

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 17 février 2012
Par Olivia SCACCIA**

Les filtres UV et les nanoparticules de dioxyde de titane

Membres du jury :

Président : M. ALIOUAT EI Moukhtar
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Mme SIEPMANN Florence
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Melle MORIEUX Aurélie
Docteur en Pharmacie



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

| | |
|----------------------|--|
| Président : | Professeur Christian SERGHERAERT |
| Vice- présidents : | Professeur Véronique DEMARS Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART |
| Secrétaire général : | Monsieur Pierre-Marie ROBERT |

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

| | |
|---|--|
| Doyen : | Professeur Luc DUBREUIL |
| Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur : | Professeur Damien CUNY |
| Assesseurs : | Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE |
| Chef des services administratifs : | Monsieur André GENY |

Liste des Professeurs des Universités :

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------|-------------|------------------------------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Physique |
| M. | BAILLEUL | François | Pharmacognosie |
| M. | BERTHELOT | Pascal | Chimie Thérapeutique 1 |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie |
| Mme | CAPRON | Monique | Immunologie |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie – Pharmacie clinique |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Chimie Thérapeutique |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques |
| Mlle | DELBAERE | Stéphanie | Physique |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie Générale |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie Générale |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie |
| Mlle | GAYOT | Anne | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | GESQUIERE | Jean-Claude | Chimie Organique |

| | | | |
|------|--------------------|-----------------|-------------------------------------|
| M. | GOOSSENS | Jean François | Chimie Analytique |
| Mme | GRAS | Hélène | Chimie Thérapeutique 3 |
| M. | IMBENOTTE | Michel | Toxicologie |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie Cellulaire |
| M. | LUC | Gerald | Physiologie |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie Générale |
| Mme | MUHR – TAILLEUX | Anne | Biochimie |
| Mme | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane | Biologie Cellulaire |
| Mme | PERROY – MAILLOLS | Anne Catherine | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mlle | ROMOND | Marie Bénédicte | Bactériologie |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | STAELS | Bart | Biologie Cellulaire |
| M | TARTAR | André | Chimie Organique |
| M. | VACCHER | Claude | Chimie Analytique |
| M. | VION | Daniel | Droit et déontologie pharmaceutique |

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|-----------|--------------------------------------|
| M | BRUNET | Claude | Pharmacologie |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacie clinique |
| M. | DUBREUIL | Luc | Bactériologie et Virologie Cliniques |
| M. | DUTHILLEUL | Patrick | Hématologie |
| M. | GAMOT | André | Chimie Analytique |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie |
| M. | LHERMITTE | Michel | Toxicologie |
| M. | LUYCKX | Michel | Pharmacie clinique |
| M. | ODOU | Pascal | Pharmacie Galénique |
| M. | DEPREUX | Patrick | Chimie Organique (ICPAL) |
| M. | BONTE | Jean-Paul | Chimie Analytique et (ICPAL) |

Liste des Maitres de Conférences

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|-------------|--------------|------------------------------|
| Mme | AGOURIDAS | Laurence | Chimie Générale |
| Mme | ALIOUAT | Cécile Marie | Parasitologie |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie |
| Mme | BANTUBUNGI | Kadiombo | Biologie cellulaire |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Pharmacie Galénique |
| M. | BEGHYN | Terence | Chimie Thérapeutique 3 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie |
| M. | BERTHET | Jérôme | Physique |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle |
| M. | BOCHU | Christophe | Physique |
| M. | BOUTILLON | Christophe | Chimie Organique |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| Mme | CACHERA | Claude | Biochimie |
| M. | CARATO | Pascal | Chimie Thérapeutique 2 |

| | | | |
|-------|---------------|------------------|--|
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie cellulaire |
| Mlle | CHABÉ | Magali | Parasitologie |
| Mlle | CHARTON | Julie | Chimie Organique |
| M | CHEVALIER | Dany | Toxicologie |
| M. | COCHELARD | Dominique | Biomathématiques |
| Mlle | DANEL | Cécile | Chimie Analytique |
| M. | DE FOUCAULT | Bruno | Sciences végétales et fongiques |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie |
| Mlle | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques |
| Melle | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire |
| M. | FARCE | Amaury | Chimie Thérapeutique 2 |
| Mlle | FLAMENT | Marie-Pierre | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mlle | FLIPO | Marion | Chimie Organique |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| Melle | GARAT | Anne | Toxicologie |
| M. | GELEZ | Philippe | Biomathématiques |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GOFFARD | Anne | Virologie |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mlle | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique 1 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | LORIN-LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |
| Melle | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | NEUT | Christel | Bactériologie |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques |
| M. | PIVA | Frank | Pharmacie Galénique |
| M. | POMMERY | Jean | Toxicologie |
| Mme | POMMERY | Nicole | Toxicologie |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques |
| Mme | ROGER | Nadine | Immunologie |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie |
| M. | SERGHERAERT | Eric | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mlle | SINGER | Elisabeth | Bactériologie |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie |
| Mme | THUILLIER | Pascale | Hématologie |
| Mme | VANHOUTTE | Geneviève | Biochimie |
| Mme | VITSE | Annie | Parasitologie |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie Thérapeutique 1 |

| | | | |
|-----|----------|------------|------------------------------|
| M. | FURMAN | Christophe | Pharmacobiochimie (ICPAL) |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Chimie Organique (ICPAL) |
| M. | MILLET | Régis | Chimie Thérapeutique (ICPAL) |

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------------|--------------------|
| Mme | BALDUYCK | Malika | Biochimie |
| M. | DECAUDIN | Bertrand | Pharmacie Clinique |
| Mme | ODOU | Marie Françoise | Bactériologie |

Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|---------|-------------------------------------|
| Mme | MAYES | Martine | Anglais |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et déontologie pharmaceutique |

Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| Mlle | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeurs Associé - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------|--------|-------------------------------------|
| M. | ABADIE | Eric | Droit et déontologie pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|--------------|--|
| Mme | BERTOUX | Elisabeth | Pharmacie Clinique |
| M. | CAZALET | Jean Bernard | Pharmacie Clinique |
| M. | CREN | Yves | Biomathématiques Information Médicale |
| M. | FIEVET | Pierre | Biomathématiques Information Médicale |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacie Clinique |
| M. | WATRELOS | Michel | Droit et déontologie pharmaceutique |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques Pharmacie virtuelle |

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------|---------|---------------------|
| M. | LANNOY | Damien | Pharmacie Galénique |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon Président de jury,

*Professeur de Parasitologie à la Faculté de Pharmacie de Lille.
J'exprime mes profonds remerciements à Monsieur El Moukhtar ALIOUAT, pour m'avoir fait
l'honneur de présider mon jury de thèse.*

A mon directeur de thèse,

*Maître de conférences de Pharmacotechnie Industrielle à la Faculté de Pharmacie de Lille.
Je remercie Madame Florence SIEPMANN pour m'avoir guidée, encouragée et conseillée
durant ce travail tout en me laissant une grande liberté.*

A Mademoiselle Aurélie MORIEUX,

*Docteur en Pharmacie,
Je tiens à te remercier Aurélie pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de
m'avoir toujours soutenue durant toute la durée de nos études.*

A ma Mamounette,

*Je te remercie de m'avoir toujours soutenue et encouragée tout au long de mes études.
Merci pour ta présence et ton écoute qui m'ont permis de devenir ce que je suis.*

A Tonton Thierry,

*Je te remercie pour ton aide précieuse sur ce travail, ainsi que ton soutien et ta présence
durant toutes ces années d'étude.*

A Loulou,

*Je te remercie d'avoir accepté cette coloc qui m'a permis, grâce à ta patience et ta bonne
humeur, de réaliser dans de bonnes conditions ce travail.*

A Alexandra et Louis,

*Je vous remercie pour votre soutien et votre écoute, ainsi que pour votre hospitalité durant
mes stages, entretiens...*

A Thibaut et sa famille,

Je vous remercie pour votre gentillesse et vos encouragements.

A mes amis,

*Carole, Elodie et tous les autres pour tous les bons moments passés ensemble durant nos
années Pharma.*

Liste des abréviations utilisées dans cette thèse

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AFSSET : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

COLIPA : The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association

CTFA : Cosmetic, Toiletry & Fragrance Association

DME : Dose Minimale Erythémale

FDA : Food and Drug Administration

Febea : Fédération des Entreprises de la Beauté

FPU : Facteur de Protection anti-UV

FP-UVA : Facteur de Protection UVA

H/L : Hydrophile / Lipophile

IPD: Immediate Pigment Darkening

IPS : Indice de protection solaire

IR : Infra-Rouge

IUV : Indice universel de rayonnement UV solaire

JCIA : Japon Chemical Industry Association

L/H : Lipophile / Hydrophile

NOAEL : No Observable Adverse Effect Level

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAO : Période après ouverture

PPD: Persistent Pigment Darkening

R&D : Recherche & Développement

SCCP : Scientific Committee on Consumer Products

SED : Systemic Exposure Dose

SPF (ou FPS) : Sun Protector Factor (ou Facteur de Protection Solaire)

TiO₂ : Dioxyde de Titane

UV : Ultra-Violet

WR : Water Resistance

ZnO : Oxyde de Zinc

Table des matières

| | |
|---|----|
| Remerciements | 8 |
| Liste des abréviations utilisées dans cette thèse | 9 |
| Table des matières | 10 |
| Introduction..... | 13 |
| Partie 1 : Les produits solaires d’hier et d’aujourd’hui | 14 |
| I. Historique des produits solaires | 15 |
| II. Focus produits | 17 |
| Partie 2 : Généralités sur la peau et le soleil..... | 22 |
| I. La peau | 23 |
| I.1. L’épiderme..... | 23 |
| I.1.1. Les kératinocytes..... | 24 |
| I.1.2. Les mélanocytes | 24 |
| I.1.3. Les cellules de Langerhans | 25 |
| I.1.4. Les cellules de Merkel | 25 |
| I.2. Le derme..... | 25 |
| I.3. L’hypoderme | 26 |
| I.4. Les fonctions de la peau | 26 |
| II. Le soleil | 27 |
| II.1. Origine | 27 |
| II.2. Rayonnement, spectre | 27 |
| II.3. Les facteurs de variation des rayonnements ultraviolets | 28 |
| II.4. L’index UV ou indice UV | 29 |
| III. Les effets du soleil sur la peau | 31 |
| III.1. Les effets bénéfiques du soleil | 31 |
| III.1.1. Action antirachitique..... | 31 |
| III.1.2. Action psychique | 33 |
| III.1.3. Action thérapeutique : photothérapies et PUVA thérapie | 33 |
| III.2. Les effets néfastes du soleil | 35 |
| III.2.1. Les effets nuisibles immédiats | 35 |
| III.2.1.1. Le coup de chaleur | 35 |
| III.2.1.2. Le coup de soleil | 36 |
| III.2.1.3. L’épaississement de la couche cornée..... | 38 |
| III.2.1.4. La pigmentation immédiate..... | 38 |
| III.2.1.5. La pigmentation adaptative ou bronzage | 38 |
| III.2.1.6. Photosensibilisation et Photodermatoses | 39 |
| III.2.1.6.1. Les lucites idiopathiques | 39 |
| III.2.1.6.2. Les photosensibilisations..... | 40 |
| III.2.1.7. La photo-immunosuppression | 41 |

| | |
|---|----|
| III.2.2. Les effets nuisibles à long terme | 41 |
| III.2.2.1. Le photo-vieillissement de la peau ou héliodermie..... | 41 |
| III.2.2.2. Les cancers cutanés | 43 |
| III.2.2.2.1. Mécanisme de cancérisation par les UV | 43 |
| III.2.2.2.2. Les cancers épithéliaux..... | 45 |
| III.2.2.2.3. Les mélanomes..... | 47 |
| Partie 3 : La photoprotection | 50 |
| I. La photoprotection naturelle | 51 |
| I.1. L'épaississement de la couche cornée | 51 |
| I.2. Le bronzage | 51 |
| I.2.1. La mélanogenèse..... | 51 |
| I.2.2. Facteurs de régulation de la mélanogenèse | 53 |
| I.2.3. Rôles des mélanines | 54 |
| I.3. Les phototypes de peau | 54 |
| I.4. Le capital-soleil..... | 55 |
| II. La photoprotection physique | 56 |
| III. La photoprotection active | 58 |
| III.1. Les propriétés de la crème solaire idéale..... | 58 |
| III.2. Les filtres | 58 |
| III.2.1. Les filtres UVB à spectre étroit..... | 60 |
| III.2.1.1. L'acide para-aminobenzoïque (PABA) et ses dérivés..... | 60 |
| III.2.1.2. Les cinnamates | 61 |
| III.2.1.3. Les esters salicyliques | 61 |
| III.2.1.4. Les dérivés du benzylidène camphre | 62 |
| III.2.1.5. Les dérivés du benzimidazole | 63 |
| III.2.1.6. Les dérivés de l'acide acrylique ou l'octocrylène..... | 63 |
| III.2.2. Les filtres UV à spectre large..... | 64 |
| III.2.2.1. Les benzophénones..... | 64 |
| III.2.2.2. Les dérivés de triazine | 65 |
| III.2.3. Les filtres UVA | 66 |
| III.2.4. Les filtres d'origine naturelle | 67 |
| III.3. Les écrans | 67 |
| III.3.1. Le dioxyde de titane | 68 |
| III.3.2. L'oxyde de zinc | 68 |
| III.3.3. Conclusion sur les écrans | 68 |
| III.4. Autres | 69 |
| III.4.1. Les antioxydants topiques..... | 69 |
| III.4.2. Excipients..... | 70 |
| III.5. Formulation | 70 |
| III.5.1. Les huiles | 70 |
| III.5.2. Les émulsions | 70 |
| III.5.3. Les gels | 71 |
| III.5.4. Les sticks..... | 72 |

| | |
|--|-----|
| IV. La réglementation | 72 |
| IV.1. Liste des filtres ultraviolets | 72 |
| IV.2. Evaluation des filtres..... | 72 |
| IV.3. Etiquetage | 74 |
| V. Les tests d'efficacité..... | 76 |
| V.1. La stabilité des produits de protection solaire | 76 |
| V.2. Détermination de l'efficacité dans le domaine UVB..... | 77 |
| V.2.1. Méthode in vitro | 77 |
| V.2.2. Méthode in vivo | 78 |
| V.3. Détermination de l'efficacité dans le domaine UVA <i>in vivo</i> | 79 |
| V.4. Evaluation de la résistance à l'eau d'un produit solaire | 80 |
| Partie 4 : Etude de l'absorption cutanée des nanoparticules de TiO ₂ | 81 |
| I. Définition d'un nanomatériau | 82 |
| II. Les principaux effets toxicologiques des nanomatériaux | 82 |
| III. Etude chez l'animal de l'absorption transcutanée des nanoparticules de TiO ₂ | 83 |
| IV. Etude chez l'homme de l'absorption transcutanée des nanoparticules de TiO ₂ | 87 |
| V. Evaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population et l'environnement | 89 |
| VI. Nouvelles règles d'étiquetage et recommandations relatives à l'utilisation des nanoparticules | 89 |
| VI.1. Recommandations relatives à l'utilisation des nanoparticules dans les produits cosmétiques | 89 |
| VI.2. Nouvelles règles d'étiquetage lors de l'utilisation de nanoparticules dans les produits cosmétiques..... | 90 |
| Conclusion | 91 |
| Liste des figures..... | 92 |
| Liste des tableaux..... | 94 |
| ANNEXES..... | 95 |
| Annexe 1 : Substances responsable de photosensibilisation par voie interne et par usage local..... | 95 |
| Annexe 2 : Liste des filtres ultraviolets admis que peuvent contenir les produits cosmétiques. | 97 |
| Annexe 3 : Analyse par ICP-MS | 98 |
| Bibliographie | 100 |

Introduction

Dans la vie de l'Homme, le soleil participe à son bien-être physique et psychique. Aujourd'hui, l'exposition solaire et le bronzage sont dans l'esprit de chacun synonymes de vacances et de loisirs. Cependant, à côté des effets bénéfiques et essentiels, toute exposition solaire implique des dégâts plus ou moins importants et plus ou moins réparables au niveau du patrimoine génétique de nos cellules. Le nombre de cancers cutanés augmente régulièrement de 7 % par an. Les campagnes de prévention mises en place, commencent à porter leurs fruits et le terme de « photoprotection » devient de plus en plus familier.

Les produits de protection solaire sont des produits cosmétiques au sens de la réglementation française et européenne. Toutefois, ces produits présentent une spécificité dès lors qu'ils permettent de se prémunir contre les effets, souvent délétères sur la santé, d'une surexposition à certains rayonnements, notamment UVB et UVA lorsque les applications du produit sont régulières.

Les trois classes de photoprotecteurs correspondent aux filtres chimiques, aux écrans minéraux et à une nouvelle génération d'ingrédients filtrants, les écrans organiques. Le défi de formulation des photoprotecteurs topiques à relever pour l'avenir est fondé sur l'incorporation des écrans photoprotecteurs (minéraux et organiques), tout en minimisant le nombre de filtres chimiques, afin de toujours allier efficacité et cosmétique, garantes d'une bonne observance.

Depuis déjà quelques années, certains fabricants utilisent des particules minérales de tailles nanométriques de dioxyde de titane (TiO₂) et/ou d'oxyde de zinc (ZnO) dans les crèmes solaires, afin d'en augmenter l'indice de protection.

La taille nanométrique (<30 nm) est indispensable pour que la crème reste transparente et dans le cas du TiO₂, pour qu'elle présente une meilleure efficacité d'absorption des rayonnements UV.

Cependant, l'utilisation des nanomatériaux est remise en question quant à leurs possibles risques sur la santé humaine, et notamment le risque de passage de barrières physiologiques comme la peau.

La première partie aura pour objectif d'effectuer un bref historique des produits solaires jusqu'à nos jours. Dans une seconde partie, nous aborderons les caractéristiques du rayonnement solaire, ses effets bénéfiques ainsi que délétères sur la peau humaine. La troisième partie concernera les possibilités de photoprotection et les aspects réglementaires qui en découlent. Enfin, nous décrirons dans une quatrième partie, les études de l'absorption transcutanée des nanoparticules de dioxyde de titane et les risques pour la santé humaine.

Partie 1 : Les produits solaires d'hier et d'aujourd'hui

Depuis toujours, la vie des hommes est rythmée par le soleil. Les rapports entre les deux ont évolué au fil du temps. De la mode du teint pâle à celui du teint hâlé, l'utilisation des produits solaires est récente, datant du début du XIXe siècle.

I. Historique des produits solaires [1, 2, 3]

Dans la Grèce ancienne, le bronzage considéré comme un signe de beauté extérieure et intérieure, était exclusivement réservé aux hommes. Signe de beauté et de virilité, les hommes pratiquaient le bronzage intégral tandis que les femmes restaient à l'ombre.

On retrouve cette différence de coloration sur les vases peints de la période archaïque, où la femme présente un teint albâtre et l'homme un teint de couleur suie. La pigmentation de l'épiderme est donc l'une des marques permettant de caractériser les sexes.

Les potions blanchissantes pour femmes existent depuis longtemps, car les femmes de la Grèce antique ont été les premières à utiliser la céruse ou « blanc de plomb » (carbonate de plomb, $PbCO_3$) pour éclaircir leur teint et masquer les défauts de leurs peaux.

La mode du bronzage disparut de la Grèce antique au début du XXe siècle, car le bronzage est devenu un moyen de distinguer le peuple d'élite.

Considéré comme honteux, le teint brun représentait le peuple travaillant dehors sous le soleil. La caste des nobles prônait non seulement l'absence de hâle mais la blancheur totale. Tout ce qui était visible (visage, cou, mains) devait être le plus clair possible. L'utilisation de céruse associée à du mercure sublimé ($HgCl_2$) permet de réaliser un gommage de la peau, accentuant la blancheur de la peau. Toutes sortes d'artifices, à base de talc, de plâtre ou de craie, ont longtemps été utilisés par les femmes afin d'obtenir un teint blanc irréprochable, tant apprécié par les écrivains et les peintres de l'époque.

Dans les années 1860, de nombreux articles médicaux sont publiés sur la toxicité et l'altération de la santé par l'utilisation de cosmétiques blanchissants, ainsi que les anomalies en termes de législation.

Malgré ces mises en garde, les spécialistes recommandent toujours aux femmes de veiller sur la blancheur de leur décolleté et déconseillent le bronzage, considéré comme une véritable pathologie.

A la fin du XIXe siècle, les premiers costumes de bain apparaissent, ils descendent jusqu'aux mollets et enveloppent les bras. Petit à petit, ils vont voir leur surface se réduire progressivement jusqu'à l'apparition du bikini en 1946 et du monokini en 1963.

En France, avec l'avènement des congés payés commence l'ère des loisirs. En 1936, le premier produit de protection solaire « Ambre Solaire® » est lancé par Eugène Schueller, créateur de L'Oréal. Ce produit deviendra synonyme de vacances et de l'odeur des plages jusqu'à nos jours.

Jusqu'aux années 1970, les produits solaires sont essentiellement destinés à protéger des coups de soleil et absorbent le rayonnement dans le domaine des UVB. L'objectif est le bronzage, expression de la santé et du caractère sportif, signe de prospérité et symbole du statut social.

La fin des années 70 et le début des années 80 ont marqué un véritable tournant en photobiologie. La mise au point de nouvelles sources UV a permis de mieux explorer l'effet des différentes longueurs d'onde. Notamment, celle des UVA, dont les effets ont longtemps été négligés. Les UVA sont en partie responsables de l'apparition de cancers cutanés, de nombreuses réactions phototoxiques, et sont impliqués dans le photo-vieillessement.

De nouveaux systèmes filtrant organiques offrant une protection dans les UVA et UVB se développent avec pour objectif un système filtrant photostable.

La fin des années 80 est marquée par l'apparition des micropigments d'oxyde de titane et d'oxyde de zinc, se caractérisant par une meilleure absorption du rayonnement UV accompagnée d'une plus grande transparence dans le domaine visible. L'association aux filtres organiques, conduit à des effets de synergie importants.

Le profil d'absorption des produits solaires a fortement évolué depuis les années 80, et couvre maintenant une grande partie des UVA. Comme le représente le graphique ci-dessous (Figure 1).

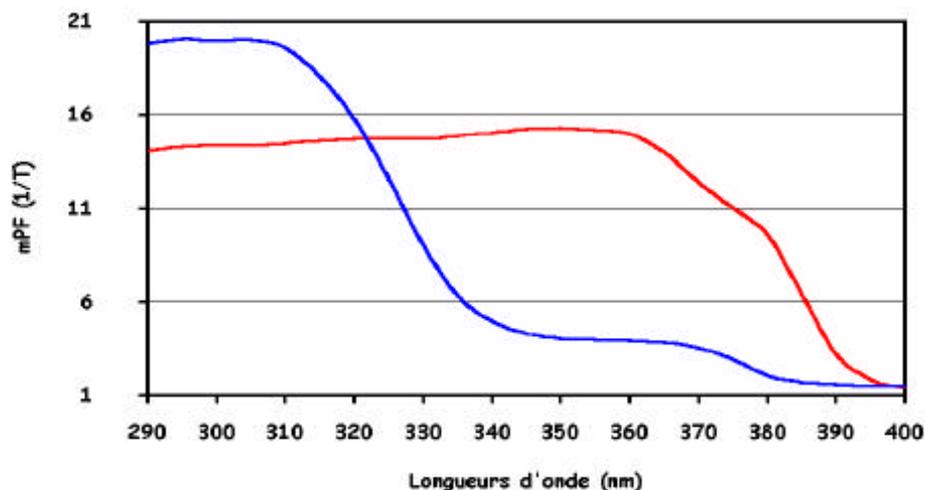


Figure 1 : Graphique comparant deux générations de produits de même pouvoir protecteur vis-à-vis du coup de soleil.

La courbe bleue est typique du profil d'absorption des produits dans les années 80. La courbe rouge, dont l'absorption s'étend dans les UVA, est caractéristique des produits les plus performants du marché.

L'accroissement du temps des loisirs et la meilleure connaissance des dommages liés à l'exposition au soleil sont probablement à l'origine de l'évolution du marché des produits solaires depuis le milieu des années 70. Le pouvoir protecteur des produits vis-à-vis du « coup de soleil » a également augmenté. La publicité elle-même a considérablement modifié son message comme l'illustrent ces deux affiches des produits COPPERTONE® prises à 45 ans d'intervalle (Figure 2).

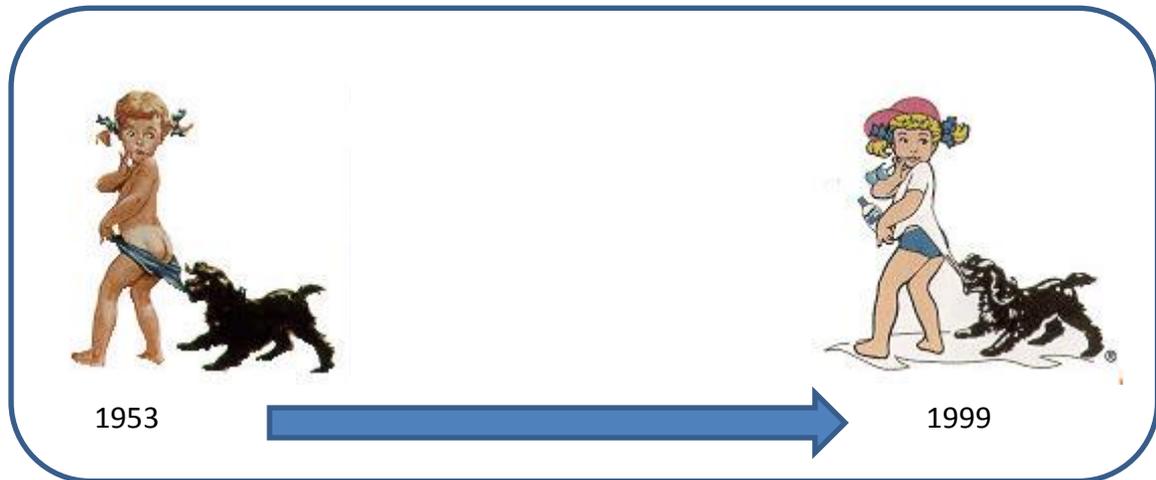


Figure 2 : Comparaison de deux affiches publicitaires pour des produits de protection solaire COPPERTONE® à 45 ans d'intervalle.

II. Focus produits

Le besoin de protection contre les dégâts du soleil sur la peau et les yeux existe depuis l'antiquité.

En 1891, Hammer publia un article sur les effets du soleil sur la peau, et fut le premier à recommander l'utilisation de filtres chimiques afin de prévenir l'érythème solaire.

Les premiers produits de protection sont apparus dans les années 30.

La première émulsion d'huile dans l'eau, multi-usages, est née en 1911, nommée NIVEA Crème, mis au point par le docteur Oskar Tropolowitz de la société Beiersdorf (Figure 3).

Elle doit sa création au produit « Eucerit », émulsionnant révolutionnaire, découvert par le Dr Isaac Lifschütz. L'Eucerit permet d'associer une substance active à des lipides et à l'eau pour donner une base stable aux onguents. Cette crème apaise les brûlures, fini la peau pâle, place à la peau bronzée, voici les différents slogans la définissant :

- « Le froid sans gerçures, le soleil sans brûlures »,
- « Pour brunir rapidement, uniformément, sans brûlures »,
- « Au grand air, à la ville, crème Nivéa pour les soins de la peau »,
- « Peau bronzée... oui, desséchée... non »,

- « Bronzer bien, bronzes vite ».



Figure 3 : Exemple de publicité de la crème NIVEA [4].

Les produits NIVEA de protection et de soin de la peau pendant et après une exposition au soleil existent depuis les années 1930. La gamme de produits spécifiques de protection solaire s'étend dans les années 1970 jusqu'à aujourd'hui en offrant une protection optimale garantie par des filtres UVA et UVB à large spectre.

Cependant, NIVEA n'est pas la seule marque à s'emparer du marché du bronzage. Le couturier Jean Patou propose en 1927 une huile de Chaldée conditionnée dans un flacon en cristal de Baccarat. Selon les publicités, cette huile « supprime les coups de soleil, adoucit et bronze la peau » (Figure 4).



Figure 4 : Publicité de l'huile de Chaldée [5].

En 1934, la marque DELIAL sort une gamme de produit de protection solaire qui utilise pour la première fois un filtre UV organique micronisé pour bloquer le processus du bronzage, permettant de « brunir plus vite et sans brûlure » et convenant aux peaux sensibles. Ce produit solaire DELIAL contient le premier agent anti-UVB, l'acide 2-phenyl benzimidazole sulfonique, breveté le 1^{er} avril 1933 par les laboratoires Bayer (Figure 5).



Figure 5 : Publicité des produits de protection solaires DELIAL.

En 1936, Eugène Schueller, fondateur du groupe L'Oréal, commercialise L'AMBRE SOLAIRE contenant un filtre protecteur. Le règne de L'AMBRE SOLAIRE s'impose avec son nom évocateur de rêve et de chaleur, son parfum de senteur qui flotte sur les plages, sa bouteille crantée pour éviter qu'elle ne glisse des doigts.

Au début des années 50 les filtres UV disponibles sur le marché appartiennent aux 6 familles chimiques suivantes :

- PABA (p-aminobenzoate),
- Anthranilates,
- Salicylates,
- Cinnamates,
- Dérivés du naphtalène,
- Benzophénones.

Il s'agit principalement de filtres UVB destinés à prévenir l'apparition du coup de soleil tout en permettant le bronzage.

A côté de ces filtres organiques agissant par absorption du rayonnement ultraviolet on trouve des matières premières fonctionnant par effet physique telles que la vaseline, équivalent de la graisse à traire très à la mode il y a quelques années et les oxydes de titane et de zinc réfléchissant plus ou moins efficacement le rayonnement.

Le type de formulation a beaucoup évolué, la vente de crèmes, gels, sticks antisolaire voit le jour. La séparation entre soin pour adulte et soin pour enfant est aussi mise en place, afin de mieux cibler les besoins de chacun (Figure 6).

La mode du bronzage n'est pas finie, mais a évolué, la santé est maintenant au centre des préoccupations.



Figure 6 : Exemple de gamme de produits de protection solaire Ambre solaire [6].

Il existe actuellement en France plus de 200 produits solaires différents proposés à la vente, mais tout le monde ne semble pas encore au courant des risques autant que des bienfaits de l'exposition au soleil.

Partie 2 : Généralités sur la peau et le soleil

I. La peau [7, 8, 9, 10, 11]

La peau est l'organe le plus vaste et le plus lourd de notre corps (environ 3,5 kg en poids et 1,5 m² de surface pour un individu de 75 kg), et est structurée en trois couches superposées de la plus externe à la plus profonde : l'épiderme, le derme et l'hypoderme [12]. (Figure 7)

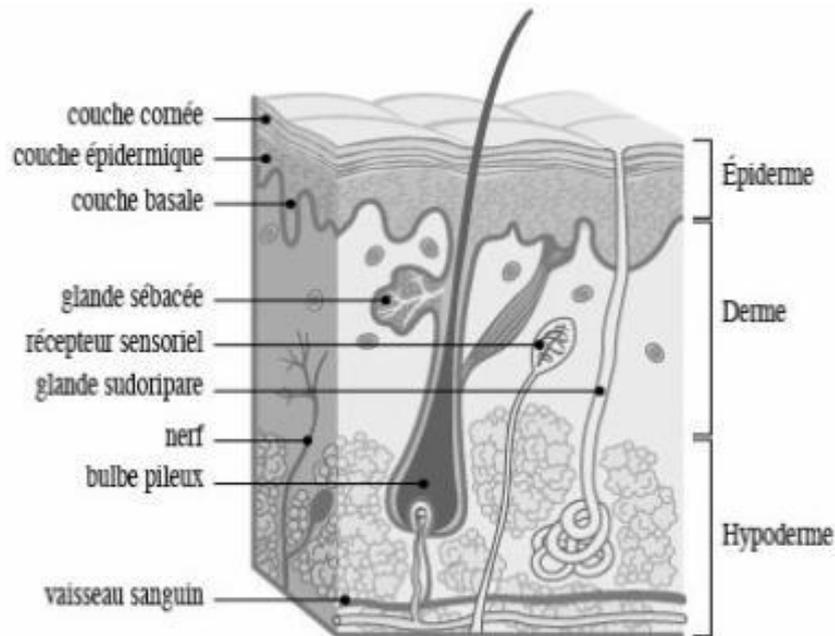


Figure 7 : Coupe schématique de la peau, montrant les trois compartiments : épiderme, derme et hypoderme. [13]

I.1. L'épiderme

L'épiderme constitue la couche la plus externe de la peau et assure sa fonction de protection. La couche cornée représente la partie superficielle de cette couche et elle est le résultat du processus de kératinisation (différenciation) des kératinocytes.

Son épaisseur varie selon la localisation et la couche cornée détermine les variations d'épaisseur. En moyenne, l'épaisseur est de 0,2 mm.

L'épiderme est composé de quatre principales populations de cellules : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel.

I.1.1. Les kératinocytes

Les kératinocytes représentent 80% des cellules de l'épiderme, et ont la capacité de se diviser activement et de se différencier.

La fonction essentielle de ces cellules est la synthèse de kératine, protéine insoluble dans l'eau et très résistante, représentant 95% des protéines de l'épiderme et qui lui confère en partie sa fonction de protection.

Les kératinocytes se présentent en quatre couches superposées marquant leur évolution morphologique de la profondeur à la surface :

- **La couche germinative** ou couche basale ou *Stratum germinativum*

Faite d'une unique rangée de cellules cubiques, implantée sur la membrane basale qui épouse les papilles dermiques.

- **La couche de Malpighi** ou *Stratum spinosum* ou *Stratum filamentosum*

Couche épineuse composée de 5 à 6 rangées de cellules en voie d'aplatissement.

- **La couche granuleuse** ou *Stratum granulosum*

Couche formée de 3 à 4 rangées de kératinocytes aplatis. Elle se présente comme une bande sombre.

- **La couche cornée** ou *Stratum corneum*

C'est la couche la plus superficielle de l'épiderme, formée de cellules très plates, véritables écailles microscopiques. Ces cellules cornées ou cornéocytes sont anuclées et s'organisent en plusieurs couches variable selon la région du corps : 4 à 8 en moyenne.

Cette couche est elle-même constituée de 3 sous-couches :

- La couche claire ou *Stratum lucidum*

Fine bande claire, retrouvée qu'au niveau des paumes et des plantes.

- La couche compacte ou *Stratum compactum*

- La couche desquamante de Ranvier ou *Stratum disjunctum*

A ce niveau, les cornéocytes perdent leur cohésion avec les cellules voisines et se détachent. C'est le phénomène de la desquamation, conséquence du renouvellement perpétuel de la peau. Le processus de différenciation des kératinocytes dure de 4 à 6 semaines et permet de compenser cette perte permanente des cornéocytes.

I.1.2. Les mélanocytes

Les mélanocytes représentent 13% des cellules épidermiques et sont localisés uniquement dans la couche profonde de l'épiderme. Leur fonction est de synthétiser la mélanine, pigment contribuant à la couleur de la peau.

Cette partie sera développé ultérieurement (cf : page 51).

I.1.3. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans représentent 4% des cellules épidermiques et ont un rôle déterminant dans l'immunité. Ces cellules mobiles détectent les antigènes et en informent le système immunitaire, les lymphocytes.

I.1.4. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel représentent 3% des cellules épidermiques et sont des récepteurs du sens du toucher.

L'épiderme n'est pas irrigué par des vaisseaux sanguins. La nutrition est donc faite par diffusion au travers des papilles dermiques qui circule ensuite entre les cellules de la lymphe.

I.2. Le derme

Le derme est un tissu conjonctif de soutien formé de cellules et d'une abondante matrice extracellulaire. Il est composé de deux parties :

- le derme papillaire, directement situé sous la membrane basale, qui a un rôle de nutrition.
- Le derme réticulaire ou profond, qui a un rôle de soutien.

Contrairement à l'épiderme, le derme est vascularisé ce qui lui permet de jouer un rôle primordial dans la thermorégulation et la cicatrisation. Il permet aussi l'apport en énergie et en nutriments à l'épiderme par la jonction dermo-épidermique.

Les cellules du derme sont de deux sortes :

- les cellules fixes ou fibroblastes sont aplaties et de forme stellaire. Elles synthétisent, tout au long de la vie, les différentes macromolécules qui entrent dans la constitution de la matrice extracellulaire. Leur activité est intense au cours de phénomène de cicatrisation.
- les cellules migratrices participent à la défense immunitaire de l'organisme : macrophages, lymphocytes, granulocytes...

La matrice extracellulaire est composée de fibres qui baignent dans la substance fondamentale. Celle-ci est composée d'eau à 80%, de sels minéraux, de macromolécules (glycosaminoglycanes, glycoprotéines de structure), donnant l'aspect d'un gel semi-fluide.

Il existe deux groupes de fibres :

- les fibres de collagène, composent l'essentiel du derme, organisées en réseau tridimensionnel, elles forment des faisceaux qui lui confèrent la solidité.

- les fibres d'élastine, moins nombreuses et plus fines, forment un maillage souple sur toute la hauteur du derme, qui lui confère l'élasticité.

Le derme est également composé de nombreuses terminaisons nerveuses, de cellules musculaires lisses et striées.

I.3. L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde et la plus épaisse de la peau. Il est essentiellement constitué d'adipocytes regroupés en lobules séparés par du tissu conjonctif. Les adipocytes sont des cellules spécialisées dans l'accumulation et le stockage des graisses. L'hypoderme joue donc un rôle de réserve énergétique et participe passivement à la thermorégulation car la graisse est un isolant thermique.

I.4. Les fonctions de la peau

La peau est un organe vital auquel on attribue cinq fonctions essentielles :

- la **fonction de protection** vis-à-vis du milieu extérieur (substances étrangères, micro-organismes). La peau sert d'amortisseur grâce à l'effet pare-chocs de l'hypoderme, à l'élasticité du derme et à l'extensibilité de la couche cornée.

Cette couche cornée, résiste aux agressions chimiques, conduit mal la chaleur et réfléchit les ultraviolets.

- La **fonction d'échange** entre la peau et l'environnement, car notre revêtement cutané n'est pas une barrière totalement étanche.

- la **fonction de thermorégulation**, maintient constante la température du corps. Pour lutter contre le froid, le phénomène d'horripilation se manifeste. Ce phénomène se produit grâce aux frissons, à l'exercice musculaire et à la vasoconstriction des vaisseaux du derme. Pour lutter contre la chaleur, les vaisseaux du derme se dilatent et les glandes sudoripares accroissent leur activité en éliminant une quantité d'eau élevée dont l'évaporation entraîne le refroidissement.

- la **fonction sensorielle** ; la peau est un organe du toucher qui capte toutes sortes de renseignements sur l'environnement, la pression, le froid, le chaud, la douleur...

- la **fonction métabolique** représentée par la synthèse de la vitamine D, et la couverture des besoins énergétiques de l'organisme par le métabolisme des lipides (lipogenèse, lipolyse).

II. Le soleil [1, 14, 15]

II.1. Origine

Le soleil est une étoile, composé en masse à 70 % d'hydrogène et à 30% d'hélium. Cette étoile est située à 150 millions de kilomètres de la Terre et son rayon est 109 fois supérieur à celle-ci. Son cœur atteint une température de 16 à 20 millions de degrés Celsius. Le soleil émet un rayonnement électromagnétique constitué d'une infinité de radiations indispensables à la vie sur Terre. Ce rayonnement est le résultat de réactions thermonucléaires permanentes, transformant l'hydrogène en hélium.

II.2. Rayonnement, spectre

Le soleil émet toute sorte de rayonnements : ondes radio, rayons cosmiques, gamma, ultraviolets, visibles, infrarouges. Les rayonnements qui atteignent la Terre sont constitués à 50 % de lumière visible, 40 % d'infrarouges et à 10 % d'ultraviolets (Figure 8).

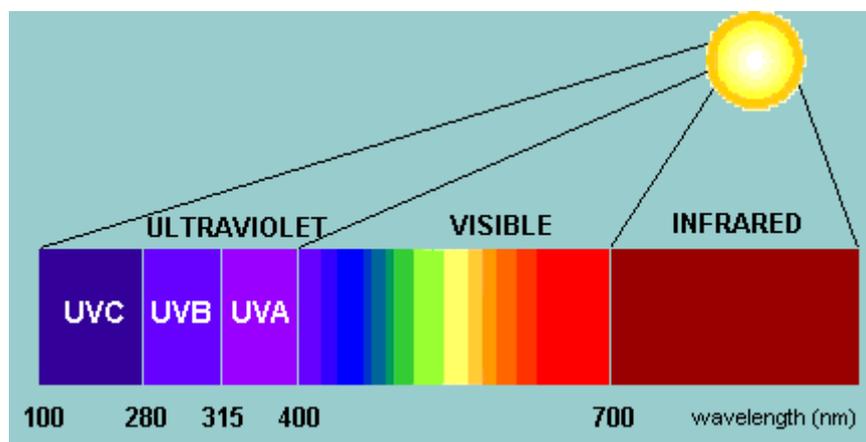


Figure 8 : Schéma des rayonnements émis par le soleil atteignant la Terre. [16]

La lumière visible qui nous parvient du soleil est la superposition de plusieurs lumières monochromatiques dont les longueurs d'onde varient de 400 à 800 nm. Cette lumière est dite polychromatique et comporte toutes les couleurs de l'arc-en-ciel après diffraction par une goutte d'eau (prisme). Ces couleurs sont : le violet, l'indigo, le bleu, le vert, le jaune, l'orange et le rouge. Le spectre visible est prolongé des deux côtés par des prolongements invisibles : infrarouges (> 800 nm) et ultraviolets (< 400 nm).

Les rayons ultraviolets ont un rôle biologique majeur. Possédant les plus courtes longueurs d'onde, ils présentent les radiations les plus nuisibles.

Il existe 3 types d'ultraviolets :

- **Les UVC : entre 100 - 280 nm.** Ils sont filtrés par la couche d'ozone, et n'atteignent normalement pas la surface de la Terre.
- **Les UVB : entre 290 - 320 nm.** Ils sont partiellement arrêtés par la couche d'ozone et sont arrêtés par les vitres. Très énergétiques et biologiquement très actifs, ils sont responsables des coups de soleil. (Figure 9)
- **Les UVA : entre 320 - 400 nm.** Ils sont moins énergétiques que les UVB, mais beaucoup plus abondants et pénètrent très profondément dans le derme. Cela provoque d'une part, l'accélération du vieillissement de la peau par altération des vaisseaux sanguins et des cellules synthétisant le collagène et l'élastine, et d'autre part, l'altération du cristallin lors d'expositions solaires excessives et prolongées.

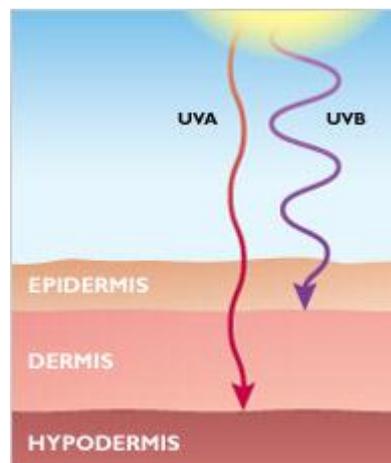


Figure 9 : Schéma représentant la pénétration des rayons UVA et UVB au niveau de la peau. [17]

II.3. Les facteurs de variation des rayonnements ultraviolets [18]

L'intensité du rayonnement UV reçu dépend d'un seul facteur : la hauteur du soleil dans le ciel. Cependant, celle-ci varie selon les critères suivants :

- La latitude

Sous les Tropiques, le rayonnement solaire est vertical et la couche d'ozone moins épaisse, d'où une diminution de la filtration des rayonnements par celle-ci.

- L'altitude

La proportion d'UV en altitude est plus importante car l'épaisseur d'atmosphère qui filtre le rayonnement est réduite. L'index UV augmente d'environ 10 % pour 1000 mètres d'élévation.

- La saison

- L'heure du jour

- Le nombre de nuages

Les différents types de nuages ne filtrent pas tous de la même manière. Deux dangers sont à prévoir : tout d'abord un voile nuageux d'altitude diminue fortement la luminosité et la température mais n'arrête que 5 à 10 % des UV, et d'autre part, les nuages blancs augmentent le rayonnement UV par leur réverbération.

Seuls les gros nuages sombres, de basse altitude stoppent la totalité des UV.

- La réverbération

Il faut tenir compte de la réflexion des radiations par la neige, l'eau et le sable. La neige réfléchit 40 à 90 % du rayonnement UV, l'eau 10 à 30 %, le sable 5 à 25 %.

II.4. L'index UV ou indice UV [9, 19]

L'indice universel de rayonnement UV solaire (IUV) exprime l'intensité du rayonnement ultraviolet solaire qui atteint la surface terrestre, et donc le risque qu'il représente pour la santé.

La valeur minimale de l'indice est zéro. Plus il est élevé, plus le risque de lésions cutanées et oculaires est grand. Moins il faut de temps pour qu'elles apparaissent.

L'indice UV est recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et celle de la Météorologie. Pour connaître l'indice UV de notre région, on peut se connecter sur le site de la Sécurité Solaire : www.soleil.info.

Cet indice est communiqué généralement pour une tranche de 2 à 4 heures autour du midi solaire (vers 14 h, heure française l'été) et s'exprime par une échelle qui va de 1 à 11 (parfois > 11 sous les Tropiques). (Tableau I)

| Indice-UV | Intensité de l'UV | Coup de soleil |
|--------------|-------------------|------------------|
| 1-2 | Très basse | Risque quasi nul |
| 3-4 | Basse | Lent |
| 5-6 | Moyenne | Facile |
| 7-8 | Elevée | Rapide |
| 9-10 et plus | Très élevée | Très rapide |

Tableau I : Signification de l'indice UV et le risque solaire associé [9].

L'intensité « très élevée » correspond à des conditions extrêmes d'exposition (soleil des tropiques, soleil d'altitude). L'intensité « élevée » correspond au soleil méditerranéen, alors que le niveau « bas » ou « moyen » concerne plutôt les régions tempérées. L'intensité « très basse » correspond à l'exposition à la lumière du jour sans soleil direct. Par exemple, l'été, en France métropolitaine, on peut atteindre un index UV de 8, voire 9. Sous les tropiques, à cette même période, les valeurs seront supérieures à 11. (Figure 10)



Figure 10 : Index UV dans le monde en juin. [20]

L'indice UV permet donc d'avertir du risque solaire selon l'heure, le jour et le lieu afin que le public puisse se protéger.

III. Les effets du soleil sur la peau [21, 1]

III.1. Les effets bénéfiques du soleil

Le soleil a d'innombrables qualités connues depuis des millénaires. Au V^e siècle avant Jésus-Christ, Hippocrate recommandait d'exposer le dos au soleil afin d'assainir le corps entier en maintenant les nerfs à une douce chaleur. Plusieurs siècles plus tard, l'héliothérapie ou cure de soleil, revient en force pour le traitement de plusieurs pathologies tel que l'eczéma ou le psoriasis. Les effets bénéfiques de cette thérapie sont potentialisés aujourd'hui dans la photothérapie et la photochimiothérapie.

Le soleil joue aussi un rôle majeur sur le psychisme et, est indispensable à la photosynthèse de la vitamine D évitant ainsi le rachitisme chez le nourrisson.

III.1.1. Action antirachitique

Le soleil permet la photosynthèse de la vitamine D à partir du 7-déhydrocholestérol dans l'épiderme de la peau.

La vitamine D est liposoluble et joue un rôle indispensable dans l'absorption intestinale du calcium, permettant ainsi la réabsorption rénale du calcium et du phosphore. Le calcium se fixe sur les os et donne leur solidité. Donc la vitamine D a pour fonction de contrôler l'homéostasie calcique et la minéralisation osseuse.

Un taux correct de vitamine D dans l'organisme permet de maintenir un équilibre évitant l'apparition de rachitisme chez l'enfant, ou d'ostéomalacie chez l'adulte.

La vitamine D existe sous deux formes : la vitamine D₂ ou ergocalciférol, d'origine végétale et la vitamine D₃ ou cholécalciférol, d'origine animale. Ces deux formes exercent les mêmes activités biologiques chez l'Homme.

L'organisme dispose de deux sources de vitamine D : l'alimentation (huile de foie de morue, champignons, beurre, jaune d'œuf, abats), ou la synthèse qui nécessite une exposition au soleil. Cette synthèse correspond à la transformation de stérols cutanés, essentiellement dans le corps muqueux de Malpighi, et grâce à l'action du rayonnement UVB. (Figure 11)

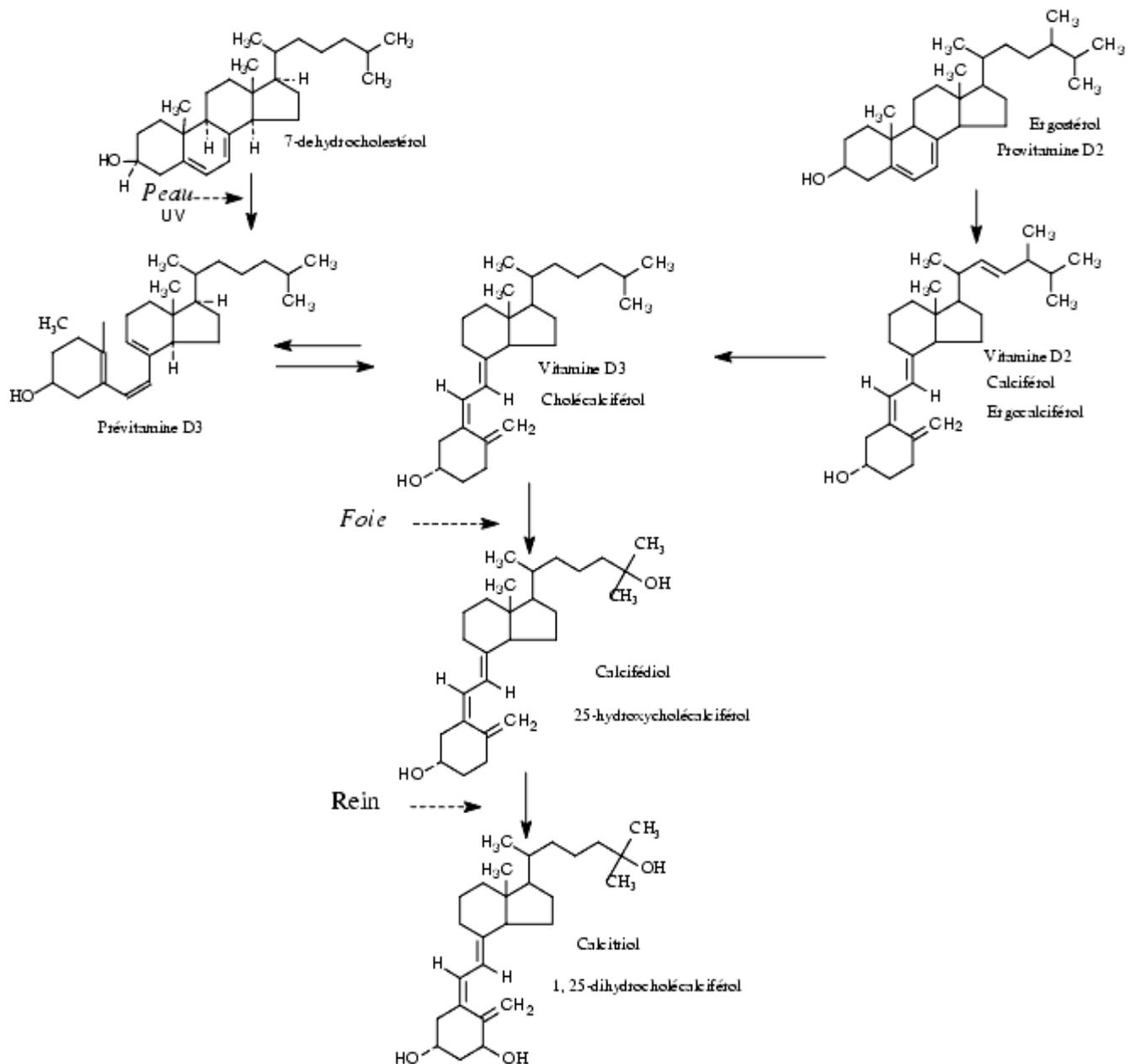


Figure 11 : Métabolisme de la vitamine D. [22]

Le 7-déhydrocholestérol d'origine alimentaire, est transformée grâce aux UVB en prévitamine D₃ instable, qui s'isomérisse de façon spontanée en cholécalciférol. Cette étape est dépendante de la température. Pour devenir active, la vitamine D₃ devra ensuite subir deux hydroxylations successives, dans le foie puis dans le rein.

L'exposition de 10 cm² de peau pendant dix minutes tous les deux jours suffit pour produire la quantité de vitamine D nécessaire à l'organisme. Cependant, tout risque d'hypervitaminose liée à une surexposition au soleil est évité, car la vitamine D ainsi que la prévitamine D₃ sont partiellement détruites par la lumière, les transformant en molécules inactives. Ainsi, seule une fraction suffisante de la vitamine D active pourra diffuser dans l'organisme.

A l'inverse, le risque de carence existe, et concerne particulièrement les personnes âgées qui sortent peu, les femmes enceintes, les enfants nourris au sein, puisque le lait maternel contient peu de vitamine D. De façon plus générale, le risque est plus important pour les populations vivant aux latitudes plus élevées, pendant les mois d'hiver. Chez tous ces sujets, on peut avoir recours à une supplémentation médicamenteuse en cas de besoin.

III.1.2. Action psychique

Le soleil joue un rôle majeur sur le psychisme car il diminue le taux humoral de mélatonine. En cas de stress et de dépression, cette hormone cérébrale est augmentée et stimule la glande pinéale qui élabore des endorphines cérébrales ayant une action primordiale sur l'humeur.

Entre septembre et octobre, certaines personnes, en général des femmes d'environ 35ans, présentent une « dépression saisonnière » ou troubles affectifs saisonniers. Cela se manifeste par une tristesse, un ralentissement psychomoteur, une fatigue, une hypersomnie et une faim importante. Le besoin de manger des aliments riches en glucides pour avoir plus d'énergie ou ne pas avoir froid. L'ensemble des troubles n'étant pas très important, la plupart des patients ne consultent pas. Le facteur essentiel à ce syndrome serait le manque d'ensoleillement. Seul le traitement par photothérapie est proposé mais la rechute peut survenir 3-4 jours après l'arrêt de l'exposition.

III.1.3. Action thérapeutique : photothérapies et PUVA thérapie [23, 1]

L'origine de ce mode de thérapeutique, est l'amélioration au soleil des patients souffrant de psoriasis, d'eczéma ou autres dermatoses. Aujourd'hui, la photothérapie se décline au pluriel et utilise soit les UVB à spectre large ou étroit, soit les UVA long dit UVA1 ou simultanément les UVA et B. L'association d'un photosensibilisant, psoralène, à une exposition lumineuse aux UVA potentialise les effets des photothérapies, c'est la PUVAthérapie. Dans une indication, le choix entre toutes ces méthodes dépend du terrain et de la simplicité de mise en œuvre du traitement.

La PUVAthérapie repose sur le déclenchement de phénomènes biologiques et biochimiques bénéfiques dans la peau, à la suite de réactions photochimiques par l'interaction entre une molécule photosensibilisante, le psoralène, et la lumière activatrice, l'ultraviolet A.

Les psoralènes sont des isomères de la famille des furocoumarines résultant de la condensation d'un noyau coumarine et de cycle furane.

Il existe deux classes de psoralène :

- Psoralène de structure linéaire : le 8-méthoxy-psoralène (8-MOP) et le 5-méthoxy-psoralène (5-MOP),
- Psoralène de structure angulaire : l'isopsoralène ou angélicine.

Seuls les psoralènes de structure linéaire sont utilisés en France, et sont d'origine végétale :

- Le 8-MOP ou Méthoxalène, extrait de *l'ammî majus linn*, commercialisé sous le nom de Méladinine[®],
- Le 5-MOP ou Bergaptène, extrait de l'huile de bergamote, commercialisé sous le nom de Psoraderm 5[®]. (Figure 12)



Figure 12 : Structure des psoralènes utilisés en PUVAthérapie en France. [24]

Leur bande d'absorption dans les UVA se situe entre 320 et 360 nm *in vitro* mais *in vivo* le spectre est déplacé vers des longueurs d'onde d'UVA plus grande du fait de l'interaction avec les macromolécules biologiques.

Le psoriasis est la première indication de la PUVAthérapie. Ce traitement s'échelonne sur trois séances par semaine pendant deux mois et une séance par semaine pendant deux mois. Les psoralènes absorbés vont se fixer dans les tissus et dans les noyaux cellulaires à proximité des chaînes d'ADN. Après exposition aux UVA, les psoralènes deviennent réactifs et empêchent la division cellulaire et bloquent le renouvellement accéléré de la peau, qui est un des signes de la maladie.

La photothérapie à spectre étroit présente de nombreux avantages en termes de simplification des contraintes inhérentes à toute photothérapie, mais son efficacité contre le psoriasis ne semble pas atteindre celle de la PUVAthérapie.

Toutes les photothérapies ont un risque théorique à long terme, c'est pourquoi le rapport bénéfice/risque doit-être clairement établi avant la mise en route du traitement, ainsi que l'évaluation de la compréhension et le consentement du patient.

Avant chaque début de photothérapie, un examen clinique complet, une consultation ophtalmologique et un bilan biologique doivent-être réalisés. En fin de traitement, le nombre

de séances doit-être comptabilisé et remis au patient. Un suivi cutané est proposé au patient une fois par an ou une fois tous les six mois si le patient a eu un cancer.

III.2. Les effets néfastes du soleil

Le soleil est indispensable à la vie sur terre, et il est bon pour notre santé et notre moral. Mais, il est aussi responsable de nombreux effets néfastes pour la peau et la santé. A court terme, ces effets peuvent être un signe d'alarme d'une surexposition au soleil, mais à long terme, ils sont la conséquence d'une accumulation chronique, au cours de toute la vie, des dommages provoqués par le soleil.

III.2.1. Les effets nuisibles immédiats [25, 7, 1, 9]

Ces effets peuvent apparaître de quelques minutes à quelques heures après une exposition au soleil.

III.2.1.1. Le coup de chaleur [26]

Un coup de chaleur est due à l'action des infrarouges qui provoquent une vasodilatation dermique, provoquant une rougeur de la peau (érythème) et une élévation de la température cutanée, d'où une sensation de chaleur.

Il peut survenir très vite chez les nourrissons et les personnes âgées en période de grosse chaleur, mais aussi chez les sportifs qui ne compenseraient pas les pertes d'eau dues à leur transpiration. Le coup de chaleur (qui peut être mortel) doit être soigné rapidement pour qu'il ne persiste pas de séquelles neurologiques.

Les symptômes observés sont une forte fièvre (> 40°C), une perte de conscience, une peau chaude et sèche, et les pupilles sont dilatées. La victime est sujette à des nausées et vomissements, au délire, voire à des convulsions.

La prise en charge du coup de chaleur représente une urgence pour éviter les séquelles neurologiques voire le décès. Il faut dans un premier temps alerter les secours en cas d'aggravement de la situation. Mettre la victime dans un endroit frais et bien aéré, la déshabiller, desserrer ses vêtements, puis appliquer des serviettes mouillées sur son corps pour faire baisser sa température corporelle (veillez à les renouveler régulièrement). Si la victime est consciente, lui faire boire de l'eau fraîche.

La réhydratation et le refroidissement permettent de retrouver l'équilibre hémodynamique et ionique.

III.2.1.2. Le coup de soleil [7, 1, 14]

Le coup de soleil ou érythème actinique est provoqué principalement par les UVB. Les UVA peuvent également provoquer un érythème mais à des doses 1000 fois supérieures à celles nécessaires aux UVB. Cependant, ils ont un rôle aggravant en fin d'après-midi car leur proportion reste constante toute la journée tandis que celle des UVB prédomine au zénith et diminue en fin de journée. La non protection contre les UVA en fin de journée, peut donc aggraver un coup de soleil initialement induit par les UVB.

La survenue d'un coup de soleil est variable d'un individu à l'autre et dépend de l'intensité et de la durée de l'exposition, ainsi que du phototype du sujet.

En général, la durée d'exposition est courte, 20 minutes d'exposition à midi, en été, et l'apparition de l'érythème entre 2 et 24 heures après l'exposition.

On distingue plusieurs degrés d'érythème actinique :

- **1^{er} degré** : érythème rose pâle, fugace, disparaissant sans desquamation et bronzage ;
- **2nd degré** : érythème rouge vif, douloureux et sensible. On ne supporte pas le poids du drap sur la peau. Il s'efface en 72 heures avec une légère desquamation suivi d'une pigmentation transitoire ;
- **3^e degré** : érythème rouge-violacé, gonflé et douloureux. La peau est prête à peler s'en suit d'une pigmentation durable ;
- **4^e degré** : peau d'aspect rouge cloqué comme chez un vrai brûlé et une température à 40°C. L'apparition de manifestations générales telles que des vertiges, des céphalées, des nausées est probable. Dans ce cas, l'hospitalisation d'urgence est nécessaire [21].

Les mécanismes biochimiques de l'érythème actinique dépendent de multiples facteurs :

- Les prostaglandines

L'érythème actinique est la conséquence d'une souffrance brutale des cellules de l'épiderme et du derme qui entraîne l'augmentation du taux de prostaglandines PGE2 et PGF2 α par les kératinocytes. Leur production est proportionnelle à l'intensité de l'érythème et est due à un relargage de l'acide arachidonique des cellules photo-endommagées par les UV. (Figure 13)

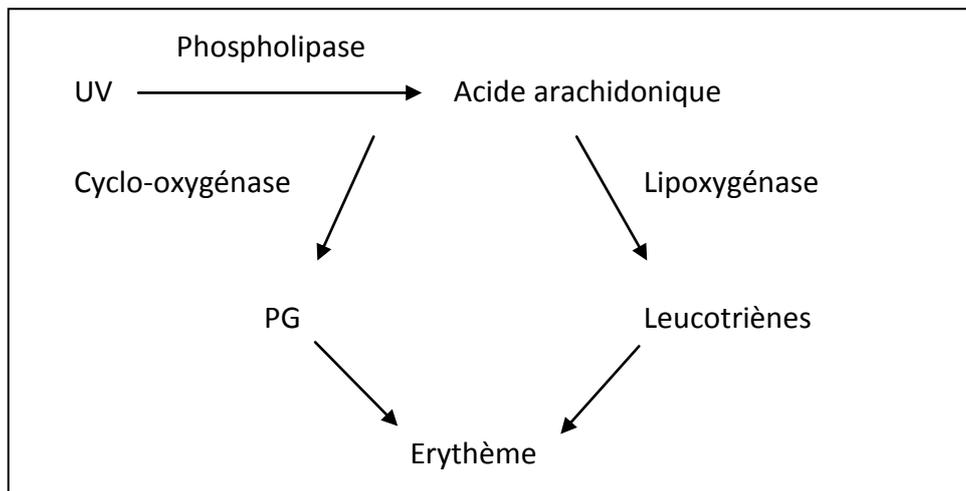


Figure 13 : Schéma du métabolisme de l'acide arachidonique.

Après irradiation UV, la phospholipase cytosolique est activée et induit le relargage de l'acide arachidonique des cellules photo-endommagées. La production de prostaglandines PGE2 et PGF2 α se passe par la voie de la cyclo-oxygénase si l'érythème est induit par les UVB. Mais si celui-ci est induit par les UVA, c'est la production des leucotriènes par la voie de la lipo-oxygénase qui est en cause. Ceci est confirmé en clinique, par la réduction de l'érythème induit par les UVB dans les 24 premières heures par un inhibiteur de la cyclo-oxygénase (l'aspirine), mais cet inhibiteur aggrave l'érythème s'il est induit par les UVA.

- Le VEGF (vascular endothelial growth factor)

Ce facteur est un inducteur de perméabilité microvasculaire, exprimé par les kératinocytes. Lors d'irradiation par les UVB, leur production est augmentée proportionnellement à la dose d'UVB administrée. Cette induction est un phénomène indirect, médié par les cytokines ou certains agents oxydants.

- Les cytokines

Les UV induisent l'expression de nombreuses cytokines (IL-1, IL-6 et TNF α). Ces cytokines interfèrent avec le métabolisme des prostaglandines, en induisant la production de PGE2 par les kératinocytes irradiées par les UVB.

- Les médiateurs dérivés des mastocytes (histamine, bradykinine)

L'histamine joue un rôle dans l'apparition de l'érythème car elle interfère avec le métabolisme des prostaglandines de la même manière que les cytokines.

- les anti-oxydants

Les agents oxydants sont cytotoxiques par action sur l'ADN et peroxydation lipidique au niveau des membranes. Les anti-oxydants permettent de limiter la cytotoxicité et l'érythème.

Les mécanismes de l'érythème UV induit sont donc sous la dépendance de multiples effecteurs étroitement intriqués et encore imparfaitement connus.

III.2.1.3. L'épaississement de la couche cornée

Les UVB provoquent une hyperkératose, due à une augmentation du nombre de mitose au niveau de la couche basale de l'épiderme. Cette augmentation de la couche cornée permet d'éliminer 70 % des UVB incidents et augmente donc la protection.

III.2.1.4. La pigmentation immédiate

Principalement induite par les UVA et la lumière visible, une pigmentation légère apparaît dès le début de l'exposition et ne dure que quelques heures. Cette pigmentation transitoire n'est pas protectrice. Elle est due à l'oxydation de la mélanine présente à l'état partiellement réduit dans les mélanocytes et à la dispersion des mélanosomes dans les kératinocytes.

III.2.1.5. La pigmentation adaptative ou bronzage

L'apparition retardée de la pigmentation correspond au bronzage, et elle est déclenchée par les UVB principalement et les UVA. Ce bronzage est avant tout un mécanisme d'autodéfense de la peau contre l'agression solaire, et débute environ deux jours après le commencement de l'exposition pour atteindre son maximum au bout de 20 jours. En l'absence d'exposition, cette pigmentation disparaît progressivement.

Elle est due à une réponse adaptative du mélanocyte normal à des expositions répétées au soleil et à une formation « de novo » de mélanine. Tous les stades de la mélanogenèse sont stimulés et la mélanine est répartie dans toutes les couches de l'épiderme.

On observe :

- Une augmentation du nombre de mélanocytes actifs,
- Une hypertrophie des mélanocytes,
- Une augmentation du nombre de mélanosomes et de la synthèse de mélanine,
- Une augmentation du transfert des mélanosomes aux kératinocytes voisins.

III.2.1.6. Photosensibilisation et Photodermatoses

Certaines personnes présentent des réactions cutanées dès qu'elles s'exposent au soleil. De nombreux facteurs peuvent contribuer à augmenter la photosensibilité d'un individu : certaines maladies (lupus), le contact avec diverses substances (parfums, savons), l'absorption de médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires). Mais le plus souvent, ces facteurs favorisant sont absents et on parle de lucite idiopathique.

III.2.1.6.1. Les lucites idiopathiques

On distingue deux formes de lucites qui s'opposent totalement :

- La lucite estivale bénigne (LEB)

C'est la dermatose hélioprovoquée la plus fréquente. C'est une réaction inhabituelle à la lumière qui n'est ni liée à une maladie du système, ni secondaire à la prise de médicaments. Elle survient surtout chez les femmes jeunes dans les heures qui suivent une exposition intense au soleil. Elle se manifeste par de grosses papules qui démangent très fortement sur le décolleté, les épaules, les bras, et les avant-bras. Le visage est toujours épargné. L'éruption s'atténue progressivement jusqu'à disparition totale en 15 jours, dès que les patients ont acquis un certain hâle. La récurrence est fréquente l'année suivante. (Figure 14)



Figure 14 : Photographie d'une lucite estivale bénigne.

- La lucite polymorphe

Plus rare, elle touche aussi bien les hommes que les femmes. L'éruption prédomine sur les zones exposées (même sur le visage) et s'aggrave à chaque poussée.

Elle se manifeste par une éruption très prurigineuse et polymorphe (œdème, lésions d'urticaire, papules érythémateuses, lésions vésiculo-bulleuses, plaques érythémato-squameuses). (Figure 15)



Figure 15 : Photographie d'une lucite polymorphe [27].

III.2.1.6.2. Les photosensibilisations

Les accidents de photosensibilisations (photo-allergiques et photo-toxiques) sont liés à l'interaction du soleil et de substances photosensibilisantes d'origine exogène par contact ou par voie sanguine (Annexe 1).

- La réaction photo-toxique

Cette réaction dépend de la quantité du produit chimique, de la dose et de la nature de la lumière. N'importe qui peut déclencher une telle réaction, qui se manifeste essentiellement par l'aspect d'un fort coup de soleil quelques heures après l'exposition.

- La réaction photo-allergique

Cette réaction, plus rare, dépend du statut immunologique individuel, car elle survient chez des sujets sensibilisés. La concentration du médicament ne joue pas, ni la dose d'énergie lumineuse, et les symptômes sont ceux d'une allergie (eczéma, urticaire). (Tableau II)

| Photo-toxicité | Photo-allergie |
|---|--|
| Fréquente | Rare |
| Survient chez n'importe quel sujet | Prédisposition personnelle |
| Dose dépendante | Dose indépendante |
| Début rapide | Temps de latence |
| Localisée que sur les zones découvertes | Déborde sur les zones couvertes |
| Coup de soleil | Eczéma, prurigo, prurit +++ |
| Evolution favorable | Aggravation à chaque réintroduction du produit |

Tableau II : Les différences entre phototoxicité et photoallergie [28].

III.2.1.7. La photo-immunosuppression

La diminution réversible du système immunitaire par les UVB et UVA, entraîne l'apparition de pathologies estivales comme l'herpès labial, l'impétigo, les mycoses...

Les altérations immunitaires induites par les UVB sont les suivantes :

- Diminution du nombre de cellules de Langerhans et altération de leur fonction, entraînant une altération de la présentation des antigènes dans la peau,
- Diminution de la réponse à l'hypersensibilité de contact,
- Diminution des lymphocytes T circulants,
- Induction de la libération de cytokines immunoactives par les kératinocytes (TNF α),
- Altération des fonctions lymphocytaires.

L'immunosuppression induite par les UVB est sélective et la totalité des réponses immunitaires n'est pas modifiée (par exemple, la production d'anticorps n'est pas modifiée).

III.2.2. Les effets nuisibles à long terme [7, 1, 15]

A long terme, l'action du soleil sur la peau est cumulative. L'accumulation chronique, au cours de toute une vie, des dommages provoqués par le soleil, est responsable à la fois des symptômes de vieillissement cutané photo-induit et des cancers de la peau.

III.2.2.1. Le photo-vieillissement de la peau ou héliodermie

Le photo-vieillissement présente des manifestations différentes de celles liées à l'âge. Les régions du corps altérées sont celles exposées chroniquement au soleil.

Les caractéristiques cliniques d'une peau photoâgée sont la présence de rides très profondes, une sécheresse cutanée, une perte d'élasticité, une diminution de l'hydratation et une perte du microrelief cutané.

L'épaississement de l'épiderme, la diminution du nombre de mélanocytes et des anomalies dans leur distribution, expliquent que la peau soit parsemée de zones hyper- et hypopigmentée.

C'est au niveau du derme que les modifications sont les plus importantes. Les fibres élastiques sont plus nombreuses, épaissies, anormales, provoquant une perte d'élasticité du derme ou élastose solaire.

Le photo-vieillissement est souvent associé à l'apparition d'autres manifestations cliniques telles que la couperose, l'apparition de verrues séborrhéiques, des comédons. (Figure 16)



Figure 16 : Signes cliniques du photo-vieillessement : à droite, nuque rhomboïdale et kératose actinique ; à gauche, rides et tâches actiniques [29].

Le tableau suivant présente les modifications du derme lors d'un vieillissement physiologique comparé au vieillissement actinique. (Tableau III)

| | Vieillessement physiologique | Vieillessement actinique |
|----------------------------|---|--|
| Epaisseur | ↓ | ↑ |
| Fibroblastes | ↓ quantité ↓ activité | ↓ quantité ↓ activité Altérés |
| Collagène | Structure non modifiée Mais faisceaux dissociés. | Altéré ↓ |
| Fibres élastiques | ↓ quantité ↓ diamètre Fragmentées | ↑ quantité Fibres anormales } => élastose solaire |
| Glycosaminoglycanes | ↓ | ↑ |
| Circulation cutanée | ↓ | Dilatée (télangiectasies fréquentes) |

Tableau III : Modifications de la structure du derme au cours du vieillissement [7].

Les rayonnements UVB et UVA sont en cause dans ce vieillissement actinique. Les UVB sont très énergétiques et ont un impact biologique important en termes de dommages directs à l'ADN, d'activation de nombreux gènes liés aux processus d'apoptose, la prolifération, la différenciation, la production de protéines matricielles, ou en termes de dégradation et de production de cytokines. Les UVA sont moins énergétiques et pénètrent davantage dans la peau, provoquant des altérations dermiques liées au photo-vieillessement.

Les rayons ultraviolets agissent sur les différents constituants cellulaires (protéines, acides nucléiques, membranes...), bloquant la traduction des informations génétiques cellulaires et empêchant la réparation de ces dommages. Ces troubles sont majorés par la libération de radicaux libres au niveau des membranes cytoplasmiques.

Le vieillissement de la peau est avant tout inscrit dans notre patrimoine génétique, aucun médicament ne peut l'empêcher. Mais il est soumis à des facteurs environnementaux comme le soleil, qui entraîne l'apparition de manifestations supplémentaires au niveau cutané. C'est le premier effet chronique du vieillissement cutané prématuré.

Donc seul un traitement préventif est possible pour prévenir ces dommages sur la peau.

Les photoprotecteurs solaires correctement appliqués et l'adoption d'un mode de vie équilibré (alimentation, sommeil, tabac, alcool, soleil...) sont les seuls moyens utiles pour prévenir l'héliodermie.

Pour lutter contre le vieillissement cutané, il existe d'autres moyens comme les produits cosmétiques antirides, l'application externe d'hormones ou de vitamine A acide, les injections de silicone et de collagène, et les méthodes physico-chimiques (peeling, dermabrasion).

III.2.2.2. Les cancers cutanés [7, 1, 14, 15, 30]

Parmi les cancers humains, les cancers cutanés sont les plus fréquents. Ils peuvent se révéler sous deux formes : les cancers épithéliaux, touchant les kératinocytes épidermiques, et les mélanomes, touchant les mélanocytes épidermiques.

Tous deux sont directement liés à l'exposition solaire et leur incidence en Europe augmente de 6 à 8 % par an.

III.2.2.2.1. Mécanisme de cancérisation par les UV

La malignité d'une tumeur a pour origine une seule cellule qui a donné naissance à un « clone » suite à une mutation. Les cellules de ce clone peuvent acquérir de nouvelles propriétés, et donner des sous-clones de plus en plus proches de la malignité. Ces sous-clones prennent le dessus par leur avantage en termes de vitesse de prolifération ou de capacité de survie. Le processus de cancérogenèse comporte donc plusieurs étapes, ce qui explique le temps entre la première exposition aux rayons ultraviolets et la naissance d'un cancer.

Les UVB, de courte longueur d'onde, lèsent directement les molécules d'ADN, surtout au niveau des pyrimidines, provoquant la formation de dimères. Les cytosines endommagées, sont répliquées par une ADN-polymérase peu fidèle, créant ainsi des mutations :

- C -> T ou,
- CC -> TT.

Ces mutations sont considérées comme des signatures de l'exposition au soleil et s'observent dans les tumeurs survenant chez les malades atteints de *xeroderma pigmentosum* (maladie congénitale caractérisée par des défauts de la réparation de l'ADN, causant une hypermutabilité après exposition aux UV).

Les UVA agissent aussi sur l'ADN indirectement, en induisant les mutations par l'intermédiaire de radicaux oxydants et de dimères formés par photosensibilisation.

Les mutations causées par les UV sont responsables de deux phénomènes nécessaires dans la carcinogénèse : un dysfonctionnement des mécanismes protégeant le génome et une autonomisation de la prolifération cellulaire.

- **Le gène p53** qui code la synthèse d'une protéine se fixant sur l'ADN, joue un rôle clé dans la défense contre les UV. Il favorise la réparation de l'ADN par l'arrêt de la progression de la cellule dans le cycle cellulaire en phase G1. De plus, ce gène intervient dans l'apoptose, en débarrassant l'organisme des cellules dont l'ADN lésé n'a pas pu être réparé totalement. De nombreuses mutations peuvent atteindre le p53, mais une est en commun dans les trois groupes de cancers (mélanome, épithélioma baso-cellulaire, épithélioma spino-cellulaire), c'est la mutation au niveau de l'arginine du codon 248 qui est en contact direct avec l'ADN. La mutation du p53 apparaît précocement dans la carcinogénèse, et s'observe dans 60 à 80 % des cancers de la peau et des kératoses actiniques.

- **Les proto-oncogènes ras** jouent un rôle important dans la transduction du signal de la cellule vers son noyau. Des mutations à ce niveau, provoquent une activation permanente de ce mécanisme, et sont observées dans 10 à 40 % des cancers cutanés.

- **Le gène PTCH** fait aussi partie des gènes suppresseurs de tumeurs. Il est inactivé dans 50 à 60 % des carcinomes basocellulaires.

Les UV jouent un rôle d'initiation, par l'induction de lésions de l'ADN, mais interviennent aussi comme agent de promotion. En effet, l'irradiation chronique conduit ensuite à la prolifération des clones cellulaires mutés.

La photoimmunosuppression est un autre mécanisme impliqué dans le développement des cancers cutanés. Normalement, le système immunitaire contrôle l'apparition de cellules tumorales. Mais quand son fonctionnement est altéré, la croissance des cellules cancéreuses continue car l'immunosurveillance des cancers ne se fait plus correctement.

III.2.2.2. Les cancers épithélieux

Les cancers épithélieux sont les cancers les plus fréquents chez l'homme et les moins dangereux, avec 50 000 nouveaux cas chaque année en France. Les rayons UVB sont les principaux responsables de ces cancers, par modifications de kératinocytes.

Ils se développent sur des zones photoexposées, chez des sujets à risque, constitués par :

- Des personnes exposées au soleil par leur profession (marins, agriculteurs...),
- Des personnes âgées,
- Des sujets à peau blanche (phototype I, II ou III) vivant dans les régions du globe à fort ensoleillement.

Facilement identifiés, la prévention et la détection permet un bon pronostic. Dans 97 % des cas, la guérison se fait par excision chirurgicale.

Il existe deux sortes de cancers épithélieux : les carcinomes baso-cellulaires, et les carcinomes spino-cellulaires.

- Les carcinomes baso-cellulaires

Ce sont les moins graves car ils donnent rarement naissance à des métastases (1 sur 1000). Ils naissent des cellules basales de l'épiderme et se développent en plusieurs phases.

La phase d'initiation survient lors de l'apparition d'une mutation non réparée sous l'action des UV. Ensuite, par poursuite de l'exposition, survient la phase de promotion, où il y a prolifération rapide des cellules anormales. Ces deux premières étapes sont réversibles. Par la suite, les cellules acquièrent des caractéristiques génétiques définitives, les rendant cancéreuses de manière irréversible.

Les signes cliniques sont très variables. L'apparition de papule translucide rouge ou couleur normale de la peau, doit éveiller l'attention du patient et du médecin. Il augmentera sans cesse de volume et pourra devenir croûteux ou s'ulcérer. Ce cancer strictement local, guérit facilement grâce au traitement, une exérèse chirurgicale de la lésion sous anesthésie locale. (Figure 17)



Figure 17 : Photos de carcinome baso-cellulaire nodulaire. [31]

- Les carcinomes baso-cellulaires

Ces cancers sont plus graves mais plus rares. Ils naissent des cellules épineuses du corps muqueux de Malpighi. Cliniquement, la tumeur se présente sous la forme bourgeonnante, dure, enchâssée dans le derme, une ulcération peut se produire. L'extension est locale, régionale (ganglions) et générale (métastases). Les causes sont les mêmes que pour le carcinome baso-cellulaire, mais avec des facteurs supplémentaires possibles comme : la dégénérescence maligne d'anciennes cicatrices de brûlures ou de plaies chroniques, ou la dégénérescence d'une kératose (1 kératose sur 1000). (Figure 18)

Le traitement est l'exérèse chirurgicale associée ou non à un curage ganglionnaire. S'il y a présence de métastases, l'association à une radiothérapie et chimiothérapie est indiquée.



Figure 18 : Photo de carcinome spino-cellulaire [31].

Les carcinomes spino-cellulaires s'opposent baso-cellulaires par :

- Leur évolution locale très rapide,
- Leur pouvoir de donner des métastases,
- Leur survenue sur une lésion préexistante à type de kératose actinique.

Certains facteurs de risque sont inévitables, comme les antécédents personnels, familiaux, le phototype. En revanche, l'exposition solaire excessive est un facteur sur lequel on peut intervenir. La limitation de l'exposition et l'adaptation de moyens de photoprotection efficace, doit-être conseillé à tous sujets afin d'éviter l'apparition de tumeurs ou leur récurrence.

III.2.2.2.3. Les mélanomes

Le mélanome est une tumeur maligne dérivée des mélanocytes, donnant rapidement des métastases. C'est l'un des cancers les plus agressifs qui soient et la première cause de décès par cancer cutané en France. Leur incidence croissante est préoccupante (3 000 à 4 500 nouveaux cas par an, en France).

Les facteurs de risques sont : les personnes exposées au soleil intensément sur une courte durée (solarium, vacances d'été), les sujets de peau claire, la présence de nombreux grains de beauté sur la peau (naevus de diamètre supérieur à 5 mm). Mais le facteur de risque le plus reconnu, favorisant l'apparition de mélanome à l'âge adulte est la survenue de coup de soleil multiples durant l'enfance.

Une grande partie des mélanomes malins se développent à partir de mélanocytes en peau saine, le développement à partir d'un naevus pigmentaire est rare (30 % des cas). (Figure 19)

Cependant, il faut suspecter la dégénérescence du naevus à partir de la règle de l'« ABCDE » suivante :

- A = Asymétrie, naevus de forme irrégulière, non circulaire ;
- B = Bords, irréguliers, dentelés, frangés ;
- C = Couleur, hétérogène (brun, rouge, noir, bleu) ;
- D = Diamètre, > 5 mm, augmentation de la taille ;
- E = Evolution, Modification de la grosseur, de la couleur et de l'épaisseur



Figure 19 : Exemples cliniques entre un naevus (à gauche) et un mélanome (à droite) [32].

Le mélanome à extension superficielle est la forme la plus fréquente (70 % des cas), une tâche pigmentée de quelques millimètres apparaît en peau normale. Puis, progressivement la couleur de la tâche va devenir hétérogène, et ces contours et surfaces seront irréguliers.

L'évolution du mélanome se fait en deux phases :

- Une phase d'extension horizontale, intra-épidermique, pouvant durer plusieurs années ;
- Une phase d'extension verticale, en quelques semaines les dermes papillaire et réticulaire sont envahis, formant un nodule en surface. Cette phase présente un haut risque métastatique.

Deux méthodes d'évaluation pronostic sont utilisées : les niveaux de Clark qui permettent d'évaluer le pronostic du mélanome en fonction du niveau d'invasion du derme, et l'indice de Breslow qui mesure l'épaisseur tumorale. (Figure 20)

Il existe une corrélation entre l'épaisseur de la tumeur et la survie des patients :

- Niveau I de Clark : Lésion strictement limitée à l'épiderme ;
- Niveau II de Clark : envahissement du derme papillaire, l'épaisseur est $< 0,75$ mm ;
- Niveau III de Clark : envahissement de la jonction réticulo-papillaire du derme, l'épaisseur est entre $0,76$ à $1,50$ mm ;
- Niveau IV de Clark : envahissement du derme réticulaire, l'épaisseur est entre $1,51$ à 4 mm ;
- Niveau V de Clark : envahissement de l'hypoderme, l'épaisseur est de 4 mm.

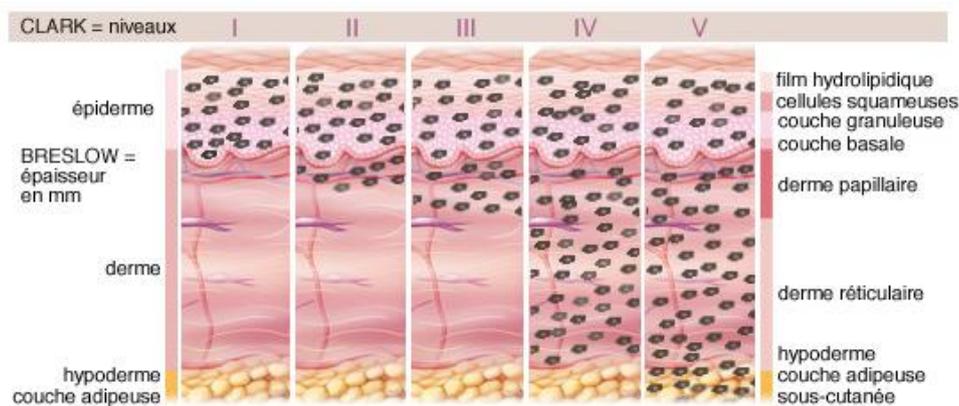


Figure 20 : Les classifications Clark et Breslow, d'évaluation pronostic du mélanome [33].

La forme la plus grave des mélanomes et heureusement la moins fréquente (10 % des mélanomes), est le mélanome nodulaire d'emblée. Il est caractérisé par la rapidité de la phase d'extension verticale. Le pronostic est plus défavorable car l'épaisseur est d'emblée élevée.

L'exérèse chirurgicale d'une lésion initiale est le traitement de première intention du mélanome. Celle-ci peut se faire sous anesthésie locale si le mélanome est de petite taille et peu épais, sinon par chirurgie. En deuxième intention, la chimiothérapie ou la radiothérapie peut-être envisagé, notamment dans les formes de mélanomes avec atteintes ganglionnaires et/ou métastases à distance.

Le risque de récurrence existant, il faut mettre en place après traitement, une surveillance dermatologique régulière à vie, ainsi qu'une protection solaire efficace. Le dépistage dans les familles à risque doit-être envisagé.

Le mélanome est le cancer de la peau le plus destructeur, mais si le diagnostic est précoce, la guérison est possible. L'autosurveillance de sa peau ainsi qu'une protection efficace vis-à-vis du soleil tout au long de sa vie, permet de prévenir les risques et d'en limiter l'incidence.

Partie 3 : La photoprotection

I. La photoprotection naturelle [1, 21, 25, 15, 30, 34, 7]

Les multiples mécanismes de barrière contre les effets directs des radiations UV sont génétiquement déterminés. Chaque personne conditionne une résistance naturelle à l'exposition solaire, variable d'un individu à l'autre.

I.1. L'épaississement de la couche cornée

Comme vu précédemment, l'action des UV sur la couche cornée entraîne un ralentissement de la division des kératinocytes, prolongeant ainsi leur maturation. L'hyperkératose produite augmente la protection de la couche cornée vis-à-vis des UV. Celle-ci, joue un rôle de réflexion et de diffusion de ces rayons et permet d'éliminer 70 % des UVB incidents.

Cependant, avec l'âge cet effet s'atténue et peut même s'inverser par atrophie de l'épiderme, entraînant une diminution de la protection par la couche cornée.

I.2. Le bronzage

Le bronzage est une pigmentation adaptative, par augmentation de la quantité de mélanine produite sous l'effet des rayons ultraviolets. Cette barrière mélanique est sans doute le dispositif de protection naturelle le plus efficace contre le rayonnement solaire. Cependant, cette barrière peut-être très différente d'un individu à l'autre et donc présente une capacité de protection naturelle très variable.

I.2.1. La mélanogenèse

La synthèse de mélanine ou mélanogenèse se déroule dans les mélanocytes au sein des mélanosomes, organites dérivés des vésicules golgiennes et du réticulum endoplasmique. Au cours de leur maturation, les mélanosomes qui synthétisent les eumélanines s'aplatissent alors que ceux qui synthétisent les phaéomélanines restent ronds. Lorsque les mélanosomes sont complètement opaques (mélaninisés), les mélanocytes les transfèrent aux kératinocytes voisins par leurs dendrites, afin qu'ils migrent vers l'épiderme. Un mélanocyte prend en charge 36 kératinocytes, l'ensemble est appelé « unité épidermique de mélanisation » ou UEM.

Chez les sujets à peau blanche, les mélanosomes se désintègrent progressivement à l'intérieur des kératinocytes au cours de leur migration vers la surface, contrairement aux sujets à peau noire où les mélanosomes restent intacts jusque dans la couche cornée.

La mélanogenèse se fait à partir d'un acide aminé élémentaire apporté du sang, la tyrosine. Sous le contrôle de la tyrosinase, la tyrosine subit une succession d'oxydation aboutissant à

la formation de la DOPA (Dihydroxyphénylalanine), puis d'un composé intermédiaire la DOPA-quinone. L'ion cuivre est indispensable à l'activité de l'enzyme.

A partir de là, deux voies distinctes vont conduire à la formation des eumélanines ou des phaéomélanines, présents chez tous les individus. La synthèse des eumélanines se fait suite à une série de réactions successives (oxydation, cyclisation et polymérisation). Deux enzymes interviennent : TRP-1 et TRP-2 (TRP pour tyrosine related protein), possédant environ 40 % d'homologie dans leur séquence en acides aminés, surtout au niveau de leurs régions importantes pour leur fonction. La synthèse des phaéomélanines se fait par incorporation à la DOPA-quinone de composés à forte teneur en soufre (glutathion, cystéine). (Figure 21)

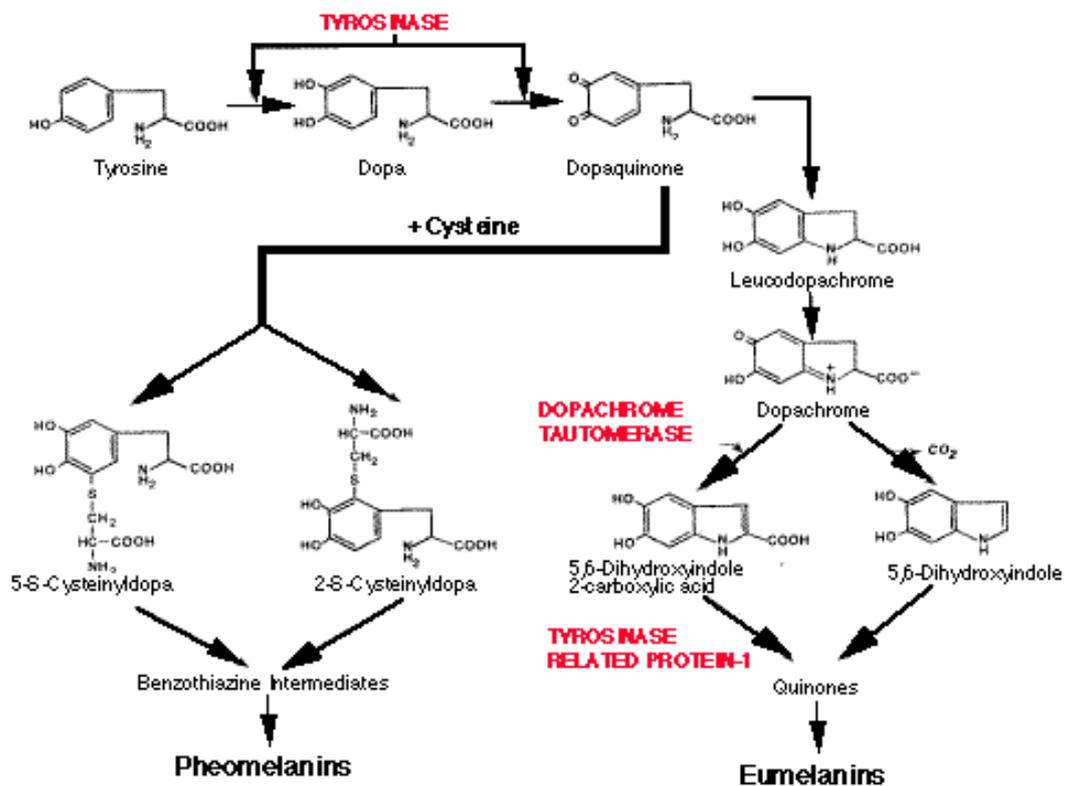


Figure 21 : Schéma simplifié de la mélanogénèse. [35]

Sous contrôle génétique, la pigmentation de la peau et des cheveux a permis d'établir différents types cutanés ou phototypes. Cette pigmentation ne dépend pas du nombre de mélanocytes mais de plusieurs paramètres comme :

- La nature des tyrosinases (TRP-1 ou TRP-2) ;
- Le niveau d'activité des mélanosomes ;
- La nature chimique des mélanines produites (phaéomélanines, eumélanines) ;

- Le nombre, type et mode de répartition des mélanosomes dans les kératinocytes avoisinants ;
- Le taux d'élimination ou de dégradation des mélanosomes.

I.2.2. Facteurs de régulation de la mélanogenèse

On observe deux types de pigmentation chez l'homme : la pigmentation facultative qui résulte de l'exposition de la peau aux UV, et la pigmentation constitutive qui est modulée par différents facteurs comme les hormones ou l'âge.

- Effets des UV

La pigmentation induite par les UV apparaît 48 à 72 heures après exposition et implique différents processus :

- La tyrosinase voit son activité et sa transcription augmentée ;
- Le nombre et la taille des mélanocytes augmentent ;
- Le transfert des mélanosomes entre mélanocytes et kératinocytes augmente.

Les UV stimulent donc la mélanogenèse de manière directe et indirecte, par stimulation de facteurs comme le MSH (melanocyte stimulating hormone) ou les prostaglandines (PGE2) par les kératinocytes. Le monoxyde d'azote ou NO semble aussi jouer un rôle important dans la stimulation de la mélanogenèse, sa production étant augmentée lors de l'apparition d'un érythème cutané.

- Effet de la MSH

La MSH synthétisée par les kératinocytes, exerce une action positive sur la pigmentation. Elle est aussi synthétisée par l'hypophyse antérieure puis libérée dans la circulation, et peut donc intervenir en tant qu'hormone.

- Effet des hormones sexuelles

La progestérone et les oestrogènes provoquent une hyperpigmentation de certaines régions (aréoles des seins, masque de grossesse). Les UEM présentent une sensibilité différente aux hormones selon leur localisation.

- Effet des oligoéléments

L'ion cuivre est indispensable à l'activité de la tyrosinase.

- Effet de l'âge

La synthèse de pigments est faible à la naissance, la plupart des mélanocytes de l'épiderme sont au repos. La synthèse est déclenchée par contact avec la lumière. C'est pourquoi, les nouveau-nés de race noire sont peu pigmentés.

A l'âge adulte, on observe une diminution du nombre de mélanocytes actifs de 10 % tous les 10 ans. Cependant, ils sont réactivés par l'exposition aux UV.

La mélanogenèse est donc un processus régulé précisément par différents facteurs. Le bronzage lié aux rayonnements UV constitue un phénomène protecteur important.

I.2.3. Rôles des mélanines

Les mélanines ont deux rôles physiologiques importants : la pigmentation de la peau et la photoprotection naturelle de celle-ci.

La pigmentation constitutive de la peau est génétiquement programmée pour chaque individu, c'est la proportion entre l'eumélanine, de couleur brune, et la phaéomélanine, de couleur jaune orangé, qui détermine la coloration de la peau, des poils et des cheveux chez l'homme.

Le rôle photoprotecteur des mélanines met en jeu plusieurs mécanismes. Les mélanines sont tout d'abord capables d'absorber le rayonnement non réfléchi à la surface de la peau, pour une longueur d'onde comprise entre 200 et 2 000 nm. L'énergie absorbée est transformée en chaleur. Elles ont aussi la capacité d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations UV. Cela, empêche que l'ADN soit endommagé et protège la peau des effets nocifs des radiations UV.

Cependant, les eumélanines ont un pouvoir photoprotecteur environ 1 000 fois supérieur à celui des phaéomélanines. Les individus bruns à peau mate possèdent plus d'eumélanine et les roux plus de phaéomélanine, nous ne sommes donc pas tous égaux face au soleil.

I.3. Les phototypes de peau

Chaque individu a une sensibilité différente face aux rayons ultraviolets. En 1988, Fitzpatrick et Pathak ont mis en place une classification basée sur la couleur de la peau, des cheveux, des yeux et l'aptitude à interagir avec le soleil. Au total, il existe 7 phototypes de 0 à VI, détaillés dans le tableau suivant. (Tableau IV)

| Phototype | Cheveux | Carnation | Coup de soleil | Bronzage |
|-------------------|----------|-----------|----------------|-----------------|
| 0 (albinos) | Blancs | Albinos | Constant +++ | 0 |
| I | Roux | Laiteuse | Constant ++ | 0 |
| II | Blonds | Claire | Constant + | Hâle léger |
| III | Blonds | Claire | Fréquent | Hâle clair |
| IV | Châtains | Mate | Rare | Hâle foncé |
| V (méditerranéen) | Bruns | Mate | Exceptionnel | Hâle très foncé |
| VI (noir) | Noirs | Noire | Jamais | Hâle noir |

Tableau IV : Les phototypes : classification et caractéristiques.

Cette classification permet par la connaissance de son phototype de mieux choisir sa protection solaire afin de diminuer les risques cutanés notamment les cancers. Chez les sujets à peau blanche, les phototypes I et II sont dits mélanodéficients, car ils brûlent facilement et bronzent très peu, contrairement aux phototypes III et IV sont dits mélanocompétents, car ils brûlent peu et bronzent assez bien.

Cependant, cette classification basée sur la capacité mélanique reste insuffisante, et le développement de tests plus poussés aux niveaux génétiques et des capacités de réparation après agression solaire, pourrait être intéressante afin de proposer une photoprotection personnalisée.

I.4. Le capital-soleil

La notion de « capital-soleil » est très importante, et représente les défenses naturelles dont nous disposons pour protéger notre peau contre les effets nocifs du soleil, notre phototype.

Ce capital est unique et fait partie de notre capital génétique, chaque fois que nous allons au soleil, nous dépensons un peu de ce capital. La perte de mélanocytes est estimée à 10 % tous les dix ans. Du fait de notre mode de vie pendant l'enfance, la moitié du capital-soleil est utilisée avant 20 ans.

Deux limites de ce capital ont été établies, pour une intensité moyenne de rayonnement, en fonction des phototypes : 50 000 heures pour les individus à peau claire et 150 000 heures pour les individus à peau mate et colorée.

Il faut donc prendre soin de notre capital-soleil afin de profiter des bienfaits du soleil sans encourir de risque. L'expression du Pr Jeanmougin résume bien cela : « le capital soleil est un permis à points à économiser ».

Afin d'épargner notre capital-soleil, les 10 règles suivantes sont à suivre :

- 1- Eviter les expositions à haut risque (entre 11 et 14 heures l'été) ;
- 2- Respecter son phototype ;

- 3- Augmenter progressivement le temps d'exposition ;
- 4- Accepter le délai d'efficacité du bronzage (entre 8 et 15 jours) ;
- 5- Prêter attention à la réflexion sur le sable, responsable des coups de soleil sous un parasol ;
- 6- Bien se sécher en sortant de l'eau, car la peau humide est plus perméable aux UV ;
- 7- Utiliser correctement les produits antisolaires ;
- 8- Photoprotection vestimentaire impérative chez l'enfant ;
- 9- Prêter attention aux médicaments photosensibilisants ;
- 10- Prêter attention à l'utilisation d'appareils émetteurs d'UVA, aujourd'hui réglementée.

II. La photoprotection physique [1, 21, 30, 36]

La photoprotection physique regroupe tous les moyens de protection par le port de vêtements, de chapeaux, ou de lunettes solaires.

- Le port de chapeau :

Le chapeau à bord large (> 7,5 cm), protège la tête de l'insolation mais ne protège pas des UV renvoyés par réverbération.

- Le port de lunettes solaires :

Les lunettes anti-UV protègent les yeux seulement si le filtre est anti-UVA et anti-UVB. Il existe une classification européenne de teinte de verre, classée de 0 à 4, permettant de choisir l'intensité de la protection en fonction de la luminosité. Les montures doivent être enveloppantes et les verres de taille suffisante pour protéger par tous les côtés. (Tableau V)

| Degrés de protection | Teinte du verre | Luminosité |
|----------------------|---------------------------------|---|
| 0 | Clair ou très légèrement teinté | Intérieur / ciel voilé |
| 1 | Légèrement teinté | Luminosité solaire atténuée |
| 2 | Moyennement teinté | Luminosité solaire moyenne |
| 3 | Foncé | Forte luminosité solaire |
| 4 | Très foncé | Luminosité solaire exceptionnelle / à ne pas porter pour conduire ! |

Tableau V : Classification européenne du degré de protection des verres des lunettes de soleil.

Cependant, il vaut mieux ne pas porter de lunettes si celles-ci sont inefficaces car à l'ombre de verres teintés, la pupille est plus dilatée donc plus exposée aux effets néfastes des UV.

- **Le port de vêtements :**

Trop souvent oubliés, les vêtements sont un bon mode de photoprotection, efficace contre les UVB, les UVA et les radiations visibles.

Trois facteurs influencent la transmission des UV :

- L'humidité : un vêtement mouillé arrête moins les UV qu'un vêtement sec ;
- La couleur : les couleurs foncées protègent contre les UV et le visible, alors que les couleurs claires protègent contre les infrarouges ;
- La matière et la densité du tissage, plus un tissu est tissé serré plus il protège du soleil.

L'efficacité photoprotectrice des filtres utilisés dans les vêtements antisolaires est quantifiée à l'aide du sigle FPU (Facteur de protection anti-UV) par des méthodes *in vitro* ou *in vivo*.

In vitro, le test repose sur la spectrophotométrie de transmission et permet d'obtenir une valeur de FPU pour un tissu d'une couleur donnée. Cette valeur peut être complétée par des mesures de transmission du tissu en étirement et/ou en état d'humidification.

In vivo, la méthode est la même que celle utilisée pour quantifier le FPS (facteur de protection solaire) selon la norme européenne (COLIPA). La valeur de FPU est le rapport de la DEM (dose érythémales minimales) de la peau protégée par le tissu sur la DEM de la peau non protégée.

Ces FPU dépendent de différents facteurs : la nature des fibres (le nylon, la laine et la soie sont plus protecteurs que la viscose, le lin ou le coton), la maille, la couleur, l'humidité, la porosité, l'étirement, le lavage (après lavage un tee-shirt en coton voit son FPU augmenter de 15 à 35 car l'espace entre les mailles rétrécit), l'exposition aux UV et/ou à l'eau chlorée peut diminuer le FPU.

Des catégories de photoprotection vestimentaire existent, le maximum étant notifié par un marquage FPU 50.

La panoplie vestimentaire minimale à recommander comporte donc le port régulier d'un tee-shirt ou d'un polo de couleur foncée dont le FPU ≥ 40 et dont le tissage est serré, le port d'un chapeau à bords larges, ainsi que l'utilisation de lunettes de soleil anti-UV.

Cependant, la photoprotection vestimentaire protège contre les coups de soleil, mais ne garantit pas la protection contre les cancers cutanés.

III. La photoprotection active

La photoprotection active ou topique, destinée à éviter l'érythème actinique, est assurée par deux classes de substances : les écrans (filtres minéraux ou inorganiques) et les filtres organiques. Ces substances sont incorporées dans des excipients permettant d'obtenir des formes liquides (eau, huile), des formes pâteuses (lait, crème, gel) et des formes solides (sticks).

III.1. Les propriétés de la crème solaire idéale

Idéalement, une crème solaire devrait prévenir les effets néfastes aigus ou chroniques d'une surexposition au soleil. Elle devrait pour cela répondre aux critères suivant :

- Absorber toutes les radiations nocives UVB et UVA ;
- Présenter une totale innocuité (non toxique, non sensibilisant) ;
- Présenter une excellente stabilité à la lumière et à la chaleur ;
- Résister à l'eau ;
- Etre substantif c'est-à-dire être capable de se fixer sur la couche superficielle de l'épiderme sans pénétrer profondément ;
- Etre rémanent c'est-à-dire être capable de garder sa capacité de filtration le plus longtemps possible une fois étalé sur la peau ;
- Etre efficace afin d'obtenir un SPF (facteur de protection solaire) élevé en utilisant une faible dose d'emploi.

La qualité d'une crème solaire dépend de deux choses : de la quantité de produit que l'on applique et de la résistance à l'eau ou à la transpiration. Mais il faut aussi savoir choisir une crème solaire selon le phototype, l'âge, l'exposition et l'activité.

Le but n'est pas d'augmenter le nombre total d'heures d'exposition mais de permettre une exposition raisonnable sans risque.

III.2. Les filtres [34, 37, 38, 39]

Les filtres sont des molécules de synthèse possédant un ou plusieurs cycle aromatique associé à un substituant donneur d'électron et/ou à une chaîne carbonée insaturée.

L'Annexe VII de la Directive cosmétique européenne 76/768/CEE, les définit de la manière suivante : « On entend par *filtres ultraviolets* les substances qui, contenues dans des produits cosmétiques de protection solaire, sont destinées spécifiquement à filtrer certaines radiations pour protéger la peau contre certains effets nocifs de ces radiations. Ces filtres peuvent être ajoutés à d'autres produits cosmétiques dans les limites et conditions fixées à la présente annexe.

D'autres filtres ultraviolets, utilisés dans les produits cosmétiques uniquement pour la protection des produits contre les radiations ultraviolettes, ne figurent pas dans la présente annexe. »

Ces molécules sont caractérisées par la présence d'un groupement chromophore qui va absorber l'énergie des photons à certaines longueurs d'onde, λ , bien précises. Les filtres sont sélectifs car ils ne peuvent absorber que dans des bornes bien précises du spectre UV.

Un filtre est caractérisé par deux paramètres :

- λ_{max} qui est la longueur d'onde maximale d'absorption correspondant à son champ d'activité ;
- ϵ qui est le coefficient d'extinction molaire quantifiant son efficacité.

Le fonctionnement d'un filtre organique est représenté dans la figure suivante (Figure 22) :

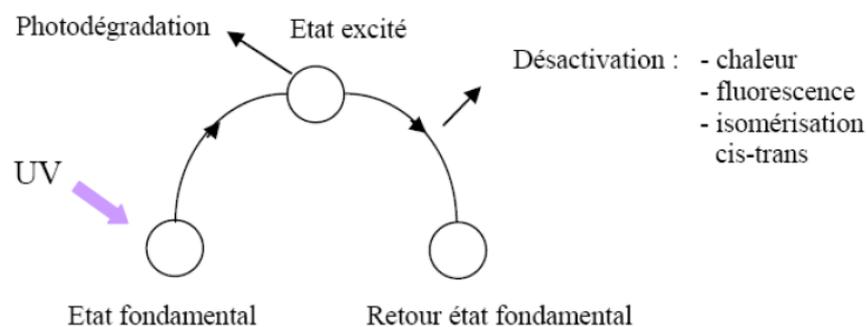


Figure 22 : Principe de fonctionnement d'un filtre organique.

L'énergie du photon absorbé par le filtre correspond à l'énergie nécessaire pour le faire passer de son état fondamental à un état de plus haute énergie, son état excité. A partir de là, le filtre peut :

- se désactiver et revenir à son état initial en transformant l'énergie initialement absorbée en énergie de plus grande longueur d'onde correspondant à un dégagement de chaleur (infrarouge) ;
- se dégrader et perdre plus ou moins rapidement son efficacité photoprotectrice, le filtre est alors dit « photo-instable » ;

- interagir avec son environnement et conduire à la formation d'espèces réactives potentiellement nocives.

III.2.1. Les filtres UVB à spectre étroit

Les filtres UVB absorbent principalement le rayonnement de longueurs d'onde comprises entre 290 et 320 nm. Ils ne bloquent pas le phénomène de Meirowski.

III.2.1.1. L'acide para-aminobenzoïque (PABA) et ses dérivés

Le PABA est le plus ancien photoprotecteur de synthèse, il présente deux inconvénients majeurs : son maximum d'absorption varie avec le pH et son potentiel allergisant par la présence de la fonction amine en para.

La concentration maximale d'utilisation dans les produits cosmétiques est de 5 %, et son pic maximal d'absorption est à 283 nm.

Il est souvent remplacé par ses esters :

- l'octyldiméthyl PABA (de nom chimique : 4-diméthyl-aminobenzoate d'éthyl-2-hexyle) de concentration maximale d'utilisation de 8 % et de pic maximal d'absorption à 311 nm;
- le PEG-25 PABA (de nom chimique : l'éthyl 4-aminobenzoate éthoxylé) de concentration maximale d'utilisation de 10 % et de pic maximal d'absorption à 308 nm. C'est l'un des rares filtres hydrosolubles. (Figure 23)

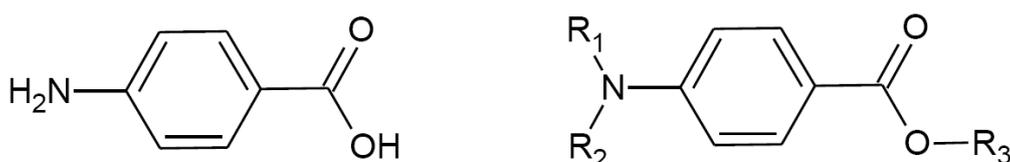


Figure 23 : Structure de l'acide 4-aminobenzoïque et ses esters.

Ces filtres présentent un coefficient d'absorption, une stabilité, et une résistance à l'eau satisfaisante. Mais ils sont déshydratants, sensibilisants, photosensibilisants, tâchant les vêtements et d'application uniforme difficile. Le PABA et ses esters ne sont donc plus utilisés en Europe.

III.2.1.2. Les cinnamates

Les cinnamates sont très utilisés en Europe. Seulement deux esters de l'acide 4-méthoxycinnamique sont autorisés pour l'utilisation cosmétique :

- l'octyl méthoxycinnamate (de nom chimique : méthoxycinnamate d'octyle);
- l'isoamyl p methoxycinnamate (de nom chimique : isopentyl-4-méthoxycinnamate).

Tous deux ont une concentration maximale d'utilisation de 10 % et un pic d'absorption maximal de 308 nm. (Figure 24)

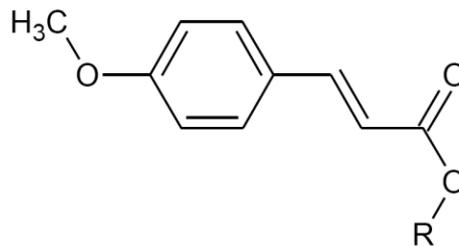


Figure 24 : Structure des esters de l'acide 4-méthoxycinnamique.

Ces agents sont considérés comme sûrs et efficaces, de plus ils ne tachent pas, sont inodores, liposolubles, bien tolérés.

Cependant, du fait de l'utilisation très fréquente de l'octyl methoxycinnamate dans les formulations de produits solaires, des incidents allergiques augmentent. De plus, leur spectre étroit impose une association indispensable avec d'autres filtres pour obtenir une couverture suffisante, et sous l'effet de la lumière ils perdent 20 % de leur efficacité par suite de phénomènes d'isomérisation.

III.2.1.3. Les esters salicyliques

Les esters salicyliques sont presque abandonnés car leur coefficient d'absorption est très faible et de fortes concentrations sont requises pour obtenir une réponse favorable. (Figure 25)

Les deux esters figurant dans ce groupe sont :

- l'homosalate (de nom chimique : homomenthylsalicylate) utilisé à une concentration maximale de 10 % et de pic d'absorption maximal à 308 nm. Il est utilisé comme produit de référence pour le calcul des indices de protection UVB aux Etats-Unis.
- L'octyl salicylate (de nom chimique : 2-éthylhexyl salicylate) utilisé à une concentration maximale de 5 % et de pic d'absorption maximal à 307 nm.

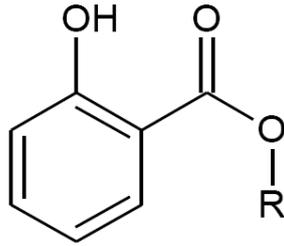


Figure 25 : Structures des esters salicyliques.

Les esters salicyliques sont très stables et bien tolérés, ce qui peut expliquer la présence de l'octyl salicylate dans un grand nombre de formulations récentes.

III.2.1.4. Les dérivés du benzylidène camphre

Les dérivés du benzylidène camphre sont très utilisés en Europe. Ils présentent une très bonne stabilité à la lumière et sont en général bien tolérés.

Les filtres composant cette catégorie sont :

- Le benzylidène camphor ou 3-benzylidène camphre, de concentration maximale d'utilisation de 2 % et de pic d'absorption maximal à 290 nm (Figure 26) ;
- Le 4-méthylbenzylidène camphor, de concentration maximale d'utilisation de 4 % et de pic d'absorption maximal à 295 nm ;
- Le camphor benzalkonium methosulfate ou Mexoryl SO, de concentration maximale d'utilisation de 6 % et de pic d'absorption maximal à 283 nm ;
- Le polyacrylométhyl benzylidène camphor ou Mexoryl SW, de concentration maximale d'utilisation de 6 % et de pic d'absorption maximal à 308 nm ;
- Le benzylidène camphor sulfonic acid ou Mexoryl SL, de concentration maximale d'utilisation de 6 % et de pic d'absorption maximal à 293 nm ;
- Le teraphthalaldène dicamphor sulfonic acid ou Mexoryl SX, de concentration maximale d'utilisation de 10 % et de pic d'absorption maximal à 345 nm.

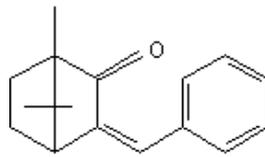


Figure 26 : Structure du benzylidène camphor.

Ces filtres sont des protecteurs vis-à-vis des UVB à l'exception du Mexoryl SX qui absorbe préférentiellement l'ensemble des UVA.

III.2.1.5. Les dérivés du benzimidazole

Parmi les dérivés du benzimidazole, l'agent le plus utilisé est le phénylbenzimidazole sulfonic acid. (Figure 27)

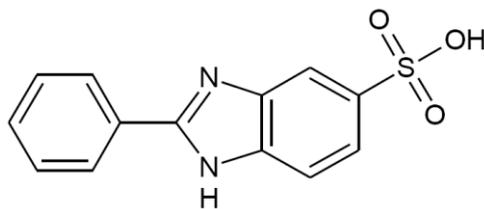


Figure 27 : Structure de l'acide phényl benzimidazole sulfonique.

C'est un filtre hydrosoluble qui doit être utilisé sous forme salifiée à l'aide d'une base (triéthanolamine, hydroxyde de sodium, ou hydroxyde de potassium). Il absorbe à 310 nm et sa concentration maximale d'utilisation est de 8 %. C'est un filtre jugé sûr et efficace, utilisé depuis longtemps.

III.2.1.6. Les dérivés de l'acide acrylique ou l'octocrylène

L'octocrylène ou octyl 2-cyano-3, 3-diphenylacrylic acid est une substance autorisée depuis longtemps aux Etats-Unis mais admise depuis peu en Europe. Il protège les UVB avec un maximum d'absorption à 303 nm ainsi que les UVA courts, et est utilisé à une concentration maximale de 10 %. (Figure 28)

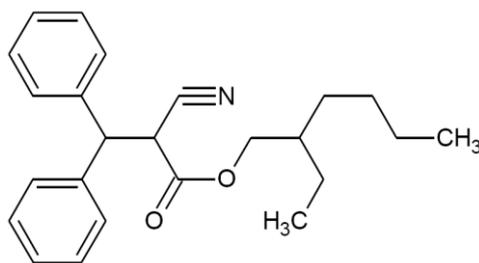


Figure 28 : Structure de l'octocrylène.

Ce filtre ne présente pas de fort coefficient d'absorption mais sert surtout de stabilisant du butyl methoxydibenzoylméthane (BMDM), seul dérivé de dibenzoylméthane encore autorisé.

III.2.2. Les filtres UV à spectre large

Les substances de cette catégorie filtrent à la fois dans les UVB et les UVA et ont donc deux maxima d'absorption.

III.2.2.1. Les benzophénones

Il existe 12 benzophénones sur le marché mais seules les benzophénones 3, 4 et 5 sont inscrits à la liste positive des filtres autorisés en Europe pour l'utilisation cosmétique. La benzophénone-5 est la forme salifiée par l'hydroxyde de sodium du benzophénone-4. (Figure 29)

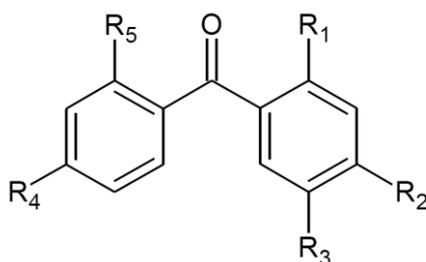


Figure 29 : Structure des benzophénones.

L'oxybenzone ou benzophénone-3 est une substance allergisante, au-delà de 0,5 % l'étiquetage doit mentionner sa présence. Elle est liposoluble, utilisable à une concentration maximale de 10 % et présente un pic maximal d'absorption à 286 et 328 nm.

Les benzophénones 4 et 5 sont hydrosolubles, leur concentration maximale d'absorption est de 5 % en acide, et présente un pic maximal d'absorption à 285 et 323 nm.

Comme les benzophénones absorbent partiellement dans les UVA, elles peuvent d'empêcher le phénomène de Meiwski et permettent de stabiliser les formules.

III.2.2.2. Les dérivés de triazine

Les dérivés de triazine sont des molécules de grande masse moléculaire, ce qui empêche une pénétration cutanée, de plus, ils sont très photostables. Ils sont donc très utilisés en Europe comme photoprotecteurs.

Les dérivés sont au nombre de trois :

- L'éthyl hexyl triazone ou Uvinul T150, sa concentration maximale autorisée est de 5 % ;
- Le diethylhexylbutamido triazone ou Uvasorb HEB, sa concentration maximale autorisée est de 10 %.

Ces deux composés ont un spectre d'absorption qui s'étend des UVB aux UVA courts, mais quasi-absent dans les UVA longs. Leur pic maximal d'absorption se situe à 312 nm.

- L'anisotriazine ou Tinosorb S, possède un spectre plus large que les deux produits précédents, puisqu'il s'étend aussi dans le domaine des UVA longs. Deux pics d'absorption sont à noter : 310 et 340 nm. (Figure 30)

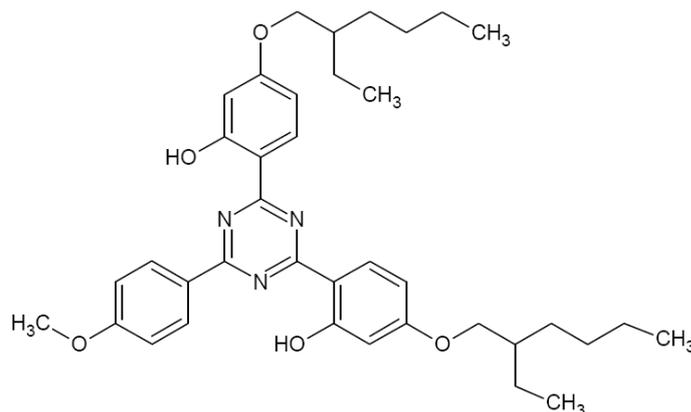


Figure 30 : Structure de l'anisotriazine ou Tinosorb S.

L'anisotriazine est un pigment dispersible dans l'huile. C'est le meilleur filtre UVB et UVA.

III.2.3. Les filtres UVA

Il existe trois filtres purement UVA :

- **Le butylmethoxydibenzoylméthane (BMDM) ou Avobenzone**, sa concentration d'utilisation est limitée à 5 %. Ce filtre est peu stable car il s'isomérisé en permanence entre les formes cétoniques et énoliques, entraînant un changement du maximum d'absorption. C'est pourquoi il doit être utilisé en association avec des filtres UVB et stabilisé par l'octocrylène. (Figure 31)

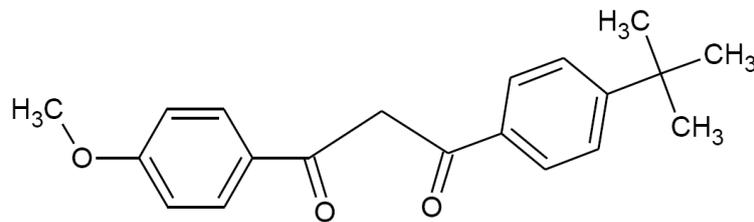


Figure 31 : Structure du butylmethoxydibenzoylméthane.

- **Le diethylamino hydroxybenzoyl hexylbenzoate (DHBB) ou Uvinul A Plus**, sa concentration d'utilisation est limitée à 10 %. C'est le dernier filtre admis sur la liste positive des filtres solaires, il est photostable, non phototoxique et non allergisant. C'est une molécule liposoluble dont la pénétration cutanée est très faible.

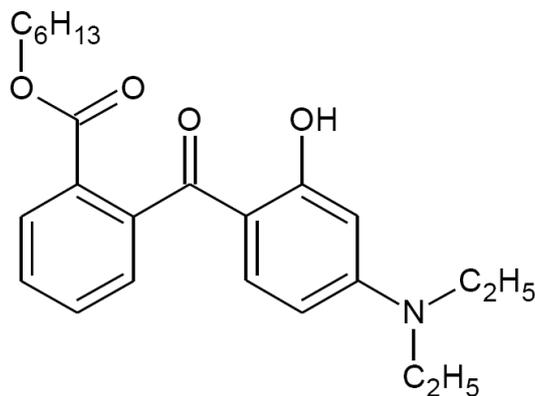


Figure 32 : Structure du diethylamino hydroxybenzoyl hexylbenzoate.

- **Le teraphthalylène dicamphor sulfonic acid ou Mexoryl SX**, déjà cité dans les dérivés du benzylidène camphre, est un produit très stable et efficace vis-à-vis des UVA. Sa concentration maximale d'utilisation est de 10 %.

Ces filtres étant spécifiques des UVA, il faudra donc souvent songer à les associer de façon à obtenir le spectre le plus large possible.

III.2.4. Les filtres d'origine naturelle

Les filtres d'origine naturelle ne sont pas des photoprotecteurs performants. Quelques extraits végétaux ont été recommandés en complément de filtres solaires plus efficaces : extrait d'aloès, extraits de reine des prés, de camomille, de millepertuis. Leur capacité d'absorption étant faible, la présence de flavonoïdes leur permet d'agir en tant qu'agents anti-radicalaires. Ces pièges à radicaux libres protègent les molécules biologiques des effets des UVA. Ils complètent ainsi l'action des produits ne contenant qu'un filtre UVB.

L'utilisation d'huile extraite de végétaux est très populaire mais ces huiles sont de modestes photoprotecteurs, absorbant de 23 à 39 % des UVB. Parmi elles : l'huile de noix de coco, l'huile d'olive, l'huile d'arachide, l'huile de coton, l'huile de sésame.

Les huiles de germe de blé, d'avocat, d'amande douce et de ricin ainsi que les huiles minérales sont dépourvues d'activité filtrante. Elles ont surtout des propriétés surgraissantes et n'ont pas d'activité préventive, en revanche, elles peuvent avoir une certaine activité curative, sur le développement de l'érythème.

La propolis en revanche, présente une capacité d'absorption des radiations solaires non négligeable. Cela est dû à la présence d'acides caféique et férulique dans sa composition, capable d'absorber dans les UVB et UVA. La propolis à la base, est une résine mélangée à des cires produites par les abeilles pour colmater la ruche. Elle est utilisée en industrie cosmétique dans la formulation de sticks antisolaires.

III.3. Les écrans [34, 37, 38, 39]

Les écrans sont des substances minérales opaques inertes qui assurent une protection par réflexion des rayonnements UV. Ce sont des poudres pigmentaires de granulométrie 200-300 µm.

Les deux substances les plus utilisées sont le dioxyde de titane (TiO₂) et l'oxyde de zinc (ZnO).

III.3.1. Le dioxyde de titane

Le dioxyde de titane est l'écran le plus largement utilisé. Pendant longtemps, il a été utilisé sous forme de poudre pigmentaire de granulométrie de 200 nm, lui conférant un inconvénient inesthétique pour le consommateur. Effectivement ces poudres sont opaques et laissent sur la peau un dépôt blanc, appelé « masque de Pierrot ».

Aujourd'hui, l'utilisation de poudres « ultrafines » d'oxyde de titane, de granulométrie 20 à 80 nm, permet de gagner en efficacité. Ces poudres sont capables de laisser passer les radiations supérieures à 400 nm et d'absorber ou réfléchir les autres. D'où leur classification actuelle parmi les filtres à l'annexe VII de la directive cosmétique européenne. Elles fournissent des préparations transparentes protectrices vis-à-vis des UVA et des UVB, et la concentration maximale autorisée est de 25 %.

On trouve aussi sur le marché de l'oxyde de titane enrobé à l'aide de triéthoxycaprylylsilane qui le rend hydrophobe, permettant donc de faciliter la dispersion des particules dans les formules.

III.3.2. L'oxyde de zinc

L'oxyde de zinc est moins efficace que le dioxyde de titane, et il est moins facile à incorporer dans les émulsions (formation de grumeaux).

Comme le dioxyde de titane, il est maintenant utilisé sous forme « ultrafine », de granulométrie 20 à 80 nm afin d'éviter l'aspect blanc sur la peau.

Il n'est pas inscrit sur la liste positive de l'annexe VII de la directive cosmétique européenne car les données relatives à la toxicité des poudres ultrafines et à leur absorption percutanée sont insuffisantes pour affirmer leur innocuité surtout dans les produits solaires destinés aux enfants.

III.3.3. Conclusion sur les écrans

Les pigments sont indispensables dans les formules de très haute protection car leur présence permet de ne pas augmenter à l'infini la concentration en filtre, évitant ainsi les problèmes de tolérance et de toxicité.

Constituant un progrès galénique et industriel certain, les poudres ultrafines présentent également des inconvénients :

- Au moment de la fabrication, leur dispersion est délicate à effectuer.
- Au cours du temps, les particules ont tendance à s'agglomérer, et il se crée alors des « trous » dans le film protecteur.

- La diminution de la taille des particules induit une augmentation de la surface spécifique, et donc une élévation de la réactivité chimique.
- Ces nanoparticules se retrouvent en quantité importante au niveau des orifices cutanés, ce qui peut provoquer des sensations de dessèchement cutané peu agréables.

Les études sur leur pénétration cutanée sont très contradictoires, cette partie sera abordée un peu plus loin dans ce mémoire.

III.4. Autres

On trouve également dans la formulation de produits antisolaires, un certain nombre d'antioxydants topiques et d'excipients.

III.4.1. Les antioxydants topiques

Les antioxydants topiques sont des substances destinées à piéger les espèces radicalaires produites en réponse aux radiations qui n'ont pas été filtrées. Ces derniers se basent sur le même principe que les produits de photoprotection internes du sujet sain, mais en utilisant la voie locale. Ils ont une action palliative et doivent donc être associés à un ou plusieurs filtres. Ces produits protègent surtout des effets des UVA, car les UVB agissent plus souvent par des mécanismes toxiques autres que le stress oxydatif.

Voici, quelques exemples de molécules utilisées :

- La vitamine E ou α -tocophérol ;
- Le β -carotène, très sensible à l'oxydation ;
- La vitamine C, prévient l'érythème UVB ou phototoxique et présente une synergie d'action avec la Vitamine E et les filtres solaires. ;
- Le sélénium ;
- Les flavonoïdes, comme la quercétine ;
- La N-acétylcystéine, capable d'augmenter la concentration intracellulaire en glutathion grâce à sa fonction thiol ;
- L'ubiquinone ou Q10, possédant des propriétés de stimulant cellulaire.

Les différentes études effectuées ont toutes montré que des associations étaient nécessaires pour obtenir des effets satisfaisants. Les antiradicalaires sont très intéressants dans les produits dits « bronzants » car les radiations ne sont pas totalement filtrées.

III.4.2. Excipients

Les produits antisolaires sont composés de produits actifs comme les écrans minéraux et les filtres organiques, mais les excipients jouent également un rôle important dans la formulation. En effet, ils permettent d'améliorer un grand nombre de propriétés comme : l'étalement, la substantivité dont dépend la rémanence, la résistance à l'eau et la stabilité. L'ajout de conservateurs, de colorants et de parfums est possible mais cela peut être à l'origine d'effets secondaires du type allergie ou irritation.

Le choix des excipients est donc tout aussi important que celui des substances actives, car il conditionne également l'efficacité préventive de l'antisolaires, ainsi que son confort cosmétique.

III.5. Formulation

L'efficacité d'un produit photoprotecteur dépend non seulement des qualités intrinsèques des filtres utilisés mais également de la matrice ou véhicule, dans laquelle ils sont formulés. La composition du véhicule apporte une contribution majeure à l'optimisation de l'efficacité du produit final en lui conférant ses qualités cosmétiques, sa facilité d'application, sa résistance à l'eau, à la transpiration ou au frottement. La nature de cette formulation a également une influence importante sur la stabilité à la chaleur et à la lumière du produit. Une grande variété de formulations répondant à ces critères est disponible. Les plus communes sont les huiles, les émulsions, les gels et les sticks.

III.5.1. Les huiles

Elles constituent une des formes les plus anciennes de produit photoprotecteur car les huiles végétales (coco, arachide, sésame, tournesol, olive, onagre...) ont un effet filtrant sur une partie des UV, certes très modéré. C'est le moyen le plus simple pour véhiculer un filtre sur la peau. Ce type de formulation présente à la fois des avantages et des inconvénients. Les huiles s'appliquent facilement et offrent une bonne résistance à l'eau mais leurs qualités cosmétiques sont souvent médiocres et elles ne permettent pas d'incorporer des systèmes filtrants performants, ce qui limite leur utilisation aux valeurs de SPF les plus faibles.

III.5.2. Les émulsions

C'est un système biphasique où un liquide est dispersé dans un autre liquide non miscible sous forme de fines gouttelettes. La dispersion est généralement assurée grâce à la présence d'un ou plusieurs émulsifiants qui sont le plus souvent des agents de surface ou

des polymères hydrophiles. Chacune des deux phases peut renfermer un ou plusieurs principes actifs et divers adjuvants tels que des substances antimicrobiennes, des conservateurs ou des colorants.

Les différents types d'émulsions sont :

- **H/L** : la phase continue est huileuse ou lipophile, la phase dispersée aqueuse ou hydrophile. L'avantage majeur de ces émulsions est de nature cosmétique, puisqu'elles sont très agréables à utiliser et s'étalent très bien. Elles sont peu grasses, et ne brillent pas sur la peau.
- **L/H** : la phase continue est aqueuse ou hydrophile, la phase dispersée est huileuse ou lipophile. L'avantage principal par rapport aux émulsions à phase continue aqueuse est leur bonne rémanence à la surface de la peau. A l'inverse, elles sont plus grasses, donc beaucoup moins agréables au toucher, et ont tendance à former un film brillant à la surface de la peau.
- **H/L/H** : c'est une émulsion double-mixte ou réversible.

C'est actuellement le système de formulation le plus universellement utilisé dans le domaine de la photoprotection. Elaborées à partir de mélanges d'huiles et d'eau stabilisés par des agents d'émulsification, les émulsions permettent l'obtention d'une grande variété de textures. Les laits ou les crèmes sont des émulsions. Le choix de la nature des huiles et des agents d'émulsification utilisés offre au formateur l'accès à une large palette de textures et de consistances. Les émulsions, contrairement aux huiles, concilient la facilité d'application nécessaire à la formation d'un film d'excellente qualité sur la peau et les qualités cosmétiques.

L'utilisation d'émulsions permet par ailleurs d'optimiser l'efficacité des filtres en valorisant les associations synergiques entre les filtres lipophiles et les filtres hydrophiles ou entre les filtres organiques et les filtres minéraux. Ce dernier point est particulièrement important car il permet d'atteindre des niveaux de protection élevés sans augmenter de façon excessive les concentrations en agents filtrants.

III.5.3. Les gels

C'est un mélange imparfait entre des substances colloïdales et un liquide aqueux ou alcoolique. Il constitue une alternative intéressante aux émulsions. Le gel est un produit épais, transparent, qui est attrayant visuellement pour le consommateur. Différents types de formulations tels que les gels aqueux, les gels alcooliques et les microémulsions peuvent conduire à cet effet.

III.5.4. Les sticks

Il s'agit de formes solides obtenues à partir de cires ou d'huiles épaissies. Leur composition les rend particulièrement résistants à l'eau. Les sticks sont principalement utilisés sur de petites surfaces telles que le visage ou les lèvres.

IV. La réglementation [40, 41, 42, 43, 34, 44]

IV.1. Liste des filtres ultraviolets

L'annexe VII de la Directive cosmétique 76/768/CEE modifiée présente la liste des filtres ultraviolets autorisés dans les produits anti-solaire, ainsi que leur concentration maximale autorisée, leurs éventuelles recommandations d'utilisation et les règles d'étiquetage. Cette liste contient 28 filtres autorisés, dont 27 filtres organiques et un filtre inorganique, le dioxyde de titane [45]. (Annexe 2)

La Directive précise aussi que « d'autres filtres ultraviolets utilisés dans les produits cosmétiques uniquement pour la protection des produits contre les radiations ultraviolettes ne figurent pas dans la présente liste ».

En terme de réglementation internationale, des différences existent entre l'Europe, le Japon et les USA. Elles portent sur le type, le nombre de filtres autorisés, les concentrations maximales tolérées et le statut des produits les contenant.

Par exemple, aux USA, les filtres sont considérés comme des médicaments OTC (over the counter) et sont contrôlés par la FDA (Food and Drug Administration). Il existe une liste de 16 filtres autorisés à une concentration maximale d'emploi. Parmi eux, 11 filtres sont communs avec la liste européenne et 4 sont spécifiques à la FDA : le cinoxate, le benzophénone-8, l'antranilate de menthyle, et le salicylate de trolamine. Ces 4 filtres ne sont pas interdits d'utilisation en Europe, donc ils peuvent être utilisés dans un produit anti-solaire et l'annotation « formulé sans filtre » peut être précisé sur l'emballage.

Cette réglementation, et notamment cette liste est régulièrement mise à jour, en fonction des progrès techniques et des données au niveau de la sécurité.

IV.2. Evaluation des filtres

Avant leur mise sur le marché, les filtres font l'objet d'une évaluation de leur sécurité et de leur efficacité, par un organisme le SCCP (Scientific Committee on Consumer Products).

Pour chaque ingrédient cosmétique, 13 points sont pris en compte pour évaluer l'exposition du consommateur :

- type de produit,
- concentration des ingrédients dans le produit,
- quantité de produit appliquée,
- fréquence d'application,
- surface traitée,
- modalités d'application,
- site anatomique,
- durée de contact,
- quantité susceptible de pénétrer dans l'organisme,
- type de consommateur,
- mésusage prévisible,
- estimation du nombre de consommateurs potentiels,
- application sur des zones exposées au soleil.

Le calcul de la marge de sécurité est effectué selon la formule suivante :

$$\text{Marge de sécurité} = \text{NOAEL} \times \text{SED} > 100$$

- **La NOAEL** (No Observable Adverse Effect Level) est la dose qui ne produit aucun effet indésirable sur le modèle animal, exprimée en mg/kg/j.
- **La SED** (Systemic Exposure Dose) est la dose d'exposition systémique humaine déterminée après application d'un filtre solaire à étudier, exprimée en mg/kg/j.
- La dose maximale de produit anti-solaire appliquée sur la peau est de $1\text{mg}/\text{cm}^2$.

L'évaluation de la sécurité des filtres est donc optimisée car le consommateur applique en général $0,5\text{mg}/\text{cm}^2$ de crème sur la peau. De plus, les produits solaires ne restent pas intégralement sur la peau car il y a perte dues à la baignade, la transpiration, la desquamation, et l'adsorption sur les vêtements.

Les filtres les plus anciens font l'objet d'une réévaluation par le SCCP, effectuée au sein du groupe de travail de l'AFSSAPS portant sur les ingrédients cosmétiques.

IV.3. Etiquetage

Les produits solaires doivent obéir à des règles d'étiquetage recommandées par la Commission Européenne afin d'améliorer et d'harmoniser l'information au niveau de l'Europe.

Tout produit cosmétique doit porter en encre indélébile sur le contenant et l'emballage du produit :

- Le **nom** et **l'adresse du fabricant** ou du responsable de la mise sur le marché établi dans un état membre de la communauté européenne ;
- L'indication du pays d'origine ;
- Le **poids ou le volume du produit** au moment du conditionnement (sauf pour les emballages contenant moins de 5 g ou moins de 5 ml ou pour les échantillons gratuits et les uni-doses) ;
- La **date de durabilité minimale** (mois/année ou jour/mois/année), seulement pour les produits dont la date est < 30 mois ;
- La **PAO** (période après ouverture) pour les produits dont la date de durabilité minimale est > 30 mois, exprimée en mois et/ou années (Figure 33) ;

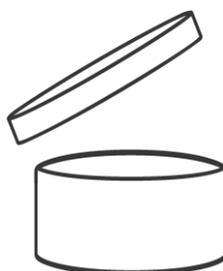


Figure 33 : Schéma de la PAO.

- Le **numéro de lot de fabrication** ou la référence permettant l'identification de la fabrication ;
- La **fonction du produit** ;
- La **liste des ingrédients**, par ordre décroissant de poids, au moment de la fabrication. Les ingrédients présents en quantité inférieure à 1 % sont listés dans n'importe quel ordre après les autres.

Règles d'étiquetage propres aux produits solaires :

- Les **précautions particulières d'emploi** :
 - o Renouveler l'application toutes les 2 heures,
 - o Renouveler l'application après une activité sportive, une baignade,
 - o La quantité de produit à appliquer sur la peau ;
- La « **protection UVB et UVA** », existe que si les trois critères suivants sont remplis :
 - o Le SPF, obtenu par la méthode internationale reconnue, doit être au minimum de 6. On peut également accepter un niveau de protection équivalent obtenu par une autre méthode in vitro.
 - o Le niveau de protection vis-à-vis des UVA (obtenu par la méthode PPD) doit être équivalent à au moins 1/3 du SPF. On peut aussi accepter un niveau de protection équivalent obtenu par une méthode in vitro.
 - o La longueur d'onde critique, λ_0 , correspondant à la longueur d'onde en dessous de laquelle s'exerce 90 % de l'efficacité du produit solaire, doit être au moins égale à 370 nm.

Le logo UVA instauré par le COLIPA, peut figurer sur l'emballage si ces critères sont remplis. Ce logo doit avoir une taille inférieure au SPF figurant sur l'emballage. (Figure 34)



Figure 34 : Représentation du logo UVA.

- Les produits solaires sont répartis en 4 **catégories en fonction de la valeur du SPF**. Les 4 catégories sont les suivantes : « faible protection », « protection moyenne », « haute protection » et « très haute protection ». (Tableau VI)

| Catégorie | SPF déterminé | SPF affiché |
|-----------------------|----------------------|--------------------|
| Protection faible | De 6 à 14 | 6 – 10 |
| Protection moyenne | De 15 à 29 | 15 – 20 – 30 |
| Protection haute | De 30 à 59 | 30 – 50 |
| Protection très haute | > 60 | 50 + |

Tableau VI : Les différentes catégories de produits solaires en terme de protection.

- **Messages de prudence :**
 - Eviter la surexposition,
 - Ne pas exposer les bébés et les jeunes enfants

Il est interdit de revendiquer une « protection totale » ou « écran total ». Enfin, il faut expliquer les risques encourus en cas d'application en quantité insuffisante sur la peau.

V. Les tests d'efficacité

Tout cosmétique doit répondre aux exigences définies dans la directive 76/768/CEE en ce qui concerne son innocuité et la justification des allégations qu'il revendique. Un produit solaire se doit être efficace et doit donc apporter la preuve du maintien de son pouvoir photoprotecteur dans les conditions raisonnables d'emploi. La stabilité du produit fini doit aussi être garantie.

V.1. La stabilité des produits de protection solaire

L'importance du maintien du pouvoir photoprotecteur pour les produits de protection solaire est tel qu'il faut s'assurer de l'absence de dégradation et/ou photodégradation chimique.

Fait par les industriels, les études de stabilité des produits finis sont réalisées au cours de la phase de développement d'un produit, sur une période de 2 mois à température ambiante et en étuve à 45°C.

Les contrôles effectués portent généralement sur les paramètres suivants :

- Caractères organoleptiques (aspect, couleur, odeur) ;
- Caractères physico-chimiques (pH, viscosité, contrôle des filtres) ;
- Mesure du SPF avant et après vieillissement accéléré.

Ces conditions permettent d'estimer que le produit, dans des conditions normales d'utilisation, reste stable pendant 36 à 48 mois.

V.2. Détermination de l'efficacité dans le domaine UVB

L'indice de protection dans le domaine UVB peut être déterminé par deux méthodes complémentaires *in vitro* et *in vivo*. Cet indice est qualifié de « IPS » (pour Indice de Protection Solaire) ou « SPF » (pour Sun Protection Factor) ou « FPS » (pour Facteur de Protection Solaire).

V.2.1. Méthode *in vitro*

La méthode *in vitro* constitue la première étape de détermination de l'efficacité de produits solaires.

Le produit à tester est étalé sur une plaque de polyméthylméthacrylate (PMMA) au doigt nu. Des pesées successives sont réalisées afin d'atteindre une masse résiduelle fixée à 15 mg après l'obtention d'un film homogène de produit sur la plaque.

La détermination du SPF est basée sur la mesure de la transmittance et est effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre à sphère d'intégration (Labsphère®). A partir de la transmittance obtenue pour chaque longueur d'onde comprise entre 290 et 400 nm, on calcule une valeur de SPF selon la relation :

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

Avec E , efficacité érythémateuse du spectre UV, S , spectre de la lampe et T , transmittance de l'échantillon testé.

Par analogie, on peut calculer une valeur de FP-UVA en intégrant dans le domaine UVA, c'est-à-dire entre 320 et 400 nm.

La Recommandation Européenne recommande pour chaque produit testé, de calculer le ratio SPF/FP-UVA et de déterminer la longueur d'onde critique (longueur d'onde en dessous de laquelle s'exerce 90 % de l'efficacité du produit).

Cette longueur d'onde (λ_c) renseigne sur l'étendue du domaine d'efficacité du produit en question. Elle est obtenue en calculant l'aire sous la courbe de la fonction : $A = f(\lambda_c)$, avec A , absorbance et λ_c , longueur d'onde, et en déterminant quelle longueur d'onde correspond à 90 % de la surface. (Figure 35)

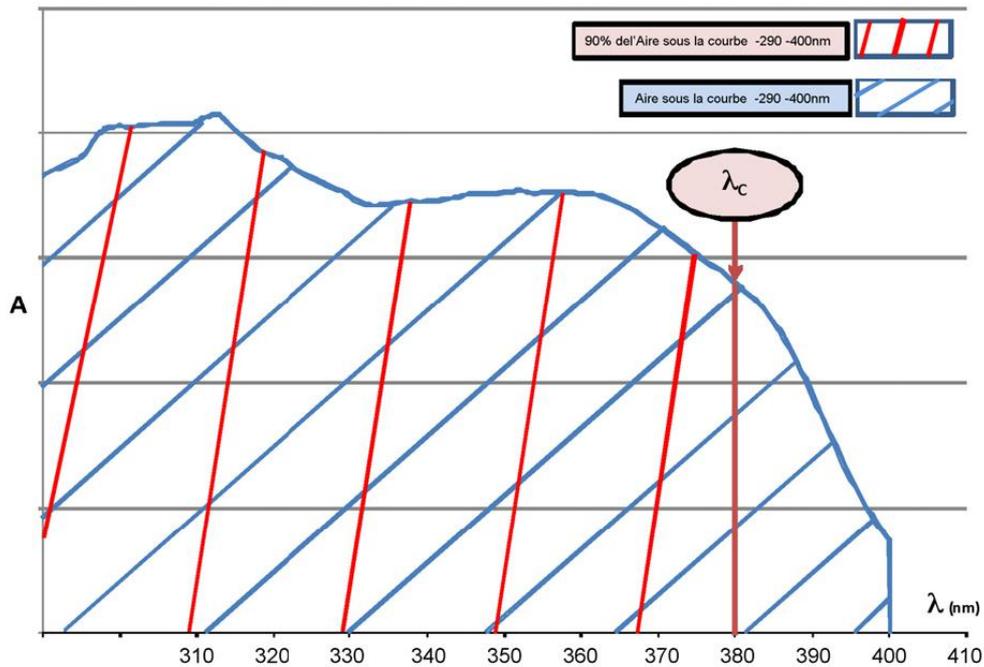


Figure 35 : Exemple de détermination de la longueur d'onde critique d'un produit anti-solaire.

V.2.2. Méthode *in vivo*

La méthode d'évaluation de la protection utilisée *in vivo*, au niveau européen, est celle définie par le COLIPA. Elle permet de définir un SPF basé sur le rapport de la dose érythémateuse minimale sur la peau protégée (DEMp) par le produit à la dose érythémateuse minimale non protégée (DEMnp).

$$SPF = \frac{DME_p}{DME_{np}}$$

La DME équivaut à la dose minimale de rayonnement UV nécessaire pour déclencher l'apparition du premier érythème perceptible à bords nets. Cet érythème apparaît 16 à 24h après l'exposition UV. La DME est exprimée en milliJoule/cm².

Les instructions du COLIPA concernant cette méthode sont les suivantes :

- Utilisation d'une lampe à arc xénon et filtres comme source d'irradiation ;
- L'irradiation se fait entre 290 et 400 nm ;
- Les volontaires, d'âge entre 18 et 55 ans, doivent signer un protocole d'accord et sont rétribués ;
- Les volontaires sont de phototype I, II ou III selon la classification ;
- Les volontaires ne doivent pas présenter de troubles de la pigmentation ou de terrain atopique connu ;
- Le nombre de sujet est petit : 10 – 20 personnes ;
- La dose appliquée pour les essais est de 2 mg/cm², soit 3 fois la quantité appliquée couramment par les consommateurs ;
- On irradie les volontaires de doses d'UVB d'intensité croissante selon une progression géométrique de raison 1,5.

V.3.Détermination de l'efficacité dans le domaine UVA *in vivo*

La France est l'un des rares pays européens à utiliser des méthodes d'évaluation des indices anti-UVA *in vivo*. Ces méthodologies sont basées sur l'observation et la mesure du phénomène de Meirowski ou pigmentation immédiate sur la peau. Cette pigmentation survient immédiatement après irradiation par des UVA, et peut être évaluée par deux méthodes : l'IPD (Immediate Pigment Darkening) mesurée immédiatement après irradiation, et la PPD (Persistant Pigment Darkening) mesurée 2 heures après irradiation.

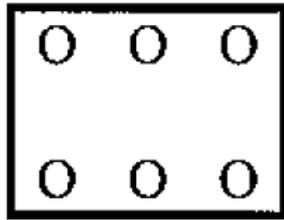
Le calcul des facteurs de protection IPD et PPD se font de la même manière que pour le SPF, en faisant le rapport entre les doses requises pour produire la réponse respectivement avec et sans produit de protection solaire appliqué sur la peau :

$$FP-UVA = \frac{DPIM_p}{DPIM_{np}} \quad \text{ou} \quad FP-UVA = \frac{DPPM_p}{DPPM_{np}}$$

Les instructions à suivre pour cette méthode sont les suivantes :

- Utilisation comme source d'une lampe à arcs xénon munie d'un filtre arrêtant les UVB ou d'une lampe à halogénure (vapeur de Mercure) ;
- Irradiation entre 320 et 400 nm ;
- Les volontaires sont de phototype III et IV ;
- La quantité de produit appliquée sur la peau est de 2 mg/cm² ;

- On irradie les volontaires de 6 doses d'UVA d'intensité croissante selon une progression géométrique de raison 1,5.



Actuellement, il n'existe pas de standardisation des indices de protection anti-UVA affichés sur les produits, mais la méthode PPD apparaît comme la méthode la plus intéressante.

V.4. Evaluation de la résistance à l'eau d'un produit solaire

Pour déterminer la résistance et la rémanence à l'eau d'un produit solaire, la méthode COLIPA *in vivo*, sur volontaires sains, est utilisée.

Cette méthode est basée sur la comparaison des SPF déterminés avant et après immersion des sujets dans un spa, un jacuzzi ou une baignoire.

Le test de résistance à l'eau consiste :

- à déterminer le SPF avant immersion entre une zone protégée et une zone non protégée.
- à déterminer l'indice de protection après immersion dans 2 bains en jacuzzi successifs de 20 minutes

Les SPF avant et après immersion sont comparés pour évaluer la résistance des produits solaires à l'eau.

Le produit est « water resistant », s'il y a une perte de moins de 50 % du SPF initial.

Cependant, cette méthode ne tient compte que de la résistance dans le domaine UVB.

Partie 4 : Etude de l'absorption cutanée des nanoparticules de TiO₂

I. Définition d'un nanomatériau

D'après le règlement cosmétique, la définition d'un nanomatériau est la suivante : « Un nanomatériau est un matériau insoluble ou bio-persistant, fabriqué intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nm ». [46]

Parmi les nanomatériaux, les plus connus et les plus utilisés en cosmétologie sont le dioxyde de titane (TiO₂) et l'oxyde de zinc (ZnO). Ils sont, comme nous l'avons vu précédemment, utilisés en tant que filtres UV minéraux dans les produits de protection solaire.

Cela fait plus de 20 ans qu'ils sont utilisés sous forme nanoparticulaire et ceci pour deux raisons principales : l'échelle nanométrique de ces particules permet tout d'abord d'améliorer le spectre d'absorption de ces deux filtres UV, et d'autre part d'obtenir une transparence et donc une amélioration de la cosméticité des produits de protection solaire.

II. Les principaux effets toxicologiques des nanomatériaux [47]

Il existe peu d'études sur les effets toxicologiques des nanomatériaux chez l'homme. Cependant, ils sont questionnés sur deux types de risque :

- une réactivité cellulaire et tissulaire particulière en rapport avec leur petite taille,
- un risque de passage de barrières physiologiques, comme la peau ou la barrière pulmonaire.

Différentes études ont été réalisées sur l'absorption cutanée des nanoparticules de TiO₂ et de ZnO, mais la généralisation de ces résultats est difficile car les caractéristiques physico-chimiques diffèrent d'une nanoparticule à l'autre.

Les caractéristiques pouvant différer d'une particule à l'autre sont les suivantes :

- L'agglomération/agrégation dans le milieu de dispersion,
- La structure cristalline,
- La composition des enrobages/dopages,
- La taille et la distribution des particules,
- L'activité photocatalytique (Nanoparticules de TiO₂),
- La porosité,
- La pureté de l'échantillon,
- L'aspect (forme, longueur, largeur),
- La surface spécifique,
- La charge de surface,

- La surface d'activité,
- Le coefficient de partition octanol/eau.

Il est donc indispensable de connaître les caractéristiques des nanoparticules étudiées afin d'interpréter au mieux les résultats.

III. Etude chez l'animal de l'absorption transcutanée des nanoparticules de TiO₂ [48]

En 2006, le CIRC (Centre international de Recherche sur le Cancer) a émis l'hypothèse que le dioxyde de titane pourrait être cancérigène s'il entre en contact avec les cellules pulmonaires et l'a classé, en catégorie 2B, c'est-à-dire, potentiellement cancérigène chez l'homme par inhalation.

Suite à cela, la commission européenne a décidé de procéder à une évaluation du risque de toxicité cancérigène induit par l'utilisation de dioxyde de titane dans les produits cosmétiques et du potentiel de pénétration cutanée de ces nanoparticules.

L'étude réalisée par la FDA (*Food and drug Administration ; Sadrieh et al., 2010*) en 2010 pour l'analyse de la pénétration cutanée des nanoparticules de TiO₂, est retenue à ce jour comme l'étude la plus pertinente par l'AFSSAPS. En effet, cette étude :

- Est menée in vivo,
- Met en jeu l'évaluation de la pénétration cutanée de nanoparticules de TiO₂ représentatives de celles commercialisées pour les produits cosmétiques,
- Est menée sur le mini-porc, espèce qui constitue un modèle approprié pour l'extrapolation des résultats à l'homme en raison des fortes similarités de la peau entre ces deux espèces en termes de perméabilité et de structure cutanées,
- Est menée sur une durée relativement longue avec des applications répétées (application de produits 4 fois par jour, 5 jours par semaine durant 22 jours) comparativement aux autres études issues de la littérature scientifique qui se déroulent sur des temps courts (maximum 72 heures).

Pour cette étude, quatre formules ont été réalisées :

- Une formule contrôle ne contenant pas de TiO₂,
- Une formule contenant 5 % de nanoparticules de TiO₂ enrobées sous forme rutilé,
- Une formule contenant 5 % d'un mélange anatase/rutilé de nanoparticules de TiO₂ non enrobées,
- Une formule contenant 5 % de particules de TiO₂ non enrobées submicroniques.

Les caractéristiques des particules de titane introduit dans ces formules sont détaillées dans le tableau suivant (Tableau VII) :

| Test article | Titanium (mg/g) | Percent of target (target = 5% by weight) | Percent homogeneity (relative SD) | Particle size of TiO ₂ in raw material and formulation by SEM |
|---|-----------------|--|---|--|
| Blank cream | 0.334 ± 0.021 | < 0.05 | 4.45 | Not applicable |
| Cream containing submicron TiO ₂ | 33.689 ± 1.239 | 112.3 ± 4.1% (5.6% TiO ₂ by weight) | 2.84 | 300–500 nm |
| Cream containing uncoated TiO ₂ | 36.628 ± 2.481 | 122.1 ± 8.3% (6.1% TiO ₂ by weight) | 4.42 | 30–50 nm |
| Cream containing coated TiO ₂ | 28.489 ± 1.765 | 95 ± 5.9% (4.7% TiO ₂ by weight) | 1.44 | 20–30 nm in diameter and about 50–150 nm in length |

Tableau VII : Concentration en titane et taille de TiO₂ dans les crèmes.

Après traitement topique des mini-porcs, une autopsie est réalisée sur plusieurs tissus (peau sur cinq sites, ganglions lymphatiques, foie, rate et reins) et sont ensuite analysés par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS) afin de déterminer le contenu en titane. Par ailleurs des échantillons de peau, sont soumis au microscope électronique à transmission (MET) et microscope électronique à balayage en énergie dispersive X-ray (SEMEDX), afin de mieux évaluer la localisation des particules de titane et d'évaluer si le traitement employé dans cette étude aboutit à une importante pénétration cutanée de nanoparticules de TiO₂ chez les mini-porcs.

Les résultats obtenus par cette étude ne montrent aucun effet indésirable apparent sur la peau de l'animal (par exemple, une irritation). On détecte par ICP-MS des niveaux relativement bas et constant de titane dans la peau des mini-porcs traités.

Dans le foie, aucune augmentation statistiquement significative des taux en TiO₂ pour tous les groupes traités versus le groupe contrôle, n'a été retrouvée. (Figure 36)

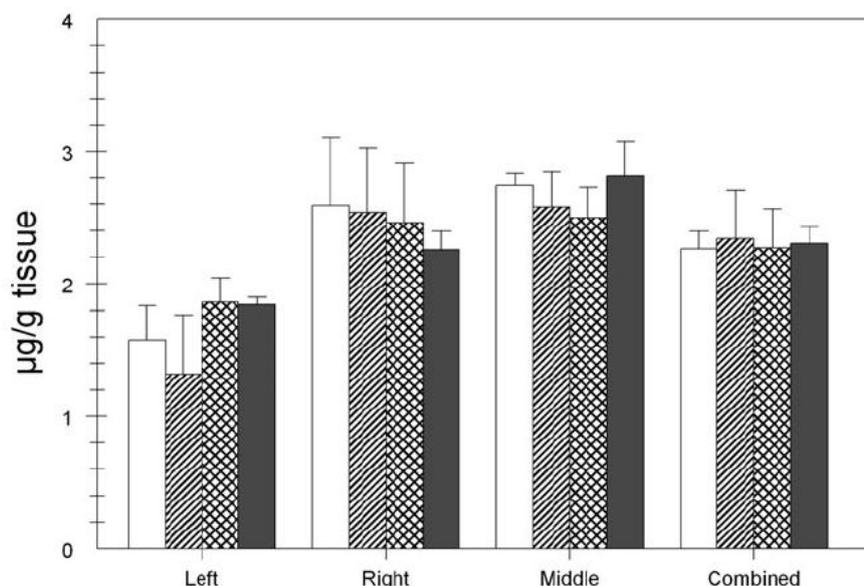


Figure 36 : Taux de titane dans les lobes gauche, droit, et milieu du foie de mini-porcs traités par des formulations antisolaires contenant les TiO₂ suivants (de gauche à droite): le contrôle, pas de TiO₂ (barre blanche); TiO₂ submicroniques (barre grise); TiO₂ nano non enrobé (barre hachurée) et TiO₂ nano enrobé (barre quadrillée). Le groupe "combiné" représente la valeur moyenne des échantillons de foie de chaque animal dans le groupe de traitement indiqué. Les données sont présentées en moyenne \pm SE pour trois mini-porcs par groupe.

L'analyse des échantillons de peau au microscope électronique à transmission (MET) et microscope électronique à balayage en énergie dispersive X-ray (SEMEDX) ne donne pas de résultats confirmant la possible pénétration des nanoparticules de TiO₂ dans le tissu cutané. En effet, moins de 10 particules de TiO₂ isolées ont été détectées dans le derme et les follicules pileux. Leurs présences pourraient être le résultat d'une contamination lors de la coupe du tissu. (Figure 37)

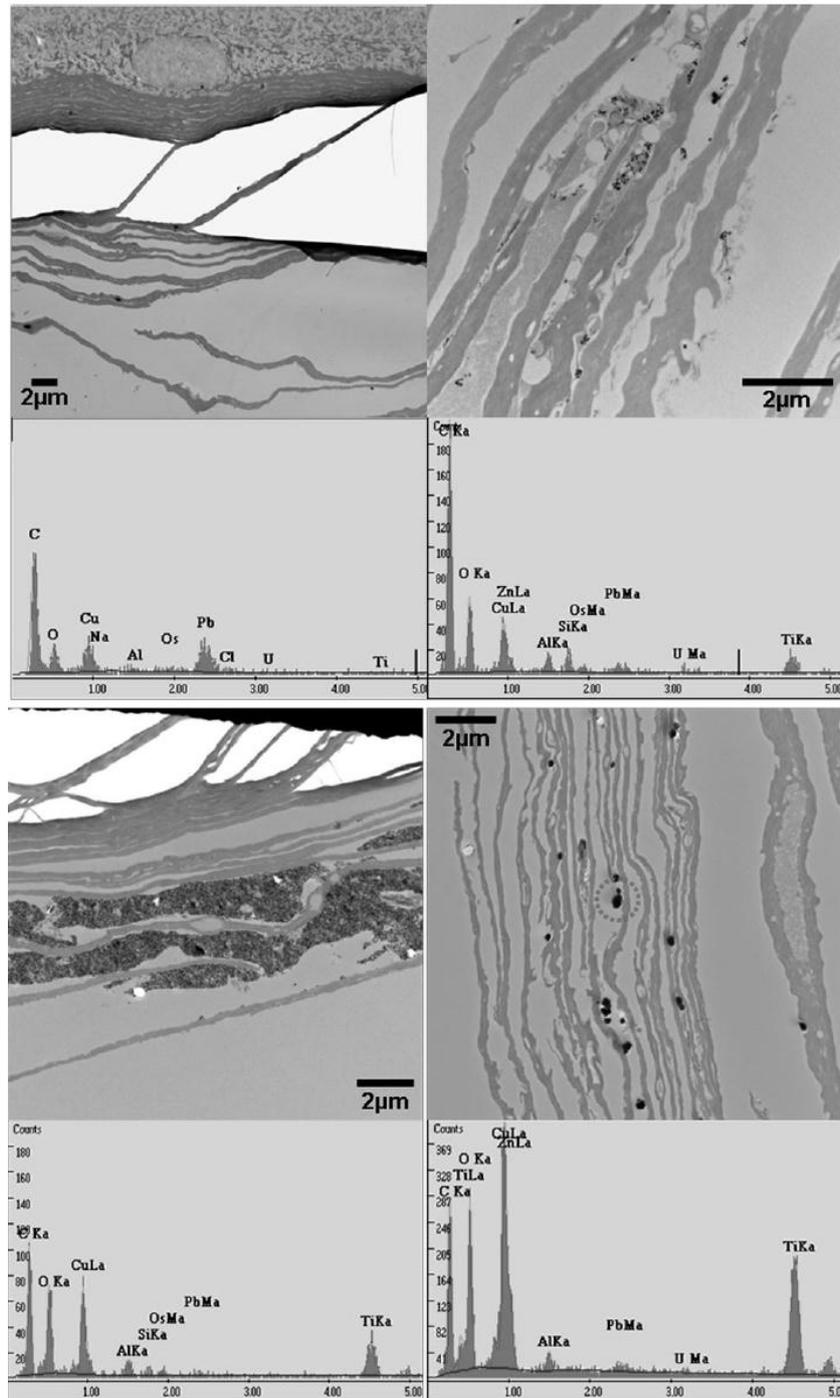


Figure 37 : Représentation des micrographies TEM et les spectres SEM-EDX correspondant, de la couche cornée de peau de mini-porc. A) En haut à gauche : contrôle (pas de TiO_2); B) en haut à droite : TiO_2 submicronique; C) en bas à gauche : TiO_2 nanométrique non enrobé; D) en bas à droite : TiO_2 nanométrique enrobé.

Au niveau de la figure A), on retrouve des taches sombres denses aux électrons. Ces taches ne correspondent pas à des particules de titane mais à des mélanosomes, l'analyse EDX permet de confirmer cela.

Les autres images représentent les résultats obtenus après application des formulations antisolaires contenant un des trois types de titane étudiés dans l'étude. Pour les trois sortes, on observe la présence de particules de TiO₂ au niveau des couches supérieures du stratum corneum. Il y a peu ou pas de présence de particules de TiO₂ au niveau de l'épiderme inférieur et du derme, leur présence serait due à une contamination croisée au cours de la manipulation des échantillons.

Cette étude conclut que le TiO₂ nanométriques, inclus dans une formulation similaire aux écrans solaires actuellement commercialisés, ne pénètre pas significativement la barrière cutanée normale du mini-porc et qu'il est donc peu probable que celui-ci pénètre au niveau de la peau humaine. L'inclusion de dioxyde de titane de taille nanométrique dans les crèmes solaires ne pose donc pas de problème significatif pour la santé.

Cependant, certaines études (comme celle de Gopee et al., 2009) ont montré qu'une pénétration des nanoparticules était probable lorsque la peau est endommagée. Cette possibilité n'est donc pas à écarter, et donc l'application sur une peau abîmée d'antisolaires contenant des nanoparticules de titane serait à éviter afin de minimiser le risque de passage transcutané du TiO₂.

Les études in vivo chez l'animal et en particulier chez le porc constituent un outil indispensable à l'obtention de résultats pertinents à l'extrapolation à l'homme. Néanmoins, les études chez l'homme restent le moyen le plus pertinent d'évaluer la pénétration cutanée.

IV. Etude chez l'homme de l'absorption transcutanée des nanoparticules de TiO₂ [49]

Les études chez l'homme de pénétration cutanée des nanoparticules de TiO₂, présentent des temps d'exposition limités à quelques heures (72 heures).

Schulz et al. (2002) réalisent une étude chez l'homme qui s'intéresse aux formes et caractéristiques de surface de 3 formes nanométriques de TiO₂ modifié en surface. (Tableau VIII)

| | Surface | Size (nm), shape | Coating elements |
|----------------|---------------------|------------------|-------------------------|
| T 805 | Hydrophobic | 20, cubic | Ti/Si |
| Eusolex T-2000 | Amphiphilic | 100, needles | Ti/Al//SiO ₂ |
| Tioveil AQ | Hydrophilic (Disp.) | 100, needles | Ti/Al//Si |

Tableau VIII : Caractéristiques des nanoparticules de titane étudiées.

Les particules sont contenues dans une émulsion de type crème solaire, à 4 % de TiO₂. Une quantité de 45 mg de produit (4 mg/cm², soit 160 µg TiO₂/cm²) sont appliqués sur la peau du bras d'un volontaire pendant 6 h.

Après fixation des échantillons, l'observation microscopique montre un dépôt en surface et une absorption limitée aux couches supérieures du stratum corneum, sans effet particulier de la taille ou des propriétés de surface. (Figure 38)

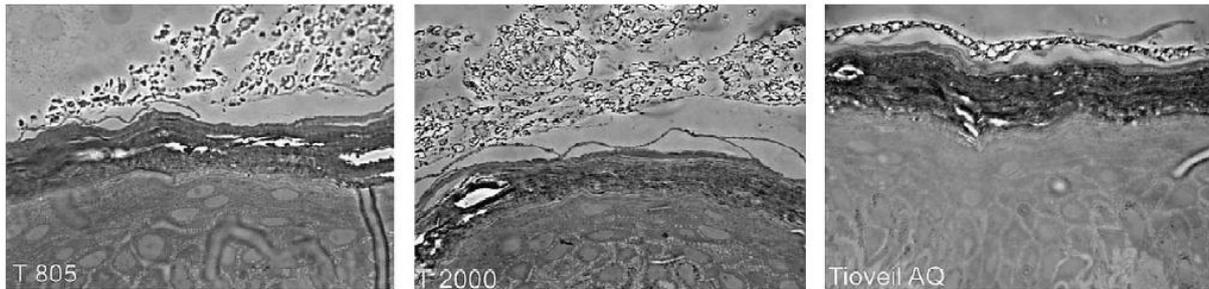


Figure 38 : Microscopie optique d'une section semi-fine de la peau humaine à la surface verticale. Une émulsion huile-dans-eau contenant 4% de dioxyde de titane : (a) pigment T 805; (b) pigment T 2000; (c) pigment TIOVEIL AQ ; a été appliquée localement pendant 6 h.

Ces résultats sont confirmés par l'étude de Filipe et al. (2009) et celle de Kertesz et al. 2005 qui réalisent, dans le cadre du projet européen Nanoderm, une étude d'absorption des nanoparticules de TiO₂ contenues dans un produit solaire (Anthelios XL F60, La Roche-Posay) sur un modèle de xénogreffe de peaux humaines greffées sur des souris SCID. Le produit est déposé pendant 1, 24 ou 48 heures sous occlusion. Des biopsies sont alors prélevées, fixées et préparées pour l'observation microscopique. Après 1 ou 24 heures d'exposition, les nanoparticules sont observées dans les couches les plus externes, atteignant le stratum corneum disjonctum. Dans de rares cas, elles atteignent le stratum granulosum. [50, 51]

Enfin, comme le souligne le rapport Nanoderm (2007), il subsiste également encore quelques questions ouvertes concernant par exemple la peau brûlée par le soleil ou la peau atopique. [52]

Il est à noter que les produits cosmétiques ne doivent pas nuire à la santé humaine lorsqu'ils sont appliqués dans les conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation (article 2 de la directive cosmétique 76/768/CEE). Dans le cas des produits de protection solaire, des peaux lésées suite à des érythèmes solaires constituent une éventualité d'application dans des conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation. Toutefois, il n'existe pas à ce jour de modèle sur peaux lésées validé.

V. Evaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population et l'environnement [53]

En mars 2010, l'AFSSET (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail) a publié un rapport sur l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et l'environnement, dont une partie concerne les crèmes solaires et le dioxyde de titane.

La quantité de nanoparticules de TiO₂ disséminée annuellement dans l'environnement en France par les produits solaires a été évaluée. L'AFSSET s'est basée pour cela, sur le fait que toute masse de produit utilisé sera tôt ou tard rejetée dans l'environnement (effluents liquides, sols, atmosphère).

D'après le chiffre d'affaire annuel des produits solaires estimé par Eurostaf (société du groupe Les Echos) et le prix de vente TTC moyen des crèmes solaires, on consommerait chaque année en France 2300 tonnes de crèmes solaires. En considérant que toutes les crèmes solaires contiennent 10 % de TiO₂, 230 tonnes/an de TiO₂ seraient disséminés en France par les produits solaires.

A ce jour, très peu de travaux ont été publiés sur les risques pour les écosystèmes liés au relargage des nanoparticules de TiO₂ issues de l'emploi des cosmétiques, et le TiO₂ est très stable chimiquement à long terme compte tenu de sa faible solubilité. Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur les risques encourus pour l'environnement.

Pour l'environnement, la quantité de nanoparticules issues des crèmes solaires ne représente que 0,1 % de la totalité de la production nationale de TiO₂, le risque ne peut être estimé mais ne peut donc pas être exclu.

VI. Nouvelles règles d'étiquetage et recommandations relatives à l'utilisation des nanoparticules [54, 55]

VI.1. Recommandations relatives à l'utilisation des nanoparticules dans les produits cosmétiques

Le manque d'études pertinentes et représentatives des nanomatériaux réellement utilisés dans les produits cosmétiques ne permet pas de conclure sur l'innocuité de ces nanomatériaux dans les produits cosmétiques. C'est pourquoi l'Afssaps après avoir réalisé un rapport d'évaluation du risque de pénétration cutanée des nanoparticules utilisées dans les produits cosmétiques, recommande de ne pas utiliser de produit cosmétique notamment les produits de protection solaire contenant du TiO₂ sous forme nanoparticulaire sur :

- La peau lésée, à la suite d'érythèmes solaires et ceci en l'absence de données d'absorption cutanée spécifiques ;

- Le visage et dans des locaux fermés lorsque ces dernières sont contenues dans des sprays aérosol, dans l'attente de données permettant de finaliser l'évaluation du risque par voie aérienne.

Dans cette thèse, le cas des nanoparticules d'oxyde de zinc n'a pas été abordé. Cependant, les études réalisées sur le sujet arrivent à la même conclusion que pour les nanoparticules de dioxyde de titane. De plus, rappelons que l'oxyde de zinc ne peut être utilisé en tant que filtre UV tant que ce dernier n'est pas inscrit à l'annexe VII de la directive cosmétique (Article 4 de la directive cosmétique 76/768/CEE, point g).

VI.2. Nouvelles règles d'étiquetage lors de l'utilisation de nanoparticules dans les produits cosmétiques

Le Règlement « Cosmétiques », voté le 24 mars 2009 au Parlement européen, introduit un nouveau système d'encadrement des nanomatériaux.

Il impose à toute entreprise qui souhaite commercialiser un produit contenant des nanomatériaux, d'en informer, 6 mois avant la mise sur le marché, la Commission européenne. En cas de doute, cette dernière pourra requérir l'avis du Comité Scientifique pour la Sécurité des Consommateurs.

De plus, l'entreprise devra indiquer la présence de ces nanomatériaux dans la liste des ingrédients qui figure déjà obligatoirement sur tous les produits. Une règle d'étiquetage a été prévue à cet effet : nom de l'ingrédient [nano]. Cela donnera par exemple : Titanium dioxide [nano].

L'Industrie cosmétique est ainsi le premier secteur économique à se doter d'un encadrement spécifique des nanomatériaux.

Conclusion

Depuis quelques années, le bronzage est un dû : la peau doit bronzer en quelques jours seulement, et sans danger ! Cependant, si les filtres solaires divisent par 10 le risque de cancer cutané, ils sont nettement sous-utilisés : le plus souvent parce que l'on ignore les conséquences sévères d'une exposition aiguë aux rayonnements solaires.

Le renforcement des programmes de prévention permet d'améliorer les connaissances en termes de protection solaire, et vise à changer le comportement de la population vis-à-vis de l'exposition solaire. L'éducation aux bons gestes dès le plus jeune âge est un bon moyen de sensibilisation.

En ce qui concerne la polémique sur l'utilisation de nanoparticules dans les produits cosmétiques, aucune étude à ce jour ne permet de conclure à un risque d'absorption transcutanée des nanoparticules de dioxyde de titane ou d'oxyde de zinc sur peau saine.

Cependant, à ce jour le risque d'absorption transcutanée lors de l'application de produits de protection solaire sur des peaux lésées suite à des érythèmes solaires n'a pas été évalué. L'érythème solaire est représentatif d'un schéma d'utilisation raisonnablement prévisible d'un produit de protection solaire. C'est pourquoi, en l'attente d'études complémentaires, l'Afssaps recommande de ne pas utiliser sur peau lésée les produits cosmétiques contenant les nanomatériaux de TiO₂ et de ZnO.

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Graphique comparant deux générations de produits de même pouvoir protecteur vis-à-vis du coup de soleil..... | 16 |
| Figure 2 : Comparaison de deux affiches publicitaires pour des produits de protection solaire COPPERTONE® à 45 ans d'intervalle. | 17 |
| Figure 3 : Exemple de publicité de la crème NIVEA | 18 |
| Figure 4 : Publicité de l'huile de Chaldée | 19 |
| Figure 5 : Publicité des produits de protection solaires DELIAL | 20 |
| Figure 6 : Exemple de gamme de produits de protection solaire Ambre solaire | 21 |
| Figure 7 : Coupe schématique de la peau, montrant les trois compartiments : épiderme, derme et hypoderme | 23 |
| Figure 8 : Schéma des rayonnements émis par le soleil atteignant la Terre | 27 |
| Figure 9 : Schéma représentant la pénétration des rayons UVA et UVB au niveau de la peau | 28 |
| Figure 10 : Index UV dans le monde en juin | 30 |
| Figure 11 : Métabolisme de la vitamine D | 32 |
| Figure 12 : Structure des psoralènes utilisés en PUVAthérapie en France..... | 34 |
| Figure 13 : Schéma du métabolisme de l'acide arachidonique. | 37 |
| Figure 14 : Photographie d'une lucite estivale bénigne. | 39 |
| Figure 15 : Photographie d'une lucite polymorphe | 40 |
| Figure 16 : Signes cliniques du photo-vieillessement : à droite, nuque rhomboïdale et kératose actinique ; à gauche, rides et taches actiniques | 42 |
| Figure 17 : Photos de carcinome baso-cellulaire nodulaire..... | 45 |
| Figure 18 : Photo de carcinome spino-cellulaire | 46 |
| Figure 19 : Exemples cliniques entre un naevus (à gauche) et un mélanome (à droite) | 47 |
| Figure 20 : Les classifications Clark et Breslow, d'évaluation pronostique du mélanome | 48 |
| Figure 21 : Schéma simplifié de la mélanogenèse. | 52 |
| Figure 22 : Principe de fonctionnement d'un filtre organique. | 59 |
| Figure 23 : Structure de l'acide 4-aminobenzoïque et ses esters..... | 60 |
| Figure 24 : Structure des esters de l'acide 4-méthoxycinnamique. | 61 |
| Figure 25 : Structures des esters salicyliques..... | 62 |
| Figure 26 : Structure du benzylidène camphor..... | 63 |

| | |
|--|----|
| Figure 27 : Structure de l'acide phényl benzimidazole sulfonique. | 63 |
| Figure 28 : Structure de l'octocrylène. | 64 |
| Figure 29 : Structure des benzophénones. | 64 |
| Figure 30 : Structure de l'anisotriazine ou Tinosorb S. | 65 |
| Figure 31 : Structure du butylmethoxydibenzoylméthane. | 66 |
| Figure 32 : Structure du diethylamino hydroxybenzoyl hexylbenzoate. | 66 |
| Figure 33 : Schéma de la PAO. | 74 |
| Figure 34 : Représentation du logo UVA. | 75 |
| Figure 35 : Exemple de détermination de la longueur d'onde critique d'un produit anti-solaire. | 78 |
| Figure 36 : Taux de titane dans les lobes gauche, droite, et milieu du foie de mini-porcs traités par des formulations antisolaires | 85 |
| Figure 37 : Représentation des micrographies TEM et les spectres SEM-EDX correspondant, de la couche cornée de peau de mini-porc. | 86 |
| Figure 38 : Microscopie optique d'une section semi-fine de la peau humaine à la surface verticale. | 88 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I : Signification de l'indice UV et le risque solaire associé | 29 |
| Tableau II : Les différences entre phototoxicité et photoallergie..... | 40 |
| Tableau III : Modifications de la structure du derme au cours du vieillissement | 42 |
| Tableau IV : Les phototypes : classification et caractéristiques..... | 55 |
| Tableau V : Classification européenne du degré de protection des verres des lunettes de soleil. | 56 |
| Tableau VI : Les différentes catégories de produits solaires en terme de protection..... | 75 |
| Tableau VII : Concentration en titane et taille de TiO ₂ dans les crèmes. | 84 |
| Tableau VIII : Caractéristiques des nanoparticules de titane étudiées..... | 87 |

ANNEXES

Annexe 1 : Substances responsable de photosensibilisation par voie interne et par usage local.

- Substances responsables de photosensibilisation par voie interne :

| Nature | Usage | Nature | Usage |
|-----------------------|--|--|-------------------------|
| Sulfamides | Antibactériens, antidiabétiques, diurétiques | Pyriminol Phénothaléine | Laxatifs |
| Cyclines | Antibiotiques | Cyclamates | Edulcorants de synthèse |
| Phénothiazines | Neuroleptiques, antihistaminiques | Griséofulvine | Antifongique |
| Quinolones | Antiseptiques urinaires | Carbamazépine | Psychotrope |
| Piroxicam | Anti-inflammatoire | Imipramine Amitryptiline Nitrazépam Chlorodiazépoxyde | Neurotropes |
| Amiodarone | Coronaro-dilatateur | Quinine | Antipaludéen |
| Furosemide | Diurétique | Vinblastine | Antimitotique |

- Substances responsables de photosensibilisation par usage local :

| Nature chimique | Usage ou lieu de présence |
|--|--|
| Fluorescéine Acridine Eosine | <ul style="list-style-type: none"> - Antiseptiques locaux - Colorants de rouge à lèvres et vernis à ongles |
| Goudrons et dérivés (benzène, anthracène, toluène) | Topiques surtout utilisés dans le traitement du psoriasis |
| Blankopores (voisins des sulfamides) | Substances fluorescentes utilisées comme agents blanchissants dans l'industrie textile et dans les produits de lessive. |
| Fucoumarines ou Psoralènes | <ul style="list-style-type: none"> - nombreuses plantes : céleri, fane de carotte, fenouil, persil, angélique, fraxinelle, citron, rue commune, bouton d'or, aigremoine, figue. - Parfums incorporés aux eaux de toilette, eaux de cologne, lotions rafraîchissantes, lotions après rasage. - Médicaments (Médaline solution) pour photothérapie locale (psoriasis, vitiligo) |
| Salicylamides halogénés et leurs dérivés : <ul style="list-style-type: none"> - Hexachlorophène, Trichlorocarbanilide - Tri ou tétrabromosalicylamides - Buclosamide | <ul style="list-style-type: none"> - Savons antiseptiques - Déodorants - Antibiotiques locaux |
| Sulfamides Phentothiazine Quinine Cyclines | <ul style="list-style-type: none"> - Antibactériens locaux - Antihistaminiques locaux - Lotions capillaires - Antibiotiques locaux |
| Acide paramino-benzoïque Trioléate de galloyle | Ecrans solaires |
| Vitamine A acide Peroxyde de benzoyle | Traitement local de l'acné |

Annexe 2 : Liste des filtres ultraviolets admis que peuvent contenir les produits cosmétiques.

| NUMÉRO d'ordre | SUBSTANCES | CONCENTRATION maximale autorisée | AUTRES LIMITATIONS et exigences | CONDITIONS D'EMPLOI et avertissements à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage |
|----------------|--|----------------------------------|---|--|
| A | B | c | d | e |
| 2 | Sulfate de méthyle de N, N, N-triméthyl [(oxo-2 bornylidène-3) méthyl]-4 anilinium. | 6 % | | |
| 3 | Homosalate (DCI). | 10 % | | |
| 4 | Oxybenzone (DCI). | 10 % | La mention Contient de l'oxybenzone. n'est pas exigée si la concentration est égale ou inférieure à 0,5 % et si la substance n'est utilisée que pour protéger le produit. | Contient de l'oxybenzone. |
| 6 | Acide 2-phényl-benzimidazol 5 sulfonique et ses sels de potassium, de sodium et de triéthanolamine. | 8 % (en acide) | | |
| 7 | 3,3'-(1,4-Phénylènediméthylidène) bis (7,7-diméthyl-2-oxobicyclo-[2,2,1] hept-1-ylméthanesulfonique acide) et ses sels. | 10 % (en acide) | | |
| 8 | 1-(4-Tert-butylphényl)-3-(4-méthoxyphényl) propane-1,3-dione. | 5 % | | |
| 9 | Acide alpha-(oxo-2-bornylidène-3)-toluène-4-sulfonique et ses sels. | 6 % (en acide) | | |
| 10 | 2-Cyano-3,3-diphényl-acide acrylique, ester 2-éthylhexyl (Octocrylène). | 10 % (en acide) | | |
| 11 | Polymère de N-(2 et 4)-[(2-oxoborn-3-ylidène)méthyl]-benzyl acrylamide. | 6 % | | |
| 12 | Méthoxycinnamate d'octyle. | 10 % | | |
| 13 | Ethyl-4-aminobenzoate éthoxylé (PEG-25 PABA). | 10 % | | |
| 14 | Isopentyl-4-méthoxycinnamate (Isoamyl p-Methoxycinnamate). | 10 % | | |
| 15 | 2,4,6-Trianiilino-(p-carbo-2'-éthylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazine (Octyl Triazone). | 5 % | | |
| 16 | Phénol,2-(2H-benzotriazol-2-yl)- 4-méthyl-6-(2-méthyl-3-(1,3,3,3-tétraméthyl-1-(triméthylsilyl)oxy)-disiloxanyl)propyl)) (Drometrizole Trisiloxane). | 15 % | | |
| 17 | Acide benzoïque, 4,4-(((1,1-diméthyléthyl) amino)carbonyl phényl)amino) 1,3,5, -triazine-2,4-diyl)di-amino)bis-, bis(2-éthylhexyl)ester). | 10 % | | |
| 18 | 3-(4'-Méthylbenzylidène)-d-1 camphre (4-Methylbenzylidene Camphor). | 4 % | | |
| 19 | 3-Benzylidène camphre (3-Benzylidene Camphor). | 2 % | | |
| 20 | 2-Ethylhexyl salicylate (octyl-salicylate). | 5 % | | |
| 21 | 4-Diméthyl-amino-benzoate d'éthyl-2-hexyle (octyl diméthyl PABA). | 8 % | | |
| 22 | Acide 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone-5-sulfonique (Benzophénone-4) et son sel de sodium (benzophénone-5). | 5 % (en acide) | | |
| 23 | 2,2'-méthylène-bis-6- (2H-benzotriazol-2-yl)- 4-(tétraméthyl-butyl)-1,1,3,3-phénol. | 10 % | | |
| 24 | Sel monosodique de l'acide 2-2'-bis-(1,4-phénylène)1H-benzimidazole-4,6-disulfonique. | 10 % (en acide) | | |
| 25 | (1,3,5)-Triazine-2,4-bis ([4-(2-éthyl-hexyloxy)- 2-hydroxy]-phényl)-6-(4-méthoxyphényl) | 10 % | | |
| 26 | Diméthycodéthylbenzalmalonate (no CAS 207574-74-1). | 10 %. | | |
| 27 | Dioxyde de titane. | 25 %. | | |
| 28 | Acide benzoïque 2-[4-(diéthylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexylester (nom INCI : Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate n° CAS 302776-68-7). | 10 % | | |

Annexe 3 : Analyse par ICP-MS

La spectrométrie de masse est une technique instrumentale d'analyse reposant sur la séparation, l'identification et la quantification des éléments constitutifs d'un échantillon en fonction de leur masse. Elle est basée sur le couplage d'une torche à plasma générant des ions et d'un spectromètre de masse quadripolaire (dans le cas de l'ICP—MS Thermoelectron X7) qui sépare ces ions en masse.

L'analyse des échantillons par ICP-MS peut être divisée en quatre étapes : introduction-nébulisation, ionisation, séparation en masse, détection.

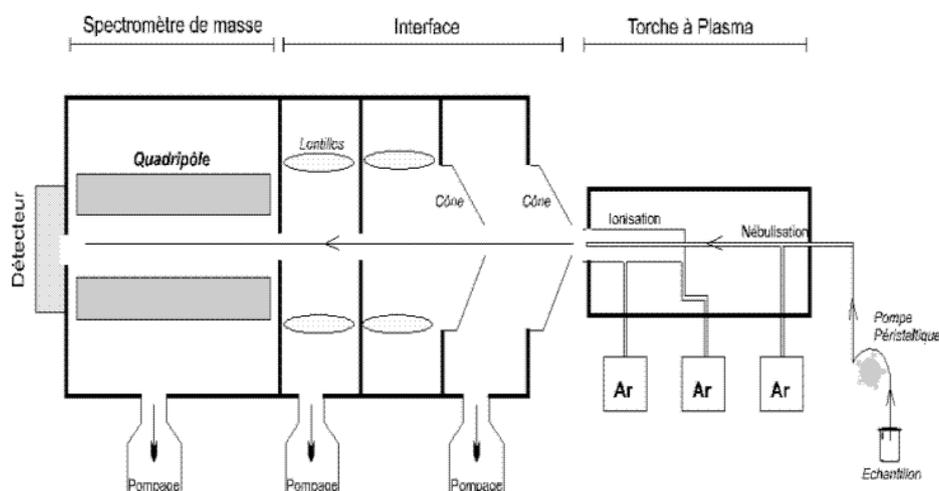


Figure : Schéma de fonctionnement de l'analyse d'échantillon par ICP-MS.

L'échantillon est mis en solution. Un passeur automatique d'échantillons (type AS 90) couplé à une pompe péristaltique introduit la solution dans une chambre de vaporisation où le nébuliseur la transforme en un aérosol liquide composé de micro-gouttelettes de quelques μm à l'aide d'argon gazeux. L'aérosol ainsi formé est envoyé dans une torche à plasma d'argon ($15 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$) à très haute température (entre $6\,000$ et $10\,000$ °C), suffisante pour vaporiser, dissocier, atomiser et ioniser complètement la plupart des éléments.

Une partie de ce plasma (10%) est échantillonnée par un premier orifice de 1 mm de diamètre environ au sommet d'un cône en nickel ou en platine (« le sampler »), puis se détend sous l'effet du vide modéré ($1-2 \text{ mbar}$) qui règne dans une chambre de pompage différentiel (qui permet de passer de la pression atmosphérique au vide secondaire du spectromètre de masse) et passe ensuite dans un deuxième orifice (« le skimmer »). Un système de vide différentiel accélère les ions du plasma vers un ensemble de lentilles électrostatiques qui extrait les ions chargés positivement et les transporte vers un filtre de masse quadripolaire. Cet ensemble de lentilles est aussi appelé lentille ionique.

Ce filtre de masse transmet seulement les ions présentant un rapport masse sur charge particulier, déterminé en fonction de la fréquence appliquée au quadripôle. Le principe du spectromètre est basé sur la séparation des éléments en fonction de leur charge et de leur masse. Les quatre barres cylindriques qui composent le spectromètre sont séparées en deux paires opposées et soumises à un courant continu (DC) et alternatif (RF). Les deux paires ont des tensions continues opposées et des tensions alternatives de même amplitude et de signe opposé. Dans le plan formé par la paire positive les ions légers sont trop déviés et heurtent les barres. L'ion à analyser et ceux ayant une masse supérieure restent entre les deux barres. Dans ce plan le quadripôle joue le rôle de filtre passe-haut. Dans le plan de la paire négative, ce sont les ions lourds qui sont déviés, ce qui équivaut à un filtre passe-bas. En combinant ces deux filtres, seuls les ions ayant le rapport m/z (masse/charge) désiré seront transmis au détecteur.

La partie détection s'effectue grâce à un multiplicateur d'électrons à dynodes discrètes. Pour la détection des ions positifs, une série de dynodes est soumise à une tension négative de quelques milliers de volts. L'extrémité de la série de dynodes est reliée à la terre. A la sortie du quadripôle, un ion positif, attiré par la tension négative, heurte la surface semi-conductrice de la première dynode. Cet ion positif provoque l'émission d'un ou de plusieurs électrons secondaires qui heurtent à nouveau la paroi de la deuxième dynode : un effet « boule de neige » se produit. A l'extrémité de la série de dynodes, pour un ion qui heurte le détecteur, environ 100 électrons atteignent un collecteur équipé d'un préamplificateur. Le signal se traduit en nombre d'impulsions (nombre de coups), une interface informatique assure le transfert des données afin qu'elles soient traitées. Pour un isotope donné, le nombre d'ions mesuré permet de calculer directement la concentration de l'élément analysé grâce à un logiciel de traitement quantitatif et qualitatif de l'enregistrement. Les nombres de coups sont convertis en concentrations grâce à l'utilisation de deux types de calibrations : externe (solutions étalon) et interne (spikes). Pour les matrices complexes telles que les roches, un traitement supplémentaire des données est nécessaire [56].

Bibliographie

1. ROSSANT L.
Le soleil et la peau.
Edition Que sais-je ? Juillet 1995.
2. COUTEAU C., COIFFARD L.
Historique de la photoprotection topique.
Revue d'histoire de la pharmacie, LVIII, N°366, 2e TRIM. 2010, 151 – 162.
3. FORESTIER S.
L'Oréal Recherche
50 ans de « neuf sous le soleil »
Société Française de Cosmétologie, Paris. Juin 2001
4. <http://www.lesreceptionstendances.com/lancement-de-produit-soiree-de-gala/le-train-evenementiel-nivea/>
(Consulté le 26/10/2011)
5. http://art-and-posters.com/IMG/jpg/jean_patou.jpg
(Consulté le 26/10/2011)
6. http://www.pos-standards.de/stecksystem_ambresolaire.html
(Consulté le 26/10/2011)
7. PEYREFITE G.
1. Biologie de la peau. Cahiers d'esthétique – cosmétique.
Edition SIMEP. 3e Edition. 1993.
8. FRANCESCHINI P.
La peau et son vieillissement.
Edition Flammarion. 1994.
9. DUBOIS J.
La peau de la santé à la beauté. Notions de dermatologie et de dermocosmétologie.
Edition Privat. 2001.
10. COUTEAU C.
Cours de physiologie cutanée, *Généralité sur la peau*
Dispensé à l'Université de Nantes en novembre 2010

-
11. L'Oréal.
Skin-science, l'univers de la peau.
www.skin-science.fr
(Consulté le 26/09/2011)
 12. L'Oréal
La peau et le soleil.
Pour la science. 36p.
 13. <http://nsles4coiffeuse7627.skyrock.com/>
(Consulté le 23/09/2011)
 14. Dr BERARD F.
Peau et soleil.
Edition Michel Servet. Novembre 2002.
 15. DUBERTRET L.
Soleil et santé.
Edition Lavoisier. Juillet 2006.
 16. <http://www.great-landscape-photography.com/ultraviolet-filter.html>
(Consulté le 26/09/2011)
 17. <http://www.anthelios.com/anthelios-uvraydamage.html>
(Consulté le 26/09/2011)
 18. <http://www.soleil.info/uv-meteo/soleil-terre-et-uv/plus-les-ombres-sont-courtes-plus-le-soleil-est-dangereux.html>
(Consulté le 26/09/2011)
 19. <http://www.soleil.info/uv-meteo/soleil-terre-et-uv/plus-les-ombres-sont-courtes-plus-le-soleil-est-dangereux.html>
(Consulté le 26/09/2011)
 20. http://www.soleil.info/assets/galleries/833/big_lindex_uv_monde_juin-06.jpg
(Consulté le 29/09/2011)
 21. AUBIN F., HUMBERT P.
Rayonnement ultraviolet et peau.
Editions John Libbey Eurotext, 2001, Paris
 22. <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Calcemie4.php>
(Consulté le 29/09/2011)

-
23. BEANI J.-C.
Photothérapies et photo-chimio-thérapies par ultraviolets.
Elsevier SAS. 2006
 24. http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_nucleiquesa4.php
(Consulté le 29/09/2011)
 25. MELISSOPOULOS A., LEVACHER C.
La peau. Structure et physiologie.
Edition Technique et documentation - Lavoisier. 1998.
 26. http://www.distrimed.com/conseils/page_coup_de_chaleur.php
(Consulté le 30/09/2011)
 27. <http://www.abimelec.com/lucite.htm>
(Consulté le 04/10/2011)
 28. <http://www.atlas-dermato.org/cours/photos.htm>
(Consulté le 04/10/2011)
 29. AMBLARD P., BEANI J.-C.
Risques sanitaires liés aux irradiations. Radioprotection. Préciser les risques biologiques liés à l'irradiation naturelle et savoir en informer les patients.
Annales de Dermatologie - Vénérologie. 2002;129:2S19-2S22
 30. Quéreux G.
Cours de dermatologie, *Le soleil et la peau*.
Dispensé à l'Université de Nantes en décembre 2010
 31. http://www.patrice-hilligot.com/chirurgie_reparatrice_tumeurs.htm
(Consulté le 04/10/2011)
 32. <http://www.syndicatdermatos.org/pathologies-dermatologiques/cancers-de-la-peau/grains-de-beaute-dangereux-pas-dangereux-159.html>
(Consulté le 05/10/2011)
 33. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-cancers/melanome/formes-de-la-maladie/la-stadification.html>
(Consulté le 05/10/2011)
 34. COUTEAU C.
Cours de physiologie cutanée, *Les effets du soleil sur la peau*.
Dispensé à l'Université de Nantes en septembre 2010

-
35. http://www.didiersvt.com/cd_1s/html/c7/c7a3.htm
(Consulté le 07/10/2011)
 36. MEUNIER L.
Photoprotection (interne et externe)
Elsevier Masson SAS. 2008.
 37. ROBERT P.
Dermopharmacologie clinique.
Edisem Inc., 1985.
 38. MARTINI M.-C., SEILLER M.
Actifs et additifs en cosmétologie.
Lavoisier, 3e édition. 2006.
 39. MARTINI M.-C.
Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie.
Lavoisier, 3e édition. 2011.
 40. LAFFORGUE C., THIROUX J.
Produits dermocosmétiques mode d'emploi. Comprendre pour mieux conseiller.
Edition. Arnette. Le Moniteur des pharmacies. 2008.
 41. AFSSAPS
Rapport de synthèse sur les produits cosmétiques de protection solaire.
Janvier 2006.
 42. COLIPA GUIDELINES
International Sun Protection Factor (SPF) Test Method.
Mai 2006.
 43. AFSSAPS
DETERMINATION OF THE UVA PROTECTION FACTOR BASED ON THE PRINCIPLES
RECOMMENDED BY THE JAPANESE COSMETIC INDUSTRY ASSOCIATION.
Janvier 2006.
 44. COUTEAU C., COIFFARD L.-J.-M.
Comparaison in vitro de l'efficacité et de la photostabilité de trois crèmes antisolaires.
Annales de dermatologie et de vénéréologie. 137, 95-99. 2010.
 45. <http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-du-marche-des-produits-cosmetiques/Reglementation/>
(Consulté le 12/10/2011)

-
46. Règlement (CE) N°1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.
Chapitre I, Article 2, point k
 47. US. EPA (2010). Nanomaterial case studies : nanoscale titanium dioxide in water treatment and in topical sunscreen.
En ligne depuis décembre 2010 :
<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=230972>
(Consulté le 09/11/2011)
 48. SADRIEH N., WOKOVICH A.M., GOPEE N.V.
Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO₂ particles.
Toxicological Sciences 115: 156-66. 2010
 49. SHULZ, J., HOHENBERG, H.
Distribution of sunscreens on skin.
Adv. Drug Deliv. Rev. 54, S157-S163. 2002.
 50. Filipe P., Silva J.N., Silva R., Cirne de Castro J.L., Marques Gomes M., Alves L.C. et al. (2009).
Stratum corneum is an effective barrier to TiO₂ and ZnO nanoparticle percutaneous absorption.
Skin Pharmacology Physiology 22: 266-275.
 51. Kertesz Zs., Szikszai Z., Gontier E., Moretto P., Surlève-Bazeille J.-E., Kiss B. et al. (2005).
Nuclear microprobe study of TiO₂-penetration in the epidermis of human skin xenografts.
Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 231: 280–285.
 52. NANODERM.
Quality of skin as a barrier to ultra-fine particules.
European project. 2007.
<http://www.uni-leipzig.de/~nanoderm/index.html>
(Consulté le 18/11/2011)
 53. AFSSET
Rapport d'expertise collective : Evaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et l'environnement.
Mars 2010.

-
54. AFSSAPS
Etat des connaissances relatif aux nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques en termes de pénétration cutanée, de génotoxicité et de cancérogenèse.
Rapport adopté par la Commission de cosmétologie du 15 mars 2011.
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/af86f9684f0e2810a7cf1d5b0cefb0d5.pdf
(Consulté le 18/11/2011)
55. FEBEA
Nanotechnologies et produits cosmétiques.
Cahier d'acteur sur le développement et la régulation des nanotechnologies. Octobre 2009.
56. http://iramis.cea.fr/sis2m/Phocea/Vie_des_labos/Ast/ast_sstechnique.php?id_ast=348
(Consulté le 18/11/2011)



DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : SCACCIA OLIVIA

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 17 / 02 / 2012 à 18 h.00. Amphithéâtre ou salle : André SARRIS

Avis du conseiller de thèse:

Nom : SIEMANN Prénom : Florence

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

.....

.....

Date : 25/11/2011
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable

Doyen

L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : SCACCIA

Prénom : Olivia

Titre de la thèse :

Les filtres UV et les nanoparticules de dioxyde de titane

Mots-clés : Soleil, mélanine, phototypes, ultraviolets, produits solaires, filtres, écrans, nanoparticules, dioxyde de titane, photosensibilisation, photoprotection.

Résumé : Le soleil, principale source d'énergie de notre planète, participe au bien-être physique et psychique de la vie de l'Homme. Cependant, le soleil est aussi un ennemi pour la santé car à forte dose, il peut provoquer de nombreux dommages cutanés (photodermatoses, photosensibilisations, photovieillissements) allant jusqu'au cancer cutané. La photoprotection naturelle par la peau étant insuffisante, une photoprotection par des produits antisolaires est indispensable. Celle-ci, représente un enjeu de santé publique, et nécessite la conception et le développement de produits performants garantissant les effets escomptés.

Depuis quelques années, l'utilisation de particules minérales de tailles nanométriques de dioxyde de titane et/ou d'oxyde de zinc dans les crèmes solaires, permet d'en augmenter l'indice de protection.

En janvier 2006, le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) classe le dioxyde de titane en catégorie 2B, c'est-à-dire comme potentiellement cancérigène pour l'Homme. La question d'une possible absorption cutanée engendrant leur distribution dans des organes cibles *via* la circulation sanguine, se pose fortement.

Ainsi, dans ce contexte, de nombreuses études ont été réalisées et plusieurs d'entre elles ont été étudiées par l'Afssaps afin de se prononcer sur le risque de toxicité cancérogène induit par l'utilisation de dioxyde de titane dans les produits cosmétiques.

Membres du jury :

Président : M. ALIOUAT El Moukhtar
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mme SIEPMANN Florence
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Melle MORIEUX Aurélie
Docteur en Pharmacie