

PRÉVENTION DES CANCERS CUTANÉS PAR LES CRÈMES DE PROTECTION SOLAIRE

I. UHODA (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2), G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : Dans quelle mesure les produits solaires protègent-ils des cancers cutanés ? La réponse à cette question divise les scientifiques depuis quelques années. Si le doute persiste, c'est que le bon usage de tels produits n'est qu'un élément du comportement vis-à-vis du soleil, qui doit aussi veiller à éviter des expositions solaires intempestives et considérer le port de vêtements protecteurs.

INTRODUCTION

Les crèmes et écrans solaires sont utilisés par la population en général pour protéger la peau contre les coups de soleil. Le niveau de protection contre l'érythème solaire qu'ils confèrent est exprimé par le facteur de protection solaire (FPS). Sur un autre plan, le principal agent étiologique reconnu pour la plupart des cancers cutanés est l'irradiation actinique (1, 2). Dès lors, il semble légitime d'espérer un effet préventif de ces lésions par une photoprotection topique. Cependant, l'efficacité des écrans solaires pour cet objectif est controversée (3, 4). L'Agence Internationale de la Recherche sur le Cancer (IARC) rapporte qu'il existe une "preuve limitée" d'un effet protecteur des écrans solaires contre les carcinomes spinocellulaires cutanés chez l'humain et une "preuve insuffisante" de leur effet protecteur contre les carcinomes basocellulaires ou les mélanomes cutanés (4).

Les études épidémiologiques sont difficiles à interpréter. En fait, la confusion entre exposition solaire et utilisation de photoprotecteurs, deux variables évidemment intimement liées, rend les conclusions des études rétrospectives hasardeuses. En outre, il faut distinguer nettement les expositions intentionnelles et volontaires de recherche de bronzage, et les expositions involontaires, au cours de la vie quotidienne en dehors des vacances et des bancs solaires (5).

Les écrans solaires sont d'utilisation sûre et ne compromettent pas la synthèse de vitamine D. L'information du public devrait clairement indiquer que l'application de photoprotecteurs ne doit pas être faite dans le but d'augmenter la durée des expositions solaires. On a en effet appris, de toutes les études sur l'utilisation des solaires, qu'une utilisation insuffisante, jointe à une augmentation des durées d'exposition, était probablement responsable de leur apparent échec actuel dans la prévention du mélanome (1, 6).

CUTANEOUS CANCER PREVENTION BY SUNSCREENS

SUMMARY : How do sunscreens protect against skin cancers ? The answer to this question is a matter of controversy among scientist for several years. The doubt persists because the wise use of such products is only one of the factors involved in sun behavior together with avoiding excessive sunlight exposure and wearing protective clothes.

KEYWORDS : Cancer - Carcinoma - Prevention - Ultraviolet - Melanoma

FACTEUR DE PROTECTION SOLAIRE ET LONGUEUR D'ONDE CRITIQUE

Le FPS, anciennement appelé indice de protection (IP), est le rapport des énergies nécessaires pour induire une réponse érythémale minimale en présence ou en absence du produit envisagé et en utilisant de préférence une source artificielle d'ultraviolets. Il est exprimé par un nombre entier. Une série croissante de doses érythémales est délivrée sur un certain nombre de zones cutanées chez des sujets volontaires. La réponse érythémale atteint son intensité maximale 24 heures après l'exposition aux ultraviolets. Le temps d'exposition nécessaire pour induire un érythème varie en fonction du phototype. La plus faible dose qui produit un érythème est appelée dose érythémale minimale (DEM). La DEM d'une zone de peau non protégée et la DEM obtenue sur peau protégée avant exposition par application d'un produit de protection solaire (2 mg/cm²) sont déterminées pour chaque volontaire le même jour.

Le FPS est calculé selon la formule

$$\text{FPS} = \frac{\text{DEM avec protection}}{\text{DEM sans protection}}$$

Un FPS mesure donc la capacité de réduire la quantité d'énergie ultraviolette érythématogène atteignant la surface cutanée. A titre d'exemple, un FPS de 15 réduit au quinzième la quantité des ultraviolets érythématogènes pouvant pénétrer dans la peau. Il est important de noter que la protection FPS n'intéresse que l'érythème c'est-à-dire la portion du spectre solaire induisant cet effet et correspondant aux UVB et à des UVA courts. De plus, cet indice de protection n'a qu'une valeur approximative car, en pratique, il dépend de nombreuses variables intercurrentes. C'est ainsi qu'il est habituellement mesuré au repos plutôt que dans les conditions d'utilisation (sport, baignade,...). Il dépend aussi fortement de la quantité de produit appliqué sur la peau. De plus, il diminue progressivement durant l'exposition au soleil.

(1) Assistant de Recherche, (2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Dermatopathologie.

Ainsi donc, le FPS est sensé mesurer la protection contre les coups de soleil. Or, si on mesure l'exposition solaire maximale à laquelle on peut s'exposer dans une journée, le "bronzeur" le plus fanatique devrait être théoriquement protégé des coups de soleil par un produit de FPS 10 en Europe, et 15 dans les pays tropicaux. En réalité, même les utilisateurs de produits d'indices très élevés sont parfois atteints d'un coup de soleil. La raison en est qu'ils n'appliquent que le quart ou la moitié de la dose correspondant à celle utilisée pour déterminer le FPS. Dès lors, l'indication quantitative du FPS est doublement trompeuse (7). D'une part, elle n'évite pas les coups de soleil autant qu'on le pense et par ailleurs, le fait d'être protégé incite les utilisateurs à s'exposer plus longtemps, ce qui contrarie l'effet recherché de protection.

Il faut remarquer que la distinction entre UVB et UVA est "anthropogénique" et arbitraire. Un autre paramètre de photoprotection appelé longueur d'onde critique ne consiste pas en une mesure de l'intensité de la protection, mais de son étendue en terme de spectre (8). Il s'agit de la longueur d'onde en-dessous de laquelle 90 % de l'absorption par le produit est obtenue. Cette longueur d'onde est déterminée *in vitro*. Pour un produit essentiellement anti-UVB, cette longueur d'onde critique est de l'ordre de 320 à 330 nm. Pour un produit à spectre large, protégeant aussi dans les UVA, cette longueur d'onde critique est supérieure à 370 nm. Ce paramètre indique donc une largeur de spectre plutôt qu'une intensité. La longueur d'onde critique est indépendante du FPS. Ainsi, un photoprotecteur pourrait être précisément défini par deux paramètres : son FPS qui indique l'amplitude de la protection, et sa longueur d'onde critique qui indique la largeur de son spectre.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Deux études randomisées ont démontré que les produits solaires sont efficaces dans la prévention de l'apparition de kératoses actiniques, lésions précurseurs des carcinomes spinocellulaires (9, 10). Une autre étude australienne indique également que l'usage journalier d'une protection solaire de FPS 16 pendant une période de 4,5 ans diminue le nombre total de carcinomes de 40 %, mais ne diminue pas pour autant le nombre de personnes atteintes de ce cancer. Aucun effet protecteur n'est démontré contre le carcinome basocellulaire (11). D'autres études n'ont pas non plus démontré une diminution de risque d'apparition de carcinomes spinocellulaire (12, 13) et basocellulaire (14) par

l'utilisation de produits solaires. Une étude australienne a même retrouvé une augmentation du risque de carcinome basocellulaire chez les sujets utilisant un écran solaire pendant les 10 ans précédant le diagnostic (15).

A ce jour, une quinzaine d'études épidémiologiques ont été réalisées pour évaluer le risque de développement de mélanome en relation avec l'utilisation de produits solaires. Les résultats sont contradictoires (16). Selon certains, l'utilisation de produits solaires serait associée à un risque accru de mélanome, d'autres retrouvent en revanche une diminution de ce risque et enfin, pour d'autres encore, le lien demeure mal défini.

La raison pour laquelle les écrans solaires ne protégeraient pas contre l'apparition de cancers cutanés est mal comprise. Les études épidémiologiques sont difficiles à interpréter car il existe souvent des facteurs d'influence néoplasique intercurrents et non contrôlés. Il se peut que les personnes photosensibles les plus à risque de développer un cancer cutané et les individus ayant des antécédents personnels de cancers cutanés soient les plus enclins à utiliser des écrans solaires. Cette éventualité qui est très vraisemblable n'est en général pas prise en considération. De plus, la plupart de ces études ne donnent aucune indication sur le FPS des produits utilisés, la fréquence de leur application, la quantité employée et le fait qu'il existe ou non d'autres protections par les vêtements, chapeaux et autres.

Il a été suggéré que les écrans solaires pourraient ne pas protéger de manière équivalente contre l'érythème solaire et d'autres formes d'altérations biologiques induites par les rayonnements ultraviolets. Le mécanisme de photo-induction des cancers cutanés est en fait un processus comprenant plusieurs étapes. Les ultraviolets induisent des lésions de l'ADN (par ex. : dimères de pyrimidine, cyclobutane), avec accumulation de la protéine suppresseur de tumeur P53, surexpression de certains gènes régulés par P53, arrêt du cycle cellulaire et réparation de l'ADN (3). Des erreurs dans la réparation de l'ADN conduisent à la génération de mutations particulièrement au niveau du gène P53, qui joue un rôle important dans l'initiation de cancers cutanés non mélanocytaires (17). L'immunosuppression induite par les ultraviolets joue également un rôle important dans le développement de cancers cutanés. En effet, les patients immunodéprimés ont un risque accru de carcinomes et mélanomes cutanés (18, 19). L'échec de protection des écrans solaires contre les cancers cutanés pourrait être dû à un manque de protection contre ce mécanisme.

ÉCRANS SOLAIRES ET ALTÉRATIONS DE L'ADN

Dans la prévention des cancers cutanés, les produits solaires devraient protéger la peau des lésions produites dans l'ADN. De fait, des études réalisées chez les humains montrent que les produits solaires protègent des lésions de l'ADN (20), de l'accumulation de P53 (21, 22) et des mutations consécutives (23). Cette protection serait proportionnelle au FPS. Les altérations de l'ADN (24) et l'expression de P53 (22) sont induites chez l'humain lors d'exposition à des doses d'UV sub-érythémales. De plus, les lésions de l'ADN persistent au niveau cutané, c'est pourquoi une accumulation d'altérations peut se produire lors de multiples expositions à des doses d'UV sub-érythémales (25).

ÉCRANS SOLAIRES ET IMMUNOSUPPRESSION

L'effet immunosuppresseur des ultraviolets est principalement dû aux UVB. La capacité de protection contre l'immunosuppression des produits solaires est controversée. De tels produits solaires ne protègent pas de l'immunosuppression induite par des doses sub-érythémales d'ultraviolets chez l'animal (26). Cependant, lorsque l'immunosuppression est évaluée en utilisant les méthodes recommandées pour tester le FPS, toutes les études montrent que les produits solaires sont immunoprotecteurs (27-29).

Le rôle des UVA n'est pas clairement établi. Selon certains, les UVA seraient immunoprotecteurs (27, 30) alors que pour d'autres, ils joueraient un rôle immunosuppresseur (29). Chez des patients de phototype clair, une exposition unique à 0,25 DEM ou 0,5 DEM entraînait une disparition locale de l'hypersensibilité de contact de 50 et 80 % respectivement (31).

Un facteur de protection immune (FPI) peut être déterminé par l'exposition ultraviolette de cultures mixtes de cellules dendritiques épidermiques et de lymphocytes allogéniques (32). Le FPI est souvent corrélé au FPS et les écrans solaires à large spectre offrent une meilleure protection contre l'immunosuppression (33, 34).

COMPORTEMENT VIS-À-VIS DU SOLEIL

L'utilisation de produits solaires par la population en général est associée à un excès d'exposition solaire et donc à un risque accru de coups de soleil (35-37). Le niveau de connaissances par rapport au soleil ne semble pas toujours influencer la conduite vis-à-vis de l'exposition (6, 38). Les magazines et les publicités incitent à exhiber une peau bronzée, synonyme de bonne

santé. Certaines notices de produits solaires font également circuler un message ambigu. En promettant une protection solaire, ils préconisent implicitement les expositions aux ultraviolets, accélérant ainsi le vieillissement et le risque d'apparition de cancers cutanés. Apprendre à appliquer une crème solaire est important (39).

Le port de vêtements adéquats peut assurer une grande protection. En règle générale, les tissus foncés sont plus photoprotecteurs. On peut s'attendre à voir apparaître sur le marché des T-shirts affichant un indice de protection aux UV. On mesure ainsi le chemin parcouru depuis les maillots de bain n'empêchant pas le bronzage qui étaient en vogue il y a quelques années.

CONCLUSION

Des progrès ont été réalisés dans les méthodes de tests d'évaluation d'efficacité, de résistance à la sueur, à l'eau, de photostabilité des produits solaires. Cependant, une protection contre l'érythème solaire n'implique pas une prévention complète contre les dégâts induits par les ultraviolets. La vocation des produits solaires n'est pas d'allonger le temps d'exposition au soleil mais de diminuer l'agression solaire pendant un temps donné. Quelle que soit l'efficacité des produits solaires, les bains de soleil seront toujours néfastes et l'éducation restera la meilleure protection.

RÉFÉRENCES

1. Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Cornil F, et al.— Les mélanomes cutanés, un spectre de cancers émergents chez la femme en région wallonne. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 495-499.
2. Piérard-Franchimont C, Uhoda I, Piérard GE.— Cutaneous cancers in the Mosan region and Ardennes of Belgium. *Dermatology*, 1999, **198**, 187-191.
3. 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.
4. Vainio H, Miller AB, Bianchini F.— An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer*, 2000, **88**, 838-842.
5. Uhoda I, Petit L, Piérard-Franchimont C, et al.— Les bancs solaires au banc des accusés. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 29-32.
6. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Quand solaire rime avec scolaire. Une enquête sur les risques de mélanome auprès de 3695 élèves d'écoles primaires liégeoises. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 88-92.
7. Diffey B.— Has the sun protection factor had its day ? *Brit Med J*, 2000, **320**, 176-177.
8. Diffey BL, Tanner PR, Matts PJ, et al.— In vitro assessment of the broad-spectrum ultraviolet protection of sunscreen products. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **43**, 1024-1035.

9. Thompson SC, Jolley D, Marks R.— Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 1147-1151.
10. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, et al.— High sun protection of actinic neoplasia. *Arch Dermatol*, 1995, **131**, 170-175.
11. Green A, Williams G, Neale R, et al.— Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinoma of the skin : a randomized controlled trial. *Lancet*, 1999, **354**, 723-729.
12. Grodstein F, Speizer FE, Hunter DJ.— A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the nurses health study. *J Natl Cancer Inst*, 1995, **87**, 1061-1066.
13. English DR, Armstrong BK, Kricger A, et al.— Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer*, 1998, **77**, 347-358.
14. Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, et al.— Risk factors for basal cell carcinoma in a prospective cohort of women. *Ann Epidemiol*, 1990, **1**, 13-23.
15. Kricger A, Armstrong BK, English DR, et al.— Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma ? A case-control study in Western Australia. *Int J Cancer*, 1995, **60**, 489-494.
16. Weinstock MA.— Do sunscreens increase or decrease melanoma risk : an epidemiologic evaluation. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1999, **4**, 97-100.
17. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, et al.— Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*, 1994, **372**, 773-776.
18. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, et al.— Skin cancers in organ transplant recipients. *Ann Transplant*, 1997, **2**, 28-32.
19. Paquet P, Piérard GE.— Breast and lung cancers in two cyclosporin A-treated psoriatic women. *Dermatology*, 1998, **196**, 450-452.
20. Young AR, Sheelan JM, Chadwick CA, Potten CS.— Protection by ultraviolet A and B sunscreens against in situ dipyrimidine photolesions in human epidermis is comparable to protection against sunburn. *J Invest Dermatol*, 2000, **115**, 37-41.
21. Berne B, Pontent J, Ponten F.— Decreased p53 expression in chronically sunexposed human skin after topical photoprotection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1998, **14**, 148-153.
22. Ponten F, Berne B, Ren ZP, et al.— Ultraviolet light induces expression of p53 and p21 in human skin : effect of sunscreen and constitutive p21 expression in skin appendages. *J Invest Dermatol*, 1995, **105**, 402-406.
23. Rosenstein BS, Phelps RG, Weinstock MA, et al.— p53 mutations in basal cell carcinomas arising in routine users of sunscreens. *Photochem Photobiol*, 1999, **70**, 798-806.
24. Young AR, Chadwick CA, Harrison GI, et al.— The similarity of action spectra for thymine dimers in human epidermis and erythema suggests that DNA is the chromophore for erythema. *J Invest Dermatol*, 1998, **111**, 982-988.
25. Young AR, Chadwick CA, Harrison GI, et al.— The in situ repair kinetics of epidermal thymine dimers and 6-4 photoproducts in human skin types I and II. *J Invest Dermatol*, 1996, **106**, 1307-1313.
26. Roberts LK, Leam DB.— Sunscreen SPF values and immune protection levels are equivalent when tests are conducted by appropriate methods and procedures, in Gasparro FP, ed. *Sunscreen photobiology, molecular, cellular and physiological aspects*. Berlin, Springer, 1997, 127-155.
27. Roberts LK, Beasley DG.— Commercial sunscreen lotions prevent ultraviolet-radiation-induced immune suppression of contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol*, 1995, **105**, 339-344.
28. Roberts LK, Beasley DG.— Sunscreens prevent local and systemic immunosuppression of contact hypersensitivity in mice exposed to solar-simulated ultraviolet radiation. *J Photochem Photobiol B*, 1997, **39**, 121-129.
29. Fourtanier A, Gueniche A, Compan D, et al.— Improved protection against solar-simulated radiation-induced immunosuppression by a sunscreen with enhanced ultraviolet A protection. *J Invest Dermatol*, 2000, **114**, 620-627.
30. Reeve VE, Bosnic M, Boehm-Wilcox C, et al.— Ultraviolet A radiation (320-400 nm) protects hairless mice from immunosuppression induced by ultraviolet B radiation (280-320 nm) or cis-urocanic acid. *Int Arch Allergy Immunol*, 1998, **115**, 316-322.
31. Kelly DA, Young AR, McGregor JM, et al.— Sensitivity to sunburn is associated with susceptibility to UVR-induced suppression of cutaneous cell-mediated immunity. *J Exp Med*, 2000, **191**, 561-566.
32. Peguet-Navarro J, Dalbiez-Gauthier C, Courtellemont P, et al.— In vitro determination of sunscreen immune protection factors. *Arch Dermatol Res*, 2000, **292**, 306-311.
33. Damian DL, Halliday GM, Barnetson RS.— Broad-spectrum sunscreens provide greater protection against ultraviolet-radiation-induced suppression of contact hypersensitivity to a recall antigen in humans. *J Invest Dermatol*, 1997, **109**, 146-151.
34. Moyal D, Courbiere C, Le Corre Y, et al.— Immunosuppression induced by chronic solar-simulated irradiation in humans and its prevention by sunscreens. *Eur J Dermatol*, 1997, **7**, 223-225.
35. Autier P, Dore JF, Reis AC, et al.— Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation : a double blind randomized trial using personal dosimeters. *Br J Cancer*, 2000, **83**, 1243-1248.
36. Dixon H, Shatten R, Borland R.— Reaction to the 1995/1996 SunSmart campaign : results from a representative household survey of Victorians. Melbourne : Anti-Cancer Council of Victoria 1997, **5**, 70-96.
37. Stender IM, Lock-Andersen J, Wulf HC.— Sun-protection behaviour and self-assessed burning tendency among sunbathers. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1996, **12**, 162-165.
38. Michel JL, Magant E.— Evaluation de la compréhension du risque solaire chez 241 adolescents. *Ann Dermatol Venerol*, 2000, **127**, 371-375.
39. Azurdia RM, Pagliaro JA, Rhodes LE.— Sunscreen application technique in photosensitive patients : a quantitative assessment of the effect of education. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2000, **16**, 53-56.
40. Hoffmann K, Kaspar K, Gambichler T, et al.— In vitro and in vivo determination of the UV protection factor for lightweight cotton and viscose summer fabrics : A preliminary study. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **43**, 1009-1016.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.