

Progrès récents dans la protection solaire

Louis Ferrero et Marc Pissavini

Résumé D'importants progrès ont été accomplis ces dernières années dans la photoprotection solaire externe (produits cosmétiques ou parapharmaceutiques). Ils touchent principalement à une meilleure connaissance dans le mode d'action du rayonnement solaire sur la peau, à l'apparition de nouveaux filtres (principalement UVA) et de logiciels de modélisation de la distribution de ces filtres sur le relief cutané, à de nouvelles méthodes d'évaluation de l'efficacité des produits, et à l'évolution de la réglementation européenne avec apparition d'une recommandation qui requiert un niveau de protection minimal dans les UVB et les UVA. Cette meilleure connaissance des mécanismes d'actions des filtres ultraviolets d'une part ainsi que des effets du rayonnement solaire d'autre part permet aujourd'hui de disposer de produits « solaires » de grande qualité. Ils nous protègent des UV mais aussi des radicaux libres, ont des textures agréables et incolores, et peuvent même dans certains cas aider à réparer certains des dommages cutanés induits par un rayonnement trop intense.

Mots-clés **Cosmétique, rayonnement solaire, érythème actinique, filtres organiques, écrans minéraux, radicaux libres.**

Abstract **Recent advancement in sun protection**
Considerable advancement has been achieved in external sun protection during the several last years (cosmetic or pharmaceutical sunscreen products). This progress mainly concerns a better knowledge about sunlight interaction with human skin, registration of new UV filters (mainly in the UVA range – sunscreen distribution on the skin microrelief can be now calculated), new methods to evaluate protection efficacy, and new European recommendation on the efficacy of sunscreen products which requires a minimal protection level against UVB and UVA. The better knowledge of absorption mechanism of UV filters, as well as sun radiation effect, allows to create high quality sunscreen products with a nice texture, protecting the skin not only from sunlight but also from free radicals. They can even supplement the natural cellular repair mechanisms which can be overloaded by a too intense sun exposure.

Keywords **Cosmetics, sun radiation, actinic erythema, organic filters, mineral sunscreens, free radicals.**

Le soleil et la lumière ont toujours été associés à la vie dans les civilisations les plus anciennes. Dans le monde occidental contemporain, le teint bronzé est généralement perçu comme une marque de bonne santé. Cependant, depuis peu, l'idée que l'exposition du corps au soleil pouvait nuire à la santé s'est peu à peu répandue, suite aux campagnes d'information des autorités de santé publique montrant l'augmentation préoccupante des cancers cutanés. En dehors des mesures d'abstinence solaire ou de couverture par des vêtements, les produits cosmétiques de protection solaire, s'ils sont utilisés de façon raisonnable, constituent un moyen efficace permettant de vivre pleinement les périodes estivales au grand air. Pour cela, ces produits doivent être facile à utiliser, agréables à appliquer et ne doivent pas représenter de risque pour le consommateur. Plus que pour tout autre cosmétique, la formulation des produits de protection solaire touche à divers domaines, à la fois réglementaires, chimiques, physiques et biologiques.

Mais avant de décrire les moyens de protection, il est important de connaître ce contre quoi on doit se protéger.

Le rayonnement solaire : ultraviolet, visible et infrarouge

Au niveau de la mer, l'énergie du rayonnement solaire se répartit comme suit : 42 % dans l'infrarouge (750 nm à

2 500 nm), 52 % dans le visible (400 à 750 nm), et seulement 6 % dans l'ultraviolet (290 à 400 nm). Pour se faire une idée de la répartition entre UV, visible et infrarouge, le spectre d'émission du soleil, avant et après traversée de l'atmosphère, est montré dans la figure 1. Les molécules responsables de certaines atténuations du rayonnement par l'atmosphère, et donc de l'allure du spectre final, y sont reportées [1].

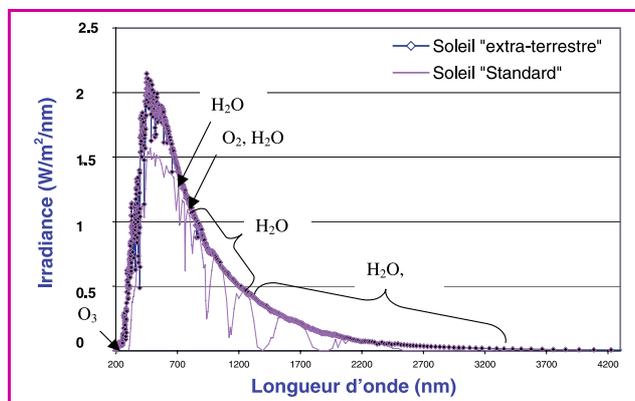


Figure 1 - Distribution spectrale du rayonnement solaire terrestre dans l'UV, le visible et l'infrarouge selon publication CIE 85-1989, avant et après traversée de l'atmosphère (soleil standard au niveau de la mer).

L'Homme n'est donc soumis qu'aux radiations de longueur d'onde supérieures à 290 nm, les UVC de longueur d'onde plus courte étant heureusement absorbés par les constituants des couches atmosphériques (ozone principalement). Le rayonnement UV, qui est la partie la plus énergétique du rayonnement solaire, est partagé en deux domaines : l'UVB (290 à 320 nm) et l'UVA (320 à 400 nm), lui-même partagé en UVA II (court, 320 à 340 nm) et UVA I (long, 340 à 400 nm).

Au niveau terrestre, le soleil, même zénithal, rayonne très peu dans les UVB : environ 6-7 % contre 94 % dans les UVA, comme le montre le spectre de la *figure 2*. La part des UVB peut être considérablement réduite selon l'heure, le mois et la latitude de l'exposition. Elle est maximum à midi, en été (mai, juin, juillet et août dans l'hémisphère nord).

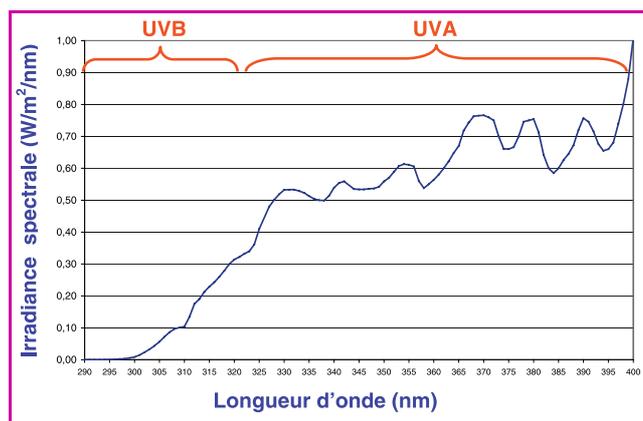


Figure 2 - Distribution spectrale du rayonnement solaire terrestre : partie UVB et UVA (Source : Colipa, soleil standard).

Comment le soleil induit-il des dommages sur la peau ?

Les effets observables de l'exposition au rayonnement UV du soleil sont limités à la peau et aux yeux, du fait de la faible pénétration de ces radiations dans les tissus humains : moins de 1 mm dans la peau [2].

Le rayonnement UVB est stoppé dans l'épiderme, alors qu'environ 50 % des UVA traversent l'épiderme et pénètrent donc plus profondément, jusque dans le derme (*figure 3*).

Les effets photo-induits peuvent être classés en deux rubriques : effets aigus et effets retardés. L'érythème actinique, ou coup de soleil [3], est le phénomène aigu le plus évident. Il se manifeste par un rougeoiement de la peau qui

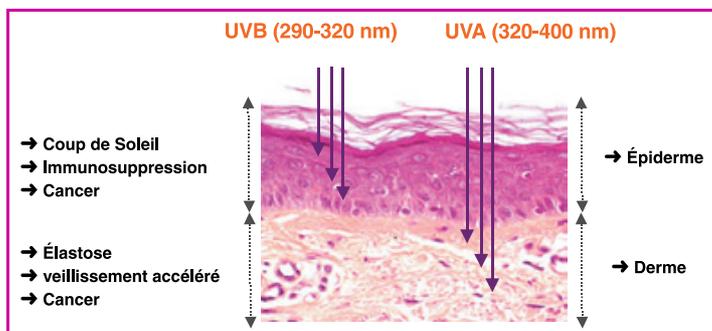


Figure 3 - Coupe schématique de peau montrant le pouvoir de pénétration respectif des rayonnements UVB et des UVA. Les dommages respectifs attribués à chaque rayonnement sont reportés à côté du schéma.

débuté entre 3 et 5 heures après l'exposition, et atteint un pic maximal entre 12 et 24 heures. Son intensité dépend de la dose reçue et peut aller jusqu'à l'apparition de « cellules coup de soleil » ou cellules en apoptose, avec œdème et sensation douloureuse. L'efficacité des UVB est environ 1 000 fois supérieure à celle des UVA pour induire cet effet. Cependant, compte tenu de la faible représentation des UVB dans le spectre solaire, le poids des UVA dans la réponse érythémateuse, bien que faible, n'est quand même pas négligeable : environ 15 %, comme montré dans le spectre d'efficacité de la *figure 4*. Cette faible action des UVA dans l'apparition de l'érythème a conduit dans le passé à privilégier l'emploi des seuls filtres UVB dans la photoprotection. Il est à noter que le spectre d'efficacité de la pigmentation retardée (vrai bronzage avec mélanisation) est très similaire à celui de l'érythème, donc très centré sur les UVB.

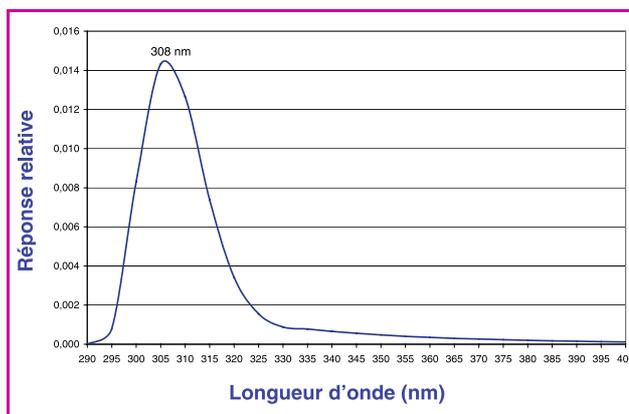


Figure 4 - Spectre d'efficacité érythémateuse calculé pour un ensoleillement naturel.

L'inégalité des individus devant le soleil a conduit à une classification des différents types de peau, en fonction de la fréquence des coups de soleil et de l'aptitude à bronzer (*tableau 1*).

Tableau 1 - Classification des différents types de peau.

Type 1	coup de soleil très facile et ne bronze pas
Type 2	coup de soleil facile et léger hâle
Type 3	coup de soleil rare, bronze facilement
Type 4	coup de soleil exceptionnel, bronze très facilement
Type 5	pigmentation naturelle mate, bronzage très foncé
Type 6	peau noire

Les effets retardés ou effets chroniques concernent les expositions répétées au soleil, qui causent des dégâts qui vont s'accumuler et venir s'ajouter à ceux issus du vieillissement génétique. Les plus connus sont le photovieillissement accéléré et les cancers de la peau.

Le vieillissement cutané photo-induit [4] se traduit par une peau prématurément déshydratée, avec des rides profondes et marquées, une perte d'élasticité et de fermeté, et des marbrures colorées. Ces caractéristiques révèlent de profonds changements de structure au sein du derme. Comme pour tous les effets chroniques, il est très difficile de déterminer l'importance relative de la longueur d'onde sur le photovieillissement. Cependant, des extrapolations menées sur modèle animal ont permis de souligner l'influence des UVA, principalement parce qu'ils pénètrent plus en profondeur, jusque dans le derme.

Les carcinomes cutanés les plus fréquents chez l'humain sont essentiellement les carcinomes basocellulaires (CBC), d'évolution lente à malignité locale, et les carcinomes épidermoïdes (CE) plus agressifs. Le rôle conjoint des UVB et des UVA semble démontré dans leur apparition [5]. En ce qui concerne les mélanomes, cancer très redoutable à forte malignité, dérivé des cellules pigmentaires (mélanocytes), la situation est moins claire et le rôle des différentes longueurs d'ondes (visible et infrarouge compris) reste à élucider [6].

La découverte de stratégies adaptées à une bonne photoprotection passe aussi par la compréhension des mécanismes biologiques. L'une des cibles principales du rayonnement solaire est l'ADN des cellules épidermiques et dermiques. Le rayonnement UVB, dont l'énergie lumineuse est directement absorbée par l'ADN, induit principalement des modifications des bases pyrimidiques [7]. L'altération de la structure chimique de l'ADN des kératinocytes peut être à l'origine de l'apparition de mutations cellulaires pouvant évoluer en cancer, en l'absence de mécanismes de sauvegarde comme l'enclenchement de la mort cellulaire (apoptose).

Les rayonnements UVA et même visible (400-750 nm) du soleil agissent par un mécanisme différent de celui des UVB, en provoquant un stress oxydatif. Ils sont caractérisés par la production de radicaux libres capables de léser diverses structures cellulaires dont l'ADN, les protéines et les lipides [8]. Les cellules déclenchent immédiatement des réponses de protection, comme l'intervention de molécules antioxydantes (glutathion, vitamines C et E) et d'enzymes (catalase), chargées de neutraliser ces radicaux ou leurs effets. Une exposition prolongée ou un ensoleillement trop intense subis sans protection conduisent à une saturation de ces mécanismes protecteurs et à des effets aigus ou chroniques en termes de dommages cutanés [9].

En raison de la multiplicité des dommages et des mécanismes qui leur sont sous-jacents, impliquant les diverses régions du spectre solaire, UVB, UVA I et UVA II, le souhait actuel des autorités de santé est d'orienter la photoprotection vers des indices de protection élevés couvrant l'ensemble du spectre UV. Ceci n'est évidemment possible que si les filtres adéquats existent.

Les agents filtrants

Principe d'action des photoprotecteurs externes : les crèmes solaires

Le mécanisme classique d'action des produits de protection solaire est de former après étalement sur la surface de la peau un film capable de réduire le flux des photons UV solaires. Pour cela, le produit doit contenir des molécules absorbant ces photons. On distingue généralement les filtres organiques des écrans minéraux.

Les filtres organiques sont des molécules d'origine synthétique qui assurent une protection par absorption sélective du rayonnement. La plupart de ces substances organiques ne protègent que dans une frange de spectre bien définie UVB et/ou UVA courts ou longs. Elles sont majoritairement liposolubles et présentent l'avantage cosmétique d'être généralement transparentes sur la peau.

La plupart des filtres organiques sont des composés aromatiques conjugués avec au moins un groupe insaturé, de type carbonyle par exemple. Un groupement donneur d'électrons (amine ou méthoxyle), en position *ortho* ou *para* du cycle aromatique, permet une délocalisation électronique (figure 5).

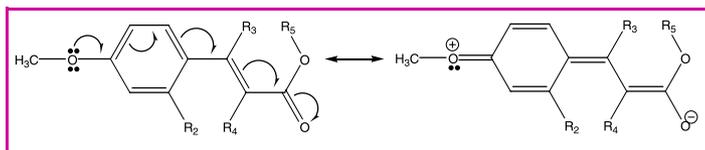


Figure 5 - Délocalisation des électrons du cycle aromatique impliquant un groupe cinnamate. Cas du filtre UVB éthylhexyl méthoxycinnamate absorbant à $\lambda_{\max} = 311$ nm.

Cette délocalisation électronique permet à la molécule de passer de son état fondamental (π) à un état excité d'énergie supérieure (π^*) après absorption d'un photon UV à la longueur d'onde λ_{\max} . La molécule retourne ensuite à l'état fondamental en émettant un photon de plus grande longueur d'onde (figure 6), le principe étant de convertir l'énergie UV absorbée sous une forme moins agressive. L'énergie peut être aussi dissipée sous forme d'agitation moléculaire (chaleur), suite à un changement réversible de configuration, comme par exemple avec l'isomérisation *cis-trans* observée sur certaines molécules, comme l'octocrylène. L'énergie peut aussi être transférée selon un schéma donneur-accepteur à d'autres molécules appelées « quenchers », permettant ainsi au filtre de retrouver son état fondamental et d'être ainsi à nouveau disponible pour absorber d'autres photons de même longueur d'onde.

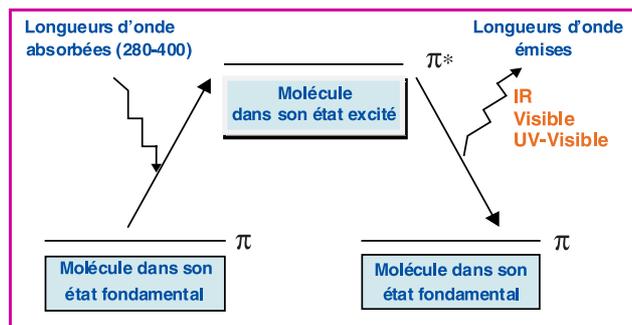


Figure 6 - Schéma du mécanisme de conversion de l'énergie après absorption UV.

D'autres façons de dissiper l'énergie absorbée peuvent être moins favorables, pouvant conduire à des réactions photochimiques impliquant la photodégradation de la molécule filtrante, avec donc perte d'efficacité. Cela peut être le cas pour certains filtres, comme le butyl méthoxydibenzoylméthane (figure 7), filtre UVA largement

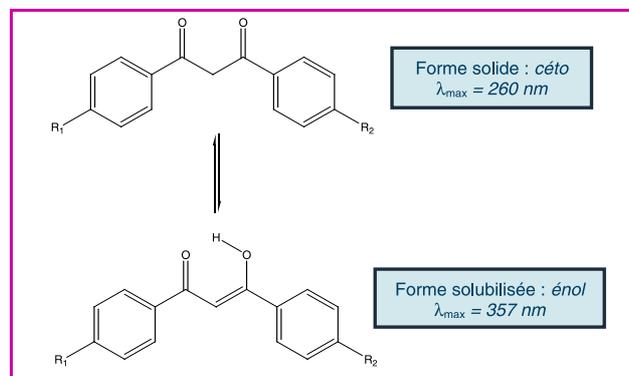


Figure 7 - Forme céto-énolique du butyl méthoxydibenzoylméthane (BMDBM) et son incidence sur le λ_{\max} . La forme énole est la forme active pour la protection UVA.

utilisé par l'industrie du fait de son grand pouvoir d'absorption. Des stratégies de photostabilisation [10-11] sont alors nécessaires, telles que l'utilisation de molécules jouant le rôle de « quencher ». Des filtres UVB, comme l'octocrylène ou le 4-méthylbenzilidène camphre, sont ainsi susceptibles de permettre sa photostabilisation.

Efficacité d'un filtre UV

L'efficacité d'un filtre UV se mesure non seulement par la longueur d'onde au maximum d'absorption, λ_{\max} , mais aussi par l'intensité de cette absorption. La loi de base qui gouverne l'absorption en solution est exprimée par la relation de Beer-Lambert, $A = \epsilon \cdot c \cdot l$. D'un point de vue pratique, on caractérise l'efficacité d'un filtre UV par la valeur d'absorption K, obtenue après solubilisation dans un solvant (généralement éthanol ou isopropanol). Par définition, K est le rapport entre l'absorbance du filtre au λ_{\max} , mesurée en cuve de 1 cm de parcours optique, et sa concentration en g/L dans le solvant de mesure [12] :

$$K = \frac{\text{Absorbance } \lambda_{\max}}{\text{Concentration g/l}}$$

La valeur d'absorption K, ou absorbance spécifique, permet donc de classer tous les filtres sur une même échelle d'absorption, correspondant à une même quantité de substance, soit 1 g/L ou 1 mg/cm³, ce qui correspond à une densité de surface de 1 mg/cm² en considérant la valeur du parcours optique qui est de 1 cm. Les valeurs de K s'étagent de 17 pour le filtre le plus « faible » à plus de 150 pour le filtre le plus « efficace ». Par exemple, certains filtres contiennent plusieurs chromophores identiques fixés sur une même molécule, permettant ainsi une plus forte intensité d'absorption. C'est le cas de l'éthylhexyl triazone [13], filtre UVB très efficace (figure 8) absorbant à $\lambda_{\max} = 315$ nm avec un K très élevé de 155.

Extension de la protection vers les UVA

Les filtres UVA se distinguent des filtres UVB par un domaine π plus étendu. C'est le cas du butyl méthoxydibenzoylméthane, filtre UVA le plus employé jusqu'à présent (figure 7). La coexistence de deux tautomères, le tautomère « céto » prépondérant sous forme solide et le tautomère « éno » prépondérant après solubilisation, permet d'illustrer l'effet de l'extension du domaine π sur le maximum d'absorption de la molécule (shift λ_{\max} de 260 à 357 nm avec un K élevé de 110).

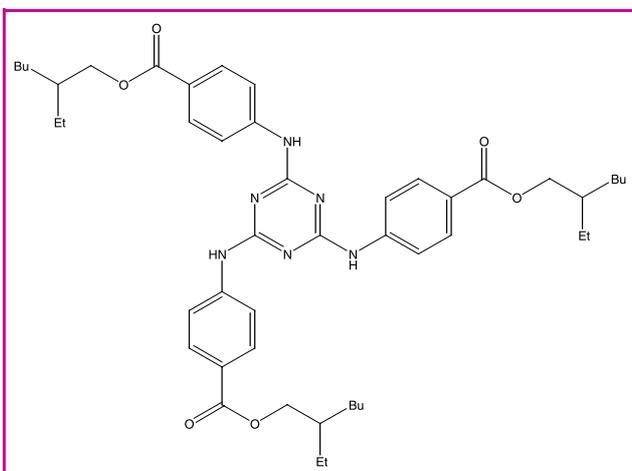


Figure 8 - Filtre UVB éthylhexyl triazone (EHT) dont la molécule est constituée de trois groupes anilino- β -carbo-2'éthylhexyl-1'-oxy centrés sur un noyau triazine.

Les nouveaux filtres : photostabilité et efficacité dans la protection UVA

Les filtres UVA ou à large spectre UVA + UVB les plus récents sont non seulement photostables, mais ils présentent aussi des performances remarquables qui en font des acteurs incontournables pour atteindre le niveau de protection actuellement requis en Europe. Il faut noter la tendance à un poids moléculaire élevé, ce qui est une caractéristique favorable pour exclure toute diffusion dans la partie vivante de l'épiderme.

Nouveaux filtres UVA

Le diéthylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate (DHHB) [13] possède aussi un domaine π plus étendu que les filtres UVB (figure 9). Il absorbe à $\lambda_{\max} = 354$ nm avec un K = 91. La molécule est intrinsèquement photostable, contrairement au butyl méthoxydibenzoylméthane, plus ancien, dont la photostabilité doit être strictement contrôlée en formulation (voir aussi tableau II).

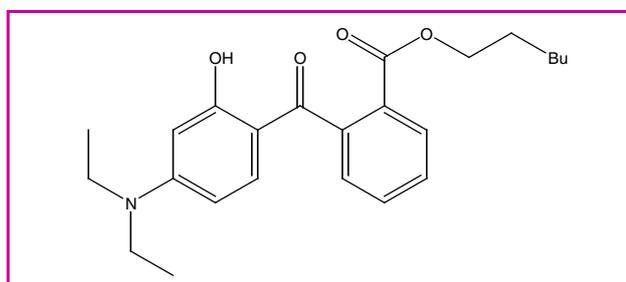


Figure 9 - Diéthylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate (DHHB), filtre UVA avec $\lambda_{\max} = 354$ nm et K = 91.

Tableau II - Liste des filtres UVA les plus utilisés en Europe.

*Utilisation limitée à un seul groupe cosmétique car protégé par un brevet.

Substance	Abréviation ou nom usuel	PM	Conc max.	Solubilité	λ_{\max} (nm)	K
Butyl méthoxydibenzoyl méthane	BMDBM Avobenzone (E.-U.)	310	5 %	Huile	357	110
Terephthalidène dicamphre sulfonic acid*	Mexoryl SX	607	10 %	H ₂ O	345	75
Disodium phényldibenzimidazole tétrasulfonate	DPBT Bisymidazylate	675	10 % (acide)	H ₂ O	335	77
Diéthylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate	DHHB	397	10 %	Huile	354	91

C'est aussi le cas du disodium phényldibenzimidazole tétrasulfonate (DPBT) [14], qui a aussi la particularité d'être hydrosoluble grâce à la neutralisation des groupes sulfonates de la molécule (figure 10 et tableau II).

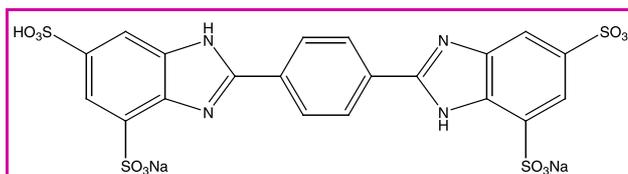


Figure 10 - Disodium phényldibenzimidazole tétrasulfonate (DPBT), filtre UVA avec $\lambda_{\max} = 335$ nm et K = 77.

Tableau III - Liste des filtres large spectre (UVA + UVB) les plus utilisés en Europe.

*Utilisation limitée à un seul groupe cosmétique car protégé par un brevet.

Substance	Abréviation ou nom usuel	PM	Conc. max.	Solubilité	λ_{\max} nm	K
2-hydroxy-4-methoxy benzophenone	Bz-3	228	10 %	Huile	288	63
	Benzophenone-3 Oxybenzone				325	40
Drometrizole trisloxane*	Mexoryl XL	502	15 %	Huile	303 341	31 32
Bis-éthylhexyloxyphenol méthoxyphényl triazine	BEMT	628	10 %	Huile	310	74
	Anisotriazine				343	82
Méthylène bis-benzotriazolyle tétraméthylbutylphénol	MBBT	659	10 %	H ₂ O, pré-dispersion à 50 %	305	41
					360	50
Titanium dioxide	TiO ₂ micronisé et enrobé (aluminium stearate ou autres exp : diméthicone)	80	25 %	Dispersible Huile ou H ₂ O selon enrobage	290	60 9,5 2,4
					360	
					400	
					spectre continu	

Nouveaux filtres à large spectre UVA et UVB

Ces filtres ont la particularité d'absorber aussi bien le rayonnement UVB que UVA. Ils sont au nombre de deux [15] : la bis-éthylhexyloxyphénol méthoxyphényl triazine (BEMT) (figure 11) et le méthylène bis-benzotriazolyle tétraméthylbutylphénol (MBBT) (figure 12). Leurs performances sont reportées dans le tableau III.

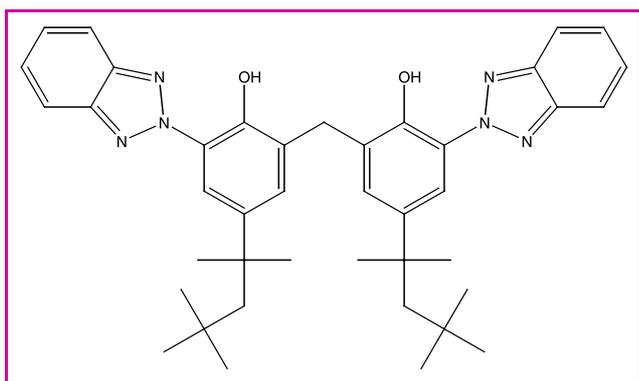


Figure 11 - Bis-éthylhexyloxyphénol méthoxyphényl triazine (BEMT), filtre UVA + UVB avec λ_{\max} = 310 nm (K = 74) et λ_{\max} = 343 nm (K = 82).

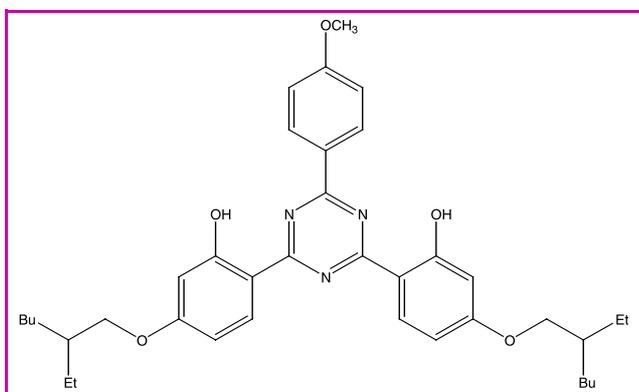


Figure 12 - Méthylène bis-benzotriazolyle tétraméthylbutylphénol (MBBT), filtre microparticulaire UVA + UVB avec λ_{\max} = 305 nm (K = 41) et λ_{\max} = 360 nm (K = 50).

Trois des nouveaux filtres cités ont des spectres et des absorptions spécifiques K vraiment intéressantes, comme montré dans la figure 13. Le dernier cité, le MBBT [15-16], a la particularité d'être totalement insoluble en phase aqueuse ou huileuse. Cette particularité a été mise à profit pour créer un nouveau type de filtre qui se présente sous forme de microparticules (160 nm) en prédispersion aqueuse concentrée (50 % actif m/m), permettant non seulement au filtre d'agir par absorption du rayonnement, mais aussi par diffusion et réflexion, ce qui permet d'augmenter l'étendue de la filtration, notamment vers les UVA longs (jusqu'à 400 nm).

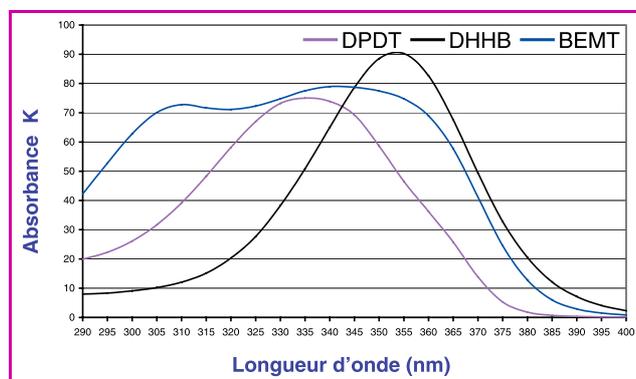


Figure 13 - Spectres UV de filtres organiques récents : le DPBT et le DHHB qui sont des filtres UVA et le BEMT qui est un filtre à spectre large UVA + UVB. Tous sont photostables.

Jusqu'à présent, les filtres microparticulaires étaient exclusivement des écrans minéraux, réalisés à partir d'oxyde de titane micronisé et enrobé (afin de rendre la particule dispersible en phase aqueuse ou huileuse) ou à partir d'oxyde de zinc [17]. Souvent proposées sous forme de prédispersion concentrée, ces écrans minéraux peuvent atteindre un pouvoir de filtration équivalent aux filtres organiques dans les UVB, comme montré dans la figure 14 pour de l'oxyde de titane micronisé. Cependant, leur filtration dans les UVA long n'atteint pas l'amplitude du filtre organique microparticulaire MBBT, dont la performance reste sans égal dans ce domaine, comme le montre aussi la figure 14.

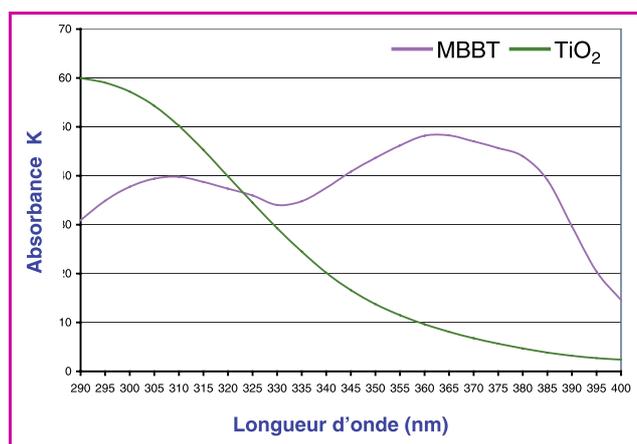


Figure 14 - Spectre UV de filtres microparticulaires : l'oxyde de titane micronisé et le filtre organique MBBT.

La réglementation européenne

Les agents filtrants sont très réglementés en Europe. L'annexe VII de la directive 76/768/CEE établit une liste de 28 filtres que peuvent contenir les produits de protection solaire et fixe les concentrations maximales autorisées ainsi que les conditions d'emploi pour chacun d'eux. Il est à noter que cette liste n'est pas figée. Par exemple, le 28^e filtre, qui est le filtre UVA DHHB, a été introduit le 30 juillet 2005. Cependant, la liste contient aussi un certain nombre de filtres assez anciens, qui ne sont pratiquement plus utilisés par l'industrie. Deux filtres absorbant dans les UVA sont brevetés par un grand groupe cosmétique, ce qui empêche leur utilisation par le reste de l'industrie.

D'un point de vue pratique, le formateur européen a donc accès à 9 filtres UVB, à 3 filtres UVA, et à 4 filtres UVA + UVB, ce qui n'est pas mal, comparé par exemple à la situation actuelle aux États-Unis, très déficitaires en terme de filtres UVA, plaçant ainsi l'industrie européenne à la pointe de la protection solaire. Les filtres UVB sont reportés dans le *tableau IV*, les filtres UVA dans le *tableau II* et les filtres à large spectre (UVA+UVB) dans le *tableau III*.

Le produit de protection solaire

Les filtres UV précédemment décrits doivent être incorporés dans une formulation conçue pour favoriser leur étalement sur la peau afin de tendre vers la formation d'un film homogène et continu. Compte tenu de la spécificité de leur spectre d'absorption, UVB, UVA ou les deux, les filtres sont très souvent associés entre eux afin d'optimiser la qualité du spectre d'absorption résultant. Grâce à la composition biphasique des émulsions utilisées, eau-dans-huile ou huile-dans-eau, tous les types de filtres peuvent être incorporés dans une même formulation. Il n'est pas rare de rencontrer des formules comprenant un ou deux filtres UVB, un ou deux filtres UVA, un ou deux filtres à large spectre, le tout sous forme de molécules hydro- ou liposolubles, ou de microparticules hydro- ou lipodispersibles. Afin d'atteindre les hauts indices de protection solaire, FPS = 30, 50, ou 50+, le total en % m/m des filtres peut atteindre des valeurs élevées, de l'ordre de 15-20 %, tout en ne dépassant pas le pourcentage maximum autorisé pour chaque filtre. Afin de respecter la nouvelle recommandation européenne [18], le facteur de protection UVA ne doit pas être inférieure à 1/3 de l'indice FPS affiché, ce qui complique encore le travail du formateur.

Formulation des mélanges de filtres

Très longtemps basée sur des règles empiriques, la formulation des mélanges de filtres profite aujourd'hui de logiciels de simulation. Les plus intéressants, d'un point de vue physique, postulent que l'absorption UV résulte de la non-régularité du film de molécules filtrantes déposé à la surface de la peau [19-20]. Un simple calcul montre en effet que l'intensité du spectre d'absorption, mesuré par le facteur de protection FPS, est de loin inférieure à celle calculée à partir de l'application directe de la loi de Beer-Lambert à la quantité de filtre déposée. L'interprétation est que le film filtrant, supposé homogène, forme à petite échelle des accumulations au fond des sillons de la peau (ridules et pores), au détriment de la couverture en surface qui s'avère être très fine due à la friction appliquée au moment de l'étalement. D'autres facteurs peuvent augmenter

Tableau IV - Liste des filtres UVB les plus utilisés en Europe.

Substance	Abréviation Nom usuel	PM	Conc. max. %	Solubilité	λ_{\max} (nm)	K
Phenylbenzimidazole sulfonic acid	PBSA Ensulizole (E.-U.)	274	8 %	H ₂ O	307	95
2-Cyano-3,3-diphenyl-acrylate, 2-ethylhexyl ester	OC Octocrylène	361	10% (acide)	Huile	303	34
Ethylhexyl methoxycinnamate	EHMC Octinoxate (E.-U.)	290	10%	Huile	311	84
Isoamyl p-methoxycinnamate	IMC Amiloxate (E.-U.)	248	10 %	Huile	310	99
Ethylhexyl triazone	EHT	823	5 %	Huile	315	155
Diethylhexyl butamido triazone	DHBT	766	10 %	Huile	310	153
4-Methylbenzylidene camphor	4-MBC Enzacamene (E.-U.)	254	4 %	Huile	300	94
2-Ethylhexyl salicylate	EHS Octisalate (E.-U.)	250	5 %	Huile	307	17
Dimethico-diethyl-benzal malonate	Polysilicone 15	≅ 6 000	10 %	Huile	312	17

l'irrégularité du dépôt, comme l'évaporation des substances volatiles (eau ou alcool) contenues dans la formulation. La modélisation de la géométrie d'un tel film et du calcul de sa transmission pour chaque longueur d'onde du spectre est aujourd'hui réalisable grâce au calcul numérique sur ordinateur (voir encadré).

Modélisation de la géométrie du film d'agents filtrants

Compte tenu d'une loi de distribution de hauteur $h(P)$, P étant la probabilité d'avoir h , et de l'absorbance A_{λ} , calculée pour un film de hauteur moyenne h_m en appliquant la loi de Beer-Lambert à la quantité totale de matériel filtrant par unité de surface (2 mg de produit/cm²), la transmission totale du film irrégulier à la longueur d'onde λ est donnée par l'équation 1, somme de transmissions de profils élémentaires dP ayant une hauteur $h(P)$:

$$T_{\lambda} = \int_0^1 10^{-\frac{h(P)}{h_m} \times A_{\lambda}} \times dP \quad (1)$$

Une seconde équation permet de conserver constante la hauteur moyenne du film de filtres, quelque soit la loi de distribution de hauteur envisagée :

$$\int_0^1 h(P) \times dP = h_m \quad (2)$$

Cette hauteur moyenne a été normalisée à 1 dans notre approche [20] en introduisant dans les deux équations la distribution de hauteur relative $\frac{h}{h_m}(P)$. Une loi de distribution, basée sur une fonction de probabilité gamma, a pu être ainsi paramétrée afin que les spectres d'absorption calculés soient numériquement corrélés aux spectres expérimentaux obtenus sur un grand nombre de produits solaires [20-21]. Dans l'exemple de la figure 15, le calcul du spectre a été effectué sur la composition de filtres suivante : EHMC : 7,5 % ; EHS : 5 % ; 4-MBC : 4 % ; Bz-3 : 2,5 % ; BMDMB : 2 %. De tels modèles mathématiques permettent de déduire, à partir des spectres simulés, des indices de protection correspondant à n'importe quelle combinaison de filtres UV, et donc de prédire la protection avant même la réalisation de la formule.

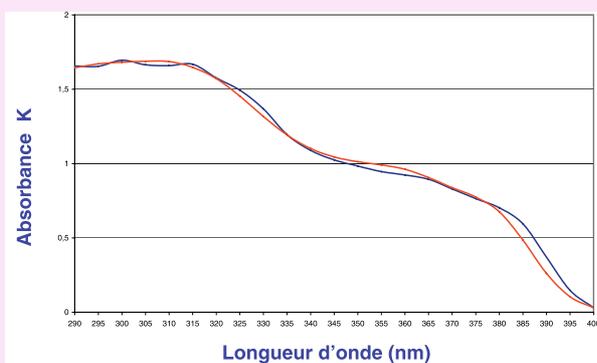


Figure 15 - Spectre UV calculé (courbe rouge) d'après une distribution de hauteur de film filtrant basé sur une loi de probabilité gamma. Ce spectre est comparé à l'absorption expérimentale du produit correspondant (courbe bleue) mesurée après étalement sur substrat artificiel reproduisant la rugosité de la peau.

La mesure des indices de protection

Facteurs de protection *in vivo* basés sur la réponse érythémateuse ou pigmentaire

La détermination des indices de protection *in vivo* est basée sur la visualisation d'effets biologiques aigus mesurés

sur le dos de volontaires humains, sur lesquels le produit à tester est appliqué à 2 mg/cm². La détermination du facteur de protection solaire (FPS ou SPF en anglais) utilise ainsi le marqueur érythème (prévention du coup de soleil), ce qui implique surtout l'effet des UVB. Le calcul de l'indice FPS repose sur la mesure de la dose érythémateuse minimale (DEM), avec et sans produit protecteur [22]. La DEM est la dose UV nécessaire fournie par un simulateur solaire pour produire une rougeur de la peau à peine perceptible (24 heures après l'irradiation) sur le dos d'un volontaire :

$$\text{FPS} = \frac{\text{DEM protégé}}{\text{DEM non protégé}}$$

Le test est répété sur au moins dix volontaires et la moyenne arithmétique des FPS individuels donne le FPS déclaré. Selon la récente recommandation européenne, le FPS déclaré ne peut prendre qu'un nombre limité de valeurs : 6-10 (protection faible), 15-20-25 (protection moyenne), 30-50 (haute protection) et 50+ (très haute protection). Le FPS mesuré est arrondi au nombre autorisé inférieur. 50+ signifie un FPS d'au moins 60.

Pour l'évaluation du facteur de protection UVA sur humains, la pigmentation persistante, appelée aussi PPD (« persistent pigment darkening »), s'est imposée au Japon et en Europe [23]. Ce type de pigmentation cutanée est surtout induit par les UVA et par le visible.

Le simulateur solaire n'émet que des UVA dans ce test (filtre additionnel pour stopper les UVB), ce qui permet d'éviter l'apparition de l'érythème sur les volontaires afin de pouvoir observer la seule pigmentation de la peau. La même recommandation européenne impose que le facteur de protection UVA ne soit pas inférieur à 1/3 du FPS affiché. Par exemple, un FPS 30 requiert une protection PPD UVA au moins égale à 10.

Facteurs de protection *in vitro* basés sur la spectroscopie d'absorption UV

La relation entre l'indice *in vivo* (FPS ou PPD UVA) et la spectroscopie d'absorption est évidente. Si la DEM sur site protégé est supérieure à la DEM sur site non protégé, c'est que l'irradiance effective E_{eff} (pour produire par exemple l'érythème), transmise par le film de produit filtrant étalé sur la peau, est atténuée par un facteur égal au FPS. Il est donc possible de le calculer à partir de la spectroscopie d'absorption *in vitro* [24] :

$$\text{FPS} = \frac{E_{\text{eff non protégé}}}{E_{\text{eff protégé}}} = \frac{\int_{\lambda=290 \text{ nm}}^{\lambda=400 \text{ nm}} S(\lambda) \cdot E(\lambda) \cdot d\lambda}{\int_{\lambda=290 \text{ nm}}^{\lambda=400 \text{ nm}} S(\lambda) \cdot E(\lambda) \cdot T(\lambda) \cdot d\lambda} \quad (3)$$

avec $S(\lambda)$: spectre d'action pour l'érythème à longueur d'onde λ ; $E(\lambda)$: irradiance spectrale de la source UV à la longueur d'onde λ ; $T(\lambda)$: transmittance de la couche de produit filtrant à la longueur d'onde λ ; $d\lambda$: pas de longueur d'onde (1 nm).

Le numérateur de l'équation 3 (irradiance effective non protégé) est représenté graphiquement dans la figure 4 comme spectre d'efficacité érythémateuse avec le soleil en tant que source UV. Le spectre d'absorption du film protecteur est représenté par la transmittance $T(\lambda)$, mesurée par spectroscopie *in vitro*. D'autres spectres d'action peuvent être utilisés avec la même source UV et le même

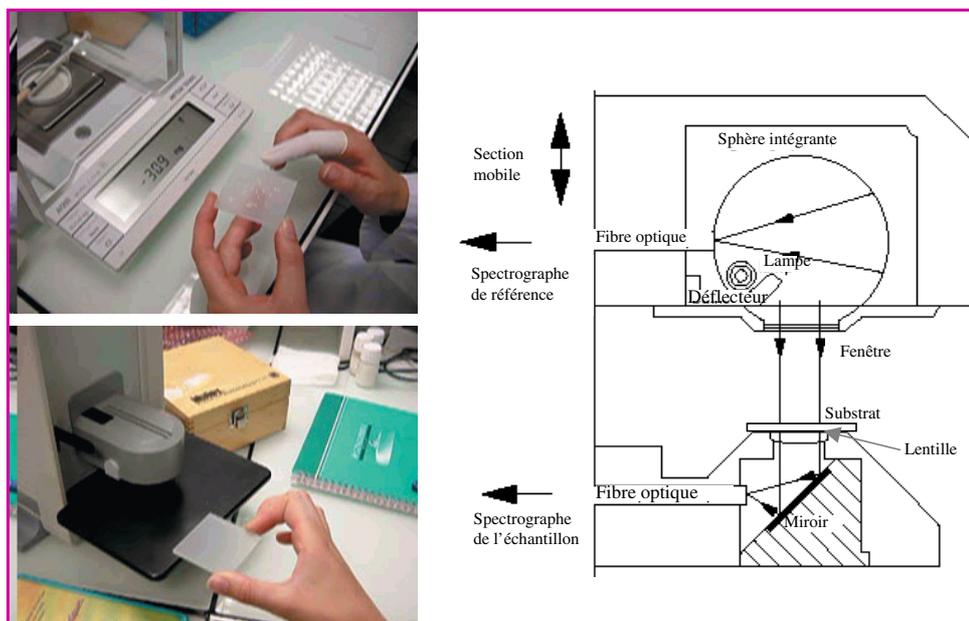


Figure 16 - Spectroscopie *in vitro* sur plaque de PMMA rugueux.

Le produit est déposé sur la plaque sous forme de gouttes, la quantité étant déterminée par double pesée de la micropipette ; puis l'étalement est effectué à l'aide d'un doigtier. Le spectrophotomètre UV est spécialement conçu pour ce type de mesure (Labsphere™ UV-1000S).

irrégulier et avoir une plage de réponse linéaire couvrant au moins 2 unités d'absorbance.

Difficilement remplies dans le passé, ces conditions sont maintenant réunies [25] par l'utilisation de plaques de Plexiglas® (polyméthylméthacrylate, PMMA) de rugosité contrôlée [26], obtenues par sablage ou par moulage (figure 16). Un protocole très strict doit être suivi afin d'obtenir des facteurs de protection équivalents à ceux mesurés *in vivo*. Notamment, la mesure *in vitro* de la protection UVA [27], qui a fait l'objet d'une méthode reconnue au niveau européen [28], doit faire intervenir une pré-irradiation afin d'être proche des conditions du test *in vivo* PPD, connu pour challenger la photostabilité des préparations filtrantes.

Facteur de protection antiradicalaire basé sur la spectroscopie ESR

spectre d'absorption, comme celui de la pigmentation persistante pour l'indice UVA.

L'obtention du spectre d'absorption *in vitro* requiert des conditions particulières :

- le produit de protection doit être étalé comme sur de la peau afin de former un film irrégulier ;
- le substrat doit être transparent aux UV et présenter une irrégularité en surface reproductible afin d'imiter le relief de la peau ;
- l'évaporation des substances volatiles de la préparation après étalement doit s'effectuer librement ;
- la reproductibilité du spectre doit être correcte, ce qui requiert un bon entraînement de l'opérateur dans la manière d'étaler le produit ;
- le spectrophotomètre doit être équipé d'une sphère d'intégration, afin de collecter la lumière diffusée par le film

La grande nouveauté de cette approche est que l'on mesure directement les espèces chimiques (les radicaux libres) qui sont à la source d'une cascade d'événements biologiques conduisant aux dommages cutanés aigus ou chroniques. Les progrès récents réalisés dans la spectroscopie de résonance du spin de l'électron (ESR) [29] ont permis d'appliquer cette technique à des biopsies de peau humaine irradiées par un simulateur solaire avant et après application d'un produit de protection solaire (figure 17). Le champ d'investigation de la spectroscopie ESR est suffisamment ample pour quantifier les radicaux libres à la fois dans l'épiderme et le derme.

Contrairement aux indices basés sur les UVB (FPS) ou les UVA (PPD), le nouvel indice dépend de l'ensemble du rayonnement et décrit donc l'efficacité globale de la protection. Un indice de protection original, l'« integrated



Figure 17 - Mesure des radicaux libres produits par un simulateur solaire sur un échantillon de peau : irradiation par un simulateur solaire, puis mesure par spectroscopie de résonance du spin de l'électron (ESR).

sun protection factor » (ISPF) (couvrant les UVB et les UVA), a pu ainsi être proposé [30-31], reprenant le même principe de calcul que pour les indices *in vivo* : rapport de doses UV mesuré sur site protégé et sur site non protégé qu'il faut appliquer à un échantillon de peau pour atteindre un même excès de radicaux libres.

L'avenir de la photoprotection

Avec d'un côté les contraintes réglementaires et les exigences des consommateurs de plus en plus importantes, et de l'autre l'apparition de nouveaux filtres UV photostables, à spectre large, le tout combiné avec une meilleure connaissance des mécanismes d'actions, les produits de protection solaire ont fait d'énormes progrès depuis le début des années 2000.

Le consommateur peut donc de nos jours compter sur un produit de protection solaire ayant : une protection UVA à la hauteur de la protection UVB annoncée (au moins 1/3 du FPS), une très bonne photostabilité, une bonne résistance à l'eau et une galénique agréable à utiliser

Que peut-on donc encore attendre de plus d'un produit solaire ?

Les toutes dernières recherches portent sur la multiplicité des systèmes de protection (filtres UV, neutralisation radicalaire, renforcement des mécanismes de réparation de l'ADN), ainsi que sur l'augmentation de l'efficacité de la filtration (permettant de baisser la concentration en filtres).

En effet, même si les produits de protection solaire ont désormais une protection UVA et UVB équilibrée (1^{ère} défense), l'ajout de complexes permettant une protection antiradicalaire (2^e défense) ainsi que d'actifs encapsulés dans des liposomes renforçant les mécanismes naturels de réparation de l'ADN [32] (3^e défense) sont là pour pallier à toute surexposition éventuelle.

Les effets des UV sont étudiés depuis plusieurs décennies car c'est la partie la plus énergétique du rayonnement solaire qui arrive jusqu'à nous. Mais qu'en est-il des autres longueurs d'onde de plus faible énergie mais de plus forte intensité ? Car même si les filtres UV sont très efficaces, il n'en reste pas moins qu'il est préférable de les utiliser à des concentrations minimales. Les modèles théoriques nous prouvent que nous pouvons envisager de diminuer de façon importante leur concentration et d'augmenter leur rémanence, en améliorant l'efficacité de l'étalement du produit par la galénique.

Références

- [1] Global solar irradiance at sea level, *CIE-Technical Report*, **1989**, 85, table 4.
- [2] Bruls W.A.G., Slaper H., Van Der Leun J.C., Berrins L., Transmission of human epidermis and stratum corneum as a function of thickness in the ultraviolet and visible wavelengths, *Photochem. Photobiol.*, **1984**, 40, p. 485.
- [3] Bedane C., Erythème induit par les rayonnements UV, *Rayonnement ultraviolet et Peau*, F. Aubin, P. Humbert (eds), John Libbey Eurotext Ltd., **2001**, p. 64.
- [4] Leccia M.T., Vieillessement cutané photo-induit, *Cosmétologie et dermatologie esthétique*, *Encyclopédie Méd. Chir. ESM*, Elsevier, **2000**, 50-050-B-10.
- [5] Diffey B.L., Solar ultraviolet radiation effects on biological systems, *Physics in Medicine and Biology*, **1991**, 36(3), p. 229.
- [6] Setlow R.B., Grist E., Thompson K., Woodhead A.D., Wavelengths effective in induction of malignant melanoma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, 90, p. 6666.
- [7] Douki T., Cadet J., Effets des rayonnements UV sur l'ADN, *Rayonnement ultraviolet et Peau*, F. Aubin, P. Humbert (eds), John Libbey Eurotext Ltd., **2001**, p. 9.
- [8] 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.
- [9] Lin J.Y., Selim A., Shea C., Grichnik J., Omar M., Monteiro-Riviere N., Pinnell S., UV photoprotection by combination of topical antioxidants: vitamin C and vitamin E, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **2003**, 48, p. 866.
- [10] Shaath N.A., Photostability, *The Encyclopedia of ultraviolet Filters*, Shaath N.A. (ed), Allured Publ. Corp., **2007**, p. 23.
- [11] Bonda C., Research pathways to photostable sunscreens, *Cosm. & Toil.*, **2008**, 123, p. 49.
- [12] Shaath N.A., Quality control of sunscreens, *Sunscreens: Development, Evaluation and Regulatory Aspects* (2nd ed), N. Lowe, N. Shath, M. Pathack (eds), Marcel Dekker, New York, **1997**, p. 667.
- [13] BASF : Uvinul™ T 150 et Uvinul™ A Plus.
- [14] Symrise (Haarmann & Reimer) : Neo Heliopan™ AP.
- [15] Ciba Specialty Chemicals : Tinosorb™ S et Tinosorb™ M.
- [16] Müller S., Herzog B., Giesinger K., Quass K., Osterwalder U., Micronization as a tool in the development of innovative UV filters, *S.O.F.W.-Journal*, **2005**, 131, p. 32.
- [17] Anderson M.W., Hewitt J.P., Spruce S.R., Broad spectrum physical sunscreens: Titanium dioxide and Zinc oxide, *Sunscreens: Development, Evaluation and Regulatory Aspects* (2nd ed), N. Lowe, N. Shath, M. Pathack (eds), Marcel Dekker, **1997**, p. 353.
- [18] European Commission Recommendation on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto: http://europa.eu.int/comm/enterprise/cosmetics/sunscreens/index_en.htm, **2006**.
- [19] Herzog B., Prediction of sun protection factors and UVA parameters by calculation of UV transmissions through sunscreen films of inhomogeneous surface structure, *Sunscreens Regulation and Commercial Developments* (3rd ed), N. Shaath (ed.), **2005**, 28, p. 881.
- [20] Ferrero L., Pissavini M., Marguerie S., Zastrow L., Efficiency of a continuous height distribution model of sunscreen film geometry to predict realistic sun protection factors, *J. Cosmet. Sci.*, **2003**, 54, p. 463.
- [21] Pissavini M., *Analyse des mécanismes d'action de différents filtres ultraviolets en concentration élevée sur des substrats irréguliers*, Thèse de doctorat en sciences, Université de Nice-Sophia Antipolis, UFR Sciences, **2003**.
- [22] International sun protection factor (SPF) test method, *Colipa Guidelines*, **2006**, <http://www.colipa.com>.
- [23] Measurement standards for UVA protection efficacy, *Tech. Bull.*, Japan Cosmetic Industry Association, **1996**.
- [24] Diffey B.L., Robson J., A new substrate to measure sunscreen protection factors throughout the ultraviolet spectrum, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **1989**, 40, p. 127.
- [25] Pissavini M., Ferrero L., Alard V., Heinrich U., Tronnier H., Kockott D., Lutz D., Tournier V., Zambonin M., Meloni M., Determination of the in vitro SPF, *Cosm. & Toil.*, **2003**, 118, p. 63.
- [26] Ferrero L., Pissavini M., Dehais A., Marguerie S., Zastrow L., Importance of substrate roughness for in vitro sun protection assessment, *I.F.S.C.C. Magazine*, **2006**, 9, p. 97.
- [27] Gers-Barlag H., *Harmonised in vitro determination of UVA protection*, Intern. Sun Protection Conference, The Royal Society, Londres, **2005**.
- [28] Method for the in vitro determination of UVA protection provided by sunscreen products, *Colipa Guidelines*, **2007**, <http://www.colipa.com>.
- [29] Zastrow L., Herrling T., Berliner L.J., Ferrero L., Groth N., In vivo measurement of free radicals in human skin, *I.F.S.C.C. Magazine*, **2003**, 6, p. 295.
- [30] Zastrow L., Integrated sun protection factor: a total UVA/UVB protection index, *Intern. Sun Protection Conference*, The Royal Society, Londres, **2005**.
- [31] Zastrow L., Ferrero L., Herrling T., Groth N., Integrated sun protection factor: a new sun protection factor based on free radicals generated by UV irradiation, *Skin Pharmacol. Physiol.*, **2004**, 17, p. 219.
- [32] Walfield A.M., Yarosh D.B., It's never too late: DNA repair and photo-aging, *Cosm. & Toil.*, **2007**, 122, p. 48.



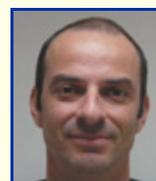
L. Ferrero

Louis Ferrero

est directeur du Service Recherche en protection solaire à l'International R&D Center de Coty-Lancaster*.

Marc Pissavini

est chef de projets en « recherche protection solaire » et responsable des services Microbiologie+ et Analytique*.



M. Pissavini

* Lancaster - Coty, International Research & Development Center, Athos Palace, 2 rue de la Lujernetta, MC 98000 Monaco.

Courriels : Louis_Ferrero@cotyinc.com ;
Marc_Pissavini@cotyinc.com