

Répercussion des UV sur la peau et moyens de s'en protéger. Les crèmes solaires sont-elles efficaces ? Laurent Machet, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie, CHRU de Tours, 37044 Tours cedex

L'exposition aux rayonnements solaires dont les ultraviolets (UV) est relativement inévitable, souvent ressentie par la population, actuellement majoritairement citadine, comme agréable et synonyme de loisirs, d'activités sportives et de vacances. Elle est de plus indispensable au métabolisme de la vitamine D.

I) Les UV sont responsables de cancers et du vieillissement accéléré de la peau

Les cancers cutanés (1,2) :

L'incidence des cancers cutanés (carcinomes cutanés épithéliaux, cancers les plus fréquents, et mélanomes) croît depuis 50 ans, et pas seulement à cause du vieillissement de la population. Les principaux facteurs de risques de cancers cutanés sont : la prédisposition génétique (phototype, systèmes de réparation de l'ADN, autre prédisposition familiale), l'immunodépression (SIDA, greffés d'organes), l'exposition solaire professionnelle ou de loisir, les antécédents de coup de soleil intense, dans l'enfance mais aussi à l'âge adulte (3). Le mélanome est le cancer cutané le plus grave qui tue environ 1500 personnes par an en France, la probabilité de survenue d'un mélanome au cours de la vie est de 1% à l'heure actuelle en France. C'est l'un des cancers les plus fréquents chez les hommes et les femmes entre 20 et 40 ans. La mortalité liée aux autres cancers cutanés reste relativement faible, mais l'augmentation de leur fréquence et l'allongement de la durée moyenne de la vie pose des problèmes multiples.

UV et cancers cutanés

Il existe de nombreux arguments cliniques et épidémiologiques du rôle des UV dans la survenue des carcinomes et mélanomes cutanés (4). Les carcinomes basocellulaires, les carcinomes épidermoïdes et leurs précurseurs les kératoses actiniques, siègent préférentiellement sur les zones exposées aux radiations solaires. Idem pour les mélanomes du visage, fréquents chez les sujets âgés. Les naevus naevocellulaires sont d'autant plus nombreux que l'enfant a été exposé au soleil et un mélanome peut survenir sur un naevus pré-existant (1 mélanome sur 4 survient sur un naevus), et ce d'autant plus que le patient a des antécédents de coups de soleil intenses. Ceci dit, la majorité (75%) des mélanomes survient donc *de novo*, en dehors d'un naevus. Mais même dans ces cas, la probabilité de survenue du mélanome est statistiquement liée à la quantité de soleil reçue, aux coups de soleils intenses. L'exposition solaire intense et discontinue (le citadin qui part en week-end ou en vacances) semble plus dangereuse, à quantité égale, que l'exposition chronique et continue (rural travaillant quotidiennement à l'extérieur) (5).

Expérimentalement on a montré que les UV sont immunosuppresseurs (sur les cellules de Langerhans), lèsent les kératinocytes (apparition de sunburn cells) l'ADN (augmentation des dimères de thymidine), isomérisent l'acide urocanique, provoquent l'apparition de radicaux libres, sont mutagènes (pour le gène suppresseur de tumeur p53), et que l'exposition

aux UV d'épiderme humain greffé à des souris nude provoque réellement l'apparition de cancers cutanés. Les UV sont immunosuppresseurs, et utilisés comme tels pour traiter des dermatoses inflammatoires, entraînant un sur-risque bien démontré de cancer cutané, de même pour les utilisateurs de lampe UVA. Le sur-risque de l'UVBthérapie est à l'heure actuelle moins bien démontré.

Le vieillissement cutané :

Il résulte de plusieurs facteurs : 1/ le vieillissement chronologique ou intrinsèque à l'origine d'une atrophie cutanée, de rides et de ridules avec diminution de l'élasticité de la peau, 2/ le vieillissement photo-induit (ou héliodermie) à l'origine d'une peau épaissie et jaunâtre, de rides profondes, de taches pigmentées, de télangiectasies (6) 3/ le tabac et les facteurs environnementaux s'y rajoutent (7). Chez la femme, à la ménopause, apparaît un autre facteur de vieillissement, le vieillissement hormonal. Retarder le vieillissement cutané est possible en intervenant sur les facteurs extrinsèques d'accélération de ce vieillissement.

II) Comment se protéger des UV, les crèmes sont elles efficaces et utiles?

Photoprotection

Dans un souci de prévention, des conseils de photoprotection (conduite d'évitement, vêtements, chapeau, application de crèmes antisolaires) sont donnés par les dermatologues, si possible dès l'âge scolaire (8), et relayés par les médias, mais pas toujours entendu par la population générale ou même par les groupes à risque, et n'ayant pas pour l'instant réussi à enrayer la croissance constante de l'incidence des cancers cutanés, sauf dans certains pays très motivés (Ecosse, Australie). Face à ces risques, on constate l'incorporation croissante de filtres solaires dans les cosmétiques, et d'antioxydants par voie topique, voire en supplément alimentaire. Sont-ils efficaces ? Sont-ils dangereux (9-13) ?

Les photoprotecteurs

Les photoprotecteurs externes, écrans, particules de zinc ou de titane, qui ne pénètrent pas dans la peau et qui réfléchissent les UV, et des filtres, qui absorbent en partie les UV, UVB ou UVA selon les molécules, mais qui pénètrent dans la peau, et peuvent être responsables d'effets secondaires. La majorité des antisolaires combine filtres et écrans.

Il existe de plus des produits pour application locale, ou par voie orale (photoprotection interne), destinés à diminuer les risques liés au soleil. Il s'agit le plus souvent d'antioxydants, mais d'autres molécules sont à l'essai.

Arguments en faveur de l'efficacité des antisolaires

Elle est évidente sur le coup de soleil. Un antisolaire d'indice 20 devrait théoriquement permettre de rester 20 fois plus longtemps au soleil avant d'avoir un érythème. Mais l'indice de protection SPF (Sun Protection Factor) est établi dans des conditions de laboratoire avec une couche épaisse qui ne correspond pas à la vie réelle. En pratique on peut diviser par 4

l'indice de protection. L'amélioration de l'étiquetage des crèmes de photoprotection pourrait améliorer leur application réelle (14)

L'application régulière de crème anti-solaire *in vitro* diminue les mutations de p53 et *in vivo* freine partiellement la survenue de nouvelles kératoses actiniques et de carcinomes épidermoïdes chez les patients traités par comparaison au groupe placebo. Ceci est particulièrement important pour les greffés d'organes, qui reçoivent un traitement immunosuppresseur au long cours, et qui sont de fait particulièrement à risque. Mais la prévention du risque de survenue des basocellulaires et des mélanomes n'est pas démontrée.

Efficacité insuffisante des antisolaires sur la prévention des cancers cutanés

Les utilisateurs de crème antisolaires ont un sur-risque de cancer cutané (RRx2), ce qui démontre l'insuffisance de leur efficacité, voire leur dangerosité. Il y a cependant un biais évident : les utilisateurs d'antisolaires sont ceux qui vont au soleil. Ne pas les utiliser pourrait être responsable d'un plus grand nombre de cancers cutanés, mais cela n'est pas démontré de façon évidente.

La suppression du signal d'alarme que constitue le coup de soleil par ces crèmes permet une exposition solaire plus prolongée chez une partie des utilisateurs (11). L'ADN des cellules ainsi soumises plus longtemps aux UVB et UVA est l'objet de cassures, plus ou moins mal réparées. Le coup de soleil précipite ces cellules lésées vers l'apoptose (mort cellulaire). L'application de crèmes antisolaires pourrait peu ou prou empêcher cette voie et favoriser la survie de cellules ayant été lésées, première étape vers la cancérisation.

Efficacité insuffisante des antioxydants sur la prévention des cancers cutanés

Les antioxydants (dont des vitamines C, E, etc) sont présents dans les produits topiques et aussi par voie orale, pour lutter contre l'agression radicalaire. Leur efficacité *in vivo* est étayée par différents arguments expérimentaux *in vitro* et *in vivo* chez l'animal (15). En revanche par voie orale chez l'homme, la supplémentation orale par comparaison au placebo est inefficace pour le bêta-carotène (16), le sélénium (17), voire nuisible et augmenter de façon inattendue le nombre des cancers cutanés. Cela a été démontré récemment par l'étude Suvimax chez des femmes supplémentées avec une augmentation significative du risque de mélanome et de carcinome épidermoïdes par comparaison au groupe placebo (18).

Efficacité dans le photovieillissement

Des modèles animaux de photovieillissement ont montré l'efficacité potentielle des antisolaires (19) et de substances antiradicalaires (20,21).

Effets secondaires

Les filtres sont responsables de réactions allergiques de contact. Il s'agit très rarement d'urticaire de contact avec les cinnamates, plus fréquemment d'eczéma et de photoallergies avec les benzophérones et tout particulièrement l'oxybenzone (22), les dibenzoylmethanes, PABA et cinnamates (23). Les écrans minéraux ne sont pas sensibilisants.

III) Conclusion

Le moyen le plus efficace de se protéger du soleil pour prévenir un cancer cutané et garder une peau relativement jeune sur les zones exposées serait l'abstinence totale ou la

photoprotection vestimentaire complète. Cela n'est pas compatible avec le mode de vie contemporain, et de tels conseils drastiques ont peu de chance d'être entendu par la population. En outre, le manque de soleil peut être responsable d'autres pathologies : rachitisme, dépression, et est associé à augmentation du risque d'autres cancers comme le cancer du colon, de la prostate ou du sein (24). Encore plus troublant, on constate une augmentation de la mortalité chez les patients ayant déjà eu un mélanome et qui observent une éviction solaire drastique (25) par rapport à ceux qui continuent à s'exposer, l'explication étant que la vitamine D3 exerce en effet une activité antiproliférative et proapoptotique sur de nombreux cellules cancéreuses, dont celles du mélanome (26). Delà à conseiller une exposition solaire volontaire et intensive, il y a un grand fossé, à ne pas franchir....

S'exposer raisonnablement est donc possible, en évitant la tranche horaire 12h-16h, en ne « profitant » pas de l'efficacité anti-érythémale des crèmes antisolaires pour rester pendant des heures au soleil. Les conseils doivent être adaptés à chaque cas particulier (phototype, activités professionnelles ou de loisirs, antécédents personnels ou familiaux de cancers cutanés ou de mélanome, prise d'immunosuppresseurs, utilisation de lampes à UV). L'amélioration des notices d'utilisation, de la galénique, la réduction du prix, devrait permettre une meilleure utilisation des crèmes de photoprotection. Et on peut espérer que les antisolaires du futur puissent comporter des substances réparant les cassures de l'ADN...

Références

1. www.oncocentre.org
2. Grange F. Epidémiologie du mélanome cutané: données descriptives en France et en Europe. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:975-82.
3. Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *Lancet*. 2007;370:528-37.
4. Hussein MR. Ultraviolet radiation and skin cancer: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol* 2005;32:191-205.
5. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41:45-60.
6. Guinot C, Malvy DJ, Ambroisine L, Latreille J, Mauger E, Tenenhaus M, Morizot F, Lopez S, Le Fur I, Tschachler E. Relative contribution of intrinsic vs extrinsic factors to skin aging as determined by a validated skin age score. *Arch Dermatol*. 2002;138:1454-60.
7. Yaar M, Gilchrist BA. Photoaging: mechanism, prevention and therapy. *Br J Dermatol* 2007;157:874-87.
8. Bastuji-Garin S, Grob JJ, Grogard C, Grosjean F, Guillaume JC. Melanoma prevention: evaluation of a health education campaign for primary schools. *Arch Dermatol*. 1999;135:936-40.
9. Autier P, Boniol M, Doré JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue. *Int J Cancer*. 2007 ;121:1-5.
10. Autier P, Severi G, Doré JF, Boniol M. Has the sun protection factor had its day? Information on sunscreens should warn against excessive sun exposure. *BMJ*. 2000;320:1274-5.
11. Autier P, Doré JF, Négrier S, Liénard D, Panizzon R, Lejeune FJ, Guggisberg D, Eggermont AM. Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1304-9.
12. Severi G, Cattaruzza MS, Baglietto L, Boniol M, Doré JF, Grivegnée AR, Luther H, Autier P; European Organization for Research Treatment of Cancer (EORTC) Melanoma Cooperative Group. Sun exposure and sun protection in young European children: an EORTC multicentric study. *Eur J Cancer*. 2002;38:820-6.
13. Autier P, Boniol M, Severi G, Doré JF; European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Co-operative Group. Quantity of sunscreen used by European students. *Br J Dermatol*. 2001;144:288-91.
14. Nicol I, Gaudy C, Gouvernet J, Richard MA, Grob JJ. Skin protection by sunscreens is improved by explicit labeling and providing free sunscreen. *J Invest Dermatol*. 2007;127:41-8.

15. Wright TI, Spencer JM, Flowers FP. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:933-46.
16. Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skin cancer in the physician's health study. *Arch Dermatol.* 2000;136:179-84.
17. Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs GF Jr, Park HK, Gross EG, Graham GF, Stratton MS, Marshall JR, Clark LC; Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1477-81.
18. Hercberg S, Ezzedine K, Guinot C, Preziosi P, Galan P, Bertrais S, Estaquio C, Briancon S, Favier A, Latreille J, Malvy D. Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men. *J Nutr.* 2007;137:2098-105.
19. Boyd AS, Naylor M, Cameron GS, Pearse AD, Gaskell SA, Neldner KH. The effects of chronic sunscreen use on the histologic changes of dermatoheliosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:941-6.
20. Cho HS, Lee MH, Lee JW, No KO, Park SK, Lee HS, Kang S, Cho WG, Park HJ, Oh KW, Hong JT. Anti-wrinkling effects of the mixture of vitamin C, vitamin E, pycnogenol and evening primrose oil, and molecular mechanisms on hairless mouse skin caused by chronic ultraviolet B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:155-62
21. Konger RL. A new wrinkle on topical vitamin E and photo-inflammation: Mechanistic studies of a hydrophilic gamma-tocopherol derivative compared with alpha-tocopherol. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1447-9.
22. Lenique P, Machet L, Vaillant L, Bensaïd P, Muller C, Khallouf R, Lorette G. Contact and photocontact allergy to oxybenzone. *Contact Dermatitis* 1992 ; 26 :177-181.
23. Machet L, Blanchet C, Perrinaud A, Bernez A, Corven C, Vaillant L. La fréquence de la sensibilisation aux filtres solaires diminue. Etude prospective d'une série de 113 patients entre 1997 et 2002, comparaison avec une série du même centre 12 ans auparavant et revue systématique de la littérature. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ;131: 1S35-S36.
24. Tuohimaa P, Pukkala E, Scélo G, Olsen JH, Brewster DH, Hemminki K, Tracey E, Weiderpass E, Kliwer EV, Pompe-Kirn V, McBride ML, Martos C, Chia KS, Tonita JM, Jonasson JG, Boffetta P, Brennan P. Does solar exposure, as indicated by the non-melanoma skin cancers, protect from solid cancers: vitamin D as a possible explanation. *Eur J Cancer.* 2007;43:1701-12.
25. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricger A, Eberle C, Barnhill R. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:195-9.
26. Shannan B, Seifert M, Leskov K, Boothman D, Pföhler C, Tilgen W, Reichrath J. Clusterin (CLU) and melanoma growth: CLU is expressed in malignant melanoma and 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates expression of CLU in melanoma cell lines in vitro. *Anticancer Res.* 2006;26:2707-16.