

UV et peau : mécanismes et traitement du photovieillissement

Alain Mavon et Daniel Bacqueville

Résumé

Le vieillissement cutané est un phénomène multifactoriel entraînant de nombreux changements fonctionnels et esthétiques. Les travaux récents en biologie cutanée ont permis d'accroître la connaissance sur le processus de vieillissement, ainsi que sur les mécanismes et la contribution des UV dans le photovieillissement. Ces connaissances ont conduit au développement de nombreuses stratégies de traitement visant à prévenir le photovieillissement, voire à relancer certaines activités biologiques. Cet article présente l'impact de la lumière solaire sur la peau, puis les signes cliniques et les mécanismes du photovieillissement, et enfin une revue des principaux moyens mis en œuvre dans sa prévention et son traitement.

Mots-clés

Peau, photovieillissement, espèces réactives de l'oxygène ERO, photoprotection, antioxydant.

Abstract

UV and skin: mechanism and photoaging treatment

Aging is a complex, multifactorial process resulting in several functional and aesthetic changes in the skin. These changes result from intrinsic as well as extrinsic processes, such as ultraviolet radiation. Recent advances in skin biology have increased the understanding of skin homeostasis and the aging process, as well as the mechanisms by which ultraviolet radiation contributes to photoaging. These advances in skin biology have led to the development of a diversity of treatments aimed at preventing aging and rejuvenating the skin. This article first explains the penetration of solar light in the skin, followed by a description of the clinical aspects and the mechanism of photoaging. Finally, the different approaches for its prevention and treatment are discussed.

Keywords

Skin, photoaging, reactive oxygen species ROS, photoprotection, antioxidant.

Le vieillissement cutané est un processus multifactoriel induisant de nombreux changements fonctionnels et esthétiques. Notre perception du vieillissement ainsi que des critères subjectifs de la beauté sont largement dépendant des zones exposées, et ces changements sont en partie dus à des effets environnementaux, en particulier le rayonnement ultraviolet (UV). Cet article décrit la pénétration des différentes longueurs d'onde de la lumière incidente dans le tissu cutané, puis les principaux mécanismes induisant des altérations cellulaires responsables du vieillissement photo-induit. Enfin, les systèmes endogènes de protection du tissu cutané sont répertoriés ainsi que les moyens externes permettant de limiter l'action des UV, voire inverser certaines altérations cutanées UV induites et donc susceptibles de ralentir le processus de photovieillissement.

Diffusion cutanée de la lumière solaire

Après filtration par la couche d'ozone des ultraviolets C (UVC : 100-280 nm), les radiations qui atteignent la surface de la peau sont les rayonnements ultraviolets B (UVB : 280-320 nm) et A (UVA : 320-400 nm), la lumière visible et les infrarouges (IR). Environ 10 % de la lumière incidente subit une réflexion au niveau de l'interface air/peau, et ceci quel que soit le phototype cutané (couleur de peau). Près de 90 % pénètrent dans la peau en subissant les divers phénomènes optiques tels que réflexion, diffraction et absorption [1] (*figure 1*). La diffraction est importante dans la couche cornée ou stratum corneum (la plus externe de la peau) car elle est constituée de filaments de kératine alignés

parallèlement à la surface, et comparable à une structure pseudo-cristalline. L'absorption lumineuse se situe au niveau de la mélanine, de l'acide urocanique et de la kératine, riche en acides aminés polaires. La pénétration en profondeur varie selon la longueur d'onde : seulement 10 % des radiations de longueurs d'onde inférieures à 320 nm (donc les UVB) atteignent le derme. En revanche, plus de 20 % des UVA et 60 % de la lumière visible et IR atteignent le derme. Près de 15 % de la lumière visible et IR traversent la peau pour atteindre le tissu graisseux sous-jacent, l'hypoderme [2].

Ces différentes radiations ont des actions bénéfiques pour la peau. Les IR ont une action calorique. Les UVB catalysent la biotransformation du 7-déhydrocholestérol en vitamine D, vitamine impliquée dans le métabolisme du calcium, et ont des actions antidépressives et des effets anti-inflammatoires. Cependant, les expositions au rayonnement solaire induisent majoritairement de multiples altérations au sein du tissu cutané, augmentant ainsi les risques de photocarcinogénèse, et sont responsables du photovieillissement.

Photovieillissement cutané

Le processus de vieillissement, qui se traduit par une réduction des capacités physiologiques cellulaires, donne lieu aujourd'hui à des discussions autour de deux théories. La première définit le vieillissement comme un processus prédéterminé et génétiquement programmé, mettant en jeu les télomères, portion terminale des chromosomes

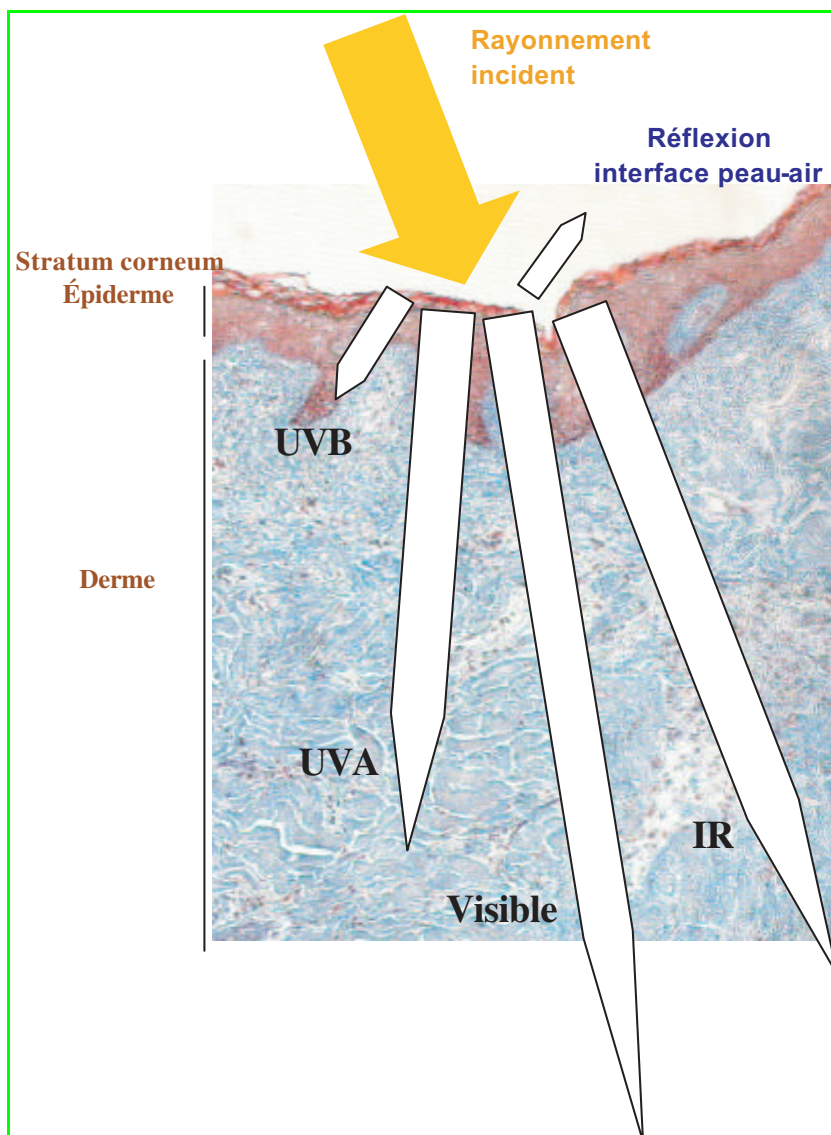


Figure 1 - Schéma illustrant la pénétration des différentes radiations lumineuses dans les différentes strates cutanées : le stratum corneum, couche la plus externe de 15 μm d'épaisseur ; l'épiderme, d'une épaisseur d'environ 100 μm ; et le derme, ayant plus de 2 mm d'épaisseur.

Certaines radiations (IR, visible) atteignent des tissus profonds, tels que l'hypoderme (non visible sur cette figure).

contrôlant le cycle et la mort cellulaire [3]. La seconde théorie suggère que le vieillissement est une conséquence de la production de radicaux oxygénés, générés au cours d'expositions chroniques à des facteurs environnementaux, notamment à l'exposition solaire. Les systèmes de protection diminuant avec l'âge, les dommages oxydatifs s'accumulent et le vieillissement s'accélère.

Dans la peau, le processus de vieillissement représente les effets à long terme d'expositions au rayonnement UV superposées au vieillissement intrinsèque de la peau, les facteurs génétiques et environnementaux étant finalement liés [4].

Cliniquement, le photovieillissement se caractérise par une atrophie dermique et épidermique, une sécheresse cutanée souvent génératrice de prurit (démangeaisons), par une réduction de l'élasticité cutanée, et par l'apparition de ridules et de fines rides [5]. Sur la peau chroniquement exposée aux UV (visage, dos des mains et des avant-bras) apparaît

d'abord une pigmentation irrégulière associant des tâches hyper- et hypopigmentées, puis des rides et des télangiectasies (dilatation des petits vaisseaux sanguins). Lorsque les dommages s'aggravent, la peau s'épaissit, devient jaunâtre, plus sèche, et les rides se creusent. L'importance de ces modifications varie considérablement pour des individus de même âge et de même phototype, témoignant d'une réceptivité individuelle de vulnérabilité au soleil. Par ailleurs, sur cette peau chroniquement insolaire apparaissent de multiples lésions tumorales bénignes appelées « kératoses actiniques », et plus rarement, mais en évolution croissante, des tumeurs malignes, telles que les carcinomes baso- et spinocellulaires.

Sur le plan histologique [6], la peau photovieillie présente de nombreuses altérations : perte de polarité des kératocytes (cellules de l'épiderme), diminution de l'épaisseur épidermique et aplatissement de la jonction dermo-épidermique. Dans le derme, le nombre de fibroblastes augmente et est accompagné d'une infiltration inflammatoire. La diminution du collagène des types I et III est typique d'un vieillissement intrinsèque et est supérieure sur les zones photo-exposées. L'élastine, qui diminue consécutivement au vieillissement intrinsèque, augmente proportionnellement à la dose reçue sur les zones photo-exposées. Cette accumulation anormale d'élastine semble compenser les zones précédemment occupées par le collagène. Cette désorganisation du tissu conjonctif, perte de fibre de collagène et production anormale d'élastine, est appelée « élastose solaire ».

Biologie de l'héliodermie

Les UV de 245 à 290 nm sont majoritairement absorbés par l'ADN. La conséquence directe est la formation de dimère de pyrimidine sur la double hélice d'ADN (figure 2b), susceptible d'induire des mutations lors de la transcription de l'ADN [7] (voir l'article de D. Markovitsi *et al.*, p. 8).

Près de 50 % des dommages cutanés photo-induits le sont indirectement par l'intermédiaire des radicaux libres, et en particulier des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Les ERO, notamment induits par les UVA, provoquent aussi des dommages à l'ADN, et induisent également une peroxydation des lipides des membranes cellulaires et des altérations des protéines modifiant leurs capacités fonctionnelles [8]. De plus, il a été montré que le stress oxydatif induit des mutations de l'ADN mitochondrial, perturbant le métabolisme énergétique de la cellule, et intervient dans le raccourcissement des télomères [9]. Ces deux mécanismes ont été également proposés comme impliqués dans les processus du vieillissement normal. Enfin, les ERO activent aussi de nombreuses voies de signalisation cellulaire en rapport avec la croissance, la différenciation des cellules cutanées et la dégradation du

tissu conjonctif. En particulier, ils entraînent l'expression et la sécrétion de métalloprotéinases matricielles (MMP) qui interviennent dans la dégradation de différents composants de la matrice extracellulaire dermique [10], expliquant les anomalies morphologiques du collagène et des fibres élastiques qui caractérisent histologiquement l'héliodermie. Ces données soulignent l'importance du stress oxydant dans les processus de vieillissement.

Défenses cutanées contre les radiations UV

De nombreux mécanismes naturels protègent la peau contre les radiations UV. Après une exposition aux UV, l'épiderme s'épaissit. Cet épaississement est accompagné d'une pigmentation cutanée, consécutive à la synthèse de mélanine dans le mélanocyte, puis à son transfert vers les kératinocytes par l'intermédiaire des mélanosomes [11]. Les dommages à l'ADN, notamment la formation de dimères de pyrimidines, vont être réparés par les systèmes de réparation par excision de nucléotides [12]. Si les dommages sont trop sévères, la cellule entre en apoptose, mort cellulaire programmée. Ce processus permet de supprimer les cellules porteuses d'un trop grand nombre de mutations, limitant les risques de cancérisation. Les kératinocytes en état apoptotique sont appelés « sunburn cells », et servent donc de marqueurs histologiques des dommages UVB-induits. Ces cellules peuvent être observées dès 30 min après une exposition UV. Or, il a été montré que l'induction de l'apoptose décline avec l'âge, ce qui augmente le risque

tumorigène. Dans le derme, et bien que controversé, il semble que les inhibiteurs des MMP (TIMP, « tissue inhibitor of metalloprotease ») aient pour fonction de réguler l'action délétère des MMP [13].

Par ailleurs, la peau est équipée d'antioxydants enzymatiques et non enzymatiques. Les antioxydants endogènes sont la vitamine E, l'acide ascorbique, le co-enzyme Q10 et les caroténoïdes. Les antioxydants enzymatiques sont la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxidase [14]. L'ensemble de ces systèmes contribue à la protection contre les ERO produits lors du métabolisme cellulaire normal. Des expositions excessives aux UV peuvent dépasser ces systèmes de protection, par l'intermédiaire d'une déplétion des stocks d'antioxydants, et induire des conditions de stress oxydatif. Il a été montré qu'après une dose unique d'UV, une diminution endogène des enzymes antioxydants était suivie d'un retour à un niveau basal après seulement cinq jours [15]. Ce qui démontre que des expositions répétées, dans cet intervalle de temps, peuvent induire de nombreux dommages tissulaires et accélérer ainsi le processus du photovieillissement.

Prévention et traitement du photovieillissement

La plus simple des photoprotections, et sans doute la plus efficace, est l'éviction du soleil, particulièrement entre 10 et 16 h, période où l'intensité des UV est la plus forte. Les vêtements, lunettes de soleil et chapeau permettent

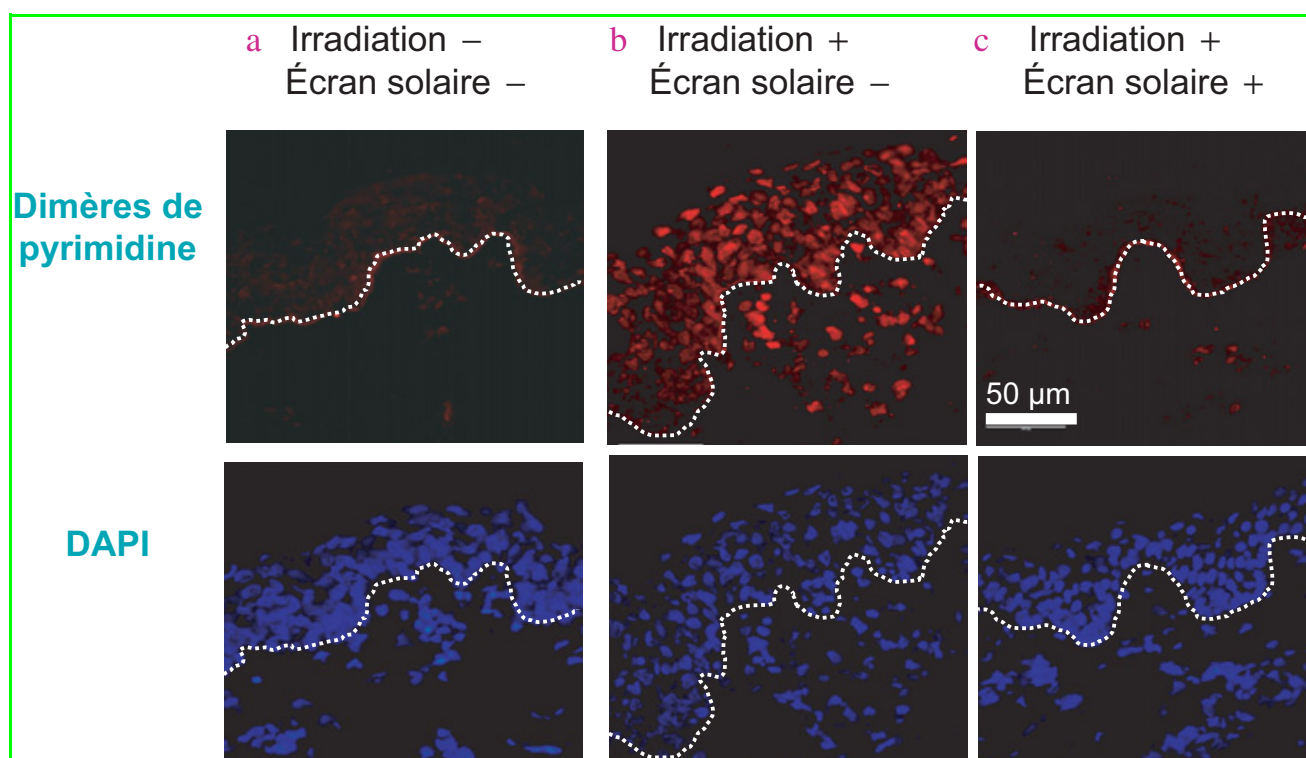


Figure 2 - Dimères de pyrimidine (altération de l'ADN nucléaire), sur peau photo-exposée en présence ou non de protection solaire *in vitro*. La peau (peau de porc maintenue en survie) a été prétraitée avec et sans écran solaire, puis irradiée à une dose d'UV de 5 DEM (dose érythémale minimum, 5 DEM équivalent à environ à 1 h 30 d'exposition solaire), à l'aide d'un simulateur solaire. La peau témoin (non irradiée) ne montre pas de coloration (a). 24 h post-irradiation, les dimères de pyrimidine sont identifiés par immunohistochimie et visibles sur la peau non protégée (b, coloration rouge) : les dommages à l'ADN sont visibles dans les noyaux des cellules de l'épiderme et du derme. L'application préalable d'un écran solaire permet de prévenir la formation de dimères (c). La coloration bleue du DAPI (4',6-diamidino-2-phénylindole dihydrochloride) est un marquage spécifique des noyaux. Les lignes pointillées correspondent à la jonction dermo-épidermique. Barre d'échelle = 50 µm (travaux internes).

facilement de se protéger des rayonnements nocifs. Des vêtements ayant des indices de protection sont désormais disponibles. Des indices de protection de 40 à 50 présentent une excellente photoprotection puisque moins de 2,5 % des UV efficaces sont transmis à la peau. Les vêtements d'été classiques ont des facteurs de protection solaire (FPS) d'environ 10, ce qui équivaut à une crème solaire d'indice de protection IP de 30 [16].

Toutefois, dans nos sociétés européennes, le bronzage est toujours considéré comme un élément esthétique essentiel et de nombreuses années d'exposition solaire importante précèdent les signes patents de vieillissement cutané. Il est aussi estimé qu'un individu reçoit 50 % de sa dose de soleil avant l'âge de 18 ans, ce qui explique l'importance, en termes de vieillissement cutané, de mesures précoces de photoprotection. Elle repose donc beaucoup sur l'utilisation de photoprotecteurs solaires qui permettent de satisfaire le comportement social de recherche d'expositions solaires et de loisirs de plein air. Pour être efficace, les produits solaires doivent bloquer aussi bien les UVA que les UVB, responsables respectivement d'un vieillissement prématuré de la peau et associés à un risque de cancers cutanés et d'érythème solaire ou coup de soleil. La réglementation européenne impose depuis janvier 2006 de nouvelles normes de mesures des indices de protection en UVB et UVA [17]. Pour la protection en UVB, c'est le FPS (parfois noté SPF, « sunburn protection factor ») d'une crème solaire qui quantifie son efficacité contre les coups de soleil. Le FPS est déterminé par des tests standardisés et reconnus sur le plan international. Lors de ces tests, on applique une dose de produit solaire de 2 mg/cm² sur une partie du dos de volontaires qui sont ensuite soumis à différentes doses d'UV. 24 heures après l'exposition aux UV, on compare les réactions de la peau avec et sans protection solaire. On en déduit la dose érythémale minimale (DEM), qui est la plus faible dose d'ultraviolet provoquant un érythème. Le FPS est le rapport entre la DEM sur une zone de peau recouverte de crème solaire et la DEM sur une zone non protégée. Cette mesure standardisée est à nuancer : chaque individu présente une inégalité vis-à-vis des UV, les peaux claires ayant besoin d'une protection plus élevée que les peaux mates. Pour la protection en UVA, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'importance de leur participation exacte dans les effets délétères du rayonnement UV, ni d'évaluer précisément l'efficacité anti-UVA des photoprotecteurs externes. En l'absence de méthodologie de mesure des indices de protection UVA validée et harmonisée au niveau international, il a été imposé de déterminer le facteur de protection UVA par une méthode, reconnue officiellement, mesurant *in vivo* la pigmentation immédiate persistante (PPD, « persistent pigmentation darkening ») après une exposition UVA. L'indice UVA est obtenu par le rapport de dose minimale pour induire cette pigmentation entre zones protégée et non protégée, pigmentation déterminée visuellement ou par colorimétrie. Cette mesure du facteur de protection UVA doit être de plus complétée par une détermination de la longueur d'onde critique (λ_c), correspondant à l'aire sous la courbe de densité optique intégrée de 290 nm à λ_c et égale à 90 % de l'aire intégrée de 290 à 400 nm. La λ_c recommandée est de 370 nm. Enfin, pour pouvoir revendiquer le statut de protection solaire [17], les produits dits « solaires » doivent présenter pour chaque valeur de FPS, une valeur du facteur de protection UVA ayant un ratio UVB/UVA inférieur ou égal

à 3, avec une λ_c supérieure ou égale à 370 nm. Les produits ne répondant pas à l'ensemble de ces critères ne pourront pas revendiquer être une protection solaire.

Les filtres UV utilisés dans les produits solaires sont principalement des aminobenzoates, cinnamates, salicylates, dérivés du camphre et oxydes métalliques [18]. En Europe, la directive européenne cosmétique 76/768 de 1999 autorise vingt-huit substances pour la formulation des produits solaires. La combinaison de plusieurs filtres et de filtres à large spectre tels que le Tinosorb M® (« méthylène bis benzothiazolyl tetramethylbutylphenol », Ciba) permet d'obtenir une photoprotection sur la presque totalité du spectre UV [19]. L'intérêt est de disposer d'une photostabilité élevée, additionnée d'une bonne efficacité sur l'ensemble du spectre solaire induit (figure 2c). Ainsi, les écrans solaires présentant une protection contre les UVA et UVB permettent de réduire de près de 50 % la formation des ERO, pour des produits solaires ayant un FPS supérieur à 20 et appliqués à des doses de 2 mg/cm² [20]. Compte tenu de la place du stress oxydant dans les mécanismes de vieillissement, l'utilisation de molécules antioxydantes associées aux filtres et écrans apparaît comme une stratégie complémentaire pour la prévention ou la réduction des signes cliniques du photovieillissement. L'apport externe de vitamine C ou E montre des résultats mitigés, notamment car les composés utilisés sont des formes stabilisées (ester) de la forme active et faiblement biodisponibles par voie cutanée. De nouveaux concepts fondés sur le développement de précurseur de vitamine [21], appliqué par voie topique puis libéré par l'intermédiaire d'enzymes cutanées, présentent un intérêt majeur dans la constitution d'un réservoir de molécules actives dans une perspective de prévention associant filtres solaires et antioxydants.

Depuis de nombreuses années, il a été démontré que l'application par voie cutanée des rétinoïdes [22], et en particulier l'acide rétinoïque, participe à la réparation du vieillissement cutané intrinsèque et extrinsèque et corrige cliniquement l'aspect de rugosité, les troubles pigmentaires et les rides en augmentant la synthèse de collagène [23]. Il a également été montré que l'acide rétinoïque topique intervient sur la voie de signalisation des métalloprotéases et présente des propriétés préventives lorsqu'il est appliqué 48 h avant une exposition UV. L'efficacité de l'acide rétinoïque appliqué par voie topique est à pondérer en raison de ces nombreux effets secondaires (irritation et érythème). Les rétinoïdes de seconde génération, tels que le tazarotène (Zorac®, Allergan) et l'adapalène (Différine®, Galderma), présentent des activités similaires dans le traitement du photovieillissement, mais ils restent associés à des effets secondaires. Les œstrogènes, administrés par voie orale ou cutanée, induisent une réduction des rides, une augmentation de l'élasticité cutanée, résultante d'une synthèse accrue de collagène [24], et sont donc actifs contre les principaux signes du photovieillissement.

En conclusion, la peau, organe à l'interface avec l'environnement extérieur, subit un double vieillissement intrinsèque et consécutif aux dommages UV-induits. Les recherches en photobiologie ont permis d'élucider les mécanismes majeurs impliqués dans le photovieillissement, ce qui ouvre de nombreuses voies de traitements pour prévenir, voire inverser ces processus. La prévention combinant une exposition modérée au soleil associée à une protection solaire à large spectre, complétée par l'apport d'antioxydant, reste l'un des meilleurs moyens de se

prémunir des effets délétères des UV, inducteurs du photovieillessement cutané et accélérateurs du risque carcinogène.

Références

- [1] Anderson R.R., Parrish J.A., The optics of human skin, *J. Invest. Dermatol.*, **1981**, *77*, p. 13.
- [2] Leroy D., Physiologie de la photoprotection, *Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées*, EM Inter, P. Agache (ed), Cachan, **2000**, p. 447.
- [3] Kosmadaki M.G., Gilchrist B.A., The role of telomeres in skin aging/ photoaging, *Micron*, **2004**, *35*, p. 155.
- [4] Yaar M., Gilchrist B.A., Aging of skin, *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, I.M. Freedberg, A.Z. Eisen, K. Wolff, K.F. Austen, L.A. Goldsmith, S. Katz (eds), New York, McGraw-Hill, **2003**, p. 1386.
- [5] Leyden J.J., Clinical features of aging skin, *Br. J. Dermatol.*, **1990**, *122*, p. 1.
- [6] El-Domyati M., Attia S., Saleh F., Brown D., Birk D.E., Gasparro F., Ahmad H., Uitto J., Intrinsic aging vs photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin, *Exp. Dermatol.*, **2002**, *11*, p. 398.
- [7] Ichihashi M., Ueda M., Budiayanto A., Bito T., Oka M., Fukunaga M., Tsuru K., Horikawa T., UV-induced skin damage, *Toxicology*, **2003**, *189*, p. 21.
- [8] de Gruijijl F.R., Photocarcinogenesis: UVA vs UVB, *Methods Enzymol.*, **2000**, *319*, p. 359.
- [9] Krutmann J., Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatosis, *J. Dermatol. Sci.*, **2000**, *23*, (suppl.) S22-6.
- [10] Brennan M., Bhatti H., Nerusu K.C., Bhagavathula N., Kang S., Fisher G.J., Varani J., Voorhees J.J., Matrix metalloproteinase-1 is the major collagenolytic enzyme responsible for collagen damage in UV-irradiated human skin, *Photochem. Photobiol.*, **2003**, *78*, p. 43.
- [11] Césarini J.P., Rayonnement UV et mélanocytes, *Rayonnement ultraviolet et peau*, F. Aubin, P. Humbert (eds), John Libbey Eurotext, Paris, **2001**, p. 69.
- [12] Cleaver J.E., Cortés F., Karentz D., Lutze L.H., Morgan W.F., Player A.N., Vuksanovic L., Mitchell D.L., The relative biological importance of cyclobutane and (6-4)pyrimidine-pyrimidone dimer photoproducts in human cells: evidence from a xeroderma pigmentosum revertant, *Photochem. Photobiol.*, **1988**, *48*, p. 41.
- [13] Oh J.H., Chung A.S., Steinbrenner H., Sies H., Brenneisen P., Thioredoxin secreted upon ultraviolet A irradiation modulates activities of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in human dermal fibroblasts, *Arch. Biochem. Biophys.*, **2004**, *423*, p. 218.
- [14] Afaq F., Mukhtar H., Effects of solar radiation on cutaneous detoxification pathway, *J. Photochem. Photobiol. B*, **2001**, *63*, p. 61.
- [15] Shindo Y., Hashimoto T., Time course of changes in antioxidant enzymes in human skin fibroblasts after UVA irradiation, *J. Dermatol. Sci.*, **1997**, *14*, p. 225.
- [16] Diffey B.L., Sun protection with clothing, *Br. J. Dermatol.*, **2001**, *144*, p. 449.
- [17] AFSSAPS, Protection solaire, recommandations concernant les conditions d'étiquetage des produits de protection solaire (www.agmed.sante.gouv.fr), **2006**, p. 1-10.
- [18] Svobodova A., Walterova D., Vostalova J., Ultraviolet light induced alteration to the skin, *Biomed. Pap. Med. Fac.*, **2006**, *150*, p. 25.
- [19] Gelis C., Girard S., Mavon A., Delverdier D., Paillous N., Vicendo P., Assessment of the skin photoprotective capacities of an organo-mineral broad-spectrum sunblock on two ex vivo skin models, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, **2003**, *19*, p. 242.
- [20] Haywood R., Wardman P., Sanders R., Linge C., Sunscreens inadequately protect against ultraviolet-A-induced free radicals in skin: implications for skin aging and melanoma?, *J. Invest. Dermatol.*, **2003**, *121*, p. 862.
- [21] Mavon A., Raufast V., Redoules D., Skin absorption and metabolism of a new vitamin E prodrug, δ -tocopherol-glucoside: in vitro evaluation in human skin models, *J. Control Release*, **2004**, *100*, p. 221.
- [22] Glaser D.A., Anti-aging products and cosmeceuticals, *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.*, **2004**, *12*, p. 363.
- [23] Griffiths C., Russman A.N., Majmudar G., Singer R.S., Hamilton T.A., Voorhees J.J., Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid), *N. Engl. J. Med.*, **1993**, *329*, p. 530.
- [24] Schmidt J.B., Binder M., Demschik G., Bieglmayer C., Reiner A., Treatment of skin aging with topical estrogens, *Int. J. Dermatol.*, **1996**, *35*, p. 669.



A. Mavon

Alain Mavon

est responsable du Laboratoire de pharmacocinétique cutanée, Institut de Recherche Pierre Fabre*.



D. Bacqueville

Daniel Bacqueville

est chargé de recherche et développement dans ce même laboratoire*.

* Laboratoire de pharmacocinétique cutanée, Institut de Recherche Pierre Fabre, Vigoulet-Auzil, 31322 Castanet-Tolosan.

Courriels : alain.mavon@pierre-fabre.com
daniel.bacqueville@pierre-fabre.com

*L'Actualité Chimique vous invite
à visiter son site web*

Retrouvez la revue dès maintenant
sur <http://www.lactualitechimique.org>

Découvrez les sciences chimiques à l'interface des sciences de la vie et de la physique.

Consultez les brèves et archives en ligne.