

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2004

THESE N° 314/1

LE MELANOME

Intérêt de la photoprotection chimique externe dans la prévention.
Composition chimique des écrans et des filtres organiques.

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147173 1

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 7 Juin 2004

Par

Elodie LASFARGEAS

Née le 16 octobre 1979, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BROSSARD..... PRESIDENT
Monsieur LAGORCE, Maître de conférencesJUGE
Monsieur DUPRE, PharmacienJUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard

ASSESEURS : Madame le Professeur CHULIA Dominique
Monsieur COMBY Francis, Maître de conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie - Biologie moléculaire
BOSGIRAUD Claudine	Bactériologie - Virologie - Parasitologie
BOTINEAU Michel	Botanique - Cryptogamie
BROSSARD Claude	Pharmacie galénique
BUXERAUD Jacques	Chimie organique - Chimie thérapeutique
CARDOT Philippe	Chimie analytique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacie galénique
DELAGE Christiane	Chimie générale - Chimie minérale
DREYFUSS Gilles	Parasitologie
DUROUX Jean-Luc	Physique - Biophysique
GHESTEM Axel	Botanique - Cryptogamie
HABRIOUX Gérard	Biochimie fondamentale
LACHATRE Gérard	Toxicologie
MOESCH Christian	Hygiène - Hydrologie - Environnement
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie

SECRETAIRE GENERAL - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

ROCHE Doriane

MAITRES DE CONFERENCES :

ALLAIS Daovy	Pharmacognosie
BASLY Jean-Philippe	Chimie analytique
BATTU Serge	Chimie analytique - Bromatologie
CALLISTE Claude	Biophysique
CARDI Patrice	Physiologie
CLEDAT Dominique	Chimie analytique
COMBY Francis	Chimie thérapeutique
DELEBASSEE Sylvie	Bactériologie - Virologie
DREYFUSS Marie-Françoise	Chimie analytique - Bromatologie
EA KIM Leng (CLM)	Pharmacodynamie
FAGNERE Catherine	Chimie organique
FROISSARD Didier	Botanique - Cryptogamie
FOURNIER Françoise	Biochimie
JAMBUT Anne-Catherine	Chimie thérapeutique
LAGORCE Jean-François	Chimie organique
LARTIGUE Martine	Pharmacodynamie
LIAGRE Bertrand	Sciences biologiques
LOTFI Hayat	Toxicologie
MARION-THORE Sandrine	Chimie thérapeutique
MOREAU Jeanne	Immunologie
PARTOUCHE Christian	Physiologie
ROUSSEAU Annick	Biomathématiques
SIMON Alain	Chimie physique - Chimie minérale
TROUILLAS Patrick	Biomathématiques - Informatique
VIANA Marylène	Pharmacie galénique
VIGNOLES Philippe	Informatique

PROFESSEUR CERTIFIE :

MARBOUTY Jean-Michel	Anglais
----------------------	---------

ATER :

BELLET Virginie
DUCHIRON Cécile

*À mes grands-parents,
A la mémoire de Grand-Papa et Grand-Maman,*

Je vous dédie cette thèse.
J'ai une pensée émue pour *Grand-Papa* qui aurait été fier de lire cette thèse.

À mes parents,

Pour l'amour, l'écoute et le réconfort que je trouve toujours auprès de vous,
Pour m'avoir guidée, épaulée et encouragée tout au long de mes études,
Je ne vous remercierai jamais assez.

À Thibault,

Pour tous ces moments de bonheur qui nous attendent.
Je t'aime.

À Laetitia,

Pour la complicité qui nous unit.

*À toute ma famille,
À Michel, Madeleine, Emeric, Estelle, Valérian*

Avec toute ma tendresse.

À Trinit',

Pour son assiduité à mes cotés tout au long de la rédaction de cette thèse.

À Monsieur le Professeur BROSSARD,
Professeur des Universités de Pharmacie galénique.

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté de présider ce jury.

Nous avons bénéficié de vos conseils et nous vous en remercions.

Veillez trouver ici l'assurance de notre profond respect.

À Monsieur LAGORCE,

Maître de conférences de Chimie organique.

Nous vous remercions d'avoir dirigé cette thèse et d'avoir consacré une partie de votre temps à la corriger.

Veillez trouver l'expression de notre reconnaissance.

À Monsieur Jean-Jacques DUPRE,
Pharmacien à Guéret.

Nous sommes très touchée que vous ayez accepté de juger ce travail.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée et gardons un agréable souvenir de nos premières expériences à l'officine

Nous tenons également à remercier chaleureusement Monsieur Bertrand GINESTE et toute l'équipe de la Pharmacie de la Marche pour leur patience et leur gentillesse.

Veillez trouver ici, l'expression de notre amitié .

À Madame Monique FAURE,

Vous nous aviez aidé à élaborer le sujet de cette thèse et avons commencé la rédaction sous vos conseils.

Nous nous souvenons de votre gentillesse, de votre disponibilité et de votre accueil toujours chaleureux.

Nous tenions à vous rendre hommage et avons une pensée en votre mémoire.

SOMMAIRE

1^{ère} PARTIE : LA PEAU

I. Structure de la peau18

A. L'EPIDERME.....	19
1. Les kératinocytes.....	19
2. Les mélanocytes.....	21
3. Les cellules de Langerhans.....	27
4. Les cellules de Merkel.....	27
B. LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE.....	27
C. LE DERME.....	28
1. Les fonctions du derme.....	28
2. La composition du derme.....	28
D. L'HYPODERME.....	30
E. LES ANNEXES.....	30

II. Les effets du soleil sur la peau.....32

A. PENETRATION DES RAYONNEMENTS SOLAIRES A TRAVERS LA PEAU.....	32
1. Propriétés optiques de la peau.....	32
2. Pénétration des radiations en fonction de leur longueur d'onde.....	33
B. MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DE LA PEAU SOUS L'ACTION DES UV.....	35
1. Modifications de l'épiderme.....	36
2. Modifications du derme.....	39

III. Notion de phototype et de « capital soleil ».....41

A. DESCRIPTION DU PHOTOTYPE.....	41
B. LE CAPITAL SOLEIL.....	43

2^{ème} PARTIE : LE SOLEIL

I. Composition45

- A. LE SOLEIL EN CHIFFRES 45
- B. COMPOSITION PHYSIQUE 46
- C. COMPOSITION CHIMIQUE 48

II. Le rayonnement solaire49

- A. DEFINITION 49
- B. LES DIFFERENTES ONDES ELECTROMAGNETIQUES 50
 - 1. *Les rayons cosmiques*..... 50
 - 2. *Les rayons gamma*..... 50
 - 3. *Les rayons X*..... 50
 - 4. *Les ultraviolets*..... 51
 - 5. *La lumière visible*..... 51
 - 6. *L'infrarouge* 51
 - 7. *Les ondes radio* 51

III. La lumière reçue52

- A. LE RAYONNEMENT DIRECT 52
- B. LE RAYONNEMENT DIFFUSE PAR LE CIEL 56
- C. LE RAYONNEMENT REFLECHI PAR LE SOL 57
- D. VARIATION INDIVIDUELLE 58

IV. Les effets du soleil59

- A. LES EFFETS BENEFIQUES DU SOLEIL 59
 - 1. *Le bronzage*..... 59
 - 2. *Action anti-dépressive*..... 59
 - 3. *Synthèse de vitamine D* 60
 - 4. *Action anti-inflammatoire* 60
- B. LES EFFETS NEFASTES DU SOLEIL 61
 - 1. *L'érythème actinique*..... 61
 - 2. *La lucite estivale bénigne*..... 62

3.	<i>Photosensibilisation</i>	62
4.	<i>Aggravation de dermatoses préexistantes</i>	63
5.	<i>Effet sur les yeux</i>	64
6.	<i>L'héliodermie</i>	65
7.	<i>Les carcinomes</i>	65
8.	<i>Le mélanome</i>	66
a)	Epidémiologie.....	66
(1)	Incidence.....	66
(2)	Mortalité.....	66
(3)	Variations selon l'âge , le sexe, et la catégorie socio-professionnelle.....	67
(4)	Localisation.....	67
b)	Critères de diagnostic.....	68
c)	Les différents types de mélanomes.....	70
d)	Photocarcinogénèse.....	72
e)	Evolution.....	76
f)	Pronostic : niveau de Clark / indice de Breslow.....	76
g)	Traitement.....	79
(1)	Tumeur primitive isolée.....	79
(2)	Récidive locale.....	80
(3)	Mélanome métastatique.....	80
(4)	Thérapies en voie de développement.....	83
h)	Surveillance.....	84
i)	Facteurs de risque.....	85
(1)	Facteurs constitutifs.....	85
(2)	Facteurs environnementaux.....	88
j)	Prévention.....	89
(1)	Prévention primaire.....	89
(2)	Prévention secondaire.....	94

3^{ème} PARTIE : LA PHOTOPROTECTION CHIMIQUE

EXTERNE

I. Composition98

A. LE PHOTOPROTECTEUR EXTERNE IDEAL	99
1. Large spectre d'action	99
2. Action prolongée.....	99
3. Photostabilité	99
4. Bonne tolérance	99
5. Aspect cosmétique.....	99
B. LES FILTRES CHIMIQUES.....	100
1. Législation.....	100
2. Mode d'action.....	100
3. Spectre d'action	101
4. Les inconvénients des filtres.....	108
C. LES ECRANS MINERAUX	109
1. Définition et mode d'action.....	109
2. Principaux écrans minéraux.....	109
3. Micronisation – Spectre d'action.....	110
4. Avantages	111
5. Effets indésirables.....	111
D. LES FORMES GALENIQUES	112
1. Les additifs	112
2. Solutions huileuses.....	113
3. Emulsions	113
4. Gels	114
5. Sticks	114

II. Evaluation de l'efficacité : les indices solaires.....115

A. INDICE DE PROTECTION UVB.....	115
1. Définition.....	115
2. Mesure.....	116
3. Inconvénients.....	118

B. INDICE DE PROTECTION UVA.....	119
1. Mesure de l'érythème UVA.....	119
2. Mesure de l'érythème UVA phototoxique.....	119
3. Méthode IPD.....	120
4. Méthode PPD.....	120
5. Pigmentation induite à 8 jours.....	121
6. Méthodes in vitro.....	122
7. Conclusion.....	123
C. RESISTANCE A L'EAU	123
D. MESURE DU MAINTIEN DE L'INTEGRITE GENOMIQUE.....	124
1. Test des comètes.....	124
2. Expression du gène p53	126

III. Comment réaliser une photoprotection efficace pour prévenir le mélanome ?.....126

A. INTERET DE LA PHOTOPROTECTION DANS LA PREVENTION ?	126
1. Données épidémiologiques.....	127
2. Induction de mélanomes par les produits antisolaires	129
3. Protection à l'égard des cancers cutanés.....	129
4. Quelle stratégie adopter ?.....	130
B. CHOIX DU BON PHOTOPOTECTEUR.....	131
1. Le phototype.....	131
2. L'intensité de l'ensoleillement	132
3. Type d'activité.....	132
4. Photoprotection des enfants.....	133
5. En pratique.....	134
C. CONSEILS ASSOCIES	136
1. Quand appliquer le photoprotecteur externe ?.....	136
2. Comment appliquer le photoprotecteur externe ?	136
3. Règles de bonne utilisation.....	137
4. Combattre les idées reçues.....	138

CONCLUSION.....140

ANNEXES.....	141
BIBLIOGRAPHIE.....	149
TABLE DES MATIERES.....	162
SERMENT DE GALIEN.....	172

INTRODUCTION

Les relations de l'Homme au soleil ont été empreintes de prudence jusqu'au début du siècle précédent. Cet instinct d'adaptation semble avoir disparu depuis quelques dizaines d'années dans les pays développés, conduisant l'Homme à rechercher les irradiations du soleil au zénith et à voyager en quête des zones les plus chaudes du globe. A notre époque avoir bonne mine toute l'année est synonyme de dynamisme, de bien-être, et d'une manière générale de bonne santé physique et psychique.

Pendant des siècles la mode était au teint de porcelaine et la beauté ne pouvait se concevoir sans une peau diaphane, alors que le teint halé révélait les basses classes sociales obligées de travailler à l'extérieur.

Ce changement de comportement est à rapprocher des données épidémiologiques concernant le mélanome.

Chacun doit apprendre à économiser le soleil afin de pouvoir en profiter toute sa vie.

1^{ère} PARTIE :

LA PEAU

I. Structure de la peau

La peau est l'organe le plus important en poids de l'organisme, aux alentours de 3,5 kg, et représente une surface d'environ 1,80 m² pour un adulte de 75 kg.

La première fonction de la peau est d'assurer un rôle de protection de l'organisme vis à vis des agressions extérieures.

Elle est constituée de trois couches principales (figure 1) ayant des origines embryonnaires différentes (33).

L'épiderme provient du feuillet embryonnaire superficiel (ectoderme), il est de nature épithéliale, alors que le derme et l'hypoderme dérivent tous deux du feuillet embryonnaire moyen (mésoderme ou mésenchyme) et sont de nature conjonctive.

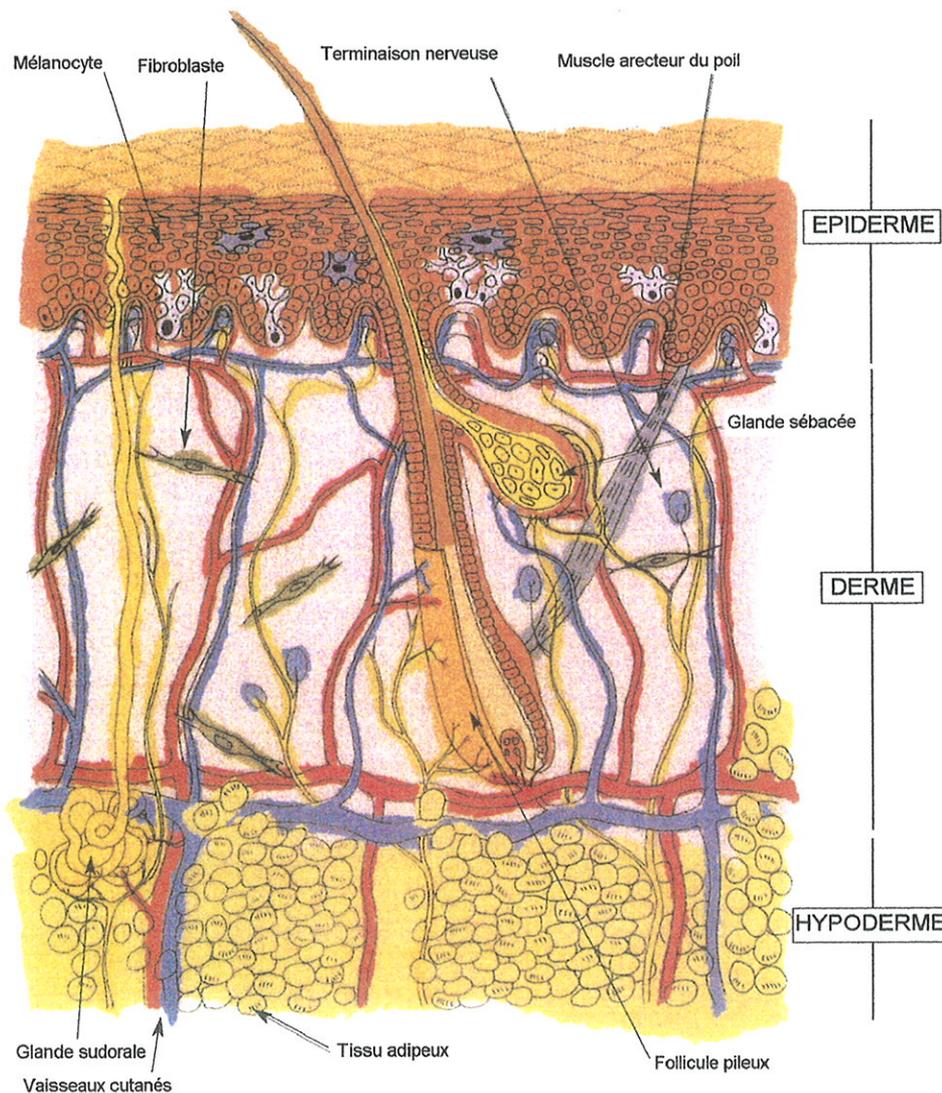


Figure 1 : Structure de la peau (36)

A. L'épiderme

C'est la couche la plus superficielle, son épaisseur varie selon les zones concernées, 0,10 mm en moyenne.

Il peut être défini comme un épithélium malpighien kératinisant. Il s'inscrit dans un système cinétique puisque ses cellules en constant renouvellement, migrent de la couche basale vers la surface.

L'épiderme se subdivise lui même en plusieurs strates allant de la couche germinative, la plus profonde, à la couche cornée.

Il ne comporte pas de vaisseaux, éventuellement quelques petites fibres nerveuses.

On rencontre plusieurs types de cellules.

1. Les kératinocytes

Ils représentent environ 80% des cellules de l'épiderme et se présentent en plusieurs couches superposées marquant leur évolution morphologique (kératinisation) de la profondeur à la surface :

→ Le stratum germinatum, ou couche basale

Il s'agit d'une couche unique de cellules cubiques reposant sur la membrane basale.

Ces kératinocytes sont les seules cellules à se multiplier pour donner naissance aux cellules qui occupent les couches supérieures. Ainsi, lorsqu'une cellule se divise, l'une des deux cellules reste dans la couche basale et la seconde migre progressivement vers la surface.

→ Le stratum spinosum, ou corps muqueux de Malpighi

Il est composé de quatre à huit couches de kératinocytes. Ces derniers ont une morphologie légèrement différente de celle rencontrée dans le stratum germinatum, en effet ils s'aplatissent progressivement du fait de leur maturation et de leur migration.

Il se forme dans cette couche des groupements de tonofilaments assemblés en faisceaux parallèles à la surface, ce sont les précurseurs de la kératine fibreuse.

On note aussi l'existence d'épines, c'est à dire de courts prolongements cellulaires formant avec les desmosomes des « ponts intercellulaires »

→ Le stratum granulosum, ou couche granuleuse

Il est caractérisé par la superposition de trois couches de cellules aplaties dont le noyau commence à dégénérer, et les organites à disparaître.

On note également une abondance de grains de kératohyaline (protéine précurseur de la kératine) et un fort réseau de tonofilaments.

→ Le stratum lucidum, ou couche claire

On n'observe cette couche que dans les zones où la peau est très épaisse, par exemple au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Elle est constituée de plusieurs assises de cellules plates, claires, et d'aspect homogène.

→ Le stratum corneum, ou couche cornée

L'épaisseur de cette couche est variable selon la région du corps, et en fonction des facteurs physiologiques et pathologiques. Par exemple, son épaisseur maximale se situe au niveau de la plante des pieds ou de la paume des mains : 2 mm environ, alors qu'au niveau des paupières, l'épaisseur est infime, de l'ordre de 0,06 mm.

Les kératinocytes achèvent leur maturation, ils sont complètement aplaties et ne présentent ni noyau, ni organites. Leur épaisseur est de 1 à 2 μ au niveau de la couche cornée, alors qu'elle était de 20 à 30 μ au niveau de la couche basale. Il ne reste alors que des fibres de kératine dans le cytoplasme des cellules. On parle alors de cornéocyte.

La kératine est donc le principal constituant de la couche cornée. C'est une protéine fibreuse riche en acides aminés soufrés (cystine, cystéine, méthionine). La couche cornée joue donc un rôle protecteur très efficace, tel un bouclier à la surface de la peau.

Cette couche superficielle est elle-même subdivisée en deux zones qui marquent chaque degré d'évolution :

- le stratum compactum, formée de cellules kératinisées étroitement soudées.

Elle assure la fonction de barrière de l'épiderme

- le stratum disjunctum, zone de desquamation, assure l'élimination et le renouvellement des cellules.

La durée moyenne de transformation des cellules de la couche basale jusqu'à la couche desquamante est évaluée à 21-28 jours. Cette durée varie selon les conditions physiopathologiques, 7 jours en moyenne dans le cas du psoriasis.

Le film hydrolipidique, fine pellicule recouvrant la partie la plus superficielle de l'épiderme, vient renforcer les fonctions de barrière de la peau en la rendant quasiment imperméable. C'est une émulsion de type eau dans l'huile :

- la phase aqueuse est constituée essentiellement de sueur. On y trouve des substances dissoutes, qu'elles soient de nature minérale (chlorure de sodium, potassium, calcium, ions phosphates, oligoéléments) ou de nature organique (urée, ammoniac, acides aminés, acide pyruvique, créatinine).

La fraction hydrosoluble du film cutané est responsable du pH acide de la peau, compris entre 5 et 6.

- la phase lipidique a pour origine le sébum et des lipides élaborés par les cellules épidermiques. Sa composition varie avec l'âge, la région du corps, le régime alimentaire, la température cutanée.

2. Les mélanocytes

a) Description

Ces cellules se situent au niveau du stratum germinatum. Elles sont de forme étoilée et présentent des prolongements (dendrites) entre les kératinocytes voisins et sus-jacents. Les dendrites peuvent atteindre la troisième couche de kératinocytes.

Chaque mélanocyte est impliqué dans une « unité mélanique épidermique » (figure 2) comportant un mélanocyte entouré d'une quarantaine de kératinocytes. C'est ainsi qu'un mélanocyte assure la protection d'environ 40 kératinocytes (74).

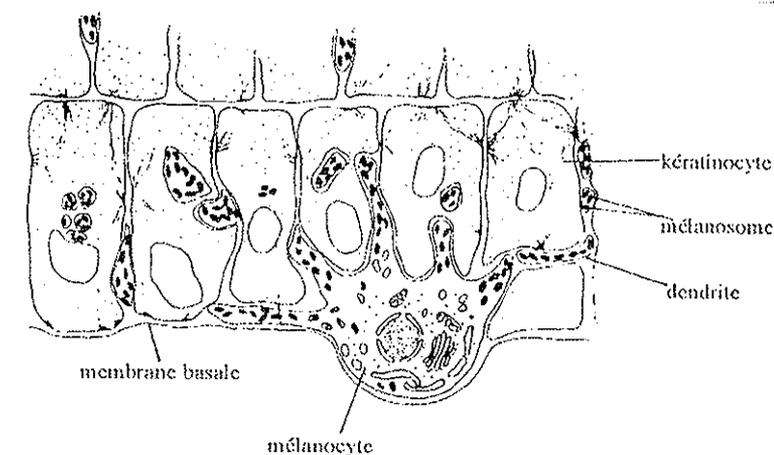


Figure 2 : Unité épidermique de mélanisation (74)

La densité des mélanocytes varie selon la localisation (tableau 1). Cette répartition semble être indépendante de toute exposition solaire, puisqu'elle existe déjà à la naissance (81).

Localisation	nombre de mélanocytes / mm ²
Front	2 000
Joue	2 300
Nez	1 900
Muqueuse nasale	1 600
Cou	1 400
Bras	1 200
Avant-bras	1 100
Tronc	890
Organes génitaux	2 400
Cuisse	1 000
Jambe	1 500
Plante du pied	1 700

Tableau 1 : Nombre et distribution des mélanocytes selon les localisations anatomiques (21)

Dans le cytoplasme des mélanocytes, on note la présence d'organites spécifiques, les mélanosomes. Ils naissent du réticulum endoplasmique, sous forme de vacuoles, et contiennent les grains de mélanines.

Il est à noter que le nombre de mélanocytes actifs diminue progressivement avec l'âge, d'environ 10% tous les 10 ans. Cependant, ils semblent persister à l'état inactif et pourraient être réactivés par des stimuli extérieurs et notamment par les UV (55).

b) Mélanogénèse

La mélanogénèse est le processus de synthèse et de distribution ou transfert des mélanines dans l'épiderme.

(1) Les mélanines

Les mélanines sont des pigments responsables de la couleur de la peau et des poils. Ce sont des polymères de radicaux phénol (indole 5-6 quinone).

On en distingue deux groupes :

- les eumélanines, brunes ou noires, sont des molécules très polymérisées contenant peu de soufre.

- les phaeomélanines, jaune orangé, contiennent beaucoup de soufre, sous forme de cystéine (-S-S-cystéinyl-DOPA), et sont moins polymérisées.

Les trichochromes, qui appartiennent au même groupe, contiennent du fer et sont présents dans les cheveux roux. (74)

(2) Biochimie de la mélanogénèse

La synthèse des mélanines a lieu dans les mélanosomes (figure 3). Cette synthèse se fait à partir d'un acide aminé, la tyrosine, et nécessite une enzyme, la tyrosinase. La tyrosinase catalyse l'oxydation de la tyrosine en DOPA (dihydroxyphénylalanine) puis en DOPA-Quinone. L'ion cuivre est indispensable à l'activité de cette enzyme.

La conversion de la DOPA-Quinone en eumélanine se fait par une série de réactions qui, par oxydation, cyclisation et polymérisation successives aboutissent au produit final. La plupart de ces réactions sont spontanées mais on sait maintenant que deux autres enzymes à activité tyrosinase, TRP-1 et TRP-2 (TRP pour tyrosine related protein) interviennent. Les métabolites intermédiaires formés entrent dans la composition de l'eumélanine. La synthèse des phaeomélanines ou des trichochromes se fait par incorporation de composés à forte teneur en soufre (glutathion et surtout cystéine) à la DOPA-Quinone.

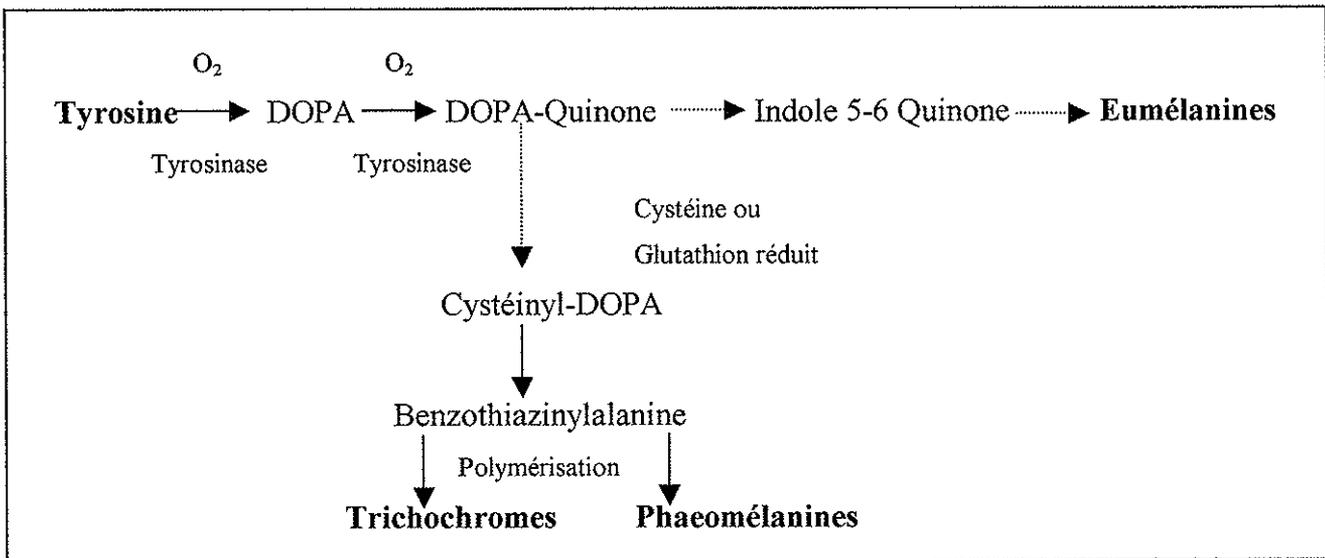


Figure 3 : Principales étapes de la biosynthèse des mélanines (74)

(3) Maturation des mélanosomes

Au cours de leur maturation, les mélanosomes qui synthétisent des eumélanines s'aplatissent alors que ceux qui synthétisent des phaeomélanines ou des trichochromes restent ronds.

On distingue différents stades de maturation des mélanosomes correspondant à l'intensité de la mélanisation (figure 4). L'opacité augmente jusqu'à saturation.

→ Stade I : Les vésicules sont assez rondes et incolores. A l'intérieur, des molécules protéiques possédant une activité tyrosinase se condensent, formant des filaments hélicoïdaux.

→ Stade II : Les vésicules deviennent ovoïdes. Elles apparaissent fortement striées car les filaments protéiques s'organisent et s'entrecroisent. L'activité tyrosinase est très importante.

→ Stade III : La structure interne du mélanosome est semblable à celle du stade II mais l'organite s'opacifie très nettement en raison de la synthèse de mélanine. L'activité tyrosinase diminue avec la mélanisation.

→ Stade IV : Le mélanosome est complètement opaque car entièrement mélanisé. Il n'y a quasiment plus d'activité tyrosinase. A l'extrémité de la dendrite, le mélanosome va être transféré.

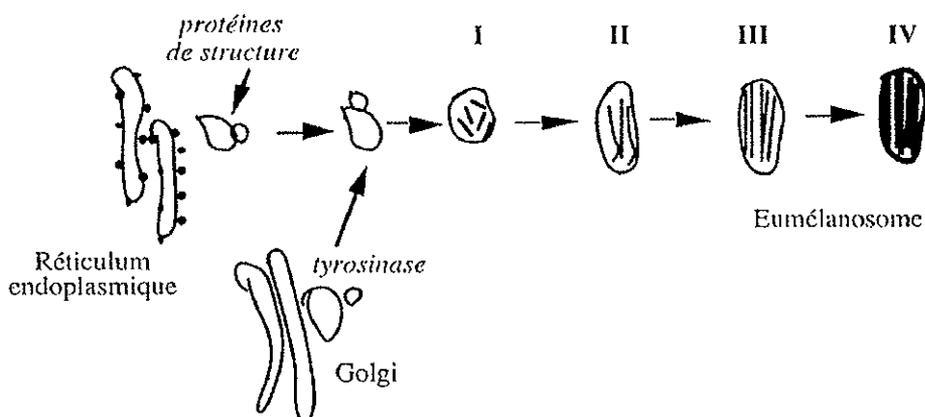


Figure 4 : Maturation des mélanosomes synthétisant des eumélanines (74)

(4) Le transfert des mélanosomes

Les mélanosomes migrent vers l'extrémité des mélanocytes où ils seront transférés par phagocytose aux kératinocytes. Les kératinocytes digèrent ensuite les membranes, de façon enzymatique, plus ou moins rapidement selon les types de peau.

- Dans les peaux noires, les mélanosomes, assez gros, sont transférés un par un dans les kératinocytes. Ils sont encore intacts dans les kératinocytes de la couche cornée.
- Dans les peaux claires, le transfert des mélanosomes se fait par complexes. Ceux-ci sont digérés dans la couche du corps muqueux de Malpighi. Les mélanosomes sont donc absents des couches superficielles.
- Dans les peaux de type asiatique, le transfert des mélanosomes se fait également par complexes. Ceux-ci se maintiennent jusque dans la couche granuleuse.

c) Pigmentation de la peau

La pigmentation de la peau est sous contrôle génétique.

Comme nous l'avons vu précédemment, le nombre de mélanocytes varie selon la localisation, en revanche, pour une localisation corporelle donnée, leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines (caucasiennes, négroïdes et mongoloïdes).

La couleur de la peau résulte d'un mélange de phaeomélanine et d'eumélanine dont les rapports quantitatifs respectifs sont déterminés génétiquement.

Outre cette différence qualitative, il existe aussi une différence de taille et de répartition des mélanosomes (figure 5). Ainsi, chez les populations noires, les mélanosomes sont plus larges et se répartissent dans toutes les couches de l'épiderme jusqu'à la zone de desquamation. A l'inverse dans les populations blanches, les mélanosomes ne se répartissent que dans les couches inférieures de l'épiderme.

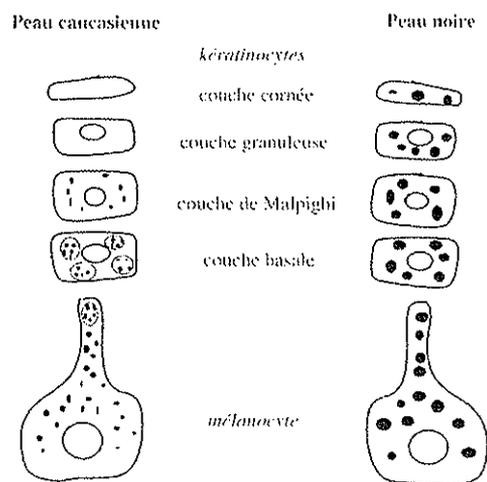


Figure 5 : Distribution des mélanosomes dans les peaux blanches et noires (74)

3. Les cellules de Langerhans

Ce sont des cellules dendritiques provenant de la moelle osseuse.

Elles représentent environ 4% des cellules de l'épiderme, soit 500 à 1 000 par mm² et sont localisées au niveau de la couche de Malpighi. Ces cellules anastomosées forment un réseau situé dans toute l'épaisseur de l'épiderme.

Elles assurent la fonction immunologique de la peau, elles ont en effet pour rôle de capter les antigènes exogènes et de les présenter aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques.

Les cellules de Langerhans sont impliquées dans l'eczéma de contact par exemple, ainsi que dans de nombreuses réactions allergiques.

4. Les cellules de Merkel

Ces cellules sont localisées dans la partie basse de l'épiderme et sont plus nombreuses au niveau des lèvres et des doigts (plus de 50 cellules par mm²).

Associées à une terminaison nerveuse, elles constituent le récepteur essentiel du toucher.

B. La jonction dermo-épidermique

Le derme et l'épiderme sont reliés par une zone d'adhérence, la jonction dermo-épidermique. Du côté épidermique, cet interface se situe juste en dessous de la membrane basale, et du côté dermique, les papilles viennent s'imbriquer dans l'épiderme donnant à cette jonction un aspect ondulé sur une coupe.

Son rôle est d'assurer les échanges entre les deux tissus.

C. Le derme

Le derme est plus épais (1 à 4 mm d'épaisseur), mais moins dense que l'épiderme.

1. Les fonctions du derme

Il s'agit d'un tissu conjonctif particulièrement souple, résistant, et élastique qui assure plusieurs fonctions :

- rôle de soutien de la peau
- rôle sensoriel grâce à la présence de terminaisons nerveuses et de récepteurs
- rôle métabolique : les vaisseaux sanguins assurent la nutrition de l'épiderme non vascularisé
- rôle de défense grâce à la présence de macrophages et de lymphocytes
- rôle de réparation : lieu de la cicatrisation
- rôle de réservoir d'humidité : le derme est composé d'eau à 70 %.

2. La composition du derme

On distingue assez schématiquement plusieurs niveaux qui ont leur importance en cancérologie, et plus concrètement dans l'évaluation du pronostic :

- le derme superficiel, ou derme papillaire

De texture assez lâche, ce tissu très vascularisé est riche en fines fibres de collagène entrelacées et orientées perpendiculairement à l'épiderme.

Son épaisseur se limite à celle des papilles dermiques qui s'imbriquent dans l'épiderme et augmentent ainsi les surfaces d'échange.

- le derme réticulaire

Il représente la majeure partie du derme. Il tient son nom de l'organisation de ses fibres. En effet les fibres de collagène sont grossières et disposées en « vagues » qui s'entrecroisent horizontalement par rapport à la surface de la peau. Les faisceaux de fibres sont de plus en plus épais vers la profondeur et assurent la charpente et le soutien de la peau.

a) Les cellules

Les principales cellules sont les fibroblastes.

Ce sont des cellules fusiformes présentant un noyau ovale et un cytoplasme peu développé. Elles sont peu nombreuses et sont enrobées dans une substance fondamentale qu'elles synthétisent elles même. Ce « gel » est constitué de glycosaminoglycannes (dont le plus important est l'acide hyaluronique) très hydrophiles, qui peuvent retenir jusqu'à 1 000 fois leur poids en eau. Le derme, constitué de 60 à 70 % d'eau est ainsi le véritable réservoir d'eau de la peau.

Les fibroblastes sécrètent des fibres de collagène et d'élastine.

On rencontre également des cellules mobiles, telles que lymphocytes ou macrophages.

b) Les fibres

(1) Les fibres de collagène

Elles composent l'essentiel du derme et sont formées de treize molécules différentes. Elles sont organisées en un réseau tridimensionnel et forment des faisceaux qui s'entremêlent et assurent la solidité.

(2) Les fibres d'élastine

Elles sont moins nombreuses, plus fines, et forment un maillage souple sur toute l'épaisseur du derme. Elles assurent ainsi l'élasticité.

c) Autres éléments

On note la présence de :

- nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques

Ils sont de petit diamètre et assurent la nutrition de l'épiderme non vascularisé.

Ils ne pénètrent pas dans l'épiderme, c'est donc à travers la jonction dermo-épidermique que se font les échanges.

- terminaisons nerveuses sensibles libres et corpusculaires (corpuscules de Meissner et de Pacini)
- cellules musculaires lisses (muscles arrecteurs des poils)
- fibres musculaires striées (muscles peauciers de la face intervenant dans les expressions du visage)

D. L'hypoderme

Cette couche adipeuse est la plus profonde, on parle de tissu adipeux sous-cutané. Son épaisseur est très variable : il n'y a pas d'hypoderme au niveau des paupières, alors qu'il est très épais au niveau de l'abdomen, des fesses ou des cuisses.

L'hypoderme a pour but de séparer la peau des tissus plus profonds, c'est à dire, les os, les muscles, ou les articulations selon la localisation.

Il s'agit d'un tissu conjonctif lâche, principalement constitué d'adipocytes. Les adipocytes sont de grosses cellules rondes, groupées en amas appelés lobules graisseux, et séparées les unes des autres par de fines cloisons fibreuses de collagène et d'élastine servant de passage aux vaisseaux et aux nerfs destinés au derme. Ils ont pour mission de stocker et de libérer les acides gras en fonction des besoins de l'organisme.

E. Les annexes

1. Les glandes sudorales

a) Les glandes sudorales eccrines

Elles produisent et déversent directement la sueur à la surface de la peau.

Le glomérule sudoripare, partie sécrétrice de la glande, se situe dans le derme profond. Les canaux traversent le derme et l'épiderme et s'ouvrent par un pore au niveau de l'épiderme.

b) Les glandes sudorales apocrines

Elles sont plus profondes, plus volumineuses, et débouchent dans le follicule pileux, en aval de la glande sébacée.

Leur produit de sécrétion est plus épais, et plus riche en lipides et en pigments.

2. Les follicules pilo-sébacés

Ils constituent une invagination tubulaire de l'épiderme dans le derme. Leur contour est continu et délimité par la membrane basale qui supporte les cellules matricielles.

- Le follicule pileux présente à sa base un renflement appelé bulbe où vient se loger la racine du poil. Le poil constitué de fibres de kératine, se compose de deux parties : la racine et la tige.
- Le muscle arrecteur du poil, ou muscle horripilateur est une mince bande de muscle lisse attachée d'une part à la fine enveloppe fibreuse entourant le follicule pileux, et d'autre part au derme superficiel. Ce muscle est innervé par le système nerveux sympathique et sa contraction redresse le poil.
- Les glandes sébacées sont des glandes exocrines. Elles sont attachées au follicule pileux dans lequel elles déversent le sébum, mélange lipidique, dont le rôle est de lubrifier le poil, protéger la peau, et la rendre plus souple.

3. Les ongles

Productions et replis de l'épiderme, ils sont essentiellement formés de kératine mais aussi de lipides et d'eau.

II. Les effets du soleil sur la peau

A. Pénétration des rayonnements solaires à travers la peau

1. Propriétés optiques de la peau

La structure complexe et hétérogène de la peau modifie le trajet du rayonnement par la conjonction de quatre processus élémentaires (figure 6) :

a) la réflexion

C'est la modification de la direction d'une onde lumineuse à la rencontre d'une surface réfléchissante. Elle est due aux changements d'indice de réfraction et a surtout lieu au niveau de la couche cornée. Ce phénomène est plus important sur une peau blanche. Elle concerne principalement le visible, l'infrarouge et les UVA, mais reste modeste pour les UVB.

b) la diffraction

C'est la diffusion de la lumière et son renvoi dans toutes les directions. Elle est assurée par les fibres et les organites cellulaires de chaque couche. Elle est plus importante pour la couche cornée et le corps muqueux qui diffusent surtout les courtes longueurs d'onde.

c) l'absorption

Elle est responsable des réactions photochimiques au niveau de la kératine, de la mélanine, des protéines, des pigments caroténoïdes...

d) la transmission

C'est la fraction du faisceau incident non réfléchi, non absorbée, non diffusée, pénétrant dans la peau.

Elle correspond au passage du rayon lumineux à travers les différentes couches de l'épiderme (55).

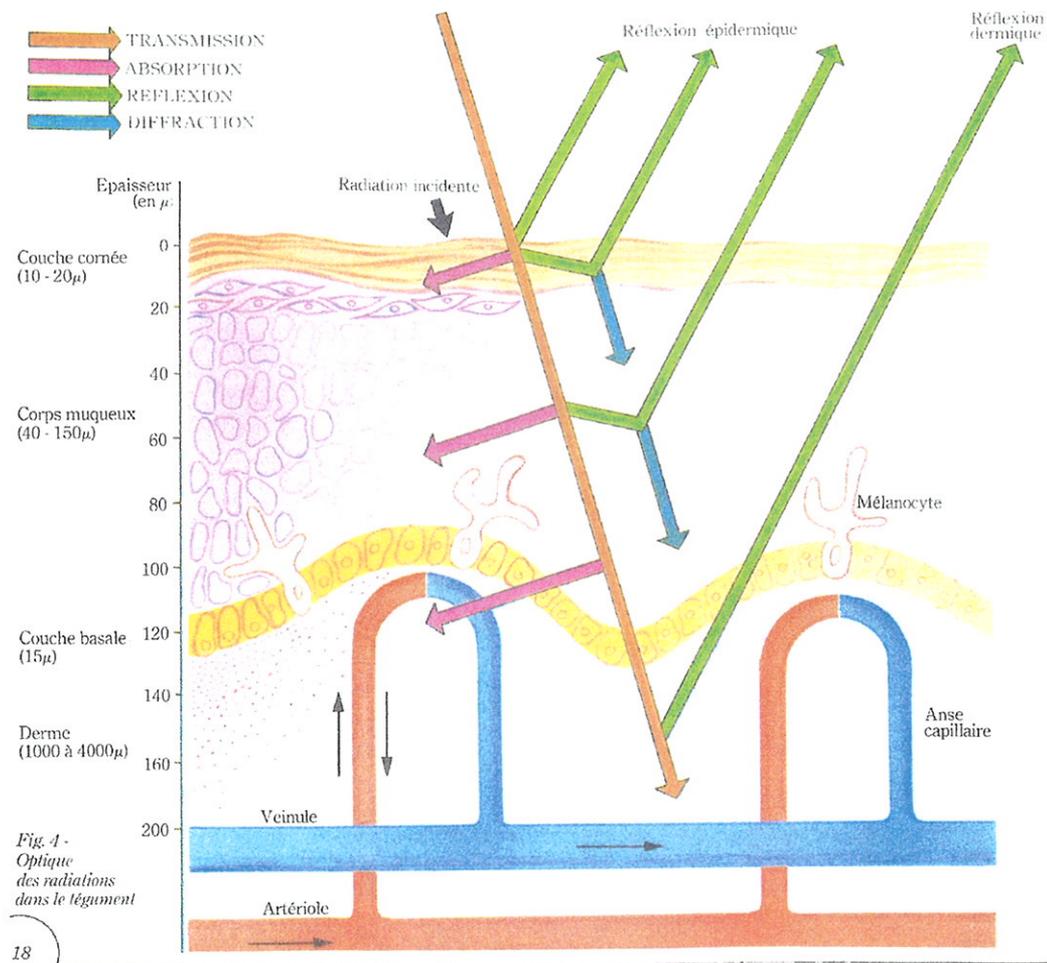


Fig. 4 -
Optique
des radiations
dans le tégument

18

Figure 6 : Les propriétés optiques de la peau (55)

2. Pénétration des radiations en fonction de leur longueur d'onde

L'absorption des rayons, qui se fait à tous les niveaux de la peau est fonction de la longueur d'onde (figure 7).

La couche cornée absorbe essentiellement les UVB car la kératine est riche en acides aminés polaires (acide glutamique, acide aspartique, sérine, cystéine, tryptophane, phénylalanine, tyrosine).

La mélanine absorbe essentiellement le rayonnement visible. Chez le sujet noir, cependant, 90% des UVB sont absorbés par le pigment mélanique.

Au final, 20% du rayonnement UVB atteint la couche du corps muqueux de Malpighi et moins de 10% le derme.

La majorité des UVA et du visible traverse l'épiderme, mais seulement 20 à 30% atteignent le derme.

Le rouge et l'infrarouge parviennent jusqu'à l'hypoderme et sont responsables de la sensation de chaleur (74).

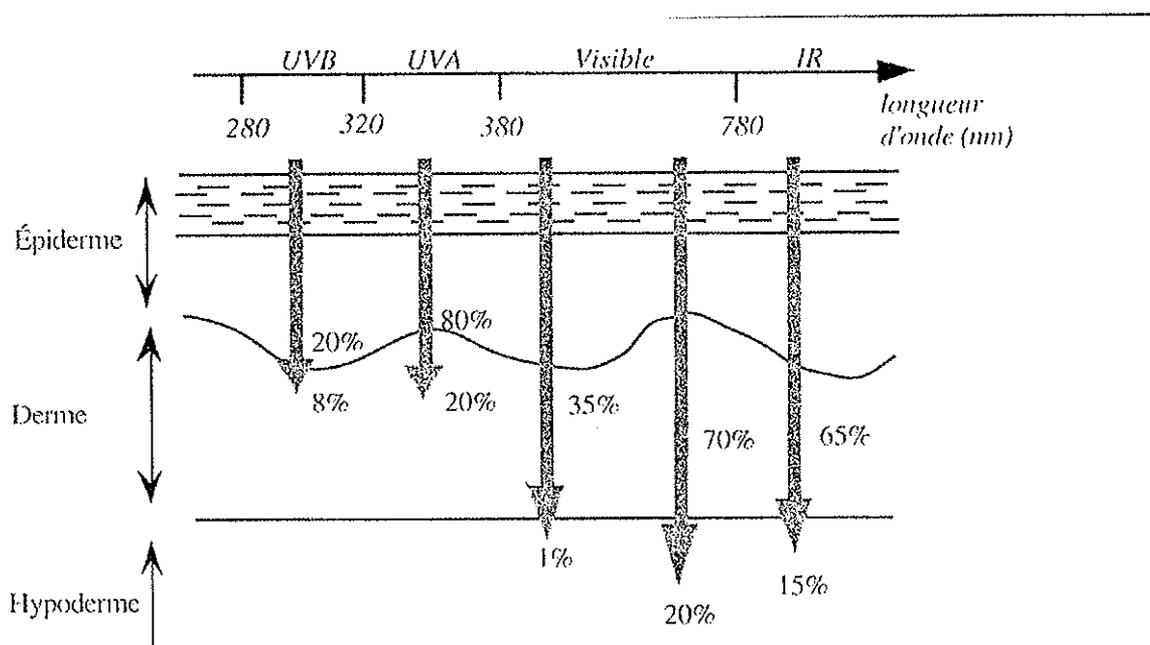


Figure 7 : Pénétration du rayonnement solaire dans la peau en fonction de la longueur d'onde chez un sujet blanc (74)

B. Modifications histologiques de la peau sous l'action des UV

Les modifications cutanées photo induites sont fonction de la dose, mais aussi de la longueur d'onde. Ainsi les UVB affectent essentiellement l'épiderme, alors que les UVA atteignent le derme. Cependant, il faut des doses plus importantes en UVA (environ 1000 fois plus) qu'en UVB pour obtenir des effets similaires.

Les altérations tissulaires résultent d'une vaste gamme de réponses photobiologiques cellulaires dont le point de départ est l'absorption d'énergie photonique par des molécules appelées chromophores (figure 8). En absorbant l'énergie, ces molécules se transforment en un état excité (ou activé). L'énergie absorbée est ensuite très rapidement utilisée pour l'induction de réactions photochimiques, ou elle est dissipée par fluorescence ou par chaleur.

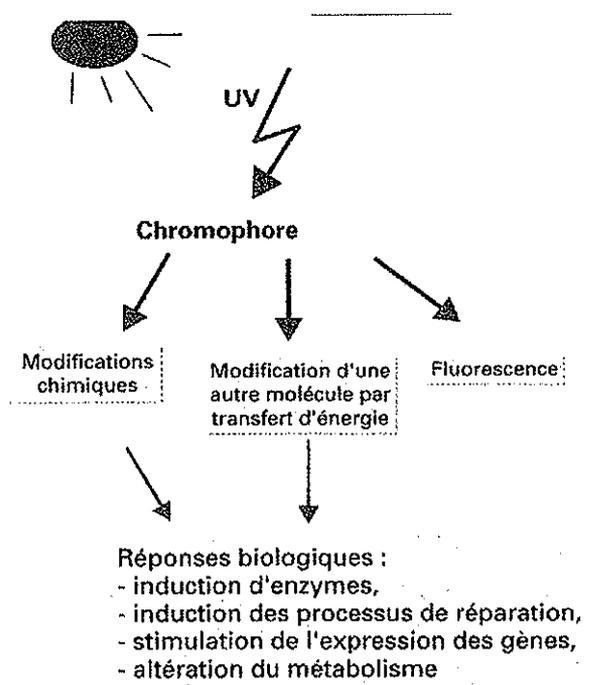


Figure 8 : Séquence d'événements résultant de l'absorption d'UV (3)

1. Modifications de l'épiderme

a) Au niveau des kératinocytes

▪ L'irradiation UVB induit :

- l'apparition de cellules sunburn (ou cellules photodyskératosiques), qui correspondent à des kératinocytes en apoptose. Elles caractérisent l'érythème actinique, ou coup de soleil. Elles sont de forme ronde, et possèdent un cytoplasme éosinophile et un noyau dense et contracté. Ces cellules ont été étudiées après une irradiation UVB de 50 à 60 mJ/cm² (13). Elles apparaissent 24 heures après dans les couches profondes de l'épiderme irradié et disparaissent au bout de 36 heures. On les retrouve aussi dans les couches supérieures, au niveau de l'épiderme non irradié, où elles participent à la desquamation.
- la formation de dimères de thymine au niveau de l'ADN des noyaux des kératinocytes (figure 9). Ils disparaissent des couches basales dès 24 heures, mais persistent dans les couches supérieures pendant 2 à 3 jours.

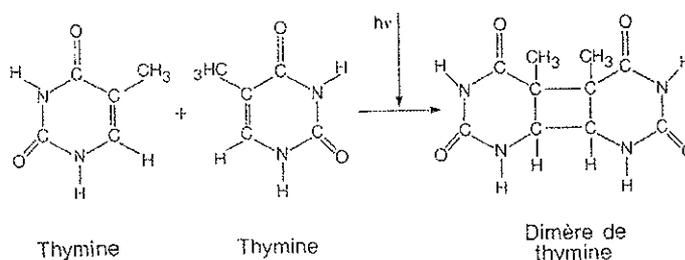


Figure 9 : formation des dimères de thymine (74)

- une prolifération des kératinocytes après 48 heures provoquant une augmentation du nombre et de l'épaisseur des couches, notamment de la couche cornée où on observe une hyperkératinisation.
- l'augmentation de la production de monoxyde d'azote (NO) responsable d'une vasodilatation et d'une inflammation. Le NO jouerait un rôle important dans la stimulation de la mélanogénèse.

- le passage de l'acide urocanique de la forme trans à la forme cis absorberait l'énergie fournie par les UV. Ceci permet à la DEM (dose érythémale minimale) d'être multipliée par 2 ou 3. Ainsi, cet acide dérivé de l'histidine, présent dans la sueur, jouerait le rôle d'un filtre solaire. Cependant l'acide cis-urocanique est impliqué dans un phénomène d'immunosuppression en inhibant les cellules de Langerhans dans leur capacité à présenter des antigènes tumoraux (9).

Le phénomène d'apoptose (formation de cellules sunburn) facilite l'élimination des cellules endommagées et favorise le retour à la normale de l'épiderme. Il peut à ce titre, tout comme l'épaississement de l'épiderme et sa kératinisation, être considéré comme un processus de protection endogène induit par l'irradiation.

- L'irradiation UVA est à l'origine d'un stress oxydatif qui se manifeste par la formation d'espèces réactives de l'oxygène.

Ces radicaux libres ont pour cible :

- les membranes cellulaires où ils sont responsables de la lipoperoxydation,
- les protéines et les enzymes,
- les acides nucléiques où la génotoxicité des UVA se manifeste par des lésions oxydatives de l'ADN, c'est à dire des coupures simples ou doubles brins.

b) Au niveau des cellules de Langerhans

Elles subissent des modifications importantes provoquant un phénomène d'immunosuppression.

L'irradiation UV modifie leur morphologie, elles présentent des formes plus arrondies, une proportion plus faible de dendrites, une matrice filamenteuse condensée avec de nombreuses vacuoles dans le cytoplasme (1, 84).

c) Au niveau des cellules de Merkel

Les UVB provoquent leur migration progressive de la couche basale vers la couche cornée. Ainsi, trois jours après une irradiation de 84 mJ/cm^2 , plus de la moitié des cellules de Merkel se retrouvent dans les couches supérieures de l'épiderme (76).

d) Au niveau des mélanocytes

L'augmentation du nombre de mélanocytes serait déclenchée par la multiplication des kératinocytes. Cette prolifération aurait pour objectif de maintenir le rapport d'un mélanocyte pour 40 kératinocytes.

D'autre part, les UV stimulent indirectement la mélanogénèse en provoquant la production par les kératinocytes d'un facteur comme la MSH (melanocyte stimulating hormone).

On distingue deux types de pigmentation : immédiate et retardée.

(1) Pigmentation immédiate

Dans les minutes suivant l'irradiation solaire, une pigmentation légère apparaît. On parle aussi de phénomène de Meirowski, ou de pigmentation induite immédiate (IPD). Elle est induite principalement par les UVA et la lumière visible. Elle reflète la photo-oxydation des mélanosomes préexistants, sans augmentation du nombre de mélanocytes, ni activation de la tyrosinase.

(2) Pigmentation retardée

L'apparition retardée de la pigmentation correspond au bronzage. Elle est déclenchée par les UVB et à un moindre degré par les UVA. Le bronzage est une réponse adaptative du mélanocyte normal à des expositions répétées au soleil. Il apparaît deux jours après l'exposition, est maximal au vingtième jour et disparaît en l'absence d'exposition. Cette pigmentation correspond à une formation de « novo » de mélanine. Tous les stades de la mélanogénèse sont stimulés :

- stimulation de mélanocytes dormants
- activation de la tyrosinase
- augmentation du nombre de dendrites
- transfert des mélanosomes.

La mélanine est capable de diffracter et d'absorber la lumière. L'énergie absorbée est ainsi transformée, sans effet néfaste, en chaleur, tout en protégeant les structures physiologiques environnantes. Les grains de mélanine présents dans les kératinocytes se disposent, sous l'effet des UV, en bouclier au dessus du noyau, afin de protéger le matériel génétique des rayonnements. En outre, la mélanine permet la neutralisation des espèces radicalaires réactives générées par les UV.

Le bronzage est donc un système de défense de la peau vis à vis des agressions par les UVB.

2. Modifications du derme

L'irradiation chronique par des UV se manifeste au niveau du derme par l'altération de ses propriétés biomécaniques et se traduit par l'apparition des rides.

a) Au niveau vasculaire

Les vaisseaux dermiques sont affectés par l'irradiation UVB. En effet, le relargage de substances vaso-actives induit une vasodilatation des artérioles, des capillaires et des veinules débutant 30 minutes après l'irradiation et augmentant progressivement jusqu'à la 24^{ème} heure. Ce phénomène est responsable de la rougeur cutanée et de la sensation de chaleur rencontrées lors de l'érythème actinique (coup de soleil).

On observe également une dégranulation des mastocytes périvasculaires, et une turgescence des cellules endothéliales conduisant à une occlusion partielle de la lumière vasculaire.

b) L'élastose

Elle correspond à la mise en place d'un tissu anormal dans la zone supérieure du derme. Au niveau histologique, ce nouveau tissu se caractérise par une hyperplasie de fibres élastiques anormales (souples, plus épaisses, assemblées en amas) et par l'apparition de fibres endommagées avec perte de l'organisation parallèle.

On note aussi la présence de traces de collagène partiellement dégradé.

Les UVA induisent une importante accumulation au niveau du derme d'alpha-1-antitrypsine, qui neutralise de nombreuses enzymes protéolytiques telles que les collagénases, et les élastases. L'accumulation de ces protéines autour des fibres élastiques constitue une des étapes précoces du processus d'élastose.

Ces éléments contribuent à la perte des propriétés physico-mécaniques du derme et à la fragilisation de ce tissu de soutien.

c) Au niveau des fibroblastes

Lorsque la dose d'UVB atteint 4 J/cm^2 , une augmentation du nombre et de la taille des fibroblastes peut être observée (13).

Sous l'action des UVA, des fibroblastes en apoptose apparaissent dans la zone superficielle du derme dès 6 heures après l'exposition (14), puis ils disparaissent après 48 heures.

La régénération du derme s'effectue dans les deux semaines qui suivent l'exposition aux UVA.

A tous ces effets immédiats du soleil, s'ajoutent les effets à long terme. En effet, l'action du soleil sur la peau est cumulative. L'apparition des effets chroniques dépend de deux facteurs : la dose totale de rayonnement reçue et la qualité de la photoprotection naturelle de l'individu.

Ainsi, au fil des années on risque de voir apparaître le phénomène de sénescence cutanée précoce qui se manifeste par une peau sèche, très ridée, quadrillée par de multiples plis, parsemée de taches pigmentaires, épaissie. Ce vieillissement lié au soleil est également appelé héliodermie.

Mais la conséquence la plus grave des surexpositions solaires est la photocarcinogénèse, qu'il s'agisse d'épithéliomas basocellulaires ou spinocellulaires, ou de mélanomes. Nous développerons cet aspect plus loin.

III. Notion de phototype et de « capital soleil »

A. Description du phototype

Chaque individu possède un capital génétique déterminant la pigmentation et la protection de base acquise grâce aux pigments mélaniques.

Le phototype permet de classer les sujets en fonction de leur sensibilité au soleil (coups de soleil) et de leur capacité à bronzer (tableau 2). C'est la classification de Fitzpatrick (74).

Carnation	Phototype	Coup de soleil	Bronzage
Blanche	I	Brûle toujours	Ne bronze jamais
	II	Brûle	Bronze légèrement
	III	Brûle modérément	Bronze progressivement
	IV	Brûle très peu	Bronze toujours bien
Mate	V	Brûle rarement	Bronze intensément
Noire	VI	Ne brûle jamais	Bronze très intensément

Tableau 2 : Classification des phototypes selon Fitzpatrick (64)

On peut ainsi « prévoir » les réactions de la peau vis à vis de l'irradiation UV. Plus le phototype est faible, moins l'adaptation est importante, et plus rapidement surviendra le coup de soleil.

Pour faciliter l'identification du phototype, sa description s'accompagne de caractères physiques (tableau 3) tels que la couleur de la peau, des cheveux, des yeux, et la présence ou non d'éphélides (taches de rousseur).

Phototype	Cheveux	Carnation	Ephélides	Coups de soleil	Bronzage
0	blancs	albinos	0	constant	0
I	roux	laiteuse	+++	constant	0
II	blonds	claire	++	constant	hale léger
IIIa	blonds	claire	+	fréquent	hale
IIIb	châtains	claire	+	fréquent	hale foncé
IV	bruns	claire	0	rare	foncé
V	bruns	mate	0	exception	très foncé
VI	noirs	noire	0	absent	noir

Tableau 3 : Phototypes cutanés et pigmentation (74)

Le phototype est complété par la notion de protection naturelle (22), sous contrôle génétique puisqu'elle est liée à la qualité et à la quantité des pigments mélaniques. On peut ainsi considérer qu'il existe trois types de population :

- les mélanoprotégés qui ne produisent que de l'eumélanine. Leur peau naturellement sombre les protège pratiquement complètement du risque de cancer cutané (phototype V et VI),
- Les mélanocompromis qui ne produisent pratiquement que de la phaeomélanine. Ils ne supportent pas la moindre exposition solaire et constituent la majorité des patients atteints de cancers cutanés (phototype I et II),
- les mélanocompétents produisent plus d'eumélanine que de phaeomélanine. Ils supportent bien les expositions solaires, mais ils doivent se méfier de leur apparente bonne tolérance et redouter les surexpositions qui leur paraissent anodines (phototype III et IV).

B. Le capital soleil

Le « capital soleil » ou « patrimoine soleil » correspond à une adaptation et à une protection naturelle acquise de chaque individu vis à vis des radiations UV. Cette protection, déterminée génétiquement, est liée au phototype mais elle est limitée.

A chaque phototype correspond un capital soleil qui est consommé au fur et à mesure des expositions solaires. Il serait de 150 000 heures pour les phototypes mates et se limiterait à 50 000 heures pour les phototypes clairs (48).

Les dommages provoqués par le soleil, tels que l'oxydation des lipides, les mutations de l'ADN, l'altération des cellules souches, surviennent donc beaucoup plus rapidement sur une peau rousse que sur une peau noire. Le patrimoine soleil s'épuisera donc plus vite pour une peau claire que pour une peau mate, et ce d'autant que l'on s'expose au soleil. Compte tenu du mode de vie actuel, le capital soleil serait en moyenne entamé de 50% à l'âge de 20 ans.

Une fois ce capital consommé, à mesure que les lésions photo-induites s'accumulent dans la peau, les premiers signes pathologiques du vieillissement cutané, puis les premiers cancers risquent d'apparaître.

Si chacun de nous a une peau construite sur la même architecture, les capacités d'adaptation et le capital soleil sont très différents. Il est donc important que chacun prenne conscience de ces différences et adapte son comportement pour profiter du soleil le plus longtemps possible et sans dommages (18,32).

2^{ème} PARTIE :

LE SOLEIL

Le soleil est indispensable à la vie. En effet, l'énergie qu'il transporte entretient directement ou indirectement la quasi totalité des réactions biochimiques, en particulier la synthèse chlorophyllienne. Le soleil joue donc un rôle bénéfique majeur, mais ses actions sur les cellules vivantes sont complexes et certaines sont indiscutablement néfastes. Alors, le soleil est-il un ami ou un ennemi de l'Homme ?

I. Composition

Le soleil est une étoile qui se présente sous la forme d'une très grande masse gazeuse formée essentiellement d'hydrogène.

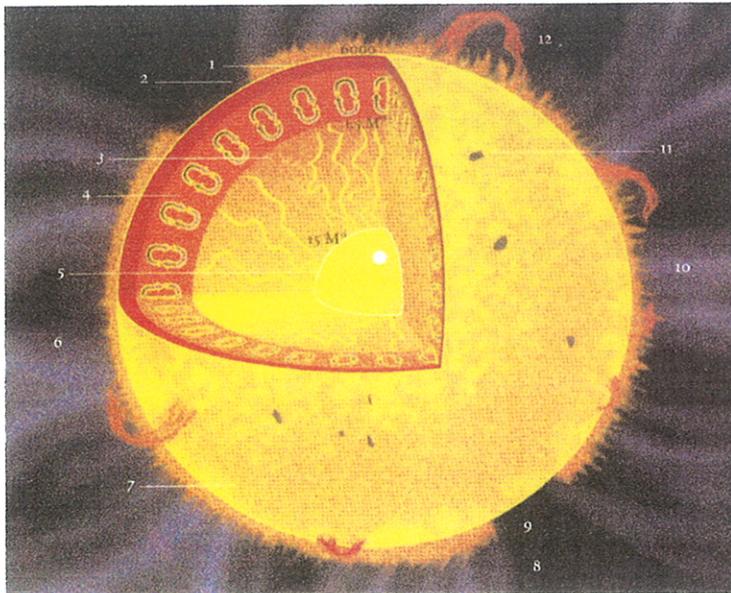
A. Le soleil en chiffres

Le soleil peut être défini grâce à quelques données numériques.

Age	4,56 milliards d'années
Rayon équatorial	695 000 km (109 rayons terrestres)
Masse	$1,989 \times 10^{30}$ kg (300 000 masses terrestres)
Volume	$1,412 \times 10^{27}$ m ³ ($1,3 \times 10^6$ volumes terrestres)
Densité moyenne	1 410 kg/m ³
Densité au centre	151 300 kg/m ³
Luminosité	$3,827 \times 10^{26}$ J/s
Puissance rayonnée	4×10^{23} kW
Distance moyenne à la Terre	149 597 870 km

B. Composition physique

On distingue plusieurs couches dans sa structure (figure 10).



- 1 → chromosphère
- 2 → spicules
- 3 → zone radiative
- 4 → zone convective
- 5 → cœur
- 6 → couronne
- 7 → photosphère
- 8 → vent solaire rapide
- 9 → trou coronal
- 10 → température coronale de 2 millions de degrés
- 11 → taches solaires
- 12 → protubérances en boucle

Figure 10 : Anatomie du soleil (63)

1. Le noyau

Le cœur du soleil est sa source d'énergie. En effet c'est le siège des réactions de fusion thermonucléaire. L'hydrogène à la température de 15 millions de degrés produit de l'hélium et de l'énergie sous forme de photons.

La pression y est 200 milliards de fois plus importante que la pression atmosphérique terrestre (50).

2. La photosphère

La température est de l'ordre de 5 000 à 6 000 degrés et l'épaisseur est de quelques centaines de kilomètres. La température et la densité décroissent avec l'altitude (78).

Les éruptions, explosions qui se répandent sur plusieurs dizaines de milliers de kilomètres, prennent naissance dans la photosphère. Leur température peut parfois dépasser la température qui règne au cœur du soleil.

Les protubérances, un peu moins violentes, sont des structures allongées pouvant s'élever à 400 000 kilomètres et éjecter des milliards de tonnes de matière dans l'espace.

Ces deux processus trouvent leur origine dans les phénomènes magmatiques de la photosphère.

On observe des zones plus froides appelées « taches solaires ». Ce sont d'énormes bulles de gaz dont la température est environ 1000 à 2000 degrés plus basse que celle de la surface du soleil.

3. La chromosphère

Son épaisseur varie de 2000 à 3000 kilomètres et la température est de l'ordre de 8000 degrés. Elle est à peu près totalement transparente dans le domaine visible, mais son rayonnement est important dans les domaines de l'infrarouge et de l'ultraviolet.

Son aspect est irrégulier, des structures filamenteuses sont visibles : les spicules. Ce sont des jets de gaz s'élevant depuis les couches profondes de la photosphère et jaillissant hors de la chromosphère à très grande vitesse.

On distingue également les facules, qui sont des régions brillantes chaudes se trouvant au dessus des taches de la photosphère. La taille des facules est de l'ordre de 100 000 kilomètres.

4. La couronne

La couronne solaire n'est pas facilement observable tant son éclat est faible par rapport à celui de la surface du soleil. C'est la partie la plus externe de l'atmosphère solaire, on peut l'observer lors des éclipses solaires totales. Il s'agit d'un halo irrégulier perpétuellement changeant où règne une activité intense et dont la température est de l'ordre du million de degrés. Elle n'a pas de limites définies.

Des jets coronaux, structure en forme d'arche, et des trous coronaux peuvent être observés.

C. Composition chimique

L'hydrogène, l'élément le plus léger, est le principal constituant, le second étant l'hélium. Une diminution exponentielle des abondances est ensuite observée en fonction de la masse atomique décroissante (63) (figure 11).

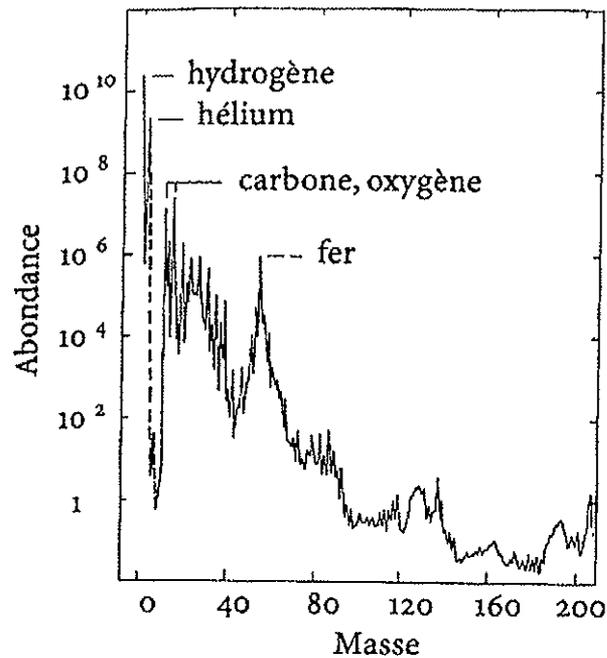


Figure 11 : composition chimique du soleil (63)

Au total, les principaux constituants sont les suivants (50) :

- hydrogène	92,1%
- hélium	7,8%
- oxygène	0,061%
- carbone	0,030%
- azote	0,0084%
- néon	0,0076%
- fer	0,0037%
- silicium	0,0031%
- magnésium	0,0024%
- soufre	0,0015%
- autres	0,0015%

II. Le rayonnement solaire

A. Définition

Le soleil rayonne en permanence de l'énergie sous forme d'ondes électromagnétiques. Cela correspond à l'émission de photons qui se propagent par le jeu combiné d'un champ électrique et d'un champ magnétique oscillant périodiquement dans l'espace. Ces deux champs sont perpendiculaires l'un à l'autre et à la direction de la propagation (figure 12). Ces ondes voyagent dans le vide, à une vitesse identique, la vitesse de la lumière, soit environ 300000 km/s. Elles présentent des maxima et des minima. La distance entre deux maxima ou deux minima successifs est la longueur d'onde du rayonnement, désignée par la lettre λ et mesurée en nanomètres (nm). Les photons sont caractérisés par leur énergie qui est inversement proportionnelle à la longueur d'onde : $E = 1 / \lambda$ (19).

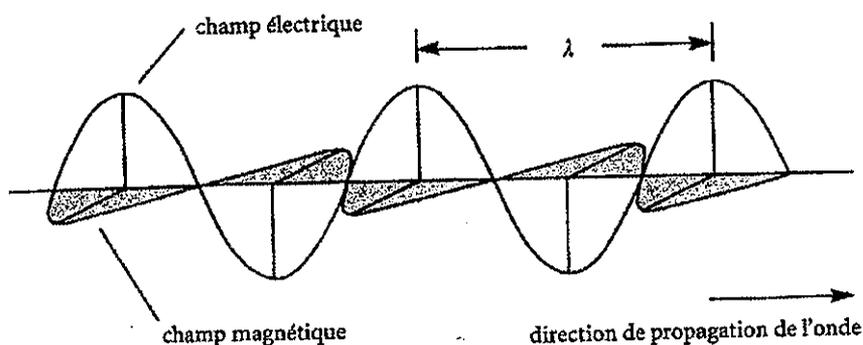


Figure 12 : Les ondes électromagnétiques (63)

B. Les différentes ondes électromagnétiques

Plusieurs sortes de radiations sont distinguées selon leur longueur d'onde (figure 13) et définissent le spectre solaire qui s'étend des rayons cosmiques aux ondes radio.

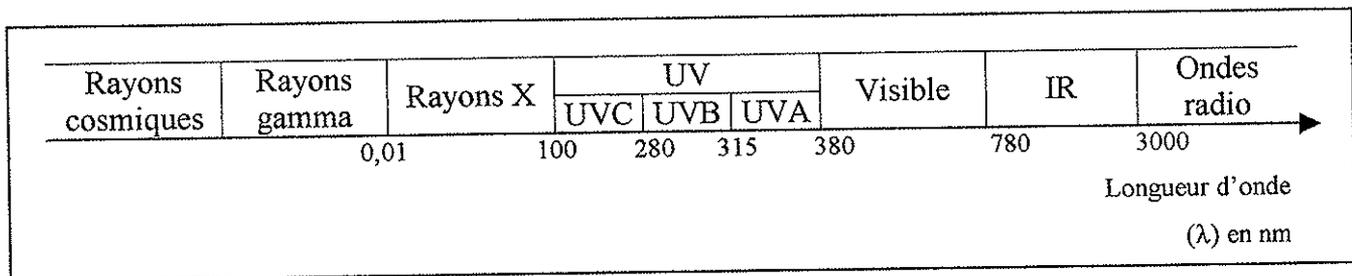


Figure 13 : le spectre solaire (74)

1. Les rayons cosmiques

Ils sont tellement puissants qu'ils sont capables de traverser le globe terrestre. Comme les rayons gamma et les rayons X, ce sont des rayonnement ionisants (48) qui sont arrêtés par la couche d'ozone.

2. Les rayons gamma

Leur longueur d'onde est inférieure à 0,01 nm. Ils sont très puissants. En effet, concentrés sur une cible vivante, ils sont capables de la détruire.

3. Les rayons X

Leur longueur d'onde s'étend de 0,01 à 100 nm. Ils sont assez puissants pour traverser en partie le corps humain. Ils sont utilisés pour la radiographie et en radiothérapie pour le traitement des cancers.

4. Les ultraviolets

Ils sont subdivisés en trois classes :

- les UVC s'étendent de 100 à 280 nm. Ils sont complètement arrêtés par l'ozone atmosphérique et n'atteignent pas la surface de la terre.
- les UVB s'étendent de 280 à 315 nm. Ils sont caractérisés par le fait qu'ils sont arrêtés par le verre des vitres.
- les UVA, eux mêmes divisés en UVA courts, ou UVA-2 (315 à 340 nm) et en UVA longs, ou UVA-1 (340 à 380 nm). Ils ne sont pas arrêtés par le verre.

5. La lumière visible

Ses limites sont définies par la sensibilité de l'œil et s'étend de 380 à 780 nm. A chaque longueur d'onde correspond une couleur, du violet vers 380 nm au rouge vers 780 nm. Les différentes longueurs d'onde des photons solaires visibles peuvent être séparées les unes des autres dans un arc en ciel ou à travers un prisme.

6. L'infrarouge

L'infrarouge (IR), au delà de 780 nm, est arrêté par l'eau et sa vapeur. En effet, dès qu'un nuage passe, le soleil brusquement chauffe beaucoup moins. L'explication est simple, les infrarouges qui transportent une grande quantité de chaleur ont été arrêtés.

7. Les ondes radio

Ce sont les photons ayant la plus grande longueur d'onde. Ils n'ont pas d'effet biologique connu.

III. La lumière reçue

L'ensoleillement reçu au sol est la résultante du rayonnement solaire direct, de celui diffusé par le ciel, et de celui réfléchi par le sol (figure 14).

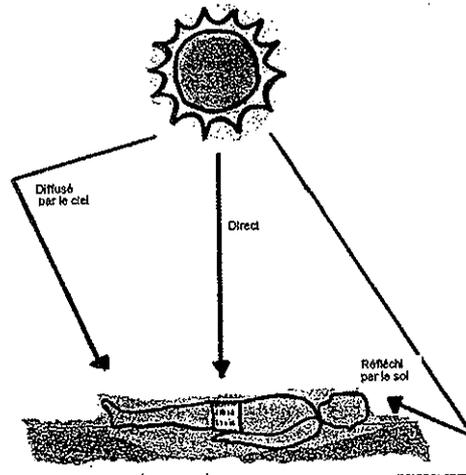


Figure 14 : La lumière reçue (75)

A. Le rayonnement direct

1. Rôle de l'atmosphère terrestre

L'atmosphère terrestre est constituée de plusieurs couches (figure 15) que l'on distingue selon leur distance du sol.

Du fait de la filtration atmosphérique, toutes les ondes du spectre solaire n'atteignent pas le sol de la Terre (figure 16).

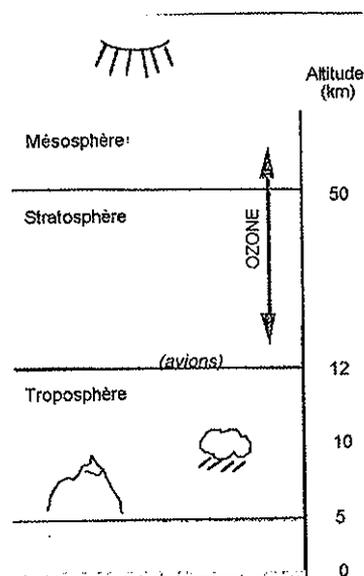


Figure 15 : les différentes couches de l'atmosphère (36)

- **La troposphère** est la couche la plus proche de la surface de la terre. Son épaisseur moyenne est de 10 km, mais elle peut varier de 6 km au niveau des pôles à 17 km au dessus de l'équateur. La température diminue régulièrement avec l'altitude : diminution d'environ 0,6°C tous les 100 mètres. C'est dans cette couche que se trouvent les nuages. Elle est constituée principalement de vapeur d'eau, de gaz carbonique, de poussières et d'impuretés de toutes sortes. Au niveau de cette couche, les infrarouges sont absorbés par l'eau, qu'elle soit sous forme de vapeur ou de nuage.

- **La stratosphère** atteint environ 50 km d'altitude. La couche d'ozone se trouve dans cette strate. Contrairement à toutes les prévisions, la température croît à des altitudes plus élevées pour atteindre -3°C vers 50 km. Cette augmentation de la température s'explique par l'absorption des UV par l'ozone. La couche d'ozone absorbe très efficacement les UVC, les rayons X, et les rayons gamma. Elle forme donc une véritable protection contre les rayons les plus énergétiques et les plus dangereux du soleil.

- **La mésosphère** s'étend jusqu'à une centaine de kilomètres d'altitude. Elle est caractérisée de nouveau par une décroissance rapide de la température avec l'altitude et de compose d'azote et d'oxygène.

- **La thermosphère** est composée de gaz légers tels que l'azote, l'hydrogène et l'hélium. Elle s'élève jusqu'à 1000 km d'altitude. Cette couche est responsable du réfléchissement des ondes radio (63, 75).

Au total, seules les longueurs d'ondes comprises entre 280 et 3000 nm atteignent le sol, c'est à dire :

- 5 % des UV, mais les plus actifs biologiquement puisque l'énergie est inversement proportionnelle à la longueur d'onde. Les UVC sont complètement arrêtés. Les UV atteignant la surface de la Terre se partagent en UVB (2 % des UV totaux) et en UVA (98 % des UV totaux).

- 39 % de la lumière visible
- 56 % de l'infrarouge.

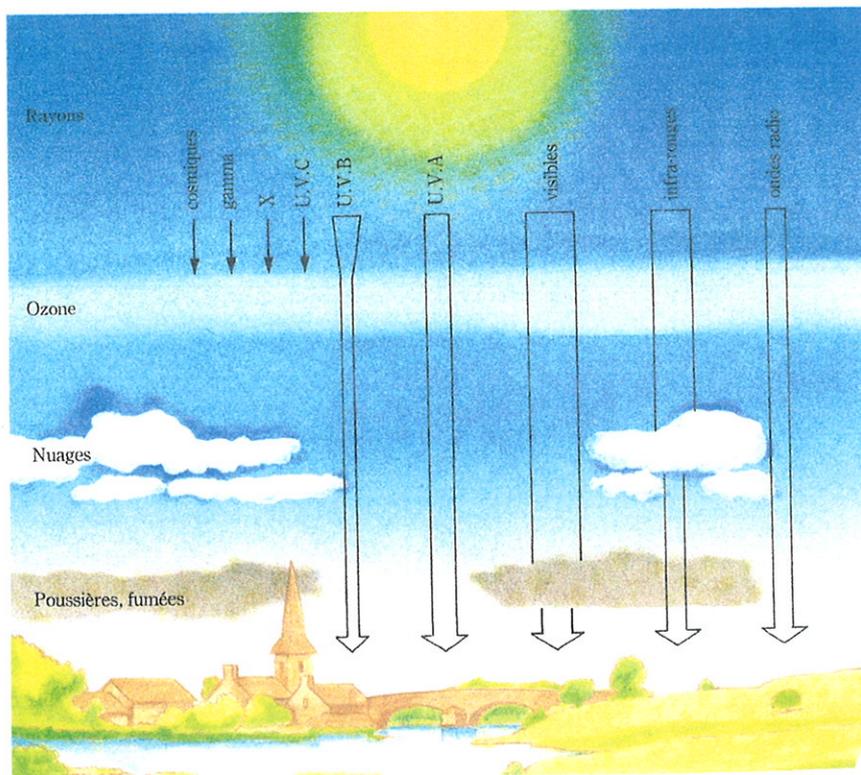


Figure 16 : Rayonnement solaire reçu à la surface de la Terre (55)

2. Autres facteurs influençant le rayonnement direct

La qualité et l'intensité du rayonnement direct reçu à la surface de la terre ne dépend pas que de sa traversée dans l'atmosphère. De nombreux autres paramètres interviennent.

a) La latitude

Plus on se rapproche de l'équateur, plus les rayons du soleil sont verticaux, et moins ils ont de distance à parcourir pour atteindre le sol. C'est pourquoi le rayonnement ultraviolet est plus intense à l'équateur que dans les régions tempérées. Ainsi, l'efficacité brûlante des UV est multipliée par 5 lorsque l'on passe de l'Europe du nord aux tropiques.

b) L'altitude

Plus on s'élève en altitude, plus l'atmosphère s'amincit. Ainsi en haute montagne, le rayonnement ultraviolet est beaucoup plus violent car il augmente de 4 % tous les 300 mètres. Par exemple, la quantité d'UVB est de 20 % supérieure à 1500 mètres d'altitude par rapport au niveau de la mer.

c) La saison

Selon les saisons, l'inclinaison du soleil sur l'horizon est plus ou moins importante. En été le soleil est au plus haut, la distance terre / soleil est alors la plus courte et les ultraviolets sont les plus intenses.

Une équipe de scientifiques de Montpellier a mesuré l'intensité du rayonnement solaire à midi solaire (13 heures) tout au long de l'année. Ces mesures montrent (figure 17) un rayonnement maximal en été (fin juin / début juillet) et des variations symétriques par rapport aux solstices. Ainsi, l'énergie reçue le 15 août est égale à celle reçue le 25 avril.

En pratique, la quantité d'UVB nécessaire pour provoquer un coup de soleil, c'est à dire la dose érythémale minimale (DEM), est reçue à midi solaire en une heure en mars et en 20 minutes fin juin.

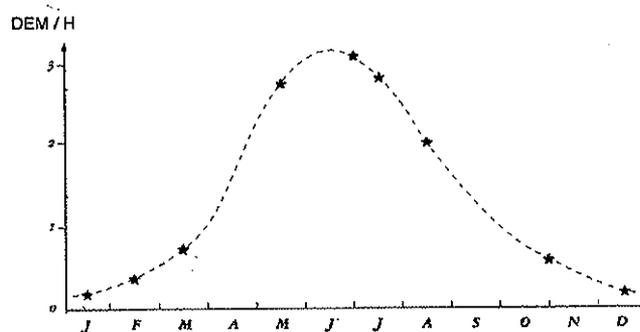


Figure 17 : Variations saisonnières des UVA et UVB (75)

d) L'heure de la journée

Ce type de variation est dû à l'inclinaison du rayonnement solaire. Lorsque le soleil est au zénith, à midi solaire, le rayonnement ultraviolet a le moins de distance à parcourir et il est maximal. En revanche le rayonnement est moindre lorsque le soleil est au niveau de l'horizon.

Les mesures effectuées à Montpellier (figure 18) montrent deux courbes en cloches présentant un maximum à midi. Des différences sont observées selon le type de rayonnement.

Les UVB sont reçus principalement au milieu de la journée, entre 10 et 14 heures, alors que les UVA apparaissent précocement et disparaissent tardivement. La peau se trouve donc exposée à des quantités importantes d'UVA pendant plus longtemps que pour les UVB.

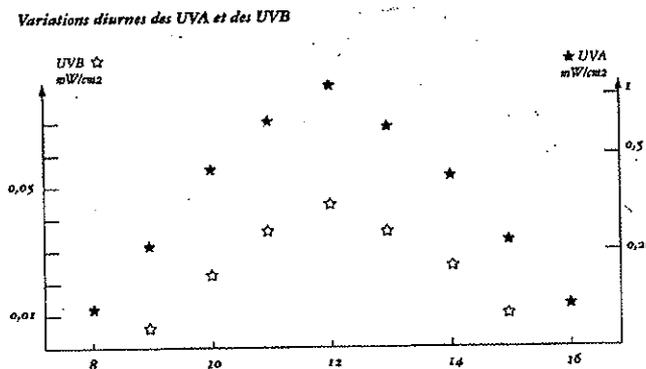


Figure 18 : Variations diurnes des UVA et UVB (75)

B. Le rayonnement diffusé par le ciel

La diffusion des rayons dans l'air concerne environ le tiers des rayons partant du soleil. Elle correspond à une modification de leur trajectoire par les molécules de l'atmosphère, les poussières et les gouttelettes d'eau ou les microcristaux de glace dans les nuages. Les rayons sont ainsi déviés latéralement. Ce phénomène de diffusion est cependant conditionné par le rapport entre la taille des molécules ou particules et la longueur d'onde des radiations.

Ainsi, il faut considérer plusieurs cas :

- lorsque l'atmosphère est pure, les courtes longueur d'onde sont les plus diffusées, ce qui dans le visible concerne le bleu. C'est ce qui explique la couleur bleue du ciel.
- lorsque l'atmosphère est brumeuse, la diffusion est à peu près la même pour toutes les radiations. Le ciel apparaît blanc.

- lorsque l'atmosphère est nuageuse, à la diffusion s'associent une absorption et une réflexion qui arrêtent une part considérable des radiations. Ainsi toutes les radiations sont, à des degrés divers, déviées ou arrêtées. L'intensité générale du rayonnement arrivant au sol est ainsi diminuée, parfois considérablement. Le ciel est gris. Néanmoins une atmosphère nuageuse ne nous protège pas de tous les rayons ultraviolets. Les alto-cumulus les arrêtent fortement, alors que les nimbus les laissent passer à peu près aussi bien qu'un ciel clair. Le risque de coup de soleil est alors important.

C. Le rayonnement réfléchi par le sol

La réflexion sur la surface du sol ou de l'eau varie selon la nature du sol (tableau 4). Elle peut être considérable. Elle est exprimée par l'albedo (du latin *albedo*, blancheur), qui correspond au pourcentage d'énergie réfléchi par un corps par rapport à l'énergie incidente. Ainsi, plus l'albedo est élevé, plus la réflexion est forte.

Par exemple la neige réfléchit énormément (près de 90%), le rayonnement reçu par le skieur est presque doublé car à la lumière incidente s'ajoute la lumière réfléchi. De plus, cette lumière ascendante atteint beaucoup plus facilement les yeux. C'est l'ophtalmie des neiges.

Nature du sol	Albedo
Champs	3 à 25
Forêts	3 à 10
Herbe	14 à 37
Terre végétale noire	8 à 14
Sable sec	18
Sable humide	9
Neige ou glace	46 à 86
Nappe liquide plane	
→ incidence < 60°	2 à 6
→ incidence entre 70° et l'horizontale	13 à 100
Océan agité par les vagues	31

Tableau 4 : Pourcentage de lumière réfléchi par différentes surfaces (75)

D. Variation individuelle

Chaque individu ne reçoit pas la même quantité de rayonnement selon l'activité professionnelle exercée et le type de loisirs.

L'utilisation de badges photosensibles, qui mesurent grossièrement les DEM (dose érythémale minimale) reçues par divers sujets (29), montre des variations selon le mode de vie (tableau 5).

Type d'exposition	DEM
Exposition annuelle au travail (Europe du nord)	
→ travail extérieur	400
→ mi-extérieur / mi-intérieur	130
→ travail de bureau	60
Vacances 3 semaines Cote d'Azur	100

Tableau 5 : DEM reçue en fonction de l'activité (53)

Les personnes travaillant à l'extérieur, comme les agriculteurs ou les marins, sont presque 6 fois et demi plus exposées au soleil qu'un employé de bureau.

Par ailleurs, en 3 semaines sur la Cote d'Azur, un vacancier reçoit proportionnellement 28 fois plus de soleil qu'un employé de bureau.

IV. Les effets du soleil

Après avoir vu les effets du soleil sur la peau au niveau histologique, ses effets sur l'organisme et plus particulièrement son rôle dans l'induction de mélanome, tumeur cutanée maligne mettant en jeu le pronostic vital vont maintenant être développés.

Si les effets néfastes du soleil sont indiscutables, il ne faut toutefois pas négliger ses interventions favorables.

A. Les effets bénéfiques du soleil

1. Le bronzage

Le bronzage recherché par de nombreux vacanciers est avant tout un mécanisme d'autodéfense de la peau contre l'agression solaire : mieux pigmentée, la peau se protège contre les effets du soleil provoqués par les UV eux-mêmes.

2. Action anti-dépressive

La privation de lumière est connue pour faciliter la survenue d'états dépressifs. Ainsi depuis quelques années est décrite une dépression survenant entre octobre et novembre : la dépression saisonnière (91). Cela concerne majoritairement les femmes et se manifeste par les symptômes suivants : humeur dépressive, ralentissement psychomoteur, asthénie, hypersomnie ou insomnie, prise de poids, irritabilité, anxiété, ...

Le mécanisme paraît lié à la sécrétion de mélatonine, hormone d'origine hypophysaire, dont la sécrétion est déclenchée par l'obscurité. Son action est relayée par les peptides hypnogènes, la dopamine et le GABA.

La photothérapie, par son action de resynchronisateur des rythmes biologiques et par l'effet inhibiteur de la synthèse de mélatonine, semble être le traitement optimal.

3. Synthèse de vitamine D

Les UVB sont essentiels à la synthèse cutanée de vitamine D. De faibles doses suffisent pour assurer une production suffisante de vitamine D à partir du cholestérol d'origine alimentaire. La vitamine D est indispensable pour fixer le calcium au niveau osseux. Sa carence est responsable du rachitisme. Les 2/3 de notre vitamine D proviennent de l'exposition solaire, le reste est apporté par l'alimentation (poissons gras, oeufs, foie, beurre, céréales). La synthèse cutanée de vitamine D sous nos climats permet de couvrir largement nos besoins puisqu'une exposition quotidienne de 10 à 15 minutes pendant l'été suffit pour reconstituer les réserves naturelles (75).

Une étude australienne menée auprès de 113 personnes âgées de 40 ans et plus a cherché à mettre en évidence un risque de carence en vitamine D due à l'utilisation d'un photoprotecteur. La population a été divisée en deux groupes, l'un utilisant quotidiennement une crème solaire d'indice SPF 17 et l'autre utilisant un placebo. Le dosage de la vitamine D dans les deux groupes n'a montré aucune carence, même chez les patients âgés de plus de 70 ans. La quantité d'UVB reçue était donc suffisante pour induire la synthèse de vitamine D. Ce résultat s'explique d'une part par le fait qu'une fraction du rayonnement passe à travers le filtre et d'autre part que l'application sur l'épiderme n'est pas optimale (70).

4. Action anti-inflammatoire

Les expositions excessives au soleil sont connues pour être la cause du stress oxydatif. Il faut cependant noter que des expositions répétées à de petites doses de rayons ont des effets inverses. Ainsi, certaines espèces réactives de l'oxygène semblent jouer un rôle protecteur en augmentant l'expression de gènes codant pour des protéines intervenant dans les systèmes de défense. Ce mécanisme explique les propriétés anti-inflammatoires du soleil. Il peut ainsi améliorer certaines dermatoses.

a) La dermatite atopique

Cette affection touche 5 à 11 % des enfants. Elle se caractérise par une prédisposition génétique associée à la présence d'allergènes environnementaux. Cette maladie provoque des démangeaisons et évolue par périodes de poussée et de rémission. Elle est le plus souvent localisée au niveau des plis de flexion et du visage.

Le soleil a une action intéressante en calmant l'inflammation.

b) Le psoriasis

Le psoriasis est une dermatose bénigne, non contagieuse. Il touche 2,5 % de la population. Il se présente sous forme de plaques rouges, recouvertes de squames épaisses que l'on rencontre surtout au niveau des coudes, des genoux et du cuir chevelu.

Le psoriasis évolue par poussées et se caractérise par un renouvellement accéléré des kératinocytes.

Les lésions cutanées sont améliorées par l'exposition solaire.

Cette action anti-inflammatoire des UV à effet bénéfique est utilisée par les dermatologues de façon artificielle lors de la pratique de la PUVAthérapie (32). Cette méthode consiste à associer l'administration d'un agent photosensibilisant (dérivé du psoralène) à une irradiation aux UVA contrôlée (320 à 400 nm).

La PUVAthérapie est indiquée dans le traitement du psoriasis, du vitiligo, de la dermatite atopique, du mycosis fongoïde, de la lucite polymorphe, de la lucite estivale bénigne, du lichen plan.

B. Les effets néfastes du soleil

Les effets néfastes du soleil dépendent de la longueur d'onde du rayonnement et de la dose reçue. D'un point de vue chronologique, on distingue les effets à court terme qui surviennent les jours suivants l'exposition, et les effets chroniques cumulatifs, qui ne se révéleront que tardivement et qui sont souvent les plus graves.

1. L'érythème actinique

L'érythème actinique, aussi appelé coup de soleil, survient le soir ou le lendemain d'une exposition solaire excessive. Son intensité dépend de la durée et de l'intensité de la radiation et du phototype du sujet.

On distingue 4 degrés (101) :

- premier degré : érythème de teinte pâle apparaissant entre la 6^{ème} et la 24^{ème} heure, disparaissant en 24-72 heures sans desquamation ni pigmentation
- deuxième degré : érythème rouge vif, voire violacé, légèrement douloureux, apparaissant entre la 2^{ème} et la 12^{ème} heure et s'effaçant en 72 heures avec une discrète desquamation, en laissant une pigmentation transitoire
- troisième degré : l'érythème est cyanique et s'accompagne d'un œdème. Il se manifeste entre la 2^{ème} et la 6^{ème} heure et sera suivi d'une pigmentation durable
- quatrième degré : c'est celui des phlyctènes. Il s'agit de brûlures au deuxième degré qui, si elles sont étendues, peuvent s'accompagner de fièvre, nausées, vertiges, céphalées. L'évolution se fait vers une exfoliation intense sans pigmentation secondaire.

2. La lucite estivale bénigne

Cette affection, aussi appelée allergie solaire, touche préférentiellement les femmes jeunes. Les symptômes apparaissent 12 heures après une exposition intense (classiquement le premier jour des vacances) et se manifestent par l'éruption de papules donnant à la peau un aspect granité. La lucite s'accompagne de démangeaisons et atteint les régions du corps habituellement couvertes, c'est à dire, le décolleté, les épaules, et les membres. La réaction va ensuite s'estomper progressivement pour disparaître totalement au bout de trois semaines.

3. Photosensibilisation

La photosensibilisation est un processus chimique associé à une molécule appelée photosensibilisant. L'organisme, normalement insensible à la lumière le devient en présence de l'agent photosensibilisant. Certaines molécules utilisées en thérapeutique (tétracyclines, sulfamides, quinolones, phénothiazines, amiodarone, furosémide, piroxicam, kétoprofène, isotrétinoïne , ...), ainsi que certaines plantes (bergamote, persil, céleri, aneth, millepertuis, ...) sont connues pour être photosensibilisantes par ingestion ou par contact.

On distingue deux types de photosensibilisation (56) :

- la réaction phototoxique

C'est une réaction photochimique rapide, dépendante de la dose du médicament et de l'importance de l'exposition solaire. Elle peut toucher tout individu. C'est le type de photosensibilisation la plus fréquente.

- la réaction photoallergique

Il s'agit d'une réaction immunologique différée, survenant chez un sujet prédisposé. Elle est peu dépendante de la dose et de l'ensoleillement.

4. Aggravation de dermatoses préexistantes

a) Le lupus érythémateux

C'est une maladie inflammatoire chronique, d'origine auto-immune. Sous l'effet du soleil, on observe une exacerbation des lésions lupiques préexistantes et l'apparition d'un érythème intense et durable sur les régions exposées au soleil, comme le visage (lésion en forme d'ailes de papillon), le dos des mains et le décolleté. D'un point de vue thérapeutique, en complément d'un traitement par antipaludéens de synthèse, on préconise une éviction solaire, une photoprotection vestimentaire, et l'utilisation de crèmes antisolaires.

b) L'herpès

Entre deux poussées herpétiques, le virus migre dans les ganglions nerveux où il reste à l'état quiescent. L'exposition solaire peut être à l'origine d'une réactivation du virus par le biais d'un phénomène d'immunosuppression photoinduite. Il est donc indispensable d'utiliser une protection solaire, sans oublier les lèvres.

c) L'acné

Le soleil est un faux ami. Dans un premier temps, il atténue les manifestations de l'acné. En effet le bronzage, associé à un effet anti-inflammatoire, rend les lésions moins visibles. Puis dans un second temps, on observe un phénomène rebond au retour de vacances. L'épaississement réactionnel de la peau intensifie le développement des kystes.

d) Le xeroderma pigmentosum

Il s'agit d'une maladie génétique rare qui se manifeste dès le plus jeune âge. Elle se caractérise par une incapacité à réparer les dommages provoqués par la lumière du jour. On observe le développement rapide de multiples cancers des kératinocytes et des mélanocytes. C'est une maladie mortelle. La survie impose une protection vestimentaire complète le jour et souvent une vie nocturne.

5. Effet sur les yeux

Les atteintes du soleil ne se limitent pas à des altérations de la peau.

a) L'ophtalmie des neiges

Le soleil, peut en quelques heures être responsable d'une sensation de grain de sable dans l'œil, de photophobie, et de larmolement. C'est l'ophtalmie des neiges. Il s'agit d'une kérato-conjonctivite due aux rayons ultraviolets (75).

b) Atteinte de la rétine

Les infrarouges peuvent être responsables de phototraumatismes rétinien. C'est le cas des personnes ayant observé sans précaution une éclipse de soleil, ou ayant fixé le soleil les yeux grands ouverts (18).

La rétine peut également être altérée par la lumière visible, c'est la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Elle se manifeste par une diminution progressive et irréversible de l'acuité visuelle centrale.

c) Vieillesse précoce

L'exposition solaire accélère l'apparition de manifestations physiologiques, liées à l'âge. C'est le cas de la presbytie qui débute plus tôt dans les pays soumis à d'intenses radiations solaires.

Des expositions répétées, accélèrent également l'apparition de la cataracte. En effet la production de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène est responsable de l'oxydation de certains lipides et protéines du cristallin. Cela aboutit à l'accélération de son opacification (97).

6. L'héliodermie

A long terme, les expositions solaires à répétition sont responsables d'un vieillissement précoce de la peau que l'on appelle héliodermie.

Les manifestations de ce vieillissement accéléré provoqué par le soleil sont variables d'une personne à l'autre :

- accentuation des rides d'expression,
- apparitions de taches pigmentées,
- aspect granité de la peau, notamment au niveau du cou et du décolleté. C'est l'élastose solaire

Plus le capital soleil est entamé, plus les atteintes cutanées seront graves, pouvant aller jusqu'à l'apparition de lésions cancéreuses.

7. Les carcinomes

Le terme carcinome qui remplace celui d'épithélioma, désigne des tumeurs malignes d'origine épithéliale, développées à partir des kératinocytes. Les carcinomes sont les cancers cutanés les plus fréquents (50 000 nouveaux cas par an en France), leur évolution est généralement favorable (86).

a) Carcinome basocellulaire

Il représentent 90 % des carcinomes et surviennent le plus souvent après 50 ans. L'incidence est de 70 cas pour 100 000 habitants, mais varie en fonction du phototype. Le facteur étiologique majeur est l'exposition solaire : les expositions intermittentes seraient plus impliquées que l'exposition chronique (2). D'évolution lente et d'agressivité purement locale, le pronostic vital est rarement mis en jeu.

b) Carcinome spinocellulaire

Ils sont plus rares, mais beaucoup plus agressifs. L'incidence est de 10 à 20 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 5 à 10 pour 100 000 chez la femme. Ils touchent des sujets plus âgés (après 60 ans) et surviennent le plus souvent sur des lésions précurseurs telles que les kératoses actiniques (dysplasies épithéliales liées aux expositions solaires chroniques). Ils sont induits par l'irradiation solaire chronique, ce qui explique la plus grande fréquence de localisation sur les zones photo-exposées (31). Ils doivent être traités précocement du fait de leur potentiel métastatique. La survie à 5 ans des carcinomes spinocellulaires métastatiques n'est que de 29 à 36 % (88).

8. Le mélanome

Le mélanome, tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes, pose un véritable problème de santé publique essentiellement pour deux raisons. D'une part son incidence est en constante augmentation et d'autre part son potentiel métastatique est très élevé, compromettant ainsi le pronostic vital. Les mesures de prévention, ainsi qu'un diagnostic précoce sont des enjeux majeurs. Le pharmacien peut à ce titre être un interlocuteur privilégié et contribuer à sensibiliser la population. Mais en cas de doute, il ne faut pas hésiter à consulter un dermatologue.

a) Epidémiologie

(1) Incidence

Le mélanome représente 5 % des cancers cutanés. Son incidence augmente régulièrement depuis plusieurs décennies dans tous les pays qui la mesurent. Dans les pays industrialisés elle est d'environ 10 pour 100 000 habitants et double tous les dix ans. De grandes disparités sont retrouvées (de 0,4 pour 100 000 en Afrique Noire à 40 pour 100 000 en Australie) selon le degré d'ensoleillement d'une région et les caractéristiques ethniques (phototype) des populations qui la compose.

En France, avec 6000 nouveaux cas par an, le mélanome arrive juste derrière le cancer du sein, le cancer du colon, et le cancer du poumon (30), mais l'augmentation très rapide de son incidence le place en tête de tous les cancers en terme d'augmentation de fréquence.

Cependant une partie de cette augmentation est probablement artificielle, liée à des excrèses systématiques débouchant assez fréquemment sur un diagnostic de mélanome intra-épidermique. Il s'agit de diagnostics purement histologiques et il n'est pas exclu que beaucoup de ces mélanomes n'auraient jamais évolué vers un mélanome invasif. Ils n'auraient donc pas été pris en compte dans l'incidence mesurée il y a 20 ans (3).

(2) Mortalité

La mortalité tend à augmenter moins que l'incidence. Cela peut être attribué à un diagnostic plus précoce permettant de détecter des tumeurs moins épaisses. Le taux de mortalité est en France de 1,2 à 1,5 pour 100 000 habitants (24).

On observe une diminution de la mortalité dans les pays qui ont développé la prévention par des campagnes d'éducation de la population.

(3) Variations selon l'âge, le sexe, et la catégorie socio-professionnelle

Le mélanome est exceptionnel chez l'enfant, et il est rare avant 20 ans. Au delà, il survient à tous les âges et la moyenne se situe entre 30 et 50 ans.

Les femmes sont globalement un peu plus souvent touchées que les hommes. A l'échelle mondiale, elles représentent 54 % des cas (26). Elles sont en moyenne atteintes 3 à 5 ans plus tôt que les hommes. Cela n'illustre pas une prédisposition génétique féminine mais suggère plutôt des habitudes d'exposition solaire particulière.

Les métiers de plein air tels que les marins, les agriculteurs, les bergers, les couvreurs... sont des populations à risque. D'autre part, les classes socio-économiques qui travaillent à l'abri de la lumière mais qui s'exposent très largement lors des loisirs sont particulièrement touchées.

(4) Localisation

- Dans les populations de type caucasien, la localisation du mélanome varie en fonction du sexe (figure 19) :
 - chez l'homme, le mélanome se situe préférentiellement sur le tronc, et plus précisément sur le dos
 - chez la femme, les jambes sont les plus touchées
 - dans les deux sexes, le mélanome peut survenir sur la tête ou le cou, avec cependant un pourcentage plus faible.

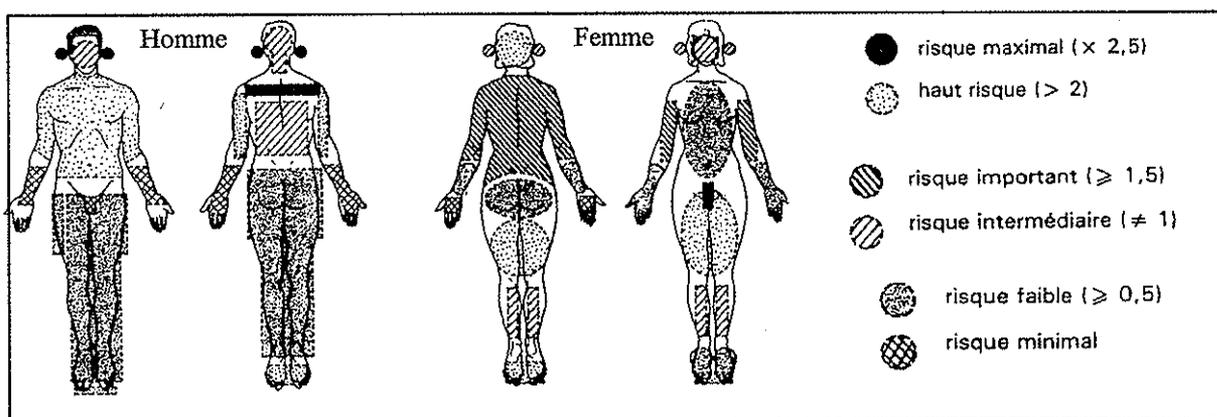


Figure 19 : Risque topographique de survenue de mélanomes (26)

- Chez les sujets à peau pigmentée, les localisations préférentielles sont les régions plantaires, quel que soit le sexe.

b) Critères de diagnostic

Les signes qui amènent à consulter sont généralement tardifs et le diagnostic, ou sa suspicion, sont le plus souvent le fait du médecin que celui du patient. Le premier signe qui alerte le patient, est en général une hyperpigmentation acquise survenant sur une peau normale, ou sur un nævus préexistant. Contrairement aux idées reçues, le mélanome n'a pas forcément pour point de départ un nævus qui aurait dégénéré : dans 50 à 80 % des cas, il se développe de novo sur une peau saine (90).

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire du patient (antécédents personnels et familiaux de mélanome et de cancer, habitudes d'exposition solaire, ...), sur l'examen clinique de la lésion (qui fait appel à cinq critères principaux) et de l'ensemble du tégument . Lors de cet examen, le dermatologue utilise souvent un dermatoscope. Cet appareil utilise un éclairage tangentiel à la lésion et une optique grossissante posée sur la lésion après le dépôt sur celle-ci d'une goutte d'huile. Ce système d'éclairage supprime le reflet naturel de la couche cornée et permet d'observer une micro-séméiologie nouvelle. Le médecin peut ainsi différencier une lésion mélanocytaire d'une lésion non mélanocytaire, notamment une verrue séborrhéique.

Les cinq éléments de diagnostic sont :

A = Asymétrie

B = Bords

C = Couleur

D = Diamètre

E = Evolution

- **L'asymétrie** caractérise l'aspect de la plupart des mélanomes débutants.
- Des **bords irréguliers**, en forme de carte de géographie, sont en faveur du diagnostic d'un mélanome alors qu'une tumeur bénigne présente habituellement des contours nets et harmonieux.
- La **coloration** est, après l'évolution, le signe le plus important, et peut à elle seule constituer un critère d'exérèse. Les couleurs qui doivent alerter sont le noir et des couleurs

multiplés au sein d'une même tache (notion de trichromie : rouge, noir, marron). D'autre part, une tache qui change de couleur, même partiellement est suspecte.

- Les lésions de **diamètre** supérieur à 5 millimètres doivent être surveillées afin de permettre un diagnostic précoce.

Aucun de ces signes ne constitue en lui même un critère absolu, l'un ou l'autre pouvant appartenir à un naevus atypique parfaitement bénin (figure 20).

- **L'évolution**, c'est à dire le changement d'aspect rapide en quelques mois est le meilleur critère de diagnostic.

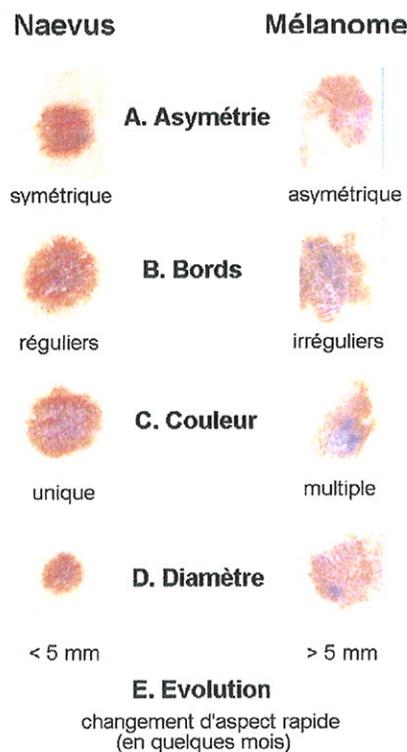


Figure 20 : critères ABCDE (60)

D'autres signes cliniques peuvent être relevés mais leur présence est habituellement tardive. Il s'agit de saignement, de prurit, de douleurs, de la présence d'un halo érythémateux autour de la lésion, de la présence de satellites à quelques millimètres de la lésion principale, voire de signes de dissémination métastatique. Ces divers symptômes ajoutent évidemment à la certitude diagnostique, mais ils ne sont d'aucun secours dans le diagnostic précoce (71).

c) Les différents types de mélanomes

D'un point de vue histologique et morphologique on distingue 5 sous-types de mélanomes (19).

(1) mélanome à extension superficielle = SSM (superficial spreading melanoma)

C'est la forme la plus fréquente, 60 à 70 % des cas. Ce mélanome est typiquement reconnu grâce aux 5 critères de diagnostic (photo 1). L'évolution se fait en deux temps : une phase d'extension horizontale intra-épidermique de durée variable (2 à 5 ans) puis une phase d'invasion verticale intradermique à haut risque métastatique. Il ne faut pas attendre cette phase d'invasion verticale pour faire le diagnostic. La présence d'une infiltration nodulaire signe l'extension verticale du mélanome et son diagnostic trop tardif.

(2) mélanome nodulaire = NM (nodular melanoma)

C'est une forme plus rare, d'emblée invasive (sans phase d'extension horizontale), de pronostic redoutable. Il réalise un nodule noir infiltré, saignant facilement (photo 2). Parfois il est achromique, de diagnostic difficile, alors plus souvent observé sur la plante du pied, le cuir chevelu, le lit de l'ongle.

(3) mélanome de Dubreuilh = LMM (lentigo maligna melanoma)

Il s'agit d'un mélanome intra-épidermique. Le mélanome de Dubreuilh se présente comme une tache assez large, de couleur inhomogène, à contours irréguliers (photo 3), apparaissant presque exclusivement sur le visage des sujets de plus de 50 ans, avec une longue phase d'extension superficielle (5 à 15 ans). L'apparition d'un nodule ou d'une plaque irrégulière noire très foncée signe la transformation.

(4) mélanome des extrémités = ALM (acral lentiginous melanoma)

Il représente 5 % des mélanomes chez les blancs et 60 % chez les noirs et les asiatiques. Sa phase radiale est longue et sa phase verticale agressive. Il siège au niveau de la région palmo-plantaire (photo 4).

(5) mélanomes inclassables

On regroupe dans cette catégorie tous les mélanomes qui ne correspondent pas aux critères précédents :

- le mélanome achromique difficile à diagnostiquer
- le mélanome sous unguéale (photo 5) siégeant sur le lit et le pourtour de l'ongle et représentant 50 % des mélanomes du pied. Il ne faut pas le confondre avec un hématome post-traumatique.

- le mélanome des muqueuses (muqueuses buccale, oculaire, œsophagienne, trachéale et vaginale).

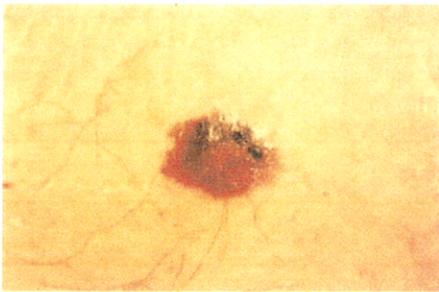


Photo 1 : mélanome à extension superficielle (19)



Photo 2 : mélanome nodulaire (27)



Photo 3 : mélanome de Dubreuilh (19)



Photo 4 : mélanome acral (27)



Photo 5 : mélanome sous-unguéal (95)

d) Photocarcinogénèse

Les mécanismes pathologiques intervenant dans le développement d'un mélanome sont complexes et font intervenir plusieurs facteurs sous l'influence ou non du soleil.

Les cancers cutanés ont pour point de départ une mutation génétique liée à une défaillance des systèmes de réparation. Ce processus est très souvent accompagné d'une insuffisance du système immunitaire. Il existe cependant des prédispositions individuelles.

(1) Mélanocarcinogénèse

La mélanocarcinogénèse est un processus impliquant plusieurs étapes cellulaires pendant lesquelles les mutations vont s'accumuler (figure 21).

La première étape correspond à l'initiation d'un mélanocyte normal ou possédant déjà une mutation sur un gène de susceptibilité. La nature, la cause et le lieu de la mutation initiale sont inconnus, mais pourraient s'expliquer par le fait que les mélanocytes sont peu sensibles à l'apoptose. Les mélanocytes violemment irradiés par les UV et ayant subi un certain nombre de mutations au niveau de leur ADN survivent. Ces mutations incomplètement réparées risquent de déclencher plus facilement une expansion clonale maligne au cours d'irradiations ultérieures (39).

L'étape d'initiation franchie, les étapes successives de promotion et de progression vont permettre le développement du mélanome.

Des mutations supplémentaires induites ou non par les UVB vont concerner :

- les gènes responsables du maintien de l'intégrité génétique (gènes de réparation de l'ADN)
- les gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire (gènes suppresseurs de tumeurs codant pour des protéines qui s'opposent à la prolifération tumorale et oncogènes qui au contraire codent pour des protéines impliquées dans la transformation et la prolifération tumorale)
- les gènes cibles contrôlant l'environnement tumoral et impliqués dans la surveillance immunitaire, la croissance, l'invasion tumorale et l'angiogénèse.

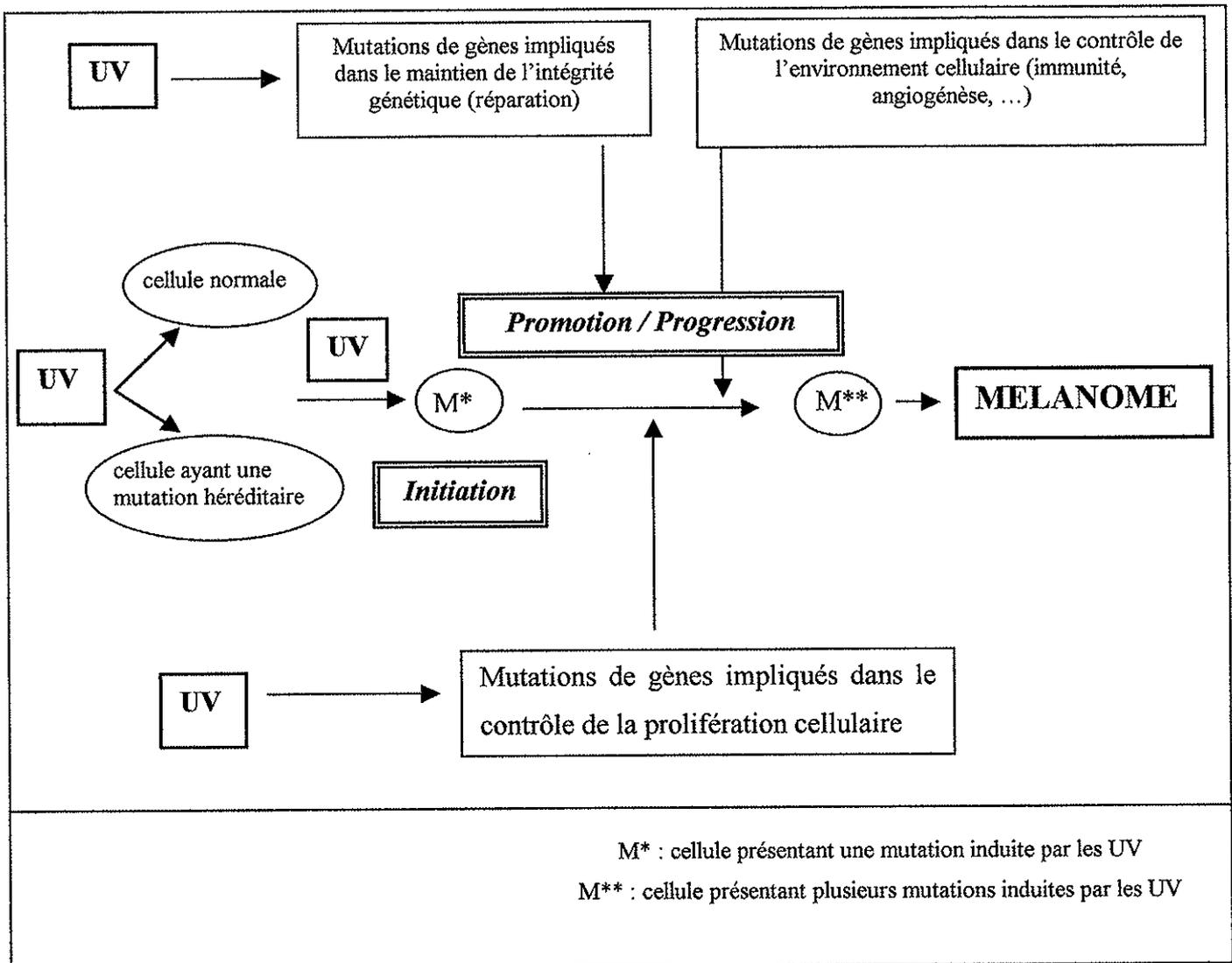


Figure 21 : Mélanocarcinogénèse (3)

On connaît le pouvoir mutagène des rayonnements UV mais leur rôle exact dans les processus de carcinogénèse est encore mal connu. L'irradiation UV joue essentiellement un rôle promoteur, et plus rarement un rôle initiateur dans la survenue de mélanomes (3).

(2) Mutation de la protéine p53

La réparation des atteintes du matériel génétique (mutations, formation de dimères de pyrimidine, ...) fait appel au système d'excision-réparation des nucléotides. Les dimères de pyrimidine sont le plus souvent réparés de cette manière.

Ce processus se fait en plusieurs étapes (101) :

- reconnaissance et isolement de la lésion par une endonucléase
- excision de la lésion par une exonucléase
- synthèse du brin d'ADN altéré par une ADN polymérase (réplication)
- intégration de la nouvelle séquence grâce à une ADN ligase.

Ce système principal est complété par de nombreux autres processus parmi lesquels il faut citer le rôle central de la protéine nucléaire p53. Dans les conditions normales, cette protéine induit un arrêt du cycle cellulaire permettant à la cellule de procéder aux réparations de l'ADN altéré par les UV. Une fois les lésions réparées, la cellule reprend son cycle et se divise à nouveau. Le gène p53 a également pour fonction d'assurer l'apoptose permettant à une cellule anormale d'arrêter sa multiplication. Ainsi, des mutations au niveau du gène p53 aboutissent à la prolifération incontrôlée de cellules anormales, et à plus long terme au développement de cancers cutanés. Des altérations du gène p53 sont retrouvés dans 50 à 100% des cancers cutanés photo-induits (75).

Nous avons vu précédemment que les UVB étaient à l'origine de dimères de pyrimidine (liaison de deux nucléotides au niveau de l'ADN). Il a été démontré que les sites de formation de dimères de pyrimidine correspondent aux principaux points de mutation du gène p53 (108).

(3) Immunosuppression

L'exposition UV est responsable d'une immunosuppression photo-induite. Cette diminution des fonctions immunologiques se manifeste aussi bien au niveau local que systémique.

Les UV provoquent ainsi une diminution du nombre de cellules de Langerhans, une diminution des lymphocytes T circulants, la sécrétion de cytokines immunosuppressives, le passage de l'acide urocanique sous sa forme cis (forme immunosuppressive).

De nombreuses expériences effectuées sur les animaux ont clairement démontré que l'immunosuppression induite par les UVB accélérât la survenue et la croissance des cancers cutanés provoqués par les UV. S'il n'y a pas de preuve directe de cet effet chez l'homme, diverses situations cliniques permettent d'en supposer l'existence. Ainsi, chez les greffés rénaux recevant des traitements immunosuppresseurs, on observe une plus grande fréquence de cancers cutanés photoinduits (3).

(4) Phaeomélanine

La proportion des différents pigments mélaniques (eumélanine, phaeomélanine) est déterminée génétiquement en fonction du phototype.

Depuis longtemps, les phaeomélanines sont accusées de n'assurer qu'une photoprotection très relative, et sont même soupçonnées d'être phototoxiques.

Il a d'ailleurs récemment été prouvé que les photo-produits induisant les cassures de brins d'ADN sont plus nombreux avec les phaeomélanines qu'avec les eumélanines et cela à mesure que la longueur d'onde se rapproche du domaine des UVA (3).

D'autre part, ces mélanines, par des réactions de photosensibilisation, génèrent des radicaux libres pouvant être à l'origine de dommages de l'ADN.

e) Evolution

L'évolution spontanée d'un mélanome est très variable dans le temps. Certaines tumeurs progressent rapidement alors que d'autres évoluent sur plusieurs années.

L'évolution habituelle est marquée par un envahissement local avec extension possible à la peau adjacente ou par une atteinte à distance des ganglions régionaux et apparition de métastases habituellement multiples. Poumons, foie, cerveau sont dans cet ordre les localisations métastatiques les plus fréquentes, mais tous les organes sont susceptibles d'être atteints secondairement.

La majorité des métastases survient entre 2 et 5 ans après le traitement de la tumeur primitive. Il en existe cependant de très précoces et de très tardives.

f) Pronostic : niveau de Clark / indice de Breslow

Dès que le mélanome est diagnostiqué, le dermatologue pratique une ablation chirurgicale appelée exérèse. Tout prélèvement est ensuite systématiquement envoyé au laboratoire d'anatomo-pathologie.

Cet examen histologique permet ainsi de confirmer le diagnostic et en fonction de la profondeur de définir une classification de valeur pronostique. Le niveau de Clark permet de définir cinq stades et la classification de Breslow donne l'épaisseur de la tumeur en mm (figure 22). On mesure également l'index mitotique (nombre de mitoses/mm²).

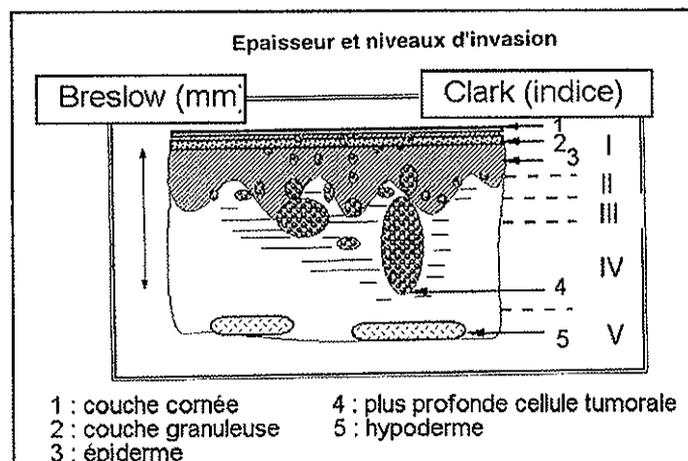


Figure 22 : Niveau de Clark et indice de Breslow (99)

(1) Niveau de Clark

Le niveau de Clark mesure le degré d'invasion en profondeur du derme, cinq stades sont distingués (102) :

- *Clark I* : mélanome malin strictement intra-épidermique
- *Clark II* : envahissement du derme papillaire
- *Clark III* : envahissement de la jonction réticulo-papillaire du derme
- *Clark IV* : envahissement du derme réticulaire
- *Clark V* : envahissement de l'hypoderme.

Le pronostic est d'autant plus sombre que l'envahissement est plus profond.

Cet indice présente l'inconvénient d'être difficilement reproductible d'un laboratoire à l'autre.

(2) Indice de Breslow

Il s'agit de la mesure directe de l'épaisseur tumorale mesurée à l'aide d'un oculaire micrométrique. Cette mesure nécessite des coupes sériées et s'effectue à l'endroit où le mélanome paraît le plus épais. Elle est exprimée en millimètres (mm).

La détermination de cet indice est capitale puisqu'elle dicte la prise en charge thérapeutique. En effet, il existe une corrélation directe entre l'importance de l'indice de Breslow et d'une part le risque de récurrence (tableau 6) et d'autre part les taux de survie (tableau 7).

En pratique, l'indice de Breslow détermine des marges en largeur qui peuvent nécessiter une reprise chirurgicale après l'exérèse (tableau 8).

Indice de Breslow	Risque de récurrence
< 0,2 mm	0 %
0,2 à 0,75 mm	< 10 %
0,75 à 1,5 mm	20 %
1,5 à 4 mm	40 %
> 4 mm	70 %

Tableau 6 : Lien entre l'indice de Breslow et le risque de récurrence (24)

Indice de Breslow	Survie à 5 ans
< 0,75 mm	96 %
0,76 à 1,49 mm	87 %
1,50 à 2,49 mm	75 %
2,50 à 3,99 mm	66 %
> 4 mm	47 %

Tableau 7 : Valeur pronostique de l'indice de Breslow (102)

Indice de Breslow	Marge de sécurité
< 1 mm	1 cm
1 à 2 mm	2 cm
> 2 mm	3 cm

Tableau 8 : Influence de l'indice de Breslow sur les marges de sécurité (24)

(3) Classification

L'examen clinique de l'ensemble du tégument, la palpation des aires ganglionnaires à la recherche d'adénopathies satellites, l'histologie, les examens complémentaires (radio pulmonaire, échographie abdomino-pelvienne notamment hépatique, scanner, IRM) permettent de classer la maladie en trois stades cliniques d'intérêt pronostique (90) :

- **Stade I** : tumeur primitive localisée sans atteinte ganglionnaire ni métastase
- **Stade II a** : métastases en transit caractérisées par la présence de nodules satellites au voisinage de la tumeur ou de la zone cicatricielle consécutive à l'exérèse cutanée
- **Stade II b** : atteinte ganglionnaire régionale
- **Stade III** : dissémination métastatique ganglionnaire au-delà du premier relais et /ou métastases viscérales.

g) Traitement

Parallèlement au traitement médical (dont nous n'aborderons que les grandes lignes), la prise en charge psychologique du patient et de la famille par une équipe médicale et paramédicale formée est indispensable.

(1) Tumeur primitive isolée

(a) Chirurgie

Le traitement standard du mélanome primitif isolé repose sur la chirurgie. Après obtention des résultats histologiques, une reprise chirurgicale est très souvent nécessaire pour adapter les marges d'exérèses à l'épaisseur de la tumeur.

Après une exérèse large, la survie à 5 ans est de 75 % des patients toutes épaisseurs confondues.

(b) Traitements adjuvants

(i) Indice de Breslow inférieur à 1,5mm

Les traitements adjuvants ne présentent aucune indication après une exérèse complète de la tumeur. Ils ne sont indiqués que dans le cadre d'essais thérapeutiques.

(ii) Indice de Breslow supérieur ou égal à 1,5mm

Il s'agit d'un mélanome à fort risque de récurrence. L'atteinte du premier relais ganglionnaire, appelé « ganglion sentinelle » est alors recherchée. La technique consiste à repérer par lympho-scintigraphie le premier relais ganglionnaire drainant le mélanome, à le prélever, puis à l'analyser. Un produit radioactif est injecté dans la zone cutanée où siégeait le mélanome, puis le ganglion radioactif est prélevé. Le drainage des mélanomes n'est pas prédictible, mais si le premier relais ganglionnaire est indemne, les autres ganglions régionaux seront épargnés.

Deux cas de figure sont alors possibles :

- le ganglion est sain : un traitement adjuvant par interféron α -2a, (à la dose de 3 millions d'UI trois fois par semaine pendant 18 mois) est proposé au patient.
- le ganglion est envahi : un curage ganglionnaire radical est réalisé. Si l'atteinte est unique et sans rupture capsulaire, le traitement par interféron est également proposé. Si l'atteinte est unique mais avec effraction capsulaire, le traitement par interféron est associé à une radiothérapie locale (87).

(2) Récidive locale

Il s'agit de toute formation tumorale mélanocytaire survenant à une distance de 2 à 5 centimètres de la cicatrice initiale. C'est un événement inhabituel (2 à 12 % des cas). Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale.

(3) Mélanome métastatique

Les métastases de mélanome peuvent apparaître dans n'importe quel organe ou tissu. En cas de métastase révélatrice, la tumeur primitive doit être recherchée. Si celle-ci demeure inconnue, l'attitude thérapeutique sera la même que dans le cas général.

Il n'existe pas de stratégie thérapeutique standard dans le mélanome en phase métastatique. Chaque patient est traité au cas par cas en fonction du nombre de lésions, de l'évolutivité de la maladie, et de l'état général du patient.

(a) Chimiothérapie

La chimiothérapie n'est pas curative, mais seulement palliative. La chimiothérapie n'ayant pas apporté la preuve d'un prolongement de la survie globale des patients, il est important d'évaluer le rapport bénéfices / inconvénients du traitement en termes de morbidité et de qualité de vie.

La chimiothérapie du mélanome métastatique ne donne que des résultats modestes. La médiane de survie à ce stade est de 7,5 à 8 mois (31).

(i) Monochimiothérapie

En monochimiothérapie, quatre classes de produits ont donné des résultats intéressants sur le mélanome métastaté : les dialkyls triazènes, les nitroso-urées, les antitubulines et les sels de platine (31).

▪ La *dacarbazine* (DETICENE[®]) est le produit de référence avec des taux de réponse de l'ordre de 15 à 20 %, mais avec des variations selon le site métastatique :

- 25 à 35 % pour les localisations ganglionnaires
- 15 % dans les localisations pulmonaires
- 5 à 10 % pour les localisations cérébrales.

La bonne tolérance de cette molécule et son faible coût lui valent d'être le produit de première intention.

La posologie est en général de 700 à 1000 mg/m² répartis sur 1 à 5 jours tous les 21 à 28 jours.

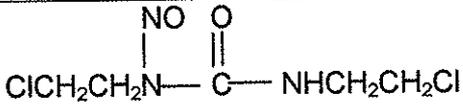
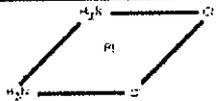
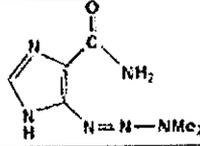
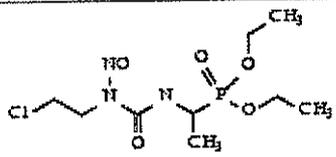
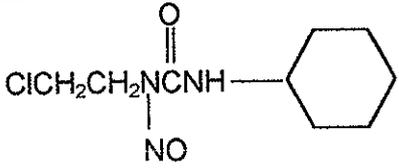
▪ Le *témozolomide*, métabolite actif de la dacarbazine ne possédant pas d'AMM, a lui aussi l'avantage de la bonne tolérance et l'intérêt de la prise orale (200 mg/m² de J1 à J5, cycles de 28 jours).

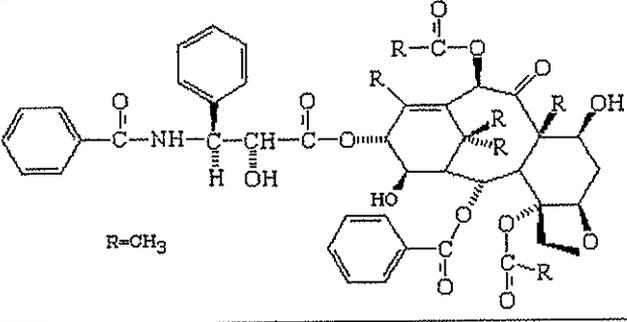
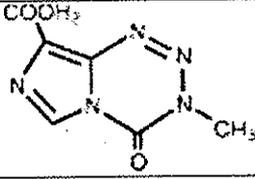
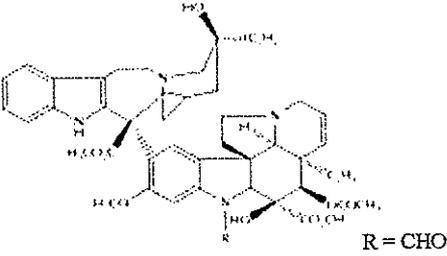
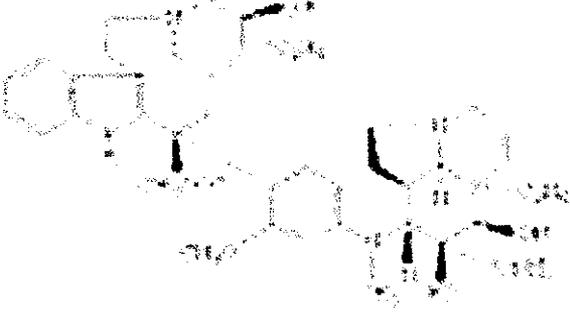
▪ Les sels de platine (*cisplatine* CISPLATINE[®] prescrit à la dose de 80 à 120 mg/m² toutes les trois semaines), les nitroso-urées (*carmustine* BICNU[®]), le *paclitaxel* (TAXOL[®]) et les vinca-alcaloïdes (*vincristine* ONCOVIN[®], *vindésine* ELDISINE[®]) ont en monothérapie une activité modeste avec des taux de réponse de 10 à 15 % et plus d'effets toxiques que la dacarbazine.

▪ La fotémustine (MUPHORAN[®]), nitroso-urée de génération récente, s'est montrée active, en particulier dans les métastases cérébrales car elle passe la barrière hémato-encéphalique. Les taux de réponse sont de l'ordre de 20%.

La dose est de 100 mg/m² à J1, J8, J15, J50 puis toutes les trois semaines. Il existe cependant d'autres protocoles pour limiter l'hématotoxicité.

Le tableau suivant illustre les principales molécules utilisées en chimiothérapie dans le traitement du mélanome.

dc	Spécialité	Formule
carmustine	BICNU [®]	
cisplatine	CISPLATINE [®]	
dacarbazine	DETICENE [®]	
fotémustine	MUPHORAN [®]	
lomustine		

paclitaxel	TAXOL®	
témozolomide		
vincristine	ONCOVIN®	
vindésine	ELDISINE®	

(ii) Chimiothérapie combinée

Etant donné un mode d'action différent, une toxicité différente, et des résultats insuffisants en monothérapie, de multiples associations ont été proposées :

- CVD (cisplatine, vinblastine, dacarbazine),
- BOLD (bléomycine, vincristine, lomustine, dacarbazine),
- protocole de Dartmouth (dacarbazine, cisplatine, carmustine, tamoxifène),
- ...

Cependant, dans le cadre d'études randomisées, la supériorité des polychimiothérapies par rapport à la dacarbazine seule n'a pas été démontrée (65).

(b) Radiothérapie

La radiothérapie est l'utilisation à des fins thérapeutiques de l'action biologique des radiations ionisantes.

Il s'agit d'un traitement symptomatique permettant un contrôle transitoire de l'évolution de certaines localisations. Elle est utilisée dans le traitement :

- des récidives tumorales ou ganglionnaires inextirpables
- des métastases gênantes, récidivantes, ou inaccessibles à la chimiothérapie (métastases cérébrales par exemple).

L'irradiation palliative doit délivrer des doses suffisantes. Les doses et le fractionnement sont adaptés en fonction de la topographie et des organes concernés (15, 31).

(c) Immunothérapie

(i) Interféron (INF)

Au stade métastatique, l'INF α_2 , est dans le domaine de la recherche clinique. Les études en cours visent à préciser l'intérêt de l'INF α dans la potentialisation des effets de la chimiothérapie. Ainsi l'association dacarbazine / INF α donne un taux moyen de réponse de 29 % (supérieur à la dacarbazine seule) avec un maintien supérieur de la durée de réponse.

(ii) Interleukine Il-2

Les taux de réponse obtenus avec l'Il-2 dans le traitement du mélanome métastatique ne sont pas supérieurs à ceux obtenus avec les chimiothérapies de référence, au prix d'effets secondaires beaucoup plus importants. Cette thérapeutique n'est donc pas utilisée en routine, mais uniquement dans le cadre de protocoles.

(d) Hormonothérapie

L'hormonothérapie par tamoxifène ne trouve d'indication qu'en cas d'association à une chimiothérapie. Elle est cependant controversée (72).

(4) Thérapies en voie de développement

Des techniques dites de « vaccination » sont en cours d'évaluation. Il s'agit d'une activation immunitaire spécifique à visée curative et non d'une vaccination à visée préventive (31). Contrairement à la vaccination prophylactique anti-infectieuse qui vise à induire des anticorps neutralisants, l'objectif de la majorité des protocoles de vaccination anti-tumorale est d'induire des lymphocytes T capables de reconnaître et de détruire les cellules tumorales.

Ces méthodes ont pour but de briser la tolérance qui existe chez le patient vis-à-vis des antigènes tumoraux (antigènes du soi) puisqu'ils ne sont pas présentés au système immunitaire avec les signaux d'alerte nécessaires à l'activation des lymphocytes T. Différents types de vaccin permettent de vectoriser l'antigène tumoral. On distingue des vaccins peptidiques et des vaccins à base de cellules dendritiques. Dans le premier cas, il s'agit de peptides synthétiques analogues aux épitopes reconnus par les lymphocytes T associés à un adjuvant. Dans le second cas, les cellules dendritiques, puissantes présentatrices d'antigènes sont mises à profit pour leurs propriétés immunostimulantes.

De nombreux essais de vaccination ont été réalisés avec une très bonne tolérance et, pour certains des résultats assez encourageants.

h) Surveillance

D'une manière générale, la surveillance repose sur l'examen clinique. Ces examens, pour être utiles, doivent être répétés fréquemment et sont le seul moyen d'avoir une chance de dépister une métastase précocement.

La psychologie du patient est également un facteur non négligeable : certains sont rassurés par une surveillance stricte et ne comprendraient pas une absence de surveillance qu'ils interpréteraient comme une négligence coupable en cas de récurrence. Chez d'autres patients au contraire cette surveillance est plutôt anxiogène.

Devant ce problème, de nombreuses propositions et réunions de consensus ont été faites dans plusieurs pays. Les conclusions retenues par la conférence de consensus française de 1995 (25) sont les suivantes :

- mélanome in situ : surveillance clinique tous les 6 mois pendant 2 ans, puis une fois par an pendant 5 ans. Le malade doit être éduqué à l'autosurveillance qui viendra compléter cette surveillance clinique.

- mélanome avec indice de Breslow inférieur à 1,5 mm : surveillance clinique tous les 6 mois pendant 10 ans, puis une fois par an toute la vie.

- mélanome avec indice de Breslow supérieur à 1,5 mm : surveillance clinique tous les 3 mois pendant 5 ans, tous les 6 mois les 5 ans suivants, puis une fois par an toute la vie.

- mélanome métastatique : il n'existe pas de consensus. La surveillance est adaptée au traitement institué.

A cette surveillance clinique peuvent s'ajouter des examens complémentaires, tels qu'une radiographie des poumons tous les ans.

i) Facteurs de risque

La détermination de facteurs favorisants est indispensable car elle permet de définir une population de « sujets à risques » qui sera la première cible des messages de prévention. On distingue ainsi des facteurs constitutifs et des facteurs environnementaux.

(1) Facteurs constitutifs

(a) Phototype

Une méta-analyse de dix études cas/témoins a montré que les caractéristiques de pigmentation et la tendance à développer des éphélides permettaient d'identifier les individus à risque (15).

Les individus à peau claire, qui bronzent peu ou pas, et qui brûlent au soleil (phototypes I et II de Fitzpatrick), sont plus exposés au mélanome que les individus qui bronzent bien (phototypes III et IV) (34).

D'autre part, le phototype détermine la sensibilité de chacun à la photo-immunosuppression. Ainsi après une irradiation équivalente à une DEM ou moins, on constate que les phototypes clairs (I et II) sont deux à trois fois plus sensibles à la photo-immunosuppression que les phototypes plus mats (III et IV) (57).

(b) Profil naevique

Plusieurs études ont montré qu'indépendamment du phototype, le profil naevique joue un rôle primordial dans la définition des « sujets à risque » (15).

(i) Nombre de nævi

Le nombre de nævi est, en dehors d'un contexte familial, le facteur de risque le plus important. Plusieurs études comparant des sujets atteints de mélanome et une population témoin indiquent que la présence sur la peau d'un grand nombre de nævi prédispose au mélanome. On considère que la présence de plus de cinquante nævi multiplie le risque par 4 à 5 (37, 73).

(ii) Nævi atypiques

La présence de nævi atypiques (dysplasiques) est liée à une augmentation du risque de mélanome (68).

Ce risque est d'autant plus élevé qu'il s'associe à un contexte familial de nævi dysplasiques et/ou d'antécédents de mélanome familial ou personnel.

(iii) Nævi congénitaux

Les nævi congénitaux de grande taille présentent un risque élevé de transformation maligne (106).

(c) Antécédents

(i) Antécédents personnels

Les antécédents personnels de mélanome constituent un facteur de risque pour la survenue d'une deuxième localisation, ce risque est estimé entre 1,2 et 8,5 (40).

Ce risque serait plus élevé dans l'année qui suit la découverte du premier mélanome, mais persiste au delà de 10 ans.

Ce risque est plus élevé chez les hommes, les personnes âgées et si le premier mélanome siégeait au niveau de la tête, du cou ou du tronc (42).

(ii) Antécédents familiaux

On estime de 5 à 10 % la proportion de mélanomes survenant dans un contexte familial lié ou non à un syndrome de nævi atypiques. Les antécédents familiaux de mélanome, en particulier dans la parenté de premier degré (parents, enfants, frères et sœurs), multiplierait le risque de mélanome par deux à trois (45). D'une manière générale le risque de mélanome familial par rapport au mélanome sporadique apparaît plus élevé dans l'entourage des patients atteints de mélanome à un âge précoce, et/ou atteints de mélanomes multiples et/ou porteurs de nævi nombreux et/ou atypiques (102).

Ce risque est particulièrement élevé s'il existe plusieurs personnes atteintes de mélanome au sein d'une même famille.

(d) Prédisposition génétique

L'étude des familles présentant plusieurs cas a mis en évidence la transmission d'un gène dominant. Toutefois, il ne faut pas écarter une hérédité de type polygénique et des interactions gènes-environnement.

Deux gènes de susceptibilité au mélanome sont aujourd'hui connus (17) :

(i) le gène CDKN2A (alias p16INK4A ou MTS1)

Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur situé sur le bras court du chromosome 9, en 9p21. Une mutation de ce gène CDKN2A est retrouvée dans environ 50% des familles françaises ayant présenté plus de 3 cas de mélanomes, 20% des familles à deux cas et 9% de cas de mélanomes multiples d'apparence sporadique. La fréquence des mutations de CDKN2A augmente avec le nombre de cas dans la famille, un âge jeune au diagnostic (inférieur à 40 ans) et la présence de sujets ayant des mélanomes multiples.

La mutation du gène CDKN2A intervient dans deux voies :

- la protéine p16 qui se lie à une cycline-kinase (CDK4) qui joue un rôle dans le contrôle de la phase G1 du cycle cellulaire,
- la protéine p14 qui permet la stabilisation de la protéine p 21.

(ii) le gène CDK4

Il s'agit d'un oncogène situé en 12q13.

Le gène CDK4 n'est impliqué que dans 3 familles au monde à ce jour. Le risque cumulé de mélanome à 80 ans pour les porteurs d'une mutation CDKN2A est de 58% dans les familles européennes.

(2) Facteurs environnementaux

Le seul facteur exogène pour lequel ait été démontré une augmentation du risque est l'exposition de la peau au soleil ou aux rayons ultraviolets artificiels.

Plus que l'exposition solaire elle-même, c'est la manière de s'exposer qui est en jeu. Plusieurs types de « comportements à risque » sont identifiés.

(a) Exposition des enfants

Dans la genèse du mélanome, les expositions (notamment des coups de soleil) reçues pendant l'enfance et l'adolescence sont de plus en plus souvent incriminées (6, 79).

D'ailleurs certains travaux portant sur des populations ayant émigré à l'âge adulte en Australie ou en Israël montrent que le risque est plus élevé à âge égal chez les sujets nés dans le pays d'origine que chez les migrants (67).

(b) Exposition intermittente et intense

Des études cas-témoin confortent l'hypothèse que les expositions aiguës intermittentes (expositions violentes à la montagne, à la plage ou lors des sports nautiques), ainsi que les coups de soleil sévères sont autant de facteurs de risque de développer un mélanome (44).

Il est cependant difficile de savoir si ce sont les coups de soleil ou l'irradiation de zones habituellement protégées qui sont responsables du risque.

(c) Exposition aux UV artificiels

La mode des cabines à UV (supposées n'émettre que des UVA) utilisées par le grand public dans un but cosmétique n'est pas responsable de l'augmentation d'incidence mais y contribue puisqu'elle entame le « capital soleil ». Ainsi, en cas d'utilisation abusive de ce « soleil artificiel », le risque de développer un mélanome serait multiplié par 1,5 à 8 (103).

(d) Traumatisme de nævi

Depuis longtemps le traumatisme (pression d'une ceinture, d'un soutien-gorge, de chaussures trop étroites, traumatismes répétés par le rasage ou le grattage) a été proposé comme facteur de risque, en particulier comme facteur de transformation des nævi. Des cas isolés peu discutables ont été rapportés où le traumatisme joue au moins un rôle partiel (38).

En l'absence de données plus précises, même si le traumatisme ne figure pas parmi les facteurs de risque bien définis, une exérèse est pratiquée par précaution.

j) Prévention

La prévention a pour but de sensibiliser la population au risque de mélanome et d'informer des risques encourus notamment lors d'expositions solaires excessives. A l'échelle de la santé publique l'enjeu est grand puisque l'objectif à terme est de diminuer l'incidence et la mortalité du mélanome.

Des campagnes de prévention menées depuis plus de 20 ans en Australie (pays en première ligne sur le front des cancers cutanés) commencent à porter leurs fruits. En effet, une tendance à la diminution de la mortalité est observée surtout chez les femmes de moins de 55 ans (69).

(1) Prévention primaire

La prévention primaire a pour but de diminuer l'incidence en agissant sur un facteur de risque identifié, en l'occurrence sur le comportement héliotrope de la population et le manque d'information sur la photoprotection.

(a) Les connaissances du public

Afin de mieux comprendre les besoins et les attentes des Français, et aussi de se rendre compte de la nécessité de campagnes d'information et de prévention, une enquête menée auprès de 33 021 adultes âgés de plus de 30 ans domiciliés en France, a étudié les connaissances, les attitudes et les comportements de la population vis à vis du soleil (3). Les données ont été recueillies grâce à un questionnaire. Il en ressort les informations suivantes.

Les conséquences des risques liés aux coups de soleil sont bien connues. Ainsi 82 % des personnes interrogées reconnaissent que les coups de soleil peuvent avoir des conséquences dangereuses pour l'avenir. Les coups de soleil et l'exposition solaire intense sont reconnus comme pouvant entraîner un vieillissement accru de la peau par 92 % des adultes, ou plus grave un cancer de la peau par 89 % d'entre eux.

Les produits solaires, leur intérêt, leurs indications et leurs limites sont moins bien connus. Ainsi, 42 % des adultes pensent qu'ils sont tous identiques, qu'ils ne résistent pas à l'eau, et qu'ils permettent une exposition prolongée (53 %). D'autre part, une personne sur deux pense que les produits auto-bronzants protègent des coups de soleil.

Au niveau du comportement par rapport au soleil, près de la moitié de la population (47 %), surtout des femmes, aime être bronzée. Pour 51 % des sujets interrogés, bronzer permet de se protéger des coups de soleil, et enfin rougir est inévitable après toute exposition pour 73 % des adultes.

(b) La prévention à l'officine

Les officines, par leur proximité, sont souvent un lieu privilégié. Elles sont d'ailleurs depuis quelques années le lieu de campagnes de prévention rappelant les dangers du soleil.

→ L'école du soleil

Les laboratoires Vichy, avec le soutien de la Société française de photodermatologie et la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France délivrent un message aux enfants et aux parents. Des « permis de bien se conduire au soleil », ainsi que des livrets pédagogiques destinés aux parents ont été distribués dans les officines. Des centres de prévention scolaire ont également été mis en place dans certaines villes avec le soutien des dermatologues.

→ Les 10 commandements au soleil

Ces 10 conseils pour passer de « Bonnes vacances bien protégés » ont été diffusés par les laboratoires Ducray en association avec les dermatologues de Franche Comté, les laboratoires Avène, le Syndicat national des Dermatologues.

- ❶ La meilleure protection est vestimentaire.
Pour tous (surtout les enfants) t-shirt, chapeau, lunettes de soleil
- ❷ Les bébés et les jeunes enfants ne doivent pas être exposés directement au soleil
- ❸ Les coups de soleil sont dangereux, surtout chez l'enfant.
- ❹ Eviter l'exposition solaire entre 11 et 16 heures.
- ❺ L'exposition solaire doit être progressive.
- ❻ Le sable, la neige, l'eau peuvent réfléchir plus de la moitié des rayons du soleil sur votre peau.
- ❼ Votre protecteur solaire, anti UVB et anti UVA doit être renouvelé toutes les 2 heures et après chaque bain, quel que soit son indice de protection.
- ❽ Utiliser le protecteur adapté à votre type de peau.
- ❾ Le protecteur solaire n'est pas destiné à augmenter votre temps d'exposition.
- ❿ En altitude et sous les tropiques, il faut augmenter l'indice de protection solaire du produit utilisé habituellement.

→ « J'aime le soleil mais je protège ma peau » est le slogan choisi par le Comité français d'éducation pour la santé et le Ministère du travail et des affaires sociales. Des brochures ont été envoyées dans les officines pendant l'été 2003.

→ ICARE, à l'initiative des laboratoires Avène, a diffusé un questionnaire dans les officines françaises afin de constituer un registre des expositions solaires. Ce questionnaire portait sur les habitudes d'exposition solaire, la protection, le vieillissement de la peau au soleil, les conséquences des coups de soleil.

→ Le syndicat national des dermatologues a réalisé une brochure permettant de déterminer « Etes-vous un sujet à risque ? ». Un questionnaire (voir Annexe I), également accessible sur internet (94), portant sur le type de peau, les antécédents et le comportement face au soleil permet de totaliser des points.

En fonction du score, on détermine trois groupes :

- tout va bien, mais cela ne doit pas vous empêcher de rester prudent lorsque vous vous exposez au soleil
- vous devriez changer un peu vos habitudes, être désormais plus vigilant et éventuellement consulter un médecin
- il est impératif que vous changiez vos habitudes et que vous fassiez surveiller votre peau régulièrement par un médecin.

(c) La météo solaire

La météo solaire en indiquant l'index UV de mai à septembre permet de mieux évaluer le risque de l'exposition. On peut consulter cette météo sur internet (93), sur minitel (3615 Coup de soleil) et sur certaines chaînes de télévision.

Il s'agit d'une échelle internationale permettant de définir l'intensité du rayonnement UV. En France l'index UV est indiqué pour la tranche horaire de 13 à 15 heures et varie de 1 à 15 selon la situation géographique, le mois et l'heure.

La connaissance de cet indice permet à un moment donné d'apprécier le risque de coup de soleil, la durée d'exposition satisfaisante et de choisir la photoprotection adaptée (tableau 9).

Index UV	Puissance du soleil	Durée d'exposition entraînant un coup de soleil (sujet à phototype clair)
1-2	Faible	> 1 heure
3-4	Moyenne	40 minutes
5-6	Forte	30 minutes
7-8	Très forte	20 minutes
9-10	Extrême	15 minutes

Tableau 9 : Index UV et coup de soleil (18)

(d) Protection vestimentaire

Les vêtements constituent, après l'éviction solaire, le meilleur moyen de protection contre les UV. Ils présentent l'avantage d'être sûrs, efficaces, et économiques. Selon la nature du textile et la densité du tissage on peut mesurer le pourcentage de lumière transmise et leur attribuer des coefficients de protection (tableau 10).

L'épaisseur et la couleur semblent être des facteurs secondaires, la superposition de deux vêtements occasionnant malgré tout une protection additive. De même, le port de couleurs foncées renforce l'effet protecteur. L'humidité est aussi à prendre en compte, un vêtement mouillé devient plus transparent et arrête moins bien le rayonnement.

Récemment, aux USA, des vêtements «UV protecting clothing» ont été commercialisés. Ils correspondent à un indice SPF 30 et pourraient être intéressants pour la pratique de sports de plein air.

Tissu	Transmission	Facteur de protection
Bas de couleur claire	75	1,3
Chemise en coton blanc	14	7
Coton fin vert	10	12
Chemise en coton blanc double épaisseur	5	19
Velours vert foncé	2	50
Denim bleu foncé (jeans)	0,06	1 700

Tableau 10 : pouvoir protecteur de différents textiles (11)

La protection vestimentaire peut être complétée par des accessoires tels que des lunettes, un chapeau,...

En pratique, le vêtement demeure le moyen de photoprotection le plus simple et le plus efficace pour les enfants. Or un vêtement fin en coton donne un facteur de protection de 10, ce qui correspond à une crème solaire de faible indice.

(e) Photoprotection chimique externe

L'utilisation de crèmes solaires est indispensable. Cet aspect sera développé dans la partie suivante.

(2) Prévention secondaire

La prévention secondaire a pour but de diminuer la mortalité en diagnostiquant le mélanome à un stade précoce et mettre en œuvre un traitement efficace. Cette phase fait aussi appel à la sensibilisation du grand public

(a) Journée de dépistage

La Journée nationale de Dépistage des cancers de la peau est organisée en France depuis 1998 par le syndicat des dermatologues. Cette journée consiste en un dépistage anonyme, gratuit et sans rendez-vous effectué par les dermatologues membres du Syndicat dans 370 centres. Grâce à une large diffusion dans les médias, 21 086 patients ont été examinés lors de la journée de dépistage d'avril 2003 (94).

En 2002, ont été dépistés :

- 97 carcinomes basocellulaires
- 8 carcinomes spinocellulaires
- 23 mélanomes.

En 2003, ont été dépistés :

- 91 carcinomes basocellulaires
- 6 carcinomes spinocellulaires
- 17 mélanomes.

(b) Autosurveillance

L'auto-examen se compose de quelques gestes simples qui permettent de connaître ses grains de beauté. Le but n'est pas de faire soi-même le diagnostic, mais de savoir consulter un dermatologue à temps en cas de changement d'aspect d'un nævus, ou d'apparition d'une tache de pigmentation suspecte. Les critères ABCDE, Asymétrie, Bords, Couleur, Dimension, Evolution (voir paragraphe « critères de diagnostic ») sont utiles pour réaliser cette autosurveillance (98).

En pratique cette autosurveillance ne prend pas plus de 10 minutes et doit être pratiquée régulièrement (2 à 3 fois par an). Si le sujet présente beaucoup de nævi, il peut s'aider de photographies qui lui serviront de référence.

Il se déroule de la manière suivante (figure 23). Après s'être déshabillé complètement, on examine attentivement :

1. le visage, sans oublier les oreilles
2. le cuir chevelu en s'aidant du sèche-cheveux
3. la paume et le dos des mains, sans oublier les ongles et les avant-bras
4. les coudes, les bras et les aisselles
5. le cou, la poitrine (en regardant sous les seins pour les femmes) et le ventre
6. dans une glace, avec l'aide d'un miroir à main, la nuque, les épaules et le dos
7. les fesses et la face postérieure des cuisses
8. en vous asseyant, la face antérieure des cuisses, les jambes, le dos et la plante des pieds, sans oublier les ongles, et la région génitale avec l'aide d'un miroir.

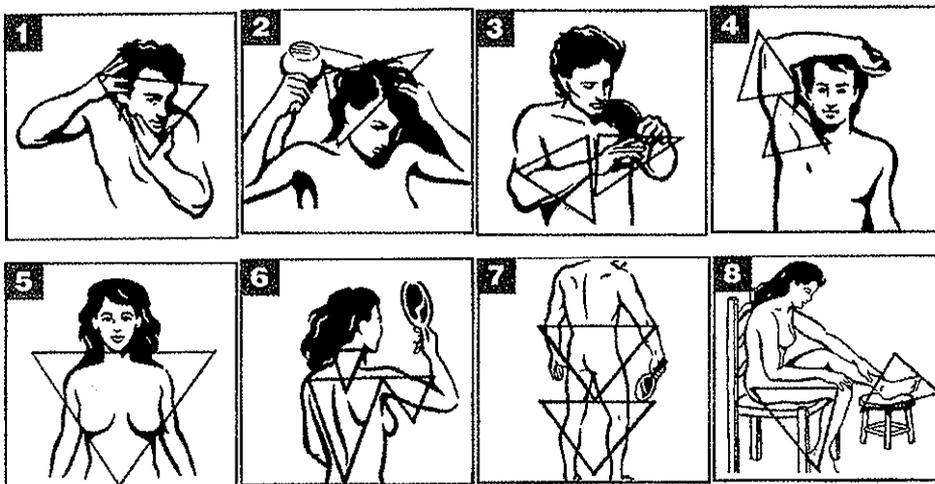


Figure 23 : Autosurveillance (62)

L'idéal serait que l'autosurveillance soit mise en place et expliquée par le médecin.

Cette surveillance concerne tout le monde, mais plus particulièrement les sujets à risque.

Cependant, cet examen présente des limites : il est relativement contraignant et difficile à réaliser pour des localisations telles que le dos. Une étude canadienne (77) remet en cause la fiabilité de l'auto-examen, même dans une population de patients très motivés : en effet un quart des patients ne voient pas de modification évidente (+ 4mm) et 38 % croient voir une augmentation de taille quand il n'y en a pas.

3^{ème} PARTIE :

LA PHOTOPROTECTION
CHIMIQUE EXTERNE

Les premiers produits photoprotecteurs datent des années 1920. Très rapidement adoptés, ces filtres étaient paradoxalement utilisés afin de faciliter le bronzage. Les utilisateurs avaient très vite réalisé qu'ils permettaient de rester plus longtemps au soleil sans risque de brûlure.

Le concept de protection solaire ne s'est développé que plus tardivement et lentement (59). Actuellement la photoprotection externe dépasse le domaine de la cosmétologie pour entrer dans celui de la médecine préventive, visant à réduire l'incidence des cancers cutanés photo-induits, et plus particulièrement celle des mélanomes. La surexposition à laquelle le mode de vie soumet notre peau dépasse les moyens naturels de photoprotection et implique une protection complémentaire grâce aux produits antisolaires.

I. Composition

L'objectif des produits antisolaires est de protéger les structures nobles de la peau contre les effets nocifs du rayonnement solaire. La photoprotection topique est assurée par deux classes de substances chimiques : les filtres et les écrans. Ces deux classes se distinguent par leur composition chimique, leur mécanisme d'action, leur domaine d'efficacité.

A. Le photoprotecteur externe idéal

Le photoprotecteur externe idéal devrait posséder les qualités suivantes :

1. Large spectre d'action

Toutes les radiations nocives doivent être absorbées : aussi bien les UVB que les UVA.

2. Action prolongée

Le produit solaire doit pénétrer, se fixer dans la peau, et présenter une certaine rémanence (résistance à l'eau et à la transpiration).

3. Photostabilité

Les produits solaires ne doivent pas être dégradés suite à l'absorption d'énergie du rayonnement UV. Ce transfert d'énergie se traduirait par une diminution de l'efficacité du produit dans le temps.

4. Bonne tolérance

Il doit présenter une parfaite innocuité générale d'un point de vue toxicologique, une bonne tolérance cutanéomuqueuse (absence d'effets irritants, allergisants, photosensibilisants) et ne pas être photomutagène, ni photocarcinogène.

5. Aspect cosmétique

L'aspect cosmétique conditionne l'observance. Le photoprotecteur doit donc être aisé à appliquer, d'un confort acceptable, résister à la chaleur et à l'humidité.

B. Les filtres chimiques

1. Législation

Les produits solaires sont considérés comme des produits cosmétiques et sont donc soumis à la même législation : Directive européenne 76/768/CEE.

Ces textes réglementent la composition des produits cosmétiques. Ainsi seules les substances présentes dans des listes positives annexées à la Directive sont autorisées. On retrouve des listes de filtres ultraviolets (annexe II), de colorants, de conservateurs.

L'industrie cosmétique peut demander à la commission l'inscription de nouveaux filtres à condition de présenter l'ensemble des données relatives à la sécurité : toxicité aiguë, absorption percutanée, irritation de la peau, irritation des muqueuses, sensibilisation, toxicité sub-chronique, mutagénicité, photo-toxicité, photo-mutagénicité, données disponibles chez l'Homme.

D'autre part, le responsable de la mise sur le marché communautaire doit tenir à la disposition des autorités compétentes un dossier d'information sur le produit (concernant la sécurité et l'efficacité) et déposer sa formule intégrale auprès des centres anti-poison (3).

2. Mode d'action

Les filtres organiques sont des molécules synthétiques qui absorbent l'énergie du rayonnement UV dans des domaines de longueur d'ondes caractéristiques. La partie de la molécule responsable de l'absorption du rayonnement est appelée chromophore. Ce chromophore est caractérisé par la présence d'électrons engagés dans des liaisons multiples : l'annexe II montre d'ailleurs que les filtres organiques possèdent tous un noyau aromatique. A partir de la structure de base d'une molécule, par addition de substituants, on peut déplacer le spectre d'absorption.

Après absorption d'une partie du rayonnement UV, les filtres passent d'un état stable à un état excité instable. Pour revenir à leur état stable initial, ils ont plusieurs possibilités (figure 24) :

- se désactiver en transformant l'énergie initialement absorbée en énergie de plus grande longueur d'onde : émission de chaleur (infrarouge), émission d'un rayonnement fluorescent, transformation en un isomère. La molécule peut à nouveau absorber les rayonnements UV et remplir son rôle,
- se dégrader et perdre ainsi plus ou moins rapidement son efficacité photoprotectrice. On dit alors que le filtre est photo-instable,
- interagir avec son environnement et conduire à la formation d'espèces réactives potentiellement nocives (3, 96).

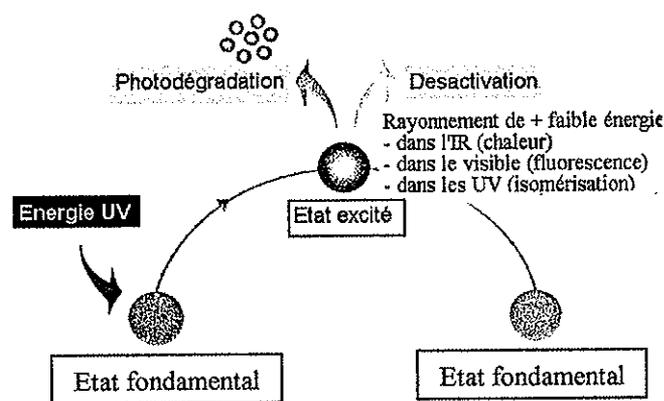


Figure 24 : Principe de fonctionnement d'un filtre organique (3)

3. Spectre d'action

On distingue selon leur domaine d'efficacité maximum les filtres UVB purs et les filtres à large spectre qui absorbent jusque dans le domaine des UVA.

On peut également associer plusieurs filtres dans un même produit afin d'agir en synergie et de couvrir un plus large spectre.

a) Les filtres UVB

Ces filtres ont la capacité d'absorber les rayonnements UVB (figure 25). Les principales substances sont les suivantes.

(1) l'acide para-amino-benzoïque (PABA) et ses esters

Ces produits sont principalement utilisés aux Etats-Unis mais très peu en France. Ils présentent une bonne rémanence : résistance à la baignade et à la sudation mais les inconvénients sont nombreux : coloration jaune tachant les vêtements due à la photo-oxydation, eczéma de contact fréquent, risque d'allergie croisée avec certains anesthésiques locaux, les sulfamides, les anti-histaminiques (82).

(2) les cinnamates

Ils sont très utilisés en France : ils associent efficacité et tolérance (rare photosensibilisation). Ils peuvent être utilisés sous différentes formes mais présentent l'inconvénient d'être peu photostables, c'est pourquoi ils sont le plus souvent associés à d'autres filtres.

(3) les dérivés du benzylidène-camphre

Ce sont de très bons filtres qui couvrent tout le spectre UVB avec un pic d'absorption maximal à 300 nm. Ils présentent une bonne photostabilité et sont liposolubles. De faibles concentrations (3 à 5 %) permettent d'obtenir un coefficient de protection élevé.

(4) l'octocrylène

C'est un filtre UVB à spectre débordant dans l'UVA court issu d'une nouvelle famille : les acrylates. Il est photostable et potentialise l'action des cinnamates.

(5) les benzimidazoles

Ce sont des filtres UVB purs ayant la propriété d'être hydrosolubles.

(6) les salicylates

Ils ne sont pas utilisés en Europe car ils nécessitent, pour être efficaces, des concentrations très élevées.

Le tableau 11 illustre les formules chimiques des principales familles de filtres UVB.

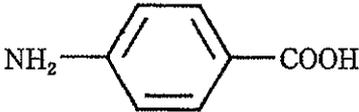
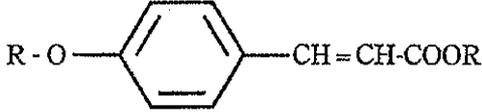
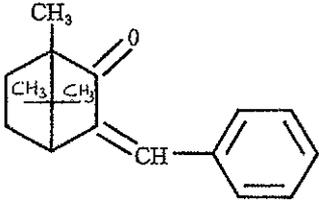
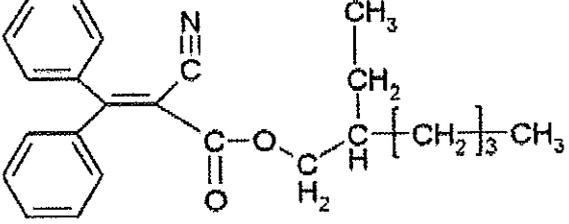
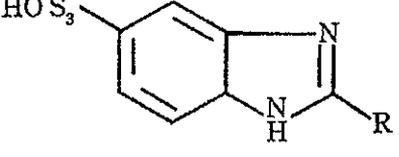
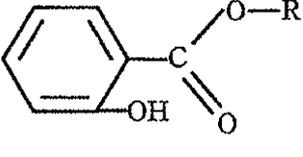
FAMILLE	STRUCTURE CHIMIQUE	PIC D'ABSORPTION
PABA et ses dérivés		310 nm
Cinnamates		310 nm
Dérivés du benzylidène camphre		290-300 nm
Acrylates (octocrylène)		303 nm
Benzimidazoles		308 nm
Salicylates		300 nm

Tableau 11 : Formules chimiques des principales familles de filtres UVB (6, 35)

b) Les filtres à large spectre

Avant le développement des filtres à large spectre, les vacanciers, protégés des coups de soleil par des filtres absorbant les UVB, s'exposaient plus longtemps, accumulant ainsi les UVA. Or, on sait que les UVA interviennent dans la genèse de l'héliodermie, des carcinomes et des mélanomes.

Ces filtres de nouvelle génération présentent donc l'intérêt de protéger des UVB et des UVA (figure 36) :

(1) les benzophénones

Ils ont une bonne photostabilité et présentent deux pics d'absorption : un dans l'UVB (autour de 288 nm), l'autre dans l'UVA (autour de 330 nm), leur conférant ainsi une large bande d'absorption. Cependant de nombreux accidents de photosensibilisation ont conduit à les retirer du marché.

(2) les dérivés du dibenzoyl-méthane

Ce sont les premiers véritables filtres UVA couvrant toute la bande spectrale de l'UVA. Deux dérivés ont été mis initialement sur le marché : l'isopropyl-dibenzoyl-méthane et le butyl-méthoxy-dibenzoyl-méthane (Parsol 1789). Le premier a été retiré en 1993 à causes des nombreuses réactions allergiques qu'il induisait. Ces filtres ont une mauvaise photostabilité mais celle-ci est améliorée par l'association à d'autres filtres UVB comme les dérivés lipophiles du benzydilène camphre ou l'octocrylène.

(3) le Mexoryl SX (Acide téréphtalidène dibornanone sulfonique)

C'est un filtre hydrosoluble couvrant l'UVB et l'UVA court (UVA 2) avec un maximum d'absorption à 345 nm.

(4) les benzotriazoles

- Le Mexoryl XL a un pouvoir d'absorption qui s'étend des UVB aux UVA 2 et avec une efficacité moindre aux UVA 1. Sa structure moléculaire lui confère liposolubilité et photostabilité.
- Le Tinosorb M associe le mécanisme d'action d'un écran en réfléchissant la lumière et celui d'un filtre en l'absorbant. La couverture spectrale est très large s'étendant des UVB à l'ensemble des UVA. Il est de plus très photostable.

Le tableau 12 illustre les formules chimiques des principales familles de filtres à large spectre.

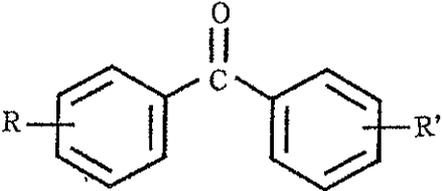
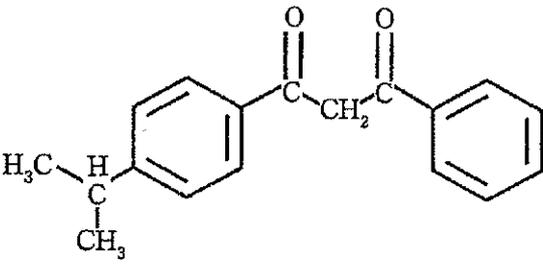
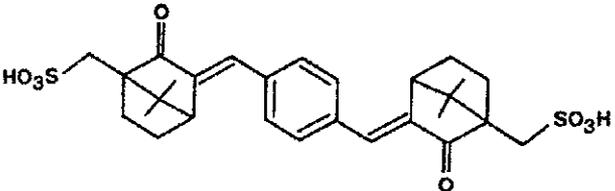
	FAMILLE	STRUCTURE CHIMIQUE	PIC D'ABSORPTION
FILTRES LARGE SPECTRE	Benzophénones		288 et 330 nm
	Dérivé du dibenzoylméthane		356 nm
	Mexoryl® SX		345 nm

Tableau 12 : Formules chimiques des principales familles de filtres à large spectre (6, 35)

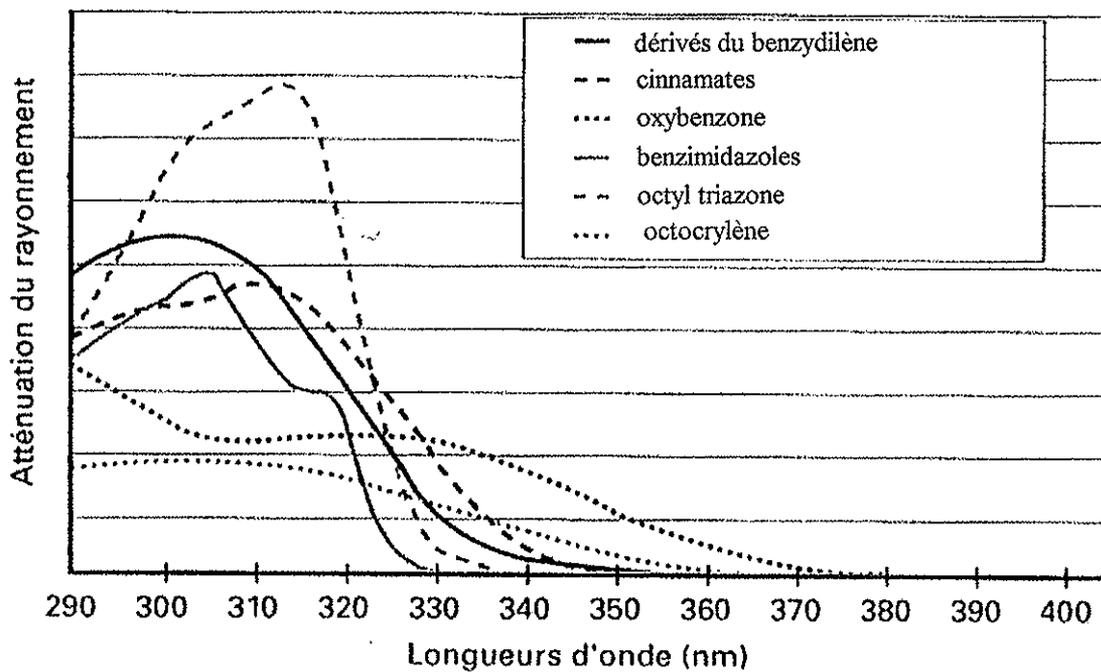


Figure 25 : Spectre d'absorption des principaux filtres UVB (3)

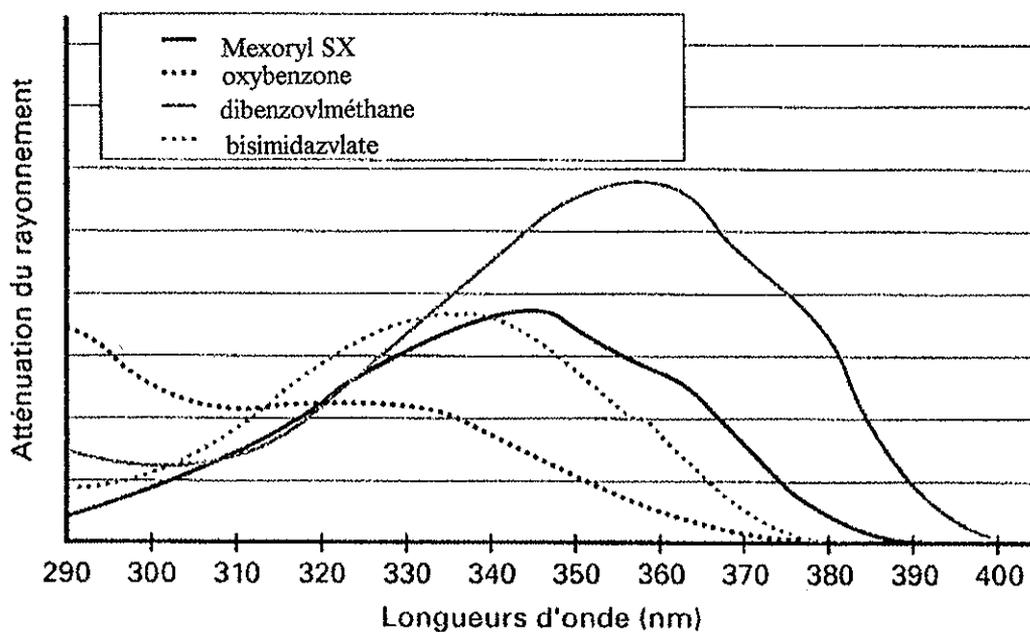


Figure 26 : Spectre d'absorption des filtres à large spectre (3)

Le tableau suivant (tableau 13) récapitule le spectre d'action des principales familles de filtres chimiques.

	Famille	Spectre d'action		
		UVB	UVA 2 320-340 nm	UVA 1 340-400 nm
UVB purs	PABA et dérivés	██████████		
	Cinnamates	██████████		
	Dérivés camphrés	██████████		
	Benzimidazolés	██████████		
	Salicylates	██████████		
	Triazolés	██████████		
Large spectre	Acrylates	██████████	██████████	
	Benzophénones	██████████	██████████	▒▒▒▒▒▒▒▒
	Dibenzoylméthane	██████████	██████████	▒▒▒▒▒▒▒▒
	Benzylidène camphre	██████████	██████████	▒▒▒▒▒▒▒▒
	Benzotriazoles	██████████	██████████	▒▒▒▒▒▒▒▒

Tableau 13 : spectre d'action des filtres chimiques (96)

c) Les filtres naturels

A coté des filtres synthétiques que nous venons de voir, il existe des filtres naturels. Ils sont d'efficacité modeste, absorbant environ 25 % des UV, mais peuvent permettre de diminuer la concentration des autres filtres chimiques.

On peut ainsi utiliser les huiles de coco, d'arachide, de sésame ou de tournesol (66).

4. Les inconvénients des filtres

a) Toxicité

Les réactions d'intolérances aux filtres solaires, comme pour tout produit cosmétique, sont le plus souvent de nature irritative, allergique, ou photo-allergique. Les benzophénones (surtout la benzophénone-3), les dérivés du dibenzoyl-méthane et les dérivés du PABA ont été les principaux accusés d'être à l'origine de photo-allergies de contact. De ce fait certaines molécules ont été retirées du marché au profit de filtres beaucoup mieux tolérés.

Il faut cependant garder à l'esprit le rôle possible voire prépondérant des excipients, conservateurs, et de certains parfums entrant dans la formulation.

Il faut également préciser que ces accidents paraissent limités par rapport à la très grande utilisation des filtres organiques (96).

b) Passage systémique

Il s'agit d'un sujet peu étudié pour l'instant. La possibilité d'une telle pénétration a pourtant été soulevée par la mise en évidence dans les urines de 48 heures de 4 % de la quantité de PABA appliquée sur la peau. Une étude (46) avec l'oxybenzone a aussi montré la possibilité de pénétration transcutanée des filtres solaires sans étude d'une éventuelle conséquence pathologique.

Cette notion doit rendre prudente l'application d'un photo-protecteur externe quand la peau est lésée ou quand le rapport poids / surface corporelle diminue. D'ailleurs l'utilisation de filtres organiques est déconseillée par la FDA (Food and Drug Administration), l'équivalent de l'AFSSAPS aux Etats-Unis, chez les nourrissons de moins de 6 mois (66).

C. Les écrans minéraux

Ces dernières années, les écrans minéraux ont pris une place de plus en plus significative, et leur emploi ne se limite plus seulement au traitement des photodermatoses. Ce développement est aussi dû en partie à l'amélioration des propriétés cosmétiques.

1. Définition et mode d'action

Les écrans minéraux sont constitués de substances opaques inertes minérales qui assurent leur pouvoir protecteur en réfléchissant les radiations sans les absorber. Ce mécanisme d'action purement physique, comparable à un miroir, permet d'obtenir un spectre d'efficacité de l'ultraviolet au visible, voire à l'infrarouge.

Il s'agit donc de poudres blanches inertes très finement divisées.

Ils peuvent être utilisés seuls ou en association à un ou plusieurs filtres organiques.

2. Principaux écrans minéraux

Les produits les plus utilisés sont (80):

- le dioxyde de titane (TiO_2),
- l'oxyde de zinc (ZnO),
- l'oxyde de fer (FeO),
- le mica (silicate d'aluminium et de potasse).

On peut également citer de façon plus anecdotique :

- le kaolin (feldspath orthose),
- l'oxyde de magnésium, ou magnésie (MgO),
- le talc (silicate naturel de magnésium des schistes cristallins).

3. Micronisation – Spectre d'action

Un des principaux inconvénients des écrans minéraux, qui freinait d'ailleurs leur utilisation, était l'aspect blanchâtre tel un « masque de Pierrot » qu'ils laissaient sur la peau dès que leur concentration dépassait 5 %. Si l'on réduit la concentration, l'aspect cosmétique est meilleur, mais le coefficient de protection diminue.

Des techniques de micronisation ont été mises au point puisqu'il existe un lien direct entre le pouvoir opacifiant aux radiations électromagnétiques et la taille et la forme des particules. Ainsi ont été développées, pour le dioxyde de titane et l'oxyde de zinc, des formes dites micronisées où la taille des particules est comprise entre 10 et 100 nm, à la différence des formes dites pigmentaires allant de 180 à 250 nm.

De ce fait, les propriétés optiques sont modifiées dans le sens d'une augmentation de la protection vis-à-vis des UVB et des UVA courts, mais d'une moindre protection à l'égard des longueurs d'onde supérieures (figure 27). Il paraît difficile d'obtenir une très bonne protection contre l'ensemble des UVA sans blanchiment cutané. L'idéal est donc d'associer différentes tailles de particules ou même plusieurs types de minéraux, voire des filtres organiques.

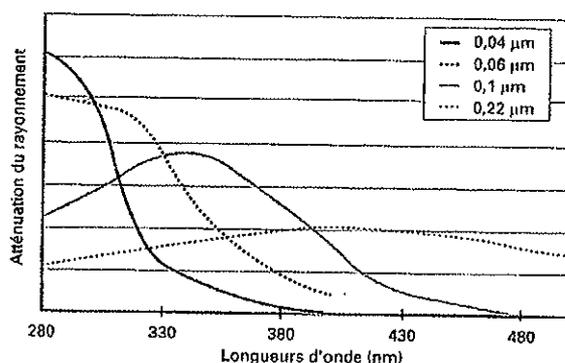


Figure 27 : Spectre d'action en fonction de la taille des particules d'oxyde de titane (3)

Le tableau suivant (tableau 14) illustre le spectre d'action des écrans minéraux.

Produit	Spectre d'action				
	UVB	UVA 2	UVA 1	Visible	IR
Dioxyde de titane ultrafin	■	■	■		
Dioxyde de titane pigmentaire	■	■	■	■	
Oxyde de zinc ultrafin	■	■	■		

Tableau 14 : Spectre d'action des écrans minéraux (66)

4. Avantages

Les écrans minéraux présentent de nombreux avantages :

- une parfaite innocuité (non sensibilisant, non toxique),
- une quasi-absence de passage transcutané permettant leur utilisation chez l'enfant,
- une bonne rémanence,
- leur concentration n'est pas limitée par la législation,
- leur photostabilité est nettement supérieure à celle des filtres
- ils offrent une protection homogène vis-à-vis des différentes longueurs d'onde

(figure 28).

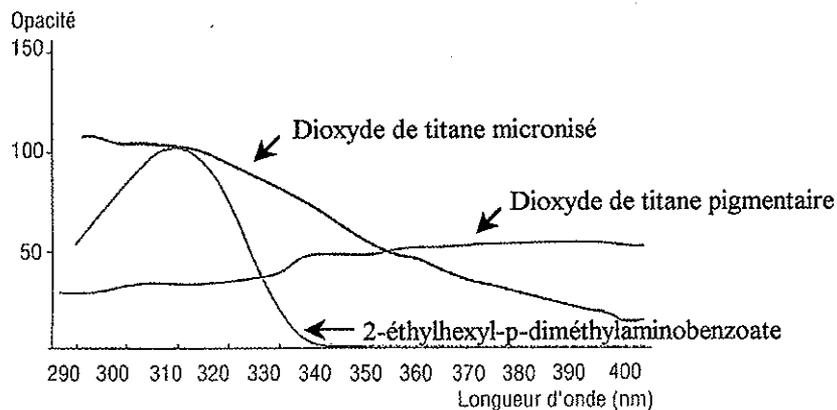


Figure 28 : Spectre d'action des filtres et des écrans minéraux (16)

5. Effets indésirables

Leur texture les rendant visibles, ils sont généralement appliqués en quantité insuffisante, ce qui diminue la protection malgré un indice souvent élevé.

Ils peuvent exceptionnellement, par une occlusion trop importante, provoquer une rétention sudorale, une folliculite, voire aggraver certaines acnés.

Les écrans minéraux posaient le problème de leur instabilité physique avec formation d'agrégats inesthétiques qui déplaçaient le spectre protecteur mais l'enrobage des particules a nettement diminué cet inconvénient.

D. Les formes galéniques

L'efficacité d'un produit photoprotecteur dépend non seulement des qualités intrinsèques des molécules utilisées, mais également des excipients. Ainsi, la formulation contribue à optimiser l'efficacité du produit fini en lui conférant ses qualités cosmétiques, sa facilité d'application, sa résistance à l'eau, à la transpiration, aux frottements. De l'étalement du produit dépendra l'épaisseur et la régularité du film appliqué sur la peau, ce qui influence directement le pouvoir protecteur. Le choix des excipients (conservateurs, parfums, colorants,...) a également une influence importante sur la stabilité à la chaleur, et à la lumière (3, 96).

Il existe de nombreuses formes galéniques, dont les plus utilisées sont les émulsions.

1. Les additifs

A côté des excipients qui confèrent au produit solaire sa texture et sa forme cosmétique, de nombreux autres constituants ont pour but d'en faire un véritable produit de soin pour une peau soumise à des conditions d'environnement extrême (3).

Le produit solaire est formulé de manière à :

- lutter contre le dessèchement (agents hydratants et anti-desséchants),
- renforcer la couche cornée et sa fonction de barrière (liposomes, céramides),
- éviter le stress oxydatif lié aux UVA, entraînant un vieillissement prématuré de la peau. Les principaux anti-oxydants utilisés sont les vitamines (C et E), le β -carotène, certains oligo-éléments (sélénium), des extraits végétaux (gingko biloba, aloe vera, thé vert, flavonoïdes).

D'autres éléments, dont le rôle est parfois discutable, peuvent également être ajoutés :

- la dihydroxyacétone pour la coloration jaune de la couche cornée qu'elle induit (effet « auto-bronzant »)
- des anti-inflammatoires dont le but est d'augmenter artificiellement l'indice de protection par suppression de la réponse érythémale. Cette utilisation peut être dangereuse puisqu'elle masque le signal d'alarme qu'est le coup de soleil.

2. Solutions huileuses

Certaines huiles (coco, arachide, sésame, onagre, olive, ...) ont pour propriété un effet filtrant sur une partie des UV. Cet effet est limité, et leurs principaux avantages sont de faciliter l'application, et d'améliorer la résistance à l'eau.

Mais elles ne permettent pas d'incorporer des systèmes filtrants performants, ce qui limite leur utilisation aux formules d'indice protecteur bas.

3. Emulsions

Ce système de formulation est le plus couramment utilisé. Il s'agit d'un mélange d'huiles et d'eau stabilisé par des agents d'émulsification. On peut ainsi obtenir une grande variété de textures et de consistances allant des laits aux crèmes.

Les émulsions concilient la facilité d'application et les qualités cosmétiques. Elles présentent aussi l'intérêt de pouvoir associer soit des filtres lipophiles et des filtres hydrophiles, soit des filtres organiques et des écrans minéraux. On peut ainsi atteindre des niveaux de protection élevés sans augmenter de façon excessive les concentrations en agents filtrants.

→ Les laits ont un bon étalement mais sont moins rémanents. Ils devront donc être appliqués fréquemment. Ils sont particulièrement adaptés aux peaux grasses et aux zones pileuses.

→ Les crèmes ont une bonne rémanence mais sont grasses, donc moins cosmétiques.

Les crèmes sont plutôt destinées à la protection du visage, alors que les laits, par leur faible viscosité seront préférés pour la protection du corps.

Les présentations commerciales sont variées : tube, flacon, spray, vaporisateur, ... L'utilisateur choisira en fonction de la commodité d'emploi.

4. Gels

Les gels constituent une alternative intéressante aux émulsions.

Ce sont des produits attrayants pour le consommateur puisqu'ils sont transparents et faciles à appliquer.

Ils sont particulièrement adaptés aux peaux grasses ou aux zones pileuses, mais leur application doit être renouvelée régulièrement car ils sont peu résistants à l'eau.

5. Sticks

Ce sont des formes solides obtenues à partir de cires ou d'huiles épaissies. Ils contiennent des écrans en grande quantité et sont particulièrement résistants à l'eau. Les sticks sont utilisés pour de petites surfaces telles que le visage ou les lèvres.

II. Evaluation de l'efficacité : les indices solaires

Avec la multiplicité des gammes, des textures, des indices, il devient difficile de s'y retrouver. Il est indispensable, pour choisir le photoprotecteur adapté à chaque type de peau, et à chaque type d'utilisation, de comparer certains critères qui permettront d'évaluer la qualité et l'efficacité du produit.

A. Indice de protection UVB

1. Définition

Le niveau de protection contre l'érythème est mesuré par le FPS, facteur de protection solaire, ou SPF en anglais).

Le SPF, autrefois appelé IP (= indice de protection) est le rapport des énergies nécessaires pour induire une réponse érythémale minimale sur la peau protégée et non protégée par le produit. Il est représenté par un chiffre entier.

En pratique, cet indice correspond à un coefficient multiplicateur de la durée d'exposition personnelle sans érythème. Par exemple, si l'on prend un coup de soleil en 15 minutes sans produit, en appliquant un produit d'indice 8, on aura le même coup de soleil en 8 fois 15 minutes. Présentés de cette façon ces chiffres sont de véritables pousse-au-crime puisqu'ils sous-entendent une prolongation de l'exposition solaire.

2. Mesure

La mesure de l'indice SPF est définie par la méthode Colipa en Europe (association européenne regroupant les fabricants et importateurs de produits de parfumerie, de beauté et de toilette), la méthode FDA aux Etats-Unis, la méthode JCIA au Japon...

Quelle que soit la méthode ou le pays, le principe reste fondamentalement le même et les paramètres clés sont similaires :

- quantité de produit appliqué (2 mg/cm^2),
- mode d'application,
- type de peau des volontaires (phototypes I, II, III),
- zone de test (dos),
- simulateur UV similaire au soleil,
- lecture de l'érythème environ 24 heures après l'exposition.

Un souci d'harmonisation existe entre les pays pour que la variabilité entre laboratoires soit aussi faible que possible.

Le test se déroule de la manière suivante (tableau 15) : une série croissante d'UV est délivrée sur un certain nombre de zones cutanées chez des sujets volontaires. Les volontaires doivent se rendre deux fois sur les lieux du test : la première fois pour être exposés à la série d'UV, la seconde 24 heures plus tard pour permettre la lecture des réponses érythémales obtenues.

Les doses d'UV reçues lors de l'exposition déclenchent des niveaux variés de réponse érythémale, rougeur due à une vasodilatation superficielle. Cette réponse est maximale 24 heures après l'exposition.

La DEM (dose érythémale minimale) est définie comme la plus faible dose qui induit un érythème et s'exprime en mJ/cm^2 . La DEM est de l'ordre de $25 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ pour un sujet sensible au soleil.

La DEM est mesurée pour une zone de peau non protégée (DEM_n), ainsi que sur une peau protégée avant exposition par l'application du produit à tester (DEMP). Le SPF est calculé pour chaque volontaire par le rapport DEMP/DEM_n . Un nombre minimum de 10 sujets est nécessaire pour tester un produit afin de réaliser la moyenne arithmétique de tous les volontaires (3).

$$\text{SPF} = \text{DEMP} / \text{DEM}_n$$

	PEAU NON PROTEGEE	PEAU PROTEGEE
TEST	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: left;"> <p>$12,8 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> <p>$16 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> <p>$20 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> </div> <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <p>$39 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> <p>$31,3 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> <p>$25 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> </div> </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: left;"> <p>$256 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> <p>$320 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> <p>$400 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> </div> <div style="text-align: center;"> </div> <div style="text-align: right;"> <p>$780 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> <p>$626 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> <p>$500 \text{ mJ}/\text{cm}^2$</p> </div> </div>
DEM	$25 \text{ mJ}/\text{cm}^2$	$500 \text{ mJ}/\text{cm}^2$
Calcul du produit pour ce sujet	$\text{SPF} = \text{DEMP} / \text{DEM}_n = 500 / 25 = 20$	

Tableau 15 : Calcul du SPF d'un produit (83)

Le SPF est le seul indice dont la mesure est réglementée de manière internationale. Sa présence sur la majorité des conditionnements des produits antisolaires est le meilleur moyen d'évaluer la protection apportée à l'égard des UVB. C'est un repère essentiel pour les consommateurs.

3. Inconvénients

- L'indice SPF n'est pas mesuré dans les conditions normales d'utilisation du produit (baignade en mer, en piscine, transpiration), ni dans les conditions naturelles d'ensoleillement. Or, l'évaluation faite en laboratoire donne une valeur du SPF qui est souvent surestimée par rapport à l'indice obtenu par des tests pratiqués en conditions réelles d'exposition solaire. Cette surestimation peut aller jusqu'à 80 % (59).

- Le SPF est mesuré pour une quantité de produit définie : 2 mg/cm^2 . Or, dès que l'épaisseur du film appliquée est inférieure à la normale, la protection est diminuée (figure 29) : la relation entre la quantité appliquée et le coefficient de protection est exponentielle et non linéaire. On considère que des concentrations de 1 mg/cm^2 , voire $0,5$ ou $0,25 \text{ mg/cm}^2$ sont plus proches de la réalité, qu'il s'agisse de raison esthétique, économique, ou par paresse (100). La surface corporelle étant de $1,5 \text{ m}^2$, il faudrait environ 25 à 30 mL de produit pour une application idéale, soit environ un quart de tube.

Prenons l'exemple d'un produit dont l'indice SPF est de 15. Si l'application est deux fois moins épaisse (1 mg/cm^2), l'indice de protection est divisé par 4 : indice SPF réel de 3,9.

La forme galénique peut par sa texture contribuer à diminuer l'épaisseur du film appliqué. En effet, les formes « spray » de par leur fluidité contribuent à diminuer l'indice SPF réel, alors que les crèmes seront appliquées en plus grande quantité.

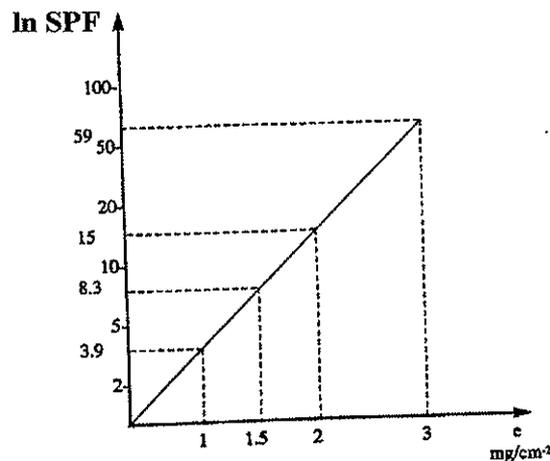


Figure 29 : Variation de l'indice SPF en fonction de la concentration du film (100)

B. Indice de protection UVA

L'indice de protection contre les UVA est plus difficile à établir, mais il est indispensable afin d'assurer une bonne photoprotection. Une protection UVA inexistante, ou trop faible par rapport à la protection UVB, peut se révéler dangereuse dans la mesure où elle assure une sensation de fausse sécurité.

Il existe plusieurs méthodes dont les principales reposent sur la mesure de la réponse pigmentaire induite par une source spécifique du rayonnement UVA (320 à 400 nm).

1. Mesure de l'érythème UVA

Le principe est le même que pour la mesure du SPF, mais avec une lampe UVA. Cette mesure présente deux inconvénients : les UVA exigent une dose 1000 fois supérieure à celle des UVB pour induire un effet érythémateux, et seuls les sujets de phototype I peuvent être inclus dans cette méthode. Ce système de mesure est peu utilisé.

2. Mesure de l'érythème UVA phototoxique

Cette méthode consiste à sensibiliser les sujets par l'application topique de psoralènes. Ces substances vont diminuer le seuil de déclenchement de l'érythème UVA, permettant ainsi de mesurer l'effet érythématogène. Mais du fait de la difficulté de réalisation et des risques potentiels, elle pose des problèmes éthiques et n'est de ce fait jamais utilisée.

3. Méthode IPD

La pigmentation immédiate (immediate pigment darkening = IPD), est la pigmentation de nuance gris-bleue (ou phénomène de Meirowski) qui se développe pendant l'exposition aux UVA. Elle résulte de la photo-oxydation et de la photo-isomérisation des pigments de mélanine et nécessite des doses d'UVA de l'ordre de 1 à 6 J/cm². De caractère fugace, cette pigmentation nécessite une observation rapide immédiate 15 minutes après la fin de l'exposition. Dans ce contexte, cette méthode ne peut s'appliquer qu'à des produits qui ne sont ni colorés, ni opaques.

On détermine visuellement les doses minimales pigmentantes (DMP) sur peau non protégée (DMPnp) et sur peau protégée (DMPp). Le facteur de protection UVA-IPD est obtenu en faisant la moyenne pour au moins 10 sujets du rapport des doses d'UVA nécessaires pour obtenir une pigmentation minimale sur peau protégée et non protégée.

La méthode IPD est peu reproductible, particulièrement pour les hauts niveaux de protection et peut conduire à une surestimation de la protection.

$$\text{UVA-IPD : DMPp / DMPnp (15 minutes)}$$

4. Méthode PPD

La méthode de pigmentation persistante retardée (persistant pigment darkening = PPD) dérive de la précédente et est adoptée au Japon depuis 1996.

Cette méthode utilise comme réponse cutanée visible la pigmentation persistante induite pendant l'exposition mais observée 2 à 4 heures après, de façon à ce que la composante instable de l'IPD ait disparu (figure 30) et que seule persiste la partie stable pour laquelle la loi de réciprocité est applicable. Cette loi de réciprocité implique que l'intensité de la réponse dépende uniquement de la dose d'UVA reçue et non de l'intensité de la source. Les dose d'UVA s'étendent de 10 à 25 J/cm², ce qui est proche d'une exposition solaire.

On détermine visuellement ou par colorimétrie les doses minimales pigmentantes sur peau non protégée (DMPnp) et sur peau protégée (DMPp).

L'indice UVA-PPD est défini comme le rapport DMPp sur DMPnp.

$$\text{UVA-PPD} = \text{DMPp} / \text{DMPnp} \text{ (2 heures)}$$

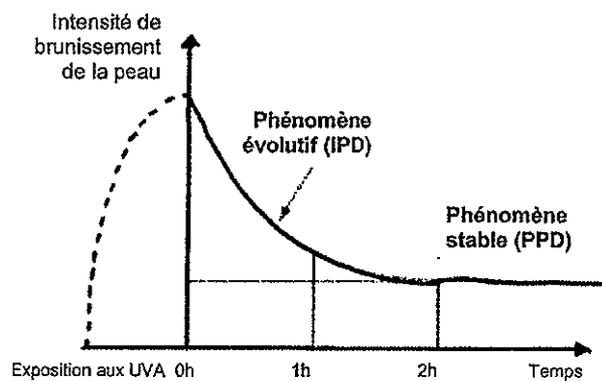


Figure 30 : Nécessité de la lecture du PPD 2 heures après l'exposition UVA (61)

5. Pigmentation induite à 8 jours

Une irradiation unique de l'ordre de 20 à 30 joules d'UVA sur des sujets de phototype III et IV induit une pigmentation encore observable 8 jours après l'irradiation. L'indice PF-UVA est obtenu en faisant le rapport des doses induisant une pigmentation à 8 jours en peau protégée et une pigmentation identique en peau non protégée (96).

Cet indice n'est pratiquement pas utilisé car il est complexe et long à établir.

$$\text{PF-UVA} = \text{doses UVA peau protégée} / \text{doses UVA peau non protégée} \text{ (8 jours)}$$

6. Méthodes in vitro

a) Méthode de Diffey

Cette technique consiste à mesurer par spectrophotométrie de transmission le spectre d'absorption du produit en solution, ou du produit appliqué sur un substrat visant à simuler les reliefs de la peau. L'irradiation se fait avec une lampe Xénon allant de 290 à 400 nm.

Le facteur de protection monochromatique ou $mPF(\lambda)$ est le rapport des intensités UV enregistrées à une longueur d'onde λ , avant et après application du produit. Il est déterminé par exemple tous les 5 nm entre 290 et 400 nm. On peut ainsi calculer différents indicateurs de protection in vitro (3).

Ces essais de laboratoire présentent l'intérêt d'être rapides et peu coûteux mais ont pour inconvénients d'être éloignés des conditions réelles, de ne pas prendre en compte la photostabilité et de poser des problèmes par rapport à la différence de comportement des supports comparativement à la peau.

b) Mesure de l'absorbance

La méthode Boots (3), est une technique de laboratoire qui découle de la méthode précédente. Les densité optiques ou absorbances sont mesurées en fonction de la longueur d'onde. Les aires sous la courbe sont ensuite intégrées pour les portions UVA et UVB, le rapport UVA / UVB est calculé.

Ce rapport varie de 0 pour les produits ne conférant aucune protection dans l'UVA à 1 pour les produits présentant une protection égale dans l'UVA et l'UVB. Les produits solaires sont alors classés en 5 catégories :

Catégorie	UVA / UVB
	0 à 0,2
*	0,2 à 0,4
**	0,4 à 0,6
***	0,6 à 0,8
****	0,8 à 1

7. Conclusion

Du fait de l'absence de consensus, il paraît difficile d'évaluer et de comparer l'efficacité des produits solaires à l'égard des UVA.

Les résultats obtenus selon les différentes méthodes aboutissent à des indices différents, ce qui est préjudiciable à une bonne compréhension des utilisateurs.

C. Résistance à l'eau

La méthode consiste à évaluer le facteur de protection solaire avant et après immersion dans l'eau de la peau protégée. La résistance à l'eau dépend de deux facteurs :

- la substantivité, c'est à dire la capacité du produit solaire à se maintenir dans le temps à la surface de l'épiderme au niveau de la couche cornée,
- la rémanence qui traduit le maintien des capacités de photoprotection après l'épreuve d'immersion.

En l'absence de recommandations au niveau européen, c'est la méthode FDA qui est la plus couramment utilisée.

Le principe consiste à protéger une partie de la peau avec le produit à tester, puis de mesurer le SPF après 2 ou 4 baignades de 20 minutes en piscine ou bain à remous dont la température de l'eau est comprise entre 23 et 32°C. Les baignades sont entrecoupées de séchage à l'air libre sans exposition aux UV.

Ensuite on expose la partie de la peau ayant subi le test et la peau non testée protégée par le même produit après baignade, qui servira de comparaison. Les résultats sont exprimés en pourcentage de conservation du SPF initial.

Lorsque la diminution du SPF est inférieure à 50 % après 2 baignades, on qualifie le produit de « résistant à l'eau » et de « très résistant » ou « *waterproof* » après 4 baignades (28).

En pratique, les conditions naturelles d'exposition donneraient des chiffres plus bas à cause de la chaleur, la sudation, l'effort, la photo-dégradation des filtres solaires. Le problème serait alors la reproductibilité du test s'il était pratiqué « outdoor » où trop de variables ne pourraient pas être maîtrisées : température, ensoleillements, sudation.

D. Mesure du maintien de l'intégrité génomique

1. Test des comètes

Le test des comètes est un test *in vitro* permettant de détecter des cassures de brins d'ADN, soit sous l'influence des radicaux libres libérés par les UVA, soit lors de l'étape d'excision réparation des dimères de pyrimidine induits par les UVB. Ce test présente l'avantage d'être qualitatif et quantitatif.

Le protocole se déroule de la manière suivante : après irradiation d'une lignée cellulaire de kératinocytes à 3 J/cm^2 en UVA et $0,05 \text{ J/cm}^2$ en UVB, la suspension cellulaire est lysée soit immédiatement, soit après un délai d'une heure, puis placée dans un champ électrique et colorée. Sur la plaque d'électrophorèse, les fragments d'ADN chargés négativement migrent vers l'anode (figure 31). Si l'ADN est sain et intact, il migre en boule (tête de comète). S'il est endommagé, les différents fragments migrent les uns derrière les autres (queue de comète) en fonction de leur poids moléculaire.

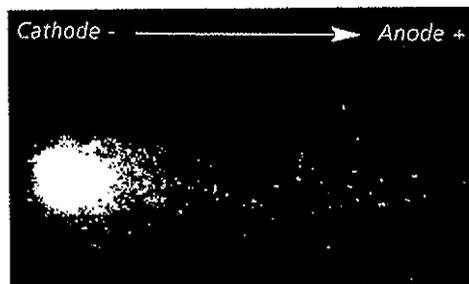


Figure 31 : Cassures de brin d'ADN après irradiation par des UVA (7)

Des chercheurs (20) ont voulu grâce à cette technique évaluer la protection de l'ADN apportée par un écran minéral. Les préparations solaires testées contiennent des particules minérales : dioxyde de titane et oxyde de zinc, à des concentrations différentes.

Il en ressort les résultats suivants (tableau 16) :

→ protection contre les UVA

On observe un effet protecteur dépendant de la concentration. La protection est importante à partir de la dilution ½ et atteint 76,15 % pour la solution mère.

→ protection contre les UVB

L'écran est efficace dès la première dilution (près de 50 %). Le pouvoir protecteur est proportionnel à la concentration puisque la protection est quasi-totale (96,41 %) avec la solution mère.

	Concentration en oxyde de titane	Concentration en oxyde de zinc	% Altération de l'ADN par les UVA	% Altération de l'ADN par les UVB
Solution mère	11 %	2,4 %	23,85	3,59
Solution mère diluée au ½	5,5 %	1,2 %	61,07	16,91
Solution mère diluée au 1/3	3,7 %	0,78 %	79,29	48,25
Excipient	0 %	0 %	>100	>100
Pas d'écran	-	-	100	100

Tableau 16 : Résumé des résultats du test des comètes (20)

Au total, il a été vérifié que l'écran minéral testé protège efficacement l'ADN des dommages induits par les UVA et les UVB. De plus, il a été montré que la photoprotection assurée par l'écran solaire est due aux minéraux qu'il contient et non aux excipients, et que cette protection du matériel génétique est dose-dépendante.

Des résultats similaires ont été retrouvés avec le Mexoryl® SX après irradiation en spectre total UVA et UVB (66).

2. Expression du gène p53

Comme nous l'avons vu précédemment, le gène p53, codant pour la protéine p53, joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité génomique. Cette protéine facilite la réparation de l'ADN par arrêt ou ralentissement du cycle cellulaire ou induit l'apoptose cellulaire si les lésions sont trop importantes. La mesure de l'expression de la protéine p53 pourrait ainsi permettre d'étudier la photoprotection réelle apportée par les produits solaires.

Une équipe de scientifiques (12) a mesuré l'expression de la protéine p53 après une exposition estivale de 2 mois. Ils ont trouvé que l'application régulière d'un photoprotecteur externe d'indice SPF 15 protégeait l'ADN puisque l'expression de cette protéine était abaissée de 37 % par rapport à la peau non protégée. Toutefois, cette étude ne mesure pas la quantité de produit appliqué.

III. Comment réaliser une photoprotection efficace pour prévenir le mélanome ?

A. Intérêt de la photoprotection dans la prévention ?

Il est maintenant bien établi que le soleil joue un rôle dans le développement des mélanomes. En revanche, ces dernières années se développe une polémique autour de l'effet inducteur potentiel que pourraient avoir les produits solaires sur l'apparition de cancers cutanés, et plus particulièrement des mélanomes. Qu'en est-il exactement ?

1. Données épidémiologiques

Depuis 1979, treize études épidémiologiques de types cas-témoins ont été réalisées pour évaluer le risque de développement de mélanome lié à l'utilisation des produits antisolaires.

Les résultats sont contradictoires (tableau 17) :

- cinq études (5, 10, 41, 58, 107) montrent que l'utilisation d'antisolaire serait associée à un risque accru de mélanomes,
- trois autres (43, 49, 51) démontrent au contraire une diminution du risque de mélanome avec l'emploi de produits antisolaires,
- pour cinq autres études (52, 80, 85, 104, 105), le lien mélanome et produit antisolaires demeure mal défini.

Auteur	Année	Pays	Risque relatif	Intervalle de confiance
Graham (41)	1985	Etats-Unis	2,2	1,2-4,1
Klepp (58)	1979	Norvège	2,8	1,1-7,3
Beitner (10)	1990	Suède	1,8	0,9-2,0
Autier (5)	1995	Allemagne, France, Belgique	1,8	1,1-2,7
Wolf (107)	1998	Autriche	3,5	1,8-6,6
Herzfeld (49)	1993	Etats-Unis	2,6	1,4-4,7
Holly (51)	1995	Etats-Unis	0,5	0,3-0,7
Green (43)	1986	Australie	0,8	
Holman (52)	1986	Australie	1,1	0,8-1,6
Whiteman (105)	1997	Australie	1,5	0,7-2,2
Osterlind (80)	1988	Danemark	1,1	0,8-1,5
Westerdahl (104)	1995	Suède	1,8	1,1-1,9
Rodenas (85)	1996	Espagne	0,2	0,04-0,8

Tableau 17 : Etudes épidémiologiques cas-témoins sur mélanome et crèmes solaires (3)

Plusieurs arguments peuvent expliquer la disparité entre ces résultats :

- la plupart de ces études ne précisent pas l'indice SPF utilisé. De plus, pour une même étude, on ne sait pas si le même SPF a toujours été utilisé, et dans le cas contraire, le pourcentage de personnes utilisant un SPF faible et le pourcentage utilisant un SPF élevé, et la durée d'utilisation de chacun. En France, pendant très longtemps, et notamment dans la période à laquelle se réfèrent ces études, le produit solaire le plus utilisé était une huile, c'est à dire un produit anti-dessèchement, mais de protection quasi nulle (SPF 2),

- les filtres solaires évoluent : la protection contre les UVA s'est développée ces dernières années. D'ailleurs, pour les études les plus récentes, l'indice de protection à l'égard des UVA n'est pas toujours précisé,

- il existe de multiples biais : les renseignements sont le plus souvent insignifiants concernant la nature des produits solaires appliqués, leur niveau de protection, la durée et l'étendue des applications. Or, ce sont des éléments importants voire essentiels permettant d'apprécier le lien entre mélanome et produit solaire,

- la durée d'exposition solaire, le phototype, le statut économique des personnes sont autant d'éléments qui peuvent intervenir dans l'évaluation du lien entre mélanome et produit solaire. Dans certaines études ces renseignements sont succincts, voire absents. Et dans les études où ils sont évalués, l'ajustement des résultats en tenant compte de ces variables fait dans certains cas disparaître la significativité,

- l'appréciation de la durée d'exposition demeure difficile : elle est le plus souvent basée sur les souvenirs des individus, ce qui en fait une donnée très subjective,

- le délai entre l'exposition solaire et l'induction d'un mélanome demande probablement plusieurs années et donc un mélanome survenu avant l'âge de 15 ans laisse supposer que le lien avec l'application du produit solaire est absent ou faible. Les réponses des sujets portent soit sur les habitudes les plus récentes et n'ont donc aucune pertinence, ou sur de vagues souvenirs de comportement au soleil il y a 10 ou 15 ans et sont donc aléatoires,

- on ignore si les produits utilisés contenaient un dérivé des psoralènes suspecté de jouer un rôle dans le développement de mélanomes chez des patients traités par PUVAthérapie.

2. Induction de mélanomes par les produits antisolaires

Aujourd'hui, trois types d'arguments, à la fois d'ordre scientifique et épidémiologique laissent planer un doute sur le risque « potentiellement » inducteur de mélanome des produits solaires :

- certains photoprotecteurs (le dibenzoyl-méthane et l'oxyde de zinc) induiraient la production de radicaux libres dans l'épiderme aboutissant à des altérations kératinocytaires et mélanocytaires. Les études dans le domaine doivent être approfondies. En effet, pour qu'un composé soit génotoxique, il doit pénétrer en quantité suffisante au niveau des cellules basales. Cela est notamment vrai pour la génotoxicité radicalaire,

- l'application prolongée de produits solaires pourrait altérer les fonctions des cellules de Langerhans et aboutir à l'apparition progressive d'un état d'immunodépression de la peau et favoriser le développement de cancers cutanés,

- sur un plan épidémiologique, l'utilisation de produits solaires peut donner au sujet une fausse sensation de sécurité qui favorise des expositions solaires prolongées et diminue les mesures habituelles de protection telles que le port de vêtements, l'absence d'exposition entre 12 et 16 heures,...

3. Protection à l'égard des cancers cutanés

A contrario, des études réalisées sur des modèles *in vitro*, d'autres réalisées sur l'animal ou chez l'homme aboutissent à des résultats rassurants quant à l'utilisation des produits solaires :

- *in vitro*, les produits solaires diminuent l'apparition des mutations du gène p53, gène assurant la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose,

- l'utilisation de produits solaires chez l'animal ou chez l'homme protège de la formation des dimères de thymine, preuves de l'agression des UV sur l'ADN. Toutefois, cette protection ne serait que partielle (8),

- chez l'homme, il a été montré un certain degré de protection des produits solaires vis-à-vis de l'apparition d'une immunodépression UV induite (92),
- les produits solaires freinent la disparition des cellules de Langerhans induite par les UV dans l'épiderme. Cela a été démontré pour des expositions UV aiguës mais non chroniques,
- sur un plan épidémiologique, en Australie où les produits solaires sont utilisés par plus de 70 % de la population, l'incidence du mélanome n'augmente plus, voire même diminue.

4. Quelle stratégie adopter ?

A la question : « la photoprotection chimique externe protège-t-elle du risque de développer un mélanome ? », les études épidémiologiques ne permettent pas de répondre clairement. Comme nous l'avons vu précédemment, les résultats sont difficiles à interpréter du fait de multiples biais. Seules des études prospectives évaluant la durée d'exposition solaire, la quantité de produit appliquée permettraient de répondre à cette question. Mais leur réalisation pratique demeure difficile, voire impossible compte tenu du délai d'apparition d'un mélanome et de son incidence relativement faible.

Il semble néanmoins que l'augmentation du risque de mélanome ne soit pas en relation directe avec l'utilisation de produits solaires eux-mêmes, mais plutôt en relation avec les comportements qu'ils induisent. Le seul moyen de faire diminuer le nombre de nouveaux cas est donc d'inciter le grand public à utiliser un photoprotecteur externe et de le faire selon certaines règles afin de bénéficier de son efficacité. En effet, un mésusage de ce type de produit peut avoir des effets pervers qui pourraient conduire à augmenter le risque de cancer cutané photo-induit. En complément d'autres mesures préventives (éviction solaire aux heures les plus dangereuses, protection vestimentaire) il est primordial d'éduquer les utilisateurs de produits de photoprotection.

B. Choix du bon photoprotecteur

Face à la multitude de produits existants dans le domaine de la photoprotection chimique, il est primordial que le produit choisi soit adapté. L'indice, la composition, la forme galénique doivent être choisis en fonction des conditions d'ensoleillement et du phototype de chacun. Le pharmacien joue un rôle clé, après un dialogue approfondi avec le consommateur, il pourra orienter son choix.

1. Le phototype

Nous sommes tous inégaux devant les risques du soleil. Le phototype, sous contrôle génétique, traduit la photosensibilité de chacun. On peut le déterminer grâce au type de carnation, la couleur des cheveux et des yeux, la présence d'éphélides. Son identification, selon la classification de Fitzpatrick, permet de choisir la photoprotection. Ainsi, lors des premières expositions, l'indice recommandé sera d'autant plus élevé que le phototype est clair (tableau 18).

		Phototype			
		I	II	III	IV
Indice SPF	> 15	X			
	9 à 14		X		
	5 à 8			X	
	2 à 4				X

Tableau 18 : Photoprotection recommandée en fonction du phototype dans des conditions modérées d'ensoleillement (23)

Au cours des expositions, l'indice pourra être progressivement abaissé en fonction de la pigmentation acquise par certains phototypes. La prudence recommande malgré tout de continuer à appliquer des produits solaires et ce quel que soit le phototype. En effet, ils n'empêchent pas le bronzage, mais le rendent plus harmonieux et plus durable, même s'il s'installe plus lentement.

2. L'intensité de l'ensoleillement

Comme nous l'avons vu précédemment le rayonnement solaire dépend de nombreux paramètres : la saison, l'heure, la latitude, l'altitude.

Son intensité est évaluée grâce à l'index UV, diffusé dans les bulletins de météo solaire. La connaissance de cet index permet, en fonction du type de peau d'évaluer l'indice de protection à utiliser (tableau 19).

		Durée de l'exposition entraînant un coup de soleil et SPF correspondant			
		Peau claire	→ SPF	Peau mate	→ SPF
INDEX UV	1-2	> 1 heure	15	> 1 heure	12
	3-4	40 minutes	15	> 1 heure	12
	5-6	30 minutes	30	1 heure	15
	7-8	20 minutes	50+	40 minutes	30
	9-10	15 minutes	50+	30 minutes	30

Tableau 19 : Choix d'une protection solaire adaptée (67)

3. Type d'activité

Selon le type d'exposition, il faut envisager d'augmenter l'indice de protection. C'est le cas lors d'activités sportives pratiquées dans des conditions extrêmes :

- la pratique du ski est particulièrement à risque et nécessite une protection d'indice SPF au moins égale à 50. Cela s'explique par la plus forte intensité du rayonnement en altitude et à la réflexion des UV due à la neige,

- il ne faut pas non plus oublier que l'eau réfléchit environ 20 % du rayonnement, ce qui expose la peau à d'importantes quantités d'ultraviolets lors de la pratique de loisirs nautiques,

- les vacances sous les tropiques exposent à de très fortes quantités d'UV. Ce type de séjour se déroule le plus souvent en hiver, période à laquelle la peau est protégée par les habits. Elle n'est donc pas prête à recevoir autant de rayonnement : il n'existe pas de protection naturelle.

4. Photoprotection des enfants

La photoprotection des enfants est un véritable enjeu de santé publique, puisque les expositions solaires excessives intermittentes reçues pendant l'enfance constituent un facteur de risque majeur pour le développement d'un mélanome à l'âge adulte. De plus, on peut imaginer que les bonnes habitudes inculquées durant l'enfance deviendront un réflexe pour le futur.

Les moyens de protection de première intention sont bien sûr l'éviction solaire aux heures les plus dangereuses et la protection vestimentaire. L'usage de produits solaires est une alternative qui ne doit pas conduire à augmenter le temps de l'exposition.

D'une manière générale, il ne faut jamais exposer les « tous petits » avant l'âge de 6 mois et le moins possible avant 1 an puisque les moyens de protection naturelle sont encore immatures et les risques sont trop grands : insolation, érythème actinique, ...

Ensuite, les produits spécifiquement formulés pour les enfants peuvent être conseillés. Le plus souvent, il s'agit d'écrans minéraux du fait de leur inertie biologique, de leur photostabilité, et de leur strict effet de surface. Comme les enfants passent du temps dans l'eau, il est préférable de choisir un produit waterproof.

Pour des conditions d'exposition normales, on conseillera un SPF compris entre 20 et 40 en insistant sur la nécessité de renouveler l'application toutes les 2 heures. En cas d'exposition plus intense, un indice SPF au moins égal à 50 s'impose.

Les conseils de photoprotection adressés aux adultes et développés plus loin sont applicables aux enfants. Quelques recommandations supplémentaires peuvent être données :

- l'exposition doit toujours être progressive, et ce d'autant que le phototype est clair, afin de stimuler la protection naturelle
- faire boire régulièrement les enfants
- la protection doit être encouragée dans toutes les situations de la vie quotidienne, et pas seulement sur les plages.

5. En pratique

L'indice doit être adapté au type peau. Il ne faut pas proposer systématiquement un indice supérieur à 30 aux peaux n'ayant pas de problèmes particuliers (47):

- **Pour une peau normale :**

→ *de phototype I, II, III*

Premiers jours	SPF>20-30
Jours suivants	SPF 15
Conditions extrêmes	30<SPF<60

→ *de phototype IV et V*

Premiers jours	10<SPF<15
Jours suivants	8<SPF<15
Conditions extrêmes	15<SPF<20

→ *profil sportif*

Un gel waterproof d'indice SPF compris entre 20 et 60 est adapté. Il peut être complété par un stick pour protéger les pommettes, les oreilles et le nez.

- **Pour une peau à problèmes** (lucite estivale, urticaire solaire, acné, herpès, femme enceinte, cicatrice,...)

Il faut d'emblée avoir recours à une protection extrême avec un indice au moins égal à 50. En cas d'allergie aux filtres chimiques, il faudra utiliser un écran minéral.

Quel que soit le contexte, il convient toujours de conseiller un produit solaire ayant le plus large spectre possible, c'est à dire couvrant les UVB et les UVA. Cependant, il ne faut pas non plus surprotéger contre les UVB. Aujourd'hui la concurrence pousse les laboratoires à développer des indices SPF toujours plus grands alors que l'on ne sait pas élaborer des produits d'indice UVA satisfaisants. Dès que le rapport indice UVB/UVA dépasse 2, la transmission d'UVA sera, au moins en théorie, suffisante pour favoriser la carcinogénèse. Un indice SPF élevé supprime le signal d'alerte que constitue le coup de soleil, mais n'évite pas la constitution en silence des effets délétères des UVA à long terme (31) tels que le photovieillissement cutané ou la photocarcinogénèse. Les crèmes d'indice SPF très élevé (>50) devraient donc être réservées à certaines situations à risque.

➔ On retiendra que les produits de photoprotection maximale (SPF > 50) sont plutôt réservés aux patients atteints de photodermatoses ou aux sujets très photosensibles (phototype I et II) soumis à un ensoleillement extrême comme en haute montagne où les UVB sont particulièrement dangereux : ils sont plus nombreux en altitude et fortement réfléchis par la neige.

En dehors de ces problèmes dermatologiques et des cas d'exposition extrême, le SPF recommandé se situe entre 20 et 30.

Compte tenu de la quantité de produit réellement appliqué, on considère qu'un indice SPF inférieur à 10 n'apporte quasiment aucune protection, d'autant que les personnes qui les utilisent renouvellent généralement peu leur application et s'exposent au soleil de façon exagérée.

La galénique du produit (émulsion, gel, huile) ainsi que sa présentation (tube, flacon, spray, vaporisateur, stick) sont aussi des critères de choix pour l'utilisateur.

C. Conseils associés

1. Quand appliquer le photoprotecteur externe ?

a) Première application

Il est préférable d'appliquer le produit solaire 30 minutes avant toute exposition (31). Cette précaution est rarement réalisée, les vacanciers se protègent le plus souvent à leur arrivée sur la plage.

b) Réapplications

Le produit doit être réappliqué régulièrement : l'idéal serait toutes les 2 heures. Il faut aussi insister sur la nécessité de réappliquer le produit après chaque bain ou douche, même s'il s'agit d'un produit « waterproof ». Les frottements ou une sudation abondante doivent inciter à de nombreuses applications.

Ces recommandations sont d'autant plus importantes qu'il s'agit d'émulsion à phase continue aqueuse, de faible rémanence.

2. Comment appliquer le photoprotecteur externe ?

a) Bien répartir

Il faut conseiller une application la plus homogène possible et sur une peau parfaitement sèche. La fluidité de la texture participe à cet aspect.

On conseillera d'étaler soigneusement avec la main, sans toutefois exercer de pressions trop fortes qui pourraient, en détachant la couche cornée, provoquer un phénomène de « squames », réduisant alors la photoprotection.

b) Appliquer la bonne quantité

Le produit solaire doit être appliqué en couche suffisante. En effet, l'épaisseur du film appliqué sur la peau conditionne directement son efficacité. Les indices sont mesurés pour une quantité de 2 mg/cm^2 , alors que la réalité est plus proche de la moitié, voire du quart.

c) Ne pas oublier certains territoires cutanés.

Certaines zones sont régulièrement oubliées lors de l'application d'un produit solaire : nez, oreilles, nuque, dessus des pieds et des mains, mollets, ... Or, tout oubli se traduit par un coup de soleil local, d'autant plus intense que l'indice du produit était élevé et l'exposition prolongée.

3. Règles de bonne utilisation

L'utilisation de produits solaires doit être accompagnée de nombreux conseils, afin de ne pas passer à côté de leur efficacité. Le pharmacien a, par sa proximité, un rôle important à jouer.

- préférer autant que possible la protection vestimentaire,
- évaluer sa sensibilité personnelle au soleil et les caractéristiques locales de l'irradiation UV,
- éviter l'exposition aux heures les plus dangereuses : entre 10 et 14 heures, heure solaire, c'est à dire entre 12 et 16 heures, heure légale en été,
- s'exposer progressivement, surtout pour les phototypes clairs, afin que la photoprotection naturelle ait le temps de se développer,
- il ne faut pas oublier que le but des produits solaires est de diminuer les risques liés à l'exposition et en aucun cas de prolonger la durée des baignades de soleil. Leur utilisation doit donc permettre une exposition raisonnable sans risque. Une étude (4) a montré que la durée moyenne journalière d'exposition solaire passe de 2,4 heures pour les utilisateurs d'une crème SPF 10 à 3 heures pour ceux utilisant un indice SPF 30,
- éviter de réutiliser un tube de crème ouvert l'année précédente, les actifs ayant pu être dégradés en fonction des conditions de conservation,
- se méfier des substances photosensibilisantes, que ce soit par voie topique ou générale,
- ne pas oublier de protéger les yeux.

4. Combattre les idées reçues

Un certain nombre d'idées reçues peuvent procurer une fausse sensation de sécurité et amener à des comportements à risque :

- il n'existe pas « d'écran total »,
 - les produits auto-bronzants induisent une coloration artificielle de la peau mais ne la préparent pas à une exposition solaire. Ils n'apportent donc aucune protection à l'égard des ultraviolets,
 - un parasol ne protège pas efficacement des rayons UV. Nous avons vu précédemment que la lumière reçue est la résultante du rayonnement réfléchi par le sable et diffusé par le ciel. L'apparition d'un érythème est donc possible,
 - des sondages (89) ont révélé que 34 % des personnes interrogées pensent que des baignades répétées constituent une bonne protection. En fait, l'eau calme transmet 90 % des UV dont 40 % sont encore présents à 50 cm de profondeur. Le nageur n'est donc en aucun cas protégé et a de plus tendance à se surexposer en raison du rafraîchissement qui inhibe le signal calorique,
 - les nuages atténuent davantage les infrarouges que les UV et facilitent la surexposition par la suppression du signal calorique. La prudence est donc recommandée face à une journée nuageuse. La quantité d'UVB est plus importante à midi sous un ciel modérément couvert qu'en fin d'après midi par un ciel dégagé (54),
 - la sensation de rafraîchissement que procure le vent, tout comme les embruns en bateau conduisent fréquemment à une surexposition,
 - certains pensent que le mouvement diminue le risque de coup de soleil. Or, on reçoit la même quantité d'UV en jouant au volley-ball qu'allongé sur une serviette à la plage,

- les rayons les plus dangereux ne donnent pas de sensation de brûlure sur la peau contrairement à l'opinion courante,

- les UVA artificiels en cabine ne préparent pas la peau au soleil. Certes les UVA permettent de bronzer sans brûler, mais ils ne protègent pas de l'érythème actinique lors d'une exposition solaire. Pire, ils pourraient, par potentialisation des UVB abaisser la DEM. Ils sont donc fortement déconseillés pour les sujets de phototype clair. Or 60 % des adeptes de ce bronzage UVA sont justement les sujets à peau claire. Il faut également rappeler leurs effets à cours et long terme : lésion oculaire, accélération du vieillissement cutané, augmentation du risque de cancer cutané.

CONCLUSION

Il est indéniable que le soleil occupe une place importante dans notre vie quotidienne. Il suffit souvent d'un rayon de soleil pour donner meilleur moral. Les comportements face au soleil ont d'ailleurs considérablement changé ces dernières années : le teint de porcelaine qui était de rigueur dans les années 1920, est aujourd'hui totalement démodé au profit d'un bronzage permanent, synonyme de bonne santé, de joie de vivre, de réussite et de succès.

A coté de ce changement de comportement vis à vis du soleil, on remarque que l'incidence du mélanome, véritable problème de Santé Publique, est en constante augmentation. Le mélanome est le plus grave des cancers cutanés : l'issue est le plus souvent fatale s'il est diagnostiqué tardivement puisqu'il n'existe pas de traitement curatif au stade métastatique. A ce jour, seule la prévention peut faire reculer l'explosion démographique du mélanome. Cette prévention passe inévitablement par l'identification de facteurs de risque dont le principal est le soleil.

L'éviction solaire ou tout au moins l'utilisation de vêtements couvrants représentent sans aucun doute l'attitude la plus raisonnable, mais semblent de nos jours difficilement réalisables. Les produits solaires : écrans minéraux et filtres chimiques apportent une protection complémentaire intéressante, mais encore faut-il qu'ils soient bien choisis et bien utilisés. Le pharmacien a un rôle à jouer dans la sensibilisation et l'éducation du grand public. Il se doit, grâce à de nombreux conseils, de mettre en garde contre les risques encourus.

L'utilisation de ces produits peut en effet, apporter une fausse sensation de sécurité et conduire à des comportements à risque. Il est donc primordial de rappeler que les produits solaires ont pour but de permettre une exposition minimisant les risques, et en aucun cas d'augmenter la durée et la fréquence des bains de soleil.

Il faut également accorder de l'importance à la composition du produit choisi : il doit présenter un spectre d'action aussi large que possible (protection contre les UVB et les UVA). Le choix des indices est tout aussi important : surprotéger contre les UVB par rapport aux UVA s'avère à long terme plus dangereux que protecteur.

Si l'on veut continuer à profiter des bienfaits du soleil, il faut apprendre à s'en méfier. Chacun doit donc tenir compte de ses propres capacités à élaborer une photoprotection naturelle. Le capital soleil est un « permis à points » qu'il faut économiser pour en profiter le plus longtemps possible...

ANNEXES

ANNEXE I : Etes vous un sujet à risque ? (94)

VOTRE TYPE DE PEAU

1. Quel est votre type de peau ?
 - a. votre peau est très claire et ne bronze pas
 - b. elle est claire avec apparition de taches de rousseur au soleil
 - c. elle est assez claire mais bronze relativement bien
 - d. elle est mate et bronze facilement
 - e. elle est noire

2. Quelle est la couleur naturelle de vos cheveux ?
 - a. roux
 - b. blond
 - c. châtain clair
 - d. brun
 - e. noir

3. Quelle est la couleur de vos yeux ?
 - a. bleu/vert
 - b. marron/noisette
 - c. noir

4. Vous avez :
 - a. moins de 15 grains de beauté
 - b. plus de 15 grains de beauté

5. Si vous avez plus de 15 grains de beauté, allez vous les montrer régulièrement à un médecin ?
 - a. oui
 - b. non

VOS ANTECEDENTS

6. Vous êtes vous exposé au soleil entre 0 et 10 ans ?
 - a. non
 - b. un peu
 - c. beaucoup

7. Avez vous déjà eu un cancer de la peau ?
 - a. oui
 - b. non

8. Si oui, à quel âge ?
a. de 20 à 30 ans b. de 30 à 40 ans c. de 40 à 50 ans
d. de 50 à 60 ans e. de 60 à 80 ans
9. Y-a-il eu dans votre famille des cancers de la peau (parents proches) ?
a . oui b. non
10. Si oui, les cancers de la peau de votre famille étaient-ils multiples ?
a . oui b. non
11. Si vous avez déjà eu des coups de soleil, ont-ils laissé des taches brunes ?
a . oui b. non

LE SOLEIL ET VOUS

12. Exercez-vous une profession en extérieur qui vous conduit à être exposé régulièrement au soleil ? (moniteur de ski, agriculteur, jardinier, professeur de golf, pêcheur...)
a . oui b. non
13. Si oui, avez vous l'habitude de vous protéger avec des vêtements ou un chapeau ?
a . oui b. non
14. Si vous exercez une profession en extérieur qui vous expose au soleil, vous protégez-vous avec des crèmes de protection solaire renouvelées toutes les 2 heures ?
a . oui b. non
15. Pendant votre temps libre pratiquez-vous régulièrement un sport ou une activité de plein air ? (voile, ski, natation, golf, football, tennis, randonnée, marche, vélo, tonte de pelouse, jardinage, chasse, pêche,...)
a . oui b. non
16. Si oui, avez-vous l'habitude de vous protéger avec un chapeau, des vêtements ?
a . oui b. non

17. Pendant vos activités ou vos loisirs de plein air vous protégez-vous régulièrement avec des crèmes de protection solaire renouvelées toutes les 2 heures ?
a. toujours b. parfois
18. Vous exposez-vous au soleil entre 12 et 16 heures notamment pendant les vacances ?
a. oui b. non c. parfois
19. Lorsque vous vous exposez, utilisez-vous des crèmes de protection renouvelées toutes les 2 heures ?
a. oui : très haute protection b. oui : protection moyenne
c. oui : protection faible d. non
20. Lorsque vous êtes exposés à la lumière du soleil, avez-vous l'habitude de protéger certaines zones à risque ? (le dos des mains, le crâne des hommes chauves)
a. oui b. non
21. Faites-vous des séances de bronzage UV ?
a. plus de 10 séances par an b. moins de 10 séances par an
c. jamais

ANNEXE II : Extrait de la Directive 76/768/CEE : Liste des filtres ultraviolets admis (3)

Numéro d'ordre	Substances	Nomenclature internationale des ingrédients cosmétiques	C max autorisée	Noms commerciaux
1	Acide 4-aminobenzoïque	PABA	5 %	
2	Sulfate de méthyle de N, N, N-triméthyl [(oxo-2bornylidène-3) méthyl]-4anilium	CAMPHOR BENZALKONIUM METHOSULFATE	6 %	Mexoryl SO
3	Homosalate	HOMOSALATE	10 %	Eusolex HMS Kemester HMS
4	Oxybenzone ¹	BENZOPHENONE-3	10 %	Uvinul M 40 Neo Heliopan BB Escalol 567 Eusolex 4360 Uvasorb Met/C
5	Acide 2-phényl-benzimidazole 5-sulfonique et ses sels de potassium, de sodium et de triéthanolamine	PHENYLBENZIMIDAZOLE SULFONIC ACID, SODIUM, POTASSIUM, TEA SALTS	8 % (exprimé en acide)	Eusolex 232 Neo Heliopan Type Hydro Parsol HS
6	3,3'-(1,4-phénylènediméthylène) bis (7,7-diméthyl-2-oxo-bicyclo-[2,2,1] hept-1-ylméthanesulfonique acide) et ses sels	TEREPHTALYLIDENE DICAMPHOR SULFONIC ACID & SALTS	10 % (exprimé en acide)	Mexoryl SX

7	1-(4-tert-butylphényl)-3-(4-méthoxyphényl)propane-1,3-dione	BUTYL METHOXYDIBENZOYLMETHANE	5 %	Parsol 1789 Eusolex 9020
8	Acide alpha-(oxo-26bornylidène-3)-toluène-4-sulfonique et ses sels	BENZYLIDENE CAMPHOR SULFONIC ACID & SALTS	6 % (exprimé en acide)	Mexoryl SL
9	Acide 2-cyano-3,3-diphényl acrylique, ester 2-éthylhexyl	OCTOCRYLENE	10 % (exprimé en acide)	Uvinul N539 Parsol 340 Neo Heliopan Type 303 Eusolex OCR Escalol 597
10	Polymère de N-[(2 et 4)-[2-oxoborn-3-ylidène)méthyl]-benzyl] acrylamide	POLYACRYLAMIDOMETHYL CAMPHOR	6 %	Mexoryl SW
11	Méthoxycinnamate d'octyle	ETHYLHEXYL METHOXYCINNAMATE	10 %	Parsol MCX Uvinul MC 80 Neo Heliopan Type AV Eusolex 2292 Escalol 557
12	Ethyl-4aminobenzoate éthoxylé	PEG-25-PABA	10 %	Uvinul P25
13	4-méthoxycinnamate d'isopentyle	ISOAMYL P-METHOXYCINNAMATE	10 %	Neo Heliopan Type E 1000

14	2,4,6-triamilino-(p-carbo-2' éthyhexyl-1' -oxo)- 1,3,5-triazine	ETHYLHEXYL TRIAZONE	5 %	Uvinul T150
15	Phénol,2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-méthyl-6- (2méthyl-3-(1,3,3,3-tétraméthyl-1- (triméthylsilyloxy)-disiloxanyl)propyl	DROMETRIZOLE TRISILOXANE	10 %	Mexoryl XL
16	Acide benzoïque,4,4-(((1,1- diméthyl)éthylamino)carbonyl)phényl)amino)1,3,5,- triazine-2,4-diyl)diimino)bis-,bis(2- éthylhexyl)ester)	DIETHYLHEXYL BUTAMIDO TRIAZONE	10 %	Uvasorb HEB
17	3-(4' -méthylbenzylidène)-d-1 camphre	4-METHYLBENZYLIDENE CAMPHOR	4 %	Eusolex 6300 Parsol 5000 Uvinul MBC 95 Neo Heliopan Type MBC
18	3-benzylidène camphre	3-BENZYLIDENE CAMPHOR	2 %	Mexoryl SD Ultren BK Sunarome WMO Eusolex OS Neo Heliopan Type OS Uvinul O 18 Escalol 587
19	Salicylate de 2-éthylhexyl	ETHYLHEXYL SALICYLATE	5 %	

20	4-diméthyl-amino-benzoated' éthyl-2 hexyle	ETHYLHEXYL DIMETHYL PABA	8 %	Escalol 507 Eusolex 6007 Uvasorb DMO
21	Acide 2-hydroxy 4méthoxybenzo-phénone-5-sulfonique (benzophénone-5) et son sel de sodium	BENZOPHENONE-4 (ac.) BENZOPHENONE-5 (Na)	5 % (exprimé en acide)	Uvinul MS 40 Uvasorb S5
22	2,2'-méthylène-bis-6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-tétraméthyl -butyl)-1,1,3,3-phénol	METHYLENE BIS-BENZOTRIAZOLYL TETRAMETHYLBUTYLPHENOL	10 %	Tinosorb M
23	Sel monosodique de l'acide 2-2'-bis(1,4-phénylène) 1H-benzimidazole-4,6-disulphonique	BISYIMIDAZYLATE	10 % (exprimé en acide)	
24	(1,3,5)-triazine-2,4-bis([4-(2-éthyl-hexyloxy)-2-hydroxy]-6-(4-méthoxyphényl)	ANISOTRIAZINE	10 %	

1 : Avertissement à reprendre obligatoirement sur l'étiquetage : contient de l'oxybenzone (mention non exigée si la concentration est égale ou inférieure à 0,5 % et si la substance n'est utilisée que pour protéger le produit).

BIBLIOGRAPHIE

(1) ABERER W. , SCHULER G., STINGL G., HONIGSMANN H., WOLFF K.

Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.*, 1981, 76, 202-210

(2) AMSTRONG B. K., KRICKER A.

Epidemiology of sun exposure and skin cancer. *Cancer Surv.*, 1996, 26, 133-153

(3) AUBIN F., HUMBERT P.

Rayonnement ultraviolet et peau. Paris : John Libbey, 2001, 268p.

(4) AUTIER P., DORE J. F.

Influences of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. *Int. J. Cancer*, 1998, 77, 533-537

(5) AUTIER P., DORE J. F., SCHIFFLERS E., CESARINI J.P., BOLLAERTS A., KOELMEL K.F., GEFELLER O., LIABEUF A., LEJEUNE F., LIENARD D.

Melanoma and use of sunscreens : an EORTC case-control study in Germany, Belgium and France. *Int. J. Cancer*, 1995, 61, 749-755

(6) AUTIER P., DORE J.F., REIS A.C., et al.

Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation : a double blind randomized trial using personal dosimeters. *Br. J. Cancer*, 2000, 83, 1243-1248

(7) BAUDOIN C.

Test des comètes ou Commet Assay. « Diagnostic » de l'état du génome cellulaire. *Kératin*, 2001, 3, 26-28

(8) BEANI J. C.

Photoprotecteurs externes et cancers cutanés. *Ann. Dermatol. Venerol.*, 1996, 123, 666-674

(9) BEISSERT S., MOHAMMAD T., TORRI H., LONATI A., YAN Z., MORRISON H., GRANSTEIN R.D.

Regulation of tumor antigen presentation by urocanic acid. *J. Immunol.*, 1997, 159, 92-96

(10) BEITNER H., NORELL S.E., RINGBORG U., WENNERSTEN G., MATTSON B.

Malignant melanoma : aetiological importance of individual pigmentation and sun exposure. Br. J. Dermatol., 1990, 122, 43-51

(11) BERNE B., FISCHER T.

Protective effects of various types of clothes against UV radiation. Acta. Derm. Venerol., 1980, 60, 459-460

(12) BERNE B., PONTEN J., PONTEN F.

Decreased p53 expression in chronically sun-exposed human skin after topical photoprotection. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 1998, 14, 148-143

(13) BERNED F., ASSELINEAU D.

Successive alteration and recovery of epidermal differentiation and morphogenesis after specific UVB damages in skin reconstructed in vitro. Dev. Biol., 1997, 183, 123-138

(14) BERNERD F., ASSELINEAU D.

UVA exposure of human skin reconstructed in vitro induces apoptosis of dermal fibroblasts : subsequent connective tissue repair and implications in photoaging. Cell Death. Differ., 1998, 5, 792-802

(15) BLISS J. M., FORD D., SWERDLOW A. J., ARMSTRONG B.K., CRISTOFOLINI M., ELWOOD J.M., GREEN A., HOLLY E.A., MACK T., MACKIE R.M.

Risk of cutaneous melanoma associat with pigmentation characteristics and freckling : systematic overview of 10 case-controlstudies. Int. J. Cancer, 1995, 62, 367-376

(16) BOURRAIN J. L.

La photoprotection minérale. Inf. Dermatol Cosmétol, 37, 1998, 20-22

(17) BRESSAC B., DEMENAIIS F.

Mélanome malin cutané. 2002, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Pages/Service/Maladie/Service_Pat_Data.php?PatId=3560.0&PHPSESSID=1891b8d34658b7904f502b27b9064ea7 (page consultée le 17 décembre 2003)

(18) BUXERAUD J.

Peau et soleil. Act. Pharm., 2003, 419, 17-30

(19) Cancérologie. Le mélanome

<http://www.laconferencehippocrate.com/conhipp/excancer.asp> (page consultée le 15 décembre 2003)

(20) CAYROL-BAUDOIN C., RAYNAL D., ARIES M. F., CHARVERON M., GALL Y.

Evaluation de la photoprotection au niveau génomique par le test des comètes in vitro. Nouv. Dermatol., 1998, 17, 293-298

(21) CESARINI J. P.

Structure et fonctions du système pigmentaire, in : Précis de cosmétologie dermatologique, Pruniéras M. Paris : Masson, 1981, p. 51-75.

(22) CESARINI J.P.

Interview du docteur Jean-Pierre Césarini. Documentation du laboratoire La Roche Posay, 2002

(23) CESARINI J.P.

La protection antisolaire. Documentation sécurité solaire

(24) COLLEGE DES ENSEIGNANTS DE DERMATO-VENEROLOGIE DE FRANCE.

Melanoma. Epidemiology, diagnosis, clinical and histopathologic criteria of prognosis, clinical course and screening. Ann. Dermatol. Venereol., 2000, 127, 86-91

(25) CONFERENCE DE CONSENSUS

Suivi des mélanomes de stade I. Ann. Dermatol. Vénérol., 1995, 122, 250-391

(26) DELAUNAY M. M.

Mélanome cutané, Paris : Masson, 1992, 172 p.

(27) DENGUEZLI M.

Atlas tunisien de dermatologie on line.2001,

<http://www.atlas-dermato.org/atlas/melanomefin.htm> (page consultée le 15 décembre 2003)

(28) Department of health and human services, FDA (USA)

Sunscreen drug products for over the counter human use. Federal Register 1999, 64, 2766-2793

(29) DIFFEY B.L.

Environmental exposure to UVB radiation. Rev. Environm. Health, 1984, 4, 317-327

(30) DRENO B., WALLON-DUMONT G.

Epidemiology of melanoma. Presse Med., 2003, 32, 30-32

(31) DUBERTRET L.

Thérapeutique dermatologique. Paris : Flammarion, 2001, 1288 p.

(32) DUBERTRET L., JEANMOUGIN M.

La peau et le soleil. Paris : Hermann, 1993, 116p.

(33) DUBOIS J.

La peau. De la santé à la beauté. Paris : Privat, 2001, 204 p.

**(34) FEDERATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE
CANCER**

Mélanome cutané, Paris : John Libbey, 1998, 137 p.

(35) FORTANIER A., MOYAL D.

La photoprotection apportée par un nouveau filtre UVA : le mexoryl® SX. L'Eurobiologiste, 1994, 28, 218, 25-31

(36) GALL Y.

La santé de la peau. Paris : Privat, 1999, 155 p.

(37) GARBE C., BUTTNER P., WEISS J., SOYER H.P., STOCKER U., KRUGER S., ROSER M., WECKBECKER J., PANIZZON R., BAHMER F.

Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk : multicenter case-control study of the Central Malignant Registry of the German Dermatological Society. J. Invest. Dermatol., 1994, 102, 695-699

(38) GASSIA V., BAZEX J.

Mélanome malin et traumatisme. Bull. Esth. Dermatol. Cosmétol., 1991, 8, 33-38

(39) GILCHREST B.A., ELLER M.S., GELLER A.C., YAAR M.

The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation, New Engl. J. Med., 1999, 340, 1341-1348

(40) GILES G., STAPLES M., MC CREDIE M., COATES M.

Multiple primary melanomas : an analysis of cancer registry data from Victoria and New South Wales. Melanoma Res., 1995, 5, 433-438

(41) GRAHAM S., MARSHALL J., HAUGHEY B., STOLL H., ZIELEZNY M., BRASURE J., WEST D.

An inquiry into the epidemiology of melanoma. Am. J. Epidemiol., 1985, 122, 606-619

(42) GRANGE F., AVRIL M. F.

Epidémiologie du mélanome. Act. Dermatol., 2003, 5, 25-26

(43) GREEN A., BAIN C., MAC LENNAN R., SISKIND V.

Risk factors for cutaneous melanoma in Queensland. Rec. Res. Cancer Res., 1986, 102, 76-97

(44) GROB J. J., BONERANDI J. J.

Nouveau soleil, nouvelle dermatologie. *Ann. Dermatol. Venerol.*, 1991, 118, 925-929

(45) HALPERN A. C., GUERRY D., ELDER D. E., TROCK B., SYNNESTVEDT M.

A cohort study of melanoma in patients with dysplastic nevi. *J. Invest. Dermatol.*, 1993, 100, 346S-349S

(46) HAYDEN J. C., ROBERT M. S., BENSON H. A.

Systemic absorption of sunscreen after topical application. *Lancet*, 350, 1997, 863-864

(47) HERVE N.

Sous le soleil. *Monit. Pharm. Lab*, 2001, 2395, 1-16

(48) HERVE N.

La protection solaire. *Monit. Pharm. Lab.*, 2000, 2363, 1-16

(49) HERZFELD P.M., FITZGERALD E.F., HWANG S.A., STARK A.

A case-control study of malignant melanoma of the trunk among white males in upstate New York. *Cancer Detect. Prev.*, 1993, 17, 601-608

(50) HEUDIER J.L., SCHLEISS M., EHM C.

L'ABCdaire du soleil. Paris : Flammarion, 1999, 119p.

(51) HOLLY E.A., ASTON D.A., CRESS R.D., AHN D.K., KRISTIENSEN J.J.

Cutaneous melanoma in women : exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *Am. J. Epidemiol.*, 1995, 141, 923-933

(52) HOLMAN C.D.J., ARMSTRONG B.K., HEENAN P.J.

Relationship in cutaneous melanoma to individual sunlight-exposure habits. *J. Nat. Cancer Inst*, 1986, 76, 403-414

(53) INSERM

Soleil et mélanome, La documentation française, 1990, 186 p.

(54) JEANMOUGIN M.

Le soleil et la peau. Impact Médecin Hebdo, Les dossiers du praticien, 1995, 85, 4-5

(55) JEANMOUGIN M.

Photodermatoses et photoprotection. Paris : Roche, 1983, 211p.

(56) JORAS M.

Médicaments et soleil. Abstr. Dermato., 2000, 423, 12-13

(57) KELLY D. A., YOUNG A. R., MC GREGOR J.M., SEED P.T., POTTEN C.S., WALKER S.L.

Sensitivity to sunburn is associated with susceptibility to ultraviolet radiation-induced suppression of cutaneous cell mediated immunity. J. Exp. Med., 2000, 191, 561-566

(58) KLEPP O., MAGNUS K.

Some environmental and bodily characteristics of melanoma patients. A case-control study. Int. J. Cancer, 1979, 23, 482-486

(59) LA RUCHE G., CESARINI J. P.

Photodermatoses et photoprotection de l'enfant. Marseille : Solal, 1992, 92 p.

(60) LABORATOIRES LA ROCHE POSAY

La prévention du risque solaire. Du coup de soleil au mélanome. Brochure du laboratoire La Roche Posay, 2003

(61) LABORATOIRES LA ROCHE POSAY

Photoprotection : Quelles sont les méthodes de calcul d'indice UVA ? 2001

(62) LABORATOIRES LA ROCHE POSAY

Un grain de beauté peut cacher un danger. Se surveiller, c'est l'éviter. Brochure du laboratoire La Roche Posay, 1-6

(63) LANG K.

Le soleil et ses relations avec la terre. Paris : Spinger, 1997, 276 p.

(64) LEROY D.

Physiologie de la photoprotection, in : AGACHE P. – Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées. – Paris, Ed. médicales internationales, 2000, 447-459

(65) LUIKART S. D., KENNEALEY G. T., KIRKWOOD J. M.

Randomized phase II trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanome. J. Clin. Oncol., 1984, 2, 164-168

(66) MANCIET J. R.

La photoprotection externe. Réal. Théor Dermatol. Vénérol, 79, 1998, 6-19

(67) MANCIET J. R.

Photoprotection : quand? comment ? Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie, 2003, 128, p. 4-16

(68) MARGHOOB A. A., KOPF A. W., RIGEL D. S., BART R.S., FRIEDMAN R.J., YADAV S., ABADIR M., SANFILIPPO L., SILVERMAN M.K., VOSSAERT K.A.

Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with “classical” atypical-mole syndrome. A case control study. Arch. Dermatol., 1994, 130, 993-998

(69) MARKS R.

Two decades of the public health approach to skin cancer control in Australia: why, how and where are we now? Austral. J. Dermatol., 1999, 40, 1-5

(70) MARKS R., FOLEY P., JOLLEY D., KNIGHT K., HARRISSON J., THOMPSON S.

The effect of regular sunscreen use on vitamine D levels in an australian population. Arch. Dermatol., 1995, 131, 415-421

(71) MARTEL J.

Dépistage des cancers cutanés et des lésions précancéreuses, Paris : John Libbey, 2001, 97 p.

(72) MC CLAY E. F., MC CLAY M. E.

Tamoxifen : is it useful in the treatment of patients with metastatic melanoma? J. Clin. Oncol., 1994, 12, 617-626

(73) MC KIE R. M., FREUDENBERG T., AITCHISON T. C.

Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. Lancet, 1989, 2, 487-490

(74) MELISSOPOULOS A., LEVACHER C.

La peau. Structure et physiologie. Paris : Lavoisier, 1998, 152 p.

(75) MEYNADIER J., MEUNIER L.

Peau et soleil. Paris : Privat, 1999, 157 p.

(76) MOLL I., BLADT U., JUNG E.

Distribution of Merker cells in acute UVB erythema. Arch. Dermatol. Res., 1992, 284, 271-274

(77) MUHN C. Y.

Detection of artificial changes in mole by skin self examination. J. Am. Acad. Dermatol., 2000, 42, 754-759

(78) NESME-RIBES E., THUILLIER G.

Histoire climatique et solaire. Paris : Belin, 2000, 238 p.

(79) OSTERLIND A., TUCKER M. A., STONE B.

The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. Importance of UV light exposure. Int. J. Cancer, 1988, 42, 319-324

(80) OSTERLIND A., TUCKER M.A., STONE B.J., JANSEN O.M.

The danish case-control study of cutaneous malignant melanoma : importance of UV-light exposure. Int. J. Cancer, 1988, 42, 319- 324

(81) PATHAK MA., FORLOT P.

La pigmentation mélanique. Cosmétologie, 1995, 7, p.22.

(82) POELMAN M. C.

Initiation à la cosmétologie pratique. Paris : Masson, 1987, 141 p.

(83) QUESTEL E.

Evaluation des différents indices solaires : méthodes in vivo. *Kératin*, 2001, 3, 15-25

(84) RICHTERS CD., REITS E., PELT AM., HOEKSTRA M.J., VAN BAARE J., DU PONT J.S., KAMPERDIJK E.W.

Effect of low dose UVB irradiation on the migratory properties and functional capacities of human skin dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996, 104, 191-197

(85) RODENAS J.M., DELGADO-RODRIGUEZ M., HERRANZ M.T., TERCEDOR J., SERRARO S.

Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma : a case-control study in a mediterranean population. *Cancer Causes Control.*, 1996, 7, 275-283

(86) ROQUIER-CHARLES D.

Les cancers cutanés. *Act. Pharm.*, 1994, 320, 39-48

(87) ROUX C.

Apport de la scintigraphie au 18-fluoro-desoxy-glucose dans le diagnostic des mélanomes métastatiques. Thèse de docteur en médecine. Limoges : Université de Limoges, 2003, 140 p.

(88) ROWE D. E., CAROLL R. J., DAY C. L.

Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 26, 976-990

(89) SANOFI

Prévention solaire, lutte contre le mélanome malin et leur perception par le grand public. Documentation Sanofi, 1996

(90) SAURAT J. H.

Précis de dermatologie et de vénéréologie, Paris : Masson, 1986, 661 p.

(91) SCHMITTBIEL A.

Prescrire du soleil pour combattre les idées noires. Le quotidien du médecin, 1995, 5689, 14-15

(92) SERRE I., CANO J.P., PICOT M.C., MEYNADIER J., MEUNIER L.

Immunosuppression induced by acute solar-simulated ultraviolet exposure in humans : prevention by a sunscreen with a sun protection factor of 15 and high UVA protection. J. Am. Acad. Dermatol., 1997, 37, 187-194

(93) Site de la sécurité solaire

www.securite-solaire.org (page consultée le 3 février 2004)

(94) Site du syndicat des dermatologues

Etes vous un sujet à risque ?

<http://www.syndicatdermatos.com/publique.php?dom=pub&fonction=cancers&page=risque>

(page consultée le 3 février 2004)

(95) Site FMC de dermatologie.

Recherche de diagnostic. <http://dermatologie.free.fr/rech.php?mode=rech&kwa=2> (page consultée le 15 décembre 2003)

(96) SOCIETE FRANCAISE DE PHOTODERMATOLOGIE

Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. Paris : Arnette, 2003, 377 p.

(97) SOUCCAR T.

La protection solaire. Paris : Flammarion, 1998, 223 p.

(98) SYNDICAT NATIONAL DES DERMATOLOGUES

Comment apprendre à préserver et à surveiller sa peau ? Brochure du SNFDV, 2003, 1-4

(99) THOMAS L., BERARD F., SECCHI T.

Diagnostic du mélanome cutané. Bull.Esth. Dermato.Cosm., 1996, 4, 2, 65-74

(100) THOMAS P.

Indice de sécurité au IP95. *Nouv. Dermatol.*, 1994, 13, 5, 357-360

(101) THOMAS P., AMBLARD P.

Photodermatologie et photothérapie. Paris : Masson, 1988, 133 p.

(102) TOURANI J. M.

Mélanome malin. 1999, <http://www.medespace.com/cancero/doc/melano.html> (page consultée le 17 décembre 2003)

(103) WESTERDAHL J., OLSSON H., MASBACK A., INGVAR C., JONSSON N., BRANDT L., JONSSON P.E., MOLLER T.

Use of sunbeds or sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am. J. Epidemiol.*, 1994, 140, 691-699

(104) WESTERDAHL J., OLSSON H., MASBACK A., INGVAR C., JONSSON N.

Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma ? *Melanoma Res.*, 1995, 5, 59-65

(105) WHITEMAN D.C., VALERY P., MAC WHIRTER W., GREEN A.C.

Risk factors for childhood melanoma in Queensland. *Austral. Int. J. Cancer*, 1997, 70, 26-31

(106) WILLIAMS M. L., PENNELLA R.

Melanoma, melanocytic nevi, and other melanoma risk factors in children. *J. Pediatr.*, 1994, 124, 833-845

(107) WOLF P., QUEHENBERGER F., MULLENGER R., STRANZ B., KERL H.

Phenotype markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma : an austrian case-control study. *Melanoma Res*, 1998, 8, 370-378

(108) YOU Y. H., PFEIFER G.,

Similarities in sunlight-induced mutational spectra of CpG-methylated transgenes and the p53 gene in skin cancer point to an important role of 5-methylcytosine residues in solar UV mutagenesis. *J Mol Biol*, 2001, 305, 389-399

TABLE DES

MATIERES

SOMMAIRE9

1ère PARTIE : LA PEAU

I. Structure de la peau18

A. L'EPIDERME 19

1. Les kératinocytes..... 19

2. Les mélanocytes 21

 a) Description..... 21

 b) Mélanogénèse..... 23

 (1) Les mélanines..... 23

 (2) Biochimie de la mélanogénèse..... 23

 (3) Maturation des mélanosomes 24

 (4) Le transfert des mélanosomes 25

 c) Pigmentation de la peau 26

3. Les cellules de Langerhans..... 27

4. Les cellules de Merkel..... 27

B. LA JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE..... 27

C. LE DERME 28

1. Les fonctions du derme..... 28

2. La composition du derme..... 28

 a) Les cellules..... 29

 b) Les fibres..... 29

 (1) Les fibres de collagène..... 29

 (2) Les fibres d'élastine 29

 c) Autres éléments..... 29

D. L'HYPODERME 30

E. LES ANNEXES 30

1. Les glandes sudorales 30

 a) Les glandes sudorales eccrines..... 30

 b) Les glandes sudorales apocrines 30

2. Les follicules pilo-sébacés..... 31

3. Les ongles..... 31

II. Les effets du soleil sur la peau.....32

A.	PENETRATION DES RAYONNEMENTS SOLAIRES A TRAVERS LA PEAU	32
1.	<i>Propriétés optiques de la peau.....</i>	32
a)	la réflexion	32
b)	la diffraction.....	32
c)	l'absorption	32
d)	la transmission.....	32
2.	<i>Pénétration des radiations en fonction de leur longueur d'onde</i>	33
B.	MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DE LA PEAU SOUS L'ACTION DES UV.....	35
1.	<i>Modifications de l'épiderme</i>	36
a)	Au niveau des kératinocytes.....	36
b)	Au niveau des cellules de Langerhans	37
c)	Au niveau des cellules de Merkel	38
d)	Au niveau des mélanocytes.....	38
(1)	Pigmentation immédiate.....	38
(2)	Pigmentation retardée.....	38
2.	<i>Modifications du derme.....</i>	39
a)	Au niveau vasculaire.....	39
b)	L'élastose	39
c)	Au niveau des fibroblastes	40

III. Notion de phototype et de « capital soleil »41

A.	DESCRIPTION DU PHOTOTYPE.....	41
B.	LE CAPITAL SOLEIL	43

2^{ème} PARTIE : LE SOLEIL

I. Composition45

A. LE SOLEIL EN CHIFFRES	45
B. COMPOSITION PHYSIQUE	46
1. <i>Le noyau</i>	46
2. <i>La photosphère</i>	46
3. <i>La chromosphère</i>	47
4. <i>La couronne</i>	47
C. COMPOSITION CHIMIQUE.....	48

II. Le rayonnement solaire49

A. DEFINITION	49
B. LES DIFFERENTES ONDES ELECTROMAGNETIQUES.....	50
1. <i>Les rayons cosmiques</i>	50
2. <i>Les rayons gamma</i>	50
3. <i>Les rayons X</i>	50
4. <i>Les ultraviolets</i>	51
5. <i>La lumière visible</i>	51
6. <i>L'infrarouge</i>	51
7. <i>Les ondes radio</i>	51

III. La lumière reçue52

A. LE RAYONNEMENT DIRECT.....	52
1. <i>Rôle de l'atmosphère terrestre</i>	52
2. <i>Autres facteurs influençant le rayonnement direct</i>	55
a) <i>La latitude</i>	55
b) <i>L'altitude</i>	55
c) <i>La saison</i>	55
d) <i>L'heure de la journée</i>	56
B. LE RAYONNEMENT DIFFUSE PAR LE CIEL	56
C. LE RAYONNEMENT REFLECHI PAR LE SOL.....	57
D. VARIATION INDIVIDUELLE	58

IV. Les effets du soleil59

A. LES EFFETS BENEFIQUES DU SOLEIL.....	59
1. <i>Le bronzage</i>	59
2. <i>Action anti-dépressive</i>	59
3. <i>Synthèse de vitamine D</i>	60
4. <i>Action anti-inflammatoire</i>	60
a) <i>La dermatite atopique</i>	60
b) <i>Le psoriasis</i>	61
B. LES EFFETS NEFASTES DU SOLEIL	61
1. <i>L'érythème actinique</i>	61
2. <i>La lucite estivale bénigne</i>	62
3. <i>Photosensibilisation</i>	62
4. <i>Aggravation de dermatoses préexistantes</i>	63
a) <i>Le lupus érythémateux</i>	63
b) <i>L'herpès</i>	63
c) <i>L'acné</i>	63
d) <i>Le xeroderma pigmentosum</i>	64
5. <i>Effet sur les yeux</i>	64
a) <i>L'ophtalmie des neiges</i>	64
b) <i>Atteinte de la rétine</i>	64
c) <i>Vieillessement précoce</i>	64
6. <i>L'héliodermie</i>	65
7. <i>Les carcinomes</i>	65
a) <i>Carcinome basocellulaire</i>	65
b) <i>Carcinome spinocellulaire</i>	65
8. <i>Le mélanome</i>	66
a) <i>Epidémiologie</i>	66
(1) <i>Incidence</i>	66
(2) <i>Mortalité</i>	66
(3) <i>Variations selon l'age , le sexe, et la catégorie socio-professionnelle</i>	67
(4) <i>Localisation</i>	67
b) <i>Critères de diagnostic</i>	68

c)	Les différents types de mélanomes	70
(1)	mélanome à extension superficielle = SSM (superficial spreading melanoma).....	70
(2)	mélanome nodulaire = NM (nodular melanoma).....	70
(3)	mélanome de Dubreuilh = LMM (lentigo maligna melanoma).....	70
(4)	mélanome des extrémités = ALM (acral lentiginous melanoma).....	70
(5)	mélanomes inclassables	71
d)	Photocarcinogénèse.....	72
(1)	Mélanocarcinogénèse.....	72
(2)	Mutation de la protéine p53	74
(3)	Immunosuppression	75
(4)	Phaeomélanine	75
e)	Evolution.....	76
f)	Pronostic : niveau de Clark / indice de Breslow	76
(1)	Niveau de Clark.....	77
(2)	Indice de Breslow.....	77
(3)	Classification.....	78
g)	Traitement.....	79
(1)	Tumeur primitive isolée.....	79
(a)	Chirurgie	79
(b)	Traitements adjuvants	79
(i)	Indice de Breslow inférieur à 1,5mm.....	79
(ii)	Indice de Breslow supérieur ou égal à 1,5mm	79
(2)	Récidive locale.....	80
(3)	Mélanome métastatique	80
(a)	Chimiothérapie.....	80
(i)	Monochimiothérapie	80
(ii)	Chimiothérapie combinée	82
(b)	Radiothérapie	83
(c)	Immunothérapie	83
(i)	Interféron (INF).....	83
(ii)	Interleukine II-2.....	83
(d)	Hormonothérapie.....	83
(4)	Thérapies en voie de développement.....	83

h) Surveillance.....	84
i) Facteurs de risque.....	85
(1) Facteurs constitutifs	85
(a) Phototype.....	85
(b) Profil naevique	85
(i) Nombre de nævi	85
(ii) Nævi atypiques.....	86
(iii) Nævi congénitaux.....	86
(c) Antécédents.....	86
(i) Antécédents personnels.....	86
(ii) Antécédents familiaux.....	86
(d) Predisposition génétique	87
(i) le gène CDKN2A (alias p16INK4A ou MTS1).....	87
(ii) le gène CDK4	87
(2) Facteurs environnementaux	88
(a) Exposition des enfants.....	88
(b) Exposition intermittente et intense.....	88
(c) Exposition aux UV artificiels.....	88
(d) Traumatisme de nævi	88
j) Prévention	89
(1) Prévention primaire.....	89
(a) Les connaissances du public	89
(b) La prévention à l'officine.....	90
(c) La météo solaire	92
(d) Protection vestimentaire.....	93
(e) Photoprotection chimique externe.....	94
(2) Prévention secondaire	94
(a) Journée de dépistage	94
(b) Autosurveillance	95

3^{ème} PARTIE : LA PHOTOPROTECTION CHIMIQUE

EXTERNE

I. Composition98

A. LE PHOTOPROTECTEUR EXTERNE IDEAL	99
1. Large spectre d'action.....	99
2. Action prolongée.....	99
3. Photostabilité	99
4. Bonne tolérance	99
5. Aspect cosmétique.....	99
B. LES FILTRES CHIMIQUES.....	100
1. Législation.....	100
2. Mode d'action.....	100
3. Spectre d'action	101
a) Les filtres UVB	102
b) Les filtres à large spectre.....	104
c) Les filtres naturels.....	107
4. Les inconvénients des filtres.....	108
a) Toxicité	108
b) Passage systémique	108
C. LES ECRANS MINERAUX	109
1. Définition et mode d'action.....	109
2. Principaux écrans minéraux.....	109
3. Micronisation – Spectre d'action.....	110
4. Avantages.....	111
5. Effets indésirables.....	111
D. LES FORMES GALENIQUES	112
1. Les additifs.....	112
2. Solutions huileuses.....	113
3. Emulsions.....	113
4. Gels	114
5. Sticks	114

II. Evaluation de l'efficacité : les indices solaires.....115

A. INDICE DE PROTECTION UVB.....	115
1. Définition.....	115
2. Mesure.....	116
3. Inconvénients.....	118
B. INDICE DE PROTECTION UVA.....	119
1. Mesure de l'érythème UVA.....	119
2. Mesure de l'érythème UVA phototoxique.....	119
3. Méthode IPD.....	120
4. Méthode PPD.....	120
5. Pigmentation induite à 8 jours.....	121
6. Méthodes in vitro.....	122
a) Méthode de Diffey.....	122
b) Mesure de l'absorbance.....	122
7. Conclusion.....	123
C. RESISTANCE A L'EAU.....	123
D. MESURE DU MAINTIEN DE L'INTEGRITE GENOMIQUE.....	124
1. Test des comètes.....	124
2. Expression du gène p53.....	126

III. Comment réaliser une photoprotection efficace pour prévenir le mélanome ?.....126

A. INTERET DE LA PHOTOPROTECTION DANS LA PREVENTION ?.....	126
1. Données épidémiologiques.....	127
2. Induction de mélanomes par les produits antisolaires.....	129
3. Protection à l'égard des cancers cutanés.....	129
4. Quelle stratégie adopter ?.....	130
B. CHOIX DU BON PHOTOPOTECTEUR.....	131
1. Le phototype.....	131
2. L'intensité de l'ensoleillement.....	132
3. Type d'activité.....	132
4. Photoprotection des enfants.....	133

5. <i>En pratique</i>	134
C. CONSEILS ASSOCIES	136
1. <i>Quand appliquer le photoprotecteur externe ?</i>	136
a) Première application.....	136
b) Réapplications	136
2. <i>Comment appliquer le photoprotecteur externe ?</i>	136
a) Bien répartir	136
b) Appliquer la bonne quantité.....	136
c) Ne pas oublier certains territoires cutanés.	136
3. <i>Règles de bonne utilisation</i>	137
4. <i>Combattre les idées reçues</i>	138
CONCLUSION	140
ANNEXES.....	141
TABLES DES MATIERES.....	162
SERMENT DE GALIEN.....	172

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé par mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 314

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LASFARGEAS ELODIE

Le mélanome. Intérêt d'une photoprotection chimique externe dans la prévention.
Composition chimique des écrans et des filtres organiques.

RESUME :

Notre rapport au soleil a considérablement évolué en quelques décennies. Avoir un teint halé est devenu synonyme de bien-être, de réussite, de bonheur.

Ce changement de comportement est à rapprocher des données épidémiologiques concernant le mélanome : le redoutable cancer cutané dont l'incidence double tous les 10 ans. De part son potentiel métastatique élevé le mélanome met en jeu le pronostic vital.

Les mesures de prévention, ainsi qu'un diagnostic précoce sont des enjeux majeurs. Le pharmacien peut à ce titre être un interlocuteur privilégié. La prévention passe par l'utilisation d'une photoprotection chimique externe, mais pour être efficace la crème solaire doit être adaptée à chacun : choix de la formulation, de l'indice de protection, et de la présentation. Le produit doit ensuite être appliqué correctement pour assurer une protection optimale.

L'utilisation d'un photoprotecteur n'est pas suffisante. Elle doit être accompagnée d'autres mesures préventives : utiliser autant que possible une protection vestimentaire, éviter les expositions solaires aux heures les plus dangereuses, ne pas augmenter la durée d'exposition.

Si l'on veut continuer à profiter des bienfaits du soleil, il faut apprendre à s'en méfier. Chacun doit tenir compte de ses propres capacités à élaborer une photoprotection naturelle.

MOTS CLES :

- écran minéral
 - filtre organique
 - indice de protection
 - mélanome
 - peau
 - photoprotection
 - phototype
 - prévention
 - spectre d'action
-

DISCIPLINE :

Pharmacie

ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Pharmacie
2, rue de Docteur Marcland
87025 Limoges Cedex

LASFARGEAS ELODIE

Le mélanome. Intérêt d'une photoprotection chimique externe dans la prévention.
Composition chimique des écrans et des filtres organiques.

RESUME :

Notre rapport au soleil a considérablement évolué en quelques décennies. Avoir un teint halé est devenu synonyme de bien-être, de réussite, de bonheur.

Ce changement de comportement est à rapprocher des données épidémiologiques concernant le mélanome : le redoutable cancer cutané dont l'incidence double tous les 10 ans. De part son potentiel métastatique élevé le mélanome met en jeu le pronostic vital.

Les mesures de prévention, ainsi qu'un diagnostic précoce sont des enjeux majeurs. Le pharmacien peut à ce titre être un interlocuteur privilégié. La prévention passe par l'utilisation d'une photoprotection chimique externe, mais pour être efficace la crème solaire doit être adaptée à chacun : choix de la formulation, de l'indice de protection, et de la présentation. Le produit doit ensuite être appliqué correctement pour assurer une protection optimale.

L'utilisation d'un photoprotecteur n'est pas suffisante. Elle doit être accompagnée d'autres mesures préventives : utiliser autant que possible une protection vestimentaire, éviter les expositions solaires aux heures les plus dangereuses, ne pas augmenter la durée d'exposition.

Si l'on veut continuer à profiter des bienfaits du soleil, il faut apprendre à s'en méfier. Chacun doit tenir compte de ses propres capacités à élaborer une photoprotection naturelle.

MOTS CLES :

- écran minéral
 - filtre organique
 - indice de protection
 - mélanome
 - peau
 - photoprotection
 - phototype
 - prévention
 - spectre d'action
-

DISCIPLINE :

Pharmacie

ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Pharmacie
2, rue de Docteur Marcland
87025 Limoges Cedex
