

PHOTOPROTECTION CUTANÉE

F. HENRY (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2), G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : La photoprotection physique ou chimique est un impératif afin de se prémunir contre certains des effets néfastes de l'exposition aux rayonnements ultraviolets.

MOTS-CLÉS : *Protection solaire - Ultraviolet*

CUTANEOUS PHOTOPROTECTION

SUMMARY : Physical or chemical photoprotection is mandatory in order to prevent some of the negative effects of ultraviolet light exposure.

KEYWORDS : *Sun protection - Ultraviolet light*

CONSEILS SELON L'INDICE UV

L'indice UV déterminé par les services météorologiques représente l'intensité du rayonnement UV au sol. Cette intensité varie selon l'heure du jour et la saison. Un indice extrêmement élevé (supérieur à 9) doit inciter à éviter autant que possible les activités en plein air. Si on souhaite s'y adonner quand même, il est recommandé d'appliquer des mesures de protection strictes contre le rayonnement solaire (ombre, vêtements adéquats, protection des yeux, produits solaires). L'indice UV est très élevé s'il est de niveau 7 ou 8. La lumière solaire directe doit être évitée autant que possible. Il faut rechercher l'ombre et prendre les mesures de protection appropriées. De 4 à 6, l'indice UV est modéré à élevé. L'exposition au rayonnement solaire maximum en milieu de journée est déconseillée. Une protection adaptée est utilisée conjointement à des vêtements. En dessous de la valeur 4, l'exposition à la lumière solaire directe ne comporte pas de risque immédiat.

PHOTOPROTECTION NATURELLE

Certains experts estiment que l'incidence des carcinomes cutanés devrait augmenter d'environ 2 à 3 % pour toute diminution de 1% de l'ozone stratosphérique. Les mélanomes devraient aussi augmenter en nombre. Ces prédictions ne tiennent pas compte d'une adaptation du comportement humain. Il suffirait en effet de réduire le temps d'exposition directe au Soleil ou de se protéger de manière adéquate par des vêtements et des préparations photoprotectrices pour rendre caduques les prévisions alarmistes. La question reste de savoir si la population peut être sensible à des campagnes d'information dans ce domaine. Il n'en reste pas moins vrai que la menace des UV sur différents écosystèmes dont celui de l'homme est un véritable problème de santé qui risque d'être aggravé par des changements climatiques globaux (1). L'être humain

possède certes une capacité importante d'adaptation, mais la cancérologie cutanée, reflet de l'équilibre entre le comportement des populations, l'environnement et le climat, vit une situation de crise à l'aube du troisième millénaire.

Pour la majorité des individus, la principale source de rayonnement UV est le Soleil. Dans certains cas, l'exposition aux UV solaires est délibérée. Dans d'autres, elle découle d'une activité professionnelle ou récréative à l'extérieur. Au cours de la journée, l'intensité du rayonnement UV en plein air varie constamment. Les différentes parties du corps reçoivent des quantités d'UV inégales selon leur orientation par rapport au Soleil et la réflexion du sol. La dose quotidienne d'UV reçue dépend de l'intensité du rayonnement et du temps d'exposition. Elle peut ainsi résulter d'une exposition brève sous une intensité plus forte, ou d'une exposition plus longue sous une intensité plus faible. Les quantités reçues aux divers moments de la journée sont cumulatives. C'est ainsi qu'une exposition à midi équivaut à une exposition plus longue à d'autres heures du jour.

PHOTOPROTECTION EXTERNE

Le rôle des ultraviolets (UV), en particulier les UVB de courte longueur d'onde (280-315 nm), dans l'apparition de cancers cutanés a été démontré dès 1920. Cependant, une véritable prise de conscience collective des effets néfastes du Soleil ne date que d'une vingtaine d'années, lorsque les premières études épidémiologiques ont été publiées. Le besoin d'une photoprotection optimisée s'est alors affirmé.

Les mesures de protection individuelle réduisent considérablement les quantités d'UV reçues. Les vêtements, dont les couvre-chefs, protègent efficacement certaines parties du corps. Lorsqu'il est malaisé de se protéger par l'habillement, l'utilisation appropriée d'une crème protectrice limite l'exposition de la peau. L'été, il est préférable de mener les activités de plein air en début de matinée et en fin d'après-midi. En règle générale, il faut se méfier des heures du jour où l'ombre d'un objet est plus

(1) Assistant de Recherche (2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie

TABLEAU I : CORRESPONDANCE ENTRE LA LATITUDE ET L'ÉPOQUE DE L'ANNÉE OÙ UNE PHOTOPROTECTION EST HAUTEMENT SOUHAITABLE

| Latitude | Epoque |
|---|--------------------|
| 60°N à 70°N - Nord du Canada - pays nordiques - Nord de la Russie - Alaska | mai - août |
| 50°N à 60°N - Sud du Canada - Europe du nord - Russie centrale | avril - septembre |
| 40°N à 50°N - Nord des USA, Centre Europe - Chine du nord | mars - octobre |
| 30°N à 40°N - Sud des USA - Sud de l'Europe - Nord de l'Afrique - Moyen Orient - Chine centrale | février - novembre |
| 30°N à 30°S - Afrique - Amérique centrale - Nord de l'Amérique du Sud - Inde - Indonésie | toute l'année |
| 30°S à 40°S - Nord de l'Argentine - Pointe de l'Afrique - Sud de l'Australie | août - mai |
| 40°S à 50°S - Sud de l'Argentine - Nouvelle Zélande | septembre - avril |
| 50°S à 60°S - Iles Falkland - Terre de feu | octobre - mars |

courte que sa hauteur. Les risques de coups de soleil augmentent d'autant plus que l'ombre est petite. Ceux qui s'exposent au Soleil entre 10 et 14 h doivent recourir à des mesures de protection. L'ombre protège partiellement la peau du rayonnement UV, mais, pour les yeux, elle n'est efficace que si le sujet est tourné vers elle. Les lunettes de soleil bien conçues sont la meilleure protection. Sur la neige, il est indispensable de toujours protéger la peau et les yeux.

Les parents doivent être encouragés à protéger au maximum leurs enfants du rayonnement solaire, de manière à leur épargner à l'âge adulte les risques d'une maladie induite par les UV. Cette règle est d'autant plus impérative que l'enfant a des taches de rousseur.

L'époque de l'année pendant laquelle le risque est le plus grand dépend de la latitude (tableau I)

A) PHOTOPROTECTION VESTIMENTAIRE

La photoprotection vestimentaire peut être très efficace. La plupart des tissus naturels ou synthétiques en tissage serré protègent bien des UV. Un coloris foncé peut accroître son efficacité. La plupart des tissus perdent une part de leur efficacité photoprotectrice lorsqu'ils sont mouillés. Un chapeau pourvu d'un bord d'au moins 7 cm protège non seulement le sommet du crâne, mais encore la face et la nuque, sites

d'élection privilégiés des cancers cutanés. En outre, on améliorera la protection en couvrant le bas de la nuque par un foulard.

B) FILTRES ET ÉCRANS SOLAIRES

Considérations générales

Comme la lutte contre les coups de soleil faisait des progrès considérables, pendant les années 70, un axiome est né selon lequel l'emploi de filtres et d'écrans solaires était également bénéfique dans la prévention du photovieillessement et de la photocarcinogenèse. Diverses études ont globalement conforté l'opinion favorable à accorder aux produits solaires. Cependant, pendant de nombreuses années, l'efficacité des produits solaires a uniquement été évaluée par le blocage de l'érythème induit par les UVB sans tenir compte d'autres paramètres photobiologiques.

Durant quelques décennies, la photocarcinogenèse a été attribuée exclusivement aux UVB. Les UVA ont ainsi longtemps été considérés comme des radiations anodines, favorisant même la photoprotection. Aujourd'hui, de nombreux travaux ont prouvé les effets mutagènes et carcinogènes des UVA (2,3). Or, les crèmes solaires anciennes ne protégeaient que des UVB, permettant alors des expositions prolongées aux UVA du Soleil puisque le coup de soleil était évité. Il en résultait une accumulation excessive d'UVA au niveau de la peau hâlée. Ce risque théorique s'est trouvé conforté par les résultats de quelques études épidémiologiques indiquant un accroissement du risque à développer un mélanome chez les individus affirmant utiliser des crèmes solaires.

Un autre aspect négatif à l'emploi de produits solaires est apparu en relation avec le risque de résorption transcutanée de certains de leurs ingrédients.

Des doutes relatifs à l'efficacité et à l'innocuité des produits solaires sont ainsi nés à partir des données épidémiologiques inquiétantes d'accroissement du risque de cancers. Il existe cependant un biais important à ces études (4,5). Les individus utilisant des crèmes solaires ont souvent un phototype clair et sensible. Ils sont ainsi ceux qui ont le plus grand risque de développer spontanément un cancer. Malgré cette réserve, d'aucuns sont à l'origine d'un sophisme selon lequel les produits solaires seraient néfastes. Certains médias s'en sont fait l'écho de manière caricaturale et malencontreuse. On peut s'interroger sur ce qui est le plus pernicieux : les crèmes solaires (2,6), le comportement des individus face au Soleil ou les arguments avancés

TABLEAU II : PRINCIPES ACTIFS DES PRODUITS SOLAIRES

| Principes actifs | Protection | Remarques |
|--|---|---|
| Acide para-amino-benzoïque (PABA) et dérivés | UVA | De moins en moins utilisés |
| Cinnamates | UVB+UVA courts | Efficaces. Compatibles avec de nombreux véhicules. Très répandus. |
| Dérivés camphrés | UVB pour les anciennes molécules UVA pour les nouveaux dérivés | Très utilisés |
| Phénylbenzimidazoles | UVB | |
| Benzophénones | UVB + UVA courts | (Photo)-allergies de contact fréquentes |
| Dibenzoïlméthane et dérivés | UVA | Photo-instabilité |
| Triazines | UVB pour anciennes molécules UVB+UVA pour les dérivés récents | Très bonne photostabilité |
| Phénylbenzo-triazoles | UVB + UVA | Très bonne photostabilité |
| Dioxyde de titane | UVA+début de la lumière visible UVB+UVA courts pour particules micronisées. IR pour les complexes mica-oxyde de titane. | Effet blanchissant. Formes micronisées plus acceptables sur le plan cosmétique |
| Oxyde de zinc | UVA+début de la lumière visible. UVB+UVA pour les particules micronisées | Effet blanchissant. Formes micronisées plus acceptables sur le plan cosmétique. |

par les *pro* et les *contra* de la photoprotection par voie topique ?

Le photocarcinogénèse est un processus long, portant vraisemblablement sur de nombreuses années. Les études rétrospectives faisant état d'un risque accru de mélanome chez les utilisateurs de crèmes solaires apportent en fait une information a posteriori de l'efficacité des produits mis sur le marché, il y a plus de 20 ans. A cette époque, il s'agissait de produits de confort anti-coup de soleil, rien de plus. Depuis lors, les connaissances en photobiologie ont progressé et l'industrie cosmétologique n'a pas pris de retard pour améliorer la valeur de la photoprotection vis-à-vis de la prévention de l'immunosuppression, du vieillissement et de la cancérogenèse induits par les UV et d'autres longueurs d'onde du spectre solaire (7). Des filtres anti-UVA, des poudres micronisées et des anti-oxydants sont aujourd'hui communément associés aux filtres anti-UVB. Il en résulte une

photoprotection nettement accrue et prouvée pour divers produits actuellement sur le marché. Des progrès ont également été réalisés dans les méthodes de tests d'évaluation d'efficacité ainsi que dans la substantivité, la résistance à la sueur et à l'eau, et la photostabilité des produits solaires. Selon toute évidence, le marché actuel ne comporte plus uniquement des produits de confort anti-coup de soleil, mais certains sont devenus de réels agents de prévention des dégâts actiniques y compris des cancers cutanés. Jeter l'opprobre sur les produits solaires actuels est devenu injustifié et pernicieux. Cependant, la photoprotection topique dépend de l'utilisateur de ces produits. Tant que ces derniers seront utilisés pour prolonger le temps d'exposition au Soleil, les progrès de la photoprotection risquent de rester futiles ou subordonnés au plaisir de vivre le temps présent. Si peu aura alors été acquis pour la prévention des cancers.

Principes actifs

Deux catégories de photoprotecteurs sont utilisées dans les écrans solaires. Les filtres chimiques absorbent les rayons UV. Leur efficacité dépend de leur structure chimique et de leur concentration dans le véhicule. Ils sont soumis à une réglementation stricte afin de garantir leur innocuité avant leur commercialisation. Les écrans minéraux, pour leur part, agissent essentiellement par réflexion du rayonnement UV. Il s'agit de poudres pigmentaires dont le spectre d'action dépend de la taille des particules et de leur concentration dans le produit fini. Différents filtres et écrans sont habituellement associés dans les produits solaires afin d'augmenter leur degré de protection. Le tableau II reprend la liste des principes actifs fréquemment utilisés.

Formulation

Si les systèmes filtrants définissent le spectre d'action d'un produit solaire, les véhicules dans lesquels ils sont incorporés en déterminent aussi l'efficacité. Il est primordial que le produit fini soit photostable, facile à appliquer, et présente une certaine résistance à l'eau, à la sueur et à la chaleur. De sérieux progrès ont été réalisés dans ce domaine. Une grande diversité de formulations est désormais disponible et répond parfaitement aux besoins des consommateurs. En effet, les circonstances d'utilisation d'un produit solaire sont très variées. Le choix d'une formule sera différent pour un sportif, un baigneur ou un skieur, un enfant ou un adulte. La galénique doit également être adaptée aux zones de peau à protéger. Ainsi un gel est très utile pour le cuir chevelu, alors qu'une crème convient mieux pour le visage et un lait pour le corps. Toutes ces consi-

TABLEAU III : INGRÉDIENTS COMPLÉMENTAIRES DE PRODUITS ANTI-SOLAIRES

| Substances | Rôle |
|--|--|
| Agents hydratants : glycérine, vaseline, urée, paraffine, lanoline | Lutte contre le dessèchement cutané et les sensations de tiraillement |
| Lipides : céramides, acides gras essentiels | Renforcement de la fonction barrière de la couche cornée |
| Anti-oxydants : vitamine C, E, B carotènes, sélénium, Gingko biloba, Aloe vera, extrait de thé vert, flavonoïdes | Lutte contre les radicaux libres générés par les UVA |

dérations concernant la cosméticité des produits sont importantes à prendre en compte car elles permettent d'optimiser l'usage d'écrans solaires et, par voie de conséquence, la lutte contre la photocarcinogénèse.

Composants complémentaires

Dans cette recherche de prévention de la photocarcinogénèse et du photovieillessement, d'autres ingrédients sont fréquemment incorporés dans les produits solaires. Outre les divers parfums, colorants et conservateurs ajoutés pour accroître l'effet cosmétique et "joindre l'utile à l'agréable", les composants ont pour but de transformer les produits solaires en véritables produits de soin contre le rayonnement actinique. Le tableau III reprend les ingrédients communément utilisés et leurs effets.

Sur le plan expérimental, l'application topique d'une préparation de liposomes contenant des enzymes de réparation du DNA (phosphatase, endonucléase V) diminuerait la formation de dimères de pyrimidine, tant chez la souris que chez l'Homme, après une exposition aux UV.

Des recherches se poursuivent constamment dans le but d'identifier de nouveaux agents actifs contre le rayonnement actinique et permettant de renforcer l'efficacité des produits solaires. D'autre part, de plus en plus de produits cosmétiques et d'hygiène se voient agrémentés de filtres solaires pour réduire au maximum l'absorption quotidienne d'UV.

c) INDICES DE PROTECTION

L'efficacité des produits solaires est classiquement quantifiée par un indice de protection (IP) ou un facteur de protection solaire (FPS) qui ont la même signification. En fait, les tests standardisés, évaluant la protection vis-à-vis de l'érythème induit par les ultraviolets, n'informent pas de la protection envers l'immunosuppression et les mutations. Les deux derniers

types de dégâts sont maintenant reconnus survenir bien avant l'apparition du coup de soleil. En moyenne, il faut un IP 9 fois plus important pour les bloquer que celui nécessaire pour la prévention du coup de soleil. De plus, les produits sont toujours testés en applications topiques bien supérieures en quantité à celles employées en routine par les utilisateurs. Rien que pour ce fait, l'IP annoncé devrait être divisé par 4 environ pour devenir réaliste. Si l'on combine toutes ces données, on arrive à dire que les produits solaires sont 36 fois moins efficaces dans leur effet anticarcinogène qu'à la lecture de leur IP.

Indice de protection UVB

Dans les principaux pays de l'Union Européenne, cet indice est calculé selon les recommandations de la "méthode COLIPA", définie par la Fédération des Industries de la Parfumerie. Ce procédé permet de mesurer le FSP qui correspond au rapport des énergies nécessaires pour induire, à l'aide d'une source UV artificielle, une réponse érythémateuse minimale sur peau protégée et non protégée (8,9). Cette réponse, habituellement maximale 16 à 24 heures après l'exposition, est évaluée par un observateur expérimenté selon une méthode visuelle et colorimétrique.

Un minimum de 11 individus est nécessaire pour tester un produit. Les sujets sont sélectionnés selon leur âge (16-60 ans), leur phototype (I, II, III selon la classification de Fitzpatrick) et leur couleur de peau (très claire, claire, intermédiaire) définie par colorimétrie. La sensibilité des volontaires aux UV est déterminée par la DEM, définie comme la quantité d'énergie radiante nécessaire pour produire la première réaction de rougeur perceptible, non ambiguë, aux contours nets, lue 16 à 24 heures après l'exposition. La source de rayonnement UV utilisée doit avoir un spectre comparable à la lumière solaire standard.

La DEM sert de référence pour fixer le temps d'exposition nécessaire au test des produits à évaluer. Chacun d'entre eux est appliqué à raison de 2 mg/cm², à l'aide d'une seringue, sur une surface de 35 cm² minimum au niveau du dos. Après une période de repos d'environ 15 minutes, un minimum de 5 sites d'un cm² sont exposés à des doses croissantes d'UV, avec un facteur de progression de 1,25. La lecture des résultats s'effectue 24 h plus tard de façon visuelle et à l'aide d'un colorimètre à réflectance.

La détermination colorimétrique du FPS fait appel à des mesures objectives. Le chromamètre Minolta CR200/CR300 est employé pour évaluer l'érythème, en utilisant le système de mesure des couleurs L*a*b*. Une mesure triple est effectuée

sur chaque site exposé et la peau environnante non exposée. La différence d'érythème entre ces deux zones de peau est calculée selon la formule : $\Delta a^* = a^* (\text{exp}) - a^* (\text{non exp})$. Pour chaque site, la valeur de ce Δa^* est reportée sur un diagramme. Ensuite, une droite de régression est établie à partir d'un minimum de 3 points dont le Δa^* est supérieur à 1,5 (seuil d'élimination). L'intersection entre cette droite et la droite horizontale $\Delta a^* = 2,5$ (seuil de DEM) correspond à la DEM pour le produit appliqué. Le FPS de ce produit est ensuite obtenu à partir de la formule $\text{FPS} = \text{DEM protégée} / \text{DEM non protégée}$.

Indice de protection UVA

Les méthodes utilisées évaluent la réponse érythémale ou la réponse pigmentaire à une irradiation UVA (320 - 400 nm). Seuls les individus de phototype I développent un érythème suite à une irradiation UVA à des doses simulant une exposition solaire. Par conséquent, pour la réalisation des tests, un photosensibilisant, le 8-méthoxypsoralène (topique ou oral) est généralement administré afin d'abaisser le seuil d'érythème et le temps d'exposition. Cependant, le pic d'efficacité de cette substance se situant dans les UVA courts, la totalité du spectre UVA n'est pas explorée. Par ailleurs, l'utilisation régulière des psoralènes pose un problème éthique étant donné leur effet procarcinogène.

Plusieurs méthodes ont été mises au point pour évaluer la réponse pigmentaire:

- Méthode IPD (immédiate pigment darkening) : elle mesure la pigmentation consécutive à la photo-oxydation des mélanines stockées dans la peau des personnes de phototype II à IV. Ce phénomène est induit par des doses d'UVA variant de 1 à 6 j/cm². Il est fugace et nécessite une observation immédiate après la fin de l'exposition. Le facteur de protection IPD-UVA correspond à la moyenne des rapports, pour un minimum de 10 individus, des doses d'UVA provoquant cette pigmentation instantanée sur peau protégée et non protégée.

- Méthode PPD (persistent pigment darkening) : elle est voisine de la précédente. Elle mesure la pigmentation persistante, observée 2 à 4 heures après une exposition à des doses d'UVA s'étendant de 10 à 25 j/cm², avec un facteur de progression de 1,25. La photostabilité du produit testé est prise en compte. Selon le principe utilisé dans la méthode COLIPA, on détermine visuellement ou par colorimétrie les doses minimales pigmentantes (DMP) sur peau protégée et non protégée. Le facteur de protection PPD-UVA est obtenu en faisant le rapport de ces 2 valeurs.

- Méthode de la "réponse pigmentaire" : elle combine la réponse PPD et l'érythème, observés

24 heures après l'exposition sur des peaux de phototypes I à III. Les facteurs de protection UVA déterminés par cette méthode sont similaires à ceux obtenus avec la méthode PPD.

Méthodes *in vitro*

Elles reposent sur la mesure, par spectrophotométrie de transmission, du spectre d'absorption du filtre solaire à tester, appliqué sur un substrat simulant le relief cutané. L'efficacité de la protection est ensuite déterminée par calcul. La méthode de Sayre-Agin et Diffey-Robson est la plus répandue. Le produit est appliqué sur un support transparent tel que de la peau de porc, de l'épiderme humain, une plaque de silice rugueuse, ou encore de l'adhésif médical Transpore® (3M Company Health Care, Maine, USA). L'échantillon est soumis à un rayonnement UV et des analyses comparatives de transmission sont effectuées par bandes de 5 nm. Le facteur de protection monochromatique correspond, pour une longueur d'onde donnée, au rapport des intensités UV avant et après application du filtre à tester. À partir de ces valeurs monochromatiques, différents indicateurs de protection peuvent être calculés.

Les méthodes *in vitro* présentent l'avantage d'être peu coûteuses, rapides, et très modulables, chaque paramètre (source UV, quantité de produit appliqué, ...) pouvant être modifié séparément. En revanche, la différence de comportement des supports par rapport à la peau, la spécificité du système optique, et la perturbation des résultats par la fluorescence UV de certains filtres, empêchent la standardisation de ces techniques comme méthodes officielles à l'heure actuelle.

RÉFÉRENCES

1. Piérard S, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Stress écologique et chronobiologie de la dérive géoclimatique. *Rev Verv Hist Nat*, 2002, **59**, 43-48.
2. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Nikkels AF, Arrese JE.— Acquired persistent atypical lentigines as a failure of 5-methoxypsoralen containing sunscreens in the photochemoprotection from ultraviolet radiation-induced damages. *Dermatology*, 1995, **190**, 338-340
3. Agar NS, Halliday GM, Barnetson RS et al.— The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations : A role for UVA in human skin carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**, 4954-4959
4. Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Piérard GE.— Les crèmes solaires sont-elles salutaires ou pernicieuses ? Un éclairage sous le signe du yin et du yang. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 576-579.
5. Uhoda I, Crestey M, Piérard-Franchimont C, et al.— Groupe Mosan d'Etude des Tumeurs Pigmentaires. Allons-nous mourir bronzés ou ostéo-malaciques ?

- Entre Charybde et Scylla. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 307-309.
6. Moysan A, Morliere P, Averbeck D et al.— Evaluation of phototoxic and photogenotoxic risk associated with the use of photosensitizers in suntan preparations : application to tanning preparations containing bergamot oil. *Skin Pharmacol*, 1993, **6**, 282-291.
 7. Nole G, Johnson AW.— An analysis of cumulative lifetime solar ultraviolet radiation exposure and the benefits of daily sun protection. *Dermatol Ther*, 2004, **17**, 57-62.
 8. Quinn AG.— Definition of minimal erythema dose used for diagnostic phototesting. *Br J Dermatol*, 1994, **131**, 56.
 9. Diffey BL, Jansen CT, Urbach F, et al.— The standard erythema dose : A new photobiological concept. *Photo-dermatol Photoimmunol Photomed*, 1997, **13**, 64-66.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be