillance en milieu hospitalier est parfois nécessaire.

#### 1.4.4.2 - Les complications chroniques : (218)

Elles sont le fait d'une mauvaise utilisation de la photoprotection externe qui, suffisante pour prévenir l'érythème aigu et ainsi supprimer la "sonnette d'alarme" qu'il représente, n'a pas arrêté suffisamment de radiations photoniques pour empêcher la survenue des complications dégénératives chroniques.

Ceci est vrai surtout chez les sujets de phototypes I et II qui ne peuvent constituer leur propre photoprotection lors de la répétition des expositions.

Ainsi, ces doses sub-érythémales ont incidieusement conduit à une élastose actinique sévère ou à une photocarcinogénèse cutanée.

Les causes de cet échec sont liées, soit à un non-respect des règles élémentaires d'exposition solaire, soit à l'utilisation "fantaisiste" des anti-solaires (de façon épisodique, sans tenir compte du coefficient de protection, en oubliant systématiquement de recouvrir certaines régions "à risque", en ne renouvelant pas assez souvent les applications ...). Dans tous les cas, il en résulte un surdosage des UV reçus par rapport aux capacités totales de photoprotection (individu plus topiques externes).

---

En guise de conclusion, nous aimerions insister encore une fois sur l'importance de l'éducation sanitaire basée sur l'explication du danger des expositions solaires intenses et répétées, et de la nécessité d'une photoprotection externe dont les moyens d'utilisation sont à adapter, nous l'avons vu, à chaque individu.

L'adhésion du public à ces conseils parfois astreignant passe obligatoirement par une motivation qui est la principale garantie du succès de la prévention des dommages actiniques chez le sujet sain.

- 2 -

LA PHOTOPROTECTION DU SUJET SOUFFRANT  
D'UNE SENSIBILISATION PARTICULIERE A LA LUMIERE

Déficits en photoprotection naturelle, dermatoses aggravées par le soleil, ou photodermatoses vraies (lucites), posent des problèmes préventifs et curatifs tout à fait différents de ceux liés à la simple interaction entre les radiations solaires et la peau normale.

Cette distinction se situe au moins à trois niveaux : dans ces affections,

- les lésions cutanées sont plus sévères ;
- la dose de rayonnement responsable des lésions est souvent minime comparée à celle nécessaire pour induire par exemple un érythème actinique ;
- enfin, et surtout, le spectre d'activité présente des caractères très particuliers. Variable selon la pathologie considérée, il peut être très étendu comprenant par exemple tous les UVB et les UVA, ou bien, réduit à un intervalle étroit de longueur d'onde siégeant le plus souvent dans les UVA, parfois dans les UVB ou même la lumière visible (cela est observé dans les lucites).

On conçoit ainsi aisément que toutes les règles de la photoprotection externe et l'efficacité de tous les produits cités précédemment comme "anti-solaires" doivent être reconsidérées pour ces patients.

## 2.1 - CARACTÈRES GÉNÉRAUX DE LA PHOTOPROTECTION EXTERNE (92), (46), (170), (4), (18).

Les mesures préventives devront être plus strictes :

### 2.1.1 - Il faudra convaincre ces patients de bannir toutes les expositions solaires non indispensables, en particulier estivales.

Lorsque le spectre d'action de la dermatose se situe dans les UVA, certaines mises en garde sont nécessaires (46) :

- Le rayonnement solaire de début et de fin de journée est également riche en UVA.

- Les vitres laissent passer ces radiations ; il faudra ainsi éviter la station prolongée derrière une fenêtre "ensoleillée".

- Enfin, certains tubes fluorescents utilisés pour la lumière domestique émettent cette frange spectrale et peuvent participer au déclenchement des signes cutanés.

### 2.1.2 - La photoprotection vestimentaire représente une première barrière qu'il faut promouvoir.

Elle sera d'autant plus stricte que les impératifs de "mise à l'ombre" sont grands (18).

2.1.3 - Parmi les topiques externes, seuls les filtres et les écrans solaires trouvent une place importante :

a/ Les écrans possédant un large spectre, sont très prônés dans ces différentes pathologies. Leur rôle est essentiel si une protection est souhaitée dans les UVA les plus long ou dans le visible. Rappelons l'avantage du dioxyde de titane et des associations de plusieurs écrans dans une même préparation. (2), (150), (18) ...

b/ Tous les filtres ne conviennent pas : ne seront conseillés ici que ceux possédant des capacités maximales d'absorptions et dont le spectre d'efficacité correspond à celui de la dermatose photosensible considérée :

- Dans une majorité des cas, un "large spectre" sera nécessaire. Trois types de produits s'offrent alors à nous : (92), (154), (2), (184), (170):

- . Les benzophénone
- . L'association { Lawsone (2-hydroxy-Naphtoquinone) = 3 %  
                  ( dihydroxyacétone = 0,25 %
- . L'isopropyl-4-dibenzoylméthane.
- (. et à un moindre degré, le PABA).

- Si seuls les UVB sont responsables de la dermatose, un filtre à "courte bande" mais puissant sera suffisant (20). Parmi ces affections, citons par exemple le vitiligo, la plupart des poikilodermies congénitales avec photosensibilisation (Syndromes de Cockayne, Bloom, Rothmund-Thomson), le xéroderma pigmentosum, l'herpes photosensible, le lupus érythémateux, également certaines lucites (les tests photobiologiques déterminent alors le spectre d'action) ...

- Les filtres les plus absorbants seront utilisés, en particulier :

- . Les benzimidazoles (arrêtent 100 % des UVB à la concentration de 4 %)
- . Les cinnamates,
- . Le benzylidène camphre ...

c/ En pratique les préparations choisies devront dans tous les cas appartenir au grade I de la classification des photoprotecteurs externes, et plus particulièrement à la rubrique "écran total" qui regroupe les produits d'indices de protection les plus élevés.

Il s'agit le plus souvent d'associations de plusieurs filtres et écrans (inconstants). Ainsi, pour une dermatose donnée, il suffira de sélectionner les molécules à utiliser en fonction de leur spectre d'efficacité et de choisir un "écran total" contenant ces produits.

d/ L'éducation du malade, concernant l'utilisation des photoprotecteurs externes, est là encore capitale (92). Il faudra insister sur la nécessité :

- d'appliquer la préparation à chaque exposition, même minime,
- de la répartir de façon homogène sur toutes les zones découvertes,
- et de la renouveler en moyenne toutes les une à deux heures.

## 2.2 - LES INDICATIONS PROPRES À CHAQUE AFFECTION :

Nous allons à présent étudier la place de la photoprotection externe pour chacune de ces pathologies,

### 2.2.1 - DERMATOSES LIEES A UN DEFICIT DE LA PHOTOPROTECTION NATURELLE

Elles ne représentent que des cas extrêmes de sensibilité actinique (18). On distingue :

#### 2.2.1.1 - Les déficits des systèmes de réparation de l'ADN : Xéroderma pigmentosum (et syndrome de Cockayne). (15), (105), (170).

*La photoprotection externe* reste le moyen préventif le plus important.

Elle doit débiter dès le plus jeune âge et se poursuivre toute la vie.

Le plus stricte possible, elle comprend :

- . Outre une "mise à l'ombre" souvent difficile pour des raisons sociales, psychologiques, ...,
- . Le port de vêtements protecteurs et de lunettes noires,
- . Et surtout l'application pluri-quotidienne de crèmes anti-solaires. Des filtres UVB puissants seuls ou associés le plus souvent à un filtre à "large bande" et/ou un écran seront utilisés. (Le spectre d'action pathogène maximum se situe entre 290 et 320 nm).

*Les autres moyens thérapeutiques* sont limités :

Préventifs essentiellement : diagnostic anténatal et interruption de grossesse ; destruction des lésions pré-cancéreuses (cryothérapie, électrocoagulation, pommades au 5-fluoro-uracile) ; rétinoïdes aromatiques (prévention des dégénérescences).

Ou curatif : palliatif (exérèse des tumeurs malignes) ; peut être étiologique dans le futur, pour le xéroderma pigmentosum (apport de l'endonucléase manquante).

#### 2.2.1.2 - Les anomalies de formation ou de distribution de la mélanine (16), (4)

Elles sont représentées par les albinismes oculo-cutanés (dans lesquels sont inclus le syndrome de Chediak-Higashi et la phénylcétonurie), les hypomélanoses génétiques circonscrites (Piebaldisme, naevus achroniques ...), le vitiligo, les hypomélanoses acquises idiopathiques ou secondaires.

Toutes ces affections ne représentent, de façon localisée ou généralisée, qu'un aspect de phototype minimal (0) avec pour conséquence une photoréactivité cutanée identique à la peau normale mais exagérée au maximum : érythèmes actiniques et complications tardives surviennent pour des doses d'UVB ou d'UVA infimes.

La photoprotection externe, souvent seule possibilité thérapeutique, devra compléter cette absence presque totale en photoprotection naturelle : les vêtements et les préparations anti-solaires de grade I à large spectre devront être utilisés de façon rigoureuse sur toutes les zones dépigmentées. Parmi les nombreuses préparations disponibles répondant à cette indication, citons le gel anti-solaire écran total de Galénic\*, l'Uvécran\*, le Parligh\*, le filtrasol écran total\* ...

### 2.2.2 - DERMATOSES AGGRAVEES OU DECLANCHEES PAR LE SOLEIL

Nous avons vu au chapitre I qu'elles sont très nombreuses.

Dans tous les cas, en dehors du traitement spécifique de chaque affection, il ne faudra pas oublier la photoprotection externe. Notons que le spectre d'action se situe le plus souvent dans les UVB (290 à 320 nm), d'où l'efficacité des filtres à "courte bande" à fort coefficient de protection.

Nous ne citerons que quelques uns de ces aspects cliniques :

. Le lupus érythémateux : les topiques anti-solaires sont complétés efficacement par les anti-paludéens de synthèse, voire par les caroténoïdes.

. L'herpès récurrent labial dont les poussées peuvent être déclanchées par une exposition riche en UVB (altitude, à midi, l'été, au bord de la mer ...). La prévention par des sticks ou crèmes E/H d'indice de protection élevé est parfois efficace.

. L'acné juvénile est aggravée (contrairement à l'opinion admise) par les rayons solaires. L'épaississement de la couche cornée (un des mécanismes de photoprotection naturelle) est en effet à l'origine de l'obstruction des ostium folliculaires, favorisant la formation de comédons. D'où la nécessité de protéger efficacement les régions riches en séborrhée par des filtres efficaces, contenus dans un excipient peu gras (type émulsion H/E). A noter que les topiques anti-acnéiques (trétinoïde, peroxyde de benzoyle) peuvent induire une réaction phototoxique. Ils doivent donc être interrompus pendant les périodes de forte exposition. Dans le cas échéant, un "écran total" sera utilisé.

. Le chloasma ou "masque de grossesse". C'est l'accentuation durant la période ensoleillée du mélasma (pigmentation progressive des zones convexes de la face) de la grossesse ou des traitements oestroprogestatifs (193), (214), (150). Le spectre d'action est large (UVB + UVA + visible). D'où la nécessité d'une photoprotection étendue à toutes ces longueurs d'onde : les écrans physiques sont les plus indiqués. Ils seront employés dans des préparations contenant un filtre à large bande (benzophénone ...). Il a été montré l'intérêt de cette protection anti-solaire, non seulement dans la prévention, mais également lors du traitement du chloasma par les dépigmentants (type hydroquinone) dont l'action serait ainsi potentialisée.

. Nous limiterons ici cette liste des dermatoses photo-aggravées, étant bien entendu que les photoprotecteurs externes doivent, dans toutes les autres situations également, être associés au traitement de ces affections.

### 2.2.3 - LES PHOTODERMATOSES VRAIES ou LUCITES

La photoprotection externe est toujours de mise, bien sûr, mais elle reste souvent insuffisante.

#### 2.2.3.1 - Les photosensibilisations exogènes (18), (170).

Par voie interne (médicaments) ou externe (médicament ou cosmétique), de mécanisme phototoxique ou photoallergique, leur spectre d'action efficace se situe souvent dans les UVA, plus accessoirement dans les UVB ou le visible.

La prévention primaire est ici fondamentale : il faut interdire le soleil à un patient chez lequel on prescrit un médicament photosensibilisant, s'abstenir si possible de prescrire de telles substances pendant la période ensoleillée, et éduquer le public sur les risques des cosmétiques appliqués lors d'une exposition.





### 2.2.3.3 - Les lucites idiopathiques (170), (4), (18), (105)

a/ On proposera également une photoprotection externe adaptée :

. Vestimentaire stricte, pour espérer une prévention réelle.

. Topique externe : le spectre de ces photodermatoses se situe encore le plus souvent dans les UVA ; il existe cependant des cas de lucites estivales bénignes ou de lucites polymorphes réagissant aux UVB (le diagnostic du spectre d'action repose sur le bilan photobiologique).

En pratique, seul les "écrans totaux", associant un écran physique et un filtre à large spectre et fort coefficient de protection, devront être utilisés.

. A souligner une certaine efficacité de la photothérapie UVA ou UVB dans la lucite estivale bénigne et les lucites polymorphes.

b/ En fait, la photoprotection interne représente le traitement de choix de ces lucites. Elle permet à ces patients une vie normale, et palie aux limites d'une protection vestimentaire trop stricte et d'une efficacité souvent médiocre des topiques anti-solaires.

Nous ne ferons que citer les principales indications :

#### — Lucite estivale bénigne

Meilleur traitement : les antipaludéens de synthèse commencés 8 à 15 jours avant la première exposition estivale et poursuivis jusqu'au 15ème jour après. A la dose de 100 à 300 mg/J (de chloroquine\* par exemple), la dermatose est prévenue tout l'été.

Les caroténoïdes (1 gélule/10 kg de poids de phénono\*) pendant la même période aurait une efficacité comparable.

Autres traitements proposés en cas d'échec : l'association des deux précédents, ou la PUVA thérapie (efficace mais astreignante).

#### — La lucite polymorphe

Les anti-paludéens de synthèse assurent la prévention des poussées chez 70 % des malades, mais à condition d'être poursuivis tout l'été (avec une surveillance ophtalmologique régulière).

Les caroténoïdes auraient une efficacité un peu moindre mais tout de même satisfaisante.

La PUVA thérapie préventive est d'efficacité quasi-constante. Elle est en pratique réservée aux formes résistantes aux thérapeutiques précédentes. Elle doit débuter à la fin de l'hiver ou au début du printemps.

#### — La lucite rémanente

La PUVA thérapie permet des améliorations notables.

Les caroténoïdes sont très efficaces.

Par contre, l'effet médiocre des anti-paludéens de synthèse est souligné par la plupart des auteurs.

— Le pseudo-lymphome actinique (ou actino-réticulose)

Nécessite une mise à l'ombre stricte (y compris de la lumière visible jusqu'au jaune).

Des essais encourageants de PUVA thérapie préventive prudente apportent un espoir thérapeutique.

La corticothérapie générale voire les immunosuppresseurs sont parfois indiqués dans les formes très évoluées. (On a proposé récemment un protocole cortico-puvathérapie)

— L'urticaire solaire

La photoprotection externe est particulièrement indiquée pour le petit groupe d'affections qui réagissent aux UVB.

Sinon, la PUVA thérapie représente la base du traitement. On peut également induire une "tolérance solaire" par l'UVA + UVB - thérapie.

L'efficacité des caroténoïdes et des anti-paludéens de synthèse est contestée.

— L'hydroa-vacciniforme

L'efficacité parfois prônée de tel ou tel photoprotecteur interne est discutable du fait de l'évolution spontanée variable de l'affection. Ces différentes thérapeutiques pourront être tentées (les caroténoïdes étant les plus inoffensives chez ces enfants).

Les vitamines PP et B6 sont logiques en cas de déficit.

— Photodermatose juvénile polymorphe printanière

Les écrans associés à un filtre à large spectre suffisent le plus souvent à prévenir cette affection souvent très localisée (oreille).

---

Au total, l'efficacité de la photoprotection, quelle soit externe ou interne, dans les photodermatoses est jugée sur la prévention individuelle de la symptomatologie clinique et non sur un coefficient de protection ou un mécanisme d'action théorique. Rappelons une fois de plus que seuls les topiques anti-solaires les plus puissants (permettant une transmission minimale) et dont le spectre est le plus large seront indiqués dans ces situations.

- 3 -

LA PHOTOPROTECTION EXTERNE APRES  
INTERVENTION SUR LE TEGUMENT  
(211), (6)

La nécessité de protéger contre le rayonnement solaire une peau qui vient de subir une dermabrasion, une épilation électrique, une exfoliation résorcinée, une greffe, une plastie, ou tout autre geste chirurgical, est connue depuis très longtemps. En effet, le tégument présente alors une sensibilité actinique particulièrement accrue, pendant plusieurs mois suivant l'acte traumatisant.

Les longueurs d'onde les plus menaçantes sont les UVB ; mais sur les tissus fragilisés, les UVA ont également une action pathogène non négligeable.

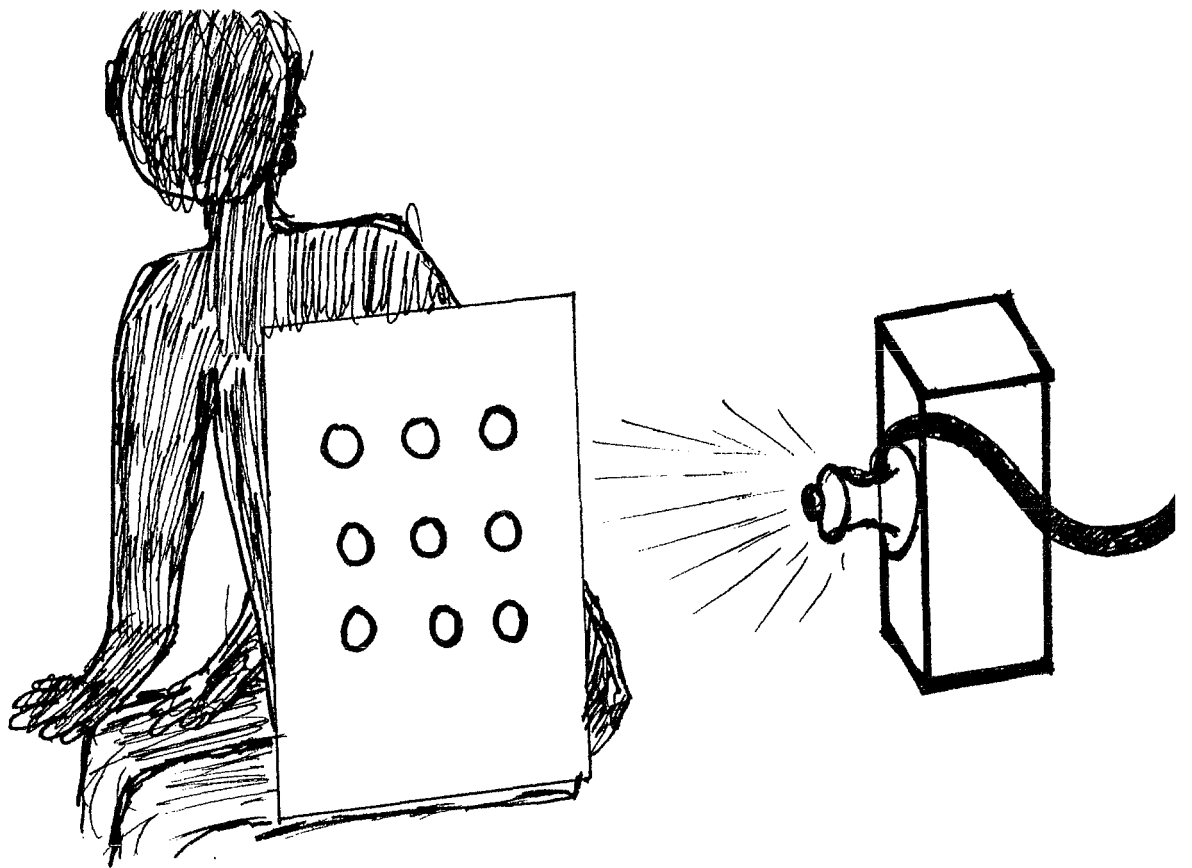
Outre les altérations photo-induites (aiguës et chroniques) semblables en tout point à celles de la peau normale, deux types de lésions sont à redouter tout particulièrement :

- l'érythème actinique, intense, qui apparaît pour des doses d'UV beaucoup plus faible que pour la peau environnante ;
- et surtout une hyperpigmentation localisée à la région cutanée traitée. Cette hyperchromie altère souvent la qualité de la cicatrice.

D'où la règle de protéger ces zones de peau fragilisées, soit en évitant l'exposition solaire pendant au moins les trois premiers mois de cicatrisation, soit en utilisant un photoprotecteur externe efficace, c'est-à-dire associant au minimum un filtre UVB puissant (cinnamate, benzimidazole ...) et un composé arrêtant les grandes longueurs d'ondes : filtre à "large bande" (benzophénone ou dibenzoylméthane) ou bien écran physique (dioxyde de titane ...).

---

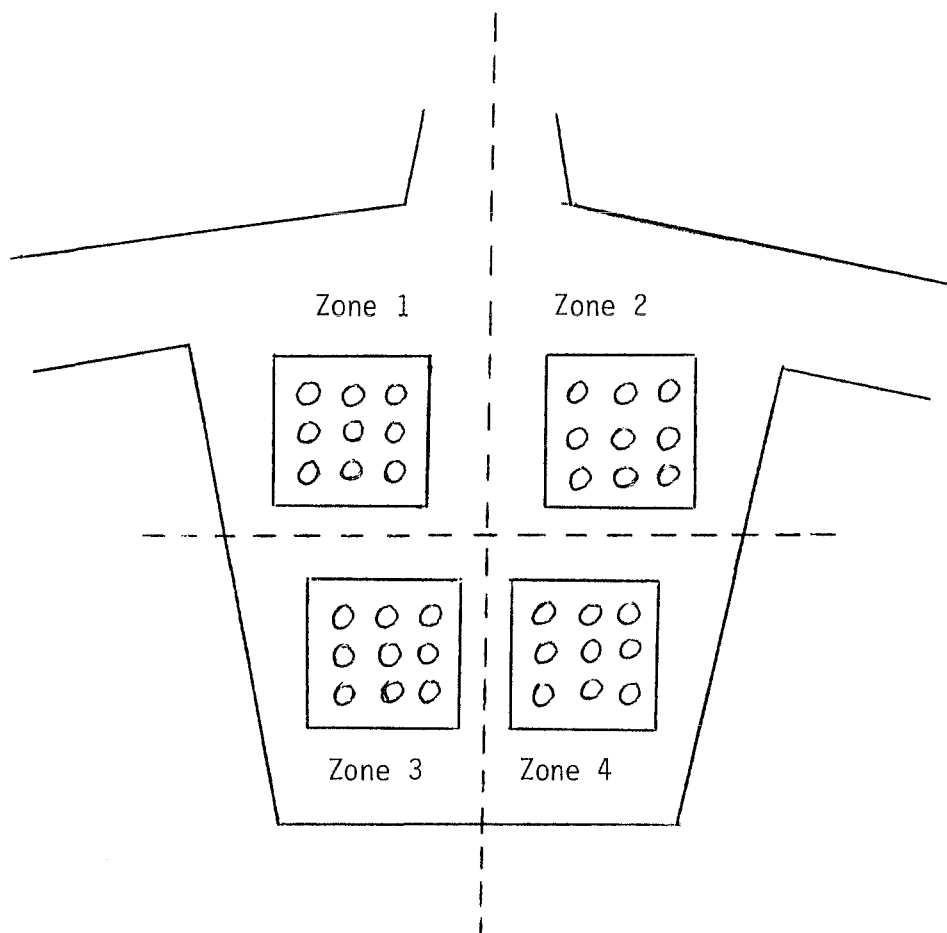
En conclusion, nous insisterons sur le fait que la photoprotection externe doit être adaptée à chaque individu et que ce dernier doit, dans tous les cas, être clairement informé de la nécessité d'une telle prévention et des moyens de la mener à bien.



## CHAPITRE IV

### PARTIE EXPERIMENTALE

En collaboration avec le CERPC (club d'étude et de recherche en photobiologie cutanée), préparation des journées de photobiologie de Lille, en vue d'une standardisation européenne de la détermination du coefficient de protection d'un anti-solaire.



Les régions les plus planes ont été choisies pour l'irradiation.

Pour palier aux variations (concernant la DEM en particulier) existant entre les régions supérieures et inférieures du dos (60), nous avons interchangé, pour une même série d'expérimentation, les zones à tester chez les différents sujets (par exemple la DEM avec un anti-solaire donné était calculée successivement sur les zones 1, 2, 3 puis 4).

2 zones au moins étaient utilisées chez chaque individu. 3 voire les 4 régions pouvaient être irradiées si 2 ou 3 préparations étaient testées simultanément.

Chaque zone a été elle-même divisée en 9 sites d'irradiation (progressivement croissante), de forme arrondie, de plus de 2 cm<sup>2</sup> de surface, et séparés les uns des autres de plus de 1 cm.

#### 1.1.1.5 - L'application du topique photoprotecteur

Une quantité précise de produit doit être répartie par unité de surface cutanée. Nous avons pour cela utilisé des seringues graduées de 0,1 en 0,1 ml, remplies par le culot, sans "bulles" et laissées reposer 24 heures pour assurer la purge complète de l'air résiduel (cette dernière précaution n'a été prise que dans la deuxième partie de l'expérimentation).

\* La quantité appliquée sur la peau a varié au cours de l'étude (nous y reviendrons)

- l'étalement uniforme de la préparation sur la surface déterminée a pu être réalisé au mieux grâce à un doigtier en caoutchouc qui limite en outre les pertes de produit,

- enfin, un délai minimal de 15 mn était respecté entre l'application de l'anti-solaire et l'irradiation.

#### 1.1.1.6 - L'irradiation

Chaque site d'une zone donnée a reçu une dose  $d = e \times t$

- .  $d$  en  $\text{mJ}/\text{cm}^2$
- .  $e$  = énergie lumineuse en  $\text{mW}/\text{cm}^2$
- .  $t$  = temps d'irradiation en secondes.

-  $e$  = a été mesurée lors de chaque série grâce à un photo-dosimètre UV (osram). Cette énergie a été choisie de telle sorte que le temps nécessaire pour une DEM soit toujours supérieur ou égal à 30 secondes. En pratique, nous avons maintenu  $e = 25 \pm 5 \text{ mW}/\text{cm}^2$ .

-  $t$  = c'est le seul paramètre permettant la croissance progressive des doses administrées au niveau des 9 sites de chaque région. Ceci grâce à un système de caches qui dévoilent successivement chacun de ces sites. Nous reviendrons sur le type de croissance de  $t$ , qui a été variable au cours de notre étude (arithmétique puis géométrique).

#### 1.1.1.7 - Détermination de la DEM du sujet ( $DEM_0$ )

C'est la dose qui correspond au premier site qui, à la 24ème heure, présente un érythème recouvrant toute sa surface (les sites en amont ne sont plus visibles ; ceux en aval présentent un érythème de plus en plus intense).

Nous avons choisi dans notre expérimentation une croissance des doses telle, que la DEM moyenne retrouvée dans la littérature (et correspondant pour l'énergie de  $25 \text{ mW}/\text{cm}^2$  à  $1,2 \pm 0,5 \text{ mn}$  d'irradiation) corresponde au 5ème site d'irradiation (trou intermédiaire) ; ceci afin de ne pas avoir de "blanc" à la lecture, ou au contraire une positivité sur les 9 sites.

#### 1.1.1.8 - Détermination de la $DEM_p$ du sujet, protégé par la préparation à tester

Cette étude a été réalisée simultanément à celle de la DEM.

Selon le coefficient de protection supposé avant le test, nous avons pris le même type de précaution que pour la DEM concernant les temps d'irradiations, afin d'obtenir "l'érythème minimum" le plus centré possible sur la grille formée par les 9 sites.

#### 1.1.1.9 - La lecture

Elle s'est faite à la 24ème heure  $\pm 2$  heures (aussi bien pour la mesure  $DEM_0$  que  $DEM_p$ ).

Selon la méthode visuelle. Les conditions lumineuses n'ont pas été identiques pour toutes les lectures (variations sujettes aux impératifs horaires des volontaires). Par contre, le même examinateur a évalué chacun des tests.

#### 1.1.1.10 - Calcul du coefficient de protection (CP)

C'est le rapport  $\frac{DEM_p}{DEM_0}$ .

### 1.1.1.11 - Etude statistique des coefficients de protection (CP) déterminés par notre expérimentation

#### a) La moyenne des CP

Elle est calculée différemment selon que la progression des doses administrées est arithmétique ou géométrique. On a évalué respectivement :

- la moyenne arithmétique (Ma), donnée simplement par la formule :

$$\frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

- la moyenne géométrique (Mg) plus complexe, donnée par la formule :

$$\sqrt[n]{x_1 \times x_2 \times \dots \times x_n}$$

On peut passer par les logarithmes pour faciliter les calculs et se ramener à une moyenne arithmétique :

$$\begin{aligned} \log (Mg) &= \log \sqrt[n]{x_1 \times x_2 \times \dots \times x_n} \\ &= \frac{\log x_1 + \log x_2 + \dots + \log x_n}{n} \end{aligned}$$

- La comparaison de deux moyennes a parfois été nécessaire, afin de confirmer une différence significative ou non entre deux résultats ; nous en détaillerons la procédure ultérieurement.

#### b) Variance (V) et écart type (S) : Ils sont donnés par les formules

$$V = \frac{\sum_{i=1}^p \frac{n_i (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}{N - 1} = \frac{\sum_{i=1}^p n_i x_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^p n_i x_i)^2}{N}}{N - 1}$$

\*  $x_i$  = différentes valeurs retrouvées pour le CP.

\*  $n_i$  = défectif de chaque valeur.

\*  $N$  = somme de tous les défectifs.

(Etant donné que les tests s'adressent à une partie de la population et non à une population entière d'individu, le dénominateur est  $(N - 1)$  et non  $N$ ).

\*  $\bar{x}$  = moyenne des  $x_i$ .

$$S = \sqrt{V}$$

#### c) Déviat ion standard

Si  $M$  est la moyenne retrouvée pour le CP,  $S$  l'écart type, et  $N$  le nombre d'individus testés, on donne pour valeur du CP (avec un risque d'erreur de 5 %) l'intervalle :

$$CP = M \pm 1,96 \frac{S}{\sqrt{N}}$$



d) Il a été décidé arbitrairement aux "journées préparatoires de photobiologie" de sélectionner les sujets testés et d'éliminer les valeurs extrêmes des coefficients de protection trouvés, considérant que seul le facteur "phénotype du sujet testé" intervient alors.

Nous calculerons donc artificiellement une moyenne des valeurs comprises entre +1 et -1 écart type de la médiane (cette moyenne corrigée est plus ou moins critiquable, cependant, car une valeur excentrée du CP peut être liée à la méthode elle-même, aussi bien qu'au volontaire testé ; nous avons donc donné en résultat les deux valeurs, corrigées ou non par la médiane).

e) Enfin, il est impossible de prendre en compte mathématiquement les différentes incertitudes concernant l'expérimentation elle-même (erreurs lors de l'application du produit : pertes ..., erreurs lors de l'irradiation, erreurs liées à la lecture de l'érythème ...).

### 1.1.2 - PREMIERE SERIE D'EXPERIMENTATIONS : CROISSANCE ARITHMETIQUE DES DOSES

#### 1.1.2.1 - Conditions particulières

- a) 30 sujets testés.
- b) Progression des temps d'irradiation

$$t_n = t_{n-1} + r$$

où  $r$  est la raison

$t_n$  est le temps d'exposition au  $n^{\text{ème}}$  trou ( $n$  est compris entre 1 et 9).

On a choisi arbitrairement  $t_1 = r$ .

Ainsi,

- pour le calcul de la  $DEM_0$  :

- . sujets de phototype II =  $t_1 = r = 5$  secondes
- . sujets de phototype III =  $t_1 = r = 10$  secondes

- pour le calcul de la  $DEM_p$  :

Si par exemple le coefficient de protection recherché est attendu aux alentours de 4 (études antérieures), la raison sera :

- . pour un sujet de phototype II =  $r(=t_1) = 15$  secondes
- . pour un sujet de phototype III =  $r(=t_1) = 25$  secondes

Cette progression arithmétique a été possible grâce à l'utilisation d'un sensitomètre automatique.

- c) Lors de cette série, la quantité de produit appliquée était de  $2 \mu\text{l}/\text{cm}^2 = 2 \text{ mg}/\text{cm}^2$  (soit  $1 \text{ cm}^3$  réparti sur un rectangle de  $25 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$ ).
- d) Une moyenne arithmétique du coefficient de protection est ici calculée.

### 1.1.2.2 - Mise au point d'un standard anti-solaire : l'"homosalate"

Il s'agit d'une émulsion H/E contenant 8 % d'homomentyl-salicylate, préparée par Mme Poelman (CHU Anger ; labo. de pharmacie galénique).

Formule = émulsion H/E

- { Homosalate .....	8
{ Vaseline blanche .....	2
{ Acide stéarique .....	3
{ Alcool stéarilique .....	2
{ Propyl Paraben .....	0,015
{ Méthyl Paraben .....	0,025
{ EDTA sodique .....	0,05
{ Lauryl Sulfate de sodium ...	0,5
{ Propylène glycol .....	12
{ eau purifiée .....	72,41

Le calcul du coefficient de protection de la préparation a nécessité une série de 20 volontaires, suivie de 2 séries de 5 volontaires chacune.

Ce produit est présenté par le US-FDA comme possédant un coefficient de  $4 + 0,5$ .

### 1.1.2.3 - Etude du coefficient de protection de quatre produits commercialisés

a) Les préparations et nombre de sujets testés :

- ① Lait solaire hydratant de ROC donné pour un CP = 3  
Composition : ester cinnamique  
- 10 volontaires
- ② Crème solaire filtrante de ROC donnée pour un CP = 4  
Composition : ester cinnamique  
- 9 volontaires
- ③ Solution "huile solaire filtrante RK 651" donnée pour un CP = 2  
Composition : ?  
- 5 volontaires
- ④ Emulsion E/H : "baume à lèvres KL 54", donnée pour un CP = 7  
Composition : ?  
- 5 volontaires

b) Pour le calcul du coefficient de protection de ces 4 préparations, la méthode décrite plus haut est utilisée.

Simultanément, et chez les mêmes volontaires, est évalué le coefficient de l'homosalate, permettant secondairement de "corriger" les valeurs ci-dessus en extrapolant au coefficient moyen du standard (cette correction par le standard n'a finalement pas été retenue par les normes DIN, mais nous l'avons appliqué tout de même afin d'en apprécier l'intérêt éventuel).

### 1.1.3 - DEUXIEME SERIE D'EXPERIMENTATION : CROISSANCE GEOMETRIQUE DES DOSES

Plus récemment proposée, cette méthode fait actuellement partie des normes DIN (ainsi que les quelques modifications ci-dessous) :

#### 1.1.3.1 - Conditions particulières

a) Nombre de sujets testés : 22

b) Le simulateur solaire est équipé en plus d'un filtre WG 295 de 2 mm, arrêtant 50 % des longueurs d'onde de 295 nm, et tous les UVC.

c) La quantité de produit appliquée est moindre :  $1,5 \text{ mg/cm}^2 = 1,5 \text{ } \mu\text{l/cm}^2$  soit en pratique l'étalement de  $1/2 \text{ cm}^3$  sur un carré de  $18,2 \text{ cm}$  de côté.

d) La progression géométrique du temps d'exposition :

$$\cdot t_n = r \times t_{n-1} \quad \begin{array}{l} r = \text{raison} \\ t_n = \text{temps d'exposition au n}^{\text{ème}} \text{ trou} \end{array}$$

• Calcul de  $r$  :

Si  $x$  est le temps d'exposition choisi pour le trou de la grille le plus exposé et si  $y$  est le temps choisi pour le trou de la grille le moins exposé,

$$r^{a-1} = \frac{x}{y} \quad (a = \text{nombre de trous dans la grille ; ici } a = 9)$$

$$\text{donc, } r^8 = \frac{x}{y}, \text{ d'où } r = \sqrt[8]{\frac{x}{y}} = \sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\sqrt{\frac{x}{y}}}}}}}}}}$$

Il suffit donc d'extraire trois fois la racine carrée du rapport  $\frac{x}{y}$ .

Nous avons vu que l'on choisi les doses (et donc les temps d'irradiation) de telle façon que la DEM ( $DEM_0$  ou  $DEM_p$ ) se situe sur un trou intermédiaire de la grille.

De façon plus pratique, nous avons choisi :

$$\cdot r = \sqrt{2}$$

$$\cdot \text{pour la } DEM_0 = \begin{array}{l} x = 96 \text{ secondes} \\ y = 6 \text{ secondes} \end{array}$$

$$\cdot \text{pour la } DEM_p \text{ (si le CP attendu est aux alentours de 4) =}$$

Les normes DIN conseillent de multiplier toutes les doses par 4. Nous avons alors induit chez les premiers volontaires des lésions d'érythème actinique intense au niveau des sites recevant les plus fortes doses (correspondant à des temps dépassant 6 mn !). Aussi avons nous décidé de répartir ainsi notre irradiation :

$$\begin{array}{l} x = 224 \text{ secondes} \\ y = 14 \text{ secondes} \end{array}$$

(facteur multiplicateur de 2,3).

Le calcul du coefficient de protection est alors simple (si l'on admet que l'énergie  $e$  de la lampe est constante) :

$$CP = \frac{y \text{ } DEM_p}{y \text{ } DEM_0} \times \sqrt{2}^n =$$

\* où  $n$  est le nombre de trous de décalage entre l'érythème minimal de la  $DEM_0$  et celui de la  $DEM_p$ .  $n$  est positif si la grille de la  $DEM_0$  comporte plus de cercles rouges que celle de la  $DEM_p$  ; il est négatif dans le cas contraire.

$$* \frac{y \text{ } DEM_p}{y \text{ } DEM_0} = 2,3.$$

Signalons enfin qu'ici, vu les difficultés techniques rencontrées, l'expérimentation a dû être manuelle et non automatisée comme précédemment.

e) La moyenne des coefficients de protection obtenus sur une série de sujets se fait ici sur le mode géométrique et non plus arithmétique.

### 1.1.3.2 - Etude du standard anti-solaire par cette technique

Reprise de l'émulsion H/E à 8 % d'homomenthyl-salicylate (homosalate) : (coefficient de protection théorique de 4).

19 volontaires testés.

Pour nous accorder tout à fait aux normes américaines, nous avons testé 3 sujets supplémentaires avec des doses de  $1,3 \mu\text{l}/\text{cm}^2$  (=  $1,3 \text{ mg}/\text{cm}^2$ ) de produit afin de mettre en évidence une éventuelle différence.

### 1.1.3.3 - Etude de l'influence de l'excipient sur le coefficient de protection

Trois préparations contenant la même concentration de 2 % d'oxybenzone (le coefficient de protection a antérieurement été calculé autour de 4) ont été préparées par Mme Poelman.

Seules leurs formes galéniques diffèrent et se présentent sous les trois aspects de :

- solution huileuse,
- émulsion H/E,
- émulsion E/H.

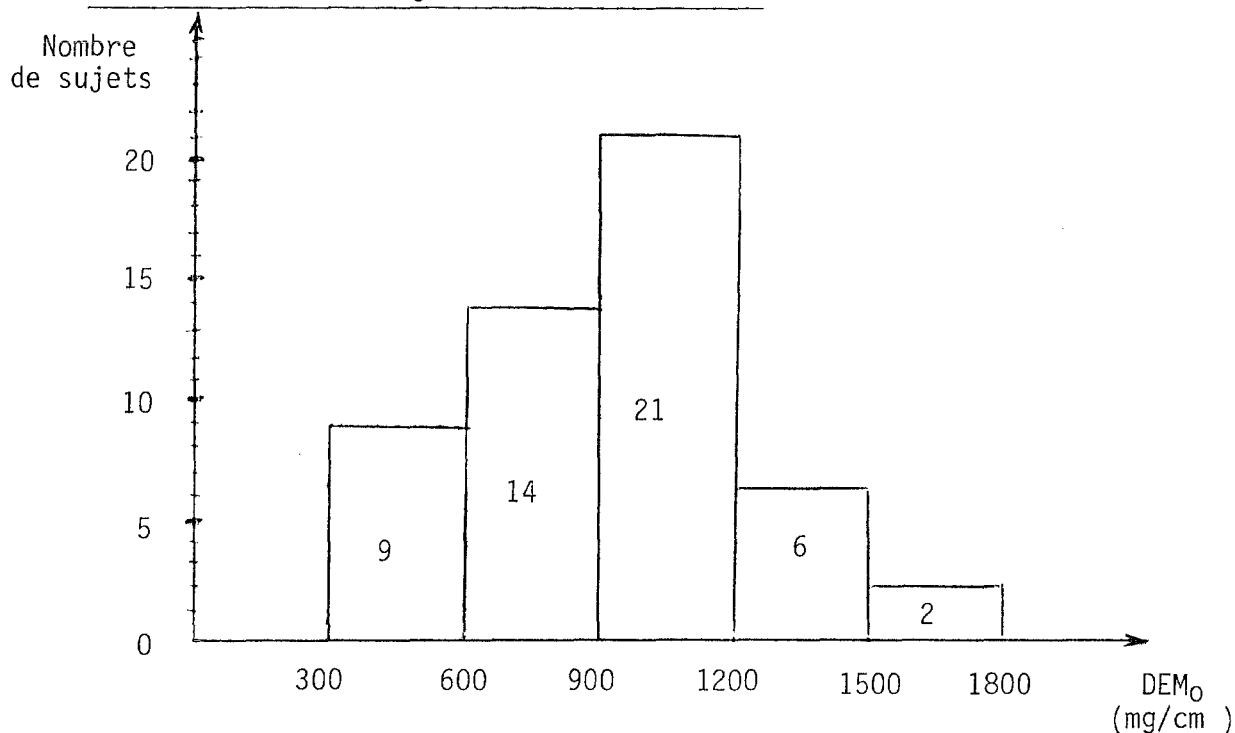
Nous les avons testé respectivement chez 10, 10 et 11 volontaires par la méthode décrite ci-dessus (progression géométrique).

Une interprétation statistique de ces 3 résultats nous a permis d'évaluer le rôle de l'excipient sur le CP, du moins dans notre expérimentation.

Enfin, nous avons "corrigé" le coefficient moyen obtenu chaque fois en fonction des valeurs retrouvées par le test simultané du standard homosalate à 8 %. (Correction là encore non retenue par les normes DIN).

## 1.2 - RÉSULTATS

### 1.2.1 - EVALUATION DE LA DEM<sub>0</sub> DES 52 SUJETS TESTES



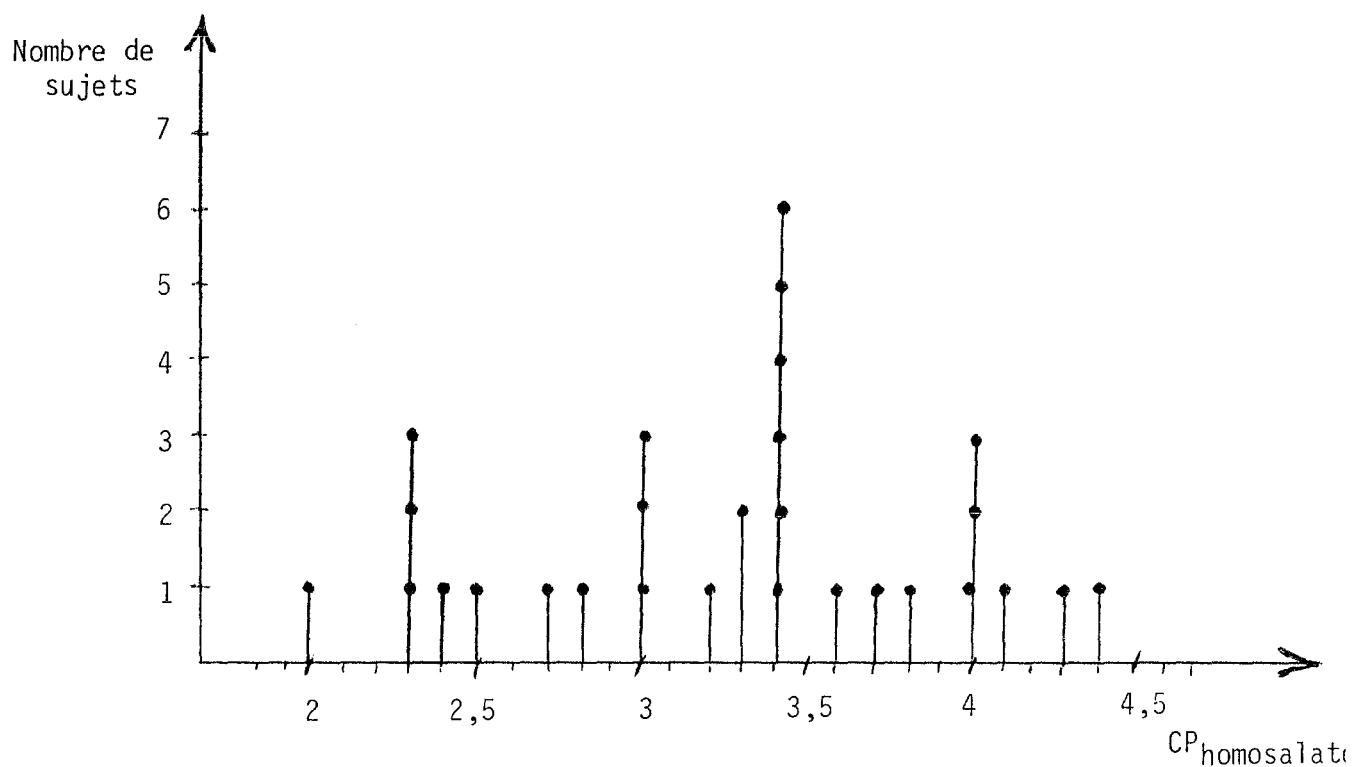
### 1.2.2 - RESULTATS DE LA PREMIERE SERIE EXPERIMENTALE (CROISSANCE ARITHMETIQUE DES DOSES)

L'énergie  $e$  de la lampe a varié de 21,5 à 30 mW/cm<sup>2</sup> ; elle a été prise en compte lors de la détermination de chaque dose minimale érythémale.

#### 1.2.2.1 - Coefficient de protection de l'homosalate

<u>Sujets testés</u>	<u>CP</u>	<u>Sujets testés</u>	<u>CP</u>
1 - Christine W.	4,04	16 - Bernadette B.	2,36
2 - Geneviève R.	4,07	17 - Chantal M.	3,44
3 - Françoise T.	3,42	18 - Elisabeth C.	3,44
4 - Régine P.	3,32	19 - Elisabeth G.	2,31
5 - Monique O.	2,70	20 - Nicole S.	4,29
6 - Monique B.	3,52	21 - Patrick D.	3,33
7 - Jocelyne P.	3,67	22 - Françoise P.	Réaction de photo-sensibilisation
8 - Josiane P.	3,4	23 - Véronique B.	
9 - Christian C.	3,4	24 - Philippe K.	3
10 - Jacqueline A.	2,27	25 - Alain J.	3
11 - Françoise F.	2,79	26 - Dominique A.	3,58
12 - Alexandre L.	2,05	27 - Isabelle C.	3,24
13 - Marie-Jo H.	4,03	28 - Christophe L.	4,36
14 - Nathalie H.	3,04	29 - Thierry D.	3,78
15 - Christelle H.	3,95	30 - Luc T.	3,42

### Représentation graphique



Etude du coefficient de protection :

- Moyenne = 3,29 (29 sujets)
- Variance  $V = 0,39$
- Ecart-type  $S = 0,63$
- Intervalle de validité à 5 % d'erreur =  $\pm 0,23$
- Ainsi,  $\boxed{CP_{\text{homosalate}} = 3,29 \pm 0,23}$
- Médiane = 3,4

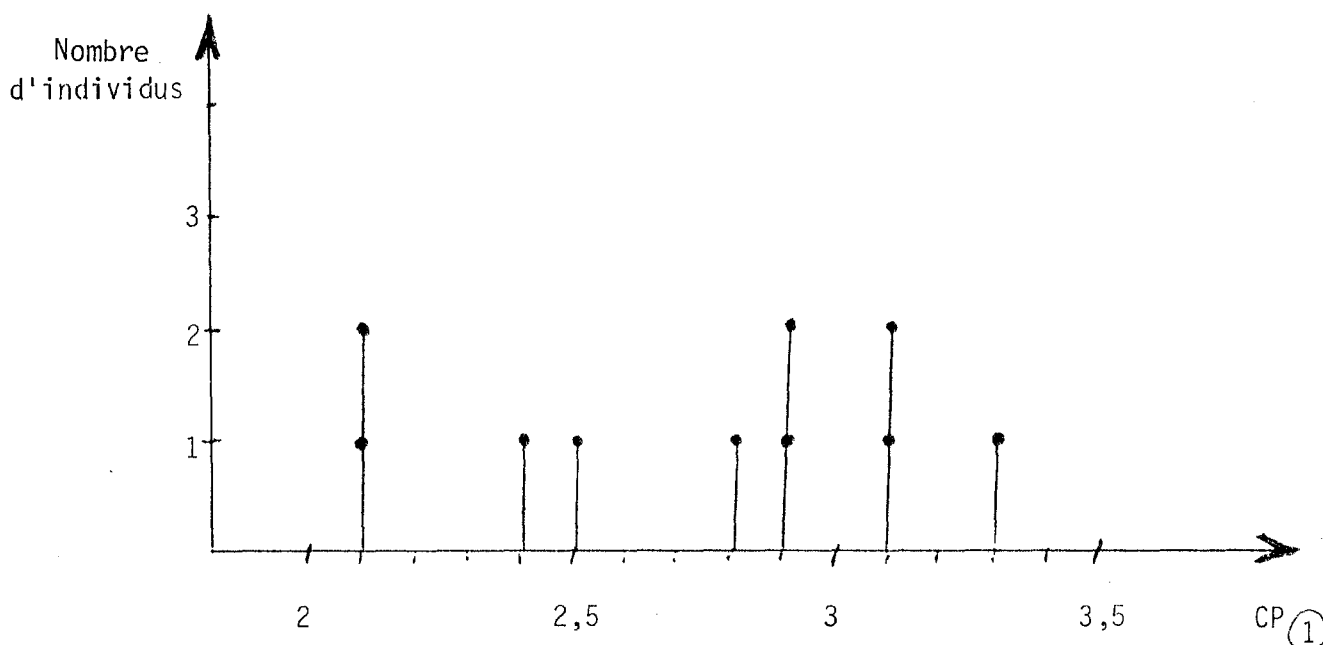
Moyenne des valeurs comprises entre la médiane et  $\pm 1$  écart-type =  $3,37 \pm 0,29$  (18 sujets sont alors considérés).

### 1.2.2.2 - Coefficient de protection des quatre préparations commerciales

a) ① Lait solaire hydratant de ROC (donné pour un CP = 3)

Sujets testés	CP 1	CP Homosalate
1 - Geneviève R.	3,26	4,07
2 - Régine P.	3,14	3,32
3 - Monique B.	3,13	3,52
4 - Christian C.	2,83	3,4
5 - Jacqueline A.	2,13	2,27
6 - Christine W.	2,94	4,04
7 - Françoise T.	2,92	3,42
8 - Monique O.	2,36	2,70
9 - Jocelyne P.	2,5	3,67
10 - Josiane P.	2,13	3,4

#### Représentation graphique



#### . Calcul de CP ①

- Moyenne = 2,73 (10 sujets)
- Variance  $V = 0,18$
- Ecart-type  $S = 0,42$
- Intervalle de validité =  $\pm 0,26$
- Ainsi,  $CP \text{ ①} = 2,73 \pm 0,26$
- Médiane = 2,88 / Moyenne corrigée =  $2,96 \pm 0,31$  (7 sujets)

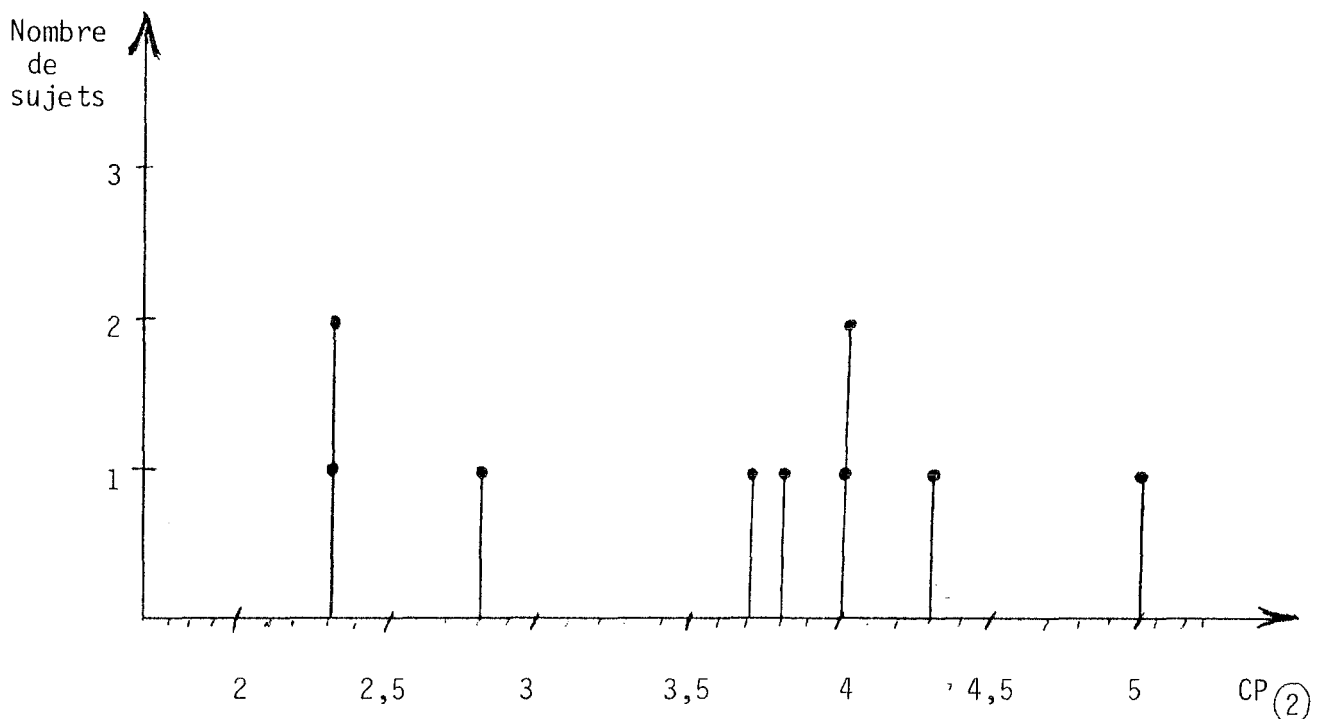
. Calcul du  $CP_{\text{Homosalate}}$

- Moyenne = 3,38
- Variance  $V = 0,3$
- Ecart-type  $S = 0,55$
- Intervalle de validité =  $\pm 0,34$
- Ainsi,  $CP_{\text{Homosalate}} = 3,38 \pm 0,34$
- Médiane = 3,41 / Moyenne corrigée =  $3,45 \pm 0,44$  (6 sujets)

b) ② Crème solaire filtrante de ROC (donnée pour un  $CP = 4$ )

Sujets testés	$CP_2$	$CP_{\text{Homosalate}}$
1 - Bernadette B.	2,27	2,36
2 - Chantal M.	5	3,44
3 - Elisabeth G.	4,28	3,44
4 - Nicole S.	4,03	4,29
5 - Elisabeth C.	3,79	2,31
6 - Françoise F.	2,83	2,79
7 - Alexandre L.	2,27	2,05
8 - Marie-Jo H.	4,03	4,03
9 - Nathalie H.	3,72	3,04

Représentation graphique





. Calcul du CP ②

- Moyenne = 3,58 (9 sujets)
- Variance  $V = 0,86$
- Ecart-type  $S = 0,93$
- Intervalle de validité =  $\pm 0,61$
- Ainsi,  $\boxed{CP \text{ ②} = 3,58 \pm 0,61}$
- Médiane = 4,03 / Moyenne corrigée =  $3,97 \pm 0,82$  (5 sujets)

. Calcul du CP<sub>Homosalate</sub> (en parallèle)

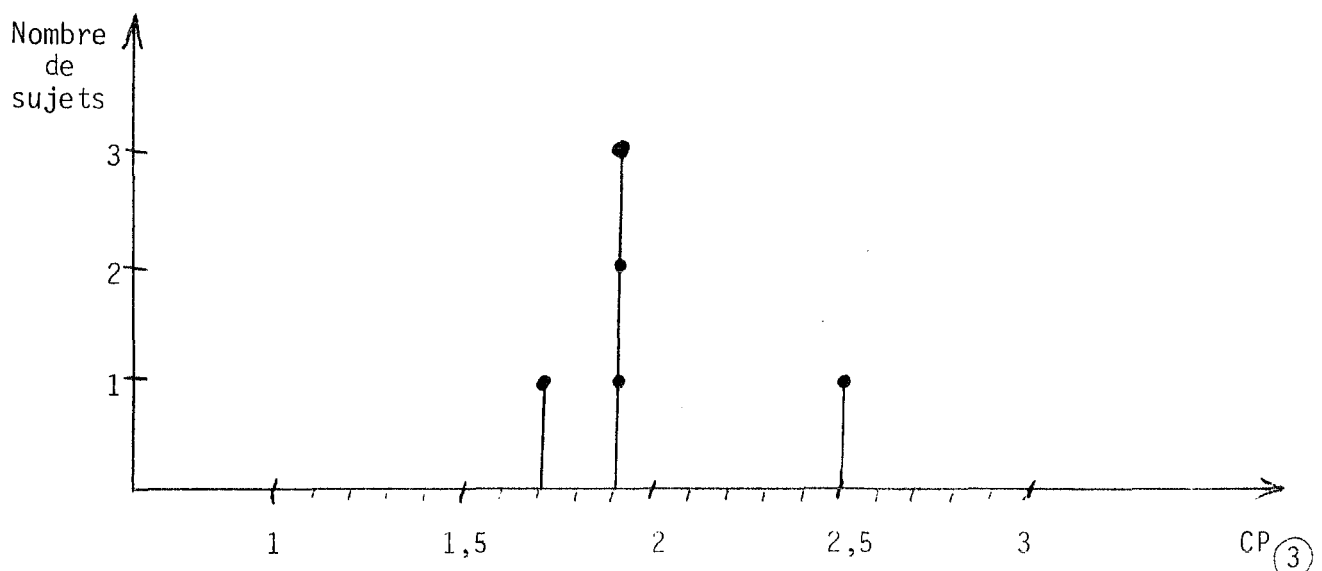
- Moyenne = 3,08
- Variance  $V = 0,6$
- Ecart-type  $S = 0,78$
- Ainsi,  $\boxed{CP_{\text{Homosalate}} = 3,08 \pm 0,51}$
- Médiane = 3,04 / Moyenne corrigée =  $2,90 \pm 0,6$  (6 sujets).

c) ③ Solution "huile solaire filtrante RK 651 - NS 2047"  
(donnée pour un CP = 2)

Sujets testés	CP 3	CP <sub>Homosalate</sub>
1 - Philippe K.	1,87	3
2 - Véronique	1,71	2,28
3 - Alain J.	1,87	3
4 - Patrick D.	2,5	3,33
5 - Françoise P.	1,87	*

\* photosensibilisation à l'homosalate (tous les sites ont été très positifs, certains même purpuriques).

Représentation graphique



. Calcul du CP  $\textcircled{3}$

- Moyenne = 1,96 (5 sujets)
- Variance  $V = 0,1$
- Ecart-type  $S = 0,31$
- Ainsi,  $\boxed{CP \textcircled{3} = 1,96 \pm 0,27}$
- Médiane = 1,87 / Moyenne corrigée =  $1,83 \pm 0,5$  (4 sujets)

. Calcul du CP<sub>Homosalate</sub> (en parallèle)

- Moyenne = 2,9 (5 sujets)
- Variance  $V = 0,19$
- Ecart-type  $S = 0,44$
- Ainsi,  $\boxed{CP_{\text{Homosalate}} = 2,9 \pm 0,39}$
- Médiane = 3 / Moyenne corrigée =  $3,11 \pm 0,43$  (4 sujets)

d)  $\textcircled{4}$  Emulsion E/H "baume à lèvres KL 54" (donnée pour un CP = 7)

Sujets testés	CP 4	CP <sub>Homosalate</sub>
1 - Thierry D.	6,94	3,94
2 - Luc T.	> 6,16*	3,42
3 - Dominique A.	6,66	3,58
4 - Isabelle C.	> 4 *	3,24
5 - Christophe L.	6,51	4,36

\* Pas d'érythème sur la grille à la 24ème heure (sujets dont les  $DEM_0$  étaient élevées, voisines de  $1000 \text{ mJ/cm}^2$ ).

Les calculs ne peuvent prendre en compte que les 3 autres valeurs obtenues.

. Calcul du CP  $\textcircled{4}$

- Moyenne = 6,7 (3 individus interprétables)
- Variance  $V = 0,05$
- Ecart-type  $S = 0,22$
- Ainsi,  $\boxed{CP \textcircled{4} = 6,7 \pm 0,25}$
- Médiane = 6,66 / Moyenne corrigée =  $6,59 \pm 0,3$  (2 individus)

. Calcul du  $CP_{\text{Homosalate}}$  (testé en parallèle)

- Moyenne = 3,68 (5 individus)
- Variance  $V = 0,18$
- Ecart-type  $S = 0,43$
- Ainsi,  $CP_{\text{Homosalate}} = 3,68 \pm 0,37$
- Médiane = 3,42 / Moyenne corrigée =  $3,5 \pm 0,42$  (4 individus).

1.2.2.3 - Coefficients de protection de ces quatre mêmes préparations, corrigés par le standard

\* On rapporte la valeur retrouvée pour l'homosalate testé parallèlement à chacune de ces préparations, au coefficient de protection moyen de ce standard déterminé sur l'ensemble de nos volontaires, à savoir :

$$CP_{\text{Homosalate}} = 3,29 \quad (\text{corrigé par la médiane} = 3,37)$$

Ainsi, on peut extrapoler le CP de chacun des produits testés par rapport à l'homosalate :

Préparation		CP retrouvé		CP Homosalate		CP extrapolé	
N°	CP théorique (fabricant)	Brut	corrigé par la médiane	Brut	corrigé par la médiane	Brut	corrigé par la médiane
1	3	2,73	2,96	3,38	3,45	<u>2,66</u>	<u>2,89</u>
2	4	3,58	3,97	3,08	2,9	<u>3,82</u>	<u>4,61</u>
3	2	1,96	1,83	2,9	3,11	<u>2,22</u>	<u>1,98</u>
4	7	6,7	6,59	3,68	3,5	<u>5,99</u>	<u>6,34</u>

1.2.3 - RESULTATS DE LA DEUXIEME SERIE EXPERIMENTALE (CROISSANCE GEOMETRIQUE DES DOSES)

\* Etant donné le mode de calcul du coefficient de protection, nous ne pouvons tenir compte ici des variations de l'énergie  $e$  de la lampe entre deux trous différents (nous avons considéré  $e = 25 \text{ mW/cm}^2$ ).

1.2.3.1 - Etude du standard

Homosalate					
Sujets testés		CP	Sujets testés		CP
1	- Françoise V.	3,3	11	- Olympia J.	4,66
2	- Pierre L.	3,3	12	- Marie Jo G.	3,3
3	- Sylvie B.	4,06	13	- François C.	3,3
4	- Marie-Ange B.	4,66	14	- Sylvie C.	6,6
5	- Patrick V.	3,3	15	- Gilles P.	4,66
6	- Patrick D.	3,3	16	- François B.	3,3
7	- Alain J.	3,3	17	- Monique S.	3,3
8	- Patrick D.	3,3	18	- Nadine R.	3,3
9	- Régine P.	4,66	19	- Marie-Paule S.	2,33
10	- Christine W.	3,3			

Au total :

CP <sub>Homosalate</sub> (croissance géométrique)	Nombre de sujets
...	0
2,33	1
3,3	12
4,66	5
6,6	1
...	0

- Moyenne géométrique = 3,67

- Variance = 0,94

- Ecart-type = 0,97

- Déviation standard = 0,44

Donc,  $CP_{\text{Homosalate}} = 3,67 \pm 0,44$

Pour mémoire, notons que pour les trois sujets testés par la même méthode, avec le même produit, mais avec une concentration moindre ( $1,3 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ ), nous trouvons un coefficient de protection très voisin, égal à 3,7.

1.2.3.2 - Résultat de l'étude de l'oxybenzone à 2 % dans trois excipients différents (CP théorique  $\approx$  4)

a) Solution huileuse

Sujets testés	CP <sub>H</sub>	CP <sub>Homosalate</sub>
1 - Françoise V.	3,3	3,3
2 - Pierre L.	3,3	3,3
3 - Sylvie B.	3,3	4,66
4 - Marie-Ange B.	3,3	4,66
5 - Patrick V.	4,66	3,3
6 - Michel A.	2,3	3,3
7 - Alain J.	2,3	3,3
8 - Patrick D.	2,3	3,3
9 - Régine P.	3,3	4,66
10 - Olympia J.	3,3	4,66

Au total :

CP <sub>H</sub>	Nombre de sujets
....	0
2,33	3
3,3	6
4,66	1
....	0

- $CP_H$  : Moyenne géométrique = 2,91  
 Variance (V) = 0,55  
 Ecart-type S = 0,74  
 Déviation standard (DS) = 0,46

Donc,  $CP_H = 2,91 \pm 0,46$

- Moyenne de l'homosalate testé parallèlement = 3,79  
 Variance V = 0,50  
 Ecart-type S = 0,70  
 Déviation standard (DS) = 0,43

Donc,  $CP_{Homosalate} = 3,79 \pm 0,43$

b) Emulsion H/E

Sujets testés	$CP_{H/E}$	$CP_{Homosalate}$
1 - Françoise V.	4,66	3,3
2 - Pierre L.	3,3	3,3
3 - Sylvie B.	2,3	4,66
4 - Marie-Ange B.	4,66	4,66
5 - Patrick V.	4,66	3,3
6 - Michel A.	3,3	3,3
7 - Alain J.	3,3	3,3
8 - Patrick D.	3,3	3,3
9 - Marie-Jo G.	3,3	3,3
10 - François C.	3,3	3,3

Au total :

$CP_{H/E}$	Nombre de sujets
....	0
2,33	1
3,3	6
4,66	3

- $CP_{H/E}$  = Moyenne géométrique = 3,53  
 V = 0,62                      S = 0,79  
 DS = 0,49

Donc,  $CP_{H/E} = 3,53 \pm 0,49$

- $CP_{Homosalate}$  (testé en parallèle)  
 Moyenne géométrique = 3,54  
 V = 0,33                      S = 0,57  
 DS = 0,35

Donc,  $CP_{Homosalate} = 3,54 \pm 0,35$

c) Emulsion E/H

Sujets testés	CP <sub>E/H</sub>	CP <sub>Homosalate</sub>
1 - Régine P.	4,66	4,66
2 - Christine W.	4,66	3,3
3 - Olympia J.	3,3	4,66
4 - Marie-Jo G.	4,66	3,3
5 - François C.	3,4	3,3
6 - Sylvie C.	4,66	6,6
7 - Gilles P.	4,66	4,66
8 - François B.	3,3	3,3
*9 - Monique S.	13,2 !	3,3
10 - Nadine R.	3,3	3,3
11 - Marie-Paule S.	4,66	2,33

Au total :

CP <sub>E/H</sub>	Nombre de sujets
....	0
3,3	4
4,66	6
6,6	0
9,33	0
13,2	1 !
....	0

\* La valeur (émulsion E/H) obtenue avec le sujet "9" correspond vraisemblablement à une erreur technique, les autres préparations testées sur ce volontaire entrant parfaitement dans les normes. Nous éliminerons donc ce résultat.

- CP<sub>E/H</sub>

Moyenne géométrique = 4,1

V = 0,49                      S = 0,70

DS = 0,43

Donc,  $\boxed{CP_{E/H} = 4,1 \pm 0,43}$

- CP<sub>Homosalate</sub> testé en parallèle

Moyenne géométrique = 3,74

V = 0,78                      S = 0,88

DS = 0,55

Donc,  $\boxed{CP_{Homosalate} = 3,74 \pm 0,55}$

1.2.3.3 - CP de trois mêmes préparations corrigées par l'homosalate  
(dont le CP moyen est 3,67)

Préparations	CP retrouvé	CP <sub>Homosalate</sub> (moyenne = 3,67)	CP <sub>corrigé</sub>
H	2,91	3,79	2,82
H/E	3,53	3,54	3,66
E/H	4,1	3,74	4,02

- 2 -

ETUDES COOPERATIVES MENEES PARALLELEMENT  
A NOTRE EXPERIMENTATION

Divers CHU ont pratiqué simultanément les mêmes types de travaux (dont les étapes ont été décrites au paragraphe 1.1 de ce chapitre).

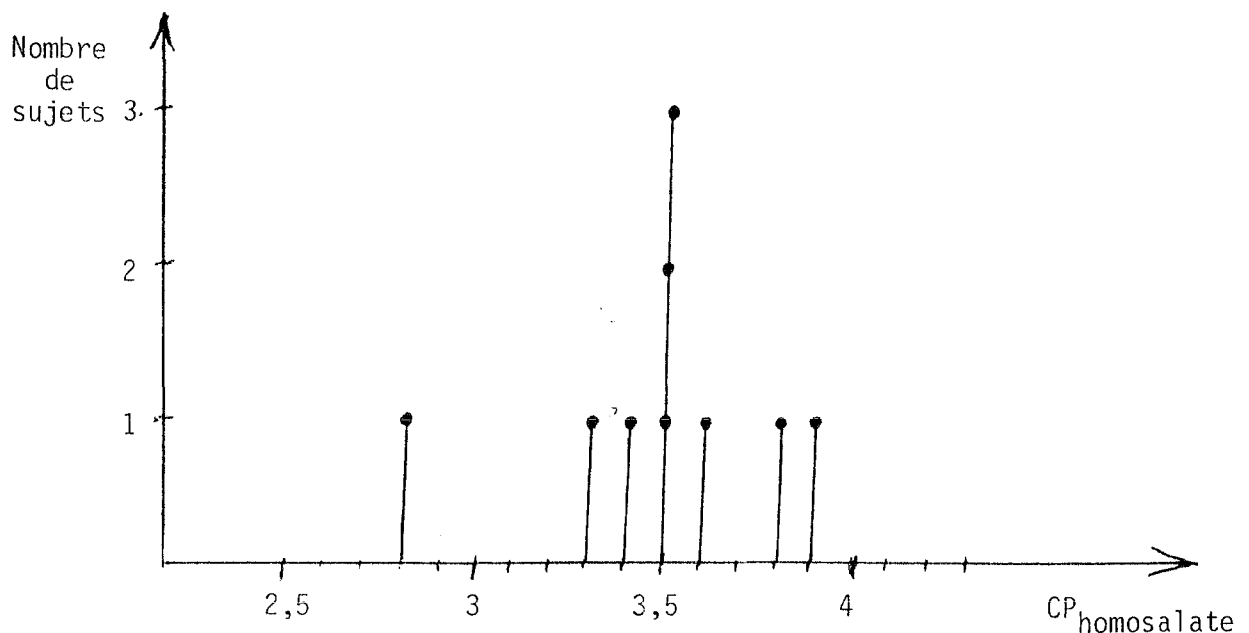
Il sera intéressant d'exposer ici les résultats qui nous sont parvenus de nos partenaires du CERPC afin de critiquer avec un oeil plus objectif la méthodologie qui a été progressivement élaborée et visant à standardiser le calcul du coefficient de protection.

2.1 - RÉSULTATS DE LA PREMIÈRE SÉRIE BASÉE SUR LA CROISSANCE ARITHMÉTIQUE DES DOSES

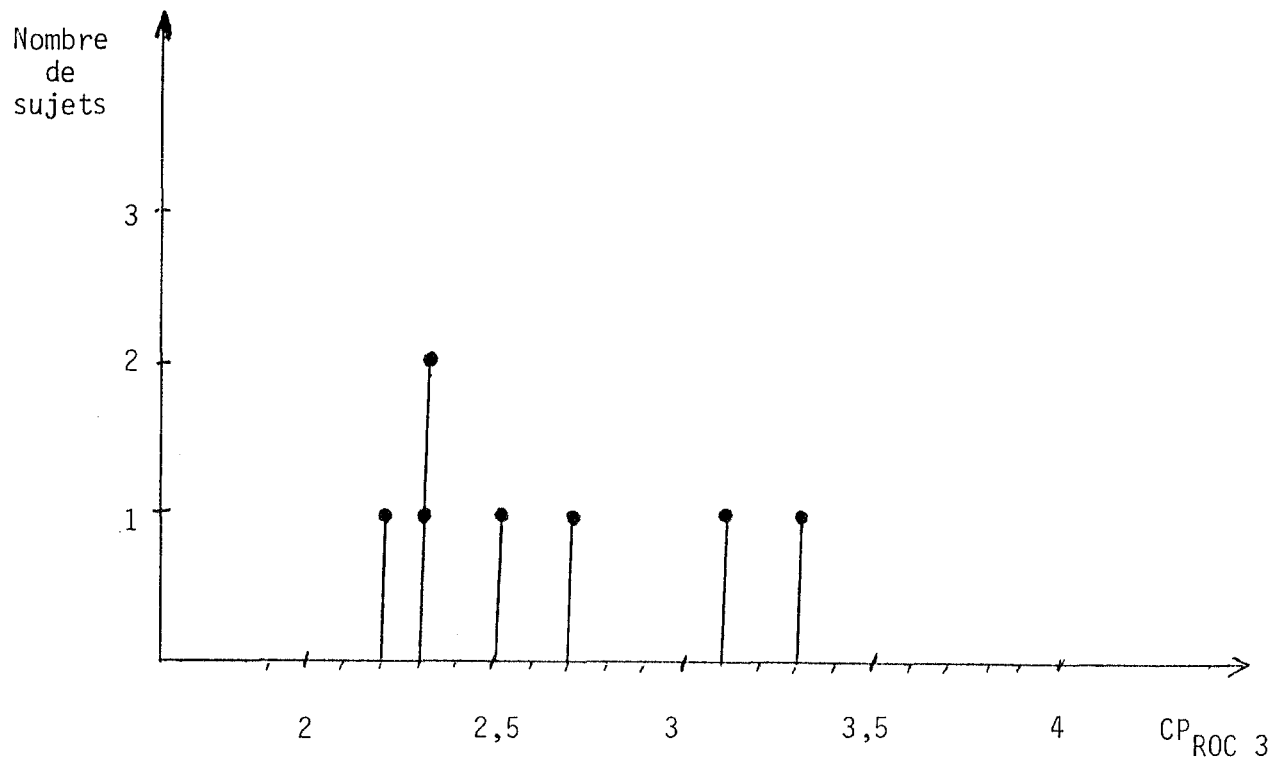
2.1.1 - EQUIPE DE LA "FONDATION ROTHSCHILD" A PARIS (Pr. CESARINI et Dr BINET)

Phototype	Age	DEM brute	DEM affinée	CP <sub>Homosalate</sub>	CP <sub>ROC 3</sub> = ①
II	47	40	45	3,6	3,3
III	24	90	85	3,8	2,25
II	32	90	80	3,48	2,74
III	38	40	35	3,89	
III	26	130	120	3,46	
II	57	50	45	3,44	3,11
III	35	70	65	3,34	2,15
III	56	50	55	2,81	2,54
III	31	40	35	3,54	2,28

Représentation graphique







Au total :

- Age moyen = 38,4 ans
- DEM brute =  $66,6 \pm 1,32$
- DEM affinée =  $62,7 \pm 28,07$
- CP<sub>Homosalate</sub> (par rapport à la DEM affinée)

$$\boxed{CP = 3,48 \pm 0,37} \quad (9 \text{ sujets testés})$$

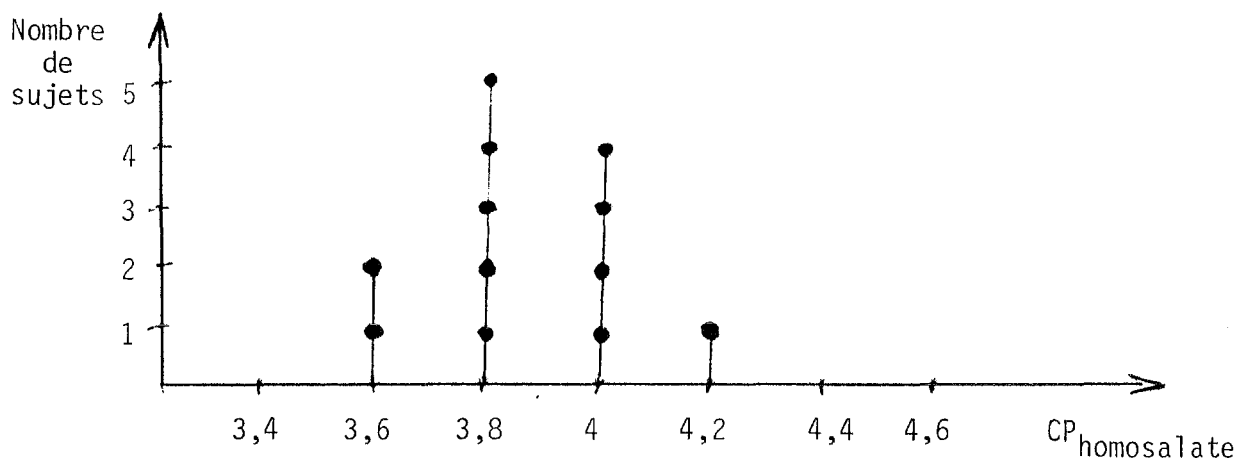
$$V = 0,08 \quad S = 0,28$$

$$- \boxed{CP_{ROC 3} (1) = 2,62 \pm 0,44} \quad (7 \text{ sujets testés})$$

$$V = 0,17 \quad S = 0,41$$

### 2.1.2 - EQUIPE DE TOULOUSE : (Dr ROBONDI, équipe du Pr. BAZEX)

Etude uniquement de l'homosalate sur 14 volontaires :



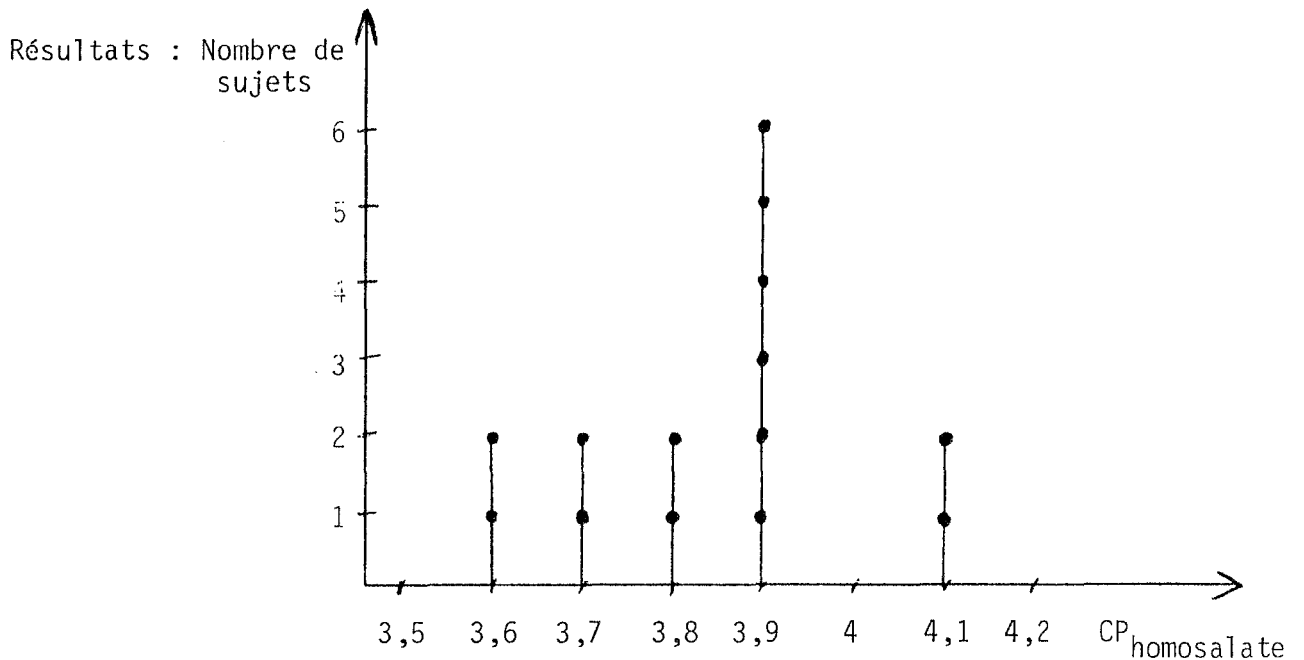
+ 2 valeurs en dessous de 3,6 qui ont été négligées par les auteurs pour le calcul de la moyenne :

Ainsi,  $CP_{\text{Homosalate}} = 3,86$

(une étude statistique avec calcul de S, DS ... n'est pas possible ici, les 2 valeurs les plus faibles n'étant pas connues).

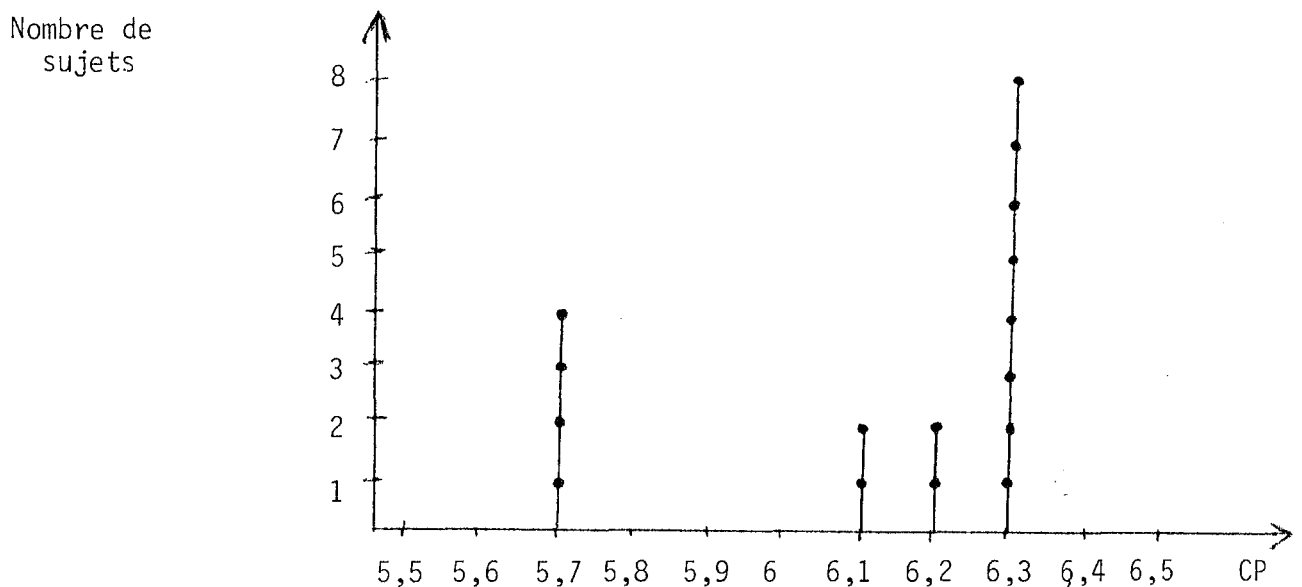
### 2.1.3 - EQUIPE DE MONTPELLIER (Dr PEYRON)

a) Homosalate : 14 sujets testés



+ 2 valeurs inférieures à 3,2 non indiquées et non comprises dans la moyenne :  $CP = 3,8$ .

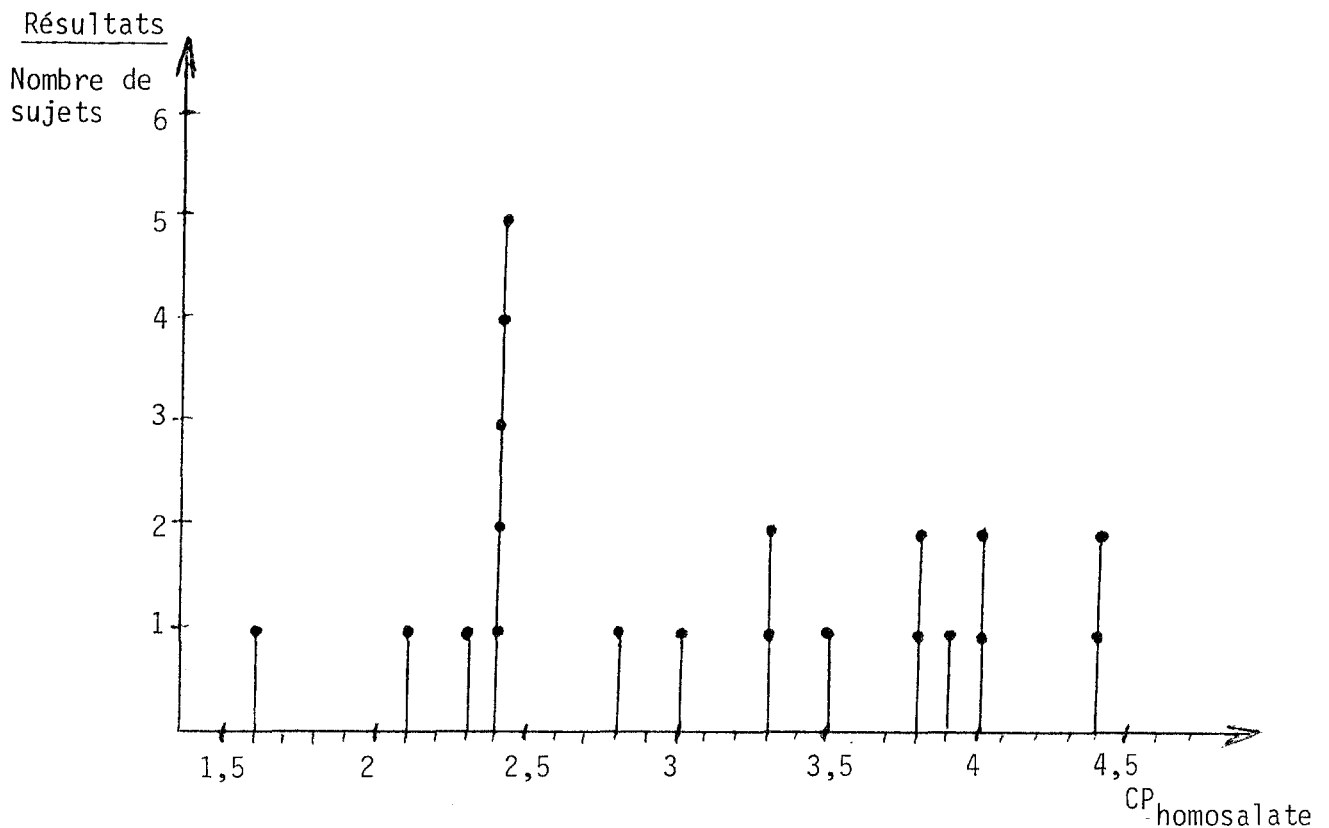
b) Crème ROC 6 : 16 volontaires (produit que nous n'avons pas testé)



+ 2 valeurs inférieures à 5,2, non communiquées et non considérées dans la moyenne :  $CP = 6,2$ .

### 2.1.4 - EQUIPE DE LYON : (Dr MANDUIT, équipe du Pr. THIVOLET)

Etude exclusive de l'homosalate sur 20 sujets.



Moyenne = 3,19

DS = 0,66

Donc,  $\boxed{CP_{\text{Homosalate}} = 3,19 \pm 0,66}$

- Moyenne globale des 5 centres concernant le  $CP_{\text{Homosalate}}$

	CP moyen	Nombre de tests (n)	CP x n
PARIS	3,48	9	31,32
TOULOUSE	3,86	12	46,32
MONTPELLIER	3,8	14	42
LYON	3,19	20	63,8
Total			183,44

Nombre total de sujets testés : 55

$\boxed{\text{Moyenne} = 3,34}$

## 2.2 - RÉSULTATS DE LA DEUXIÈME SÉRIE, BASÉE SUR LA CROISSANCE GÉOMÉTRIQUE DES DOSES

### 2.2.1 - COEFFICIENT DE PROTECTION DE L'HOMOSALATE A 8 %

Centre de	Nombre de sujets testés	Moyenne géométrique	(Moyenne) X (Nombre de sujets testés)
CAEN	10	2,4	24,14
LILLE	10	2,9	29,28
REIMS	10	3,64	36,39
BORDEAUX	3	3,56	10,69
GRENOBLE	19	3,85	73,15

Total 173,65  
(pour 52 sujets testés)

Soit une moyenne finale de 3,34

Les quatre centres, CAEN, LILLE, REIMS et BORDEAUX ont respecté le protocole suivant lequel les doses administrées avec le photoprotecteur sont 4 fois celles délivrées en peau vierge, pour un même trou. Voici leurs résultats détaillés :

Centre de	Résultats cas par cas										Répartition					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1,41	2	2,83	4	5,66	8
CAEN	2,8	2	2,8	2	2	2,8	2	2,8	2,8	2	-	5	5	-	-	-
LILLE	2,8	2	2	2,8	2,8	4	4	2,8	4	2,8	-	2	5	3	-	-
REIMS	2	4	4	4	4	2,8	4	5,6	2,8	4	-	1	2	6	1	-
BORDEAUX	2,8	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-

### 2.2.2 - ETUDE DE L'INFLUENCE DE L'EXCIPIENT (Oxybenzone à 2 %)

Les résultats globaux (tous centres confondus, y compris les valeurs grenobloises) sont les suivants :

- Solution huileuse : 56 volontaires testés  $CP = 2,57 + 0,78$
- Emulsion H/E : 50 volontaires testés  $CP = 2,92 + 0,97$
- Emulsion E/H : 55 volontaires testés  $CP = 3,6 + 0,96$

<p>- 3 -</p> <p>DISCUSSION</p>
--------------------------------

A l'issue de cette étude et à la vue des résultats obtenus, nous pouvons discuter quatre points essentiels :

- Les conditions générales d'expérimentation (difficultés rencontrées, avantages et inconvénients de chaque élément de la méthodologie, analyse globale des résultats quantitatifs),
- Le type de croissance des doses administrées (arithmétique ou géométrique),
- L'intérêt de l'utilisation d'un standard anti-solaire,
- Le rôle de l'excipient de la préparation sur l'activité photoprotectrice.

### 3.1 - COMMENTAIRES GÉNÉRAUX

#### 3.1.1 - IL FAUT SOULIGNER D'EMBLEE L'INTERET DE LA STANDARDISATION DE LA MANIPULATION, QUI NOUS A PERMIS :

a) D'une part de comparer des préparations fort diverses. Si les valeurs absolues retrouvées sont imputables à la méthode elle-même, les valeurs relatives entre deux produits de gammes différentes reflètent leur degré respectif de prévention de l'érythème actinique.

Dans la première série nous avons pu ainsi hiérarchiser les 5 préparations testées, par ordre décroissant de protection :

{	baume à lèvres KL 54 (CP = 6,7 ± 0,25) >
{	crème ROC <sub>4</sub> (CP = 3,58 ± 0,61) >
{	émulsion homosalate (CP = 3,29 ± 0,26) >
{	lait ROC <sub>3</sub> (CP = 2,73 ± 0,26) >
{	huile solaire RK 651 (CP = 1,96 ± 0,27) >

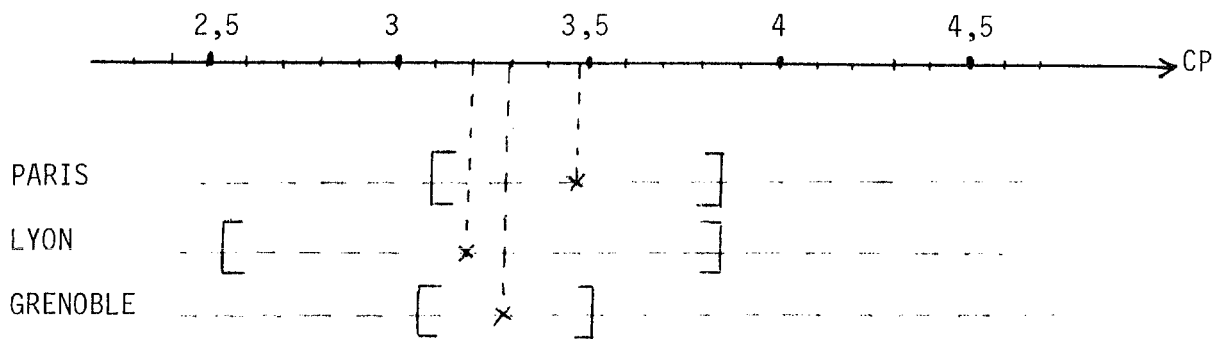
Dans la deuxième série, la normalisation de la méthode nous a permis de comparer trois formes galéniques d'un même agent actif (nous y reviendrons).

b) D'autre part de comparer les résultats d'un même produit testé par des équipes différentes.

Par exemple, la même préparation d'homosalate à 8 % a été expérimentée par 5 CHU selon la méthode arithmétique. Nous avons obtenu successivement les résultats :

- PARIS	: CP = 3,48 ± 0,37
- TOULOUSE	: CP = 3,86
- MONTPELLIER	: CP = 3,8
- LYON	: CP = 3,19 ± 0,66
- GRENOBLE	: CP = 3,29 ± 0,23

Nous constatons que PARIS, LYON et GRENOBLE obtiennent des résultats qui se recoupent :



L'importance de l'intervalle d'erreur dépend :

- . du nombre de sujets testés,
- . et du choix de ces sujets (exemple : Grenoble, choix exclusif des phototypes II et III).

TOULOUSE et MONTPELLIER ont surestimé quelque peu le CP moyen de l'homosalate car tous deux ont éliminé les deux valeurs les plus faibles avant de calculer la moyenne (sans ce biais, les 5 CHU auraient obtenu des résultats similaires).

Ainsi, la standardisation d'un protocole expérimental permet de normaliser la valeur du coefficient de protection d'un anti-solaire.

L'étude multicentrique réalisée ici est tout à fait significative. Les quelques divergences expérimentales ont conduit cependant, comme nous l'avons vu ci-dessus, à certaines variabilités quant aux résultats ; ce fait met déjà l'accent sur la difficulté rencontrée par la mise en oeuvre d'une telle standardisation.

### 3.1.2 - QUELQUES REMARQUES QUANT AU PROTOCOLE EXPERIMENTAL

a) Notre étude s'est déroulée entre Octobre et Mars. Il faut en effet éviter les périodes de fort ensoleillement pendant lesquelles la plupart des volontaires possèdent une pigmentation acquise qui perturbe le calcul des coefficients de protection.

b) Soulignons encore une fois l'intérêt de la lampe à arc au Xénon qui, outre son spectre continu simulant celui du soleil, possède une énergie relativement constante qui permet de tester, lors d'une même séance, plusieurs sujets sans modifier les conditions d'irradiation (nous avons vérifié ce fait par des mesures de "e" à intervalles de temps réguliers lors d'un fonctionnement prolongé de la lampe).

c) La quantité de topique appliquée : elle a été, à notre avis, la principale cause d'erreur de notre manipulation. Plusieurs incertitudes viennent en effet se cumuler :

- remplissage de la seringue : la formation de "bulles" est quasiment inévitable, et ce d'autant plus que la viscosité de la préparation est plus élevée (artéfact maximal pour les émulsions E/H en crème épaisse, minimal pour les solutions ou les laits),
- difficulté d'un étalement uniforme et limité à la surface considérée,
- perte de produit lors de l'application.

Connaissant l'importance de l'épaisseur de la couche du photoprotecteur sur la valeur du coefficient de protection calculé, nous devons nous astreindre à limiter cette source d'erreur autant que possible par :

. le remplissage de la seringue, non pas directement à partir du tube contenant la préparation, mais après avoir versé cette dernière dans une cupule,

. la mise au repos de la seringue remplie pendant 24 heures (J.P. CESARINI),

. l'utilisation d'un doigtier en caoutchouc afin de réduire les pertes lors de l'application du produit sur le dos du sujet.

Notons ici que nous avons utilisé respectivement  $2 \mu\text{l}/\text{cm}^2$  et  $1,5 \mu\text{l}/\text{cm}^2$  lors de la 1ère et de la 2ème série d'expérimentations. Malheureusement, nous ne pouvons évaluer la différence pour les CP calculés, même pour l'homosalate à 8 % qui a été testé dans les deux séries, car de trop nombreux autres paramètres ont également varié (type de croissance des doses, filtre WG 95 supplémentaire dans le 2ème cas, volontaires testés différents ...).

d) Il convient d'obtenir l'immobilité absolue du sujet pendant l'exposition. Quelques uns de nos tests ont du être annulés à cause du non respect de cette précaution, pourtant évidente.

e) La lecture de la DEM a sans doute représenté la deuxième cause d'incertitude de notre expérimentation.

Il existe d'une part une subjectivité évidente lors de la lecture visuelle, par un seul examinateur (heureusement toujours le même), qui peut aboutir à des erreurs d'interprétation. Celles-ci sont encore majorées par les conditions variables de luminosité dans lesquelles se sont effectuées ces lectures (heures et lieux divers, imposés par les impératifs professionnels de nos volontaires).

Il faut noter d'autre part l'incertitude liée à la "grille" d'irradiation elle-même, la DEM pouvant se situer entre le plus petit érythème lu et le dernier site resté "blanc". J.C. CESARINI (Paris) a palié à ce problème en évaluant une "DEM affinée" comprise entre le "DEM brute" lue et la dose immédiatement inférieure.

f) Signalons qu'un des moyens pour vérifier la constance d'une même méthode ou pour comparer deux techniques différentes consiste à tester à deux reprises un petit nombre de sujets identiques. Nous avons pu ainsi vérifier par exemple que nous obtenions des  $DEM_0$  similaires pour les 4 sujets que nous avons testés à la fois avec une croissance arithmétique, et avec une croissance géométrique.

Peut-être serait-il judicieux d'inclure dans le protocole d'une technique donnée, le calcul, non seulement de la  $DEM_0$ , mais aussi du CP d'une même préparation testée à deux reprises chez 2 ou 3 volontaires. Ceci, au même titre que l'utilisation d'un standard, permettrait de vérifier la fiabilité de l'expérimentation.

g) Faut-il faire la moyenne de tous les CP retrouvés lors d'une série d'expérimentation ou bien ne considérer (comme il a été proposé aux diverses réunions de photobiologie) que les sujets se rapprochant de la médiane et éliminer ainsi les extrêmes ?

Cette dernière proposition permettrait de corriger la moyenne en ne considérant que des sujets de phototype "idéal" pour le testing d'anti-solaire.

En fait, les valeurs extrêmes ne sont pas obligatoirement liées aux volontaires testés, mais peuvent correspondre à une variabilité de la méthode elle-même. Ne pas en tenir compte constitue un biais que nous n'avons pas le droit, statistiquement parlant, de créer.

Nos résultats, d'ailleurs, ne semblent pas montrer un intérêt fondamental d'une telle correction. Si nous les comparons aux valeurs théoriques données pour chaque produit testé, nous obtenons :

	CP théorique	CP brut	CP corrigé par la médiane
Homosalate	4	3,39 $\pm$ 0,23	3,37 $\pm$ 0,29
ROC 3	3	2,73 $\pm$ 0,26	2,96 $\pm$ 0,31
ROC 4	4	3,58 $\pm$ 0,61	3,97 $\pm$ 0,82
Huile RK 651	2	1,96 $\pm$ 0,27	1,83 $\pm$ 0,3
Beaume à lèvre KL 54	7	6,7 $\pm$ 0,25	6,59 $\pm$ 0,3

Ainsi :

. les résultats sont discordants : les valeurs corrigées par la médiane nous rapprochent du CP théorique dans les trois premiers cas, mais nous en éloigne dans les deux exemples suivants.

. Nous constatons en outre une augmentation de l'incertitude (D.S.) lorsque les extrêmes sont ainsi éliminées (le nombre de sujets considérés étant alors plus faible).

. Notons également que cette correction n'est applicable que pour la croissance arithmétique des doses (du moins par un calcul mathématique simple).

. Enfin, nous avons déjà donné les résultats des trois centres (PARIS, LYON, GRENOBLE) qui, en considérant toutes les valeurs retrouvées pour effectuer la moyenne ont abouti à des résultats très comparables (calcul du CP de l'homosalate par la méthode arithmétique).

. Des exceptions cependant : nous avons constaté, dans un petit nombre de cas, des erreurs "évidentes" qui nous ont fait éliminer certains sujets du calcul de la moyenne : exemple : volontaire n° 9 de l'étude du CP de l'émulsion E/H, par la méthode géométrique ; ce sujet présentait une DEM compatible avec un phototype III, le CP calculé pour l'homosalate était très comparable aux autres individus testés, mais par contre le  $CP_{E/H}$  retrouvé était égal à 13,2, soit 3 fois la moyenne des autres valeurs : il s'agissait là probablement d'une erreur expérimentale (peut être déplacement du dos lors de l'exposition), et il convenait de ne pas tenir compte de cette valeur.

### 3.1.3 - ANALYSE GLOBALE DES RESULTATS OBTENUS

a) La  $DEM_0$  retrouvée sur nos volontaires revêt le même profil que celle retrouvée par J.C. BEANI (17) sur 300 volontaires sains. A noter que nous avons exclu de notre expérimentation les phototypes extrêmes (sujets roux à peau claire ou au contraire très pigmentée).

b) Coefficients de protection :

Pour nos deux séries, les valeurs retrouvées sont toujours légèrement inférieures à celles annoncées par le fabricant. Cela tient probablement au protocole expérimental lui-même (par exemple le spectre continu du simulateur solaire est plus érythématogène, à énergie émise égale et à travers un photoprotecteur à spectre étroit, que les raies d'UVB purs émises par une lampe fluorescente utilisée lors d'études antérieures. La quantité limitée de la



couche de préparation appliquée sur le dos constitue également une cause de diminution du coefficient de protection retrouvé ...).

#### 3.1.4 - LES EFFETS INDESIRABLES

Ils ont été mineurs et rares.

Il faut tout de même signaler une photosensibilisation (probable) à l'homosalate, et quelques cas de surexpositions entraînant un érythème actinique intense localisé, à la 24ème heure (en particulier lors de la croissance géométrique des doses).

## 3.2 - ÉTUDE DU MODE DE PROGRESSION DES DOSES

### 3.2.1 - LA CROISSANCE ARITHMETIQUE

Elle a l'avantage de sa simplicité, permettant une automatisation aisée grâce à un sensitomètre.

Le mode de calcul de la DEM nous a permis de tenir compte de l'énergie émise au niveau de chaque site, et à chaque série d'expérimentation. La précision ainsi obtenue pour la DEM et donc pour le CP n'en est qu'accrue.

La méthode semble fiable et reproductible puisque nous avons trouvé des valeurs similaires à celles des différents centres de l'étude coopérative :

- pour l'homosalate à 8 % (nous avons déjà discuté le problème),
- et pour le lait solaire ROC<sub>3</sub> que l'équipe parisienne a testé :

Grenoble : CP<sub>ROC3</sub> = 2,73  $\pm$  0,26 (2,47 à 2,99)

Paris : CP<sub>ROC3</sub> = 2,62  $\pm$  0,44 (2,18 à 3,06)

### 3.2.2 - LA CROISSANCE GEOMETRIQUE

Initialement proposée par la US-FDA, elle est actuellement adoptée par les normes DIN européennes.

Son intérêt : l'"écrasement" des coefficients de protection. Elle devrait permettre de limiter les CP à 15 (du moins en ce qui concerne les préparations actuellement sur le marché).

Notre étude nous a conduit cependant à émettre deux critiques :

. D'une part, le mode de détermination du CP (voir paragraphe 1.1.3) impose ici de négliger les fluctuations de l'énergie émise par la lampe entre deux sites différents d'exposition. Or, nous avons constaté que "e" pouvait varier entre deux "trous" de 0 à 1 mW/cm<sup>2</sup> (lors d'une même séance). Ainsi, la précision de la méthode s'en trouve réduite.

. D'autre part, la complexité des calculs empêche l'automatisation (du moins en pratique courante et à large échelle).

### 3.2.3 - COMPARAISON DES DEUX TYPES DE PROGRESSION (arithmétique et géométrique), d'après nos résultats :

Nous avons testé par ces deux méthodes l'émulsion H/E d'homosalate à 8 %. Nous avons obtenu respectivement les résultats suivants :

	CP théorique	CP retrouvé	Nombre de sujets testés
Méthode arithmétique	4	3,29 $\pm$ 0,23	29
Méthode géométrique		3,67 $\pm$ 0,44	19

Il est aisé de montrer que la différence n'est pas significative : Si on utilise l'écart-type réduit  $\bar{t}$  rapporté à la variance S<sup>2</sup> (intra-colonne) on peut comparer ces deux moyennes m<sub>a</sub>(= 3,29) et m<sub>b</sub>(3,67), respectivement déterminées pour les effectifs n<sub>a</sub>(= 29) et n<sub>b</sub>(= 19).

$$\text{En effet, } \bar{\lambda} = \frac{m_a - m_b}{\sqrt{\frac{S^2}{n_a} + \frac{S^2}{n_b}}}$$

Or, d'après la table de l'écart réduit,  $m_a$  diffère significativement de  $m_b$  à 5 % près si  $\bar{\lambda} > 1,96$ , soit

$$m_a - m_b > 1,96 \times \sqrt{\frac{S^2}{n_a} + \frac{S^2}{n_b}}$$

$$* S^2 = \sum x_i^2 - \frac{\sum T_i^2}{n} \quad \text{où } T_i = \sum x_i$$

Le calcul aboutit à  $S^2 = 0,6$ .

Il faut donc que :  $m_a - m_b > 0,44$

Or,  $m_a - m_b = 0,38$  (en valeur absolu), donc,  $m_a$  n'est pas significativement différent de  $m_b$ .

(On aurait pu en outre montrer, par analyse de la variance, que ces deux moyennes ne diffèrent pas dans leur ensemble, de toute façon).

En fait, il aurait été difficile de conclure avec précision sur cet exemple car trop de paramètres, en dehors du mode de progression des doses, diffèrent entre ces deux expériences :

- quantité de produit (2  $\mu\text{l}/\text{cm}^2$  contre 1,5  $\mu\text{l}/\text{cm}^2$ ),
- source (équipée d'un filtre WG 295 dans le deuxième cas),
- population testée différente ...

#### 3.2.4 - COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX DE NOS PARTENAIRES DU CERPC

(Valeurs retrouvées dans chaque étude pour l'homosalate) :

Ne possédant pas les écart-types et les déviations standard de toutes les valeurs, il est difficile de comparer les résultats obtenus, d'autant que, pour les autres CHU, l'irradiation de base (deuxième série), était multipliée par 4 sur peau protégée, par rapport à la peau vierge, alors que nous n'avons administré des doses que 2,3 fois supérieures, pour les raisons que nous avons données plus haut : ce facteur influence probablement la moyenne géométrique.

Quoi qu'il en soit, la moyenne globale de 3,34 retrouvée par la croissance géométrique est strictement identique à la moyenne retrouvée par les études multicentriques avec la croissance arithmétique, bien que la quantité de préparation appliquée par unité de surface soit inférieure dans le premier cas, et alors même que cette méthode est censée "écraser" les coefficients de protection ...

### 3.3 - MISE AU POINT ET INTÉRÊT D'UN STANDARD ANTI-SOLAIRE

#### 3.3.1 - QUEL STANDARD CHOISIR ?

L'homosalate, dont nous avons déterminé les CP moyens respectifs dans chacune des deux séries pourrait très bien figurer en Europe, comme c'est le cas aux USA, comme photoprotecteur standard.

Cependant, l'existence de phénomènes de sensibilisation, et surtout sa très faible utilisation dans les préparations anti-solaires en Europe a incité le CERPC à proposer un produit beaucoup plus courant dans nos pays et possédant moins d'inconvénient:

Ainsi, on discute en particulier l'emploi d'un ester cinnamique comme "standard européen".

#### 3.3.2 - QUEL VA ETRE L'INTERET D'UN TEL STANDARD DANS LA DETERMINATION DU CP D'UN PHOTOPROTECTEUR EXTERNE ?

Les normes DIN ne retiennent que le rôle de "contrôle" de la méthode. Ainsi, testé en parallèle avec chaque nouveau produit, le standard indiquera la justesse de nos mesures. Ne seront prises en compte que les expérimentations pour lesquelles le CP de la référence appartiendra à l'intervalle admis pour cette méthode.

La correction du CP du nouveau produit testé par le standard est actuellement abandonnée.

Nous avons tout de même extrapolé les valeurs retrouvées en fonction de l'homosalate testé simultanément, afin de mettre en évidence un éventuel intérêt :

\* Progression arithmétique :

Préparation testée	CP retrouvé	CP corrigé par le standard	CP théorique (fabricant)
ROC 3 1	2,73	2,66	3
ROC 4 2	3,58	3,82	4
Huile RK 651 3	1,96	2,22	2
Baume à lèvres KL 54 4	6,7	5,99	7

Nous constatons que les valeurs corrigées s'éloignent 3 fois sur 4 des valeurs théoriques. Elles surestiment même une fois la valeur théorique (ce qui va à l'encontre de tous les autres résultats observés).

## \* Progression géométrique

Préparation testée (oxybenzone 2 %)	CP retrouvé	CP corrigé par l'homosalate	CP théorique
H	2,91 ( $\pm$ 0,46)	2,82	4
H/E	3,53 ( $\pm$ 0,49)	3,66	
E/H	4,1 ( $\pm$ 0,43)	4,02	

Les différences obtenues par la correction ne sont pas ici statistiquement significatives.

Ainsi, notre expérimentation n'a pas mis en évidence un avantage quelconque à extrapoler les résultats du CP de la préparation testée, en fonction du standard.

### 3.4 - LE RÔLE DE L'EXCIPIENT DANS LE CP D'UN ANTI-SOLAIRE

L'oxybenzone à 2 %, théoriquement donné pour un CP = 4, testé sous trois formes :

- émulsion huileuse (H)
- émulsion H/E
- et émulsion E/H,

a donné les résultats suivants:

#### 3.4.1 - LA PREPARATION LA PLUS "COSMETIQUE"

Il s'agit de l'émulsion H/E.

Ce caractère qualitatif et subjectif a été établi sur l'étalement plus facile et l'impression de peau "moins grasse" ensuite.

#### 3.4.2 - SURTOUT, LA PREPARATION LE PLUS "EFFICACE"

3.4.2.1- Nous allons interpréter statistiquement les résultats que nous avons obtenus

Forme galénique	CP retrouvé	Nombre de sujets testés
H	2,91 $\pm$ 0,46	n <sub>1</sub> = 10
H/E	3,53 $\pm$ 0,49	n <sub>2</sub> = 10
E/H	4,1 $\pm$ 0,43	n <sub>3</sub> = 10

#### a) Répartition

	H (n <sub>1</sub> = 10) ①	H/E (n <sub>2</sub> = 10) ②	E/H (n <sub>3</sub> = 10) ③	Total N = 30
	3 x 2,33 6 x 3,3 1 x 4,66	1 x 2,33 6 x 3,3 3 x 4,66	4 x 3,3 4 x 4,66	
$\sum x_i = T_i$	31,63	36,29	41,28	TG = 109,2
$T_i^2$	1000,45	1316,96	1704,03	4021,44
$\sum x_i^2$	104,53	137,10	174,64	416,27
Variances V	0,49	0,60	0,47	

b) Il faut d'abord montrer que les trois moyennes diffèrent dans leur ensemble :

Les variances de chaque distribution ne diffèrent pas significativement ; les distributions sont proches de la normale. On peut donc effectuer la comparaison des moyennes par analyse de la variance :

Origine	Somme des carrés des écarts	Degré de liberté	Variance
Variance entre colonnes	$\sum \left( \frac{T_i^2}{n_i} \right) - \frac{TG^2}{N} = 4,66$	Nombre de colonnes - 1 = 2	2,33
Variance intra-colonne (résiduelle)	$\sum x_i^2 - \sum \left( \frac{T_i^2}{n_i} \right) = 14,13$	N - nombre de colonnes = 27	$S^2 = 0,52$
Total (somme des deux précédentes)	$\sum x^2 - \frac{TG^2}{N} = 18,79$	29	

\* Rapport des deux variances :  $F = 4,48$

\* Or, d'après la table des F :

- à 5 %,  $F_{27}^2 = 3,35$  , soit  $< F$ . Donc, les moyennes des 3 mesures diffèrent à 5 % près.

- On peut d'ailleurs montrer que ces 3 moyennes diffèrent à 2,5 % près puisque à 2,5 %,  $F_{27}^2 = 4,05$  , soit encore  $< F$ .

Ainsi, les moyennes diffèrent dans leur ensemble. On peut alors effectuer :

c) Les comparaisons 2 à 2.

On utilise pour cela l'écart réduit  $\sum$ , rapporté à la variance résiduelle  $S^2$  du tableau précédant.

Si on compare deux moyenne  $m_a$  et  $m_b$  (dont les effectifs sont respectivement  $n_a$  et  $n_b$ ), on a :

$$\sum = \frac{m_a - m_b}{\sqrt{\frac{S^2}{n_a} + \frac{S^2}{n_b}}}$$

Or,  $m_a \neq m_b$  au risque d'erreur de 5 % si  $\sum > 1,96$  (d'après la table de l'écart réduit).

Il faut donc  $\frac{m_a - m_b}{\sqrt{\frac{S^2}{n_a} + \frac{S^2}{n_b}}} > 1,96$

Soit, puisque  $S^2 = 0,52$  et  $n_a = n_b = 10$

$$m_a - m_b > 0,63$$

Ainsi, si  $m_1$ ,  $m_2$  et  $m_3$  sont respectivement les moyennes des coefficients de protection de H, H/E et E/H :

$$\cdot m_2 - m_1 = 0,46 \quad \text{soit} < 0,63 ; \text{ donc non significatif}$$

$$\cdot m_3 - m_2 = 0,5 \quad \text{soit} < 0,63 ; \text{ donc non significatif}$$

$$\cdot m_3 - m_1 = 0,96 \quad \text{soit} > 0,63 ; \text{ donc significatif}$$

Donc, on ne peut pas conclure à la vue de ces résultats que H/E est plus efficace que H, ou que E/H est plus efficace que H/E.

On peut par contre déduire que la préparation E/H est plus efficace que la préparation H.

#### 3.4.2.2 - Comparaison de nos résultats avec ceux de nos partenaires du CERPC :

$$CP_H = 2,57 \pm 0,78 \quad (56 \text{ sujets})$$

$$CP_{H/E} = 2,92 \pm 0,97 \quad (50 \text{ sujets})$$

$$CP_{E/H} = 3,6 \pm 0,96 \quad (55 \text{ sujets})$$

Si on compare ces résultats deux à deux, on trouve dans tous les cas  $p < 0,005$ . Donc, sur l'ensemble des résultats du CERPC, on peut conclure qu'il existe une hiérarchie d'efficacité entre ces trois préparations, avec finalement :  $E/H > H/E > H$ .



---

3.5 - NOUS AIMERIONS POUR TERMINER, COMPARER LES RÉSULTATS DE  
L'ÉTUDE COOPÉRATIVE DU CERPC AVEC CEUX DE NOS CONFRÈRES  
D'OUTRE-ATLANTIQUE :

---

1/ Normes FDA (croissance arithmétique) :

Valeur moyenne du CP de l'homosalate (3,34) inférieure à cette trouvée (4) dans le registre fédéral (US-FDA), mais dans la fourchette des extrêmes du registre (3,2 - 4,5).

2/ Normes DIN (croissance géométrique) :

Valeur moyenne du CP de l'homosalate (3,34) inférieure à celle retrouvée par une étude américaine coopérative (voir annexe 4 ci-jointe), réalisée par 5 laboratoires privés et industriels (Avon Products, Carter Products, Hill Top research (Cincinnati), Hill Top research (east Brunswick)) (3,6).

Cause probable : quantité d'Homosalate appliquée légèrement inférieure lors de ces études (1,3 mg/cm<sup>2</sup>). (Nous n'avons certes pas trouvé de différence entre 1,5 et 1,3 mg/cm<sup>2</sup>, mais ce dernier dosage n'a été testé que sur 3 volontaires !).

Au total, on peut conclure à la concordance de nos résultats avec ceux des équipes anglo-saxonnes.

Collaborative Study to Validate 8% Homosalate  
Reference Standard Using Proposed DIN Norm 67501

### Introduction

A collaborative study was coordinated with five different private and industrial laboratories to validate homosalate (8%) as a reference standard in accordance with the proposed DIN Norm 67-501. The results of this study were pooled and expressed as Sun Protection Factor (SPF) calculated by both geometric and arithmetic means. The following five (5) laboratories provided test data for this report: Avon Products, Carter Products, Hill Top Research (Cincinnati), Hill Top Research (East Brunswick), and Elizabeth Arden.

### Methodology

The study was conducted using specific guidelines (see Attachment 1) with minor modifications allowing for the specific solar simulator used. The test used an application density of 1.3 mg/cm<sup>2</sup>, waiting period of 20 ± 5 minutes after product application before irradiation and incremental increases of 1.25 for control and treated exposures. Other aspects of the protocol were generally consistent with the method as published in Federal Register, Vol. 43, No. 166, pages 38261-38262, August 25, 1978. The SPF values were calculated using geometric mean consistent with the proposed DIN Norm and by arithmetic mean referenced in Federal Register.

The homosalate (8%) reference standard was prepared and assayed as described in Attachment 2. The Certificate of Analysis confirms the concentration of homosalate at 8.12%.

### Results

The results of the collaborative validation study for homosalate (8%) reference standard are shown in Table 1. The participating laboratories are indicated as A through E. Although the results of Laboratory B yield a standard error greater than that called for in the proposed U.S. F.D.A. monograph and would, as such, require retesting, these data are included since the mean SPF is consistent with the results of the other four laboratories. In this study the individual mean SPF's range from a low of 2.3 to a maximum of 5.8. The individual standard deviations range from a low of 0.45 to a high of 1.29. In all, 89 individuals were tested in this study. When all data are compiled a mean SPF of 3.50 (geometric mean) and 3.56 (arithmetic mean) were obtained for homosalate (8%) reference standard.

These data demonstrate that this reference standard has an SPF of 3.50 (geometric mean) and 3.56 (arithmetic mean) when tested according to the guidelines of the protocol. Hence, the suitability of homosalate (8%) sunscreen formula is supported as a valid reference standard in conducted standardized sunscreen testing procedures.

Table 1

Sun Protection Factors of Homosalate (8%) Reference Standard  
Calculated Using Arithmetic and Geometric Mean

Subject No.	A	B	C	D	E	
1	4.0	2.3	4.0	2.6	2.6	
2	5.0	3.9	4.0	3.2	4.0	
3	3.2	3.3	4.0	2.6	4.0	
4	3.2	3.3	4.0	4.0	2.6	
5	3.2	4.5	3.2	3.2	4.0	
6	3.2	3.0	3.2	3.2	4.0	
7	3.2	2.7	3.2	3.2	2.6	
8	3.2	3.8	4.0	3.2	4.0	
9	3.2	5.8	3.2	3.2	3.2	
10	4.0	4.6	4.0	4.0	5.0	
11	3.2	3.9	4.0	4.0	5.0	
12	4.0	3.4	2.6	2.6	3.2	
13	3.2	4.9	4.0	-	4.0	
14	4.0	2.8	3.2	-	2.6	
15	3.2	2.9	4.0	-	2.6	
16	3.2	-	4.0	-	4.0	
17	3.2	-	4.0	-	3.2	
18	4.0	-	4.0	-	5.0	
19	4.0	-	4.0	-	2.6	
20	3.2	-	-	-	4.0	
21	-	-	-	-	3.2	
22	-	-	-	-	3.2	
23	-	-	-	-	3.2	
N =	20	15	19	12	23	
<u>Arithmetic Mean</u>						
$\bar{X}$	=	3.5	3.6	3.7	3.2	3.6
SD	=	0.51	1.29	0.45	0.53	0.80
SE of $\bar{X}$	=	0.11	1.07	0.10	0.15	0.17
Min. Value	=	3.2	2.3	2.6	2.6	2.6
Max. Value	=	5.0	5.8	4.0	4.0	5.0
<u>Geometric Mean</u>						
$Q_{\log}$	=	3.5	3.7	3.7	3.21	3.5
<u>Cumulative Data</u>						
		<u>Arithmetic Mean</u>		<u>Geometric Mean</u>		
				( $Q_{\log}$ )		
$\bar{X}$	=		3.6		3.5	
SD	=		0.68		-	
SE of $\bar{X}$	=		.072		-	

Collaborative Study to Validate 8% Homosalate Reference Standard Using Proposed DIN NORM

Background

The CTFA proposed to IKW that U.S. sunscreen testing laboratories would initiate a collaborative study to validate the homosalate (8%) reference standard using an application density of  $1.3\text{mg}/\text{cm}^2$  and calculating the Sun Protection Factor (SPF) by arithmetic and geometric means. The results of this study would be pooled by the CTFA and made available to the IKW sometime in August.

Suggested Guidelines in Conducting Study

1. Use 20 subjects (minimum 10)
2. If subjects are on medication, note what drug and dosage (but no photoactive drugs).
3. Use Skin Types I, II, III.
4. Record: sex, age, hair, eye color, and skin type.
5. Exclude recently tanned subjects and those with any suspected adverse photo-reactions.
6. Use application density of  $1.3\text{mg}/\text{cm}^2$  on back area (between subscapular and belt-line), i.e., size of area/volume applied =  $50\text{ sq. cm.} / 65\text{ }\mu\text{l}$  standard..
7. Waiting period before irradiation after product application:  $20 \pm 5$  minutes.
8. Use 1.25 increments for control and treated exposures.
9. Record all exposures administered.
10. Indicate control MED and treated MED, and all other immediate and delayed responses.
11. Period to determine the erythema threshold, the irradiated area should be read 16-24 hours from the beginning of irradiation. Record time.
12. On solar simulator, indicate:
  - . wattage of bulb & type (e.g., ozone-free, Xenon Arc)
  - . cut-off filter: type, thickness (e.g., 1mm, WG320)
  - . control of heat (e.g., dichroic, IR filter, water filter, etc.)
  - . how you monitor solar simulator
  - . how you calibrate solar simulator; how often?
13. Location of test, e.g., Chicago, Los Angeles, Houston, etc.
14. DO NOT shake reference standard; if product has separated, DO NOT USE.
15. Enclosed: 125 ml reference standard with Certificate of Analysis.

## CONCLUSION

Notre étude portant sur 52 sujets sains, a été une ébauche à la standardisation du calcul du coefficient de protection d'une préparation anti-solaire. Malgré les nombreuses difficultés rencontrées, cet objectif ne devrait plus tarder à être effectif.

La méthode "indoor" telle que nous l'avons décrite et réalisée est simple et facilement reproductible, avec un minimum de rigueur. On pourrait lui reprocher tout de même de ne pas prendre en compte le spectre d'activité du produit testé (ou du moins de ne pas calculer un  $CP_{UVA}$ ) et de ne pas évaluer la rémanence du photoprotecteur (ce à quoi de simples épreuves de sudation ou d'immersion pourraient palier).

Enfin, la lecture de l'érythème par le laser-doppler semble un moyen technique facilement applicable dans un futur proche, au prix d'une légère contrainte expérimentale supplémentaire ...

THESE soutenue par M. SEVY Robert

T I T R E : La photoprotection externe : revue de la littérature et contribution expérimentale à l'évaluation du coefficient de protection d'une préparation anti-solaire.

### C O N C L U S I O N S

A la lumière de la littérature des dix dernières années, complétée d'une série d'expérimentations personnelles, nous avons souhaité aborder le problème très actuel de la photoprotection externe.

La nécessité d'une prévention des dommages actiniques n'est plus aujourd'hui à démontrer. Heureusement, à côté du fastidieux rempart vestimentaire et des quelques médicaments par voie interne d'indications très limitées, nous possédons des topiques externes d'activité sans cesse croissante et efficaces non seulement chez le sujet sain mais, pour certains d'entre eux également chez ceux souffrant d'une sensibilité particulière à la lumière.

Parmi les différents sujets étudiés, trois notions fondamentales nous ont servi de "fil conducteur" :

1 - Très longtemps assimilés à de simples produits cosmétiques, les photoprotecteurs externes doivent désormais être intégrés dans le groupe des "médicaments" à part entière, avec leurs mécanismes d'action dont résulte une activité thérapeutique (préventive), les problèmes complexes de leur métabolisme et de leurs interactions avec la peau, mais également leurs effets indésirables et les éventuelles contre-indications qu'il convient de ne pas négliger lors d'une prescription. D'où la nécessité d'une étude pharmacologique sérieuse, précédant la commercialisation de tout nouveau produit.

2 - La prévention des lésions, aiguës ou chroniques, engendrées par le rayonnement solaire passe obligatoirement par une éducation sanitaire de la population à risque, c'est-à-dire (à des degrés divers) la majorité d'entre nous. Le médecin sera alors le principal médiateur de cette action à la fois individuelle et collective, basée sur l'enseignement des méfaits des expositions solaires et de leur prévention.

3 - Enfin, l'évaluation de l'efficacité d'une préparation anti-solaire a constitué le principal centre d'intérêt de ce travail. Revue bibliographique et expérimentations personnelles nous ont permis de cerner le problème, que représente la normalisation du coefficient de protection. Parmi les différentes techniques proposées, quatre conditions "clefs" semblent ouvrir la porte à une standardisation optimale : utilisation d'un simulateur solaire (lampe à arc au Xénon), contrôle rigoureux de la quantité de préparation appliquée par unité de surface, croissance géométrique des doses d'UV, correction par un photoprotecteur standard.

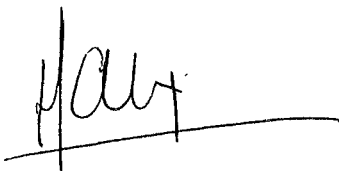
Bien sûr, il ne s'agit que d'un premier pas et nous verrons peut-être dans un futur proche, parallèlement à l'apparition de préparations de plus en plus performantes, l'introduction dans les "normes" quotidiennes d'expérimentations d'autres paramètres tels le spectre d'action ou la rémanence de l'anti-solaire.

---

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 9-04-1985

Le Doyen,



R. SARRAZIN

Le Président de thèse,



Pr AMBLARD

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AKIN F.J., ROSE A.P., CHAMNESS T.W., MARLOWE E.  
Sun Protection against drug-induced phototoxicity in animal models.  
Toxicol Appl. Pharmacol, 1979, 49, 219-224.
- 2 - ALGRA R.J., KNOX J.M.  
Topical photoprotective agents.  
Int. J. Dermatol, 1978, 17(8), 628-634.
- 3 - AMBLARD P., BEANI J., GAUDRON R., REYMOND J., DOYON B.  
Statistical study of individual variations in sunburn sensibility in  
303 volunteers without photodermatosis.  
Arch. Dermatol Res., 1982, 274(3-4), 195-206.
- 4 - AMBLARD P., BEANI J.C., REYMOND J.L., BASTRENTA F.  
La Photoprotection  
Lyon Médical, 1983, 250 (16), 203-207.
- 5 - ARAUJO O.E., FLOWERS F.P., EVENS B.  
Taking the sizzle out of the sun.  
Am Pharm., 1984 Jun, NS 24 (6), 42-46.
- 6 - ARON, BRUNETIERE  
La protection du revêtement cutané contre les agressions solaires.  
La Revue de Médecine, Juin-Juillet 1979, 26-27, 1461-1466.
- 7 - ASHWOOD-SMITH M.J., POULTON G.A., BARKER M., MILDENBERGER M.  
5-Methoxypsoralen, an ingredient in several suntan preparations, had  
lethal mutagenic and clastogenic properties.  
Nature, 1980, 285, 407-409.
- 8 - ASHWOOD-SMITH M.J.  
Possible cancer hazard associated with 5-methoxypsoralen in suntan  
preparations (letter).  
Br Med J., 1979 Nov. 3, 2 (6198), 1144
- 9 - AVERBECK D., BISWOS R.K., CHANDRA P.  
Photo-induced mutations by psoralens in yeast cells.  
"Photochemotherapy", In E.G., Jung (Ed).  
F.K. SCHATTAUER VERLAG, STUTTGART, pp. 95-104
- 10 - AVERBECK D., MOUSTACCHI E., BISANGI E.  
Biological effects and repair damage photo-induced by a derivative of psoralen  
substituted at the 3,4-reaction site : photoreactivity of this compound and  
lethal effect in yeast.  
Biochim. Biophys. Acta, 1978, 518, 464-481.



- 11 - AVICE O.  
La photoprotection n'est pas un mythe.  
Pratique Méd., 14 mai 1982, 20, 61-66.
- 12 - AZIZI E., KUSHELEVSKY A.P., SCHEWACH-MILLET M.  
Efficacy of topical sunscreen preparations on the human skin : combined indoor-outdoor study.  
Isr. J. Med. Sci., 1984 July, 20(7), 569-577.
- 13 - BARBIER J.Y.  
Etude des substances filtrantes pour une protection cosmétique.  
Thèse Pharmacie, 20 Septembre 1982, 36, Besançon.
- 14 - BARTH J.  
Mouse screening test for evaluating protection to longwave ultra violet radiation.  
Brit. J. Dermatol., 1978, 99, 357-360.
- 15 - BARTHOLDSON L., LIJA J., MOBACKEN H., WALDENSTROM J.  
Xeroderma pigmentosum-biochemical and therapeutic aspects. Case report.  
Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 1977, 11(2), 173-177.
- 16 - BAYLOR  
Cuna Indians test sunscreens (news).  
JAMA, 1979 16 March, 241(11), 1089
- 17 - BEANI J.C.  
Erythème actinique - Etude de la réponse érythémale chez 303 sujets indemnes de photodermatoses.  
Thèse, Grenoble, 1979.
- 18 - BEANI J.C.  
La photoprotection solaire.  
Revue du Praticien, 1984, T 34, 56, 3158-3164.
- 19 - BEAR R.L., RAMSAY D.W.  
Polyvalent light sensitivity. Allergic contact sensitivity to sulibenzone.  
Arch. Dermatol, 1971, 104, 446-448.
- 20 - BENNETT R.G., ROBINS P.  
On the selection of a sunscreen.  
J. Dermatol Surg. Oncol, 1977 Mar-Apr, 3(2), 205-209.
- 21 - BERNE B., FISCHER T.  
Protective effects of various types of clothes against UV radiation.  
Acta Derm. Venereol. (Stockh.), 1980, 60, n° 5, 459-460.

- 22 - BLACK A.K.  
Problems in assessing new compounds as topical sunscreens.  
Proc. T Soc. Med., May 1975, 68 (5), 274-275
- 23 - BLANK I.H., COHEN J.H. 3d, ANDERSON R.R., JAENICKE K.F., PARRISH J.A.  
Observations on the mechanism of the protective action of sunscreens.  
J. Invest. Dermatol, May 1982, 78 (5), 381-385
- 24 - BOGER J., ARAUJO O.E., FLOWERS F.  
Sunscreens : efficacy, use, and misure.  
Southem Medical Journal, Nov. 1984, Vol 77, 11, 1421,1427
- 25 - BRENNER W., GSCHNAIT F.  
The value of topical sunscreens containing psoralens.  
Arch. Dermatol Res., 1980, 267 (2), 189-190
- 26 - BRENNER W., GSCHNAIT R., GREITER F.  
A new laboratory method for evolution of water resistance of sunscreens.  
Program and Abstract, 9th Annual Meeting of the American Society for photobiologie, Williamsburg, Virginia, June 14-18, 1981, p. 87
- 27 - BROWN M.M., GALLAGHER C.H., BAKER R.S.  
Sunscreens misconception (letter)  
Med. J. Aust., 1980 Mar 22, 1 (6), 282-283
- 28 - BURRY J.N.  
Photo allergies from benzophenones and beta carotene in sunscreens.  
Contact Dermatitis, 1980 Apr, 6 (3), 211-212
- 29 - CARO I.  
Contact allergy/photoallergy to glyceryl PABA and benzocaïne.  
Contact Dermatitis, 1978, 4, 381-382
- 30 - CECH T., PATHAK M.A., BISWAS R.K.  
An electron microscopic study of the photochemical cross-linking of DNA in guinea pig epidermis by psoralen derivatives.  
Biochim. Biophys. Acta, 1979, 562, 342-360
- 31 - CESARINI J.P.  
Filtres et protections anti-solaire.  
Tempo méd., Juil. 1980, 61, 87-90
- 32 - CESARINI J.P.  
Les radiations UV : Nature, Mesure, et Effets biologiques.  
La Revue de Médecine, 1979, 26-27, 1405-1409
- 33 - CHIVOT M., POELMAN M.C.  
Protection solaire.  
Vie méd., 3 Juin 1982, 63, n° 18, 1227-1233

- 34 - COTTE J., MORTINI M.C.  
Détermination de l'indice de protection d'un filtre solaire et sa signification.  
J. Méd. Esthétique, 1978, V (19), 141-145
- 35 - CRIPPS D.J.  
Natural and artificial photoprotection.  
J. Invest. Derm., Juil. 1981, 77, n°1, 154-157
- 36 - CRIPPS D.J.  
Sunscreens : skin types and protection factor.  
Wis. Med. J., 1979 May, 78 (5), 30-32
- 37 - CRIPPS D.J., HEGEDUS S.  
Protection factor of sunscreens to monochromatic radiation.  
Arch. Derm. (Chic.), Fev. 1974, 109, n° 2, 202-204
- 38 - CUMPLIK B.M.  
Analytical procedures and evaluation of sunscreens.  
J. Soc. Cosmet. Chem., 1972, 23, 333-345
- 39 - DAHLEN R.F., CHAPIRO S.I., BERRY C.Z., SCHREIBER M.M.  
A method for evaluation sunscreen protection from long wave ultraviolet.  
J. Invest. Dermatol., 1970, 55, 164-169
- 40 - DAVIES M.G., HAWK J.L., RYCROFT R.J.  
Acute photosensitivity from the sunscreen 2-ethoxyethyl-p-methoxycinnamate.  
Contact Dermatitis, 1982 May, 8 (3), 190-192
- 41 - DE GRUHL F.R., VANDER LEUN J.C.  
Systemic influence of pre-irradiation of a limited skin Area on UV-tumorigenesis.  
Photochem. Photobiol., 1982, 35, 379
- 42 - DELANEY K., CANTY J.  
The development of a sunscreen.  
Aust. Fam. Physician, Jan-Fev 1976, 5 (1), 55-68
- 43 - DELANOE J., PUISSANT A., MENDELSSOHN F.  
La pilule à bronzer est-elle utile ? Est-elle dangeureuse ?  
La revue de Médecine, 1978, 24, 1375-1377
- 44 - DEVGUN M.S., JOHNSON B.E., PATERSON C.R.  
Tanning, protection against sunburn and vitamin D formation with a UVA "sun-bed".  
Br. J. Dermatol, 1982 Sept., 107 (3), 275-284

- 45 - DIFFEY B.L., FARR P.M.  
How reliable are sunscreen protection factors ?  
Brit. J. of Dermatol, 1985, 112, 113-118
- 46 - DIFFEY B.L., FARR P.M.  
An evaluation of sunscreens in patients with broad action-spectrum photosensibility.  
British J. of Dermatol, 1985, 112, 83-86
- 47 - DIFFEY B.L., OLIVER R.J., FARR P.M.  
A portable instrument for quantifying erythema induced by ultraviolet radiation.  
Br. J. of Dermatol, 1984, 111, 663-672
- 48 - EAGLSTEIN W.H., TAPLIN D., MERTZ P., SMILES K.A.  
An all-day test for the evaluation of a topical sunscreen.  
J. Am. Acad. Dermatol, 1980 Jun, 2 (6), 513-520
- 49 - Editorial  
Sunscreens.  
Br. Med. J., 3 May 1975, 2 (5965), 237
- 50 - Editorial  
Sunscreens, photocarcinogenesis, melanogenesis, and psoralens.  
Br. Med. J., (Clin Res), 1981 Aug 1, 283 (6287), 335-336
- 51 - EDWARDS E.K. Jr  
Allergic reactions to benzyl alcohol in a sunscreen.  
Cutis 1981 Sept. 28 (3), 332-333
- 52 - EDWARDS E.K. Jr, EDWARDS E.K.  
Allergic reaction to triethanolamine stearate in a sunscreen.  
Cutis, 1983 Feb, 31 (2), 195-196
- 53 - EDWARDS E.K. Jr, EDWARDS E.K.  
Allergic reaction to tertiary butyl alcohol in a sunscreen.  
Cutis, 1982 May, 29 (5), 476-478
- 54 - EDWARDS E.K. Jr, EDWARDS E.K.  
Allergic reaction to phenyl dimethicone in a sunscreen.(letter).  
Arch. Dermatol, 1984 May, 120 (5), 575-576
- 55 - EDWARDS K., EDWARDS Jr, STEPHEN M., HORTWITZ N., FROST Ph  
Reduction of the erythema response to ultraviolet light by nonsteroidal antiinflammatory agents.  
Arch. Dermatol Res., 1982, 272, 263-267

- 56 - EDWARDS C., GAND R., TRANCIK.  
Effect of topical diflumidone on ultraviolet-light-induced erythema.  
Dermatologica, 1981, 162, 175-182
- 57 - EPSTEIN S.  
Photocontact dermatitis from benzocaine.  
Arch. Dermatol, 1965, 92, 591
- 58 - EPSTEIN J.H., FUKUYAMA K., FYE K.  
Effects to ultraviolet radiation on the mitotic cycle and DNA, RNA,  
and protein synthesis in mammalian epidermis in vivo.  
Photochem. Photobiol., 1970, 12, 57-65
- 59 - FAGERLUND V.L., KALIMO K., JANSEEN C.  
Photocontact allergy from sunscreens  
Duodecim, 1983, 99 (2), 146-150
- 60 - FARR P.M., DIFFEY B.L.  
Quantitative studies on ultraviolet erythema in human skin.  
Br. J. of dermatology, 1984, 111, 673-682
- 61 - FISHER A.A.  
Dermatitis due to benzocaine present in sunscreens containing glyceryl PABA  
(Escalol 106).  
Contact Dermatitis, 1977 Jun., 3 (3), 170-171
- 62 - FISHER A.A.  
Contact dermatitis.  
Philadelphia, Lea. and Febiger, 1973, 211-406
- 63 - FISHER A.A.  
The presence of benzocaine in sunscreens containing glyceryl PABA  
(Escalol 106) (letter)  
Arch. Dermatol, 1977 Sept., 113 (9), 1299-1300
- 64 - FISHER A.A.  
Sunscreen dermatitis due to glyceryl PABA : significance of cross-reactions  
to this PABA Ester.  
Cutis, Oct. 1976, 18 (4), 495-496, 500
- 65 - FITZPATRICK T.B., PATHAK M.A., PARRISH J.A.  
Protection of the human skin against the effects of the sunburn UV  
(290 - 320 nm).  
In FITZPATRICK - PATHAK - HARBER et al. "Sunlight and man"  
Tokyo 1974, 751-765
- 66 - FOLSOM J., GANGE R.W., MENDELSON I.R.  
Ornithine decarboxylase induction in psoralen treated mouse epidermis  
used as a test of UVA sunscreen potency.  
Brit. J. Derm., 1983, 108, 17

- 67 - FOOD and DRUG ADMINISTRATION  
Sunscreen drug products for over-the-counter human use.  
Federal Register 38 206-38 269, Washington, 1978 Aug. 25, 43
- 68 - FOOD and DRUG ADMINISTRATION  
Sunscreen drug products for over-the-counter human use.  
Federal Register, 38 264, 1979, 43
- 69 - FOBES P.O., DAVIES R.E., URBACH F.  
Photobiologic effects of two isomeric amyl dimethyl-amino-benzoates.  
Presented at the Fifth Annual Meeting of the American Society of  
Photobiology, May 1977
- 70 - FORLOT P. (Laboratoire "Goupil" France)  
Possible cancer hazard associated with 5-méthoxypsoralen in suntan  
preparation (letter).  
Br. Med. J., 1980 Mar 1, 280 (6214), 648
- 71 - FRENK E.  
Photodermatoses and antisolar protection  
Rev. Med. Suisse Romande, Nov. 1975, 95, 851-858
- 72 - FUSARO R.M., JOHNSON J.A.  
Protection against long ultraviolet and/or visible light with topical  
dihydroxyacetone. Implications for the mechanism of action of the  
sunscreen combination, dihydroxyacetone/naphthoquinone.  
Dermatologica, 1975, 150 (6), 346-351
- 73 - GANGE R.W., MANDELSON R.  
Sunscreens block the induction of epidermal ornithine decarboxylase by  
ultraviolet-B radiation : a new way of evaluating sunscreen efficacy in  
vivo.  
Brit. J. Derm., Août 1982, 107, n° 2, 215-220
- 74 - GAZAVE F.  
Etude d'une crème écran total durant le printemps et l'été 83 en région  
alpine et méditerranéenne.  
Brochure des Labo. Cosmodex, Nov. 83
- 75 - GEORGE H., CURTIS, CRAWFORD P.F.  
Cutaneous sensitivity to monoglycerol para-amino-benzoate cross  
sensitization and bilateral eczematization.  
Cleve Clin Q. 1951, 18, 35-41  
Repris dans la même revue : 1983, 50 (2), 77-83
- 76 - GILCHREST B.A., SOTER N.A., HAWK J.L., BARR R.M., BLACK A.K., HENSBY C.N.,  
MALLETT A.I., GREAVES M.W., PARRISH J.A.  
Histology changes associated with ultraviolet A--induced erythema in normal  
human skin.  
J. Am. Acad. Dermatol., 1983 Aug, 9 (2), 213-219

- 77 - GIOCONDA DE RIOS M.D., JARVIS T., CHAN Ph.D., HOMER S., BLACK Ph.D.,  
ANDREW H., RUDOLPH M.D., SOHN M., KNOX M.D.  
Systemic protection by antioxydants against UVL - induced erythema.  
The J. of Invest. Dermatology, 1978, 70, 123-125
- 78 - GIRARD J.  
Les effets du soleil sur la peau à l'exclusion des cancers.  
Rev. Med., 1979, 26-27, 1411-1416
- 79 - GRANT J.M.  
An experiment in nature (letter)  
Arch. Dermatol., 1978 Nov, 114 (11), 1715
- 80 - GREENOAK G.A.  
Sunscreens and carcinogenesis  
Papier présenté au Séminaire Thérapeutique Fondation "Peau et Cancer"  
Sydney, 19 Mars 1983
- 81 - GREITER F., DOSKOCZIE S., BILEK P.  
Currently used sunscreen materials. Formulation and testing.  
Cosmetic Science, vol 1, London  
Academic Press, 1978, 153-170
- 82 - GROVES G.A.  
The selection and evaluation of ultraviolet absorbers.  
Austr. J. Dermatol., 1973, 14, 21-34
- 83 - GROVES G.A.  
Sunburn and its prevention.  
Aust. J. Dermatol., 1980, 21, 115
- 84 - GROVES G.A., AGIN P.P., SAYRE R.M.  
In vitro and in vivo methods to define sunscreen protection.  
Australas J. Dermatol., 1979 Dec, 20 (3), 112-119
- 85 - GROVES G.L., KAIDBEY K.H.  
Sunscreens prevent sunburn cell formation in human skin.  
J. Invest. Dermatol., 1980 Oct., 75 (4), 363-364
- 86 - GRUPPER C., BERETTI B.  
Possible cancer hazard associated with 5-methoxypsoralen in sutan  
preparation (letter).  
Br. Med. J., 1980 Mar. 29, 280 (6218), 940-941
- 87 - GSCHNAIT F., BRENNER W., WOLFF K.  
Photoprotective effect of a psoralen UVA-induced tan.  
Arch. Dermatol. Res., 1978, 263, 181-188

- 88 - GSCHNAIT F., SCHWARZ T., SEISER A.  
Topical indomethacin protects from UVB and UVA irradiation.  
Arch. Dermatol. Res., 1984, 276 (2), 131-132
- 89 - GURISH M.F., ROBERTS L.K., DRUEGER C.G., DAYNES R.A.  
The effect of various sunscreens agents on skin damage and the induction of tumor susceptibility in mice subjected to ultraviolet irradiation.  
J. Invest. Dermatol., 1981, 76, 251-264
- 90 - HANKE C.W., WILLIAMS P.A.  
Topical sunscreens.  
J. Indiana State Med. Assoc., 1983 Apr., 76 (4), 262-263
- 91 - HANNUKSELA M., KOUSA M., PIRILA V.  
Contact sensibility to emulsifiers.  
Contact Derm., 1976, 2, 201
- 92 - HAWK J.L., CHALLONER A.V., CHADDOCK L.  
The efficacy of suncreening agents : protection factors and transmission spectra.  
Clin. Exp. Dermatol., 1982 Jan., 7 (1), 21-31
- 93 - HENSKY C.V., PLUMMER N.A., CAMP R.D., KOBZA BLACK A., GREAVES M.W.  
UV erythema in human skin : inconsistent relation with prostaglandin and arachidonate activity.  
J. Invest. Derm., 1977, 68, 246
- 94 - HJORTH N., WILKINSON D., MAGNUSSON B. et al.  
Glyceryl-p-aminobenzoate patch testing in benzocaine-sensitive subjects.  
Contact Dermatitis, 1978, 4, 46-48
- 95 - HODGES N.D.M., MOSS S.H., DAVIES D.J.G.  
The sensitising effect of a suncreening agent, p-aminobenzoic acid, on near UV-induced damage in a repair deficient strain of E. Coli  
Photochem. Photobiol., 1977, 26, 493-498
- 96 - HOLMAN C.D., ARMSTRONG B.K., JAMES I.R.  
Sunscreen misconception (letter).  
Med. J. Aust., 1980 Jun. 28, 1 (13), 669
- 97 - HOLZLE E., PLEWING G.  
Photoallergic contact dermatitis by benzophenone containing suncreening preparations.  
Haustarzt, 1982 Juil., 33 (7), 391-393
- 98 - HORIOT, HIGUCHI  
Photocontact dermatitis from p-aminobenzoic acid.  
Dermatologica, 1978, 156, 124-128



- 99 - HOSTETTLER H.U., WALL M., IPPEN H.  
The variability of the protection factors for suncreening products.  
Arzneim Forsch, 1978, 28 (11), 2173-2176
- 100 - HUNLOH W., GOERZ G.  
Contact dermatitis from Eusolex 6300.  
Contact Dermatitis, 1983 Juil., 9 (4), 333-334
- 101 - JACKSON R.T., NESBITT L.T. Jr., DELEO V.A.  
6-Methylcoumarin photocontact dermatitis.  
J. Am. Acad. Dermatol., 1980 Feb., 2 (2), 124-127
- 102 - JARRATT M., HILL M., SMILES K.  
Topical protection against long-wave ultraviolet A.  
J. Am. Acad. Dermatol., 1983 Sep., 9 (3), 354-360
- 103 - JASS H.E.  
Cosmetic suntan products.  
Cutis, 1979 May, 23 (5), 554-561
- 104 - JEANMOUGIN M.  
Détermination du coefficient de protection du photoprotecteur externe :  
écran total Parlight cosmodes.  
Brochure labo. Cosmodes, Nov. 1983
- 105 - JEANMOUGIN M.  
Photodermatoses et photoprotection.  
Ouvrage édité par Labo. ROCHE, 1983
- 106 - JOHNSON E.Y., LOOKINGBILL D.P.  
Sunscreen use and sun exposure. Trends in a white population.  
Arch. Dermatol., 1984 Jun., 120 (6), 727-731
- 107 - KAHN G., CURRY C.  
Ultraviolet light protection by several new compounds.  
Arch. Derm. (Chic.), Av. 1974, n° 4, 109, 510-517
- 108 - KAHN G., WILCOX G.  
Comparaison of in vitro and in vivo sunscreen testing methods.  
J. Soc. Cosmet. Chem., 1969, 20, 807-824
- 109 - KAIDBEY K.H., ALLEN H.  
Photocontact allergy to benzocaïne  
Arch. Dermatol., 1981, 117, 77-79
- 110 - KAIDBEY K.H., KLIGMAN A.M.  
Topical photosensibilizers : influence of vehicules on penetration.  
Arch. Dermatol., 1974, 110, 868-870

- 111 - KAIDBEY K.H., KLIGMAN A.M.  
Phototoxicity to a sunscreen ingredient. Padimate A.  
Arch. Dermatol., 1978 Apr., 114 (4), 547-549
- 112 - KAIDBEY K.H., KLIGMAN A.M.  
Laboratory methods for appraising the efficacy of sunscreens.  
J. of the Soc. of Cosmetic Chemists, 1978, 29, 525-536
- 113 - KAIDBEY K.H., KLIGMAN A.M.  
Photomaximization test for identifying photoallergy contact sensitizers.  
Contact Dermatitis, 1980, 6, 161-169
- 114 - KAIDBEY K.H., KLIGMAN A.M.  
Photocontact allergy to 6-methylcoumarin.  
Contact Dermatitis, 1978 Oct., 4 (5), 277-282
- 115 - KAIDBEY K.H., KLIGMAN A.M.  
Contact photoallergy to 6-methylcoumarin in proprietary sunscreens.  
Arch. Dermatol., 1978 Nov., 114 (11), 1709-1710
- 116 - KAIDBEY K.H., KLIGMAN A.M.  
An appraisal of the efficacy and substantivity of the new high-potency sunscreens.  
J. Am. Acad. Dermatol., 1981 May, 4 (5), 566-570
- 117 - KAIDBEY K.H., KLIGMAN A.M.  
Sunburn protection by long wave ultraviolet radiation - induced pigmentation.  
Arch. Dermatol., 1978, 114, 46-48
- 118 - KAIDBEY K.H., KURBAN A.K.  
The influence of corticosteroids and topical indomethacin on sunburn erythema.  
J. Invest. Derm., 1976, 66, 153-156
- 119 - KAMINESTER L.H.  
Sunlight, skin cancer, and sunscreens.  
JAMA, 30 Jun 1975, 232 (13), 1373-1374
- 120 - KAMINESTER L.H.  
Allergic reaction to sunscreen products (letter)  
Arch. Dermatol., 1981 Feb., 117 (2), 66
- 121 - KANOF  
Observation on the effect to local applications of hydrocortisone upon thermal burns and ultraviolet erythema.  
J. Invest., Derm., 1955, 25, 329-334

- 122 - KECHIJIAN P.  
Letter : Sunscreens containing aminobenzoic acid esters.  
Arch. Dermatol., Apr. 1976, 112 (4), 554
- 123 - KERSEY P.  
Possible cancer hazard associated with 5-methoxypsoralen in suntan preparation (letter).  
Br. Med. J., 1980 Mar. 29, 280 (6218), 940
- 124 - KLIGMAN L.H.  
Induced Dermatol Damage by Infrared radiation.  
Arch. Dermatol. Res., 1982, 272, 229
- 125 - KLIGMAN L.H., AKIN F., KLIGMAN A.M.  
Sunscreens prevent ultraviolet photocarcinogenesis.  
J. Am. Acad. Dermat., 1980, 3, 30-35
- 126 - KLIGMAN L.H., AKIN F.J.  
Sunscreens promote repair of ultraviolet radiation-induced dermal damage.  
J. Invest. Derm., Août 1983, 81, n° 2, 98-102
- 127 - KLIGMAN L.H., AKIN F.J., KLIGMAN A.M.  
Prevention of ultraviolet damage to the dermis of hairless mince by sunscreens.  
J. Invest. Dermatol., 1982, 78, 181-189
- 128 - KLIGMAN L.H., KLIGMAN A.M.  
Prevention by sunscreens of actinic damage to connective tissue.  
J. Invest. Dermatology, 1980, 74, 247
- 129 - KOOYERS W.M.  
Method for testing efficacy to topical sunscreen preparations.  
J. Pharm. Sci., 1968, 57, n° 7, 1236-1237
- 130 - KORNHAUSER A. et al.  
Phototoxicity of psoralen.  
Science, 1982, 217, 733
- 131 - KRAFT E.R., HOCH S.G., QUISNO R.A. et al.  
The importance of the vehicule in formulating suncreen and tanning preparations.  
J. Soc. Cosmet. Chem., 1972, 23, 383
- 132 - KRIPKE M.L., FISHER M.S.  
Immunologic parameters of UV carcinogenesis.  
J. Nath. Cancer Inst., 1976, 57, 211

- 133 - LABORATOIRE PHAMACEUTIQUE GOUPIL  
Comment bien se conduire au soleil.  
Med. (Corse Méd.), 1 Juin 1977, 5, n° 133, 77
- 134 - LANE-BROWN M.M.  
Which sunscreen for the prevention of sunburn ?  
Curr. Therapeutics, 1982, 23, 51
- 135 - LANE-BROWN M.M.  
New concepts in prevention and treatment of sunburn.  
Drugs, Mai 1977, 13, n° 5, 366-372
- 135 - LEROY D., DESCHAMPS P.  
bis Sunscreen seawater resistance : comparaison of human and guinea-pig test models.  
Photodermatology, 1985, 2, 38-40
- 136 - LESIEWICZ J., GOLDSMITH L.A.  
Ornithine decarboxylase in skin.  
J. of Invest. Dermatol., 1980, 75, 207
- 137 - LEVEE G.J., SAYRE R.M., MARLOW E.  
p - aminobenzoic acid as a sunscreen and its behaviour on the skin.  
Int. J. Cosmet. Sci., 1981, 3, 49-55
- 138 - LJUNGGREN B., MOLLER H.  
Influence of corticosteroids on ultraviolet light erythema and pigmentation in man.  
Arch. Dermatol. Forsch, 1973, 248, 1-12
- 139 - LOWE N.J., BREEDING J.  
Evaluation of sunscreen protection by measurements of epidermal DNA synthesis.  
J. Invest. Dermatol., 1980, 74, 181-182
- 140 - LOWE N.J., CONNOR M.J., ASHTON R., WORTZMAN M.  
Animal assays for anti-psoriatic, retinoid and sun protective agents.  
Br J. Dermatol., 1984 Juil, 111 suppl. 27, 98-108
- 141 - LOWE N.J., VERMA A.K., BOUTWELL R.K.  
Ultraviolet light induces epidermal ornithine decarboxylase.  
J. of Investigative Dermatol., 1978, 71, 417
- 142 - McCULLOUGH E.C.  
Qualitative and quantitative features of the terrestrial solar ultraviolet radiation environment.  
Thesis University of Wisconsin, Madison, Wis, 1971

- 143 - MACKIES B.S.  
Side effects of sunscreen preparations (letter).  
Med. J. Aust. 1980 Jun 18, 1 (13), 669-670
- 144 - MACLEOD T.M., FRAIN-BELL W.  
A study of chemical light screening agents.  
Br J. Dermatol., Apr. 1975, 92 (4), 417-425
- 145 - MACLEOD T.M., FRAIN-BELL W.  
A study of physical light screening agents.  
Br J. Dermatol., Feb. 1975, 92 (2), 149-156
- 146 - MARK N.J., AUSTAD J.  
Contact dermatitis from witisol, a sunscreen agent.  
Contact Dermatitis, 1984 Feb., 10 (2), 122-123
- 147 - MARMELZAT J., RAPAPORT M.J.  
Photodermatitis with PABA.  
Contact Dermatitis, 1980 Apr., 6 (3), 230-231
- 148 - MARTINI M.C., ROCHAS A., DUNAN M., SCHMITT M.  
Application de la thermométrie à l'évaluation des érythèmes solaires  
et des produits protecteurs.  
Médit. Méd., Nov. 1980, 8, n° 232, 67-68
- 149 - MARTINI M.C.  
Le Panorama des produits solaires.  
Actual. Pharm., 1976, 123, 29-33
- 150 - MARX J.L.  
Sunscreen update.  
J. Dermatol. Surg. Oncol, 1982 May, 8 (5), 324-325
- 151 - MASTER K.J., SAYRE R.M., EVERETT M.A.  
New evaluation technique for sunscreens.  
J. Soc. Cosmet. Chem., 1966, 17, n° 10, 581-594
- 152 - MATHIAS C.G.  
Commentary and update : cutaneous sensitivity to monoglyceryl  
para-aminobenzoate  
Cleve Clin Q., 1983 Summer, 50 (2), 85-86
- 153 - MATHIAS R., MAIBACH H.I., EPSTEIN J.  
Allergic contact photodermatitis to para-amino-benzoic acid.  
Arch. Dermatol., 1978, 114, 1665-1666

- 154 - Editorial  
Sunscreens.  
Med. Lett. Drugs. Ther., 1984 Jun 8, 26 (663), 56-58
- 155 - MELTZER L., BOER R.L.  
Sensitization to monoglycerol para-amino-benzoate.  
J. Invest. Dermatol., 1949, 12, 31-39
- 156 - MORISON W.L., PAUL B.S., PARRISH J.A.  
The effects of indomethacin on long-wave ultraviolet induced delayed erythema.  
J. Invest. Dermat., 1977, 68, 130
- 157 - MOUNIER C.  
Les filtres solaires. La photoprotection du sujet indemne de pathologie solaire.  
Thèse Pharmacie, Grenoble, 1981.
- 158 - MUTZHAS M.F., HÖLZE E., HOFMANN C.  
A new apparatus with high radiation energy between 320-460 nm physical description and dermatological application.  
J. Invest. Dermatol., 1981, 76, 42-47
- 159 - NONAKA S., KAIDBEY K.H., KLIGMAN A.M.  
Photoprotective adaptation. Some quantitative aspects.  
Arch. Derm. (Chicago), Mai 1984, 120, n° 5, 609-612
- 160 - O'BRIEN T.G.  
The induction of ornithine decarboxylase as an early, possibly obligatory, event in mouse skin carcinogenesis.  
Cancer Research, 1976, 36, 2644
- 161 - O'NEILL J.J.  
Effect of film irregularities on sunscreen efficacy.  
J. Pharm. Sci., 1984 Juil., 73 (7), 888-891
- 162 - OPDYKE D.L.J.  
Monographs on fragrance materials : 6-methylcoumarin.  
Food Cosmet. Toxicol., 1976, 14, 601-633
- 163 - OSGOOD P.J., MOSS S.H., DAVIES D.J.C.  
The sensitization of near-ultraviolet radiation killing of mammalian cells by the sunscreen agent para-aminobenzoic acid.  
J. Invest. Derm., Dec. 1982, 79, n° 6, 354-357
- 164 - PARISER R.J.  
Contact dermatitis to dioxybenzone.  
Contact Dermatitis, 1977 Jun., 3 (3), 172

- 165 - PARRISH J.A.  
Action of ultraviolet light on the immunologic system.  
Pediatrics, 1983, 71, 129
- 166 - PARRISH J.A., ANDERSON R.R., URBACH F., PITTS D.  
UVA : biological effects of UV radiation.  
New York 1978, Plenum publishing Corp, 62-77
- 167 - PARRISH J.A., PATHAK M.A., FITZPATRICK T.B.  
Letter : Facial irritation due to sunscreen products.  
Arch. Dermatol., Apr. 1975, 111 (4), 525
- 168 - PARRISH J.A., ZAYNOUN S., ANDERSON R.R.  
Cumulative effects of repeated subthreshold doses of UV radiations.  
J. Invest. Derm., 1981, 76, 356
- 169 - PATHAK M.A., FANSELOW D.L.  
Photobiology of melanin pigmentation : dose-response of skin to  
sunlight and its contents.  
J. Am. Acad. Dermatol., 1983 Nov., 9 (5), 724-733
- 170 - PATHAK M.A.  
Sunscreens : topical and systemic approaches for protection for human  
skin against harmful effects of solar radiation.  
J. Am. Acad. Dermatol., 1982 Sep., 7 (3), 285-312
- 171 - PATHAK M.A.  
Sun protection factors and responses of skin to brand-name sunscreen  
formulations.  
Livre : "Psoralenes in cosmetics and dermatology"  
(proceedings of the international symposium, April 13-15 1981, Paris)
- 172 - PATHAK M.A., FITZPATRICK T.B., FRENK E.  
New England Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 1969, 23, 1
- 173 - PATHAK M.A., FITZPATRICK T.B., FRENK E.  
Evaluation of topical agents that prevent sunburn : superiority of para-  
aminobenzoic acid and its ester in ethyl alcohol.  
N. Engl. J. Med., 1969, 280, 1459-1463
- 174 - PAUL B.S., PARRISH J.A.  
The interaction of UVA and UVB in the production of threshold erythema.  
J. Invest. Derm., 1982, 78, 371
- 175 - PEARSE A.D., MARKS R.  
Response of human skin to ultraviolet radiation : dissociation fo erythema  
ans metabolic changes following sunscreen protection.  
J. Invest. Dermatol. 1983 Mar., 80 (3), 191-194

- 176 - PEARSE A.D., WOLSKA H., MARKS R.  
Do sunscreens prevent pre-malignant change in the epidermis ?  
British J. of Dermatology, 1979, 101 suppl. 17, 22
- 177 - PLASTARAS K.  
Contribution à l'étude de l'évolution des effets photoprotecteurs des préparations solaires.  
Thèse, Paris, 1981, n° 30
- 178 - PLASTARAS K.  
Evaluation de l'effet protecteur des préparations solaires. Comparaisons des résultats obtenus chez l'homme et l'animal.  
Diplôme d'Etudes Approfondies de Biologie Cutanée et Evaluation Cosmétique, Châtenay-Malabry, 1979
- 179 - POLLMAN M.C.  
Photoprotection superficielle par agents protecteurs externes.  
J. Med. Esthét. Chim. Dermatol., 1984, 11, 25-29
- 180 - POH, FITZPATRICK M.B.  
The biologic actions of solar radiation on skin with a note on sunscreens.  
J. Dermatol. Surg. Oncol., 1977 Mar-Apr., 3 (2), 199-204
- 181 - POOL B.L. and al.  
Arztl. Kosmetol., 1979, 9, 349
- 182 - RAMSEY D.L., COHEN H.J., BAUER R.L.  
Allergic reactions to benzophenone.  
Arch. Dermatol., 1972, 105, 906-908
- 183 - RAPAPORT M.G., MARVIN J.  
Sunscreening agents and sun protective factors.  
Int. J. Derm., Juin 1983, 22, n° 5, 293-294
- 184 - RICE E.G.  
Dihydroxyacetone naphthoquinone protection against photosensitivity.  
Dermatologica, 1976, 153 (1), 38-43
- 185 - RIETSCHER R.L., LEWIS C.W.  
Contact dermatitis to homomenthyl salicylate.  
Arch. Dermatol., 1978 Mar., 114 (3), 442-443
- 186 - ROBERTSON D.F., GROVES G.A.  
The selection and use of topical sunscreens.  
Med. J. Austral., 1972, 1445-1451



- 187 - ROBERTSON D.F., GROVES G.A.  
Classification of sunscreen preparations.  
Australas J. Dermatol., 1977 Dec., 18 (3), 109-118
- 188 - ROELANDTS R. et coll.  
A survey of ultraviolet absorbers in commercially available sun products.  
Int. J. Derm., mai 1983, 22, n° 4, 247-255
- 189 - ROMAGUERA C., GRIMALT F.  
Dermatitis from PABA and hydroquinone.  
Contact Dermatitis, 1983 May, 9 (3), 226
- 190 - ROSER-MAASS E., HOLZLE E., PLIWING G.  
Protection against UV-B by UV-A induced tan.  
Arch. Dermatol., 1982 Jul., 118 (7), 483-486
- 191 - ROTHMAN S., SCHULTZE W.  
Beziehungen zwischen selektiver ultraviolett absorption und chemischer konstitution.  
Strahlentherapie, 1928, 28, 110-114
- 192 - SUMBUCO C.P. et al.  
An animal model to determine sunscreen protectiveness against both vascular injury and epidermal cell damage.  
J. Am. Acad. Dermatol., 1984 May, 10 (5), 737-743
- 193 - SANCHEZ J.L., VAZQUEZ M.  
A hydroquinone solution in the treatment of melasma.  
Int. J. Dermatol., 1982, 21, 55
- 194 - SARASIN A.  
Bronzer or not bronzer : les crèmes solaires.  
La Recherche, 1982, 13 (135), 920-923
- 195 - SAYRE R.M., AGIN P.P., DESROCHERS P.L. et al.  
Sunscreen testing methods : in vitro prediction of effectiveness.  
J. Soc. Cosmet. Chem., 1980, 31, 133-143
- 196 - SAYRE R.M., AGIN P.P., LEVEE G.J., MARLOWE E.  
A comparison of in vivo and in vitro testing of suncreening formulas.  
Photochem. Photobiol., 1979 Mar., 29 (3), 559-566
- 197 - SAYRE R.M., DESROCHERS D.L., MARLOWE E., URBACH F.  
The correlation of indoor solar simulator and natural sunlight : testing of a sunscreen preparation.  
Arch. Dermatol., 1978 Nov., 114 (11), 1649-1651

- 198 - SAYRE R.M., MARLOWE E., AGIN P.P., LEVEE G.J., ROSENBERG E.W.  
Performance of six sunscreen formulations on human skin : a comparison.  
Arch. Dermatol., 1979 Jan., 115 (1), 46-49
- 199 - SCHNITZLER L., CESARINI J.P.  
Les dangers du soleil. Approche rationnelle d'une protection.  
La Revue du Praticien, 1979 Juil., Tome 29, n° 36, 2861-2864
- 200 - SNYDER D.S.  
Cutaneous effect of topical Indomethacin, on inhibition of prostaglandin synthesis, on UV damaged skin.  
J. Invest. Derm., 1975, 64, 322-325
- 201 - SNYDER D.S., MAY M.  
Ability of PABA to protect mammalian skin from ultraviolet light-induced skin tumors and actinic damage.  
J. Invest. Dermatol., 1975, 65, 543-546
- 201 - STERN R.S. et coll.  
bis Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with Puva.  
N. Engl. J. Med., 1984, 310, 1156-1161
- 202 - STOTT C.W., SUSKEVICH J., CAMPBELL A.H.  
Evaluation of a polymeric film forming sunscreen preparation in tranquilized hairless mice.  
J. Soc. Cosmet. Chem., 1978, 29, 565-571
- 203 - STOUGHTON R.B.  
Corticosteroids in psoriasis.  
Forber and Cox, Proc. Int. Symp. on Psoriasis, Stanford 1971, 367-375  
(Stanford University Press, Stanford 1971).
- 204 - SUKANTO H., NATER J.P., BLEUMINCKE  
Suppression of ultraviolet erythema by topical corticosteroid.  
Dermatologica, 1980, 161, 84-88
- 205 - SUTTON J.D.  
The sunscreensing effect of topical sunflower oil (letter).  
J. Am. Acad. Dermatol., 1983 Jun., 8 (6), 909-910
- 206 - TAN H.S. et al.  
Assay of mixtures of Padimate O and oxybenzone in sunscreen formulation by high-performance liquid chromatography.  
J. Chromatogr., 1984 May, 291, 275-282
- 207 - TEMINE P., BONNIAL J.P., BONERONDI J.J.  
Peau, cosmétique, médicaments et soleil.  
Act. Pharm., 1976, 123, 24-27

- 208 - THIERS H.  
La cosmétologie du soleil.  
Nouv. Presse Med., 20-27 Juil. 1974, 3 (28), 1775-1776
- 209 - THOMAS P., CASARINI J.P.  
Les phototypes.  
Les Nouvelles Dermatologiques, 1984, 199-203
- 210 - THOMPSON G., MAIBACH H., EPSTEIN J.  
Allergic contact dermatitis from sunscreen preparations complicating photodermatitis.  
Arch. Dermatol., 1977 Sep., 113 (9), 1252-1253
- 211 - TIPTON J.B.  
The selection of sun-blocking topical agents to protect the skin.  
Plast. Reconstr. Surg., 1978 Aug., 62 (2), 223-228
- 212 - TRUEMAN R.W., SCHUPBACH M.  
An assessment of the potential genotoxicity of four sunscreen agents.  
Prog. Clin. Biol. Res., 1982, 109, 415-421
- 213 - VAN KETEL W.G.  
Allergic contact dermatitis from an amionbenzoïc acid compound used in sunscreens.  
Contact Dermatitis, 1977 Oct., 3 (5), 283
- 214 - VEAZQUEZ M., SEANCHEZ J.L.  
The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma.  
Cutis, 1983 Jul., 32 (1), 92 - 95-96
- 215 - WALTER J.F.  
Evaluation of seven sunscreens on hairless mouse skin.  
Arch. Derm. (Chicago), Sept. 1981, 117, n° 9, 547-550
- 216 - WALTER J.F., DUQUOY P.R.  
The hairless mouse as a model for evaluating sunscreens. Prevention of ultraviolet B inhibition of epidermal DNA synthesis.  
Arch. of Dermatology, av. 1980, 116, n° 4, 419-421
- 217 - WALTER J.F., GANGE R.W., MENDELSON I.R.  
Psoralen-containing sunscreen induces phototoxicity and epidermal ornithine decarboxylase activity.  
J. Am. Acad. Dermatol., 1982 Jun., 6 (6), 1022-1027
- 218 - WATSON A.  
Sunscreen effectiveness : theoritical and practical considerations.  
Australas J. Dermatol., 1983 Apr., 24 (1), 17-22

- 219 - WEIRICH E.G., LUTZ U.C.  
Hemmung der ultravioletstrokenreaktion menschlicher haut durch externe phlogostatika.  
Archs. Dermatol. Res., 1977, 259, 49-62
- 220 - WELSH C., DIFFEY B.  
The protection against solar radiation afforded by common clothing fabrics.  
Clin. Exp. Dermatol?, 1981, 6, 577
- 221 - WILLIS I., MENTER J.M., WHYTE H.  
The rapid induction of cancers in the hairless mouse utilising the principle of photo-augmentation.  
J. Invest. Derm., 1980, 76, 404
- 222 - WILLIS I., KLIGMAN A.M.  
Aminobenzoic acid and its esters.  
Arch. Dermatol., 1970, 102, 405
- 223 - WOLSKA H., LANGNER A., MARZULLI F.N.  
The hairless mouse as an experimental model for evaluating the effectiveness of sunscreen preparations.  
J. Soc. Cosmet. Chem., 1974, 25, 639,644
- 224 - WOODS B.  
Dermatitis from Eurolex 8021 sunscreen agent in a cosmetic.  
Contact Dermatitis 1981 May, 7 (3), 168
- 225 - WUEST J.R., GOSSEL R.A.  
Sunburn, sunscreens and photosensibility.  
Am. Pharm., 1981 May, NS21 (5), 46-50
- 226 - WULF H.C., POULSEN T., BRODTHGEN H. et al.  
Sunscreens for delay of ultraviolet induction of skin tumors.  
J. Am. Acad. Dermatol, 1982, 7, 194-202
- 227 - ZAYNOUN et coll.  
A study of oil of bergamot and its importance as a phototoxic agent.  
Brit. J. Derm., 1977, 96 (5), 475-482

S E R M E N T      D ' H I P P O C R A T E

---

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME

La Photoprotection externe est justifiée par les risques cutanés encourus lors d'expositions solaires, par saturation des défenses naturelles chez les sujets sains, d'emblée chez les sujets atteints de photodermatoses.

Les différents moyens de lutte anti-solaire sont passés en revue. Les préparations contenant des filtres et/ou des écrans font l'objet d'une étude pharmacologique détaillée, insistant tout particulièrement sur les divers modes d'évaluation de l'efficacité de ces produits.

Du domaine des indications de la photoprotection externe doit se dégager la notion d'éducation sanitaire concernant le risque actinique et sa prévention.

Enfin, une étude expérimentale illustre la difficulté d'une standardisation du coefficient de protection.

MOTS CLEFS

Photoprotection externe -