



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



Pour le DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Présentée et soutenue publiquement le 25 Novembre 2024 par
Mme BOUDOUKHA Inès

Née le 16 septembre 1999
à Lyon 8ème

PEAU ET SOLEIL : PLACE DE L'ALIMENTATION ET DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES DANS
LA PHOTO-PROTECTION

JURY

Présidente du jury : Mme Carole FERRARO-PEYRET, MCU-PH-HDR
Directrice de thèse : Mme Emilie BLOND, MCU-PH
Autre membre du jury : Mme Anne DE VITA, Docteur en pharmacie

*Serment des Pharmaciens
Au moment d'être reçu
Docteur en Pharmacie,*

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- *De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- *De coopérer avec les autres professionnels de santé.*



L'Apothicaire

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signatures de l'étudiant et du Président du jury

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président Recherche, partenariats, innovation et ingénierie	Philippe CASSAGNAU
Vice-Président du Conseil d'Administration	Philippe CHEVALIER
Vice-Présidente de la Commission Formation	Christophe VITON
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDİ-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

Guillaume PLET (ATER)

- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Madame Maryem RHANOUİ (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (PU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Madame Francesca ANGILERI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Madame Elise BELAIDI (PU)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Agnès DUBOIS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
Madame Floriane LAUMAY (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
 Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
 Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
 Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
 Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
 Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
 Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
 Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
 Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
 Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
 Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
 Madame Angélique MULARONI (MCU)
 Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
 Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
 Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
 Monsieur Philippe LAWTON (PR)
 Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
 Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
 Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
 Madame Angélique MULARONI (MCU)
 Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
 Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

REMERCIEMENTS

À Mme Émilie BLOND, directrice de thèse

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir proposé ce sujet et accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie sincèrement pour la confiance que vous m'avez accordée, ainsi que pour les enseignements précieux que vous m'avez dispensés, tant pendant mes études que lors de la rédaction de cette thèse. Votre expertise, conseils et votre disponibilité malgré vos nombreuses responsabilités ont été d'une aide inestimable tout au long de ce travail et ont grandement contribué à sa progression et à son achèvement.

À Mme Carole FERRARO-PEYRET, présidente du jury

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury en cette journée si particulière.

À Mme Anne DE VITA, docteur en pharmacie

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury de thèse. Je tiens également à vous remercier pour l'accompagnement précieux que vous m'avez offert en tant que maître de stage durant mes années d'études, ainsi que pour la confiance que vous me témoignez chaque jour.

À l'équipe de la pharmacie SAINT BONNET, passée et présente, Madame De Vita, Monsieur Gilles, Audrey, Sylvain, Pascale, Tess, Monique, Sabrina, Elisa, Selen, Eda, Emilia, Rahma, Lydia pour m'avoir si bien accueillie parmi vous. Grâce à chacun d'entre vous, votre soutien, votre dynamisme et vos conseils, j'ai énormément appris sur le métier de pharmacien. Un grand merci à vous tous.

À tous les enseignants et les autres professionnels de santé qui ont contribué à ma formation de docteur en pharmacie et qui m'ont fait partager leurs savoirs et leurs valeurs.

À mes parents, Sasa et Nadou

Merci de m'avoir toujours encouragée et soutenue durant toutes mes études et toute ma vie. Ma réussite je vous la dois. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre amour et tout ce dont vous avez fait pour que je puisse m'épanouir et réussir. Maman, merci pour ton écoute et ton soutien indéfectible à chaque instant. Papa, merci d'être toujours là quand j'en ai besoin. Je vous aime plus que tout.

À ma petite sœur chérie, Lyna

Merci pour tous ces moments inoubliables, nos fous rires, nos délires, et la belle complicité que nous partageons malgré nos caractères différents. J'ai énormément de chance d'avoir une sœur comme toi. Je ne te le dis probablement pas assez, mais je t'aime, tu es la meilleure sœur du monde.

À mon mari, Dorian

Merci pour ton soutien constant tout au long de cette thèse. Je sais que je n'ai pas été facile alors je suis profondément reconnaissante pour ta patience et ton amour inconditionnel depuis 10 ans maintenant. Je t'aime et te remercie pour tout ce que tu fais pour moi.

À mes grands-parents, Papi-Mamie l'Isle d'Abeau et Papi-Mamie du Péage,

Je profite de l'occasion pour vous remercier pour tous ces bons souvenirs partagés à vos côtés et de prendre soin de moi. Merci mes mamies pour vos bons repas réconfortants et mes papis pour ces moments de rigolade. Je vous aime.

À ma tata, Chahinez

Merci d'être toujours là pour moi, comme une deuxième maman. Ton soutien et ton amour ont été précieux pendant mes études. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime.

À mes oncles, tantes, cousins et cousines,

Je profite de l'occasion pour vous remercier pour tous ces joyeux moments partagés ensemble. Une pensée spéciale à mes proches niçois, qui, malgré la distance, ont été présents à chaque étape de mon parcours. Merci du fond du cœur.

À ma belle famille adorée, Christel, Gloria, Jess

Merci infiniment pour tout votre soutien pendant ma thèse. Je suis chanceuse d'avoir une belle-famille comme vous. Votre aide et vos encouragements ont été précieux.

À mes copines d'amour, Fadou et Mimi,

Merci pour toutes ces années d'études passées ensemble et pour notre précieuse amitié. Nous avons vécu des moments incroyables et inoubliables durant ce parcours, et je suis vraiment heureuse d'avoir pu les partager avec vous. Votre présence et votre soutien ont été essentiels pour moi, et je garderai toujours un merveilleux souvenir de ces années passées à vos côtés. Merci pour tout, je vous aime.

À bebou, mon petit chat d'amour

Merci de m'avoir tenu compagnie pendant ces longues journées de travail et pour le réconfort et la tendresse que tu m'apportes.

Et un grand merci à tous ceux qui ont été là pour moi, de près ou de loin.

À vous tous qui m'avez aidée à devenir celle que je suis aujourd'hui.

À Dieu,

Le Tout Puissant, sans qui tout cela n'aurait été possible. Merci pour tout ce dont Tu me gratifies au quotidien. Je Te prie d'accorder à ma famille et moi une longue vie, pleine de bonheur et de joie.

Et merci à moi un peu, quand même.

*Une pensée émue pour mon oncle Yanis, mon beau-père Chico et mon arrière grand-mère Amma
qui veillent sur moi depuis les étoiles.*

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	9
LISTE DES FIGURES.....	20
LISTE DES TABLEAUX.....	22
TABLE DES ABRÉVIATIONS.....	24
INTRODUCTION.....	26
1. LA PEAU ET LE SOLEIL	28
1.1 L'anatomie et la physiologie de la peau.....	28
1.1.1 L'épiderme	29
1.1.1.1 Les kératinocytes	30
1.1.1.1.1 Les différentes couches de kératinocytes	30
1.1.1.1.2 Le processus de kératinisation et différenciation des kératinocytes	31
1.1.1.2 Les mélanocytes.....	31
1.1.1.2.1 La mélanogénèse	31
1.1.1.2.2 Le contrôle de la mélanogénèse	32
1.1.1.2.3 Le rôle physiologique de la mélanine.....	32
1.1.1.3 Les cellules de Langerhans.....	33
1.1.1.4 Les cellules de Merkel.....	33
1.1.1.5 La jonction dermo-épidermique	33
1.1.2 Le derme	33
1.1.3 L'hypoderme	34
1.2 Le rayonnement solaire	34
1.2.1 Le spectre solaire	35

1.2.2	Le visible.....	36
1.2.3	Les ultra-violets.....	36
1.2.3.1	Les UVA.....	36
1.2.3.2	Les UVB.....	36
1.2.3.3	Les UVC.....	36
1.2.4	Les infra-rouges.....	37
1.2.5	Les variations du rayonnement reçu.....	37
1.2.5.1	L'atmosphère.....	37
1.2.5.2	La stratosphère : l'ozone.....	38
1.2.5.3	La troposphère : les nuages et la pollution.....	38
1.2.5.4	La nature du sol.....	38
1.2.6	L'index UV.....	38
1.3	Les effets biologiques du rayonnement solaire sur la peau.....	39
1.3.1	La pénétration du rayonnement solaire dans la peau.....	39
1.3.1.1	La réflexion.....	40
1.3.1.2	L'absorption.....	40
1.3.2	L'action du rayonnement solaire sur l'organisme.....	41
1.3.2.1	Le stress oxydatif et les espèces réactives de l'oxygène.....	41
1.3.2.2	Les cibles moléculaires des ERO.....	41
1.3.3	Les effets bénéfiques du soleil.....	42
1.3.3.1	La biosynthèse de la vitamine D.....	42
1.3.3.2	La pigmentation cutanée.....	44
1.3.3.2.1	La pigmentation immédiate.....	44
1.3.3.2.2	La pigmentation retardée ou bronzage.....	44
1.3.3.3	L'effet de la lumière du soleil sur l'humeur.....	45

1.3.3.4	La photothérapie	46
1.3.4	Les effets néfastes du soleil	46
1.3.4.1	À court terme.....	46
1.3.4.1.1	L'érythème actinique ou coup de soleil	46
1.3.4.1.2	La lucite estivale bénigne	47
1.3.4.1.3	Les pathologies oculaires	47
1.3.4.1.4	L'effet calorique	48
1.3.4.2	À long terme	48
1.3.4.2.1	Le photo-vieillissement	48
1.3.4.2.2	La photo-carcinogénèse	49
1.3.4.3	Bilan des effets du soleil sur la peau.....	50
2.	LA PLACE DE LA PHOTO-PROTECTION ORALE	51
2.1	La photo-protection environnementale.....	51
2.2	La photo-protection naturelle.....	51
2.2.1	La barrière cutanée	52
2.2.1.1	La pigmentation.....	52
2.2.1.1.1	La DEM, dose érythémateuse minimale	52
2.2.1.1.2	Les phototypes	52
2.2.1.2	L'hyperplasie épidermique photo-induite	53
2.2.2	La protection anti-radicalaire.....	54
2.2.3	Le capital soleil	54
2.3	La photo-protection artificielle	55
2.3.1	La photo-protection externe.....	55
2.3.1.1	Le facteur de protection solaire (FPS).....	55

2.3.1.2	La protection physique : les vêtements et lunettes de soleil	56
2.3.1.2.1	La photo-protection vestimentaire	56
2.3.1.2.2	La photo-protection oculaire	56
2.3.1.3	La protection chimique : les produits de protection solaires (PPS)	
	58	
2.3.1.3.1	Les filtres solaires inorganiques/minéraux	59
2.3.1.3.2	Les filtres solaires organiques/chimiques	60
2.3.1.3.3	Comparaison des filtres solaires minéraux et organiques ..	61
2.3.2	La photo-protection interne	61
2.4	La photo-protection systémique	63
2.4.1	Les caroténoïdes	63
2.4.1.1	Les carotènes	64
2.4.1.1.1	Le bêta-carotène	65
2.4.1.1.2	Le lycopène	70
2.4.1.2	Les xanthophylles.....	73
2.4.1.2.1	L'astaxanthine	74
2.4.1.2.2	La lutéine.....	77
2.4.2	Les polyphénols.....	79
2.4.2.1	Les polyphénols de thé vert (GTP)	82
2.4.2.2	Extrait de Polypodium leucotomos.....	85
2.4.2.3	Le resvératrol	89
2.4.3	Les vitamines.....	91
2.4.3.1	La vitamine C.....	91
2.4.3.2	La vitamine E.....	96
2.4.4	Les oligo-éléments	99

2.4.4.1	Le sélénium	100
2.4.4.2	Le zinc	103
2.4.4.3	Le cuivre.....	105
2.4.5	Les acides gras essentiels	109
2.4.5.1	Les oméga-3.....	109
2.4.5.2	Les oméga-6.....	112
2.4.6	Les acides aminés	116
2.4.7	Micronutriments en association	120
2.4.7.1	Effet de la combinaison : Caroténoïdes et vitamine E	120
2.4.7.2	Effet de la combinaison : Vitamines C et E	121
2.4.8	Limites de la photoprotection par voie orale.....	123
3.	CONSEILS À L'OFFICINE : ALIMENTATION ET COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES DESTINÉS À PRÉPARER LA PEAU AU SOLEIL	125
3.1	Alimentation riche en antioxydants : quels aliments consommés ?.....	125
3.2	Réglementation des compléments alimentaires	126
3.2.1	Définition	127
3.2.2	Allégations.....	129
3.2.2.1	Les allégations nutritionnelles	129
3.2.2.2	Les allégations de santé	130
3.2.3	Étiquetage	130
3.2.4	Déclarations de mise sur le marché	132
3.2.5	Dispositif national de Nutrivigilance	133
3.2.5.1	Qu'est-ce que la nutrivigilance ?.....	133
3.2.5.2	Quels sont les aliments concernés par la nutrivigilance ?	133
3.2.5.3	Qui déclare les effets indésirables ?	133

3.3	Marché des compléments alimentaires.....	134
3.3.1	Qui consomme des compléments alimentaires ?	134
3.3.2	Où achète-t 'on des compléments alimentaires ?	134
3.3.3	Marché des compléments alimentaires.....	135
3.4	Conseil officinal de compléments alimentaires utilisés dans la photo-protection	138
3.4.1	Interrogatoire et points clés à identifier	138
3.4.2	Conseils généraux à dispenser en matière de photo-protection .	138
3.4.3	Précautions d'emploi lors de la consommation de compléments alimentaires	140
3.4.4	Analyse de la composition de quelques compléments alimentaires utilisés dans la photo-protection disponibles en officine.....	140
3.4.4.1	Nutergia : Bi-ORTHOX®	143
3.4.4.2	Pileje : DERMOBIANE solaire®	147
3.4.4.3	Naturactive : DORIANCE Capital soleil®	150
3.4.4.4	Oenobiol : SUN EXPERT®	153
3.4.4.5	Arkopharma : PHYTOBRONZ solaire®	155
3.4.4.6	Conclusion de l'analyse.....	159
3.5	Brochure d'aide au conseil.....	161
	CONCLUSIONS GÉNÉRALES	163
	BIBLIOGRAPHIE	166
	ANNEXE 1	179
	ANNEXE 2.....	180
	ANNEXE 3	186
	ANNEXE 4	189

ANNEXE 5 192

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma représentant la structure de la peau	29
Figure 2 : Schéma représentant les principales couches de l'épiderme	30
Figure 3 : Schéma représentant le spectre solaire	36
Figure 4 : Schéma représentant le rayonnement solaire arrivant sur la Terre	37
Figure 5 : Schéma représentant l'index UV.....	39
Figure 6 : Schéma représentant la pénétration du rayonnement solaire dans la peau en fonction de la longueur d'onde	40
Figure 7 : Schéma représentant le métabolisme de la vitamine D	43
Figure 8 : Représentation du sigle « CE »	57
Figure 9 : Représentation des 5 catégories de lunettes de soleil	58
Figure 10 : Représentation des structures chimiques des principaux caroténoïdes	64
Figure 11 : Représentation de la structure chimique du bêta-carotène.....	65
Figure 12 : Représentation de la structure chimique du lycopène	70
Figure 13 : Représentation de la structure chimique de l'astaxanthine	74
Figure 14 : Représentation de la structure chimique de la lutéine	77
Figure 15 : Classification des polyphénols en fonction de leur structure chimique	80
Figure 16 : Représentation de la structure chimique de la vitamine C	91
Figure 17 : Représentation de la structure chimique de la vitamine E	96
Figure 18 : Représentation de la structure chimique de l'acide alpha-linolénique	109
Figure 19 : Représentation de la structure chimique de l'acide eicosapentaénoïque.	109
Figure 20 : Représentation de la structure chimique de l'acide docosahexaénoïque .	109
Figure 21 : Représentation de la structure chimique de l'acide linoléique	113
Figure 22 : Représentation de la structure chimique de l'acide gamma-linolénique ..	113

Figure 23 : Diagramme circulaire représentant la répartition du marché des compléments alimentaires par circuit de distribution en 2023 d'après Synadiet	135
Figure 24 : Diagramme en barres représentant la répartition des ventes de CA en pharmacie par promesse en 2023 d'après Synadiet.....	136
Figure 25 : Diagramme en barre représentant la part de marché des CA solaires dans les secteurs pharmacie, parapharmacie, et GMS de 2011 à 2023 basé sur les rapports du Synadiet	137
Figure 26 : Composition du Bi-ORTHOX® de Nutergia	145
Figure 27 : Composition du Dermobiane solaire® de Pileje.....	148
Figure 28 : Composition du Doriane capital soleil® de Naturactive	151
Figure 29 : Composition du SUN EXPERT® de Oenobiol	154
Figure 30 : Composition du Phytobronz® de Arkopharma	157
Figure 31 : Recto du dépliant trois volets	161
Figure 32 : Verso du dépliant trois volets	162

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des effets du soleil sur la peau	50
Tableau 2 : Tableau présentant les différents phototypes et leurs caractéristiques.....	53
Tableau 3 : Bilan comparatif des filtres solaires minéraux et chimiques.....	61
Tableau 4 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en bêta-carotène	69
Tableau 5 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en lycopène	73
Tableau 6 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en astaxanthine	76
Tableau 7 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en lutéine	79
Tableau 8 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en polyphénols du thé vert (GTP).....	85
Tableau 9 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en polyphénols du <i>P. leucotomos</i>	89
Tableau 10 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en polyphénols du resvératrol	90
Tableau 11 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en vitamine C.....	95
Tableau 12 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en vitamine E	99
Tableau 13 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en sélénium	103
Tableau 14 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en zinc.....	105

Tableau 15 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en cuivre	108
Tableau 16 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en oméga 3	112
Tableau 17 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en oméga 6.....	116
Tableau 18 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation de micronutriments en association.....	123
Tableau 19 : Comparatif de la composition des compléments alimentaires présentés	141
Tableau 20 : Tableau récapitulatif des ANC, limite de sécurité et teneur maximale autorisés dans les CA pour les nutriments étudiés d'après les données de l'ANSES et l'EFSA	142

TABLE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGPI : Acides gras poly-insaturés

ALA : Acide alpha-linolénique

ANC : Apport nutritionnel conseillé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

CA : Compléments alimentaires

CIRC : Centre international de recherche contre le cancer

CLA : Acides linoléiques conjugués

Cu : Cuivre

DEM : Dose érythémateuse minimale

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation, et de la répression des fraudes

DHA : Acide docosahexaénoïque

DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EPA : Acide eicosapentaénoïque

ER : Équivalent rétinol

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FDA : Food drug administration

FPS : Facteur de protection solaire

FPU : Facteur de protection anti-UV

GLA : Acide gamma-linolénique

GPX : Glutathion peroxydase

GR : Glutathion réductase

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance

INCI : International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

IR : Infra-rouge

LA : Acide linoléique

MEC : Matrice extra cellulaire

MMP : Métalloprotéinase matricielle

MOCAGE : Modèle de chimie atmosphérique de grande échelle

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCA : Acide pyroglytamique

PGE2 : Prostaglandine E2

PL : *Polypodium leucotomos*

PPS : Produits de protection solaire

SOD : Superoxyde dismutase

UCA : Acide urocanique

UEM : Unité épidermique de mélanisation

UV : Ultra-violet

Vit D : Vitamine D

Vit C : Vitamine C

Zn : Zinc

λ : Longueur d'onde

INTRODUCTION

L'astre solaire, source de vie et de lumière, revêt une importance capitale dans nos vies. Ses rayons nourrissent notre corps de vitamine D et illuminent nos journées de leur éclat bienfaisant. Cependant, derrière cette splendeur se cachent des dangers insoupçonnés, notamment pour notre plus grand organe, la peau. Alors que l'arrivée des beaux jours nous invitent à profiter du plein air et du bronzage qui procure un joli teint halé, il est essentiel de prendre conscience des risques liés à une exposition prolongée au soleil qui sont au cœur des enjeux de santé publique actuels. En effet, bien que les rayons ultra-violet (UV) du soleil soient indispensables à la synthèse de la vitamine D et à notre bien-être mental, une exposition excessive et non protégée peut entraîner des dommages cutanés irréversibles, voire favoriser le développement de cancers cutanés.

Ainsi, il existe un équilibre fragile entre les bienfaits du soleil et les dangers qu'il représente pour notre peau. Il est donc essentiel de mettre en place des mesures de sensibilisation et de prévention en matière de photo-protection afin de protéger la peau et de minimiser les risques liés à l'exposition solaire.

Dans ce contexte, la présente thèse cherche à appréhender le rôle que pourrait exercer l'alimentation et les compléments alimentaires dans la préparation de la peau aux rayonnements UV en fournissant des nutriments nécessaires à ses fonctions physiologiques.

Dans un premier temps, nous décrirons la structure et la physiologie de la peau, étudierons ce qu'est le rayonnement solaire et quels sont ces effets biologiques bénéfiques et néfastes sur l'organisme afin d'étudier la manière de les prévenir. Ainsi, dans un second temps, nous étudierons les moyens de photo-protection disponibles. Nous nous intéresserons principalement à la photo-protection orale en détaillant les différents composants actifs de l'alimentation et des compléments alimentaires utilisés pour préparer et protéger la peau lors d'expositions solaires. Nous nous baserons sur une étude récente de la bibliographie pour évaluer le rôle et les limites que peuvent avoir les nutriments de l'alimentation et des compléments alimentaires en matière de photo-protection. Dans un troisième temps, nous aborderons les conseils à prodiguer aux patients concernant l'alimentation et l'usage des compléments alimentaires à visée

solaire disponibles à l'officine pour prévenir et éviter les effets nocifs du soleil. Un rappel sur la législation des compléments alimentaires en matière d'allégations et de substances utilisées sera réalisé. Différentes formules de compléments alimentaires seront présentées et discutées tout comme différents régimes alimentaires.

Cette thèse s'achèvera par la présentation d'une brochure réalisée à destination du patient dans le but de synthétiser les conseils de photo-protection essentiels à retenir pour prévenir et éviter tout problème en santé.

1. LA PEAU ET LE SOLEIL

1.1 L'anatomie et la physiologie de la peau

La peau, appelée aussi tégument (du latin *tegumentum*, couverture), est l'organe le plus lourd et le plus étendu de l'organisme, pesant 4 kg et représentant une surface de 2 m². L'épaisseur de la peau est de 2 mm en moyenne, mais elle varie de 1 mm (peau fine) à 4 mm (peau épaisse) suivant la zone qu'elle recouvre. Bien plus qu'une simple enveloppe recouvrant notre corps, la peau remplit de multiples fonctions essentielles telles que : fonction de protection, fonction de thermorégulation, fonction sensorielle, fonction d'échanges, fonctions métaboliques (1,2).

Structurellement, la peau est constituée de trois couches superposées, de l'extérieur vers l'intérieur : l'épiderme (du grec « *epi* », dessus, et « *derma* », la peau), le derme et l'hypo-derme (du grec « *hypo* », en dessous) (1,2).

L'épiderme est un épithélium de revêtement. Sa fonction principale est la protection de l'organisme contre les agressions extérieures. Cette fonction de protection est assurée grâce à la cohésion des cellules épithéliales et à la production d'une protéine fibreuse et résistante, la kératine. Les cellules de l'épiderme sont attachées entre elles par des structures intercellulaires, les desmosomes, et sont attachées au derme par la jonction dermo-épidermique. L'épiderme ne possède pas de vaisseaux sanguins ; les nutriments proviennent du derme et y pénètrent par diffusion (1,4).

Le derme est un tissu conjonctif constitué d'une substance fondamentale dans laquelle baignent des cellules appelées fibroblastes, des fibres de collagène et des fibres élastiques. Contrairement à l'épiderme, le derme est traversé par un grand nombre de vaisseaux et, outre son rôle de soutien, il joue un rôle nutritif (1,4).

En dessous du derme se trouve une couche de tissu adipeux formant l'hypoderme.

Enfin, dans la peau se trouvent des annexes cutanées comprenant des glandes et des phanères. Il existe deux types de glandes : les glandes sudoripares qui excrètent la sueur

et les glandes sébacées qui produisent le sébum. Les phanères, du mot grec « *phaneros* » qui signifie apparent, sont les poils et les ongles (1,3).

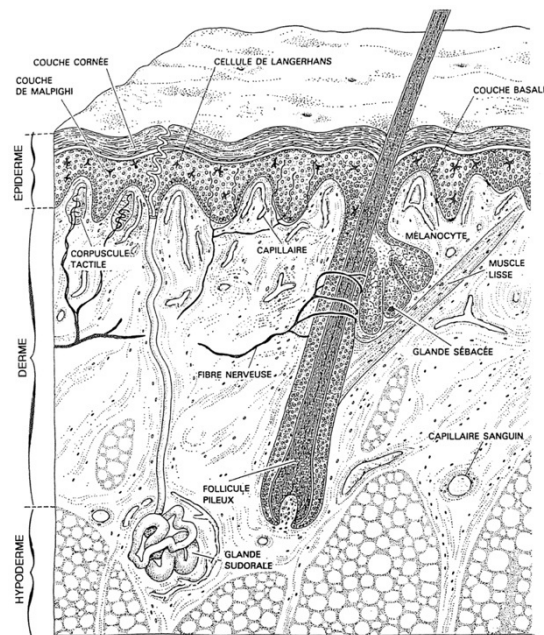


Figure 1 : Schéma représentant la structure de la peau (1)

1.1.1 L'épiderme

L'épiderme, couche superficielle de la peau, est un épithélium stratifié pavimenteux kératinisé :

- stratifié car il est constitué de plusieurs assises cellulaires ;
- pavimenteux car les cellules de sa couche superficielle sont plates ;
- kératinisé car il produit une protéine particulière : la kératine.

Son épaisseur est environ celle d'une feuille de papier mais elle varie d'un endroit à l'autre du corps : l'épiderme le plus épais se trouve au niveau palmoplantaire (1,5 mm d'épaisseur) et le plus fin au niveau des paupières (0,05 mm d'épaisseur) (1,4).

L'épiderme est constitué, selon sa localisation, de 4 (peau fine) ou 5 (peau épaisse) assises cellulaires dans lesquelles on trouve 4 types de cellules : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel (1,4).

Cette couche superficielle de la peau, est en constant renouvellement (6).

1.1.1.1 Les kératinocytes

Les kératinocytes (du grec « *keras* », corne) sont les cellules les plus nombreuses puisqu'elles représentent 80% de la population cellulaire de l'épiderme. Leur principale caractéristique est leur capacité à se différencier en fabriquant de la kératine selon un processus appelé kératinisation. La kératine est une protéine fibreuse, insoluble dans l'eau, qui confère aux kératinocytes, et par conséquent à l'épiderme, sa fonction de protection. Les kératinocytes naissent au niveau de la couche la plus profonde (la couche basale) pour migrer par la suite vers la surface en même temps qu'ils se différencient (1).

1.1.1.1.1 Les différentes couches de kératinocytes

La répartition de ces cellules en 4 ou 5 assises superposées explique le caractère stratifié de l'épiderme. La stratification épidermique est un processus étroitement contrôlé aboutissant finalement à la formation d'une barrière imperméable à l'eau (1).

On distingue de la profondeur vers la surface : la couche basale, ou couche germinative qui est la couche la plus profonde de l'épiderme et qui se trouve avec la jonction dermo-épidermique, la couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi, la couche granuleuse et la couche cornée (1,5).

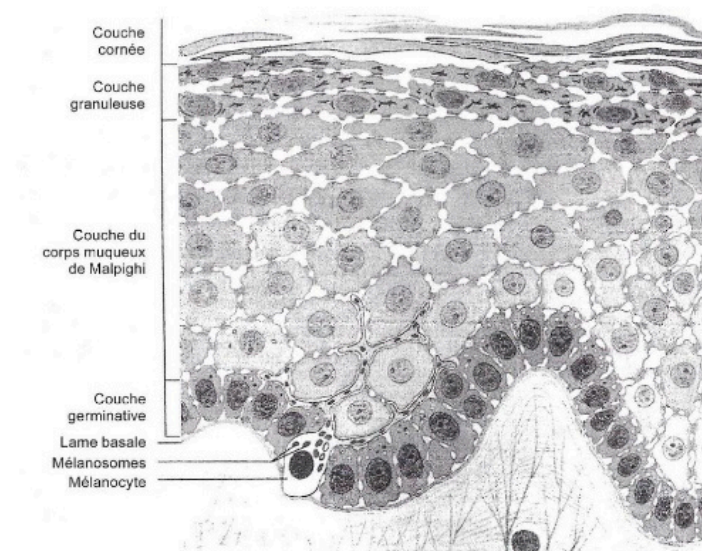


Figure 2 : Schéma représentant les principales couches de l'épiderme (1)

1.1.1.1.2 *Le processus de kératinisation et différenciation des kératinocytes*

La différenciation des kératinocytes se fait de façon centrifuge : ces cellules sont fabriquées par mitose au niveau de la couche basale, et en remontant à la surface, elles se différencient et se remplissent de kératine pour se transformer de kératinocytes basaux en kératinocytes cornés (cornéocytes) qui sont éliminés par desquamation (5).

1.1.1.2 Les mélanocytes

Les mélanocytes (du grec « *melas* », noir) constituent moins de 1 % de la totalité des cellules de l'épiderme. Ce sont des cellules de grande taille localisées sur la lame basale de l'épiderme, entre les kératinocytes (1,5).

Ces cellules ont de nombreux prolongements, les dendrites pouvant atteindre les kératinocytes, et des organites spécifiques, les mélanosomes, qui migrent le long des dendrites (1,3).

1.1.1.2.1 *La mélanogénèse*

La mélanogénèse est le processus de synthèse et de distribution des mélanines dans l'épiderme (1). Les dendrites des mélanocytes font le transfert des mélanosomes vers les différentes couches de kératinocytes. Les mélanosomes, produisent la mélanine, pigment donnant la couleur de la peau et des poils et qui garantit une photo-protection vitale de l'organisme à la lumière du soleil (1,5). Ainsi, un mélanocyte associé à des kératinocytes forment une unité épidermique de mélanisation (UEM). En effet, une UEM est définie comme un ensemble comprenant un mélanocyte, qui synthétise la mélanine dans des mélanosomes, et les kératinocytes qui reçoivent la mélanine de ce mélanocyte (1,3).

Il existe deux types de mélanines :

- les eumélanines, brunes ou noires, qui sont des molécules contenant peu de soufre
- les phéomélanines, jaune-oranges, qui contiennent beaucoup de soufre (1,5).

La production de mélanine, et donc la couleur de la peau sont sous contrôle génétique et définissent plusieurs types cutanés :

- les peaux claires dites caucasiennes (phototype I et II) : les mélanosomes sont de petites tailles et contiennent uniquement ou principalement des mélanosomes à phéomélanines. Le transfert des mélanosomes s'arrête au niveau de la couche épineuse de l'épiderme où les kératinocytes les digèrent. Les mélanosomes sont donc absents des couches superficielles de l'épiderme.
- les peaux intermédiaires (phototypes III et IV) : les mélanocytes contiennent des mélanosomes à phéomélanine et des mélanosomes à eumélanine en faible nombre. Ces derniers sont déplacés vers la couche granuleuse de l'épiderme où ils sont phagocytés par les kératinocytes de cette couche.
- les peaux noires (phototypes V et VI) : les mélanosomes sont gros, contiennent principalement de l'eumélanine et sont transférés vers la couche cornée de l'épiderme un par un où ils restent intacts. Ils se déploient en ombrelle pigmentaire et colorent la peau de façon très intense (1,3,5).

1.1.1.2.2 Le contrôle de la mélanogenèse

La pigmentation mélanique humaine comprend deux composantes :

- la pigmentation constitutive, observée sur les zones de peau habituellement non exposées au soleil, qui est modulée par différents facteurs comme les hormones ou l'âge.
- la pigmentation facultative ou induite (bronzage) qui résulte de l'exposition de la peau aux rayons UV (1,3).

1.1.1.2.3 Le rôle physiologique de la mélanine

Le principal rôle de la mélanine est un rôle photo-protecteur. Les mélanines ont la propriété d'absorber le rayonnement qui n'a pas été réfléchi à la surface de la peau. Ces pigments absorbent les rayonnements de 200 à 2 000 nm. Or, l'absorption des photons génère de la chaleur. Les mélanines évitent ainsi l'atteinte des organites vitaux de la cellule et des structures physiologiques environnantes. Par ailleurs, elles neutralisent les radicaux libres qui se forment sous l'influence des rayons UV. Les eumélanines sont les plus efficaces. Cependant, en diminuant la quantité d'UV arrivant dans la peau, les

mélanines peuvent rendre plus difficile la synthèse de vitamine D expliquant la carence en vitamine D des sujets à peau noire vivant dans des pays du nord (1,3).

1.1.1.3 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans représentent 2 à 5% de la population cellulaire épidermique. Elles font partie du système immunitaire de la peau. Leur localisation dans l'épiderme à l'interface avec le milieu extérieur, les rend aptes à réagir aux diverses agressions externes, qu'elles soient physiques, chimiques ou biologiques. En effet, il s'agit de cellules dendritiques, c'est-à-dire de cellules spécialisées dans la capture, le transport et la présentation des antigènes aux lymphocytes T des ganglions lymphatiques (5).

1.1.1.4 Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel constituent la population cellulaire minoritaire de l'épiderme. Elles représentent moins d'1 % des cellules épidermiques. Ce sont des cellules neuro-endocrines qui sont situées dans la couche basale de l'épiderme et associées à des terminaisons nerveuses. Elles possèdent des granules neuro-sécrétoires dans lesquelles sont stockés les neuromédiateurs. Leur rôle est encore mal connu (1,5).

1.1.1.5 La jonction dermo-épidermique

la jonction dermo-épidermique relie l'épiderme et le derme entre eux par une lame basale. Cette dernière est constituée de plusieurs couches de matrice extra cellulaire (MEC) fabriquée par les fibroblastes dermiques et les kératinocytes basaux. Il s'agit de la zone d'échange entre les deux couches : elle permet l'apport des nutriments aux kératinocytes, la migration des lymphocytes vers la zone lésée, le contrôle de la migration et de l'invasion cellulaire (5).

1.1.2 Le derme

Le derme est un tissu conjonctif fibreux, élastique, beaucoup plus épais que l'épiderme, son épaisseur moyenne est de 1 à 2 mm. Plus ou moins épais selon la région du corps, mince aux endroits où la peau est fine (visage et cou), il peut atteindre un centimètre d'épaisseur au niveau du dos. Véritable charpente de la peau, il est responsable de la

souplesse, la résistance et la thermorégulation de la peau. Par ailleurs, il renferme le système de vascularisation de la peau ; l'épiderme n'en possédant pas (4,6).

Il est constitué de collagène et de fibres élastiques formant la MEC synthétisée et sécrétée par les fibroblastes qui constituent la principale population cellulaire du derme. D'autres cellules sont présentes : des leucocytes, les cellules dendritiques et des macrophages. De plus, il est le lieu d'implantation des annexes cutanées comme les poils (5).

1.1.3 L'hypoderme

L'hypoderme, qui est la couche la plus profonde de la peau constitue la réserve graisseuse appelé tissu adipeux blanc sous-cutané. Ce tissu adipeux est nommé « blanc » par opposition au tissu adipeux brun et qualifié de « sous-cutané » par opposition au tissu adipeux profond, c'est-à-dire viscéral ou intra-abdominal. Le tissu adipeux blanc sous-cutané est ancré à la partie inférieure du derme via des expansions de fibres de collagène et de fibres élastiques (1,4).

Son épaisseur est variable selon le sexe des individus et les zones du corps. On peut ainsi distinguer une répartition du tissu adipeux plutôt androïde chez l'homme (tissu adipeux au niveau abdominal) et gynoïde chez la femme (tissu adipeux au niveau des hanches) (1).

L'hypoderme est constitué d'adipocytes qui servent d'isolant thermique contre les variations de température et d'isolant mécanique contre les chocs. Il joue également un rôle crucial dans la régulation énergétique de l'organisme, en stockant ou en libérant des acides gras. En outre, l'hypoderme a une fonction sécrétoire, étant responsable de la production d'adipokines qui régulent le métabolisme énergétique, ainsi que de la production d'hormones stéroïdes par la conversion des androgènes en estrogènes grâce à l'aromatase présente dans le tissu adipeux (1,5).

1.2 Le rayonnement solaire

L'un des éléments essentiels de notre environnement agissant sur la peau est le rayonnement solaire. Le rayonnement solaire est indispensable à la vie mais il peut être

extrêmement dangereux pour la santé humaine. Son action, souvent néfaste au niveau cellulaire, impose une photo-protection (1).

1.2.1 Le spectre solaire

Le soleil émet des radiations électromagnétiques en un spectre continu. Le spectre solaire est compris des rayons cosmiques ($\lambda = 0,001$ nm) aux ondes radio ($\lambda = 10$ m). Les rayonnements produits par le soleil, sont répartis en fonction de leur énergie (photon) et caractérisés par leur longueur d'onde (λ) (1,7).

On appelle photon une entité énergétique dépourvue de masse. L'énergie d'un photon est donnée par la formule :

$$E = h\nu = hc/\lambda$$

Où :

- E : énergie du photon en Joule (J) ;
- h : constante de Planck ($6,2 \times 10^{-34}$ J.s) ;
- ν : fréquence du photon en Hertz (Hz) ;
- c : célérité de la lumière en m.s^{-1} ;
- λ : longueur d'onde en m.

L'énergie d'un photon est inversement proportionnelle à la longueur d'onde de la lumière qu'il représente : plus la longueur d'onde est courte et plus l'énergie libérée est importante (1,5,7).

Ce spectre est décomposé de la manière suivante :

- Les rayonnements ionisants incluant les rayons gamma, les rayons X : ils sont capables d'induire la formation de radicaux libres et sont imperceptibles par l'œil.
- Les rayonnements non ionisants ou optiques, incluant les rayons ultraviolets (UV), la lumière visible et les rayons infrarouges (IR) (5).

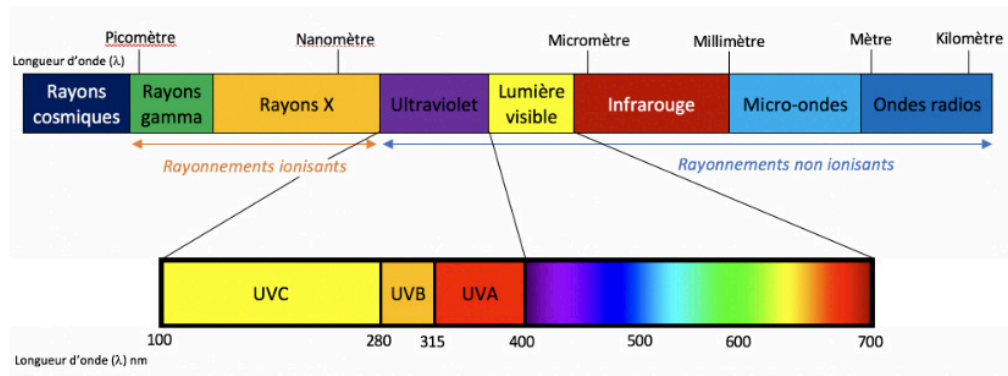


Figure 3 : Schéma représentant le spectre solaire (1)

1.2.2 Le visible

Les limites de la lumière visible sont définies par la sensibilité de l'œil qui s'étend de 400 à 700 nm. Au-delà, se situe l'infrarouge. En deçà, se situe l'ultraviolet (6).

1.2.3 Les ultra-violets

Les rayonnements UV sont subdivisés en trois zones en fonction de leurs propriétés physiques et de leurs activités biologiques (7).

1.2.3.1 Les UVA

Les UVA s'étendent de 315 à 400 nm. Ils traversent le verre et sont arrêtés par le quartz (1,7).

1.2.3.2 Les UVB

Les UVB s'étendent de 280 à 315 nm et sont arrêtés par le verre (1,7).

1.2.3.3 Les UVC

Les UVC s'étendent de 100 à 280 nm et sont arrêtés par l'air et la couche d'ozone. Ils ne nous parviennent normalement pas (1,7).

Les UVA sont moins énergétiques que les B eux-mêmes moins énergétiques que les C (5).

1.2.4 Les infra-rouges

Les rayons IR comprennent les IRA entre $\lambda = 780$ et 1500 nm , les IRB entre $\lambda = 1,5$ et $3 \mu\text{m}$ et les IRC entre $\lambda = 3$ et $10 \mu\text{m}$. Ils sont responsables de phénomènes de chaleur. En effet, ces radiations, lorsqu'elles atteignent la peau pénètrent jusqu'au tissu sous cutané. Elles sont responsables de vibrations moléculaires qui se manifestent par une augmentation de température (6,7).

1.2.5 Les variations du rayonnement reçu

L'ensoleillement à la surface de la terre d'une part, et les rayonnements que nous recevons d'autre part, dépendent de plusieurs facteurs (1).

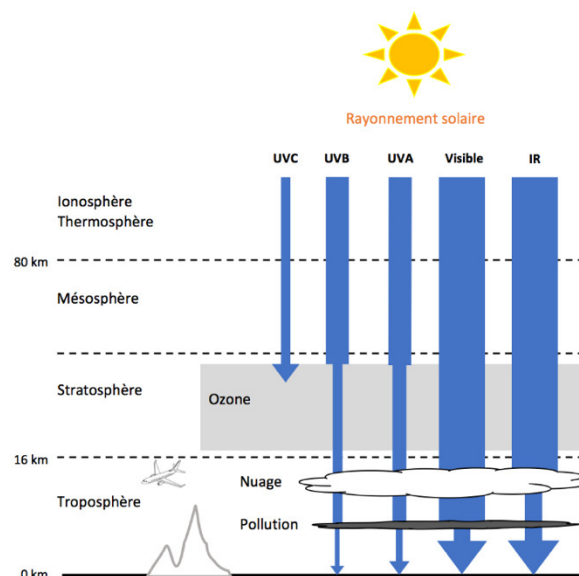


Figure 4 : Schéma représentant le rayonnement solaire arrivant sur la Terre (1)

1.2.5.1 L'atmosphère

Une fraction des rayonnements UV se dirigeant vers la surface terrestre est absorbée lors de leur passage à travers l'atmosphère, qui est constituée de plusieurs couches agissant comme un filtre (1,6).

1.2.5.2 La stratosphère : l'ozone

L'ozone se situe dans la stratosphère, elle d'aborbder la totalité des rayons UVC, les UVB les plus courts et une partie des UVA. Sur certaines zones du globe, la proportion d'UVA et d'UVB atteignant la Terre est plus élevée en raison d'un amincissement inexpliqué de la couche d'ozone, phénomène appelé "trou d'ozone" (7). De plus, Entre 12 h et 16 h, le soleil se trouve à son zénith. Les UVB traversant une épaisseur moins importante d'atmosphère et d'ozone que lorsque le soleil est plus bas dans l'horizon, sont donc moins filtrés (11).

1.2.5.3 La troposphère : les nuages et la pollution

Le type de nuages formés influencent la diffusion des rayons UV : en effet, les altocumulus de moyenne altitude absorbent une grande partie des rayons UV tandis que les cirrus à haute altitude, laissent passer autant d'UV qu'un ciel dégagé. Par ailleurs, la pollution (poussière, fumée, gaz carboniques...) absorbe les rayons UV (7).

1.2.5.4 La nature du sol

La nature du sol influence la réflexion du rayonnement solaire et donc la quantité d'UV reçue par la peau. Par exemple, sur l'herbe, cette réflexion n'est que de 3 %, tandis qu'elle atteint 5 % sur l'eau et 20 % sur le sable. Ainsi, sur la plage, la réflexion du sol s'ajoute à la diffusion atmosphérique, même sous le parasol. Les surfaces blanches sont celles qui réfléchissent le plus les rayonnements : la neige peut réfléchir 80 % des rayons solaires (1,6).

1.2.6 L'index UV

L'index UV est une échelle universelle permettant de quantifier l'intensité du rayonnement solaire UV qui arrive à la surface de la terre. Cet index est le résultat de calculs effectués par Météo France des variations de l'épaisseur de la couche d'ozone avec l'aide d'un modèle numérique MOCAGE : le modèle de chimie atmosphérique de grande échelle. Il représente une norme définit par l'organisation mondiale de la santé (OMS), pour obtenir une harmonisation mondiale sur la mesure du niveau des rayons

UV. Il permet d'informer la population du niveau de protection requis pour toute exposition solaire. Il varie de 1 à 12, par palier de 1, en fonction du niveau de rayonnement UV : plus l'indice est élevé, plus l'impact sur la santé sera néfaste. Il dépend de l'heure (position du soleil dans le ciel), du lieu d'exposition et de l'épaisseur de la couche d'ozone. En France métropolitaine, cet indice varie entre 1 et 10. Il est maximal entre 12 et 16 heures lorsque le Soleil est au Zénith. Il peut être supérieur en été, sur une plage et en montagne (1,5,6,7).

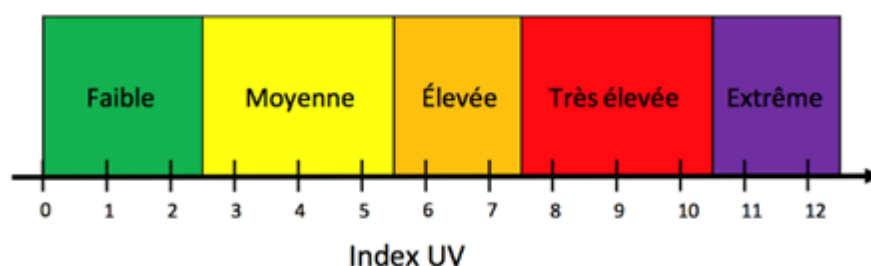


Figure 5 : Schéma représentant l'index UV

1.3 Les effets biologiques du rayonnement solaire sur la peau

Le rayonnement solaire, par sa composition, engendrent de nombreux effets sur la peau qui peuvent être bénéfiques comme la synthèse de la vitamine D et la pigmentation cutanée.

Toutefois, lorsque cette exposition se fait de manière répétée et d'autant plus si elle est non protégée, elle est à l'origine d'effets délétères. Dans un premier temps, peuvent apparaître des brûlures appelées « coups de soleil » et le développement de la photosensibilité puis sur le long terme un photo-vieillessement cutané, voire une immunosuppression pouvant aboutir à un cancers cutanés photo-induits (7).

1.3.1 La pénétration du rayonnement solaire dans la peau

La peau a une structure hétérogène modifiant le trajet et l'intensité du rayonnement solaire dont la pénétration dépend de sa longueur d'onde.

1.3.1.1 La réflexion

La surface de la peau est capable de réfléchir le rayonnement solaire, essentiellement le rayonnement visible et les UVA au niveau de la couche cornée. La peau blanche est plus efficace que la peau noire pour réfléchir ce type de rayonnement (1).

1.3.1.2 L'absorption

Le rayonnement solaire est absorbé à tous les niveaux de la peau. Son absorption est dépendante de la longueur d'onde, du rayonnement impliqué et de la composition des couches cutanées (7).

La majorité des rayons UVB est arrêtée par la couche cornée grâce à la kératine qui est riche en acides aminés polaires (asparagine, acide glutamique, sérine) et à la mélanine qui suivant sa forme, eumélanine ou phéomélanine absorbera plus ou moins ces UV. Ainsi, 20% des UVB atteignent le corps muqueux de Malpighi et moins de 10% atteignent le derme. La majorité du rayonnement UVA et du visible traversent l'épiderme mais 20 à 30 % seulement atteignent le derme. Les rayons IR parviennent jusqu'à l'hypoderme et sont responsables de la sensation de chaleur (6,7).

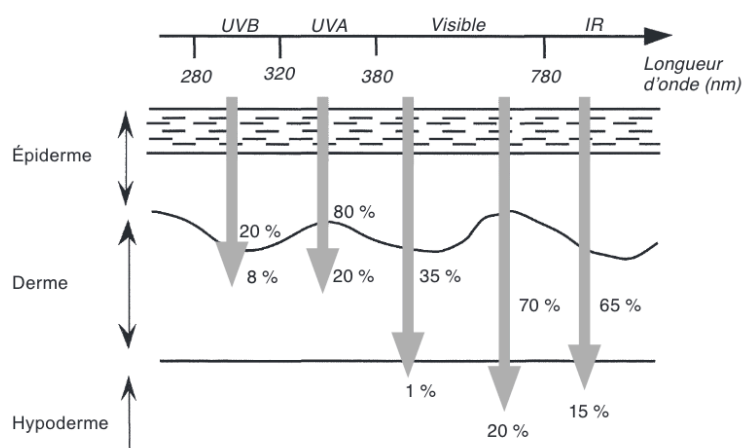


Figure 6 : Schéma représentant la pénétration du rayonnement solaire dans la peau en fonction de la longueur d'onde(1)

1.3.2 L'action du rayonnement solaire sur l'organisme

Seuls les rayons UV absorbés par les différentes couches cellulaires de la peau, vont produire des réactions photo-chimiques. Les UVB sont la principale cause de mutations au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) par formation directe de photo-produits, lié à l'absorption des photons par les organites cellulaires. Mais leurs effets sont potentialisés par les UVA, qui eux, agissent de manière indirecte par l'intermédiaire des espèces réactives à l'oxygène (ERO), responsables de la cytotoxicité et de la mutagénicité des UVA (7).

1.3.2.1 Le stress oxydatif et les espèces réactives de l'oxygène

Les UV sont des radiations non ionisantes. Cependant ils sont capables de favoriser la cassure de certaines molécules provoquant ainsi la formation de radicaux libres. Effectivement, les photons solaires, en fonction de leur longueur d'onde, sont absorbés par certaines molécules photo-sensibilisatrices endogènes, appelées chromophores. Un chromophore est une structure chimique où les atomes sont reliés entre eux par des liaisons conjuguées (alternance de liaison simple et liaison double) ce qui forme un nuage électronique. Le chromophore « activé » peut dès lors être modifié dans sa structure, établir des liaisons avec des macromolécules environnantes ou surtout transmettre l'énergie absorbée à des molécules voisines, tout particulièrement l'oxygène moléculaire et les radicaux hydroxyles, avec création d'espèces réactives de l'oxygène ou radicaux libres : oxygène singulet, anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyl, peroxydes lipidiques. Ces ERO sont des molécules extrêmement réactives et instables qui vont oxyder de nombreuses molécules intracellulaires et qui vont modifier les fonctions biologiques dans lesquelles elles sont impliquées. Ce phénomène est connu sous le nom de stress oxydatif (1,4,7).

1.3.2.2 Les cibles moléculaires des ERO

Le rayonnement solaire peut modifier les structures suivantes :

- L'ADN génomique et mitochondrial en induisant des réactions photo-chimiques au niveau des bases azotées avec formations des dimères de thymine sous l'action des UVB. Ces photo-produits sont responsables des modifications de

l'expression du matériel génétique avec un risque de mutations. Les UVA peuvent provoquer des cassures, une oxydation (stress oxydatif) ou la formation de photo-produits au sein de la molécule d'ADN.

- Les protéines en modifiant leur structure spatiale, les UVA et UVB, peuvent entraîner l'inactivation d'enzymes, de transporteurs, de récepteurs, de canaux ioniques et de protéines du cytosquelette.
- Les lipides peuvent subir une peroxydation proportionnelle au degré d'insaturation des acides gras et donc une dénaturation sous l'effet des UVA, ce qui entraîne notamment une libération de médiateurs de l'inflammation (cytokines) et de produits mutagènes.
- Les lysosomes peuvent subir des lésions membranaires ainsi la libération des enzymes lysosomiales entraîne alors une autolyse cellulaire et l'efficacité de la dégradation lysosomiale sera altérée (7,9).

Ces agressions radicalaires vont s'accumuler au fur et à mesure du vieillissement cellulaire et des expositions solaires, altérant les cellules dermiques et épidermiques. Le rayonnement solaire peut donc modifier la composition de nombreuses molécules de l'organisme, souvent de façon néfaste mais aussi parfois de façon bénéfique.

1.3.3 Les effets bénéfiques du soleil

1.3.3.1 La biosynthèse de la vitamine D

La vitamine D est une hormone stéroïdienne qui existe sous deux formes : la vitamine D₂, ou ergocalciférol issu du monde végétal, et la vitamine D₃ ou cholécalciférol issu du monde animal qui sont deux formes inactives nécessitant une activation hépatique puis rénale par hydroxylation (8,9).

La vitamine D et ses métabolites sont des molécules hydrophobes. Elles circulent dans le plasma en étant associées à une protéine de transport.

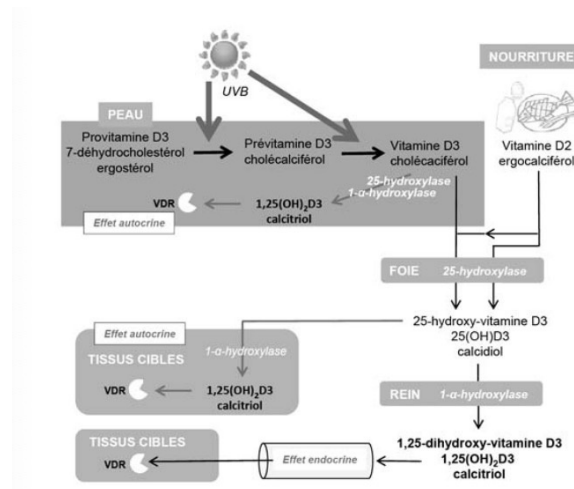


Figure 7 : Schéma représentant le métabolisme de la vitamine D (1)

Il existe deux sources de vitamine D : l'alimentation et la peau.

Seuls 10% de nos besoins quotidiens en vitamine D sont fournis par l'alimentation. Nous retrouvons cette vitamine principalement dans les huiles végétales, les poissons gras, les œufs.

Au niveau cutané, les UVB induisent la transformation de la provitamine D3 ou 7-déhydrocholestérol de l'épiderme, qui provient du métabolisme du cholestérol en vitamine D3 inactive (ou cholécalférol). La forme biologiquement active de la vitamine D, ou calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D3) quant à elle nécessite d'être formée par 2 hydroxylations successives qui ont lieu dans le foie, les reins ou les kératinocytes (1).

Les effets majeurs de la vitamine D sont ses effets antirachitiques par modulation du métabolisme phosphocalcique. En effet, après s'être fixée à son récepteur intracellulaire VDR (Vitamine D Receptor) dans l'os la vitamine D active intervient dans la régulation du métabolisme phosphocalcique en permettant une croissance osseuse normale (8,9).

Par ailleurs, le calcitriol joue d'autres rôles dans l'organisme liés à la présence du VDR dans les tissus cibles classiques de la vitamine D : intestin, reins et parathyroïdes, mais aussi au niveau de la peau et du système immunitaire (1).

Il faut noter que la synthèse de vitamine D ne nécessite que de très faibles irradiations solaires. Ainsi, l'exposition des zones découvertes du corps (mains, bras, visage) durant une dizaine de minutes en milieu de journée, deux à trois fois par semaine pendant l'été,

suffit pour synthétiser la quantité de vitamine D nécessaire à l'organisme et reconstituer les réserves annuelles (10).

Les carences en vitamine D sont donc souvent retrouvées chez les personnes vivant dans des régions peu ensoleillées notamment chez les personnes à peau noire, car en absorbant 90% des UVB, l'eumélanine, présente dans ce type peau, n'en laisse plus assez pénétrer dans l'épiderme pour déclencher le processus de synthèse de cette vitamine. Ainsi, ces carences peuvent être notamment à l'origine de pathologie comme le rachitisme (1,8).

1.3.3.2 La pigmentation cutanée

Lors d'une exposition aux rayons UV, les mélanocytes réagissent et produisent de la mélanine donnant à la peau une coloration plus sombre. C'est le bronzage.

1.3.3.2.1 *La pigmentation immédiate*

C'est ce qu'on appelle le « hâle du soir », phénomène que l'on observe quelques minutes après l'exposition solaire où notre peau se pigmente légèrement. Cette pigmentation est due aux rayons UVA qui provoquent une photo-oxydation des précurseurs de la mélanine, ainsi qu'une augmentation du transfert et de la dispersion des mélanosomes dans les mélanocytes. Elle disparaît en quelques heures après l'arrêt de l'exposition (8,9,11).

1.3.3.2.2 *La pigmentation retardée ou bronzage*

Le bronzage déclenché par les UVB et les UVA, est une réponse adaptative du mélanocyte normal à des expositions solaires répétées. Il apparaît deux ou trois jours après l'exposition, il est maximal au vingtième jour et disparaît en l'absence d'exposition (13). La pigmentation retardée correspond à la stimulation de tous les stades de la mélanogénèse : sous l'action des UVB, le nombre des mélanocytes s'accroît et les mélanocytes quiescents deviennent fonctionnels. La tyrosinase est activée, entraînant une stimulation de la synthèse de la mélanine. Les mélanosomes gagnent les kératinocytes donnant à la peau sa pigmentation.

Ce bronzage, plus ou moins intense selon le type de peau assure une photo-protection mélanique qui vient s'ajouter à l'épaississement épidermique induit également par les UVB.

Pour une peau foncée, le type de mélanine majoritaire est l'eumélanine, qui va se regrouper et former en ombrelle au-dessus du noyau des kératinocytes et absorber les rayons UV protégeant ainsi l'ADN de la cellule. Pour une peau claire, le type majoritaire de mélanine est la phéomélanine qui ne possède aucune capacité d'absorption, les UV peuvent former des radicaux libres qui provoquent des coups de soleil puis possiblement des mutations de l'ADN (1,8,9).

1.3.3.3 L'effet de la lumière du soleil sur l'humeur

La lumière du soleil aide à réguler notre horloge interne d'une durée de 24 heures aussi appelée rythme circadien. Ce dernier a un impact important sur notre équilibre, affectant à la fois la température de notre corps, notre pression artérielle, notre sommeil mais aussi la production d'hormones. En effet, la lumière stimule la synthèse de certains neurotransmetteurs notamment la sérotonine ; un neurotransmetteur qui favorise une sensation de bonheur et de satisfaction d'où son nom « hormone du bonheur ». Ainsi, un ensoleillement suffisant peut améliorer notre humeur, augmenter notre niveau d'énergie, et contribuer à alléger les symptômes de certaines conditions psychologiques, comme le trouble affectif saisonnier qui est en réalité une forme de dépression se caractérisant par les symptômes suivants : somnolence, manque d'énergie et de motivation, retrait social et appétit excessif.

Par ailleurs, la lumière fait chuter les la taux de mélatonine, hormone qui intervient dans la régulation des rythmes chronobiologiques avec le cycle jour/nuit. En effet, cette molécule sécrétée par la glande pinéale est libérée avec l'obscurité et baisse à l'arrivée du jour. Pendant l'hiver un décalage se crée chez certains entre le rythme social et le rythme biologique. L'aube apparaissant plus tard, le taux de mélatonine reste élevé au moment où il devrait diminuer ; le corps réagit en prolongeant l'état de léthargie alors qu'il devrait être en action. Or, s'exposer au soleil et à la lumière, resynchronise donc notre horloge interne, qui peut être dérégulée et donner lieu à des insomnies (8,10,12).

Ainsi, la photothérapie par la lumière visible, une heure par jour pendant la période hivernale, est le traitement de référence de la « dépression saisonnière », plus efficace que les antidépresseurs (13).

1.3.3.4 La photothérapie

Les rayons UV peuvent être utilisés médicalement comme traitement de certaines dermatoses, comme le psoriasis ou le vitiligo. Il existe deux techniques selon la longueur d'onde utilisée :

- la puvathérapie, dans laquelle les zones cutanées à traiter sont exposées à un rayonnement UVA (340-400 nm), après administration préalable d'un médicament photo-sensibilisant (psoralène) ;
- la photothérapie UVB (280-320 nm) qui consiste à exposer les zones cutanées à traiter à un rayonnement UVB et qui ne nécessite pas la prise de psoralène présentant moins de contre-indications.

La photothérapie agit en renforçant les défenses de la peau, notamment par l'épaississement de l'épiderme et la pigmentation, et en favorisant l'effet immunosuppresseur des UV (10,11,14,15).

1.3.4 Les effets néfastes du soleil

Ces effets sont le résultat d'une exposition solaire plus ou moins répétée sans protection adaptée.

1.3.4.1 À court terme

1.3.4.1.1 L'érythème actinique ou coup de soleil

Le coup de soleil est un effet aigu connu de l'exposition excessive et non protégée au soleil. C'est une brûlure, provoquée par les rayons UVB en majorité (90%) et les UVA (10%) (13).

Cette brûlure se caractérise par un érythème, qui peut être douloureux selon le degré d'atteinte, accompagné d'une vasodilatation des capillaires sanguins de la peau et d'un effet de chaleur dû aux rayons IR qui atteignent le derme. La peau devient rouge,

cuisante, et, dans les formes les plus graves, des bulles appelées phlyctènes apparaissent à sa surface (11).

La formation de l'érythème est générée par la réponse immunitaire inflammatoire induite par la production de nombreuses molécules : les prostaglandines provenant de la peroxydation lipidique, les cytokines sécrétées par les kératinocytes et le monoxyde d'azote (NO) (1).

Vingt-quatre heures après un coup de soleil, se forment au sein de l'épiderme, des kératinocytes altérés : ces cellules deviennent des cellules photodyskératosiques appelées « sunburns cells » qui disparaissent par apoptose (1,13).

Si les sunburn cells défectueuses ne sont pas réparées ou échappent au mécanisme d'élimination, cela favorise le développement de cancers cutanés (1).

1.3.4.1.2 La lucite estivale bénigne

La lucite estivale bénigne, plus connue sous le nom d'« allergie solaire », est une photo-dermatose fréquente due aux UVA, en particulier chez les femmes entre 15 et 25 ans. Cette allergie survient dans les quelques jours qui suivent la première exposition solaire importante et se caractérise par l'apparition de papules érythémateuses très prurigineuses au niveau du décolleté, des épaules, des bras, des jambes. Le visage est épargné. La photo-sensibilité s'atténue spontanément en une dizaine de jours mais récidive les années suivantes, le plus souvent en s'aggravant (11,16).

1.3.4.1.3 Les pathologies oculaires

L'exposition aux rayonnements solaires peut déclencher des réactions inflammatoires douloureuses comparables à un « coup de soleil » au niveau des tissus sensibles du globe oculaire et des paupières, apparaissant généralement quelques heures après l'exposition : la photo-conjonctivite (inflammation de la conjonctive) et la photo-kératite (inflammation de la cornée). Ces deux affections peuvent être extrêmement douloureuses, mais elles sont réversibles et ne provoquent pas de lésions permanentes ni de perte de vision.

Les surexpositions au soleil sont également associées à une augmentation du nombre de dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA) et de cataractes. La cataracte,

principale cause de cécité dans le monde, se caractérise par le détachement des protéines du cristallin, qui s'emmêlent et accumulent des pigments opacifiant le cristallin et conduisant à la cécité. Bien que différents degrés de cataracte se développent généralement avec l'âge, l'exposition solaire, en particulier aux UVB, semble être un facteur de risque majeur pour son apparition (11,13,17).

1.3.4.1.4 L'effet calorique

La « chaleur » du soleil est due aux rayons IR qui pénètrent profondément dans le derme provoquant une vasodilatation avec érythème transitoire et augmentation de la température cutanée. Il existe des mécanismes thermorégulateurs tels que la sécrétion sudorale qui sont cependant insuffisants en cas d'exposition excessive conduisant à l'insolation (enfant, personne âgée) (8,13).

1.3.4.2 À long terme

1.3.4.2.1 Le photo-vieillissement

Le photo-vieillissement appelé également héliodermie est le vieillissement cutané qui résulte de l'exposition chronique de la peau au soleil. Il touche les zones photo-exposées (11).

Au niveau de l'épiderme, ceux sont principalement les rayons UVB qui sont responsables des lésions cellulaires. En effet, ils induisent une augmentation du nombre et de l'épaisseur des couches de kératinocytes ce qui conduit à un épaissement de l'épiderme : c'est l'hyperkératose. La peau devient rugueuse et se relâche. De plus, les mélanocytes peuvent également être endommagés générant des taches pigmentaires diverses telles que les taches de rousseur et des lentigines solaires (taches brunes de vieillissement) qui apparaissent sur le visage et les mains et l'apparition d'un teint irrégulier (1,8,9).

Au niveau du derme, les rayons UVA causent l'élastose solaire, qui correspond à l'accumulation du tissu élastique dystrophique. Les rayons UVA endommagent non seulement les cellules de l'épiderme, mais aussi le collagène et l'élastine qui font partie de la structure du derme et donnent à la peau sa fermeté. Ce qui favorise l'apparition de fines rides autour des yeux et de la bouche et de rides d'expression sur le front. Les

vaisseaux sanguins peuvent aussi être endommagés, des télangiectasies (petits vaisseaux sanguins dilatés) sur le nez, les joues et le cou peuvent donc apparaître (1,8,9).

L'exposition solaire chronique fait apparaître une peau épaissie, rugueuse, sèche avec une perte d'élasticité et de souplesse, ridée, dyschromique et la possibilité d'apparition de kératoses actiniques qui peuvent être précancéreuses (11).

1.3.4.2.2 La photo-carcinogenèse

Elle correspond à l'ensemble des processus impliqués dans la formation des cancers cutanés (carcinomes et mélanomes) provoqués par l'exposition au soleil (9).

L'incidence des cancers cutanés ne cesse d'augmenter. L'excès de soleil en est une des causes principales, aussi bien lors d'expositions prolongées et répétées que d'expositions intenses et occasionnelles (11).

Le soleil est classé comme agent cancérigène pour l'être humain par le centre international de recherche contre le cancer (CIRC), depuis 1992. Ensuite, en 2009, le CIRC classe la partie UV du spectre solaire responsable de l'effet cancérigène du soleil comme cancérigène pour l'être humain (18).

- Cancers cutanés non mélanocytaires

Les cancers de la peau autres que les mélanomes sont les plus fréquents (90 %). Ces cancers se soignent bien s'ils sont diagnostiqués rapidement. Ils guérissent généralement après un traitement chirurgical. Il en existe essentiellement deux formes : le carcinome basocellulaire d'évolution lente et limité à la peau et le carcinome épidermoïde cutané qui est plus rares mais plus agressif puisqu'il peut se disséminer dans l'organisme. Ils se développent à partir des kératinocytes (11,20).

- Le mélanome

Les mélanomes sont des cancers cutanés moins courants (10%) mais beaucoup plus graves qui peuvent toucher des personnes de tout âge. Ils se développent à partir d'un grain de beauté existant ou bien apparaissent à la surface d'une peau sans grain de beauté. Sans prise en charge, ils progressent rapidement vers le derme et l'hypoderme. Leur fort potentiel métastatique en fait toute leur gravité. Le mélanome malin est un

problème de santé publique puisqu'il est l'une des formes les plus graves de cancer de la peau à l'origine de la grande majorité des décès dus à ce type de cancer (11,20).

Pour un diagnostic précoce, il est essentiel de connaître les critères ABCDE qui les définissent :

A= asymétrie

B= bords irréguliers

C= couleur inhomogène

D= diamètre supérieur à 6 mm

E= évolution

En cas de suspicion, une intervention chirurgicale diagnostique sera effectuée : il s'agit une excision complète de la lésion ou du nævus, pour réaliser un examen anatomo-pathologique

1.3.4.3 Bilan des effets du soleil sur la peau

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des effets du soleil sur la peau

Effets favorables 	Effets néfastes 
Synthèse de vitamine D Pigmentation cutanée, bronzage Bien être psychologique Photothérapie	Effet calorique (insolation) Érythème actinique (coup de soleil) Photo-vieillessement Photo-carcinogénèse Atteintes oculaires

2. LA PLACE DE LA PHOTO-PROTECTION ORALE

Nous avons constaté que l'exposition non protégée au soleil est responsable du photo-vieillessement, de l'augmentation de la sensibilité aux rayons UV et des cancers de la peau, en plus des risques immédiats tels que les brûlures. Par conséquent, la photo-protection apparaît comme une mesure préventive essentielle. En effet, la photo-protection englobe toutes les méthodes visant à contrer les dommages causés par les rayonnements UV, incluant à la fois les approches externes et internes. Il est donc important d'informer les patients sur les précautions à prendre pour atténuer les effets néfastes des rayons UV sur la peau.

2.1 La photo-protection environnementale

L'environnement est un facteur déterminant de l'intensité de l'exposition solaire à laquelle est soumise un individu. C'est pourquoi il est conseillé d'éviter toute exposition solaire aux horaires où le rayonnement solaire est le plus soutenu c'est-à-dire entre 12 et 16 heures en France métropolitaine pendant l'été. Il est de plus conseillé de rechercher l'ombre lors d'activités extérieures, que celles-ci soient de loisirs ou professionnelles. L'ombre n'est cependant pas le photo-protecteur idéal. Comme vu précédemment, l'ombre n'est pas toujours un gage de sécurité : sous un parasol, jusqu'à 50 % des UV ambiants peuvent être présents, en particulier du fait de la réflexion par le sol (1,22).

Ainsi, la photo-protection offerte par notre environnement, dépend principalement de la présence de la couche d'ozone, des nuages et de la nature du sol (cf. 1.2.5 Les variations du rayonnement reçu).

2.2 La photo-protection naturelle

La peau, en raison de sa physiologie et de ses fonctions spécifiques, présente une capacité naturelle d'adaptation pour se protéger contre les agressions externes, notamment le rayonnement solaire. Cependant, ces mécanismes ne garantissent qu'une défense temporaire.

2.2.1 La barrière cutanée

2.2.1.1 La pigmentation

2.2.1.1.1 *La DEM, dose érythémateuse minimale*

L'inflammation caractérisée par l'érythème actinique déclenchée par le rayonnement solaire est définie par un paramètre : la dose érythémateuse minimale (DEM), exprimée en mJ.cm^{-2} . Elle permet de déterminer la quantité minimale d'énergie nécessaire pour induire une rougeur uniforme, clairement délimitée, 16-24h après une exposition (7).

La dose érythématogène des UVA est 1000 fois supérieure à celle des UVB.

Mesurer le seuil érythémal chez l'homme dans des conditions naturelles est très difficile. En effet, la DEM varie selon les individus et est influencée par la pigmentation cutanée. La mesure de la DEM, effectuée avec une irradiation artificielle, permet de déterminer une valeur pour chaque type cutané encore appelé phototype. Ces valeurs de DEM par phototype sont présentées ci-après (4).

2.2.1.1.2 *Les phototypes*

La barrière mélanique est la photo-protection la plus importante. En effet, la capacité d'un individu à déclencher un coup de soleil dépend de son phototype qui est défini par des caractères physiques (couleur de la peau, des yeux, des cheveux), la sensibilité de la peau au soleil et son aptitude à bronzer. Ainsi, le phototype permet de classer les individus selon la réaction de leur peau lors d'une exposition solaire et selon leur DEM (23).

La DEM est 60 fois plus élevée chez un individu à peau noire comparativement à un individu à peau blanche. Chez les sujets à peau blanche, les types I et II sont dits mélanodéficients et les types III et IV, mélano-compétents (1).

D'après la classification de Fitzpatrick, six phototypes ont été défini.

Tableau 2 : Tableau présentant les différents phototypes et leurs caractéristiques (23)

Phototypes	DEM (mJ/cm ²)	Caractéristiques	Réactions au soleil 	Conseils de photoprotection 
 1	15	Peau très blanche Cheveux roux ou blonds Yeux bleus/verts Souvent des tâches de rousseurs	Érythème solaire systématique Pas de bronzage mais des rougeurs	• Exposition fortement déconseillée • Rester à l'ombre le plus possible, ne pas chercher à bronzer, ne jamais s'exposer entre 12h et 16h • Au soleil, protection maximale indispensable : vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS très haute protection 50 plus
 2	20	Peau claire Cheveux blonds roux à châains Yeux clairs à bruns Parfois apparition de tâches de rousseur	Érythème solaire fréquent Bronzage faible	
 3	25	Peau intermédiaire Cheveux châains à bruns Yeux bruns	Érythème solaire occasionnel Bronzage progressif	• Exposition prudente et progressive • Eviter le soleil entre 12h et 16h • Au soleil, haute protection recommandée : vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS haute protection (30 à 50)
 4	35	Peau mate Cheveux bruns/noirs Yeux bruns/noirs	Érythème solaire occasionnel lors d'expositions intenses Bronzage intense	
 5	45	Peau brun foncé Cheveux noirs Yeux noirs	Érythème solaire rare Bronzage très intense	• Exposition progressive • Eviter le soleil entre 12h et 16h • Au soleil, protection recommandée : chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS protection moyenne (15-25)
 6	55	Peau noire Cheveux noirs Yeux noirs	Érythème solaire très exceptionnel	

2.2.1.2 L'hyperplasie épidermique photo-induite

La couche cornée offre une barrière efficace contre le rayonnement solaire grâce à trois mécanismes :

- La réflexion des photons du spectre visible et IR
- La diffraction par la kératine entraînant une diffusion du rayonnement
- L'absorption photonique des photons UVB par les acides aminés de la kératine et la mélanine

De plus, lorsque les rayons UVB atteignent les kératinocytes basaux, ces derniers participent à l'épaississement de la couche cornée par l'épaississement du corps muqueux : c'est l'hyperplasie épidermique photo-induite qui constitue un facteur protecteur fondamental.

Quand les kératinocytes ne reçoivent plus d'UVB, la desquamation se produit pour restaurer l'épaisseur normale de l'épiderme (1,8,9).

2.2.2 La protection anti-radicalaire

Le rayonnement solaire est capable d'engendrer la fabrication d'ERO qui sont à l'origine du stress oxydatif. Leur présence est synonyme d'un désordre physico-chimique. La peau dispose naturellement de systèmes antioxydants endogènes capables de canaliser ces ERO. Parmi ces systèmes antioxydants, on peut citer des enzymes telles que les superoxyde dismutases (SOD) et la thiorédoxine-réductase qui transforment l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène, ainsi que la catalase et les peroxydases qui transforment le peroxyde d'hydrogène en eau.

Il existe également des substances plus diverses qui vont avoir pour rôle de capter les radicaux libres tels que l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E), les caroténoïdes dont le bêta-carotène, le glutathion ou encore d'activer les enzymes antioxydantes citées ci-avant qui vont participer à la dégradation des ERO comme les oligoéléments tels que le zinc ou le sélénium.

Ces systèmes ont cependant une capacité d'adaptation limitée et peuvent devenir eux même pro-oxydants à doses supra-physiologiques. De plus, à des doses d'irradiation très élevées, ces systèmes sont dépassés (7,9,21).

2.2.3 Le capital soleil

Tous ces systèmes et structures cutanées, sont associés à une notion récente, le capital soleil.

Le capital soleil représente l'ensemble des moyens de la peau permettant de lutter contre les effets néfastes de l'irradiation solaire. Ce capital est propre à chaque individu et est défini génétiquement (plus faible pour les peaux claires que pour les peaux mates). Il est acquis à la naissance, diminue à chaque exposition solaire, et est non renouvelable. Lorsque ce capital est épuisé, la peau ne peut plus se protéger des UV, ce qui entraîne des dommages cellulaires et favorise le développement de cancers cutanés (11).

2.3 La photo-protection artificielle

Face à l'impact du soleil sur la peau, la défense naturelle contre les rayons UV se révèle souvent insuffisante. Elle doit donc être renforcée par une photo-protection "artificielle" externe ou interne, adaptée à chaque phototype individuel (24).

2.3.1 La photo-protection externe

Il existe deux catégories de photo-protection externe : la protection physique, qui concerne les vêtements, et la protection chimique, qui implique l'utilisation de produits de protection solaire (PPS).

2.3.1.1 Le facteur de protection solaire (FPS)

Cet indice évalue le pouvoir protecteur d'un produit, généralement un produit cosmétique, contre l'érythème solaire, en se concentrant principalement sur la protection contre les UVB. La mesure du FPS est déterminée par des tests standardisés *in vivo* chez l'homme selon la méthode proposée par le COLIPA (Comité de Liaisons des associations européennes de la Parfumerie). Elle s'effectue à l'aide d'une source artificielle d'UV dont le rayonnement se rapproche au mieux du rayonnement solaire. Le FPS représente le rapport entre la DEM en présence et en absence de PPS, avec une concentration de produit normalisée à 2 mg/cm². Plus le facteur FPS est élevé, meilleure est la protection.

$$FPS = (DEM \text{ avec PPS}) / (DEM \text{ sans PPS})$$

Par exemple, pour un produit de protection solaire dont le FPS est de 20, si l'érythème actinique apparaît en 20 minutes chez un individu donné lorsqu'il n'est pas protégé, cela signifie, en théorie, qu'avec le protecteur solaire, le même érythème mettra 20 fois plus de temps à apparaître (dans les mêmes conditions d'exposition), soit 200 minutes (11,24).

2.3.1.2 La protection physique : les vêtements et lunettes de soleil

2.3.1.2.1 *La photo-protection vestimentaire*

Le port de vêtements constitue une méthode simple et efficace afin d'empêcher la pénétration du rayonnement jusqu'aux cibles vitales des cellules en limitant l'exposition des parties découvertes du corps. Il est recommandé de porter un chapeau à large bord pour protéger les oreilles, le nez et le front. La transmission des UV à travers différents tissus dépend de divers facteurs tels que la nature des fibres, la porosité, l'épaisseur, la teinture et les agents de finition. Par exemple, il est possible d'appliquer une couche transparente de matériaux absorbant ou réfléchissant les rayons UV à la surface du tissu, comme l'anisotriazine, le MBBT ou le dioxyde de titane (21).

En fonction de ces paramètres, chaque tissu se voit attribuer un facteur de protection anti-UV (FPU) dont l'évaluation est habituellement réalisée par des méthodes *in vitro* ou des tests *in vivo*. Comme le FPS, plus le facteur FPU est élevé, meilleure est la protection (26).

Ainsi, pour une protection efficace contre les UV caractérisé par une FPU élevé, il est recommandé de privilégier les vêtements fabriqués avec des tissus épais et en fibres tressées de façon serré. De plus, les couleurs foncées sont plus efficaces contre les UV que les couleurs claires. Cependant, les couleurs foncées ont tendance à absorber la chaleur infrarouge, ce qui peut être inconfortable en été. Il est également important de noter que le FPU diminue avec un vêtement humide (après la baignade ou en cas de transpiration), car les fibres sont distendues, laissant ainsi passer une plus grande quantité de rayons UV (26).

Il existe désormais des vêtements de loisirs photo-protecteurs fabriqués avec des textiles réfléchissant les UV. Ces vêtements sont identifiés par le pictogramme EN 13758-2, ce qui signifie qu'ils répondent à la norme européenne avec un FPU supérieur à 40 (29).

2.3.1.2.2 *La photo-protection oculaire*

Par ailleurs, les rayons UV ont un effet délétère sur les yeux puisqu'ils peuvent causer des dommages cellulaires directs, contribuant ainsi au développement de pathologies

telles que la cataracte, le glaucome et DMLA (cf. 1.3.4.1.3 Les pathologies oculaires) (31). L'OMS estime que 15 millions de personnes dans le monde sont atteintes de cécité à cause de la cataracte dont environ 10 % de ces cas sont peut-être dus à l'exposition au rayonnement UV. Il est donc impératif de porter des lunettes de soleil dotées d'un filtre anti-UV pour se protéger. L'apposition du marquage « CE » sur une des branches garanti *a priori* à l'utilisateur que les lunettes répondent à des exigences de sécurité et de performances minimales notamment en termes de filtration des rayons du soleil (visible ou non) (30).



Figure 8 : Représentation du sigle « CE » (34)

Il est cependant important de distinguer la teinte des verres et le filtre UV, car la teinte ne protège que contre l'éblouissement (33). Ainsi, un verre sombre n'est pas nécessairement un signe de photo-protection, mais il sera efficace contre l'éblouissement. À l'inverse, un verre transparent peut offrir une protection contre les UV s'il est traité correctement, même s'il n'est pas efficace contre l'éblouissement (32).

Selon la norme NF EN ISO 12312-1 : 2013, les lunettes de soleil sont classées en cinq catégories, de 0 à 4. La catégorie 0 ne présente qu'un intérêt esthétique. Les catégories 1 et 2 sont adaptées pour une utilisation par temps nuageux ou lors d'une exposition solaire modérée, tandis que les catégories 3 et 4 sont recommandées pour une protection optimale dans des conditions de forte luminosité solaire, comme à la montagne ou à la plage. Cependant, les lunettes de catégorie 4 ne conviennent pas à la conduite automobile en raison de leur obscurité (33).

Catégorie	Symboles associés
0	
1	
2	
3	
4	

Figure 9 : Représentation des 5 catégories de lunettes de soleil (33)

2.3.1.3 La protection chimique : les produits de protection solaires (PPS)

Les PPS occupent aujourd’hui une place importante en photo-protection externe. Leur objectif est de réduire la pénétration du rayonnement UV à travers la barrière cutanée, bien qu'une élimination complète de ce rayonnement soit impossible. Ils agissent en multipliant le temps de photo-protection naturelle par le FPS (24).

Les PPS répondant aux critères de qualification définis par l’agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ont une place en photo-protection chez le sujet sain à condition d’être correctement utilisés, de ne pas avoir pour but premier d’augmenter la durée des expositions solaires et de permettre le bronzage « sans désagrément », mais d’avoir pour objectif de compléter les mesures de protection vestimentaire et de bon « usage » du soleil qui doivent rester au premier plan. Ainsi dans l’idéal, la place des PPS se situe quand la protection vestimentaire est non utilisable en

pratique, comme au cours de certaines activités telles que la baignade, ou pour protéger les zones cutanées échappant aux vêtements (visage, dos des mains) (24,25).

Les PPS sont formulés à base de filtre chimiques et/ou minéraux. Ces substances s'opposant à la pénétration des rayons UV sont alors ajoutés à des excipients afin d'obtenir un produit fini pouvant se présenter sous forme liquide (eaux et huiles), plus ou moins pâteuse (laits, crèmes et gels) ou encore solide (sticks) (11,24).

2.3.1.3.1 Les filtres solaires inorganiques/minéraux

Les deux principaux écrans minéraux utilisés sont le dioxyde de titane (TiO_2) et l'oxyde de zinc (ZnO). Lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, ils forment une fine couche métallique opaque de couleur blanche, offrant ainsi une couverture efficace. Ces filtres ont l'avantage d'être photo-stables en raison de leur inertie, et ils sont également non allergisants. Ils présentent donc l'intérêt d'une bonne tolérance et d'une bonne substantivité définie par la capacité qu'a le produit à conserver ses constituants à la surface de la peau et à empêcher leur diffusion. Les écrans minéraux réfléchissent et diffractent le rayonnement UV de tout le spectre solaire, agissant comme un miroir pour protéger la peau contre le rayonnement solaire. Le dioxyde de titane est efficace pour les UVB de courte longueur d'onde et l'oxyde de zinc pour les UVA. L'association de ces deux molécules dans un même produit permet d'améliorer l'étendue du spectre de réflexion (24,25).

Pour remédier aux inconvénients cosmétiques du dioxyde de titane à savoir l'effet « blanc » sur la peau, galénique difficile à étaler, la taille des particules est réduite pour devenir des nanoparticules qui atténue l'aspect blanchâtre des filtres minéraux lors de l'application, améliorant leur acceptabilité chez les utilisateurs. Cependant, l'utilisation de nanoparticules soulève des préoccupations en termes de sécurité et d'innocuité. L'innocuité de la pénétration transcutanée des nanoparticules de titane est relevée par certains experts. Ainsi, depuis juillet 2013, les fabricants ont l'obligation d'indiquer la présence de nanoparticules dans la liste des ingrédients appelé liste INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) (11).

2.3.1.3.2 *Les filtres solaires organiques/chimiques*

Les filtres organiques sont des molécules synthétiques qui possèdent une structure chimique composée de plusieurs cycles aromatiques associés à un groupement donneur d'électrons et/ou une chaîne carbonée insaturée. La présence d'un groupement chromophore assure leurs fonctions. Ce dernier absorbe l'énergie lumineuse des photons à des longueurs d'onde spécifiques du spectre UV. L'absorption de cette énergie conduit la molécule à passer de l'état fondamental à l'état excité, libérant de la chaleur lors du retour à l'état stable. Une fois stabilisée, la molécule est à nouveau en mesure de capter le rayonnement UV, assurant ainsi sa fonction photo-protectrice. Ils ont donc une efficacité directement dépendante de leur spectre d'absorption (24).

En fonction leur domaine d'efficacité, on distingue des photo-protecteurs de type UVB, UVA ou ayant un spectre large (UVB et UVA). Le domaine d'absorption des UVA est plus ou moins étendu (UVA court, UVA long), d'où la nécessité d'associer plusieurs types de filtres pour couvrir la plus grande partie du spectre UV (11).

Contrairement aux filtres minéraux, les filtres chimiques sont absorbés au niveau de l'épiderme. Il existe un risque d'effet systémique chez le bébé en particulier ou sur des peaux lésées. Ils sont suspectés d'être des perturbateurs endocriniens et d'avoir un impact délétère sur l'écologie et les écosystèmes en jouant un rôle de perturbateurs sur les faunes environnantes (exemple : faune maritime quant utilisation lors des baignades). Ils sont également plus facilement allergisants ou irritants en particulier pour les peaux sensibles (11).

Il y a 26 filtres organiques autorisés en Europe listés dans le règlement (CE) numéro 1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques selon la dénomination internationale (INCI), les multiples noms commerciaux, le pic d'absorption maximale et la concentration maximale autorisée dans le produit fini (24). Parmi ces substances, on recense le benzophenone-3, benzophenone-2, ethylhexyl salicylate, ethylhexyl methoxycinnamate, butyl methoxydibenzoylmethane, homosalate, octocrylene, oxybenzone, octyl methoxycinnamate, 4-methylbenzylidène camphre (cf. annexe 1).

2.3.1.3.3 Comparaison des filtres solaires minéraux et organiques

Tableau 3 : Bilan comparatif des filtres solaires minéraux et chimiques

	Écrans minéraux	Filtres organiques
Origine	Particules minérales	Molécules synthétiques
Mode d'action	Réflexion	Absorption
Spectre d'action	UVA, UVB	UVB et/ou UVA
Solubilité	Insolubles	Lipo ou hydro solubles
Photostabilité	Oui	Oui
Pénétration cutanée	Oui (nanoparticules)	Oui
Qualité cosmétique	+/- film blanc sur la peau	Transparents

2.3.2 La photo-protection interne

La photo-protection systémique a pour but de renforcer les mécanismes de photo-protection naturelle défaillants ou insuffisants (26). Bien que la nature s'adapte en augmentant l'épaisseur épidermique, en stimulant la mélanogénèse et en fournissant des antioxydants naturels dans les couches superficielles de la peau, la supplémentation en nutriments peut aider ce processus et servir ainsi de mesure de protection supplémentaire contre les effets nocifs de la lumière UV. La plupart des effets revendiqués proviennent de l'action antioxydante des composés utilisés et de leur capacité à inhiber la production d'ERO (1,28). Le concept de supplémentation en antioxydants semble d'autant plus justifié qu'il existe une saturation des systèmes de protection cutanée endogènes lors d'expositions prolongées au soleil (28). De plus, la suppression de toute exposition solaire ne paraît pas compatible avec le mode de vie actuel et semble également non souhaitable sur le plan de la santé par les avantages

qu'elles procurent en favorisant, par exemple, la synthèse de vitamine D justifiant l'intérêt de promouvoir l'usage de systèmes de photo-protection pour réduire au maximum les effets indésirables liés à ces expositions (24). Par ailleurs, même si les Français sont informés des risques liés à l'exposition au soleil, leur comportement peine à changer. En effet, le bronzage est souvent associé à la beauté et à la réussite sociétale. Il est également largement promu par les médias et les réseaux sociaux entraînant une prise de risque inconsidérée des adeptes de ces pratiques. En effet, actuellement, 1 Français sur 5 prépare sa peau avec des séances UV et plus de 4 Français sur 5 continue de s'exposer au soleil entre 12h et 16h (27). De plus, les conditions de bon usage garantissant l'efficacité des PPS selon l'ANSM, à savoir l'application d'une quantité suffisante de produit, le choix de la bonne classe de photo-protection en fonction de son phototype et des conditions d'ensoleillement, le renouvellement régulier des applications si l'exposition se prolonge ou se fait après un bain ou une sudation abondante, ne sont pas suffisamment respectées (24,25). Effectivement, lorsqu'ils se trouvent exposés plusieurs heures au soleil, 79% des Français utilisent une protection solaire, mais 20% n'en appliquent qu'une seule fois dans la journée, ce qui est très insuffisant, et 19% s'en passent totalement. Soit au total, près de 40% des Français qui n'utilisent pas assez ou pas du tout de protection solaire. Les plus réfractaires sont les hommes (27% n'utilisent jamais de protection solaire) et les plus de 65 ans (30%) (123). Enfin, les effets indésirables que pourraient induire les photo-protections organiques ou inorganiques concourent à la réduction de leur utilisation au sein de la population Française. En effet, des idées préconçues centrées sur les perturbations endocriniennes que pourraient induire les filtres chimiques sont régulièrement relayées et font à l'heure actuelle toujours débat quant à leur existence et leur impact en santé. Les filtres minéraux ne sont également pas en reste. Leur utilisation reposant sur l'absence d'induction de risque de photo-sensibilisation qui conduisait à les faire préférer chez le jeune enfant, n'apparaît plus aussi évidente depuis que le dioxyde de titane (TiO_2) et l'oxyde de zinc (ZnO) utilisés sous forme nano-particulaire rentrent dans leur composition. En effet, à ce jour, l'innocuité de ces nanoparticules pose toujours question et reste encore à étayer (25).

Ainsi, malgré l'utilisation répandue des PPS, ces derniers présentent des limites et les « coups de soleil » restent encore monnaie courante chez les Français (36).

2.4 La photo-protection systémique

Les antioxydants jouent un rôle important dans la réduction du stress oxydatif au niveau cellulaire (1,26) mais leur supplémentation orale a-t-elle un intérêt afin d'atténuer les dommages provoqués par le soleil et de prévenir certaines photo-dermatoses en complément des autres moyens de protection solaire (26) ? Que nous rapporte la littérature à ce sujet ?

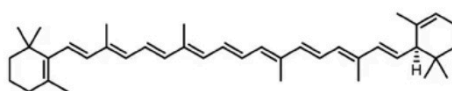
2.4.1 Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments végétaux liposolubles responsables des couleurs rouges, oranges, jaunes. Ils sont présents dans une grande variété de légumes et de fruits, en particulier dans les tomates (38). Grâce à leur liposolubilité, ils apparaissent également en quantité non négligeable dans le plasma véhiculés par les lipoprotéines et dans le tissu adipeux humains. Cependant, les caroténoïdes sont exclusivement synthétisés par les plantes. Par conséquent, ceux qui sont retrouvés dans le plasma ou les tissus des animaux et des humains ont été apportés par le biais de l'alimentation. Cette vaste famille de substances liposolubles possède des propriétés antioxydantes (36). Elle se divise en deux sous-familles principales :

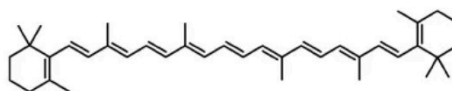
- D'une part les carotènes composés uniquement d'atomes de carbone et d'hydrogène, comme l'alpha-carotène, le bêta-carotène et le lycopène
- D'autre part, les xanthophylles, comme la lutéine, l'astaxanthine ou la zéaxanthine, qui contiennent en plus des atomes de carbones et d'hydrogène, de l'oxygène, les rendant un peu moins liposolubles et un peu plus hydrophiles (39).

CAROTÈNES

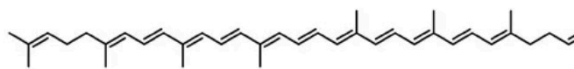
Alpha-carotène



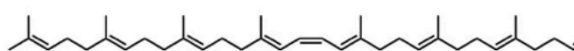
Bêta-carotène



Lycopène

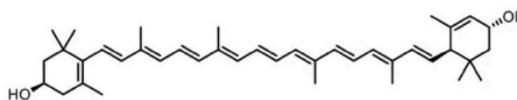


Phytoène

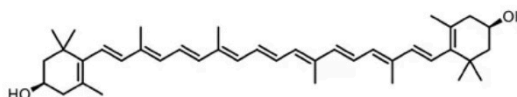


XANTHOPHYLLES

Lutéine



Zéaxanthine



Capsanthine

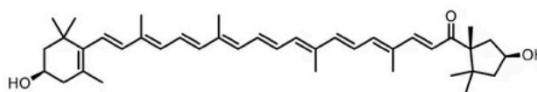


Figure 10 : Représentation des structures chimiques des principaux caroténoïdes (39)

Comme le rapporte les études *in vitro* et *in vivo* qui vont vous être présentées, les caroténoïdes peuvent supprimer la formation des ERO médiée par les UVA et les UVB, empêchant ainsi la photo-inactivation des enzymes antioxydantes, la peroxydation lipidique et l'induction de dommages de l'ADN causés par le stress oxydatif (36).

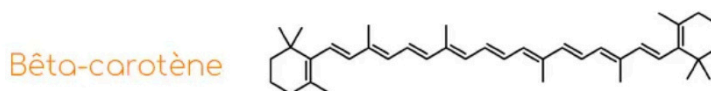
2.4.1.1 Les carotènes

L'absence d'atomes d'oxygène est la principale caractéristique chimique qui permet de définir l'appartenance au groupe des carotènes. Structuellement, les carotènes sont des tétra-terpènes, ce qui signifie qu'ils sont synthétisés biochimiquement à partir de 4 unités de terpènes à 10 atomes de carbone (40).

Par ailleurs, parmi les carotènes, l'alpha et le bêta-carotène sont des pro-vitamines A c'est-à-dire qu'ils peuvent être transformés en vitamine A par l'organisme tant que

Il n'y a pas d'allégations nutritionnelles reconnues ni d'apports nutritionnels conseillés (ANC) pour les carotènes (74). En revanche, les ANC en vitamine A sont de 650 µg ER par jour pour la femme et de 750 µg ER par jour pour l'homme. Il existe une limite de sécurité à l'utilisation du rétinol fixée à 3000 µg ER par jour en lien avec le risque d'effets indésirables liés à un apport trop important de vitamine A (hépatotoxicité, hypertension intracrânienne, nausées, vomissements...). Les caroténoïdes pro-vitamine A ont une biodisponibilité plus faible que le rétinol. Afin de tenir compte de ces différences, l'unité « ER » signifiant « équivalent rétinol » a été utilisée et définie comme 1 µg ER = 1 µg de rétinol = 6 µg de bêta-carotène = 12 µg d'autres caroténoïdes ayant une activité provitamine A (75).

Le bêta-carotène est un composé souvent utilisé dans la photo-protection systémique. Cependant, les études démontrant un effet protecteur du traitement oral par le bêta-carotène contre les photo-dommages cutanés sont rares ou ont révélé des résultats contradictoires (36).



Pour l'heure, aucun ANC n'existe pour le bêta-carotène, mais un essai randomisé en double aveugle mené dans une cohorte de 12 741 patients sains âgés de 35 à 60 ans pour les femmes et de 45 à 60 ans pour les hommes ayant cherché à explorer l'impact de la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants par l'alimentation (Étude

Su.Vi.Max) a permis de démontrer l'innocuité en population générale d'un apport de 6mg de bêta-carotène par l'alimentation (101). Dans les recommandations de Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), il est conseillé de ne pas apporter plus de 20mg de bêta-carotène chez les adultes (avec une teneur maximale tolérée dans les compléments alimentaires (CA) de 7mg). De plus, la supplémentation en bêta-carotène en population générale dans la prévention des cancers n'est pas conseillée (102).

L'une des premières études concernant les effets du bêta-carotène sur le développement de l'érythème solaire a été initiée par Mathews-Roth (46). Dans cette étude, les 30 volontaires masculins sains ont reçu un supplément fournissant 180 mg de bêta-carotène par jour sur une période de 10 semaines avant d'être exposés à la lumière du soleil dans le désert de l'Arizona pendant une durée allant jusqu'à 2 heures par jour. Par rapport au groupe placebo, le seuil DEM, évalué par la première apparition de l'érythème dans les 24 heures, était significativement 1.5 fois plus élevé dans le groupe des personnes supplémentées. Malgré l'existence d'un seuil de DEM significativement différent, aucune différence significative entre les groupes n'était observée sur le degré de l'érythème mesuré visuellement et par un réflectomètre (46). Cette conclusion est cependant controversée et n'a pas été retrouvée dans une autre étude qui s'est également intéressée à l'effet du bêta-carotène sur l'érythème induit par les rayons UV. Dans cette étude comparant un groupe supplémenté *versus* placebo, le prétraitement avec 30 mg de bêta-carotène par jour, pendant 10 semaines, diminuait significativement l'intensité de l'érythème causé par la lumière du soleil mesurée par chroma-métrie (47).

Des conclusions similaires ont été rapportées dans une autre étude menée cette fois au sein de 2 groupes de 12 volontaires (supplémenté *versus* placebo) de phototype de peau II selon l'échelle de Fitzpatrick. Les volontaires du groupe supplémenté ont reçu pendant 12 semaines une administration orale quotidienne de 24 mg de bêta-carotène. L'intensité de l'érythème était étudiée en amont et 24 h après l'irradiation avec un simulateur de lumière solaire avant la prise du traitement puis respectivement après 6 et 12 semaines de traitement. Ainsi, dans le groupe supplémenté avec du bêta-carotène, l'intensité de l'érythème mesurée par chroma-métrie était significativement diminué après 12 semaines de traitement par rapport au groupe non traité. La « a-value » qui est

la valeur utilisée dans l'étude pour mesurer le degré d'érythème et quantifier la réponse de la peau aux UV a été évaluée pour chaque groupe. Après 12 semaines de traitement et 24 heures d'irradiation, elle est passée de 6,9 à 11,6 pour le groupe supplémenté et de 6,3 à 13,8 pour le groupe témoin. Le degré d'érythème est donc plus important dans le groupe non supplémenté. De plus, la concentration sérique de bêta-carotène a été multipliée par trois à quatre ($p < 0,001$) dans le groupe bêta-carotène. Aucun changement n'a eu lieu dans le groupe témoin (48).

Des résultats plus modeste contre l'érythème induit par les rayons UVA et UVB ont également été observées dans une étude utilisant des doses croissantes de bêta-carotène s'échelonnant de 30 à 90 mg/jour administrées par voie orale par palier de 30 mg toutes les 8 semaines pendant 24 semaines à 22 sujets (11 hommes et 11 femmes). Dans cette étude, la DEM mesurée par chroma-métrie à la fin de l'étude était 1,5 fois plus élevée que la DEM avant le traitement (49).

Dans ces études ayant documenté une relative protection induite par la prise orale de bêta-carotène contre l'érythème induit par les rayons UV, la période de supplémentation était relativement longue (supérieure à 10 semaines) avec des doses très élevées de bêta-carotène bien supérieures aux doses nutritionnelles de 10mg couramment apportés par une alimentation équilibrée et parfois au-delà des 20mg, dose ayant montré un potentiel risque en santé pour les populations exposées. L'utilisation de dose élevée de bêta-carotène au sein de ces essais a soulevé des préoccupations concernant la sécurité des doses administrées. Ainsi, de vastes essais randomisés ont été menés pour appréhender l'effet de ces supplémentations antioxydantes sur le risque d'induction de cancer (50).

Tout d'abord, une étude finlandaise nommée ATBC (Alpha-Tocopherol BetaCarotene Cancer Prevention Study) s'est intéressée à la supplémentation quotidienne en certains micronutriments antioxydants dans la prévention du cancer. Plus précisément, cette étude visait à étudier si l'incidence des cancers du poumon et d'autres cancers diminuait, chez les personnes fumeurs de sexe masculin après supplémentation. Cette étude fut menée de 1985 à 1993 sur plus de 29 000 hommes, âgés de 50 à 69 ans, et fumant au moins cinq cigarettes par jour. Ces hommes ont été assigné à l'aveugle dans plusieurs groupes : un premier groupe recevant 50 mg/jour de vitamine E, un groupe

recevant du bêta-carotène à hauteur de 20 mg/jour, un groupe recevant les deux supplémentations, et le dernier groupe recevant un placebo, pendant toute la durée de l'étude. Puis il y a eu un suivi post-essai à 18 ans pour voir si la supplémentation qui avait été donnée durant l'étude avait promu ou réduit l'apparition de tel ou tel cancer dans les années qui avaient suivi l'étude. Ainsi, à la fin de la période d'intervention, le bêta-carotène augmentait l'incidence de cancer du poumon de 17%, mais cette différence disparaissait au bout de 4 ans post-essai. De plus, la mortalité globale pendant la période d'intervention ATBC était de 8% plus élevée chez les hommes ayant reçu du bêta-carotène que chez ceux qui n'en avaient pas reçu, et la surmortalité s'est poursuivie pendant 6 ans après l'arrêt de l'intervention. Par la suite, la mortalité était similaire au cours des années de suivi post-essai chez les receveurs et les non-receveurs de bêta-carotène (92,94).

Une deuxième grande étude de cohorte a également été menée aux États-Unis à la même période. Il s'agit de l'essai CARET (Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial). Dans cette étude, 18 314 sujets ont été supplémentés à la dose de 30 mg de bêta-carotène/j pendant 4 ans. Cette étude a démontré que des niveaux élevés de bêta-carotène pouvaient avoir un effet délétère chez les personnes à haut risque de cancer du poumon comme chez les fumeurs ayant consommé plus d'un paquet par jour pendant 35 ans et les travailleurs de l'amiante. Chez ces sujets à haut risque, la consommation de bêta-carotène a entraîné un risque accru de cancer du poumon par rapport aux sujets présentant un risque plus faible de cancer du poumon. En effet, après un suivi moyen de 4 ans, dans le groupe supplémenté, une augmentation de 28% de l'incidence du cancer du poumon a été observée, une augmentation de 17% de l'incidence des décès et une augmentation plus élevée de mortalité par maladie cardiovasculaire avaient été observées par rapport aux participants du groupe placebo (93,94).

Les mécanismes par lesquels le bêta-carotène affecte le développement du cancer du poumon chez les fumeurs doivent encore être élucidés, mais une hypothèse dominante implique un effet pro-oxydatif de l'oxydation du bêta-carotène résultant de son interaction avec les composants de la fumée de cigarette en présence d'oxygène en grande concentration dans les poumons. De plus, le bêta-carotène pourrait améliorer la fonction pulmonaire entraînant une inhalation plus profonde des agents cancérogènes

présents dans la fumée liée à la combustion du tabac et ainsi provoquer un risque de cancer du poumon plus grand chez les plus gros consommateurs de tabac (94).

Tableau 4 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en bêta-carotène

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles/ Effectifs	Résultats	Réf.
Érythème	Bêta-carotène	180 mg/j	10 sem	30 sujets masculins	DEM augmentée Érythème équivalent	(46)
Érythème	Bêta-carotène	30 mg/j	10 sem	Humain	Érythème significativement diminué	(47)
Érythème	Bêta-carotène	24mg/j	12 sem	24 sujets	Érythème significativement diminué	(48)
Érythème	Bêta-carotène	30 à 90mg/j	24 sem	22 sujets	DEM augmentée par 1,5	(49)
Toxicité :	Essai ATBC : Bêta-carotène	20 mg/j	8 ans	29 000 sujets masculins fumeurs	Augmentation incidence cancer du poumon de 17%	(92,94)
	Essai CARET : bêta- carotène	30 mg/j	4 ans	18314 sujets	Augmentation incidence cancer du poumon 28%	(93,94)

2.4.1.1.2 Le lycopène

Parmi les caroténoïdes, le lycopène possède l'activité antioxydante la plus efficace car il possède un potentiel d'oxydo-réduction lui permettant d'agir avec un plus grand nombre de couples oxydo-réducteurs. C'est un hydrocarbure polyinsaturé (C₄₀H₅₆), doté d'une capacité antioxydante très élevée pour neutraliser l'oxygène singulet (36).

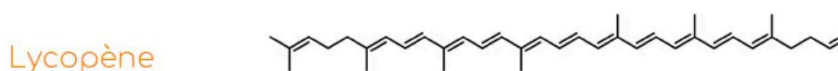


Figure 12 : Représentation de la structure chimique du lycopène (39)

Il s'agit du caroténoïde que nous consommons en plus grande quantité.

D'après une étude réalisée par l'Institut National de Recherche Agronomique (INRA) (Combris, 1998), les français consomment en moyenne environ 5 mg/j de lycopène, une partie de la population atteignant 18 mg/j. Par ailleurs, les données issues de l'enquête INCA1 (Enquête individuelle nationale de consommation alimentaire, 1998-1999) montrent que la consommation moyenne de lycopène en France est de $2,1 \pm 2,2$ mg/j chez le sujet adulte.

Pour l'heure, aucun ANC n'existe pour le lycopène, toutefois la DGGCRF propose une dose de 2 mg/j. De son côté L'Afssa (ancienne ANSES) a rendu de nombreux avis relatifs à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire (Afssa, 2004c; Afssa, 2004d; Afssa, 2007) dont l'avis de portée générale du 25 juillet 2005 (Afssa, 2005) et l'avis du 23 janvier 2004 (Afssa, 2004a) qui considèrent que l'incorporation du lycopène à hauteur de 6 mg associé à un complexe huileux, dans les CA est sans risque (123).

À travers les études suivantes, nous résumerons les principales conclusions concernant le lycopène en tant qu'agent photo-protecteur oral.

Des études *in vitro* réalisées sur des cultures de fibroblastes de la peau humaine ont révélé une réduction de la peroxydation lipidique de 40% appréciée par la mesure de substances réactives à l'acide thiobarbiturique de ces cellules mises en contact avec une

concentration de 0,05 nmol/mg de lycopène et exposés aux rayons UVB pendant 20 minutes (36).

Par ailleurs, les résultats d'une étude croisée en double aveugle, supplémenté *versus* placebo menée chez 65 volontaires en bonne santé ont démontré comment 12 semaines de traitement par voie orale avec un complexe nutritif de tomates riches en lycopène ont inhibé l'expression des gènes du stress oxydatif induits par les rayons UVB/UVA (ANOVA, $p < 0,05$). Effectivement, dans cette étude, le lycopène a inhibé la surexpression induite par les UVA/B de l'hème oxygénase-1 (HO-1), un gène impliquée dans l'induction du stress oxydatif, et a également diminué la surexpression induite par les UVA/B d'une métalloprotéase de la matrice, la MMP-1, impliquée dans la dégradation du collagène et du photo-vieillessement de la peau. Enfin, le lycopène a freiné l'expression du médiateur inflammatoire ICAM-1, suggérant que le lycopène pouvait inhiber le recrutement de leucocytes sur la peau en cas de dommages et d'inflammation médiés par les rayons UV par inhibition de la synthèse de ce médiateur (43).

Un autre essai randomisé contrôlé *versus* placebo met en évidence la capacité antioxydante du lycopène et son rôle dans la diminution de la production des ERO et la protection des structures cellulaires contre les dommages induits par les rayons UV. Dans cette étude, 20 femmes pré-ménopausées en bonne santé ont ingéré 55 g de pâte de tomates riches en lycopène (environ 20mg) pendant 12 semaines en plus d'une supplémentation en huile d'olive conduisant à la réduction de la surexpression des métalloprotéinases matricielles 1 (MMP-1) et de la délétion de l'ADNmt 3 895-bp produite par rayons UV, agents tous deux reconnus comme impliqués dans le photo-vieillessement (44)

Des études ont retrouvé des résultats similaires en termes de protection contre l'érythème induit par les rayons UV à ceux qui avaient été observés avec le bêta-carotène lors de supplémentation à dose cette fois nutritionnelle en lycopène. En effet, les sujets traités par lycopène par voie orale à raison de 16 mg par jour pendant 10 semaines ont eu 40 % moins de formation d'érythème dorsal ($p = 0,02$; test Wilcoxon-Mann-Whitney) après 24 heures d'irradiation par rapport aux sujets témoins. Ainsi, l'ingestion de 40 grammes de pâte de tomates riches en lycopène par

jour, équivalent à 16 mg de lycopène par jour, par 9 volontaires sur une période de 10 semaines a entraîné une augmentation des taux sériques de lycopène d'environ 0,4 $\mu\text{mol/L}$ (taux initial de 0,7 $\mu\text{mol/L}$) mesurés par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) après 10 semaines d'intervention. Aucune protection significative n'a été retrouvée les 4 premières semaines, mais après 10 semaines de traitement, la formation d'érythème a été significativement plus faible dans le groupe consommant la pâte de tomates que dans le groupe témoin. L'érythème a été induit avec un simulateur de lumière solaire et la rougeur de la peau a été évaluée avant et 24 heures après l'irradiation par chroma-métrie. Cette étude suggère que l'érythème induit par les UV peut être amélioré par une supplémentation alimentaire en lycopène (42).

Une autre étude récente menée cette fois chez l'animal a montré que le traitement des souris Skh-1, sans poils et immunocompétentes ($n = 180$), pendant 34 semaines, avec un régime riche en lycopène, a considérablement réduit l'induction tumorale par irradiation aux rayons UVB (cancer de la peau) par rapport aux animaux non traités. Les souris ont été exposées à 2240 J/m² de lumière UVB, 3 fois par semaine, et les tumeurs ont été suivies chaque semaine. Le nombre de tumeurs était significativement plus faible chez les souris consommant des régimes de tomates rouges ($1,73 \pm 0,50$, $p = 0,015$) par rapport aux témoins ($4,04 \pm 0,65$) (45).

Les trois essais cliniques mentionnés ci-dessus (42,43,44) ont en commun la durée du traitement qui s'élevait à 10-12 semaines. Cependant, ils ont utilisé différentes concentrations de lycopène plus ou moins consommés en suppléments d'autres substances potentiellement bénéfiques pour la peau et contre le stress oxydatif comme par exemple l'huile d'olive. Par conséquent, il n'est pas possible de corréliser correctement l'effet des doses de lycopène avec les effets observés. Le pouvoir antioxydant du lycopène est cependant bien prouvé en ce qui concerne la protection contre les effets photo-induits des rayonnement UV, mais il n'y a pas de consensus sur la dose préventive requise et l'effet de sa combinaison avec d'autres substances soulignant la nécessité de poursuivre la recherche clinique sur l'utilisation du lycopène comme moyen de photoprotection orale.

Tableau 5 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en lycopène

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles/Effectifs	Résultats	Références
Stress oxydatif	Lycopène	0,05 nmol/mg	20 min	<i>In vitro</i> (Fibroblastes peau humaine)	Diminution peroxydation lipidique de 40%	(36)
Stress oxydatif	Lycopène	Pâte de tomate riche en lycopène (16mg/j)	12 sem	65 sujets	Diminution de la surexpression des gènes pro-oxydants HO-1, ICAM-1, MMP1	(43)
Dommages de l'ADN	Lycopène	55 g de pâte de tomate riche en lycopène (20mg/j)	12 sem	20 femmes pré-ménoposées	Inhibition de la délétion de l'ADNmt	(44)
Érythème	Lycopène	40g de pâte de tomates riche en lycopène (16 mg/j)	10 sem	9 sujets	Érythème significativement diminué de 40%	(42)
Photo-carcinogénèse	Lycopène	/	34 sem	180 Souris Skh-1	Réduction significative de l'induction tumorale médiée par les UVB	(45)

2.4.1.2 Les xanthophylles

À la différence des carotènes, les xanthophylles possèdent tous des atomes d'oxygène dans leur structure chimique. Ceux-ci peuvent être présents sous la forme de plusieurs fonctions chimiques (ester, alcool, époxyde...). Leur présence offre aux xanthophylles des propriétés beaucoup plus polaires qui expliquent leurs rôles biologiques particuliers. Les xanthophylles ont tous des structures chimiques similaires caractérisées par la présence d'une longue chaîne carbonée insaturée (en moyenne 11 doubles liaisons conjuguées), deux cycles totalement ou partiellement saturés de part et d'autre de la chaîne et des fonctions oxygénées. Parmi les xanthophylles, on retrouve la bêta-cryptoxanthine, l'astaxanthine, la lutéine et la zéaxanthine.

Sur des cultures cellulaires de kératinocytes, le traitement par l'astaxanthine à la dose de 5 $\mu\text{mol/L}$ (incubation de 48h) a réduit l'expression induite par les UVB du facteur inhibiteur de migration des macrophages (MIF), de l'interleukine-1 (β IL-1 β) et du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α). Ainsi, l'astaxanthine a inhibé de manière significative l'apoptose induite par l'irradiation UV dans les kératinocytes (52).

Dans une autre étude, sur des cultures de fibroblastes humains, le traitement à l'astaxanthine à des concentrations de 4 à 8 $\mu\text{mol/L}$ avant et après l'irradiation avec des rayons UVB et UVA a diminué l'expression de la MMP-1, enzyme qui est impliqué dans le relâchement cutané. Ces effets ont été évalués par des tests de RT-PCR, de Western blot et d'activité enzymatique en temps réel (54).

Des résultats similaires ont également été rapportés dans les modèles *in vivo*. Ainsi, une étude récente a rapporté les effets bénéfiques de la prise d'astaxanthine par voie orale pendant 70 jours sur la prévention du photo-vieillessement de la peau. Dans cette étude menée *in vivo* chez des souris Hos:HR-1 femelles sans poils, l'astaxanthine a inhibé la diminution des concentrations en acide pyroglutamique (PCA) et de acide urocanique (UCA), principaux facteurs hydratants naturels de l'épiderme suite à l'exposition aux rayons UVA. Le monoester d'astaxanthine a été purifié à partir d'une huile disponible dans le commerce sur colonne de gel de silice. En bref, l'huile a été dissoute dans de l'hexane/chloroforme (5/1, v/v) et chargée sur une colonne chromatographique (50x300 mm) remplie de 160 g de gel de silice dans de l'hexane. La colonne a été flashée avec de l'hexane et de l'acétone/hexane (1/10, v/v). La fraction de monoester d'astaxanthine éluée avec de l'acétone/hexane (1/5) a été recueillie, puis appliquée sur la silice en TLC développée dans le chloroforme/méthanol/eau (64/16/2, v/v/v) pour vérifier la pureté. Après l'acclimatation, les souris ont été divisées en quatre groupes (n = 5). Les souris des groupes expérimentaux ont été nourries avec un régime contenant 0,01 % ou 0,1 % de monoester d'astaxanthine purifié. Les souris des groupes normaux (non irradiés) et témoins ont été nourries uniquement à l'AIN-93G. Ainsi, les teneurs en acide pyroglutamique (PCA) et en acide urocanique (UCA), ont été mesurés par analyse HPLC. L'exposition aux UVA dans le groupe témoins a significativement diminué la teneur en acide pyroglutamique (PCA) (0.3 nmol/ cm^2) et UCA (0,2nmol/ cm^2) dans l'épiderme. En revanche, la teneur en PCA et UCA dans les groupes astaxanthine à 0,01

% et 0,1 % a démontré une tendance à l'amélioration (0,5 nmol/ cm² pour les deux). De plus, l'astaxanthine dans ce modèle de souris a également inhibé l'expression induite par les UVA de la MMP-13, soulignant son potentiel effet photo-protecteur contre les photo-dommages cutanés (53).

Des études chez l'homme, du rôle que pourrait exercer l'astaxanthine, ne sont pas pour l'heure retrouvées dans la littérature.

Tableau 6 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en astaxanthine

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles/Effectifs	Résultats	Références
Dommages de l'ADN	Astaxanthine	10 nmol/L 100nmol/L 10 µmol/L	/	<i>In vitro</i> Fibroblastes peau humaine (1BR-3)	Réduction des dommages de l'ADN induits par les UVA	(51)
Inflammation, photo-carcinogénèse	Astaxanthine	5 µmol/L	48 h	<i>In vitro</i> Kératinocytes peau humaine	Inhibe l'expression de la MIF, de l'IL-1bêta, du TNF-α et l'apoptose	(52)
Stress oxydatif	Astaxanthine	4 à 8 µmol/L	/	<i>In vitro</i> Fibroblastes peau humaine	Inhibe l'expression MMP-1	(54)
Stress oxydatif	Astaxanthine	Régime contenant 0,01 % ou 0,1 % de monoester d'astaxanthine purifié	70 jours	Souris Hos:HR-1	Maintien des concentrations de PCA et UCA Inhibition de la MMP-13	(53)

lutéine et en zéaxanthine. Les animaux nourris avec un régime enrichi en lutéine et en zéaxanthine à 0,4 % ont une réponse œdémateuse induite par le rayonnement UVB significativement plus faible ($p < 0,001$). Pour évaluer l'effet de la lutéine et de la zéaxanthine administrées par voie orale sur l'inflammation et l'œdème de la peau, induits par les rayons UVB, les oreilles de souris ont été exposées à 40 et 160 mJ/cm² de rayonnement UVB et les augmentations de l'épaisseur de la peau des oreilles irradiées ont été mesurées à 24 h (56).

Les effets protecteurs de la lutéine dans la photo-carcinogénèse ont également été observés dans une autre étude. Dans cette étude, les souris femelles Skh-1 sans poils ont reçu soit un régime supplémenté avec 0,4% lutéine/zéaxanthine, soit un régime standard non supplémenté puis la peau dorsale des souris a été exposée au rayonnement UVB avec une dose cumulative de 30 200 mJ/cm². Des échantillons de tumeurs de plus de 2 mm ont été analysés pour la caractérisation histologique, la mesure de l'indice d'hyperprolifération, de la multiplicité des tumeurs, du volume total de la tumeur et de la durée de survie sans tumeur. Les résultats de l'expérience du photo-vieillessement ont révélé que l'épaisseur du pli cutané et le nombre de mastocytes infiltrants après l'irradiation UVB étaient significativement inférieurs chez les souris traitées à la lutéine/zéaxanthine par rapport aux animaux irradiés nourris au régime alimentaire standard. Les résultats de l'expérience de photo-carcinogénèse ont été une augmentation considérable du temps de survie sans tumeur, une diminution du volume total de la tumeur et une réduction de la multiplicité de la tumeur par rapport aux animaux témoins. Ces données démontrent que la supplémentation alimentaire en lutéine/zéaxanthine protège la peau contre le photo-vieillessement induit par les UVB et la photo-carcinogénèse (57).

Récemment, une étude randomisée, croisée, réalisée en double aveugle, contrôlée par placebo, chez 65 volontaires sains a rapporté que la lutéine administrée par voie orale à la dose de 10 mg pendant 12 semaines était responsable d'une réduction significative de la surexpression des gènes des enzymes pro-oxydantes HO-1 et MMP-1 induites par le rayonnement UV. L'évaluation de l'expression génique (PCR) a révélé que les rayons UVB/A, ont considérablement augmenté les niveaux d'ARNm à l'état d'équilibre de HO-1, de MMP-1 dans la peau de volontaires qui n'étaient pas traités ou qui avaient été

traités par placebo. En parallèle , le traitement de la lutéine a inhibé de manière significative l'expression des gènes pro-oxydants induits par le rayonnement UVB/A ($p < 0,05$). Étant donné que ces gènes sont des indicateurs fiables du stress oxydatif et du photo-vieillessement, ces résultats suggèrent que la lutéine pourrait être un bon candidat pour prévenir les photo-dommages induits par le rayonnement solaire (43,58).

Tableau 7 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en lutéine

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles	Résultats	Références
Stress oxydatif	Lutéine	0,04 et 0,4% lutéine	28 jours	5 souris C3H/HeJ	Diminution de la régénération des ERO	(55)
Inflammation	Lutéine/ Zéaxanthine	0,04 et 0,04% lutéine	/	25 souris Skh-1	Diminution de l'œdème cutané photo-induit	(56)
Photo-carcinogénèse	Lutéine/ Zéaxanthine	0,4% lutéine	70 jours	Souris Skh-1	Augmentation du temps de survie sans tumeur Inhibition volume et multiplicité de la tumeur	(57)
Stress oxydatif	Lutéine	10 mg	12 sem	65 sujets	Réduction significative de la surexpression des gènes pro-oxydants HO-1, ICAM-1, MMP1	(58)

2.4.2 Les polyphénols

Les polyphénols constituent une vaste classe de composés organiques d'origine végétale, caractérisés par la présence de plusieurs groupes phénoliques. Ils jouent un rôle essentiel dans la défense des plantes contre divers stress environnementaux et contribuent à leurs couleurs, saveurs et résistances. Pour l'homme, les polyphénols sont reconnus pour leurs propriétés antioxydantes puissantes, neutralisant les radicaux libres

et réduisant ainsi les dommages oxydatifs aux cellules. Ils sont présents dans une grande variété d'aliments, notamment les fruits, les légumes, le thé, le vin, et les céréales complètes (138,139).

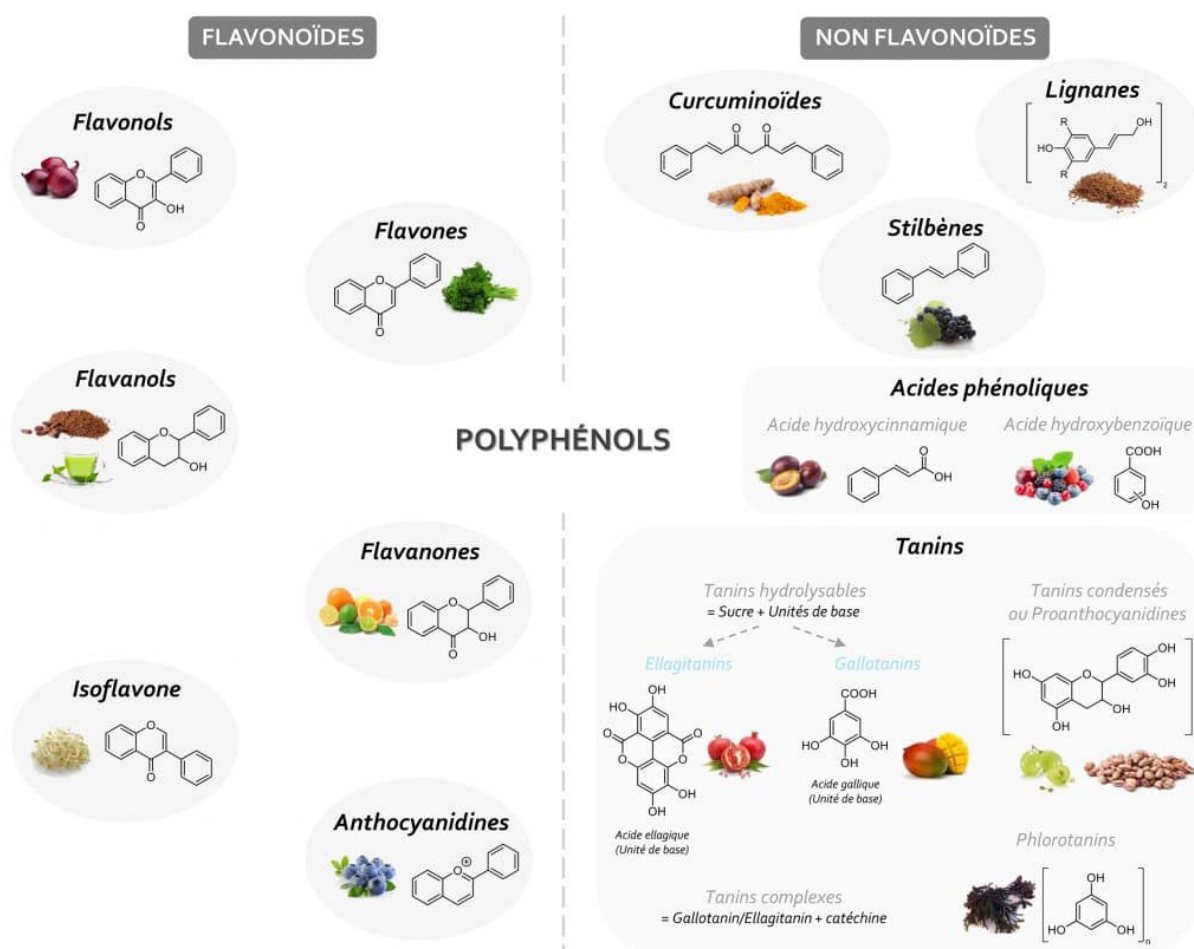


Figure 15 : Classification des polyphénols en fonction de leur structure chimique (138)

Les polyphénols sont classés en plusieurs sous-catégories en fonction de leur structure chimique. Voici une classification détaillée des polyphénols :

- Flavonoïdes

Les flavonoïdes représentent la plus grande classe de polyphénols. Ils sont subdivisés en plusieurs sous-classes, chacune caractérisée par des variations dans la structure de base de leur squelette flavone.

- Flavonols : Quercétine, kaempférol, myricétine.

- Flavones : Lutéoline, apigénine.
- Flavanones : Hespéridine, naringénine.
- Flavanols (ou catéchines) : Épicatéchine, gallocatéchine, épigallocatechine gallate (EGCG).
- Anthocyanidines : Cyanidine, delphinidine, pélagonidine.
- Isoflavones : Daidzéine, génistéine (principalement présentes dans le soja).
- Acides phénoliques

Ces composés sont dérivés des acides benzoïques et des acides cinnamiques, et sont largement présents dans divers aliments végétaux.

- Acides hydroxybenzoïques : Acide gallique, acide vanillique.
- Acides hydroxycinnamiques : Acide caféique, acide férulique, acide chlorogénique, acide p-coumarique.
- Stilbènes

Les stilbènes sont une petite classe de polyphénols caractérisés par un squelette de type stilbène.

- Resvératrol : Le resvératrol est l'exemple le plus étudié de cette classe et se trouve principalement dans le raisin, le vin rouge et les baies.
- Lignanes

Les lignanes sont des polyphénols formés par la dimérisation de deux unités phénylpropane. Ils sont principalement présents dans les graines, les céréales, les légumes et les fruits.

- Sécoisolaricirésinol et matairesinol : Ces composés se trouvent dans les graines de lin, les sésames, les céréales complètes et certaines baies.
- Tannins

Les tannins sont des polyphénols de grande taille, souvent divisés en deux sous-catégories principales en fonction de leur structure et de leur solubilité dans l'eau.

- Tannins hydrolysables : Ils comprennent les gallotannins et les ellagitannins, qui sont des polymères d'acides phénoliques liés à des glucides. On les trouve dans les noix, les baies, le thé, et le vin.

- Tannins condensés (proanthocyanidines) : Ces tannins sont formés par la polymérisation de flavanols et se trouvent dans le chocolat, les baies, et le vin rouge.
- Autres polyphénols

En dehors des grandes classes, il existe plusieurs autres composés phénoliques qui ne rentrent pas dans les catégories précédentes, mais qui sont néanmoins importants.

- Acides phénoxylés : Acide rosmarinique, acide salicylique.
- Curcuminoïdes : Curcumine (présente dans le curcuma).
- Xanthones : Mangiférine (trouvée dans la mangue et certaines autres plantes) (138,139).

L'allégation à dose nutritionnelles suivante lui est reconnue : Les polyphénols présents l'huile d'olive contribuent à protéger les lipides sanguins contre le stress oxydatif (74). Il y'a pas d'ANC pour les polyphénols car comme les caroténoïdes ceux ne sont pas des nutriments essentiels. Toutefois, une étude épidémiologique a suivi une cohorte française (Su.Vi.Max) de 4942 hommes et femmes âgés de 45 à 60 ans dans le but d'évaluer le niveau de consommation en polyphénols de chaque français. Un total de 337 polyphénols ont été consommés par les sujets de Su.Vi.Max, dont 258 polyphénols consommés par au moins la moitié de la population et 98 polyphénols consommés en quantité supérieure à 1 mg/j. L'apport total moyen en polyphénols a été estimé à 1193 ± 510 mg/j. Avec une dose journalière avoisinant les 1,2 g par personne de polyphénols, les Français sont ainsi de grands consommateurs de fruits et légumes, de thé, de café, mais également de vin. D'autre part, il n'y a pas de limite de sécurité pour les polyphénols et aux doses couramment utilisés aucun effet indésirable n'a été relevé (140).

À travers les études suivantes, nous résumerons les principales conclusions concernant plusieurs sous-classes de polyphénols en tant qu'agents photo-protecteurs oraux.

2.4.2.1 Les polyphénols de thé vert (GTP)

La principale partie anti-oxydante du thé vert (*Camellia sinensis*) est un mélange de polyphénols (souvent appelés catéchines ou polyphénols de thé vert, GTP). Les principales catéchines du thé vert sont l'épicatéchine (EC), l'épicatéchine-3-gallate

(ECG), l'épigallocatechine (EGC) et l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG). L'EGCG représente environ 40 % du total des GTP des feuilles de thé vert. De nombreuses études ont démontré que les catéchines de thé sont des chasseurs efficaces des ERO (36).

Rhodes et ses collègues ont examiné la capacité des GTP à protéger la peau des effets des rayons UV. Ainsi, dans une étude ouverte, 16 sujets humains en bonne santé (phototype 1 et 2) ont reçu 540mg de catéchines du thé vert (GTC) en combinaison avec 50mg de vitamine C pendant 12 semaines. Avant et après la supplémentation, la peau a été exposée aux rayons UV et l'érythème qui en a résulté a été quantifié à l'aide d'un réflectomètre. L'urine et le liquide cutané ont également été analysés par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse pour mesurer la teneur en catéchine et des médiateurs de l'inflammation tels que, l'acide PGE2 et l'acide 12-hydroxyeicosatétraénoïque (12-HETE), produits par la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase après exposition aux rayons UV. Après supplémentation GTC, l'érythème induit par les rayons UV a été réduit ($p=0,037$). De plus, la concentration de 12-HETE induit par les rayons UV est passé d'une moyenne de 64 (SD 42) à 41 (SD 32) pg/ μ l ($p=0,01$) tandis que celle de PGE2 n'a pas été modifiée. Les chercheurs ont conclu que la prise de GTC a entraîné l'ajout de métabolites de la catéchine dans la peau humaine associée à une diminution du métabolite 12-HETE, favorisant peut-être la protection contre l'inflammation des érythèmes et les dommages médiés par les rayons UV (131).

En plus de leur activité antioxydante, les catéchines présentent un effet modulant sur les réponses inflammatoires jouant un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre le développement et la progression de la tumeur. Les polyphénols du thé vert (GTP) sont prometteurs en tant qu'agents anticancéreux et peuvent prévenir le développement d'un cancer de la peau induit par le rayonnement UV. Ainsi, les mécanismes par lesquels les GTP préviennent le cancer de la peau induit par les UVB chez la souris ont été étudié.

Deux groupes de souris femelles SKH-1 de 6 à 7 semaines sans poils ont été irradiées par les UVB (180 mJ/cm²) 3 fois par semaine pendant 24 semaines. Un groupe consommait de l'eau et l'autre de l'eau contenant 2 g/L de GTP. Un groupe témoin a bu de l'eau et n'a pas été exposé aux rayons UVB. Les tumeurs induites par les UVB et les biopsies cutanées du groupe témoin ont été analysées à l'aide de différentes techniques telles que l'immuno-coloration, le Western blot et la zymographie sur

gélatine. L'administration orale de GTP a réduit l'incidence tumorale induite par les UVB (35 %), la multiplicité tumorale (63 %) et la croissance tumorale (55 %). Le groupe GTP+UVB avait réduit l'expression des métalloprotéinases matricielles MMP-2 et MMP-9 ($p < 0,01$), qui ont un rôle essentiel dans la croissance tumorale et les métastases, par rapport aux souris qui ont été traitées avec l'UVB seul. Le groupe GTP+UVB avait également des expressions réduites de CD31 et de facteur de croissance endothélial vasculaire ($p < 0,01$), qui sont essentiels à l'angiogenèse, et a inhibé l'expression de l'antigène nucléaire cellulaire proliférant dans les tumeurs par rapport au groupe UVB. De plus, il y avait plus de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques dans les tumeurs du groupe GTP+UVB que dans le groupe UVB seul. Ensemble, ces données suggèrent que chez la souris, l'administration de GTP affecte plusieurs biomarqueurs impliqués dans la photocarcinogénèse, y compris l'inhibition des facteurs angiogéniques et le recrutement de lymphocytes T cytotoxiques dans le microenvironnement tumoral (132).

Ainsi, les polyphénols du thé vert ont un potentiel de développement en tant que médecine complémentaire et alternative dans la prévention des photo-dommages cutanés et de la photo-carcinogénèse. Toutefois, il existe des limites importantes à l'utilisation généralisée des préparations de GTP. Les GTP sont très sensibles à l'oxydation, perdant rapidement leur activité. Leur demi-vie dans la circulation sanguine est < 3 h. Une autre limitation est leur faible solubilité dans les préparations lipidiques, ce qui diminue considérablement sa pénétration par la peau, alors qu'elle favorise l'absorption orale. Pour améliorer sa pénétration dans la peau et sa stabilité, les GTP peuvent être mélangés à des solvants organiques non toxiques, par exemple l'acide oléique. Cependant, il est nécessaire d'étudier davantage la toxicité des GTP à fortes doses (36).

Tableau 8 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en polyphénols du thé vert (GTP)

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles	Résultats	Références
Érythème Inflammation	Polyphénols du thé vert	540 mg cathéchines du the vert (GTC) 50 mg de vit C	12 sem	16 sujets	Diminution de l'érythème et de la concentration des médiateurs de l'inflammation	(131)
Inflammation Photo- carcinogénèse	Polyphénols du thé vert	2g/L de GTP	24 sem	souris femelles SKH-1	Réduction de l'incidence tumorale induite par les UVB (35 %), la multiplicité tumorale (63 %) et la croissance tumorale (55 %)	(132)

2.4.2.2 Extrait de Polypodium leucotomos

Polypodium leucotomos (PL) est une fougère tropicale de la famille des Polypodiaceae, originaire d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud. Le PL a été utilisé en médecine traditionnelle dans ces zones géographiques pour le traitement des affections cutanées. Un extrait aqueux standardisé de PL (PL/Fernblock®) fabriqué à partir de feuilles de la fougère PL, riche en polyphénols, a été développé pour exploiter les propriétés photo-protectrices des fougères et fournir une teneur phénolique constante. Les composés phénoliques identifiés dans l'extrait aqueux Fernblock® sont l'acide 4-hydroxybenzoïque, l'acide 3,4-dihydroxybenzoïque (acide protocatéchuïque), l'acide 4-hydroxy-3-méthoxybenzoïque (acide vanillique), l'acide 3,4-dihydroxycinnamique (acide caffeïque), l'acide 4-hydroxycinnamique (p-coumarique), l'acide 3-méthoxy-4-hydroxycinnamique (acide férulique), l'acide 4-hydroxycinnamoyl-quinique et cinq isomères d'acide chlorogénique. Cet extrait a été commercialisé en Europe en 2000, à la fois sous forme topique et orale, et est actuellement disponible dans plus de 26 pays, y compris les États-Unis en tant que complément alimentaire depuis 2006 (36).

La capacité photoprotectrice du PL a été prouvée dans une multitude d'études *in vitro* et *in vivo*, qui comprennent des modèles animaux et des essais cliniques sur des sujets humains. Ses mécanismes d'action et son succès dans les essais cliniques, ainsi que l'intérêt social accru pour les substances naturelles telles que les polyphénols, ont placé le PL comme une option photo-protectrice et anti-oxydante intéressante. Ainsi, le PL a été utilisé pour traiter et prévenir certaines affections dermatologiques telles que les photodermatoses, la photocarcinogénèse, le photovieillissement, le vitiligo, le mélasma et l'éruption lumineuse polymorphe, les troubles pigmentaires et récemment comme complément de la photothérapie photodynamique dans les kératoses actiniques (126,127).

Dans le contexte de l'inflammation induite par les rayons UV, les études ont révélé que la PL administrée par voie orale a diminué l'érythème dans la peau humaine irradiée par les rayons UV. 21 volontaires sains ont été exposés au rayonnement solaire pour l'évaluation des paramètres cliniques suivants : assombrissement immédiat du pigment (IPD), dose érythémateuse minimale (DEM), dose mélanogène minimale (DMM) et dose phototoxique minimale (DPM) avant et après l'administration topique ou orale de PL. Une évaluation immunohistochimique des cellules épidermiques. Le PL s'est avéré photoprotecteur après application topique ainsi qu'après administration orale. PL par voie locale a augmenté la dose UV requise pour l'IPD ($p<0,01$), la DEM ($p<0,001$) et la DPM ($p<0,001$). Après l'administration orale de 240 mg d'extrait de PL 2 heures et 1 heure avant l'irradiation (soit 480 mg au total), la DEM a augmenté de $2,8 \pm 0,59$ fois et la DPM a augmenté de $2,75 \pm 0,5$ et $6,8 \pm 1,3$ fois (134).

Dans un autre essai, 9 participants en bonne santé de phototype 2 à 3 ont été exposés à différentes doses de rayonnement UV artificiel sans et après administration orale de PL (7,5 mg/kg). 24 heures après l'exposition, la réaction à l'érythème a été évaluée et des échantillons de biopsie appariés ont été obtenus à partir d'une peau traitée au PL et non traitée. Une diminution significative de l'érythème a été constatée dans la peau traitée par PL ($p<0,01$). En effet, les échantillons de biopsie traités au PL ont montré moins de cellules de « coups de soleil » ($p<0,05$), de cellules épidermiques proliférantes ($p<0,001$) et d'infiltration de mastocytes cutanées ($p<0,05$). Une tendance à la préservation des cellules de Langerhans a été observée (135).

Les activités photoprotectrices observées de la PL orale ou topique révèlent une nouvelle voie dans l'examen du domaine potentiellement utile de la photoprotection systémique et suggèrent que la PL peut être utilisée comme traitement d'appoint et peut rendre la photo-chimiothérapie et la photo-thérapie potentiellement sûres et efficaces lorsque le contrôle de la phototoxicité cutanée de la PUVA ou de l'UVB est un facteur limitant dans de telles photothérapies.

L'action protectrice possible du PL oral dans la photo-carcinogénèse a également été évalué dans les études cliniques suivantes. Il a été constaté que le PL retardait l'apparition du cancer de la peau chez les souris sans poils traitées par le PL. PL a également diminué le nombre de lésions précancéreuses dans la peau non tumorale environnante du même animal, augmenté les niveaux d'expression de p53 et réduit le taux de prolifération des cellules épidermiques induites par les rayons UV.

Des souris femelles sans poils ont reçu 300 mg/kg d'extrait de PL pendant 5 jours avant irradiation aux rayons UV et pendant deux jours supplémentaires après l'irradiation. Des échantillons de sang et de peau ont été prélevés 48 heures après afin de réaliser des analyses anatomo-pathologiques et immunohistochimiques de la peau pour évaluer l'apparence générale, les fibres d'élastine, le p53 et la prolifération cellulaire. L'administration de PL a réduit le nombre de cellules proliférantes de 13 %, a augmenté le nombre de cellules p53⁺ de 63 %, a augmenté la capacité plasmatique antioxydante de 30 % et a renforcé le réseau de fibres élastiques dermiques par rapport au souris non traitées. L'analyse Western blot des enzymes liées aux antioxydants de la peau n'a pas permis de démontrer des changements significatifs causés par le PL. Ainsi, l'effet bénéfique du PL est probablement dû à ses propriétés antioxydantes et anti-ERO plutôt qu'à sa modulation de l'expression des systèmes antioxydants endogènes (136).

En ce qui concerne l'innocuité du traitement oral de la PL, une étude récente a déterminé que les capsules contenant un extrait de PL 240 mg soigneusement contrôlé (Heliocare, IFC, Espagne) n'ont pas produit d'effets indésirables graves, après 2 mois de traitement. Dans cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo 20 sujets ont été randomisés pour recevoir 240 mg d'extrait de PL ou de placebo deux fois par jour vers 8 heures du matin et 14 heures pendant deux mois. En outre, 10 sujets de chaque groupe de traitement ont été randomisés pour subir un test de DEM,

composé de trois séances d'exposition de deux minutes aux UVB sur une zone des fesses qui ne reçoit normalement pas d'exposition au soleil. Après deux mois de traitement, il n'y a eu aucun changement dans les évaluations de l'innocuité. Quatre sujets traités à l'extrait de PL ont signalé une légère fatigue épisodique, des ballonnements et des maux de tête et un sujet du groupe placebo a signalé une fatigue ; cependant, ceux-ci n'étaient pas considérés comme liés au traitement (136).

Ainsi, cette étude indique que l'utilisation deux fois par jour de l'extrait oral de PL offre une photoprotection contre les effets nocifs des rayons UV. PL continue de maintenir un excellent profil de sécurité, ce qui le rend adapté à une utilisation à long terme. Toutefois, des études supplémentaires utilisant des doses plus élevées de PL peuvent être justifiées

Par ailleurs, bien qu'il n'y ait pas eu de différence significative entre les groupes dans le nombre d'heures d'exposition au soleil avant ou pendant l'étude, les sujets du groupe placebo ont montré une plus grande probabilité de subir un ou plusieurs épisodes de coups de soleil au cours de l'étude (2 sujets contre 8 sujets ; $p=0,04$). Au jour 28, les sujets traités par l'extrait de PL ont montré une plus grande probabilité d'augmentation de la DEM par rapport aux sujets traités par placebo (8 sujets contre 1 sujet ; $p=0,01$). Les sujets du groupe de l'extrait de PL ont également montré une plus grande probabilité de démontrer une diminution de l'intensité de l'érythème induit par les UV par rapport à ceux affectés au placebo (10 sujets contre 3 sujets ; $p<0,01$). Ces résultats confirment donc les études précédentes (137).

Tableau 9 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en polyphénols du *P. leucotomos*

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles	Résultats	Références
Érythème	Polyphénols <i>P. leucotomos</i>	480 mg	2 heures et 1 heure avant irradiation	21 sujets	Augmentation de la DEM	(134)
Érythème	Polyphénols <i>P. leucotomos</i>	7,5 mg/kg	/	9 sujets	Diminution de l'érythème	(135)
Photo-carcinogénèse	Polyphénols <i>P. leucotomos</i>	300 mg/kg	5 jours	Souris femelles sans poils	Réduction du nombre de cellules proliférantes de 13% et augmentation du nombre de cellules p53 ⁺ de 63 %,	(136)

2.4.2.3 Le resvératrol

Le resvératrol (RES) est un stilbénoloïde phytoalexine polyphénolique que l'on trouve dans les pelures et les graines des raisins ainsi que du vin rouge (36).

Concernant son rôle en tant que photo-protecteur oral, les effets du RES sur la signalisation TGF- β pendant la cancérogenèse cutanée induite par les UVB ont été étudié, étant donné que la signalisation TGF- β peut coopérer avec d'autres voies importantes pour le développement de la tumeur.

Dans cette étude, 31 souris p53^{+/-}/SKH-1 ont été divisées en deux groupes (groupe-1, n = 16 ; groupe-2, n = 15) et irradiées avec 180 mJ/cm² UVB deux fois par semaine pendant 25 semaines. Deux semaines avant la première irradiation UVB, RES a été administrée à des souris du groupe 2 par voie orale (200 mg/kg de poids corporel dans 0,5 % de méthylcellulose) trois fois par semaine. Les souris témoins du groupe 1 ont été traitées avec 0,5 % de suspension de méthylcellulose seule. Le traitement par RES a réduit le nombre moyen de tumeurs cutanées de 43 % à la semaine 22 et le volume moyen de la

tumeur a diminué de 79 %, par rapport aux souris témoins. Les carcinomes épidermoïdes (CE) étaient détectables dès la semaine 17 chez les animaux témoins irradiés/non traités par les UVB, tandis que le développement du carcinome a été retardé jusqu'à la semaine 20 chez les animaux traités par les. L'évaluation histologique a révélé que le nombre de CE chez les souris traitées par RES était inférieur de 80 % à celui du groupe témoin UVB uniquement à la semaine 22. Les analyses de séquençage direct ont identifié des mutations p53 dans les CE des groupes traités par RES et non traités par RES, suggérant que les effets antitumoraux de la RES sont indépendants de la P53 (133).

En revanche, le western blot d'extraits de protéines préparés à partir de cellules A431 traitées à la concentration de 50 µmol/L de RES pendant 24 heures indique que le facteur de croissance tumorale $\beta 2$ (TGF- $\beta 2$) était principalement surexprimé dans les CE induits par les UVB et son expression était diminuée dans les CE/peau traités par RES. Cette régulation à la baisse du TGF- $\beta 2$ médiée par le RES a conduit à l'inhibition des voies dépendantes et indépendantes du TGF- $\beta 2$ /Smad et a supprimé l'invasivité des cellules A431 (133).

Ces données démontrent que le RES supprime la progression tumorale maligne induite par les UVB chez les souris p53^{+/-}/SKH-1 et que l'invasivité inhibée par le RES des cellules A431 épidermoïdes humaines semble se produire, en partie, par la régulation à la baisse du TGF- $\beta 2$.

Tableau 10 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en polyphénols du resvératrol

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles	Résultats	Références
Stress oxydatif	Resvératrol	200 mg/kg	2 sem	31 souris p53 ^{+/-} /SKH-1	Réduction du nombre moyen de tumeurs cutanées de 43% et du volume moyen de la tumeur de 79%	(133)

2.4.3 Les vitamines

Les vitamines sont des composés organiques essentiels au bon fonctionnement du métabolisme humain. Ces substances sont en effet nécessaires à un grand nombre de processus physiologiques et biologiques. Elles jouent un rôle crucial en agissant pour certaines comme cofacteurs pour diverses enzymes, facilitant ainsi des réactions biochimiques nécessaires à la croissance, au développement et au maintien de la santé. Contrairement à d'autres nutriments, les vitamines ne peuvent pas être synthétisées par l'organisme et doivent donc être fournies par l'alimentation à l'exception de trois d'entre elles qui sont partiellement synthétisées par l'homme, les vitamines B3, K et D. Les vitamines sont classées en deux grandes catégories : les vitamines hydrosolubles (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 et B12 et C), qui se dissolvent dans l'eau et les vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K), qui se dissolvent dans les graisses. Une carence ou un excès de vitamines peut entraîner divers troubles en santé, soulignant l'importance d'un apport équilibré et adéquat de ces micronutriments (76).

2.4.3.1 La vitamine C

La vitamine C également connue sous le nom d'acide ascorbique est un composé essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. C'est une vitamine soluble dans l'eau très sensible à la chaleur, la lumière, et qui est détruite par oxydation. Elle doit nécessairement être apportée par l'alimentation, car le corps humain est malheureusement incapable de la synthétiser. Elle est connue entre autres pour son rôle antioxydant mais également de cofacteur enzymatique (63).

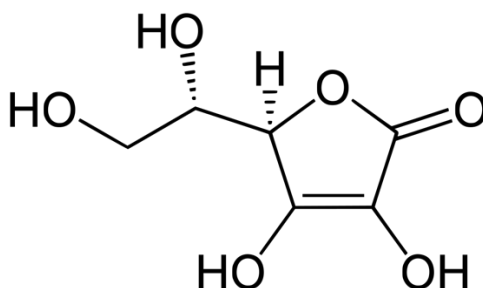


Figure 16 : Représentation de la structure chimique de la vitamine C (39)

Les allégations à dose nutritionnelles suivantes lui sont reconnues : la vitamine C contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif, à la régénération de la forme réduite de la vitamine E, à la formation normale de collagène pour assurer le fonctionnement normal de la peau si et seulement si ces produits contiennent au moins 12 mg de vitamine C pour 100 g, 100 ml ou par portion (74). Un apport nutritionnel de 110 mg par jour est conseillé chez l'adulte. Il n'y a pas de limite de sécurité connue pour la consommation de cette vitamine (75). En effet, la vitamine C présente une faible toxicité aiguë, comme l'indiquent les données disponibles d'études menées chez les animaux et les humains. Malgré l'utilisation intensive de fortes doses de vitamine C dans certains suppléments vitaminiques, peu d'études contrôlées ont spécifiquement étudié les effets indésirables. Toutefois, il y a des populations à risque dont il faut tenir compte lors de proposition de supplémentation : les personnes qui sont prédisposées aux problèmes gastro-intestinaux et ceux prédisposés à la lithiase rénale. Nous reviendrons sur ce risque de toxicité à la fin de ce paragraphe.

Les études démontrant quant à elles un effet protecteur du traitement oral de vitamine C contre les photo-dommages cutanés ont révélé des résultats contradictoires.

Une étude *in vitro* a été réalisée pour évaluer l'effet de l'acide ascorbique sur le statut en glutathion, en glutathion peroxydase, en superoxyde dismutase et sur la peroxydation lipidique de la peau de souris exposées à 10, 16 et 20 Gy de rayonnement γ fractionné. Pour cela, deux groupes de souris albinos suisses mâles de 8 à 10 semaines pesant de 30 à 36 g ont reçu soit de l'eau distillée soit une dose quotidienne de 250 mg/kg de poids corporel de vitamine C pendant 5, 8 ou 10 jours avant l'exposition de 2 Gy/jour de rayons gamma (γ). Des biopsies cutanées des deux groupes ont été recueillies pour les mesures des paramètres biochimiques. L'exposition aux rayons UV a entraîné une augmentation significative des activités de la SOD et de la glutathion peroxydase, ainsi que de la teneur en glutathion dans la peau irradiée de souris. En outre, le prétraitement à l'acide ascorbique a inhibé l'augmentation, induite par irradiation, de la peroxydation des lipides dans la peau. Ces résultats confirment l'effet photo-protecteur de la vitamine C sur la peau des animaux (77).

D'après une autre étude réalisée dans le but d'évaluer les effets de la supplémentation en vitamine C sur les dommages induits par les rayons UV sur la peau humaine, les

chercheurs ont émis l'hypothèse que l'exposition aiguë de la peau humaine aux rayons UV *in vivo* conduirait à l'oxydation de biomolécules cellulaires qui pourraient être évitées par un traitement préalable à la vitamine C. Ainsi, 12 volontaires sains ont reçu une supplémentation alimentaire en vitamine C à la dose de 500 mg par jour pendant 8 semaines et ont été exposés à une dose de rayons UV de 120 mJ/cm². Cette expérience a permis d'observer une augmentation significative du taux de vitamine C dans le plasma et la peau. La teneur épidermique en malonaldéhyde, marqueur biologique de la peroxydation des lipides, a été réduite par la supplémentation en vitamine C, mais paradoxalement, des réductions de la teneur épidermique en glutathion total et en protéines thiols, connues pour leur rôle antioxydant, ont été observées. La supplémentation n'a eu également aucun effet sur la réponse érythémale induite par les rayons UV (59).

Concernant l'étude des effets indésirables d'une consommation excessive de vitamine C, cette dernière comme tous les autres micronutriments peut devenir toxique si les apports nutritionnels conseillés ne sont pas respectés.

Les effets gastro-intestinaux sont les événements cliniques indésirables les plus courants associés à des doses aiguës et élevées de vitamine C (supérieures à 1 g par jour), mais ils peuvent être réduits en prenant la vitamine après les repas (Miller et Hayes, 1982). Des distensions abdominales, des flatulences, des diarrhées et des coliques transitoires ont été signalées comme étant « assez fréquentes » dans une étude sur des volontaires humains en bonne santé ayant reçu des doses quotidiennes qui ont augmenté de 1000 mg par jour chaque semaine, avec des effets indésirables signalés à des doses de 3-4 g/jour, bien qu'aucun détail n'ait été donné sur le schéma posologique exact ou le nombre de sujets étudiés ou leur âge, sexe ou poids corporel (Cameron et Campbell, 1974). Deux volontaires sur 15 ont souffert de diarrhée en consommant 10 g de vitamine C par jour pendant 5 jours dans une étude clinique sur l'excrétion d'oxalate, malgré le fait qu'ils aient été invités à prendre la supplémentation vitaminique à l'heure des repas afin de minimiser les potentiels effets gastro-intestinaux indésirables (Wandzilak et al, 1994). Des apports plus faibles semblent être tolérés sans effets gastro-intestinaux puisqu'aucun effet secondaire subjectif n'a été signalé chez 17 adultes ayant reçu 2 g/jour pendant 16 semaines (Cook et al., 1984). Cependant cela n'est pas confirmé par

l'étude de Miller et Hayes (1982) qui conclut que des doses supérieures à 1 g/jour peuvent entraîner des effets gastro-intestinaux indésirables. D'autres données comme celle de Ludvigsson et al (1977) indiquent que 1 g/jour ne produirait pas d'effets gastro-intestinaux indésirables chez les enfants. En effet, l'incidence des douleurs à l'estomac, des nausées et de la diarrhée chez les enfants recevant 1 g/jour pendant trois mois était semblable à celle des enfants des groupes témoins (Ludvigsson et al., 1977) (111).

Des effets indésirables rénaux ont été signalés, notamment un sur-risque de calculs rénaux, de maladie tubulaire rénale et d'oxalurie. Il a été suggéré que la consommation de vitamine C augmente l'excrétion d'oxalate et le risque de formation de calculs urinaires, mais les données disponibles sont à la fois confuses et contradictoires. Un premier rapport indiquait qu'il pourrait y avoir de grandes différences entre les sujets dans l'excrétion de l'oxalate à la suite de fortes doses de vitamine C (Briggs, 1976). Un problème supplémentaire est que l'oxalate urinaire peut être produit à partir de l'acide ascorbique urinaire. L'excrétion accrue d'oxalate représenterait un facteur de risque pour la formation de calculs vésicaux. Des cas anecdotiques de calculs rénaux ou d'autres néphropathies ont ainsi été rapportés (Nakamoto et al, 1998) chez les patients qui ont pris des doses quotidiennes élevées de vitamine C. Dans l'étude Urivetzky et al, 1992 une augmentation statistiquement significative de l'oxalate urinaire a été observée à des doses de 1000 et 2000 mg les jours 2 et 3 postopératoires chez des sujets ayant subi une lithotripsie pour calculs rénaux. Les auteurs ont estimé qu'il y avait une augmentation de 6 à 13 mg/jour de l'excrétion urinaire d'oxalate par 1000 mg/jour d'ingestion d'acide ascorbique, et ont conclu qu'il y avait un risque accru de calculs rénaux d'oxalate de calcium. Dans d'autres études, on retrouve que les apports supplémentaires de vitamine C de 1 g/jour entraîne également chez 7 volontaires une augmentation statistiquement significative de l'excrétion urinaire d'oxalate (Levine et al, 1996). Enfin, une augmentation de l'excrétion urinaire d'oxalate a aussi été rapportée chez 6 sujets ayant reçu 1 g d'ascorbate supplémentaire avec 2,85 litres de jus d'orange contenant 0,62 g d'ascorbate par jour pendant 4 jours (Liebman et al, 1997) (111).

Par ailleurs, d'après une étude de cohorte française E3N (Étude Épidémiologique auprès des femmes de la MGEN) menée sur 57 403 femmes ménopausées, la supplémentation en vitamine C en post-ménopause semblerait augmenter le risque de développer un

cancer du sein chez les femmes ayant déjà des apports quotidiens en acide ascorbique plus que suffisants. En conclusion de cette étude, il a été observé une interaction entre la prise de vitamine C sous forme de complément et les apports alimentaires en vitamine C sur le risque de cancer du sein après la ménopause. La prise de complément en vitamine C était associée à une augmentation de risque chez les femmes ayant déjà des apports alimentaires en vitamine C élevés. Des apports alimentaires en vitamine C élevés étaient cependant associés à une diminution de risque par rapport à des apports alimentaires bas, mais uniquement chez les femmes ne prenant pas de complément en vitamine C. L'utilisation des CA dans cette population doit être prudente du fait, le plus souvent, des forts taux de vitamine C présents dans ces compléments (94,96).

Tableau 11 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en vitamine C

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles/Effectifs	Résultats	Références
Stress oxydatif	Vit C	250mg/kg	5,8 et 10 jours	<i>In vitro</i> Peau de souris	Augmentation significative peroxyde dismutase et glutathion peroxydase Diminution peroxydation lipidique	(77)
Stress oxydatif / Érythème	Vit C	500 mg /j	8 sem	Humain 12 sujets	Diminution peroxydation lipidique Diminution glutathion peroxydase Érythème équivalent	(59)
	Vit C	10g	5j	Humain 15 sujets	Troubles digestif et accélération brutale du transit intestinal	(111)
	Vit C	1g	/	Humain 7 sujets	Augmentation statistiquement significative de	(111)

Toxicité :					l'excrétion urinaire d'oxalate	
	Essai E3N : Vit C	Apport alimentaire de 102 à 178 mg/j + complément	13 ans	Humain 57 403 femmes ménopausées	Augmentation du risque de cancer du sein postménopause lors d'une supplémentation en vit C chez les femmes ayant déjà des taux élevés en vit C	(96)

2.4.3.2 La vitamine E

La vitamine E, contrairement à la vitamine C est une vitamine liposoluble qui, contribue également à protéger nos cellules contre le stress oxydatif. Elle joue notamment un rôle central au sein des membranes cellulaires, pour limiter la propagation des réactions en chaîne initiées par les radicaux libres. La vitamine E est un terme générique faisant référence à deux groupes de molécules très similaires : les tocophérols et les tocotriénols. Chaque groupe comprend 4 variantes, appelées vitamères, nommées α , β , γ et δ (64).

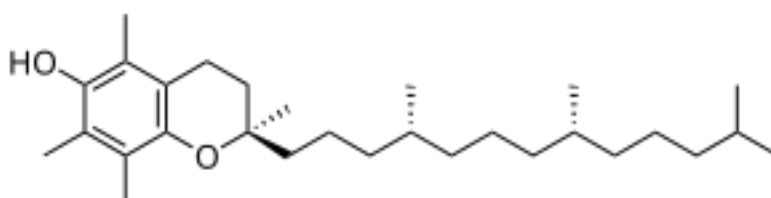


Figure 17 : Représentation de la structure chimique de la vitamine E (39)

L'allégation à dose nutritionnelle suivante lui est reconnue : « la vitamine E contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif si et seulement si ces produits contiennent au moins 1,8 mg de vitamine E (tocophérols et tocotriénols) pour 100 g, 100 ml ou par portion (74) ». Un apport nutritionnel de 11 mg par jour est conseillé chez la femme et de 13 mg par jour chez l'homme. La limite de sécurité à son utilisation chez l'adulte est de 300 mg par jour (75).

La vitamine E a été identifiée comme l'antioxydant prédominant à la fois dans la peau murine et humaine et montre un gradient de concentration caractéristique avec des niveaux plus bas vers les couches externes de la couche cornée (61).

Il a été démontré que l'irradiation de la peau humaine avec de la lumière ultraviolette (UVA et UVB) à des doses inférieures à celles qui provoquent une légère rougeur de la peau un jour après l'exposition (dose minimale d'érythème de 0,75) appauvrissent l' α -tocophérol de la couche cornée humaine de près de 50 %, et l' α -tocophérol de la couche cornée murine de 85 %, toutes deux détectées directement après l'exposition (60). Par conséquent, la déplétion en α -tocophérol dans la couche cornée est considérée comme un événement très précoce potentiellement en lien avec les dommages photo-oxydants observés (61).

Dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo, l'effet de la vitamine E administrée par voie orale à long terme contre les dommages épidermiques induits par les UV a été démontré. Dans cette étude, 12 volontaires en bonne santé ont complété leur régime alimentaire habituel par jour avec 400 UI (295mg) de vitamine E orale ou un placebo sur une période de 6 mois. Aucune différence clinique ou dans la réponse aux UVB n'a pu être détectée entre le placebo et le groupe supplémenté en vitamine E (62).

Les effets de la vitamine E étant potentialisés par la présence de vitamine C, plusieurs études portant sur la supplémentation combinant les 2 antioxydants ont été rapporté. Elles seront présentées ci-après dans la partie (cf. 2.4.6 Micronutriments en association).

Par ailleurs, l'utilisation de dose élevée de vitamine E au sein de ces essais a soulevé des préoccupations concernant la sécurité des doses administrées. Ainsi, de vastes essais randomisés ont testé l'effet de certaines suppléments antioxydantes afin d'appréhender leur impact sur le cancer (50).

En 2011, une grande étude appelée SELECT (Selenium And Vitamin E Cancer Prevention Trial) s'est intéressée aux effets de la prise de CA à base de vitamine E et/ou de L-sélénométhionine sur la survenue de maladies chroniques chez l'homme dont les cancers, avec comme critère de jugement principal l'incidence du cancer de la prostate. Dans cette étude, plus de 35 000 hommes ont été inclus et répartis dans quatre groupes différents de 2001 à 2004. Cet essai était initialement prévu pour une durée minimale

de sept ans et maximale de douze ans. Chaque participant a reçu quotidiennement au cours de cette étude un placebo, ou 400 UI/j soit 266 mg/j de vitamine E (apport recommandé de 11 mg/jour, limite de sécurité de 300 mg/jour), ou 200 µg de sélénium ou une association de sélénium et vitamine E. Cette étude a été stoppée prématurément lorsque les chercheurs, en exploitant les résultats en 2008, ont réalisé que les hommes supplémentés à la fois en vitamine E et/ou en sélénium couraient plus de risque de développer un cancer de la prostate que les autres participants. En se concentrant uniquement sur la vitamine E, les données tirées de cette étude ont montré que les hommes supplémentés en α -tocophérol à hauteur de 400 UI/j (soit 266 mg/j) ont connu une augmentation relative de 17% du nombre de cancers de la prostate par rapport aux hommes sous placebo. Cette différence, statistiquement significative, n'est probablement pas due au hasard. A l'inverse, ceux prenant du sélénium seul, ou l'association vitamine E et sélénium, étaient certes plus susceptibles de développer un cancer de la prostate que les hommes prenant un placebo, mais ces augmentations étaient plus faibles et non statistiquement significatives, et pouvant donc être dues au hasard. Finalement, la supplémentation en vitamine E semble augmenter le risque de cancer de la prostate au vu des résultats de plusieurs grandes études, et ce même en étant en dessous de la limite de sécurité maximale journalière fixée à 300 mg/j. Il semblerait également que l' α -tocophérol ait un effet rémanent à plus long terme que d'autres micronutriments comme le sélénium, car certains cancers du tissu prostatique sont apparus près de 3 ans après la dernière prise de vitamine E (94,95).

D'autres études comme l'étude ATBC présentée plus haut se sont intéressées au lien entre supplémentation en vitamine E et cancers. Dans cet essai finlandais de prévention primaire randomisé, en double aveugle, et contrôlé *versus* placebo, les chercheurs ont étudié si une supplémentation journalière en α -tocophérol, en β -carotène ou en associant les deux, réduirait l'incidence du cancer du poumon en critère d'évaluation principal, et d'autres cancers en critère d'évaluation secondaire. Concernant la supplémentation en vitamine E dans cet essai, la dose quotidienne pour les sujets supplémentés s'élevait à 50 mg/j. Un suivi post-interventionnel s'est déroulé pendant 6 ans. L' α -tocophérol ne semble pas avoir eu d'impact notable sur l'incidence du cancer du tissu pulmonaire, à l'inverse du bêta-carotène (92,94).

Par ailleurs, un autre effet indésirable de la vitamine E a été observé dans des études non contrôlées (Kappus et Diplock, 1992; Diplock, 1995). Ce dernier concerne la diminution de la coagulation sanguine qui peut être induite par la prise de vitamine E. Dans une étude de cas, un prolongement du temps de saignement a été mis en évidence chez un homme prenant comme traitement chronique de la warfarine associé à la prise de 800 mg α -tocophérol soit 1200 UI (Corrigan et Ulfers, 1981) Des niveaux élevés d'apport en vitamine E sont donc contre-indiqués chez ces sujets (111).

Tableau 12 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en vitamine E

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles/Effectifs	Résultats	Références
Érythème	Vit E seule	400UI soit 295 mg/j	6 mois	Humain 12 sujets	Aucune différence clinique ou histologique dans la réponse aux UV	(62)
Toxicité :	Essai SELECT : Vit E	266 mg/j	3 ans	Humain 35 000 hommes	Augmentation significative du risque du cancer de la prostate de 17%	(95)

2.4.4 Les oligo-éléments

Les oligo-éléments, également appelés éléments traces, sont des minéraux présents en très faible concentration dans l'organisme, mais essentiels à son bon fonctionnement. Bien que leur quantité soit infime (inférieur à 0.01% du poids corporel), ils jouent un rôle crucial dans de nombreux processus physiologiques, y compris comme catalyseur enzymatique, régulateur hormonal, et dans le maintien de l'intégrité structurelle des protéines et des membranes cellulaires. Les oligo-éléments interviennent également dans la protection antioxydante, la signalisation cellulaire et le métabolisme énergétique. Parmi les principaux oligo-éléments, on trouve le fer, le zinc, le cuivre, le sélénium, le manganèse, et l'iode. Leur apport doit être assuré par une alimentation équilibrée, car l'organisme ne peut pas les synthétiser. Une carence ou un excès en oligo-

éléments peut entraîner des désordres métaboliques et des pathologies diverses, soulignant l'importance de leur régulation fine par l'organisme (79).

2.4.4.1 Le sélénium

Il est reconnu comme l'oligo-élément antioxydant par excellence, raison pour laquelle il est particulièrement prisé dans les CA. Stocké principalement dans le foie et les reins, il joue un rôle essentiel dans le bon fonctionnement de l'organisme (37).

Les allégations à dose nutritionnelles suivantes lui sont reconnus : « le sélénium contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif, au maintien d'ongles et cheveux normaux si et seulement si ces produits contiennent au moins 8,25 microgrammes de sélénium pour 100 g, 100 ml ou par portion » (74). Un apport nutritionnel de 70 µg par jour est conseillé chez l'adulte. La limite de sécurité à son utilisation chez l'adulte est de 300µg par jour (75).

Le sélénium joue un rôle crucial dans la protection de la peau contre les effets néfastes des rayonnements UV en renforçant l'activité des enzymes antioxydantes comme la glutathion peroxydase (GPX) et le système de la thiorédoxine réductase, présentes dans les kératinocytes de l'épiderme. En synergie avec les vitamines C et E, le sélénium optimise les mécanismes de défense cutanée contre le stress oxydatif, contribuant ainsi à prévenir les dommages cellulaires et les altérations épidermiques (28).

Sous forme de sélénocystéine, elle se trouve dans les sélénoprotéines telles que la glutathion peroxydase, la thiorédoxine réductase et la sélénoprotéine P. La sélénométhionine se trouve en faibles quantités dans les protéines à la place de la méthionine (37).

Les recherches *in vitro* sur des cellules humaines suggèrent que le sélénium offre une protection efficace contre les effets nocifs du soleil.

Dans une étude *in vitro*, le profil des séléno-protéines des cellules de la peau humaine cultivées a été examiné. Les expériences de marquage utilisant la [75Se]sélénite ont montré des différences qualitatives et quantitatives dans l'expression des séléno-protéines par les fibroblastes, les kératinocytes et les mélanocytes humains. Cela était plus perceptible pour la thiorédoxine réductase (60 kDa) et la glutathion peroxydase (21

kDa) ; ces protéines ont été identifiées par Western blot. Une préincubation de 24 heures avec de la sélénite de sodium ou de la sélénométhionine a protégé à la fois les kératinocytes et les mélanocytes humains cultivés contre la mort cellulaire induite par les rayons UVB. Avec les kératinocytes primaires, la plus grande protection contre la mort cellulaire a été trouvée avec 10 nmol/L de sélénite de sodium (79 % de mort cellulaire réduite à 21,7 % ; $p < 0,01$) et avec 50 nmol/L de sélénométhionine (79 % de mort cellulaire réduite à 13,2 % ; $p < 0,01$). La protection a été obtenue avec des concentrations aussi faibles que 1 nmol/L avec la sélénite de sodium et 10 nmol/L avec la sélénométhionine. Lorsque le sélénium a été ajouté après le rayonnement UVB, une faible protection a pu être obtenue, la mort cellulaire n'étant réduite que de 88,5 % à environ 50 %. Dans toutes les expériences, le sélénite de sodium était plus puissant que la sélénométhionine pour fournir une protection contre les rayons UVB (80).

Dans une autre étude sur le sélénium, une sélénoprotéine similaire à la GPX a été extraite de la séquence génétique du *molluscum contagiosum*, un virus qui provoque des néoplasmes cutanés persistants chez les enfants et chez les patients atteints du sida. Le sélénium a été incorporé dans cette protéine pendant sa biosynthèse. La sélénoprotéine a protégé les kératinocytes humains contre les effets cytotoxiques de l'irradiation UV et du peroxyde d'hydrogène, fournissant un mécanisme par lequel un virus pourrait se défendre contre le stress environnemental (81).

Cependant, aucune protection de la peau par le sélénium n'a été observée dans une étude d'intervention humaine. D'après un essai multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo réalisé dans 7 cliniques de dermatologie dans l'Est des États-Unis, la supplémentation en sélénium à la dose de 200 µg par jour n'a pas eu d'effet préventif sur la survenue des carcinomes basocellulaires ou spinocellulaires. Cette supplémentation serait même associée à une augmentation du risque de carcinome. Après un suivi total de 8271 années-personnes, le traitement au sélénium n'a pas affecté de manière significative l'incidence du cancer de la peau à cellules basales ou à cellules épineuses. Il y a eu 377 nouveaux cas de cancer de la peau basocellulaire chez les patients du groupe du sélénium et 350 cas dans le groupe témoin (risque relatif [RR], 1,10 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 0,95-1,28) et 218 nouveaux cancers de la

peau épidermoïde dans le groupe du sélénium et 190 cas parmi les témoins (RR, 1,14 ; IC à 95 %, 0,93-1,39) (82).

Par ailleurs, le sélénium interviendrait dans l'incidence d'autres types de cancers.

Comme cité plus haut, l'étude SELECT, un essai prospectif randomisé, a étudié l'effet de la supplémentation de 200 µg/j en sélénium et de 266mg/j en vitamine E chez des hommes afin de voir l'effet que ces micronutriments exercent sur l'incidence du cancer de la prostate. Les hommes prenant du sélénium seul étaient également plus susceptibles de développer un cancer de la prostate que les hommes prenant un placebo, mais ces augmentations étaient plus faibles et n'étaient pas statistiquement significatives et pouvaient donc être dues au hasard. Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés aux taux de sélénium initiaux des participants avant de commencer l'expérimentation afin de voir s'il y avait une différence ou non après la supplémentation sur le risque de cancer de la prostate. Les résultats de cette analyse ont confirmé la toxicité des supplémentations en sélénium et en vitamine E et ce quel que soit le profil en sélénium des patients au départ. Seuls les hommes ayant de faibles taux de sélénium au départ n'avaient pas plus de risque de développer un cancer de la prostate avec la supplémentation en sélénium et vitamine E. Par contre, une supplémentation unique en vitamine E chez ces hommes à faible statut en sélénium augmentait le risque de cancer de la prostate. A l'inverse, les hommes présentant un statut élevé de sélénium avaient plus de risque de développer un cancer de la prostate s'ils leur étaient donné une supplémentation en sélénium seule ou en sélénium et vitamine E. Ce risque de cancer n'était par contre pas augmenté chez les patients présentant un statut élevé en sélénium qui recevait une supplémentation en vitamine E uniquement. Il semblerait ainsi que le sélénium ait la capacité de compenser l'effet toxique de la vitamine E, mais qu'un surplus de sélénium aurait des effets similaires à un excès non compensé de vitamine E. D'autres essais doivent donc être menés afin de pouvoir mesurer ces observations concernant le sélénium dans son rôle dans le cancer, et plus précisément dans le cancer de la prostate (94,95).

Tableau 13 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en sélénium

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles/Effectifs	Résultats	Références
Stress oxydatif	Sélénium	10 nmol/L sélénite de sodium 50 nmol/L sélénométhionine	/	<i>In vitro</i> fibroblastes, kératinocytes mélanocytes humains	Protection des cellules contre la mort cellulaire	(80,81)
Photo-carcinogénèse	Sélénium	200 µg	/	Humain 8271	Pas d'incidence significative sur le risque de cancer cutané	(82)
Toxicité :	Essai SELECT : Sélénium	200 µg/	3 ans	Humain 35 000 hommes	Augmentation significative risque cancer prostate	(94,95)

2.4.4.2 Le zinc

Le zinc, cation divalent, est un puissant oligo-élément antioxydant. En tant que micronutriment essentiel, il ne peut être synthétisé par l'organisme et doit donc être apporté par l'alimentation humaine et animale comme le sélénium.

Les allégations à dose nutritionnelles suivantes lui sont reconnues : « le zinc contribue au métabolisme normal des macronutriments, au maintien d'une peau normale, à protéger les cellules contre le stress oxydatif si et seulement si ces produits contiennent au moins 1,5 mg de zinc pour 100 g, 100 ml ou par portion » (74). Un apport nutritionnel de 10 à 12 mg par jour est conseillé chez l'adulte. La limite de sécurité à son utilisation chez l'adulte est de 25 mg par jour (75). Le zinc n'est pas stocké dans le corps et les apports excessifs entraînent une absorption réduite et une excrétion accrue. Néanmoins, il existe des cas documentés d'empoisonnement aigu et chronique au zinc. Les études sur la toxicité chronique et sus-chronique du zinc sont bien documentées. Des apports prolongés de suppléments de zinc allant de 50 mg/jour à 300 mg/jour ont été associés à une gamme de changements biochimiques et physiologiques. Ces

changements comprennent une hypo-uricémie, une leucopénie, une neutropénie, une anémie sidéroblastique, une diminution des concentrations plasmatiques de cuivre et une diminution de l'activité des enzymes contenant du cuivre comme la SOD et la céruloplasmine, une altération du métabolisme des lipoprotéines et une altération de la fonction immunitaire (Sandstead, 1995) (111).

Même s'il n'intervient pas directement dans les réactions d'oxydoréduction en conditions physiologiques, le zinc exerce une activité antioxydante secondaire. Le zinc manifeste ses effets antioxydants en se liant aux membranes cellulaires et à certaines protéines, où il concurrence et remplace des métaux redox actifs comme le fer et le cuivre. En substituant ces métaux réactifs aux sites critiques ou extracellulaires, le Zn^{2+} contribue à diminuer la production d'ERO, notamment le radical hydroxyle ($HO\cdot$) et l'ion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$). Contrairement au fer et au cuivre, le zinc présente un unique état d'ionisation au pH physiologique et est stable d'un point de vue redox. En se liant aux ligands à la place du fer et du cuivre, le zinc réduit la formation de radicaux libres (67).

Un autre mécanisme de l'action antioxydante du zinc réside dans son association avec la métallothionéine, une protéine avec laquelle il entre en compétition avec le cuivre. Le Zn^{2+} peut stimuler la synthèse de la métallothionéine, créant un fragment de zinc thiolate qui agit comme une cible privilégiée pour les attaques des oxydants, protégeant ainsi la peau et ses composants. Ces effets aident à préserver les membranes contre les dommages oxydatifs. En outre, le zinc joue un rôle structural essentiel dans le fonctionnement de la superoxyde dismutase enzyme à Cu/Zn (CuZn-SOD) exerçant le rôle d'enzyme antioxydante. Il assure la stabilité structurale de cette enzyme, tandis que le cuivre est responsable de son activité catalytique (67).

Le zinc offre une protection antioxydante en stabilisant les membranes lipidiques et en empêchant la peroxydation lipidique induite par les radicaux libres chez les modèles animaux. Il protège les groupes thiols présents dans les acides aminés soufrés, comme la méthionine, la cystéine et la taurine, ainsi que le glutathion, contre l'oxydation. De plus, le zinc joue un rôle crucial dans la préservation des groupes sulfhydryle contre les attaques oxydatives, ce qui réduit la production de superoxyde et d'hydroxyle (67,68).

Une carence en zinc augmente la vulnérabilité des groupes thiols aux dommages oxydatifs causés par les radicaux libres et est associée à une diminution des niveaux de

glutathion réduit (GSH), essentiel pour la détoxification et le métabolisme cellulaire. De plus, la carence en zinc peut accroître les dommages tissulaires provoqués par le stress oxydatif en réduisant les niveaux d'antioxydants (68).

Il contribue également à la réparation des dommages cellulaires induits par l'exposition aux UV, notamment au niveau de l'ADN. Des études *in vitro* ont démontré que le zinc à la dose de 10 mg pendant 3 semaines possède des propriétés antioxydantes qui augmentent la résistance des cellules au stress oxydatif induit par les UV, renforçant ainsi la résilience des fibroblastes cutanés. Bien qu'il n'existe pas d'études humaines spécifiques évaluant le rôle du zinc en monothérapie dans la photoprotection interne, son rôle principal serait de protéger la peau du photo-vieillissement en absorbant le rayonnement UV et en limitant ainsi sa pénétration dans la peau (69,70).

Tableau 14 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en zinc

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles/Effectifs	Résultats	Références
Stress oxydatif	Zinc	10 mg /j	3 sem	<i>In vitro</i> Fibroblastes de la peau humaine	Augmentation de la résistance des cellules	(69,70)
Toxicité :	Zinc	50mg/j à 300mg/j	/	Humain	Changements biochimiques et physiologiques (hypo-uricémie, neutropénie, leucopénie, anémie...)	(95)

2.4.4.3 Le cuivre

Le mot « cuivre » trouve son origine dans le latin « cyprium », lui-même dérivé du nom de l'île de Chypre. C'est sur cette île que fut découvert le plus grand gisement de cuivre de l'Antiquité, il y a environ 6000 ans.

Les allégations à dose nutritionnelles suivantes lui sont reconnues : « le cuivre contribue à la pigmentation normale de la peau et des cheveux, à protéger les cellules contre le stress oxydatif, si et seulement si ces produits contiennent au moins 0,15 mg de cuivre

pour 100 g, 100 ml ou par portion » (74). Un apport nutritionnel de 1,3 mg par jour est conseillé chez la femme et 1,6 mg par jour chez l'homme. La limite de sécurité à son utilisation chez l'adulte est de 5 mg par jour (75). En effet, le cuivre peut avoir des effets néfastes sur la santé humaine et animale. Les dommages au foie, notamment chez les patients atteints de la maladie de Wilson et les enfants présentant certaines prédispositions génétiques, sont les effets les plus couramment observés. La toxicité aiguë du cuivre dans l'eau potable se manifeste à des concentrations d'environ 6 mg/L. Cependant, les cas de toxicité aiguë ou chronique chez l'homme sont rares et touchent principalement des populations spécifiques, comme celles utilisant des récipients en cuivre ou ayant une prédisposition génétique à des maladies de toxicité du cuivre. Les dommages au foie sont utilisés comme paramètre critique pour établir la limite de sécurité de l'apport en cuivre, car ils indiquent de manière plus fiable l'ingestion chronique à long terme. Bien que les effets gastro-intestinaux soient mieux documentés, ils concernent principalement l'empoisonnement aigu. La limite de sécurité vise à déterminer la sécurité des apports maximaux en cuivre sur une longue période (111).

Le cuivre a été identifié comme faisant partie intégrante du système antioxydant endogène. Il joue un rôle crucial dans la protection de la peau contre les dommages causés par une augmentation des taux de radicaux libres induite par les rayons UV (105).

Tout d'abord, il sert de cofacteur de la superoxyde dismutase, une enzyme antioxydante présente dans la peau, importante pour la protection contre les radicaux libres. La superoxyde dismutase à cuivre et zinc (CuZnSOD) est une métalloprotéine cytoplasmique d'environ 32 000 daltons, composée de deux sous-unités, chacune contenant un atome de cuivre et un atome de zinc. Son rôle principal est de catalyser la dismutation de l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en oxygène (O_2). Ce processus aide à neutraliser les radicaux libres et à réduire les dommages oxydatifs dans les cellules. Le peroxyde d'hydrogène ainsi produit peut ensuite être dégradé par d'autres enzymes telles que la catalase et la glutathion peroxydase, facilitant ainsi l'élimination des radicaux libres et contribuant à la protection cellulaire contre le stress oxydatif (103).

Les études des fonctions *in vivo* des CuZnSOD eucaryotes ont grandement bénéficié du développement de souches mutantes à la délétion de SOD à cuivre et zinc, en particulier chez les levures et les souris (104).

Les souches de levures dérivées d'EG103 dépourvues de CuZnSOD (*sod1Δ*) ont été créées pour la première fois par des mutations de délétion-remplacement dans le gène *S. cerevisiae* CuZnSOD. Des niveaux plus élevés de dommages oxydatifs aux protéines cytosoliques et mitochondriales de la souche *sod1Δ* par rapport à ceux de la levure de type sauvage ont été observés (104).

La délétion du gène CuZnSOD chez les souris conduit à de nombreux phénotypes différents ressemblant au vieillissement, et les souris CuZnSOD knockout sont donc souvent considérées comme des modèles de vieillissement accéléré. Par exemple, les souris femelles dépourvues de CuZnSOD ont des défauts de la fonction ovarienne, ce qui entraîne une infertilité. Bien que la CuZnSOD ne soit pas nécessaire au développement et à la fonction des motoneurones, il a été rapporté que les motoneurones des souris CuZnSOD knockout présentent un dysfonctionnement mitochondrial et une dégénérescence axonale, conduisant à une atrophie musculaire accélérée liée à l'âge. Les souris CuZnSOD knockout développent également une perte auditive et plusieurs maladies oculaires, telles que la DMLA et la cataracte, à un âge plus précoce par rapport aux souris de type sauvage (104).

De plus, le cuivre sert également de cofacteur à la tyrosinase, une enzyme essentielle de biosynthèse de la mélanine responsable de la pigmentation de la peau et des cheveux que l'on trouve spécifiquement dans les mélanocytes (103).

Ces différentes études fournissent la preuve que le cuivre protège du stress oxydatif notamment à travers la CuZnSOD. Par conséquent, la carence en cuivre peut entraîner une réduction de l'activité des enzymes antioxydantes associée à une augmentation du niveau de radicaux anioniques super oxyde et une incidence plus élevée de dommages à l'ADN et de malformations.

Ainsi, une étude s'est intéressée à la tératogénicité du déficit en cuivre (Cu) pouvant résulter d'une augmentation du stress oxydatif et des dommages oxydatifs. Des rats femelles vierges Sprague-Dawley ont été nourris soit avec des régimes de contrôle (8,0

µg Cu/g), soit avec des régimes déficients en Cu (0,5 µg Cu/g). Les embryons ont été collectés le douzième jour gestationnel pour les études *in vivo* ou le dixième jour gestationnel et cultivés pendant 48 h dans des milieux déficients en Cu ou adéquats au Cu pour les études *in vitro*. Les activités de la superoxyde dismutase (SOD), de la glutathion peroxydase (GPX) et de la glutathion réductase (GR) ont été mesurées dans les embryons témoins et déficients en Cu en tant que marqueurs du système de défense oxydant. Les anions de superoxyde ont été mesurés comme un indice d'exposition aux ERO. Aucune différence n'a été trouvée dans les activités GPX ou GR entre les groupes de traitement. Cependant, l'activité du SOD était plus faible et les concentrations d'anions superoxyde plus élevées chez les embryons déficients en Cu cultivés dans le sérum déficient en Cu par rapport aux embryons témoins cultivés dans le sérum témoin. Dans le système *in vitro*, les embryons déficients en Cu avaient une fréquence plus élevée de malformations et une coloration accrue pour les anions superoxydes dans le cerveau, le cœur, le membre antérieur et les somites par rapport aux témoins. Les embryons déficients en Cu présentaient une peroxydation lipidique plus élevée que les témoins. Ainsi, une carence en Cu a entraîné des embryons présentant des malformations et une réduction de l'activité enzymatique SOD (106).

Tableau 15 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en cuivre

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles/Effectifs	Résultats	Références
Stress oxydatif	Cuivre	8,0 µg Cu/g	/	Rats femelles	Augmentation CuZnSOD avec diminution des ERO	(106)
Toxicité :	Cuivre	6mg/L	3 ans	Humain	Toxicité gastro-intestinale, hépatique	(95)

2.4.5 Les acides gras essentiels

Les acides gras essentiels sont des acides gras polyinsaturés (AGPI) constitués d'une chaîne d'atomes de carbones liés entre eux par une ou plusieurs doubles liaisons. Le nombre de doubles liaisons et leur répartition dans la chaîne permet de les distinguer.

Ne pouvant pas être synthétisés par l'organisme, ils doivent être fournis par l'alimentation. Ainsi, certains AGPI sont considérés comme « indispensables » par l'ANSES : l'acide linoléique (LA), un oméga 6, et l'acide alpha-linolénique (ALA), un oméga 3 (74).

2.4.5.1 Les oméga-3

Le chef de file de l'acide gras oméga 3 est l'acide alpha-linolénique (ALA), qui est converti en acide eicosapentaénoïque (EPA), puis en acide docosahexaénoïque (DHA).

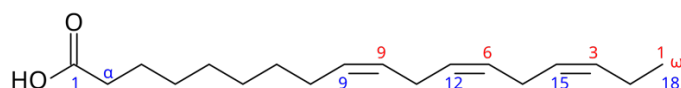


Figure 18 : Représentation de la structure chimique de l'acide alpha-linolénique (39)

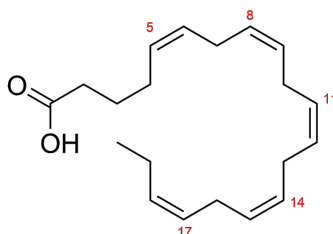


Figure 19 : Représentation de la structure chimique de l'acide eicosapentaénoïque (39)

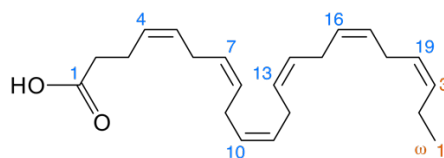


Figure 20 : Représentation de la structure chimique de l'acide docosahexaénoïque (39)

Les allégations à dose nutritionnelles suivantes lui sont reconnues : « L'acide alpha-linolénique (ALA) contribue au maintien d'une cholestérolémie normale, l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) contribuent à une fonction cardiaque normale » (74). Un apport nutritionnel de 1% d'oméga 3 est conseillé

par jour soit 2g chez l'homme et 1,6g chez la femme dont 250 mg par jour de DHA et 250 mg d'EPA. Il n'y pas de limite de sécurité établi pour l'usage des omégas 3 chez l'adulte (75). Toutefois, les suppléments d'oméga-3 sont associés à une probabilité accrue de développer une fibrillation auriculaire (FA) chez les personnes présentant un taux élevé de lipides sanguins, selon une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés publiée dans l'European Heart Journal. Bien que plusieurs études aient indiqué des effets cardiovasculaires bénéfiques de cette supplémentation, certains essais cliniques ont suggéré que les acides gras oméga-3 peuvent être associés à un risque accru de FA, le trouble du rythme cardiaque le plus courant. Les personnes atteintes de ce trouble ont cinq fois plus de chances d'avoir un accident vasculaire cérébral. L'analyse comprenait 5 essais contrôlés randomisés sur les effets de la supplémentation en acides gras oméga-3 sur les résultats cardiovasculaires. Les participants présentaient des triglycérides élevés et présentaient soit un risque élevé de maladie cardiovasculaire, soit une maladie cardiovasculaire établie. Au total, 50 277 patients ont reçu de l'huile de poisson ou un placebo et ont été suivis pendant deux à 7,4 ans. La dose d'huiles de poisson variait de 0,84 à 4 g par jour. Les chercheurs ont constaté que la supplémentation en acides gras oméga-3 était associée à un risque significativement accru de FA par rapport au placebo, avec un taux d'incidence de 1,37 (intervalle de confiance à 95 % 1,22 à 1,54 ; $p < 0,001$) (112).

En parallèle, de nombreuses études ont démontré que les AGPI oméga-3 pouvaient réduire l'érythème solaire chez l'homme.

Dans une étude, l'effet photo-protecteur de l'huile de poisson riche en oméga 3 a été évalué. Ainsi, 13 volontaires ont consommé cette huile en grandes quantités de l'ordre de 4 à 10 g/jour pendant 3 mois. Au départ et à 3 mois, la dose minimale d'érythème de l'irradiation UVB a été déterminée. Des prélèvements ont été réalisés sur l'avant-bras, sur la peau contrôle et sur la peau irradiée avec quatre fois la dose minimale d'érythème d'UVB 24 heures auparavant, et la prostaglandine E2 (PGE2) a été mesuré par radio-immunodosage. Après 3 mois de consommation d'huile de poisson, la dose minimale moyenne d'érythème d'irradiation UVB est passée de $19,8 \pm 2,6$ à $33,8 \pm 3,7$ mJ/cm², ($p < 0,01$). Avant la consommation d'huile de poisson et après exposition, la PGE2, un médiateur de l'inflammation est passé de 8,6 ng/ml dans la peau témoin à 27,2 ng/ml

après UVB, $p < 0,01$. Après 3 mois d'huile de poisson, le PGE2 a diminué à 4,1 et 9,6 ng/ml respectivement dans la peau témoin et celle irradiée ($p < 0,05$). La réduction de l'inflammation, induite par les UV, par la consommation d'huile de poisson peut être due, au moins en partie, à une baisse des niveaux de PGE2 (84).

Des conclusions similaires ont été observées dans d'autres études mais n'ont pu être maintenues dans le temps. Ainsi, dans une autre étude, une supplémentation de 15 participants avec 10 g d'huile de poisson riche en acide gras oméga-3 par jour fournissant respectivement 1,8g d'EPA et 1,2g de DHA a entraîné à une augmentation de la DEM après 6 mois. La DEM a augmenté progressivement, passant de 18,9 au départ à 41,1 à 6 mois, $p < 0,01$. Cependant, dix semaines après l'arrêt de la supplémentation, la DEM a diminué de nouveau passant à 23,1 ($p < 0,05$). En parallèle à l'augmentation des acides gras oméga-3 totaux dans l'épiderme, les produits de peroxydation lipidique mesurés par le suivi des substances réactives à l'acide thiobarbiturique ont cependant augmenté dans la peau irradiée de 6 à 18,5/g de peau ($p < 0,01$). Malgré la réduction de l'érythème induit par les UV grâce à la consommation d'huile de poisson, la peau est toutefois devenue plus sensible à la peroxydation lipidique en raison de la nature instable des acides gras oméga-3 (83).

En plus d'augmenter le seuil DEM, les acides gras omega-3 réduisent aussi l'expression de la protéine p53 induite par les UV dans la peau et préviennent les cassures des brins d'ADN assurant ainsi une protection contre les dommages cutanés causés par les UV. Dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée *versus* placebo portant sur 42 volontaires humains en bonne santé, les effets de l'EPA (n-3) (groupe témoin) ou de l'acide oléique (groupe placebo) sur les réponses cutanées et les marqueurs génotoxiques précoces après le rayonnement UV ont été étudiés. 4 g d'acide gras oméga-3 ou d'acide oléique (oméga-9) ont été ingérés quotidiennement pendant 3 mois. Dans le groupe supplémentation par EPA, la sensibilité aux coups de soleil a été diminuée. Le seuil érythémateux induit par les rayons UV est passé d'une moyenne de 36 mJ/cm² au départ à 49 mJ/cm² après la supplémentation ($p < 0,01$). Ainsi, la DEM a été multipliée par environ 1,4 à la fin de l'étude. De plus, l'expression cutanée de p53 induite par les rayons UV, évaluée immuno-histochimiquement à 24 heures après l'exposition à l'UVR, est tombée d'une moyenne de 16 cellules positives/100 cellules

épidermiques au départ à 8 après la supplémentation en EPA ($p < 0,01$) ce qui indique une protection par l'EPA alimentaire contre la génotoxicité aiguë dépendante des UV. Aucun changement significatif n'a été observé dans l'un des paramètres ci-dessus à la suite de la supplémentation en acide oléique. Ces résultats confirment des études antérieures sur les effets protecteurs de l'huile de poisson diététique riche en acides gras oméga-3 (85).

Tableau 16 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs et toxiques d'une supplémentation en oméga 3

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles/Effectifs	Résultats	Références
Érythème, inflammation	Oméga-3	4 à 10 g/j	3 mois	Humain 13 sujets	Augmentation significative DEM Diminution PGE2	(84)
Érythème, stress oxydatif	Oméga-3	10 g huile de poisson (1,8g EPA et 1,2 g DHA)	6 mois	Humain 15 sujets	Augmentation significative DEM Paradoxalement : Augmentation peroxydation lipidique	(83)
Erythème, photo-carcinogénèse	Oméga-3 (EPA)	4 g	3 mois	Humain 42 sujets	Augmentation DEM par 1,4 Diminution expression p53	(85)
Toxicité :	Oméga-3	Huile de poisson 0,84 à 4 g par jour	2 à 7,4 ans	Humain 50 277 sujets	Augmentation significative du risque de FA	(112)

2.4.5.2 Les oméga-6

Le principal acide gras oméga-6, chef de file de la famille oméga 6 est l'acide linoléique (LA), qui est converti en acide gamma-linolénique (GLA).

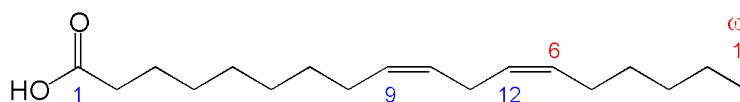


Figure 21 : Représentation de la structure chimique de l'acide linoléique (39)

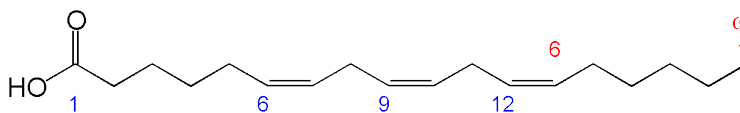


Figure 22 : Représentation de la structure chimique de l'acide gamma-linolénique (39)

Les allégations nutritionnelles suivantes lui sont reconnues : « L'acide linoléique contribue au maintien d'une cholestérolémie normale » (74). Les oméga-6 doivent représenter 4 % de l'apport énergétique quotidien soit 9g/j chez la femme et 11g/j chez l'homme. Il n'y a pas de limite de sécurité chez l'adulte (75).

La principale fonction des oméga-6 réside dans le maintien de la souplesse et du degré d'hydratation de la peau. Ils entrent dans la composition du ciment intercellulaire, à l'état libre et en tant que constituant prépondérant des céramides, empêchant ainsi la perte insensible en eau responsable de la sécheresse cutanée. Ils sont donc décisifs pour la stabilité de la structure cutanée. Ces acides gras se trouvent principalement dans les huiles végétales telles que celles de bourrache, d'onagre, de pépins de raisins, de tournesol et de lin, mais aussi, en moindre quantité, dans les œufs et la viande.

Une étude a révélé qu'une consommation plus élevée d'acide linoléique était associée à une meilleure apparence du vieillissement de la peau. La biosynthèse des lipides de l'épiderme est le processus critique de formation de la barrière cutanée, et ainsi l'importance de la consommation d'oméga 6 a été soulignée comme un moyen fondamental de gérer la peau sèche (113).

Toutefois peu d'études soulignent leur rôle dans la photoprotection, et il est difficile de déterminer s'ils sont responsables de l'une quelconque efficacité car ils sont souvent associés avec d'autres nutriments dans les études qui cherchent à démontrer son impact dans la photoprotection.

Une étude a évalué et comparé les changements dans la DEM suite à l'utilisation d'un supplément oral combinant les avantages des acides gras oméga-6 et oméga-3 avec les antioxydants zéaxanthine et lutéine, et la vitamine D. Dans cet essai clinique ouvert, réalisé aux États-Unis, 30 volontaires sains âgés de 19 à 65 ans ont reçu une supplémentation de 4 capsules de gélatine molle Bend Skincare Anti-Aging Formula, une fois par jour pendant 8 semaines. La dose quotidienne totale contenait 1400 mg EPA + DHA dérivé de l'huile de poisson, 120 mg de GLA dérivé de l'huile de bourrache, 5 mg de lutéine dérivée de l'oléorésine de fleur de souci, 2,5 mg de zéaxanthine dérivée du fruit de *Capsicum annuum* (paprika) et 1000 UI de vitamine D3. La peau du dos de chaque sujet a été exposée à une séquence progressive de doses chronométrées d'exposition au rayonnement UV au départ, et après 4 et 8 semaines de traitement pour déterminer leur DEM à l'aide d'une échelle de notation visuelle conforme aux exigences de notation d'évaluation de la DEM définies par la Food drug administration américaine (FDA). Les résultats ont été comparés avant et après le traitement à l'aide de 3 tests *t* appariés, puis de 3 modèles mixtes linéaires. Le traitement a considérablement amélioré la tolérance à l'exposition aux UV, comme en témoigne l'augmentation de la DEM à 4 et 8 semaines par rapport à la valeur initiale ($p < 0,001$). Près de 86 % des patients ont répondu au traitement dans les 4 semaines et 100 % des patients ont répondu à la fin de l'étude, ce qui a entraîné une augmentation moyenne de 39 % de la DEM à 4 semaines et une augmentation moyenne de 84 % de la DEM à 8 semaines par rapport au départ. Le traitement a été bien toléré sans effet indésirable associé au produit (107).

Dans une autre étude l'effet des huiles consommées par voie orale et topique enrichies en LA et ALA sur les dommages induits par les UV a été comparé chez les souris sans poils. La consommation de LA et ALA par voie orale ont tous deux réduit la DEM par rapport à la crème enrichie en LA et ALA utilisée en administration topique. D'autre part, l'ALA utilisé par voie orale a montré une plus grande inhibition de l'érythème que LA utilisé par voie orale. L'expression de PGE2 a été multipliée par 8 après l'exposition aux UVB. L'indice de peroxydabilité des lipides totaux de la peau était significativement plus élevé, mais la production de PGE2 induite par l'UVB était significativement plus faible dans le groupe nourri avec un régime riche en ALA par rapport au groupe nourri avec un régime riche en LA (108,109).

Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude suivante. Les acides linoléiques conjugués (CLA), dérivés de l'acide linoléique présents dans les produits alimentaires, inhibent les cancers de la peau induits chimiquement chez la souris. Cependant, leurs propriétés photo-protectrices potentielles restent inexplorées. Une étude *in vitro* a examiné si CLA peut moduler la sécrétion induite par le rayonnement ultraviolet de l'interleukine (IL)-8 et de la PGE2, médiateurs impliqués dans l'inflammation et la cancérogenèse induites par les rayons UV, dans les cellules de la peau humaine. Étant donné que le facteur de nécrose tumorale, (TNF)-alpha, est un médiateur précoce des effets des rayons UV, elle s'est également intéressée à l'influence de CLA sur la libération du médiateur induit par le TNF-alpha. Les kératinocytes HaCaT ont été complétés par des isomères CLA cis-9-trans-11 (c9,t11-CLA ; > ou =90 %), trans-10-cis-12 (t10,c12-CLA ; > ou =90 %) ou tous les isomères trans-trans (tt-CLA ; 23,7 %) dans le sérum tétrahydrofurane/veau fœtal (THF/FCS) ou le contrôle de la THF/FCS. La supplémentation en kératinocytes avec c9,t11-CLA a réduit l'IL-8 induite par les UVB de 37 113 +/- 2903 ng/mg de protéines dans les cellules témoins à 14 167 +/- 2063 ng/mg de protéines (p < 0,001). De même, le t10,c12-CLA a réduit l'IL-8 induite par les UVB à 9786 +/- 1291,5 ng/mg (p < 0,001). De plus, t10, c12-CLA et tt-CLA ont inhibé l'IL-8 induite par le TNF-alpha de 11 669 +/- 1692 ng/mg dans les cellules témoins à 5540 +/- 191 (p < 0,001) et 8082 +/- 1298 ng/mg (p < 0,01), respectivement. La libération de PGE2 induite par les UVB a été réduite par supplémentation en tt-CLA, de 4,8 +/- 1,2 à 1,6 +/- 0,8 ng/mg de protéine (p < 0,01), mais celle de t10,c12-CLA augmentée à 8,8 +/- 1 ng/mg de protéine (p < 0,001). L'influence de la CLA sur la libération de PGE2 induite par les UVB a été explorée plus en détail dans les fibroblastes cutanés CCD922SK. Les isomères CLA ont réduit le PGE2 induit par les UVB dans les fibroblastes, atteignant une signification avec c9,t11-CLA (98 +/- 5 tombant à 0 pg/mg de protéine, p < 0,05). Par conséquent, les isomères CLA modulent de manière différentielle les effets de des rayons UVB sur les cellules de la peau *in vitro* (108,110).

Tableau 17 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation en oméga 6

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles/Effectifs	Résultats	Références
Érythème	1400 mg EPA + DHA 120 mg de GLA 5 mg de lutéine 2,5 mg de zéaxanthine et 1000 UI de vit D3 par jour		8 sem	Humain 30 sujets	Augmentation DEM	(107)
Érythème, inflammation	Huile enrichie en LA et ALA	/	/	Souris	Diminution DEM et PGE2	(108,109)
Inflammation, photo-carcinogénèse	Acides linoléiques conjugués (CLA)	/	/	<i>In vitro</i> Kératinocytes HaCat de la peau humaine	Diminution des médiateurs impliqués dans l'inflammation et la cancérogenèse (PGE2, IL-8, TNF-ALPHA)	(108,110)

2.4.6 Les acides aminés

Les acides aminés sont des molécules chimiques essentielles à la vie. Chez l'être humain, neuf acides aminés sont dits essentiels, signifiant que le corps ne peut pas les synthétiser et qu'ils doivent être fournis par l'alimentation. Ces acides aminés essentiels sont : isoleucine, leucine, lysine, thréonine, tryptophane, méthionine, histidine, valine et phénylalanine.

En plus de ces neuf acides aminés essentiels, l'organisme est capable de synthétiser d'autres acides aminés, dits non essentiels. Parmi eux, on trouve : alanine, arginine, acide aspartique, cystéine, acide glutamique, glutamine, glycine, ornithine, citrulline, proline, sérine, taurine et tyrosine.

Parmi ces acides aminés, la cystéine, la méthionine, l'arginine et la citrulline ont la capacité de neutraliser les radicaux libres. Cependant, c'est l'effet antioxydant de la cystéine qui a été le plus largement étudié.

La cystéine est issue du métabolisme de la sérine et de la méthionine. Il s'agit d'un acide aminé soufré. Comme il ne s'agit pas d'un nutriment essentiel, il n'existe pas de recommandations en termes d'apports conseillés. Le niveau d'apports quotidiens moyen serait de 1g/j. On retrouve également la notion d'une prise ne devant pas dépasser 0,5 à 1,5 g par jour maximum dans les CA avec un grand volume d'eau pour prévenir l'apparition de calculs rénaux. Cependant des effets indésirables ont été décrits en particulier chez les femmes enceintes, celles qui allaitent, et les personnes sujettes aux calculs rénaux. Ses éventuels effets indésirables sont les calculs rénaux, les nausées et les maux de tête (140,141).

La cystéine joue un rôle particulier en remplaçant les composants des protéines cutanées sensibles aux rayons ultraviolets et en augmentant le taux de glutathion, un antioxydant majeur de la peau qui protège les lipides des membranes de la peroxydation lipidique via une enzyme la glutathion peroxydase. Le glutathion est un tripeptide composé d'acide glutamique, cystéine et glycine. En dehors de son rôle indirecte dans la prévention du stress oxydatif, la cystéine possède également une action radio-protectrice directe (37).

Plusieurs études ont montré que les composés dérivés de la cystéine peuvent protéger contre les effets négatifs de l'exposition aux UV. Dans une première étude, une tentative a été faite de corréler le métabolisme des dérivés de la cystéine, la biodisponibilité cellulaire des composés produits et la protection contre les ERO. Les kératinocytes humains ont ainsi été traités avec de la cystéine (CYS), de la N-acétylcystéine (NAC), de la cystéine-éthylester (CYSET) et de la N-acétylcystéine-éthylester (NACET) et les taux de glutathion produits, dérivé du métabolisme de ces composés ont été mesurés. L'augmentation de la production intracellulaire de GSH était équivalente quelque soit le composé considéré avec un pourcentage de production de 23 à 54 % par rapport au niveau de contrôle. L'efficacité protectrice des dérivés a été mesurée par l'intermédiaire de la mesure de l'inhibition de la liaison des ERO à partir du 8-méthoxypsoralène. Il n'y avait qu'une légère différence entre les composés, avec une protection maximale de 25 à 31 %. Pour le NAC, il y avait une relation linéaire entre le niveau de GSH et l'efficacité protectrice ($r = 0,94$). Même si cela n'était pas aussi clair pour les autres dérivés ($r = 0,55$ pour CYS ; $r = 0,60$ pour CYSET ; $r = 0,70$ pour le NACET), la synthèse de GSH à partir de

ces composés semblent jouer un facteur important en matière de la photoprotection exercée par ces derniers. Cela a été confirmé dans d'autres études ayant utilisées des cellules avec une synthèse de GSH inhibée de manière irréversible. Ainsi, d'après l'étude l'augmentation intracellulaire de la GSH est le facteur le plus important de la photoprotection induite par les dérivés de la cystéine (128).

Dans un autre étude similaire, deux agents qui augmentent les niveaux de GSH ont été étudiés. Les cellules humaines cultivées et la peau de souris ont été traitées avec de la N-acétylcystéine (NAC) et du glutathion éthylester (GSH-Et). Après 30 minutes, le niveau de GSH a été déterminé par HPLC. Par rapport aux cellules témoins, le NAC et le GSH-Et ont augmenté la GSH intracellulaire *in vitro* pour atteindre un maximum de 144 % et 174 % respectivement. La protection *in vitro* (maximum 23 % pour le NAC et 21 % pour le GSH-Et) n'a pas été corrélée au niveau de GSH intracellulaire, mais à la concentration des thiols, capables de neutraliser les intermédiaires réactifs induits par les UV, dans le milieu. *In vivo*, le GSH épidermique a été augmentée à un maximum de 163 % du niveau de contrôle par le NAC et à 1234 % par le GSH-Et. La photoprotection maximale *in vivo* fournie par GSH-Et était de 55 %, similaire à ce qui a été trouvé précédemment pour le NAC (129).

Dans un essai plus ancien, il a été démontré que l'ingestion de 500 mg de cystéine, deux fois par jour pouvait prévenir ou diminuer la photosensibilité associée à la protoporphyrine érythropoïétique (PPE). La PPE est une maladie génétique rare qui consiste en une production excessive, à partir de la moelle osseuse, de protoporphyrine qui viennent s'accumuler dans diverses parties de l'organisme, en particulier dans les globules rouges du sang, dans le foie et dans la peau, laquelle devient hypersensible à la lumière. La PPE se manifeste par des signes cutanés de photosensibilité douloureuse aiguë avec érythème et oedème, parfois des pétéchies, s'accompagnant de sensations de piquûre et de brûlure sans phlyctènes, après une exposition au soleil ou à un éclairage dans le spectre du visible. Elle contraint donc les personnes qui en sont atteintes à vivre dans une quasi-obscurité. Ainsi, dans cette étude croisée en double aveugle, 16 patients atteints de PPE ont été randomisés en deux groupes, l'un qui a reçu 500 mg deux fois par jour de cystéine pendant la première période, puis un placebo pendant la deuxième période, et le second qui a reçu un

placebo d'abord, puis de la cystéine. Chaque période de supplémentation a duré 8 semaines, et il y avait une période de wash out d'une semaine. Les patients ont été vus avant la première période, à la fin de la première période et à la fin de la deuxième période pour des phototests, une méthode objective d'évaluation de l'efficacité du traitement, et pour des tests sanguins pour surveiller l'innocuité de la cystéine. Il a également été demandé aux sujets de tenir un journal d'exposition à la lumière, une méthode subjective d'évaluation de l'efficacité de cette supplémentation. Les auteurs ont ainsi constaté que la cystéine prolongeait considérablement le temps qu'il fallait pour développer un érythème par phototest, démontrant objectivement l'efficacité. En outre, l'analyse des journaux des patients a montré que l'ingestion de cystéine augmentait de manière significative la durée d'exposition au soleil qu'il a fallu pour développer des symptômes de photosensibilité. L'ingestion de cystéine pourrait être un traitement efficace dans la prévention de la photosensibilité associée au PPE (130).

Par ailleurs, la cystéine joue un rôle indirect mais important dans la synthèse de la mélanine, le pigment responsable de la couleur de la peau, des cheveux et des yeux. La mélanogenèse est un processus en plusieurs étapes et commence par la conversion de l'acide aminé L-tyrosine en DOPAquinone par la tyrosinase. L'ajout de cystéine ou de glutathion à la DOPAquinone conduit à la formation d'intermédiaires, suivie de transformations et de polymérisation ultérieures au produit final, la phéomélanine. Ainsi, bien que la cystéine ne soit pas directement impliquée dans la synthèse de la mélanine en tant que précurseur, son rôle dans le processus de dérivation de la phéomélanine est essentiel pour déterminer le type de mélanine produit et, par conséquent, la teinte de la pigmentation (142).

Cependant, malgré les données précédentes, l'utilisation de la cystéine est limitée. En 2012, les autorités de santé européennes, à savoir l'EFSA et la Commission européenne, ont évalué certaines allégations santé concernant les CA contenant de la cystéine, de la cystine ou de la N-acétylcystéine. Après avoir examiné les données scientifiques disponibles, elles ont conclu que ces produits ne peuvent pas revendiquer les bénéfices suivants :

- Pour la cystéine et la cystine : favoriser la croissance et la résistance des cheveux et des ongles, ou améliorer la qualité de la peau ;

- Pour la N-acétylcystéine : augmenter la synthèse de glutathion, soutenir le système immunitaire, ou aider les fonctions détoxifiantes du foie.

Ces revendications d'effet sont désormais interdites pour les aliments et les CA contenant de la cystéine, de la cystine ou de la N-acétylcystéine (140).

2.4.7 Micronutriments en association

De nombreux cocktails de nutriments antioxydants ont été développés par les laboratoires pharmaceutiques ou de l'agroalimentaire. L'utilisation d'antioxydants en combinaison est susceptible de donner des avantages synergiques mais également potentiellement antagonistes. Les molécules antioxydantes peuvent agir de manière complémentaire et leur association pourrait se justifier si l'on souhaite renforcer leur efficacité. Mais qu'en est-il vraiment ?

2.4.7.1 Effet de la combinaison : Caroténoïdes et vitamine E

Dans une étude dont l'objectif était d'étudier les effets protecteurs de la supplémentation orale en caroténoïdes et d'une combinaison de caroténoïdes et de vitamine E contre le développement de l'érythème chez l'homme, la supplémentation en caroténoïdes et en vitamine E pendant 3 mois a fourni une photoprotection minimale. Un supplément de caroténoïdes (25 mg de caroténoïdes totaux/j) et une combinaison de supplément de caroténoïdes et de vitamine E [335 mg (500 UI) RRR-alpha-tocophérol/j] ont été administrés pendant 12 semaines à des volontaires en bonne santé. L'érythème a été induit par l'éclairage avec un simulateur solaire à lumière bleue. Les concentrations sériques de bêta-carotène et d'alpha-tocophérol et les niveaux de caroténoïdes cutanés ont été évalués par HPLC et photométrie de réflexion. Les concentrations sériques de bêta-carotène et d'alpha-tocophérol ont augmenté avec la supplémentation. L'érythème sur la peau dorsale a été significativement diminué ($p < 0,01$) après la semaine 8, et la suppression de l'érythème était plus importante avec la combinaison de caroténoïdes et de vitamine E qu'avec les caroténoïdes seuls (diminution de 34,5% contre 43,19% $p < 0.01$) (86).

2.4.7.2 Effet de la combinaison : Vitamines C et E

En se basant sur le fait que la supplémentation en vitamine C régénère la vitamine E sous sa forme réduite au niveau cutanée à partir de sa forme radicale, les chercheurs ont souhaité étudier l'interaction synergique de cette combinaison. À cet égard, différentes études portant sur la supplémentation en un mélange de vitamine C et de vitamine E ont été rapportées.

Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé en simple aveugle, 45 volontaires en bonne santé ont été divisés en trois groupes. Le groupe 1 a reçu du D-alpha-tocophérol à la dose de 1 200 UI par jour ; le groupe 2 de l'acide ascorbique à la dose de 2 g par jour et le groupe 3 de l'acide ascorbique à la dose de 2 g et de l'alpha-tocophérol à la dose de 1 200 UI par jour. Le traitement a été maintenu pendant une semaine. Avant et après le traitement, la dose minimale d'érythème a été déterminée chez tous les participants. Les résultats montrent que la dose minimale médiane d'érythème est passée de 60 à 65 mJ/cm² dans le groupe 1 et de 50 à 70 mJ/cm² dans le groupe 3. Aucune modification n'a été observée dans le groupe 2. Les auteurs ont alors conclu que le D-alpha-tocophérol prescrit en association avec l'acide ascorbique produisait le meilleur effet photoprotecteur (78).

Dans une étude humaine rétrospective, contrôlée contre placebo, l'influence de la supplémentation orale en D-alpha-tocophérol (α -Toc), en acide L-ascorbique (Asc) ou en α -Toc combiné à Asc sur l'inflammation de la peau induite par le rayonnement UV a été évalué chez des volontaires sains. Ainsi, 4 groupes ont reçu respectivement : groupe 1 α -Toc 2 g / jour, groupe 2 Asc 3 g / jour, groupe 3 α -Toc 2 g / jour combiné avec Asc 3 g / jour, et groupe 4 placebo. Avant et 50 jours après la supplémentation, les concentrations d' α -Toc et d'Asc dans les kératinocytes ont été analysées. La courbe de réponse à la dose de l'érythème UV a été déterminée par spectrophotométrie de réflectance et la dose minimale d'érythème (DEM) par classement visuel avant et après la supplémentation. 50 jours après la supplémentation, les niveaux de kératinocytes α -Toc ont augmenté dans les groupes 1 et 3, les concentrations d'Asc se sont élevées dans les groupes 2 et 3. La combinaison d'acide ascorbique et d' α -tocophérol dans le groupe 3 pendant 7 semaines a augmenté la DEM de 77,6 % (de 103 ± 29 mJ/cm² avant la supplémentation à 183 ± 35 mJ/cm²) alors qu'il n'y a pas eu de changements significatifs

dans les groupes 1 et 2 après la supplémentation en vitamines. En conclusion, α -Toc et Asc agiraient de manière synergique dans la suppression de la réaction au coup de soleil (87).

De même, dans une étude contrôlée en double aveugle contre placebo, chacun des 10 sujets a pris par jour soit 2 g d'acide ascorbique (vitamine C) combinés à 1000 UI de D- α -tocophérol (vitamine E) soit un placebo pendant 1 semaine. La réaction de « coup de soleil » avant et après 8 jours de traitement a été évaluée en déterminant la DEM. Avec l'apport oral de vitamine C et de vitamine E, la DEM médiane a augmenté de 21% en passant de 80 à 96,5 mJ/cm² ($p < 0,01$), alors qu'elle a diminué de 80 à 68,5 mJ/cm² dans le groupe placebo (88).

Dans une autre étude, le même groupe de chercheurs a étudié l'effet protecteur de l'administration à long terme d'acide ascorbique et d' α -tocophérol contre les dommages épidermiques induits par les UV. Ainsi, 18 sujets ont pris 1 g d'acide ascorbique et 500 UI de D- α -tocophérol deux fois par jour sur une période de 12 semaines. L'évaluation des niveaux d'acide ascorbique et de D- α -tocophérol dans le sérum/plasma a été effectuée par chromatographie liquide à haute pression. Le taux sérique moyen de vitamine C au début était de $11,6 \pm 4,8$ mg/L (valeur normale de 4 à 20 mg/L). Après 1 mois de traitement, la concentration sanguine de vitamine C a été augmentée à $19,3 \pm 7,5$ mg/L ($p < 0,001$). Cette augmentation est restée stable, les niveaux étant de $19,0 \pm 6,8$ mg/L

après 2 mois et de $18,2 \pm 6,8$ mg/L après 3 mois. Les taux sériques de vitamine E étaient de $21,0 \pm 12,2$ mg/L au départ (plage normale : 5 à 20 mg/L) et sont passées à $36,0 \pm 14,4$ mg/L après 1 mois ($p < 0,001$). Après 2 ou 3 mois, ils étaient de $39,6 \pm 17,9$ ou $38,8 \pm 17,8$ mg/L, respectivement. Ces données démontrent que les taux sériques de vitamines E et C peuvent être augmentés de manière significative par un apport oral exogène. De plus, la DEM a augmenté de 41 %, puisqu'elle est passée de 80 à 113 mJ par cm² ($p = 0,002$, test de Wilcoxon) démontrant que l'administration concomitante par voie orale de vitamines E et C diminuent la sensibilité de la peau aux « coups de soleil » (89).

Tableau 18 : Récapitulatif des études interventionnelles sur les effets photo-protecteurs d'une supplémentation de micronutriments en association

Effets étudiés	Composé(s)	Supplémentation	Durée	Modèles / Effectifs	Résultats	Références
Érythème	Caroténoïdes / Vit E	25 mg caroténoïdes totaux Vit E : 500 UI soit 335mg	12 sem	Humain	Diminution plus importante de l'érythème pour l'association	(86)
Érythème	Vit C/E	Vit C : 2g Vit E : 1 200 UI	1 sem	Humain 45 sujets	Augmentation DEM plus importante pour l'association	(78)
Érythème	Vit C/E	Vit C : 3g Vit E : 2g	50 jours	Humain	Augmentation DEM plus importante pour l'association	(87)
Érythème	Vit C/E	Vit C : 2g Vit E : 1000 UI	8 jours	Humain 10 sujets	Augmentation significative DEM	(88)
Érythème	Vit C/E	Vit C : 1g Vit E : 500 UI	12 sem	Humain 18 sujets	Administration concomitante par voie orale de vitamines E et C diminuent la sensibilité de la peau aux coups de soleil	(89)

2.4.8 Limites de la photoprotection par voie orale

La photoprotection systémique surmonte certains des problèmes associés à l'utilisation topique des écrans solaires. Beaucoup de travaux expérimentaux montrent que la photoprotection interne ou systémique, en particulier par ses effets antioxydants, est susceptible d'inhiber certains effets délétères des UV. Cependant, les preuves cliniques que ces antioxydants préviennent, retardent ou ralentissent les dommages causés par le soleil sur la peau ne sont pas encore convaincantes et présentent des limites comme une biodisponibilité limitée, des effets pro-oxydants, la nécessité de thérapies combinées antioxydantes souvent moins délétères que l'apport d'un seul antioxydant. Ce domaine en développement a besoin de l'établissement de normes strictes pour

permettre une évaluation rigoureuse de l'efficacité de la photoprotection orale. L'ANSES, l'EFSA et d'autres organismes de réglementation du monde entier doivent réglementer la recherche sur les propriétés de la consommation orale de nouvelles substances et de combinaisons de substances qui changeront probablement les connaissances en matière de photoprotection dans les années à venir. Pour le moment, comme nous avons pu le voir précédemment la place des antioxydants en photoprotection interne est d'autant plus difficile à évaluer que leur utilisation au long cours pourrait avoir des effets délétères et être associée à une mortalité accrue (90,91).

Le pharmacien joue donc un rôle essentiel dans le conseil des compléments alimentaires qui sont de plus en plus présents sur le marché officinal et disponibles sans ordonnance. Il est prudent que les pharmaciens soient conscients de l'apport nutritionnel recommandé pour ces suppléments, des limites de sécurité de ces substances et des manifestations aiguës et chroniques d'une consommation excessive afin de conseiller au mieux le patient sur les risques de toxicité des compléments alimentaires si les doses nutritionnelles conseillées ne sont pas respectées.

3. CONSEILS À L'OFFICINE : ALIMENTATION ET COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES DESTINÉS À PRÉPARER LA PEAU AU SOLEIL

3.1 Alimentation riche en antioxydants : quels aliments consommés ?

Si l'alimentation ne peut rivaliser avec les PPS en termes de protection, l'alimentation équilibrée et diversifiée répondant aux recommandations du Plan National Nutrition Santé permet cependant de concourir à la préparation de la peau au soleil, à sa protection de l'intérieur sur le long terme puisqu'elle apporte les nutriments à doses nutritionnelles conformément à ce que nous avons pu voir précédemment . L'alimentation équilibrée et variée permet de participer au maintien de la santé de la peau et de sa belle apparence en prévenant les dommages visibles des détériorations cellulaires. Voici les aliments à privilégier au cœur d'une alimentation équilibrée et diversifiée pour apporter les nutriments suivants :

- Pour apporter de la vitamine A (sous forme de bêta-carotène provitaminique A), consommer des fruits et végétaux à chair jaune ou orange comme les carottes, mais aussi les persils, laitues, légumes verts.
- Pour apporter des polyphénols, consommer des légumes et fruits notamment les baies et les oléagineux ainsi que du thé et du vin (avec modération).
- Pour apporter de la vitamine C, consommer des cerises, acérola, cassis, persils, poivrons, estragon, kiwi, fraises, framboises, choux, cressons, agrumes, fruits rouges.
- Pour apporter de la vitamine E, consommer de l'huile de tournesol, des germes de blé, amandes avec leur peau, tomates, kiwis, choux et tous les légumes à feuilles vertes.
- Pour apporter du sélénium / zinc consommer des fruits de mer, viande et oeufs, céréales complètes, certaines épices (curcuma, clou de girofle), noix (noix de Grenoble, noix de pécan) et oléagineux.
- Pour apporter des acides gras oméga-3/6 consommer des huiles végétales telles que l'huile d'onagre, de bourrache, lin, cameline, noix, colza, soja et des poissons gras tels que saumons, hareng, maquereaux, sardines.

Les apports en nutriments antioxydants peuvent également se faire sous forme de compléments alimentaires même s'ils ne peuvent prétendre remplacer une alimentation équilibrée et variée. Mais qu'est ce qu'un complément alimentaire ? Quels composés peuvent-ils renfermer ? À quelles allégations ont-ils droits de prétendre ? Quelle est la consommation de compléments alimentaires à visée solaire au sein de la population française ?

3.2 Réglementation des compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont des aliments apportant sous une forme concentrée des vitamines, des minéraux et d'autres substances utilisés pour leurs effets bénéfiques sur l'organisme. Ces aliments font l'objet d'un encadrement réglementaire strict visant à garantir la sécurité de leur emploi et la loyauté de l'information donnée aux consommateurs (97).

Au niveau européen, les compléments alimentaires sont soumis à « la directive 2002/46/CE du parlement européen et du conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires » (115).

Au niveau national, les compléments alimentaires doivent répondre aux dispositions spécifiques du « décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, transposant la directive du 10 juin 2002, et aux dispositions des arrêtés pris pour son application » (115).

À ce jour, les arrêtés suivants ont été pris sur la base du décret :

« Arrêté du 9 mai 2006 modifié relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires ;

Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi ;

Arrêté du 26 septembre 2016 établissant la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi » (115).

3.2.1 Définition

Le concept de complément alimentaire est relativement récent. Il a été défini par la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002, qui a été transposée en droit français par le décret du 20 mars 2006 (3). En France, les compléments alimentaires doivent se conformer aux dispositions spécifiques du décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, ainsi qu'aux arrêtés pris pour son application (97).

Selon l'article 2 du décret du 20 mars 2006, on entend par :

« 1° " Compléments alimentaires ", les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ;

2° " Nutriments ", les substances suivantes :

a) Vitamines ;

b) Minéraux ;

3° " Substances à but nutritionnel ou physiologique ", les substances chimiquement définies possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exception des nutriments définis au 2° et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques ;

4° " Plantes et préparations de plantes ", les ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, à l'exception des substances mentionnées au 2° et au 3°, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique (98).

L'article 4 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires stipule que seuls peuvent être utilisés pour la fabrication des compléments alimentaires:

1° Les nutriments et les substances à but nutritionnel ou physiologique définis aux 2° et 3° de l'article 2, dans les conditions prévues aux articles 5 et 6 ;

2° Les plantes et les préparations de plantes définies au 4° de l'article 2 dans les conditions prévues à l'article 7 ;

3° Les autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle au sens du règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments, ou autorisés conformément à ce règlement ;

4° Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine dans les conditions prévues par le règlement (CE) n° 1333/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires, le règlement (CE) n° 1334/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 modifié relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires et le décret n° 2011-509 du 10 mai 2011 fixant les conditions d'autorisation et d'utilisation des auxiliaires technologiques pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine (98). »

Les 3 composantes qui caractérisent les compléments alimentaires

- Leur objectif : Ces produits complètent le régime alimentaire. Ils ne viennent donc pas se substituer aux aliments courants. Leurs apports nutritionnels s'ajoutent aux apports issus de l'alimentation courante, y compris ceux provenant des aliments enrichis.
- Leur composition : Ces produits sont essentiellement constitués d'ingrédients ayant un effet nutritionnel ou physiologique (plantes, nutriments, autres substances...). À la différence des aliments classiques, les compléments alimentaires ne sont pas constitués d'une matrice alimentaire c'est-à-dire d'une structure physique complexe associant notamment des macronutriments (glucides, lipides et protéines).

- Leur présentation : Ces produits sont vendus sous la forme de doses, ce qui implique de définir une unité de prise. Cette unité de prise doit être mesurable et de faible quantité, comparativement aux quantités d'aliments consommées habituellement (99).

Les substances chimiques utilisées comme sources de vitamines et de minéraux dans la fabrication des compléments alimentaires doivent être sans danger. Ces substances sont listées par l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires issu du décret n°2006-352. Cette arrêté fixe en annexe I et II, les vitamines et minéraux, ainsi que les substances vitaminiques et minérales pouvant être utilisés dans la fabrication des compléments alimentaires. L'annexe III comporte les doses journalières maximales à ne pas dépasser (cf. annexe 2). Dans l'attente de l'évolution de l'arrêté du 9 mai 2006, des limites indicatives sont proposées concernant les nutriments autorisés dans les CA (cf. annexe 3) et les teneurs maximales autorisées pour ces nutriments par la DGCCRF (cf. annexe 4). Pour le lycopène, la dose de 15mg est citée comme référence à ne pas dépasser dans l'arrêté du 26 septembre 2016 établissant la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.

3.2.2 Allégations

Les allégations définissent tout message ou toute représentation, non obligatoires, y compris une représentation sous forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, qui énoncent, suggèrent ou impliquent que le produit possède des propriétés particulières. Elles doivent toujours être sérieusement et scrupuleusement justifiées, complètes, véridiques et ne pas induire le consommateur en erreur (100).

3.2.2.1 Les allégations nutritionnelles

Une allégation nutritionnelle correspond à un message ou une représentation graphique qui affirme suggère ou implique qu'une denrée alimentaire contient ou ne contient pas une certaine quantité d'énergie, de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel. Les allégations nutritionnelles correspondent aux allégations du type « Source de Fer », « Riche en protéines », « Sans sucre ajouté » par exemple.

Le règlement (CE) 1924/2006 contient une liste fermée d'allégations nutritionnelles autorisées. Pour utiliser une allégation nutritionnelle, il faut que celle-ci soit définie en annexe du règlement et réponde à ses conditions d'utilisation spécifiques.

Pour pouvoir utiliser une allégation nutritionnelle sur un complément alimentaire, le produit doit contenir, par dose journalière, une quantité significative de l'ingrédient sur lequel porte l'allégation. Par exemple, pour alléguer « Source de Vitamine C », le complément alimentaire doit apporter 15 % des valeurs nutritionnelles de référence en Vitamine C par dose journalière. Les valeurs nutritionnelles de référence sont définies en annexe 13 du règlement (UE) 1169/2011 (100).

3.2.2.2 Les allégations de santé

Une allégation de santé correspond à un message ou une représentation graphique qui affirme, suggère ou implique que la consommation d'un ingrédient peut avoir des bienfaits sur la santé, par exemple « Le magnésium contribue à réduire la fatigue ».

Pour pouvoir être utilisée, une allégation de santé doit être autorisée. En 2012, une première liste de 222 allégations fonctionnelles génériques portant principalement sur des vitamines et minéraux a été publiée dans le règlement (UE) 432/2012. Celles-ci peuvent être utilisées à condition de bien répondre aux conditions d'utilisations mentionnées (quantités, mentions...) (100).

3.2.3 Étiquetage

Les compléments alimentaires sont soumis à plusieurs niveaux d'obligation :

Comme pour toutes les denrées alimentaires, les compléments alimentaires doivent apporter aux consommateurs une série d'informations obligatoires, listée à l'article 9 du règlement 1169/2011. Elles doivent être fournies, de telle manière qu'elles soient facilement accessibles, c'est-à-dire sur l'emballage ou sur une étiquette attachée au complément alimentaire.

Outre cette première liste commune à tous les aliments, il existe quelques spécificités édictées par le droit européen et reprises par le décret n°2006-352 (articles 9, 10 et 12 du décret) (99).

Ainsi, les compléments alimentaires étant une catégorie définie de denrée alimentaire, leur étiquetage doit répondre aux dispositions générales applicables aux aliments, notamment le règlement (UE) n°1169/2011 dit INCO, ainsi qu'aux dispositions qui leur sont spécifiquement applicables. Il en résulte une série de mentions obligatoires visant à aider le consommateur à faire des choix de manière avisée.

Parmi les mentions obligatoires relatif au règlement INCO, nous retrouvons entre autres, la dénomination de vente, la liste des ingrédients, les allergènes majeurs, la quantité des ingrédients (en %), la quantité nette de denrée alimentaire, la date de durabilité minimale, une déclaration nutritionnelle ou encore le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant (99).

La directive 2002/46/CE précise que la dénomination de vente de ces produits est « complément alimentaire » et aucune ambiguïté ne doit exister quant à la nature du produit que le consommateur achète (98).

Elle impose également que l'étiquetage des compléments alimentaires comporte :

- « a) le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances,
- b) la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée,
- c) un avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée,
- d) une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié,
- e) un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants » (98).

Selon l'article 8, l'étiquetage des compléments alimentaires, leur présentation et la publicité qui en est faite n'attribuent pas à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoquent ces propriétés (98).

Selon l'article 11, l'étiquetage, la présentation et la publicité des compléments alimentaires ne portent aucune mention affirmant ou suggérant qu'un régime alimentaire équilibré et varié ne constitue pas une source suffisante de nutriments en général (98)

3.2.4 Déclarations de mise sur le marché

À la différence des médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation de mise sur le marché (AAM).

Sous la réglementation du code de la consommation, ces produits font l'objet de déclarations auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Cette dernière examine leur composition et effectue des contrôles, similaires à ceux réalisés pour d'autres catégories de denrées alimentaires (97).

Afin de pouvoir commercialiser un complément alimentaire, celui-ci doit obligatoirement être déclaré à la DGCCRF, conformément aux exigences des articles 15 et 16 du décret n°2006-352 (115).

Toute déclaration doit comporter un étiquetage lisible ainsi que des informations permettant de juger de la recevabilité de la demande au regard des exigences des articles 15 et 16. La nature des ingrédients à but nutritionnel ou physiologique ainsi que la composition du complément alimentaire déclaré sont des informations essentielles (115).

La déclaration est envoyée à la DGCCRF au moyen du télé-service dédié : Télécare. Lorsque le télé-service n'est pas accessible ou lorsqu'une difficulté impondérable interdit le recours au télé-service, la déclaration se fait selon un mode dit dégradé, au moyen du formulaire CERFA n°15265*01. L'envoi du formulaire se fait alors par voie postale. Le recours au mode dégradé est dûment justifié par le demandeur (115).

La déclaration concerne la première mise sur le marché d'un complément alimentaire. Par conséquent, toute modification du produit peut être considérée comme la création d'un nouveau produit, nécessitant une nouvelle déclaration (115).

Deux produits ayant la même composition en ingrédients actifs mais présentés sous deux formes différentes (par exemple, gélules et comprimés) doivent faire l'objet de deux déclarations distinctes. En revanche, si seul le conditionnement change (par exemple, une boîte de 30 gélules et une boîte de 60 gélules), une seule déclaration est suffisante. Les documents rédigés dans une langue étrangère, autre que l'anglais, doivent être accompagnés d'une traduction en français ou en anglais (115).

3.2.5 Dispositif national de Nutrivigilance

3.2.5.1 Qu'est-ce que la nutrivigilance ?

Il s'agit d'un dispositif visant à améliorer la sécurité des consommateurs en détectant rapidement d'éventuels effets indésirables liés à la consommation de certains aliments. Ces effets peuvent varier en nature et en gravité, allant de simples démangeaisons à des pathologies graves comme des pancréatites ou des troubles cardiaques, en passant par des maux de tête ou de ventre.

La mise en œuvre du dispositif national de nutrivigilance a été confiée à l'ANSES en 2009. Depuis, plus de 5 000 déclarations ont été enregistrées, avec une moyenne de 1000 déclarations par an ces dernières années.

Ce dispositif permet de surveiller la sécurité de ces produits dans leurs conditions réelles d'utilisation en enregistrant et analysant les effets indésirables pouvant être reliés à leur consommation (116).

3.2.5.2 Quels sont les aliments concernés par la nutrivigilance ?

Les catégories suivantes sont concernées par ce dispositif : les compléments alimentaires ; les aliments ou boissons enrichis en substances à but nutritionnel ou physiologique (vitamines, minéraux, acides aminés, extraits de plantes...), les nouveaux aliments (ou Novel Food) et nouveaux ingrédients comme les phytostérols, la gomme de guar, le jus de noni ; et les produits destinés à l'alimentation de populations particulières (nourrissons, sportifs, patients souffrant d'intolérance alimentaire, ...) (116).

3.2.5.3 Qui déclare les effets indésirables ?

Pour assurer la précision des informations, ce sont les professionnels de santé, tels que les médecins, pharmaciens, sages-femmes, masseurs-kinésithérapeutes mais aussi les diététiciens, et les fabricants ou distributeurs qui sont chargés de déclarer les effets indésirables, via le dispositif de nutrivigilance en remplissant le formulaire en ligne sur le site dédié. La télédéclaration est un moyen rapide et fiable de réaliser un signalement de nutrivigilance.

Les particuliers peuvent également déclarer en ligne les effets indésirables. Il est néanmoins recommandé de prendre contact avec un professionnel de santé afin que celui-ci effectue la déclaration (116).

3.3 Marché des compléments alimentaires

3.3.1 Qui consomme des compléments alimentaires ?

Depuis quelques années, la consommation de compléments alimentaires par les Français est en constante augmentation.

La 2ème étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Inca) menée en 2006-2007 a recueilli, pour la première fois en France métropolitaine, des données sur la prise de CA par les adultes et les enfants de 3 ans et plus.

Les résultats d'Inca 3 menée en 2014-2015 mettent en évidence que la consommation de compléments alimentaires et de médicaments sources de nutriments a doublé entre les deux études, aussi bien chez les enfants de 3 à 17 ans que chez les adultes.

D'après l'étude Inca 3, 22 % des adultes consomment des compléments alimentaires et 14 % des enfants. En incluant les médicaments sources de nutriments ; ces taux sont respectivement de 29 % et 19 %.

La durée annuelle de la prise d'un complément alimentaire est en moyenne de 4 mois et demi chez les adultes et de 2 mois et demi chez les enfants avec une grande variabilité individuelle. Ceci témoigne d'une grande disparité des comportements vis-à-vis de ces produits.

Chez les adultes, les plus grands consommateurs sont les femmes, les personnes âgées de 18 à 44 ans et ceux ayant un niveau d'étude élevé. Une saisonnalité de consommation est également observée, avec une consommation plus élevée en hiver (97).

3.3.2 Où achète-t'on des compléments alimentaires ?

Les compléments alimentaires sont principalement achetés en pharmacie (54% des ventes) mais l'achat sur Internet s'est fortement développé chez les adultes depuis 2015, passant de 1 % à 9 %. On les retrouve, par ailleurs, dans un grand nombre de

circuits de distribution : magasins bio, grandes surfaces, parapharmacies, magasins diététiques spécialisés, vente directe (117).

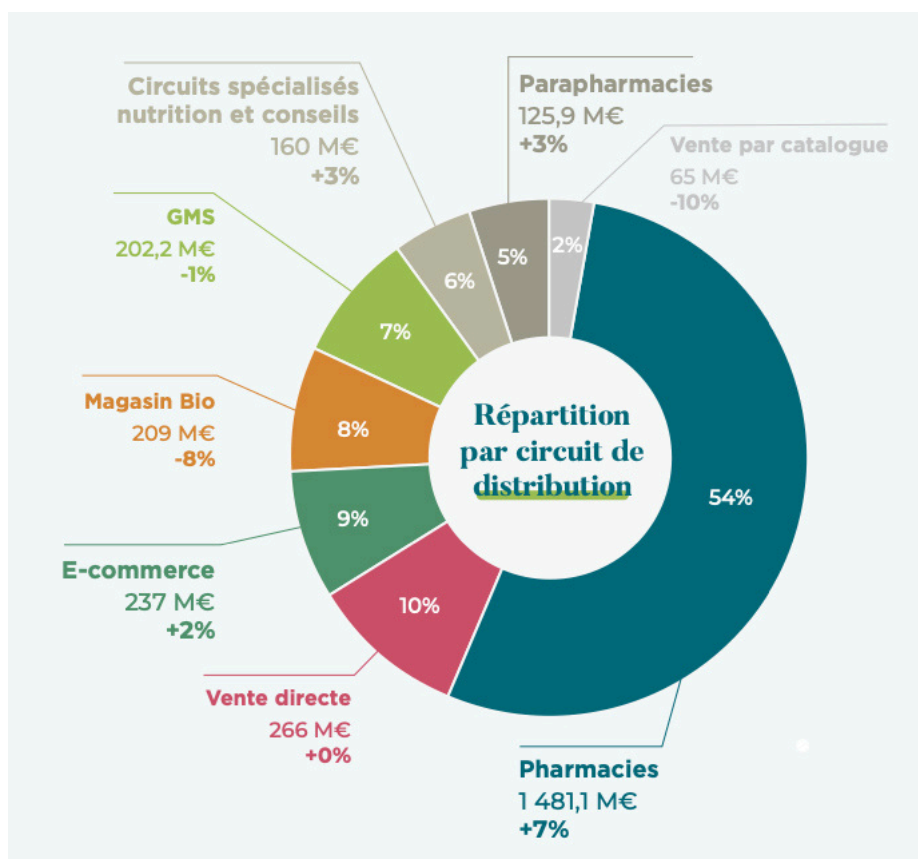


Figure 23 : Diagramme circulaire représentant la répartition du marché des compléments alimentaires par circuit de distribution en 2023 d'après Synadiet (117)

3.3.3 Marché des compléments alimentaires

Ainsi, en 2023, le marché français des compléments alimentaires a généré un chiffre d'affaires de 2,7 Md€ avec une croissance de 3% par rapport à l'année précédente.

Trois indications concentrent plus de la moitié des achats de compléments alimentaires : la vitalité/immunité, le stress/sommeil, la digestion. Cependant, l'offre de CA est diverse et couvre une multitude de besoins et de catégories (117).

Les indications les plus courantes dans l'ordre décroissant du nombre de ventes :

1. Vitalité et défenses immunitaires
2. Sommeil et stress

3. Digestion et transit
4. Beauté
5. Minceur
6. Santé articulaire
7. Voies respiratoires
8. Circulation sanguine
9. Santé génito-urinaire
10. Vision
11. Mémoire
12. Sport

Comme vu précédemment, la pharmacie conforte son rôle de circuit de référence. Avec 54% de part de marché, elle porte la croissance de l'ensemble du secteur (+7% de croissance en valeur et +4% en volume). Voici la répartition des principaux segments de vente en pharmacie.

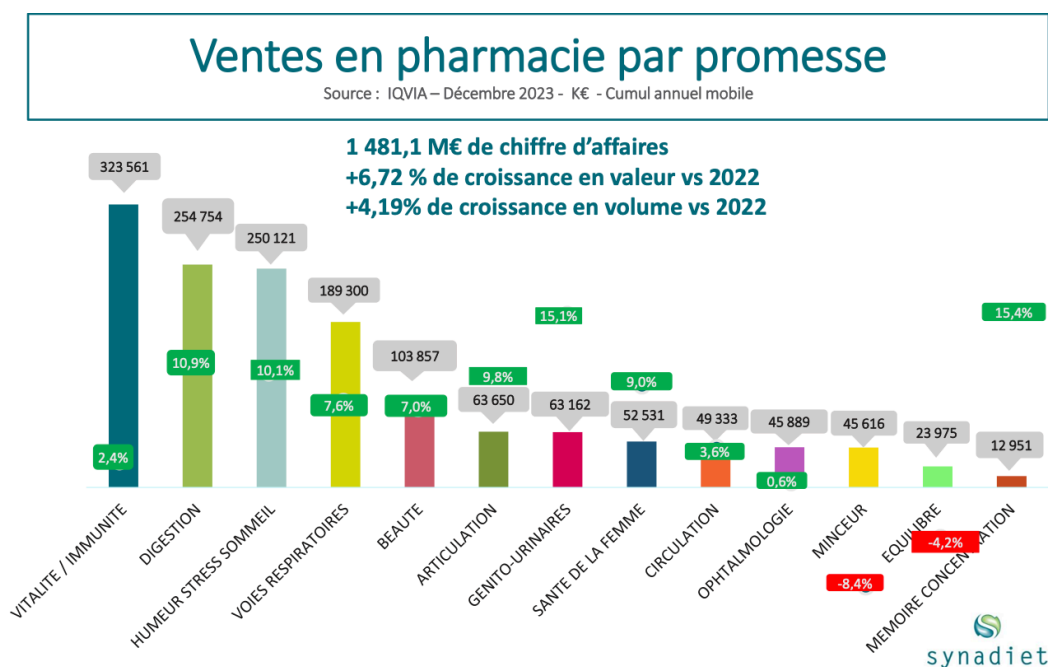


Figure 24 : Diagramme en barres représentant la répartition des ventes de CA en pharmacie par promesse en 2023 d'après Synadiet (117)

Focus sur les complément alimentaires appartenant au segment des « solaires » :

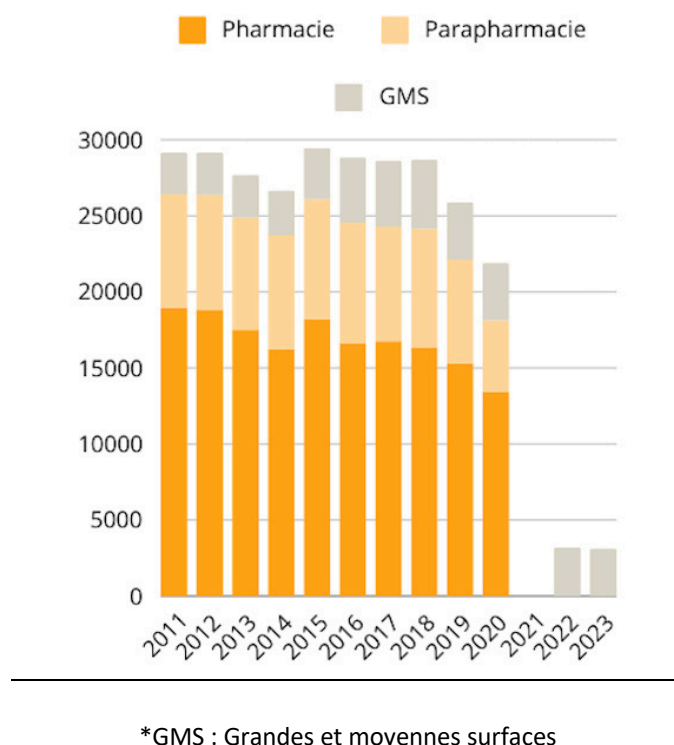


Figure 25 : Diagramme en barre représentant la part de marché des CA solaires dans les secteurs pharmacie, parapharmacie, et GMS de 2011 à 2023 basé sur les rapports du Synadiet

Concernant les CA du segment « solaire », pour l'année 2011, les données de part de marché ne sont pas accessibles. Il en est de même pour ce segment dans le secteur pharmacie et parapharmacie pour les années 2022 et 2023.

Dans l'ensemble des secteurs, nous constatons une réduction de 33 % de la croissance des CA solaires entre 2011 et 2023. Plus précisément, la croissance a diminué de 25 % dans le secteur pharmaceutique et de 36 % dans le secteur de la parapharmacie. En revanche, les grandes surfaces alimentaires (GMS) affichent une augmentation de 37 % de la croissance, probablement due à des prix plus attractifs pour ce segment.

3.4 Conseil officinal de compléments alimentaires utilisés dans la photo-protection

3.4.1 Interrogatoire et points clés à identifier

L'interrogatoire des patients avant la dispensation de compléments alimentaires solaires vise à identifier :

- les caractéristiques du patient ; la dispensation sera en effet fonction de son sexe, son âge, ses antécédents, ses allergies, son statut tabagique. S'il s'agit d'une femme, il sera intéressant de savoir si une grossesse est en cours ou si un désir d'enfant est prévu.
- les pathologies et traitements sous-jacents qui pourraient contre indiquer la prise de compléments alimentaires qui interagirait avec ces traitements ou eux même induire un effet photosensibilisant (cf. annexe 5).
- si une prise de CA existe déjà de manière à ne pas dépasser les limites de sécurité en termes d'apports en nutriments et éviter les effets indésirables.
- le phototype de peau (cf. 2.2.1.1.2) pour établir un conseil associé et adapté.
- les effets implicites et explicites recherchés et la motivation patient comme par exemple améliorer la tolérance de la peau à l'exposition UV, protéger la peau du soleil, renforcer les mécanismes de photo-protection naturelle, faciliter le bronzage et adapter le conseil aux besoins patients.

3.4.2 Conseils généraux à dispenser en matière de photo-protection

En matière de photo-protection, il est important d'expliquer au patient la nécessité de :

- Éviter l'exposition au soleil entre 12 heures et 16 heures, l'été en France métropolitaine, entre 10 et 14 heures, car l'intensité des rayons est alors maximale.
- Limiter la durée d'exposition au soleil. Plus cette durée sera courte, plus la peau pourra reconstruire ses défenses entre deux expositions. C'est la durée cumulée d'exposition au soleil qui présente un danger.

- Privilégier des endroits ombragés pour les activités extérieures. Par exemple, utiliser à la plage des parasols, tout en sachant que le parasol ne protège pas intégralement des rayons du soleil.
- Se couvrir si vous devez rester longtemps au soleil. Les vêtements amples, longs et de couleur sombre assurent une meilleure protection. Les vêtements anti-UV constitue une bonne option pour protéger la peau du soleil.
- Porter des chapeaux à larges bords qui arrêtent 70 % des UV protégeant la tête, capital pour ceux qui ont le crâne dégarni, mais aussi la nuque.
- Mettre des lunettes de soleil avec filtre anti-UV.
- Se méfier des circonstances comportant un risque supplémentaire ou donnant l'impression d'une fausse sécurité : vent frais, couverture nuageuse faible, sol réfléchissant (neige, sable, eau), altitude.
- Utiliser des produits solaires de haute protection en complément des mesures énoncées ci avant. Ces produits solaires sont des cosmétiques destinées à être appliquées sur la peau pour la protéger du rayonnement UV en absorbant et/ou réfléchissant ce rayonnement. Ils peuvent se présenter sous différentes formes : crème, huile, stick, gel ou lait. Le choix entre crème, spray, lotion se fait en fonction de la surface à protéger et du confort d'application. Par exemple, on a tendance à proposer une crème pour le visage, un stick pour les lèvres, le nez ou le contour des yeux, un lait, un spray ou un gel gel pour le corps. L'indice de protection solaire ou facteur de protection solaire (FPS) d'un produit solaire indique la quantité de soleil qu'il faudrait recevoir pour attraper un « coup de soleil » après avoir appliqué le produit. Par exemple, une crème solaire de coefficient 30 indique que l'application de la crème multiplie par 30 la dose d'UVB nécessaire pour provoquer un « coup de soleil ». Étendre le produit solaire sur toute la surface du corps exposée au soleil, sans oublier les oreilles, les tempes, la nuque, le dos des mains et le dessus des pieds. Appliquer une couche épaisse, 30 minutes avant de vous exposer, même s'il y a des nuages, et renouveler l'application toutes les deux heures . Garder à l'esprit qu'un produit solaire à indice de protection solaire haute ou très haute ne permet pas une exposition plus longue. La crème solaire protectrice n'est qu'un complément aux autres mesures.

- Penser à s'hydrater régulièrement

3.4.3 Précautions d'emploi lors de la consommation de compléments alimentaires

L'utilisation des compléments alimentaires ne se soustrait pas à une protection solaire adaptée indispensable lors des expositions au soleil, qui doivent être raisonnées. Par ailleurs, les CA ne se substituent pas à un régime alimentaire varié et équilibré et à un mode de vie dit sain. Il ne faut pas dépasser la dose journalière conseillée en nutriments et en cas d'association avec d'autres CA, demander conseil à un professionnel de santé pour vérifier qu'aucuns risques de surdosage ou d'interactions n'existent.

Il est conseillé aux femmes enceintes ou qui allaitent de demander l'avis de leur médecin ou de leur pharmacien avant la prise de compléments alimentaires et de les tenir hors de portée des jeunes enfants.

3.4.4 Analyse de la composition de quelques compléments alimentaires utilisés dans la photo-protection disponibles en officine

Nous avons choisi d'analyser la composition de 5 compléments alimentaires : Bi-ORTHOX® Nutergia, Demobiane® Pileje, Doriance Capital Soleil® Naturactive, SUN EXPERT® Préparateur Solaire® Oenobiol, Phytobronz® Arkopharma. Leur composition est résumée dans le tableau 19 ci-après. Le tableau compare pour ces compléments la présence des différents nutriments rapportés comme pouvant avoir un intérêt en termes de photo-protection en partie 2 de ce travail et la dose à laquelle ils s'y trouvent.

Tableau 19 : Comparatif de la composition des compléments alimentaires présentés

Nutriments CA	Béta-carotène	Lycopène	Astaxanthine	Lutéine	Polypénols	Vitamine C	Vitamine E	Sélénium	Zinc	Cuivre	Oméga-3/6	AA
NUTERGIA Bi-orthox				10 mg	< 18mg EGCG	200 mg	12 mg	55 µg	10 mg	1 mg		
PILEJE Dermobiane					PL 300 mg	80 mg	12 mg					
NATURACTIVE Doriance Capital Soleil	4,8 mg soit 800 µg ER*					120 mg	10 mg	50 µg	15 mg	0,30 mg	Huile de Cameline 31 mg (30% ω-3 / 20% ω-6)	
OENOBIO Sun Expert préparateur solaire		9 mg		1,05 mg	dose non définie		10 mg	65 µg		0,15 mg		
ARKOPHARMA Phytobron	4,8 mg soit 800 µg ER*	3 mg		6 mg			12 mg	18 µg		0,33 mg	Huiles bourrache 115 mg, sésame 75mg, argan 25 mg	
: Nutriment absent du CA												

Le tableau 20 sera utilisé pour analyser la composition de chaque complément. Il retrace pour chaque nutriment à visée photo-protectrice les ANC pour la population adulte, la limite de sécurité et la dose maximale que l'on peut retrouver dans un CA.

Tableau 20 : Tableau récapitulatif des ANC, limite de sécurité et teneur maximale autorisés dans les CA pour les nutriments étudiés d'après les données de l'ANSES et l'EFSA

	ANC* /j	LS* /j	TMA*
Bêta-carotène	/	/	7 mg
Vitamine A	650 µg F 750 µg H	3000 µg	1000 µg
Lycopène	2 mg	/	15 mg
Astaxanthine	2 mg	/	/
Lutéine	6 à 10 mg	/	/
Vitamine C	110 mg	/	1000 mg
Vitamine E	11 mg F 13 mg H	300 mg	150 mg
Sélénium	70 µg	300 µg	150 µg
Zinc	10 mg	25 mg	15 mg
Cuivre	1,3 mg F 1,6 mg H	5 mg	2 mg
Oméga-3	1,6 g F 2 g H	/	/
Oméga-6	9 g F 11 g H	/	/

*ANC : Apport nutritionnel conseillé, LS : Limite de sécurité, TMA :Teneur maximale autorisée

3.4.4.1 Nutergia : Bi-ORTHOX®

- Allégations

Le laboratoire Nutergia revendique qu'il s'agit d'un « complément alimentaire à base de vitamines, oligoéléments et antioxydants végétaux permettant la :

- Protection oculaire (lumière bleue)
- Protection contre le vieillissement cellulaire
- Protection de la peau (exposition aux UV) » (118).

Ces allégations semblent quelque peu exagérées et optimistes comparativement à ce qui est autorisé par les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission européenne). Ces dernières se sont prononcées sur certaines allégations santé des aliments et des compléments alimentaires contenant des caroténoïdes quelque soit le type de caroténoïde. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits ne peuvent pas prétendre :

- protéger les cellules et les organes des radicaux libres (effet antioxydant)
- protéger la peau des effets délétères des rayons ultraviolets ou du vieillissement ;
- protéger le système immunitaire des radicaux libres ou des rayons ultraviolets.

Le laboratoire Nutergia étant réputé, ce choix d'allégations semble suspect. Cependant, après vérification, aucun avis ni rapport d'expertise de l'ANSES n'a été publié en réponse à une saisine sur ce sujet.

Pour limiter le danger d'une mauvaise utilisation chez le patient, il est préférable de formuler une allégation plus claire et conforme aux recommandations. Au lieu de protection de la peau (exposition aux UV), une allégation du type contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif conforme aux recommandations serait plus légitime.

- Description faite par le fabricant

Bi-ORTHOX® est un complexe de vitamines, oligoéléments et antioxydants végétaux issus d'extraits de plantes.

Le fabricant décrit la présence de 2 types d'antioxydants dans son complément qui concourent à l'existence des allégations suivantes :

- des oligoéléments tels que le zinc, le manganèse, le cuivre et le sélénium, ainsi que les vitamines C et B2 qui contribuent tous à protéger les cellules contre le stress oxydatif. Ensemble, ils soutiennent les mécanismes antioxydants endogènes à nos cellules.
- des antioxydants exogènes, que l'on peut retrouver dans notre alimentation, issus de végétaux dont le thé vert, le raisin et la myrtille.

Ainsi, d'après le fabricant, Bi-ORTHOX® contient notamment de la lutéine issue de tagètes ainsi que du resvératrol.

Le fabricant rapporte également que :

- « La myrtille est riche en antioxydants naturels, les polyphénols.
- Le raisin contient également des polyphénols (resvératrol) qui aident à combattre la formation de radicaux libres. Il aide aussi à maintenir une peau saine et à lutter contre le vieillissement cellulaire.
- Le thé vert a des propriétés antioxydantes bénéfiques grâce aux polyphénols. Il aide à protéger les cellules de la peau et des yeux contre le stress oxydatif et contribue au vieillissement en bonne santé en maintenant intact l'ADN des cellules.
- Les vitamines A et B2 contribuent au maintien d'une peau normale » (118).

- Utilisation

2 gélules par jour, au cours des repas.

- Composition

COMPOSITION

	Pour 2 gélules	Apports de référence
Extraits de :		
Thé vert	120 mg	-
Sophora du Japon	100 mg	-
Myrtille	16 mg	-
Raisin	12,5 mg	-
Rutine	50 mg	-
Lutéine	10 mg	-
Trans-resvératrol d'origine végétale	5 mg	-
Zinc	10 mg	100 %
Manganèse	1 mg	50 %
Cuivre	1 mg	100 %
Sélénium	55 µg	100 %
Vitamine B2	1,4 mg	100 %
Vitamine B6	1,4 mg	100 %
Vitamine B9 méthylée	200 µg	100 %
Vitamine B12	2,5 µg	100 %
Vitamine A	800 µg	100 %
Vitamine C	200 mg	250 %
Vitamine E	12 mg	100 %

Liste des ingrédients :

Vitamine C (L-ascorbate de calcium), extraits de thé vert (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) et de sophora du Japon (*Styphnolobium japonicum* (L.) Schott), lutéine issue de tagètes (*Tagetes erecta* L.), antiagglomérant : phosphate de calcium ; gluconate de zinc, extrait de myrtille (*Vaccinium myrtillus* L.), agent de charge : mono- et diglycérides d'acides gras ; vitamine E (succinate de D-alpha tocophérol), sélénite de sodium, extrait de raisin (*Vitis vinifera* L.) **[sulfites]**, vitamines B2 (riboflavine), B6 (chlorhydrate de pyridoxine), B9 (L-méthylfolate de calcium) et B12 (méthylcobalamine), vitamine A (acétate de rétinyle), gluconate de cuivre, trans-resvératrol d'origine végétale, citrate de manganèse. Gélule : gélatine de **poisson**, colorant : oxyde de fer.

Extraits origine UE et non UE

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI



Réservé à l'adulte. Ne pas consommer en cas de grossesse, d'allaitement ou de prise concomitante de produits contenant du thé vert. Prise déconseillée en dehors des repas, ne pas consommer à jeun (thé vert). L'avis d'un professionnel de santé est recommandé pour toute personne consommant des médicaments (trans-resvératrol). Teneur en caféine inférieure à 5 mg pour 2 gélules. Teneur en EGCG inférieure à 18 mg pour 2 gélules. Veiller à ne pas avoir une consommation journalière supérieure ou égale à 800 mg d'EGCG (thé vert).

Ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré et à un mode de vie sain.
Ne pas dépasser la dose journalière conseillée.

Figure 26 : Composition du Bi-ORTHOX® de Nutergia (118)

- Analyse

La composition en micronutriments du Bi-ORTHOX® est conforme aux teneurs maximales recommandées par la DGCCRF relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des CA.

Par ailleurs, les doses utilisées pour chaque nutriment sont bien en dessous des limites de sécurité et proches des apports nutritionnels conseillés (ANC).

Toutefois, la vitamine C est la seule substance dont la teneur dépasse son ANC de 110 mg par jour, atteignant 200 mg dans ce complément alimentaire. Bien qu'aucune limite de sécurité n'ait été fixée et que cette dose reste bien inférieure à la quantité maximale autorisée de 1000 mg par la DGCCRF, il est crucial de rester vigilant, en particulier pour

les populations à risque mentionnées précédemment comme les personnes prédisposées aux troubles gastro-intestinaux ou aux calculs rénaux.

Afin d'évaluer l'efficacité en matière de photoprotection de ce complément alimentaire, nous comparerons les quantités de chaque substance nutritive utilisées avec celles ayant démontré des effets en matière de photo-protection dans la partie 2 de ce travail de thèse.

Concernant les phytonutriments, à une dose de 10 mg, la lutéine a montré des effets antioxydants significatifs, notamment par la réduction de l'expression des gènes pro-oxydants HO-1, ICAM-1 et MMP1 qui sont des indicateurs fiables du stress oxydatif et du photo-vieillessement. Toutefois, cette dose a été administrée pendant 12 semaines dans l'étude. Nous retrouvons également différentes sources de polyphénols précédemment étudiées telles que le thé vert, le raisin et la myrtille. Pour les polyphénols du thé vert, le laboratoire indique une teneur en EGCG inférieure à 18 mg pour 2 gélules. Cette quantité semble faible en comparaison de la supplémentation de 540 mg de cathéchines du thé vert administrée pendant 12 semaines dans une étude pour produire une diminution de l'érythème et de la concentration des médiateurs de l'inflammation. Il en est de même pour le resvératrol contenu dans le raisin et les baies comme la myrtille dont l'efficacité antioxydante a été démontrée à une dose de 200mg/kg alors qu'il est dosé seulement à 5 mg pour 2 gélules dans ce CA.

La vitamine C, quant à elle, a prouvé son efficacité à une dose de 200 mg pour réduire l'érythème et la peroxydation lipidique. En revanche, la vitamine E semble peu efficace lorsqu'elle est utilisée seule, mais son efficacité augmente lorsqu'elle est associée à la vitamine C, à des doses très élevées (200 à 300 mg). Toutefois, à de telles doses, elle peut devenir toxique. Dans cette formulation, elle est associée à la vitamine C, mais à une dose très faible (12 mg), pour garantir une efficacité minimale tout en restant conforme aux ANC.

En ce qui concerne les oligo-éléments, il n'existe pas de preuve d'efficacité pour le sélénium à une dose de 55 µg ou pour le cuivre à une dose de 1 mg chez l'Homme. Pour le zinc, une étude a démontré une efficacité à une dose de 10 mg pour renforcer la résistance des cellules aux dommages induits par le stress oxydatif.

Ainsi, cette formulation est intéressante car il s'agit d'une véritable synergie d'actifs antioxydants divers et variés ce qui pourrait expliquer les faibles quantités utilisées pour certains nutriments.

Le bénéfice escompté du Bi-ORTHOX® au regard des doses utilisés n'est donc pas pleinement optimal pour revendiquer un effet maximal en matière de photo-protection pour l'ensemble des nutriments qu'il contient.

3.4.4.2 Pileje : DERMOBIANE solaire®

- Allégations

Le laboratoire Pileje affirme que « Dermobiane Solaire® permet de renforcer sa protection antioxydante par l'apport de micronutriments protecteurs comme les vitamines C et E. » (119).

Contrairement à Nutergia, l'allégation utilisée est conforme aux recommandations énoncées par le règlement n° 432/2012 européenne du 16 mai 2012 de la commission européenne.

- Description faite par le fabricant

Pileje énonce que ce CA « peut être indiqué dans le but de protéger ses cellules du stress oxydatif par l'apport de micronutriments protecteurs comme certaines vitamines ou minéraux. Dermobiane Solaire® permet de répondre à ce besoin grâce à composition à base d'extrait de Polypodium leucotomos, de Porphyral HSP, de vitamine C et de vitamine E.

Les vitamines C et E contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif. » (119).

- Utilisation

1 comprimé par jour à avaler avec un verre d'eau.

À débiter 15 jours avant une exposition au soleil.

- Composition

Analyse nutritionnelle			
Analyse moyenne		Par comprimé	
			% VNR ⁽¹⁾
• Vitamine E	(mg α-ET)	12	100
• Vitamine C	(mg)	80	100
• Extrait de <i>Polypodium leucotomos</i>	(mg)	300	
• Porphyril HSP	(mg)	125	

(1) VNR : Valeur Nutritionnelle de Référence

Ingrédients

Stabilisants : phosphate dicalcique et cellulose microcristalline, extrait de polypodium *Polypodium leucotomos* (feuilles), Porphyril HSP (extrait d'algue : *Porphyra umbilicalis*, vitamine C, antiagglomérant : sels de magnésium d'acides gras, agents de pelliculage : cellulose microcristalline, hydroxypropyl méthyl cellulose et acide stéarique, vitamine E, épaississant : carboxyméthylcellulose de sodium reticulée.

Figure 27 : Composition du Dermobiane solaire® de Pileje (119)

- Analyse

La composition en micronutrition du Dermobiane solaire® est conforme aux teneurs maximales recommandées par la DGCCRF relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des CA.

Par ailleurs, les doses utilisées pour chaque nutriment sont bien en dessous des limites de sécurité et proches des apports nutritionnels conseillés (ANC), voire légèrement inférieures, comme c'est le cas pour la vitamine C, qui est dosée à 80 mg alors que son ANC est de 110 mg pour un adulte.

Afin d'évaluer l'efficacité en matière de photoprotection de ce complément alimentaire, nous comparerons les quantités de chaque substance nutritive utilisées avec celles ayant démontré des effets en matière de photo-protection dans la partie 2 de ce travail de thèse.

En analysant uniquement la partie micronutriments, l'effet antioxydant semble inexistant. En effet, comme mentionné dans les études précédentes, la combinaison des vitamines C et E a montré une efficacité sur l'érythème à des doses beaucoup plus élevées, soit 2 g pour la vitamine C (contre 80mg dans ce CA) et 300 mg pour la vitamine E (contre 12 mg dans ce CA).

Ainsi, en considérant uniquement la composition en vitamines, le bénéfice escompté du Dermobiane Solaire® ne semble pas optimal.

Toutefois, en adoptant une perspective plus globale et en intégrant les plantes dans l'analyse, une interprétation différente peut être considérée. En effet, l'inclusion du *Polypodium leucotomos* pourrait influencer l'efficacité.

Comme vu précédemment, il s'agit d'une fougère tropicale que l'on retrouve dans certaines régions d'Amérique centrale et du Sud. Le PL a démontré ses propriétés photo-protectrices à la dose de 480 mg administrée en deux prises (soit 240 mg) avant une irradiation aux rayons UV. Cette dose a permis de réduire significativement la DEM et l'inflammation liée à l'érythème. Dans ce CA nous retrouvons 300 mg d'extrait de PL à prendre quotidiennement ce qui garantit une efficacité optimale conformément aux études citées. Par ailleurs, concernant l'innocuité à cette dose il n'y a pas d'inquiétude à avoir puisque d'après une étude mentionnée en partie 2 un traitement de 240 mg d'extrait de PL pris deux fois par jour pendant 2 mois n'a produit aucun effet indésirable chez les sujets traités.

Par ailleurs, l'ajout de Porphyral HSP®, un ingrédient obtenu à partir de l'algue, *Porphyra umbilicalis* renforce cette synergie. Cette algue est en effet l'une des rares espèces végétales capables de survivre et de se reproduire dans des conditions extrêmes, telles que des variations de température, des niveaux élevés de salinité et une exposition aux rayons UV. Dans une étude *in vivo* réalisée chez des souris sans poils évaluant les effets protecteurs des algues rouges plus spécifiquement du *Porphyra umbilicalis*, l'utilisation de cette dernière par voie topique a permis de réduire l'intensité de l'érythème et a entraîné une réduction statistiquement significative de l'expression de p53 ($p < 0,01$).

Ainsi, cette formulation semble très intéressante, car elle est conforme aux recommandations réglementaires, elle assure une efficacité antioxydante et elle présente une composition avec peu de contre indications liée à l'absence de sélénium et de bêta-carotène.

3.4.4.3 Naturactive : DORIANCE Capital soleil®

- Allégations

Le laboratoire Naturactive revendique que « Cette formule originale contient de l'huile de Cameline associée à un cocktail d'antioxydants qui aide à combattre les signes visibles du photo-vieillissement et redonne éclat, luminosité et fermeté à la peau. Doriance Capital Soleil permet de profiter du soleil au quotidien (déjeuner en terrasse, sport en plein air, jardinage...). Efficacité prouvée cliniquement.

Ne protège pas des UV. Utiliser une protection solaire adaptée. » (120).

Les allégations énoncées par Naturactive sont conformes aux recommandations énoncées par le règlement n° 432/2012 européenne du 16 mai 2012 de la commission européenne.

Toutefois, la phrase « Doriance Capital Soleil permet de profiter du soleil au quotidien (déjeuner en terrasse, sport en plein air, jardinage...) » peut paraître exagérée et trompeuse malgré les avertissements suivants : « Ne protège pas des UV. Utiliser une protection solaire adaptée. »

- Description faite par le fabricant

Naturactive déclare que « Doriance Capital Soleil® contient de l'huile de Cameline associée à un cocktail d'antioxydants qui aide à combattre les signes visibles du photo-vieillissement cutané :

- Le sélénium, le zinc, le cuivre et les vitamines C et E favorisent la protection des cellules contre le stress oxydatif.
- La vitamine C contribue à la formation normale du collagène et aide à redonner éclat, luminosité et fermeté à la peau.
- L'huile de Cameline, sélectionnée pour la teneur de ses graines en acides gras essentiels de type oméga-3 (notamment acide α -linolénique), contribue à la souplesse et au confort de la peau.
- En complément dans la formule : un extrait de Melon riche en Super Oxyde Dismutase (S.O.D.) et le bêta-carotène extrait de l'algue *Dunaliella salina*.

Efficacité prouvée cliniquement sur les effets visibles du photo-vieillessement cutané : amélioration significative du relief cutané (mesuré au niveau de la patte d'oie) et de la fermeté de la peau. ¹

¹ *Étude clinique contre placebo menée auprès de 49 femmes âgées de 40 à 50 ans ; à raison de 2 capsules par jour, pendant 3 mois ; évaluation de l'action sur le photo-vieillessement cutané par mesures de biométrie cutanée. Centre Européen de Recherche sur la Peau, Institut de Recherche Pierre Fabre, 2005. » (120).*

- Utilisation

2 capsules par jour, accompagnées d'un verre d'eau.

- Composition

Plantes
Cameline (huile) (<i>Camelina sativa</i> (L.) Crantz)
Ingredients
Partie utilisée : la graine
Pour en savoir plus sur la Cameline , consultez la fiche plante.
Concentration des actifs
Dosage pour 2 capsules :
. Huile de Cameline : 321 mg
. Extrait sec de Melon (S.O.D.) : 154 µg
. Vitamine C : 120 mg (150% VNR*)
. Vitamine E : 10 mg (83% VNR*)
. Béta-carotène (équivalent rétinol) : 800 µg (100% VNR*)
. Zinc : 15 mg (150% VNR*)
. Sélénium : 50 µg (91% VNR*)
. Cuivre : 0,30 mg (30% VNR*)
*VNR : valeurs nutritionnelles de référence

Figure 28 : Composition du Doriance capital soleil® de Naturactive (120)

- Analyse

La composition en micronutriments du Dermobiane solaire® est conforme aux teneurs maximales recommandées par la DGCCRF relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des CA.

Par ailleurs, les doses utilisées pour chaque nutriment sont bien en dessous des limites de sécurité et proches des apports nutritionnels conseillés (ANC).

Toutefois, la vitamine C est la seule substance dont la teneur dépasse son ANC de 110 mg par jour. En effet elle atteint la dose 120 mg dans ce complément alimentaire. Même si aucune limite de sécurité n'ait été fixée et que cette dose reste bien inférieure à la quantité maximale autorisée de 1000 mg par la DGGCRF, il est important de rester vigilant, en particulier pour les populations à risque mentionnées précédemment comme les personnes prédisposées aux troubles gastro-intestinaux ou aux calculs rénaux.

Afin d'évaluer l'efficacité en matière de photoprotection de ce complément alimentaire, nous comparerons les quantités de chaque substance nutritive utilisées avec celles ayant démontré des effets en matière de photo-protection dans la partie 2 de ce travail de thèse.

En examinant uniquement la partie micronutriments, l'effet antioxydant semble minimal. En effet, comme le montre l'analyse des compléments alimentaires précédents, l'efficacité antioxydante des nutriments présents dans la composition de Doriance Capital Soleil® a été démontrée à des doses beaucoup plus élevées que celles utilisées dans ce produit.

Concernant les caroténoïdes, leurs effets ont été prouvés à des doses allant de 30 mg à 180 mg par jour pendant au minimum 10 semaines pour le bêta-carotène. L'efficacité semble donc limitée à cette quantité (800 µg ER= 4800 µg de bêta-carotène soit 4,8 mg) toutefois l'innocuité est assurée puisque la teneur maximale autorisée est 7 mg et que les études évaluant la toxicité d'une supplémentation en bêta-carotène ont montré des effets indésirables à partir de 20 mg. Une attention particulière doit être portée aux populations à risque, notamment les fumeurs du fait de l'effet pro-oxydatif de l'oxydation du bêta-carotène résultant de son interaction avec les composants de la fumée de cigarette en présence d'oxygène en grande concentration dans les poumons.

Pour les vitamines, la combinaison des vitamines C et E a montré une efficacité sur l'érythème à des doses beaucoup plus élevées, soit 2 g pour la vitamine C (contre 120 mg dans ce CA) et 300 mg pour la vitamine E (contre 10 mg dans ce CA).

Pour les oligo-éléments, seul le zinc présente une efficacité à la dose de 15 mg utilisée dans ce CA. En effet, d'après une étude *in vitro* présentée en partie 2 10 mg de zinc

renforce la résistance des cellules aux dommages induits par le stress oxydatif. En ce qui concerne le sélénium, son efficacité a été démontré à des doses supérieures à 200 µg (contre 50 µg dans ce CA). En revanche à ces mêmes doses une augmentation significative du cancer de la prostate a été évaluée. Le cuivre présente des propriétés photo-protectrices à une dose de 8 µg/g chez la souris (soit 560 mg pour un adulte de 70 kg) bien éloignée des 0,30 mg retrouvés dans ce CA.

Cependant, cette formulation paraît plus complète en nutriments antioxydants. On y trouve, par exemple, de l'huile de cameline, particulièrement riche en acides gras insaturés, tels que l'acide α -linolénique (25-35% soit pour 321mg d'huile de cameline, un apport de 80 à 112mg d'oméga 3) et l'acide linoléique (12-24% soit pour 321mg d'huile de cameline, un apport de 39 à 77mg d'oméga 6).

Une fois de plus, ces doses restent inférieures aux doses ayant montré une efficacité dans les études allant de 4 g à 10 g pour les oméga-3 ce qui est largement supérieure aux ANC même si aucune limite de sécurité n'existe pour cette classe de nutriments.

3.4.4.4 Oenobiol : SUN EXPERT®

- Allégations

Les allégations défendues par le laboratoire Oenobiol pour SUN EXPERT® préparateur solaire sont les suivantes :

- « Prépare la peau avant l'exposition au soleil
- Favorise un hâle intense et éclatant
- Préserve des signes visibles du vieillissement
- Délivre une protection cellulaire antioxydante renforcée » (121).

Ces allégations sont correctes et conformes au du règlement n° 432/2012 européenne du 16 mai 2012 de la commission européenne.

- Description faite par le fabricant

Oenobiol déclare que « SUN EXPERT® Préparateur Solaire délivre une protection cellulaire antioxydante renforcée pour préparer la peau avant l'exposition au soleil et favoriser un hâle intense et éclatant. » (121)

- Utilisation

1 capsule par jour, un mois avant l'exposition solaire. Continuer la prise d'une capsule par jour pendant et après les vacances pour maximiser les bénéfices.

Nos compléments ne protège pas des coups de soleil penser à utiliser une protection solaire adaptée.

- Composition



Composition pour 1 capsule : Extrait de tomate : 90 mg (dont lycopène) (9 mg) Extrait de marc de raisin (Vitis vinifera L.) : 40 mg
 Vitamine E d'origine naturelle : 10 mg (83,3% des AR) Lutéine : 1,05 mg Zéaxanthine : 0,05 mg Cuivre : 0,15 mg (15% des AR*)
 Sélénium : 0,65 mg (118% des AR*)

*AR = Apport de référence

Ingrédients : huile de tournesol ; extrait de tomate (Solanum lycopersicum) ; capsule végétale (amidon hydroxypropylé, carraghénanes) ; humectant : glycérol ; extrait de marc de raisin (Vitis vinifera L.) ; émulsifiant : Mono et diglycérides d'acides gras ; D-alpha-tocophérol (Vitamine E) ; lutéine ; colorant : riboflavine ; bisglycinate de cuivre ; sélénite de sodium anhydre ; zéaxanthine.

Figure 29 : Composition du SUN EXPERT® de Oenobiol (121)

- Analyse

La composition en micronutriments du SUN EXPERT® est conforme aux teneurs maximales recommandées par la DGCCRF relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des CA sauf pour le sélénium dosé à 0,65 mg. Après vérification sur d'autres sites et sur l'emballage il s'avère il s'agit d'une erreur. Le dosage réel est 0,065 mg soit 65 µg.

Ainsi, les doses utilisées pour chaque nutriment sont bien en dessous des limites de sécurité et proches des apports nutritionnels conseillés (ANC).

D'après l'analyse des compléments alimentaires précédents, l'efficacité antioxydante des nutriments présents dans la composition de SUN EXPERT® a été démontrée à des doses beaucoup plus élevées que celles utilisées dans ce produit.

La réduction de l'érythème associée à la diminution de la peroxydation lipidique a été prouvée avec une supplémentation en lycopène d'environ 20 mg pendant au moins 10 semaines contre 9 mg dans ce CA.

Par ailleurs, en plus d'être inférieure aux doses efficaces identifiées dans les études précédemment citées, l'absence d'association synergique dans la formulation du SUN

EXPERT® limite son efficacité. Par exemple, La vitamine E dosée à 10 mg (contre 300 mg dans les études) est utilisée isolément, alors qu'elle requiert la vitamine C pour sa régénération et pour optimiser ses effets antioxydants.

Pour les oligo-éléments, l'efficacité antioxydante du sélénium a été démontrée à des doses supérieures à 200 µg (contre 65 µg dans ce CA). En revanche à ces mêmes doses une augmentation significative du cancer de la prostate a été évaluée. Le cuivre présente des propriétés photo-protectrices à une dose de 8 µg/g chez la souris (soit 560 mg pour un adulte de 70 kg) bien éloignée des 0,15 mg retrouvés dans ce CA.

Nous supposons que l'extrait de marc de raisin, dosé à 40 mg, a été ajouté en raison de sa teneur en resvératrol, un polyphénol, tout comme dans le Bi-ORTHOX® de Nutergia. Toutefois, le fabricant n'indique pas la teneur en resvératrol pour pouvoir évaluer son efficacité.

Ainsi, en raison des faibles quantités utilisées, de l'absence d'association synergique, le bénéfice attendu du SUN EXPERT® ne semble pas pleinement satisfaisant.

3.4.4.5 Arkopharma : PHYTOBRONZ solaire®

- Allégations

Arkopharma revendique que « Phytobronz® est un complément alimentaire qui contient un mélange de 9 actifs d'origine végétale, du Cuivre et du Sélénium pour une action complète :

- Préparation
- Protection antioxydante (Sélénium, Vitamine E)
- Pigmentation de la peau (Cuivre) » (122).

- Description faite par le fabricant

Le laboratoire décrit Phytobronz® comme « une formule innovante puisque la diversité des caroténoïdes présents dans la formule permet une préparation plus optimale que l'utilisation de bêta-carotène seul. La Pipérine vient également optimiser la biodisponibilité du bêta-carotène.

Les caroténoïdes :

- Le lycopène appartient à la famille des caroténoïdes, et est un pigment naturellement présent dans la tomate et la pastèque. C'est un antioxydant qui aide à protéger les cellules du stress oxydatif et des radicaux libres.
- La lutéine et la zéaxanthine appartiennent à la famille des caroténoïdes, qui sont des pigments végétaux lipophiles responsables des couleurs jaunes et rouges de la nature comme les fruits, les légumes, les fleurs et les feuilles d'automne.
- Le bêta-carotène est le composé le plus connu du groupe des caroténoïdes. En tant que pigment, il rend les fleurs plus attractives pour les insectes, il est principalement connu pour sa présence dans certains fruits et légumes tels que la carotte, la mangue, l'abricot...
- La piperine permet d'augmenter la biodisponibilité du bêta-carotène. Le poivre noir (famille Piperaceae) est l'une des épices les plus largement utilisées dans le monde, bien connue pour son composé piquant, la pipérine. La pipérine est l'actif majoritaire du poivre.

Les huiles végétales :

En plus des caroténoïdes d'origine végétale, Phytobronz® contient des huiles végétales qui sont utilisées pour permettre la préservation de l'élasticité et de la souplesse de la peau, pour une peau sublimée :

- Huile de Bourrache (*Borago officinalis* L.) : la Bourrache est une plante méditerranéenne, à sa découverte au Moyen-âge son utilisation n'était pas cosmétique à l'époque. Elle est désormais utilisée pour ses diverses propriétés liées à la peau, elle redonne notamment souplesse et élasticité.
- Huile d'Argan (*Argania spinosa* (L.) : ce sont les graines de l'arganier, arbre poussant au sud du Maroc qui sont utilisées pour produire l'huile d'argan. Le nom Argan vient d'un petit village du Maroc nommé « Argana ». Cette huile est traditionnellement utilisée pour le soin de la peau dans le domaine nutricosmétique, elle possède des propriétés nourrissantes et redonne de la souplesse à la peau.
- Huile de Sésame (*Sesamum indicum* L.) : le sésame fait partie de la famille des oléagineux et provient d'Asie. Particulièrement affectionné par le Moyen-Orient, le sésame est très utilisé en cuisine, il est également utilisé sous forme d'huile en

nutricosmétique car celle-ci présente des propriétés intéressantes telle que la souplesse de la peau.

Les vitamines et minéraux :

- Le Sélénium (Se) : Le sélénium va agir en tant qu'antioxydant.
- Le Cuivre (Cu) : contribue à la pigmentation de la peau.
- La Vitamine A : aide à maintenir la peau en bonne santé
- La Vitamine E : permet de protéger la peau du stress oxydatif induit notamment par les rayonnements UV. Elle est reconnue comme étant un élément nutritionnel essentiel pour l'homme, et possède des propriétés anti-oxydantes. » (122).

- Utilisation

Prendre 1 capsule par jour au moment du repas, au minimum 15 jours avant, pendant et après l'exposition au soleil ou aux UV artificiels.

- Composition

Information nutritionnelle moyenne

	Pour 1 capsule	%VNR*
Huile de Bourrache	115 mg	
Huile de Sésame	75 mg	
Huile d'Argan	25 mg	
Extrait de Poivre	11 mg	
dont Piperine	1 mg	
Vitamine E	12 mg α-TE	100%
Cuivre	0,33 mg	33%
Sélénium	18 µg	33%
Caroténoïdes totaux	14,5 mg	
dont Bêta-carotène	4,8 mg	
soit Vitamine A	800 µg RE	100%
Lutéine	6 mg	
Zéaxanthine	0,3 mg	
Lycopène	3 mg	

*VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence

Détail des ingrédients

Huile de graine de bourrache (*Borago officinalis* L.) – Huile de graine de tournesol (*Helianthus annuus* L.) – Huile de graine de sésame (*Sesamum indicum* L.) – Extrait de tomate (*Lycopersicon esculentum* Mill.) – Épaississant : mono et diglycérides d'acides gras – Lutéine – Huile de fruit d'argan (*Argania spinosa* (L.) Skeels) – Bêta-carotène – Vitamine E – Emulsifiant : lécithine de tournesol – Extrait de poivre noir (*Piper nigrum* L.) – Sulfate de cuivre – Sélénite de sodium.

Enveloppe : Gélatine – Glycérol – Colorants : oxydes de fer

Figure 30 : Composition du Phytobronz® de Arkopharma (122)

- Analyse

La composition en micronutrition du Phytobronz® est conforme aux teneurs maximales recommandées par la DGCCRF relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des CA.

Par ailleurs, les doses utilisées pour chaque nutriment sont bien en dessous des limites de sécurité et proches des apports nutritionnels conseillés (ANC).

L'efficacité antioxydante des nutriments présents dans la composition du Phytobronz a été démontrée à des doses beaucoup plus élevées que celles utilisées dans ce produit.

Concernant les caroténoïdes, leurs effets ont été prouvés à des doses allant de 30 mg à 180 mg par jour pendant au minimum 10 semaines pour le bêta-carotène. L'efficacité semble donc limitée à cette quantité (800 µg ER= 4800 µg de bêta-carotène soit 4,8 mg) toutefois l'innocuité est assurée puisque la teneur maximale autorisée est de 7 mg et que les études évaluant la toxicité d'une supplémentation en bêta-carotène ont montré des effets indésirables à partir de 20 mg. Une attention particulière doit être portée aux populations à risque, notamment les fumeurs du fait de l'effet pro-oxydatif de l'oxydation du bêta-carotène résultant de son interaction avec les composants de la fumée de cigarette en présence d'oxygène en grande concentration dans les poumons. De plus, la lutéine est dosée à 6 mg alors qu'elle a montré des effets antioxydants significatifs à une dose de 10 mg pendant 12 semaines, notamment par la réduction de l'expression des gènes pro-oxydants HO-1, ICAM-1 et MMP1 qui sont des indicateurs fiables du stress oxydatif et du photo-vieillessement. Enfin, la réduction de l'érythème associée à la diminution de la peroxydation lipidique a été prouvée avec une supplémentation en lycopène d'environ 20 mg pendant au moins 10 semaines contre 3 mg dans ce CA.

Par ailleurs, contrairement aux autres CA, ce produit combine des caroténoïdes avec de la vitamine E utilisée plutôt qu'avec la vitamine C. Cette synergie s'est révélée efficace pour réduire l'érythème et augmenter la DEM. Cependant, les sujets avaient été supplémentés avec 25 mg de caroténoïdes totaux et 335 mg de vitamine E ce qui est bien supérieur aux 14,5 mg et 12 mg présents dans ce CA.

On retrouve également des huiles végétales riches en AGPI. L'huile de bourrache, qui contient 28 à 36 % d'acide linoléique, apporte entre 32 et 41 mg d'oméga-6 pour une dose de 115 mg. De même, l'huile d'argan, dosée à 25 mg, fournit entre 7 et 9 mg d'oméga-6. L'huile de sésame, quant à elle, contient 39 à 41 % d'acide linoléique, soit pour 75 mg un apport de 29 à 31 mg d'oméga-6. En prenant en compte les doses les plus élevées, ce CA fournit au total 81 mg d'oméga-6. Bien que l'efficacité antioxydante de ces nutriments soit reconnue à des doses supérieures à 1 g, ils sont ici mis en avant pour leurs propriétés contribuant à la souplesse et à l'élasticité de la peau.

Bien que les doses soient à nouveau inférieures à celles ayant prouvé leur efficacité, la formulation se distingue par sa grande diversité, incluant presque tous les nutriments antioxydants précédemment mentionnés.

3.4.4.6 Conclusion de l'analyse

La composition des compléments alimentaires étudiés est finalement basée sur les recommandations établies par les autorités de santé, lesquelles sont souvent inférieures aux doses assurant une efficacité telles qu'identifiées dans les études présentées. Des essais complémentaires chez l'Homme sont nécessaires pour reconsidérer les teneurs en nutriments efficaces sans induire d'effets indésirables au long court, identifier les associations de molécules ayant le meilleur rapport bénéfices/risques et définir les populations susceptibles de bénéficier d'une telle supplémentation afin d'optimiser la formulation de ces CA et d'augmenter leur efficacité. Ainsi, les compléments alimentaires photo-protecteurs oraux nécessitent un développement plus approfondi de leur formulation afin d'établir leur place dans les stratégies de protection solaire futures.

En attendant, il est donc essentiel de recourir à d'autres moyens de prévention des dommages induits par une exposition solaire tels que l'éviction solaire, le port de vêtements et l'utilisation de produits de protection solaire.

Néanmoins, compte tenu de la toxicité des CA considérablement réduite liée aux faibles doses utilisées et si ces derniers ne sont pas employés en combinaison, le pharmacien peut les conseiller, de manière sécurisée, en complément des mesures citées, tout en respectant les limites de sécurité, en tenant compte des populations à risque et en

restand vigilant quant aux allégations fournies par les laboratoires qui pourraient induire le patient en erreur.

3.5 Brochure d'aide au conseil

Ce dépliant 3 volets a été réalisé afin d'accompagner le pharmacien et son équipe sur son conseil en matière de photoprotection.

Prêt pour l'été ?
Quelques conseils à adopter

ÉVITEZ LES HEURES À RISQUE
Limitez le temps d'exposition au soleil et évitez l'intervalle de temps de 12h à 16h, car le rayonnement solaire est plus vertical et plus intense.

N'OUBLIEZ PAS DE BIEN VOUS ÉQUIPER AVEC...
Des vêtements appropriés : chapeau, t-shirt et lunettes de soleil qui protègent 100% des UV et de la lumière visible.

APPLIQUEZ BIEN L'ÉCRAN SOLAIRE
Mettez de la crème solaire généreusement une demi-heure avant l'exposition au soleil et sur une peau propre et sèche. Réappliquez toutes les deux heures et après chaque baignade.

PARTOUT !
Ne pas oublier d'appliquer un écran solaire aussi sur les oreilles, les mains et les pieds. Ainsi que sur les zones particulièrement sensibles, tels que le nez, les lèvres et la voûte plantaire.

PENSEZ À VOUS HYDRATER ET RECHERCHER L'OMBRE

SURVEILLEZ RÉGULIÈREMENT VOTRE PEAU
En plus de vous photo-protéger tous les jours, une surveillance de votre peau et de celle de votre famille est très importante pour la prévention de diverses maladies.

Les signes d'alerte du mélanome

Règle ABCDE

Asymétrie
Grain de beauté de forme ni ronde ni ovale et dont les couleurs et les reliefs ne sont pas régulièrement répartis autour de son centre

Bords irréguliers
Bords déchiquetés, mal délimités

Couleur non homogène
Présence désordonnée de plusieurs couleurs (noir, bleu, marron, rouge ou blanc)

Diamètre en augmentation
Une lésion susceptible d'être un mélanome a généralement une taille supérieure à 6 mm

Evolution
Changement rapide de taille, de forme de couleur ou d'épaisseur

où trouver les infos ?

La photo-protection

Profitez du soleil en protégeant votre santé

ISPB Faculté de Pharmacie de Lyon

Inès BOUDOUKHA

Figure 31 : Recto du dépliant trois volets



Figure 32 : Verso du dépliant trois volets

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

THÈSE SOUTENUE PAR Mme BOUDOUKHA Inès

Dans un monde où le soleil demeure à la fois un allié précieux et un adversaire redoutable, la complexité de notre relation avec ce dernier nécessite la mise en place de nouvelles pistes de réflexion pour la préservation de la santé cutanée. Ainsi, l'objectif de ce travail de thèse est d'appréhender le rôle que pourrait exercer l'alimentation et les compléments alimentaires dans la préparation de la peau aux rayonnements solaires en fournissant des nutriments nécessaires à ses fonctions physiologiques afin de la préserver des effets néfastes du soleil.

Dans la première partie de ce travail de thèse ont donc été décrits de manière détaillée l'anatomie et la physiologie de la peau ainsi que ce qu'est le rayonnement solaire. Les effets biologiques bénéfiques et néfastes de ce type d'exposition sur la peau ont été présentés. Ainsi, parmi ces effets bénéfiques, on recense principalement la synthèse de vitamine D, un effet positif sur l'humeur, la pigmentation ou encore l'usage de ces rayons UV en thérapeutique via la photo-thérapie. À l'inverse, parmi les effets néfastes, on retrouve de simples érythèmes actiniques, de possibles insolation, la genèse de pathologies oculaires, un vieillissement cutané prématuré ou encore la genèse de tumeurs bénignes et malignes liées à cette exposition solaire. Cette partie a ainsi permis de mettre en relief le rôle de la peau comme première barrière de défense de l'organisme dans la protection contre les agressions extérieures et le stress oxydatif induit par les rayonnements ultra-violets. Elle a également permis d'illustrer la capacité de saturation de cette fonction de protection cutanée endogène lors d'expositions prolongées au soleil justifiant la nécessité de recourir à des moyens de photo-protection pour s'en prémunir et réduire l'incidence de ces dommages.

La deuxième partie de cette thèse s'est donc ensuite focalisée sur la photo-protection naturelle exercée par la peau mais aussi sur la photo-protection artificielle réalisée par le biais de l'usage de topique et plus précisément par l'usage de nutriments à visée anti-oxydante de manière systémique dans le but de renforcer les mécanismes de photo-protection naturelle défaillants ou insuffisants. Cette deuxième partie a ainsi

eu pour vocation de présenter les études interventionnelles les plus récentes dans le but d'évaluer le rôle, les limites et les risques que pouvait représenter l'usage des nutriments antioxydants de l'alimentation et des compléments alimentaires en matière de photo-protection. Dans cette partie, les actions recensées dans les études présentées ont été mis en parallèle des apports nutritionnels conseillés, des allégations, des limites de sécurité, des conséquences d'un apport massif et des propriétés antioxydantes des caroténoïdes, des polyphénols, des vitamines C et E, des oligoéléments tels que le sélénium, le cuivre et le zinc et des acides gras essentiels tels que les oméga-3/6. Cette partie a ainsi pu mettre en lumière qu'il reste difficile de rédiger des conduites à tenir concernant les potentiels bienfaits ou méfaits d'une prise de ce type de nutriments antioxydants sur la simple base de cette revue bibliographique. En effet, les doses en nutriments testées et les durées de traitements réalisées dans les essais cliniques présentés démontrant une efficacité en matière de photo-protection sont bien supérieures aux doses nutritionnelles fixées par les autorités de santé et non dénuées de toxicité aux doses utilisées dans ces essais. Pour autant, tous ces nutriments sont indispensables pour assurer une protection anti-oxydante endogène et se doivent donc d'être apportés par une alimentation diversifiée et éventuellement par une prise de compléments alimentaires si cette dernière s'inscrit dans une approche globale visant une alimentation variée et équilibrée, un mode de vie sain et le respect des posologies recommandées en matière de minéraux et vitamines.

Pour finir, la troisième partie de ce travail a souhaité présenter quelques exemples de compléments alimentaires à visée solaire disponibles à l'officine ainsi que les principaux aliments antioxydants visant à prévenir et éviter les effets néfastes du soleil. Cette partie a permis de revenir sur la définition de ce qu'était un complément alimentaire d'un point de vue : composition, législation et mise sur le marché. Différentes formules de compléments alimentaires ont été analysées au regard des données bibliographiques présentées en partie 2 concernant leur capacité à pouvoir exercer une activité photo-protectrice en cas d'exposition solaire. Les compléments alimentaires présentés dans cette partie ne présentent aucune toxicité étant formulés selon les recommandations des autorités de santé. Les nutriments retrouvés dans la composition de ces compléments sont en deçà des limites de sécurité et par conséquent

en deçà des doses efficaces identifiées dans les études ayant recherché une action photo-protectrice de ces nutriments. Au vu de ces éléments, il reste important de promouvoir les autres moyens de prévention des dommages induits par une exposition solaire tels que l'éviction solaire, le port de vêtements et l'utilisation de produits de protection solaire. Ainsi, pour aider le pharmacien d'officine dans le conseil des dispositifs de photo-protection, une brochure à destination du patient a été réalisée à l'issu de ce travail de thèse dans le but de synthétiser les conseils de photo-protection essentiels à retenir pour prévenir et éviter tout problème en santé.

En conclusion, bien qu'il soit indéniable que les antioxydants apportés par l'alimentation puissent offrir une certaine photo-protection, leur efficacité lorsqu'ils sont consommés sous forme de compléments alimentaires à visée antioxydante demeure moins évidente. Néanmoins, l'intérêt croissant de leur utilisation souligne l'importance de tourner notre attention en tant que professionnel de santé sur les dosages et précautions d'emploi à avoir fasse à l'utilisation de ces compléments. Tout comme un déficit en micronutriment est nuisible, un surdosage dû à un mauvais emploi peut également entraîner des effets néfastes, à moyen ou à long terme. L'espace officinal demeurant le premier point de vente des compléments alimentaires, le pharmacien joue donc un rôle essentiel de conseil pour le bon usage de ces produits et doit veiller à la sécurité de sa patientèle. Ainsi, il doit être conscient des apports nutritionnels recommandés pour ces compléments, des populations à risque, des limites de sécurité de ces substances et des manifestations aiguës et chroniques d'une consommation excessive si les doses nutritionnelles conseillées ne sont pas respectées afin de renseigner si nécessaire la déclaration de nutriviigilance mise à disposition par l'ANSES.

Le Président de la thèse,

Nom *Carole Ferraro-Reynet*

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le

29 OCT. 2024

Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,
Professeur C. DUSSART

P/O Le Directeur et par délégation
Le Directeur adjoint
Lars Petter JORDHEIM



BIBLIOGRAPHIE

1. Méliissopoulos A, Levacher C, Robert L, Ballotti R. La peau : structure et physiologie. 2e édition. Paris : Éd. Tec & Doc Lavoisier;2012.
2. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Venereologie. 2005;132:855-48
3. H. Montaudié, C. Bertolotto, R. Ballotti, T. Passeron. Physiologie du système pigmentaire. Mélanogenèse. EMC - Dermatologie 2013;8(4):1-10 [Article 98-015-A-10].
4. Delille M. Compléments alimentaires en dermo-cosmétologie. Thèse d'exercice en Sciences pharmaceutiques. Grenoble, France : Université Grenoble Alpes ; 2017.
5. Jantzen A. Connaissances des bienfaits et des méfaits du Soleil sur la peau et de la photoprotection. Thèse d'exercice en Sciences pharmaceutiques. Rouen, France : Université Rouen Normandie ; 2018.
6. Nicolai-Comiti C. Conseil du pharmacien en matière de photoprotection. Thèse d'exercice en Sciences pharmaceutiques. Grenoble, France : Université Grenoble Alpes ; 2000.
7. J.-C. Beani. Rayonnement solaire : aspects fondamentaux. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2018;14(1):1-10 [Article 50-020-B-40].
8. J.-C. Beani. Rayonnement solaire : aspects cliniques. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2018;14(1):1-11 [Article 50-020-B-42].
9. L. Meunier. Rayonnement solaire : bases physiques, effets cutanés biologiques et cliniques. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2012;7(1):1-7 [Article 50-020-B-40].
10. Meunier B. Peau et Soleil. [En ligne]. Académie des sciences et lettres de Montpellier. 2017. [Consulté le 11 mars 2024] Disponible : https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/MEUNIER-2017.pdf
11. Le Moniteur des pharmacies.fr [En ligne]. Se protéger du soleil - Le Moniteur des Pharmacies n° 2884 du 28/05/2011 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr ; [cité le 11 mars 2024]. Disponible : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2884/se-protger-du-soleil.html>
12. Meynadier J. Dépression saisonnière – Luminothérapie. Société Française de Photodermatologie. Photodermatologie. Ed Arnette, 303-307, 2008.
13. Michel Jeanmougin. Peau et soleil. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2000:1-8 [Article 50-060-A-10]

14. J.-C. Beani. Photothérapies et photochimiothérapies par ultraviolets. EMC - Dermatologie 2016;12(1):1-15 [Article 98-930-A-10].
15. J.-C. Beani. M. Jeanmougin, J.-L. Schmutz, Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie. Photothérapies du psoriasis. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2019;146(6-7):450-453.
16. Jeanmougin M, Peyron JL, Thomas P, Beani JC, Guez E, Bachot N. Lucite estivale bénigne : prévention par un topique associant des filtres anti-UVA et des antioxydants. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. mai 2006;133(5):425-428.
17. [En ligne]. Effets du rayonnement UV sur la santé; [cité le 14 mai 2024]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/effects-of-uv-radiation-on-eye-immune-system-and-skin>
18. Rayons du soleil et risques de cancer.Cancer Environnement [En ligne]. [cité le 20 mai 2024]. Disponible: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/rayons-du-soleil/>
19. Société française de dermatologie [En ligne]. Histoire de peau : Protéger sa peau du soleil, un enjeu de santé publique pour éviter les cancers cutanés ; 7 juin 2023 [cité le 23 oct 2023]. Disponible : <https://www.sfdermato.org/upload/presse/sfd-cp-effets-du-soleil-sur-la-peau-vdef3.pdf>
20. VIDAL [En ligne]. Mélanome (cancer de la peau) - symptômes, causes, traitements et prévention ; [cité le 6 mars 2024]. Disponible : <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/melanome-cancer-peau.html>
21. Beani JC. La photoprotection. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. 1 janv 1999; 39(4): 311-23.
22. dermato-info.fr [En ligne]. Dermato-Info. Attention protection solaire SFD ; 2 déc 2019 [cité le 23 oct 2023]. Disponible : https://dermato-info.fr/fr/les-conseils-dermato_tutos-peau/attention-protection-solaire_AFSSAPS
23. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol 1988;12:869-71
24. J.-C. Beani. Produits de protection solaire. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2018;14(1):1-15 [Article 50-200-A-10].
25. Beani JC. Produits de protection solaire : efficacité et risques. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. avr 2012;139(4):261-72.
26. L. Meunier. Photoprotection (interne et externe). EMC - Dermatologie 2008:1-14 [Article 98-944-A-10].

27. Syndicat National des Dermatologues-Vénéréologues [En ligne]. Baltazare.fr. Les Français peinent à changer leurs comportements à risques face au soleil; [cité le 28 avr 2024]. Disponible: <https://www.syndicatdermatos.org/communiqu/les-francais-peinent-a-changer-leurs-comportements-a-risques-face-au-soleil/>
28. Meunier L. Photoprotection interne. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2014 ; 9(1) : 1-6 [Article 50-200-C-10].
29. Sobolewski PS, Krzyścin JW, Jarosławski J, Wink J, Lesiak A, Narbutt J. Controlling adverse and beneficial effects of solar UV radiation by wearing suitable clothes – Spectral transmission of different kinds of fabrics. J Photochem Photobiol B. 2014;140:105-10.
30. [En ligne]. Rayonnement ultraviolet; [cité le 22 mai 2024]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ultraviolet-radiation>
31. Gadioux-Madern F, Eschard C. Œil et soleil. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2007;134:81-85.
32. [En ligne]. Lunettes de soleil : comment choisir la bonne protection ?; [cité le 22 mai 2024]. Disponible: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Lunettes-de-soleil>
33. Les lunettes de soleil. Institut national de la consommation. 2018. Disponible sur : <https://www.inc-conso.fr/content/les-lunettes-de-soleil>.
34. VIDAL [En ligne]. Les compléments alimentaires pour prévenir les coups de soleil; [cité le 23 oct 2023]. Disponible : <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/coup-soleil-erytheme-solaire/complements-alimentaires.html>
35. Chen AC, Damian DL, Halliday GM. Oral and systemic photoprotection. Photodermatol Photoimmunol Photomed. avr 2014;30(2-3):102-11.
36. Parrado C, Philips N, Gilaberte Y, Juarranz A, González S. Oral Photoprotection: Effective Agents and Potential Candidates. Front Med (Lausanne). 26 juin 2018;5:188.
37. Nutritional protection against skin damage from sunlight. Annual Review of Nutrition. [En ligne]. 2004 [cité le 26 oct 2023]. Disponible : https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132320?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr pub++0pubmed
38. VIDAL [En ligne]. Caroténoïde - Complément alimentaire; [cité le 24 mai 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/carotenoide.html>
39. Caroténoïdes [En ligne]. Nutrixeal Info. [cité le 27 nov 2023]. Disponible : <https://nutrixeal-info.fr/index/carotenoides/>

40. Carotènes [En ligne]. Nutrixeal Info. [cité le 27 nov 2023]. Disponible : <https://nutrixeal-info.fr/index/carotenes/>
41. Xanthophylles [En ligne]. Nutrixeal Info. [cité le 27 nov 2023]. Disponible : <https://nutrixeal-info.fr/index/xanthophylles-carotenoides/>
42. Stahl W, Heinrich U, Wiseman S, Eichler O, Sies H, Tronnier H. Dietary tomato paste protects against ultraviolet light-induced erythema in humans. *J Nutr.* (2001) 131:1449–51.
43. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Stahl W, Krutmann J. Molecular evidence that oral supplementation with lycopene or lutein protects human skin against ultraviolet radiation: results from a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Br J Dermatol.* (2017) 176:1231–40.
44. Rizwan M, Rodriguez-Blanco I, Harbottle A, Birch-Machin MA, Watson RE, Rhodes LE. Tomato paste rich in lycopene protects against cutaneous photodamage in humans *in vivo*: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.*(2011) 164:154–62.
45. Cooperstone JL, Tober KL, Riedl KM, Teegarden MD, Cichon MJ, Francis DM, et al.. Tomatoes protect against development of UV-induced keratinocyte carcinoma via metabolomic alterations. *Sci Rep.* (2017) 7:1–9.
46. Mathews-Roth MM, Pathak MA, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Kass EH. et al. 1972. A clinical trial of the effects of oral beta-carotene on the responses of human skin to solar radiation. *J. Invest. Dermatol.* 59:349–53
47. Gollnick HPM, Hopfenmüller W, Hemmes C, Chun SC, Schmid C. et al. 1996. Systemic beta carotene plus topical UV-sunscreen are an optimal protection against harmful effects of natural UV-sunlight: results of the Berlin-Eilath study. *Eur. J. Dermatol.* 6:200–5
48. Heinrich U, Gartner C, Wiebusch M, Eichler O, Sies H. et al. 2003. Supplementation with beta-carotene or a similar amount of mixed carotenoids protects humans from UV-induced erythema. *J. Nutr.* 133:98–101
49. Lee J, Jiang S, Levine N, Watson RR. 2000. Carotenoid supplementation reduces erythema in human skin after simulated solar radiation exposure. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 223:170–74
50. Köpcke W, Krutmann J. Protection from sunburn with beta-Carotene—a meta-analysis. *Photochem Photobiol.* (2008) 84:284–8.
51. Lyons NM, O'Brien NM. Modulatory effects of an algal extract containing astaxanthin on UVA-irradiated cells in culture. *J Dermatol Sci.* (2002) 30:73–84.

52. Yoshihisa Y, Rehman MU, Shimizu T. Astaxanthin, a xanthophyll carotenoid, inhibits ultraviolet-induced apoptosis in keratinocytes. *Exp Dermatol*. (2014) 23:178–83.
53. Komatsu T, Sasaki S, Manabe Y, Hirata T, Sugawara T. Preventive effect of dietary astaxanthin on UVA-induced skin photoaging in hairless mice *PLoS ONE* (2017) 12:e0171178.
54. Suganuma K, Nakajima H, Ohtsuki M, Imokawa G. Astaxanthin attenuates the UVA-induced up-regulation of matrix-metalloproteinase-1 and skin fibroblast elastase in human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. (2010) 58:136–42.
55. Lee EH, Faulhaber D, Hanson KM, Ding W, Peters S, Kodali S, et al.. Dietary lutein reduces ultraviolet radiation-induced inflammation and immunosuppression. *J Invest Dermatol*. (2004) 122:510–17.
56. González S, Astner S, Wu A, Goukassian D, Pathak M. Dietary lutein/zeaxanthin decreases ultraviolet B-induced epidermal hyperproliferation and acute inflammation in hairless mice. *J. Investig. Dermatol*. (2003) 12:399–405.
57. Astner S, Wu A, Chen J, Philips N, Rius-Diaz F, Parrado C, et al.. Dietary lutein/zeaxanthin partially reduces photoaging and photocarcinogenesis in chronically UVB-irradiated Skh-1 hairless mice. *Skin Pharmacol Physiol*. (2007) 20:283–91.
58. Grether-Beck S, Marini A, Jaenicke T, Krutmann J. Photoprotection of human skin beyond ultraviolet radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. (2014) 30:167–74
59. McArdle F, Rhodes LE, Parslew R, Jack CI, Friedmann PS, Jackson MJ. UVR-induced oxidative stress in human skin *in vivo*: effects of oral vitamin C supplementation. *Free Radic Biol Med*. (2002) 33:1355–62
60. [En ligne]. Vitamin E in human skin: Organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology - ScienceDirect; [cité le 26 oct 2023]. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S009829970700057X?via%3Dihub>
61. Packer L, Valacchi G Antioxidants and the response of skin to oxidative stress: vitamin E as a key indicator. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. (2002) 15:282–90.
62. Werninghaus K, Meydani M, Bhawan J, Margolis R, Blumberg JB, Gilchrest BA. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol*. (1994) 130:1257–61.
63. Vitamine C [En ligne]. Nutrixeal Info. [cité le 14 juin 2024]. Disponible: <https://nutrixeal-info.fr/index/vitamine-c-acide-l-ascorbique-protecteur-cellulaire/>

64. Vitamine E [En ligne]. Nutrixeal Info. [cité le 14 juin 2024]. Disponible: <https://nutrixeal-info.fr/index/vitamine-e-tocopherols-tocotrienols/>
65. Pincemail J, Meziane S. On the Potential Role of the Antioxidant Couple Vitamin E/Selenium Taken by the Oral Route in Skin and Hair Health. *Antioxidants*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; nov 2022;11(11):2270.
66. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol*. sept 2002;41(9):606-11.
67. Basavaraj K, Seemanthini C, Rashmi R. Diet in dermatology: Present perspectives. *Indian J Dermatol*. 2010;55(3):205.
68. Park K. Role of micronutrients in skin health and function. *Biomol Ther*. mai 2015;23(3):207-17.
69. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc Therapy in Dermatology: A Review. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:1-11.
70. Driscoll MS, Kwon E-KM, Skupsky H, Kwon S-Y, Grant-Kels JM. Nutrition and the deleterious side effects of nutritional supplements. *Clin Dermatol*. juill 2010;28(4):371-9.
71. Boelsma E, Hendriks HF, Roza L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr*. mai 2001;73(5):853-64.
72. Pilkington SM, Watson REB, Nicolaou A, Rhodes LE. Omega-3 polyunsaturated fatty acids : photoprotective macronutrients. *Experimental Dermatology*. juill 2011;20(7):537-43.
73. The potential of omega-3 fatty acids in the prevention of non-melanoma skin cancer – ScienceDirect [En ligne]. 2006 [cité le 26 oct 2023]. Disponible : <https://www.sciencedirect-com.docelec.univ-lyon1.fr/science/article/pii/S0361090X06000870?via%3Dihub>
74. Règlement (UE) no 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu’au développement et à la santé infantiles Texte présentant de l’intérêt pour l’EEE.
75. EFSA [En ligne]. Dietary Reference Values | DRV Finder; [cité le 23 juin 2024]. Disponible: <https://multimedia.efsa.europa.eu/drvs/index.htm>
76. [En ligne]. Les vitamines - VIDAL; [cité le 24 juin 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/vitamines.html>

77. Chandra Jagetia G, Rajanikant GK, Rao SK, Shrinath Baliga M. Alteration in the glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation by ascorbic acid in the skin of mice exposed to fractionated γ radiation. *Clinica Chimica Acta*. 1 juin 2003;332(1):111-21.
78. Mireles-Rocha H, Galindo I, Huerta M, Trujillo-Hernández B, Elizalde A, Cortés-Franco R. UVB photoprotection with antioxidants: effects of oral therapy with d-alpha-tocopherol and ascorbic acid on the minimal erythema dose. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(1):21-4.
79. VIDAL [En ligne]. Les sels minéraux et les oligoéléments; [cité le 26 juin 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/sels-mineraux-oligoelements.html>
80. RAFFERTY TS, MCKENZIE RC, HUNTER JAA, HOWIE AF, ARTHUR JR, NICOL F, et al. Differential expression of selenoproteins by human skin cells and protection by selenium from UVB-radiation-induced cell death. *Biochemical Journal*. 15 mai 1998;332(1):231-6.
81. SHISLER JL, SENKEVICH TG, BERRY MJ, MOSSAuteurs B. Ultraviolet-Induced Cell Death Blocked by a Selenoprotein from a Human Dermatotropic Poxvirus. *Science. American Association for the Advancement of Science*; 2 janv 1998;279(5347):102-5.
82. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of Selenium Supplementation for Cancer Prevention in Patients With Carcinoma of the Skin: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 25 déc 1996;276(24):1957-63.
83. Rhodes LE, O'Farrell S, Jackson MJ, Friedmann PS. Dietary fish-oil supplementation in humans reduces UVB-erythema sensitivity but increases epidermal lipid peroxidation. *J Invest Dermatol*. août 1994;103(2):151-4.
84. Rhodes LE, Durham BH, Fraser WD, Friedmann PS. 1995. Dietary fish oil reduces basal and ultraviolet B-generated PGE2 levels in skin and increases the threshold to provocation of polymorphic light eruption. *J. Invest. Dermatol*.105:532–35
85. Rhodes LE, Shahbakhti H, Azurdia RM, Moison RMW, Steenwinkel MJST, Homburg MI, et al. Effect of eicosapentaenoic acid, an omega-3 polyunsaturated fatty acid, on UVR-related cancer risk in humans. An assessment of early genotoxic markers. *Carcinogenesis*. 1 mai 2003;24(5):919-25.
86. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr*. mars 2000;71(3):795-8.
87. Fuchs J, Kern H. Modulation of UV-light-induced skin inflammation by d-alpha-tocopherol and l-ascorbic acid: a clinical study using solar simulated radiation. *Free Radical Biology and Medicine*. 1 déc 1998;25(9):1006-12.

88. Eberlein-König B, Placzek M, Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d- α -tocopherol (vitamin E). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 janv 1998;38(1):45-8.
89. [En ligne]. Ultraviolet B-Induced DNA Damage in Human Epidermis Is Modified by the Antioxidants Ascorbic Acid and D- α -Tocopherol - *Journal of Investigative Dermatology*; [cité le 6 juill 2024]. Disponible : [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)32158-8/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)32158-8/fulltext)
90. Driscoll MS, Kwon EKM, Skupsky H, Kwon SY, Grant-Kels JM. Nutrition and the deleterious side effects of nutritional supplements. *Clinics in Dermatology*. 1 juill 2010;28(4):371-9.
91. Fuchs J. Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR- α -tocopherol, l-ascorbic acid and β -carotene in cutaneous photoprotection¹. *Free Radical Biology and Medicine*. 1 nov 1998;25(7):848-73.
92. ATBC Study - Questionnaires and Forms [En ligne]. Disponible sur : <https://atbcstudy.cancer.gov/documentation/>
93. Effects of α Tocopherol and β Carotene Supplementation on Cancer Incidence and Mortality: 18-Year Post-Intervention Follow-Up of the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study [En ligne]. 2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991754/>
94. Sébastien S. Quelle place pour les compléments alimentaires à visée antioxydante sur la prévention et sur l'évolution d'un cancer : État des lieux des connaissances et des recommandations basées sur des études interventionnelles. Thèse d'exercice en Sciences pharmaceutiques. Lyon, France : Université de Lyon ; 2020.
95. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT): Questions and Answers . National Cancer Institute [En ligne]. 2008. Disponible sur : <https://www.cancer.gov/types/prostate/research/select-trial-results-qa>
96. Cadeau C. Prise de complément en vitamine D ou C et risque de cancer du sein dans la cohorte E3N [En ligne]. Université Paris-Saclay. 2016. [cité le 5 avr 2020]. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01647219>
97. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [En ligne]. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée; 26 mars 2019 [cité le 7 juill 2024]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-dune-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
98. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 20 mars 2006.

99. [En ligne]. Etiquetage, présentation et publicité des compléments alimentaires; [cité le 7 juill 2024]. Disponible: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/etiquetage-presentation-et-publicite-des-complements-alimentaires>
100. Leur réglementation [En ligne]. Synadiet. [cité le 7 juill 2024]. Disponible: <https://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/reglementation/>
101. EM-Consulte [En ligne]. Masson E. L'étude SU.VI.MAX, un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, testant l'effet de la supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants sur la santé; [cité le 10 juillet 2024]. Disponible: <https://www.em-consulte.com/article/87979/l-etude-su-vi-max-un-essai-controlee-randomise-en-d>
102. [En ligne]. NACRe. Compléments alimentaires à base de bêta-carotène et cancer; [cité le 10 juillet 2024]. Disponible: <https://www.reseanacre.eu/prevention-primaire/facteurs-nutritionnels/complements-alimentaires-a-base-de-beta-carotene-et-cancer>
103. Borkow G. Using Copper to Improve the Well-Being of the Skin. *Curr Chem Biol.* août 2014;8(2):89-102.
104. Sheng Y, Abreu IA, Cabelli DE, Maroney MJ, Miller AF, Teixeira M, et al. Superoxide Dismutases and Superoxide Reductases. *Chem Rev.* 9 avr 2014;114(7):3854-918.
105. Park K. Role of Micronutrients in Skin Health and Function. *Biomol Ther (Seoul).* mai 2015;23(3):207-17.
106. Pickart L, Vasquez-Soltero JM, Margolina A. The Human Tripeptide GHK-Cu in Prevention of Oxidative Stress and Degenerative Conditions of Aging: Implications for Cognitive Health. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:324832.
107. Morse NL, Reid AJ, St-Onge M. An open-label clinical trial assessing the efficacy and safety of Bend Skincare Anti-Aging Formula on minimal erythema dose in skin. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine.* 2018;34(2):152-61.
108. Huang TH, Wang PW, Yang SC, Chou WL, Fang JY. Cosmetic and Therapeutic Applications of Fish Oil's Fatty Acids on the Skin. *Mar Drugs.* 30 juill 2018;16(8):256.
109. Takemura N, Takahashi K, Tanaka H, Ihara Y, Ikemoto A, Fujii Y, et al. Dietary, but not topical, alpha-linolenic acid suppresses UVB-induced skin injury in hairless mice when compared with linoleic acids. *Photochem Photobiol.* déc 2002;76(6):657-63.

110. Storey A, Rogers JS, McArdle F, Jackson MJ, Rhodes LE. Conjugated linoleic acids modulate UVR-induced IL-8 and PGE2 in human skin cells: potential of CLA isomers in nutritional photoprotection. *Carcinogenesis*. juin 2007;28(6):1329-33.
111. European Food Safety Authority, Europäische Kommission, Europäische Kommission, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, rédacteurs. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma : European Food Safety Authority; 2006. 478 p.
112. Omega-3 supplementation linked with atrial fibrillation risk: a meta-analysis. *Cardiovasc J Afr*. 2021;32(3):167
113. Bae HS, Choi SI, Ahn HS. Nutritional and antioxidant status by skin types among female adults. *Nutr Res Pract*. juin 2010;4(3):215-21.
114. Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires. . [en ligne]. [consulté le 17 juillet 2024]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000637294/#JORFARTI000001492493>
115. [En ligne]. Compléments alimentaires - Présentation générale; [cité le 17 juill 2024]. Disponible: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>
116. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [En ligne]. La nutrivigilance; 5 janv 2024 [cité le 17 juill 2024]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/tout-savoir-sur-le-dispositif-de-nutrivigilance>
117. Guillaume-miquel. Observatoire 2024 et chiffres du marché 2023 des compléments alimentaires [En ligne]. Synadinet. 2024 [cité le 22 juill 2024]. Disponible: <https://www.synadinet.org/observatoire-2024-et-chiffres-du-marche-2023-des-complements-alimentaires/>
118. [En ligne]. Bi-ORTHOX, vitamines, oligoéléments et antioxydants végétaux; [cité le 31 juill 2024]. Disponible: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/circulation-antioxydants/bi-ORTHOX?format=60+g%C3%A9lules>
119. [En ligne]. Dermobiane Solaire; [cité le 31 juill 2024]. Disponible: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/dermobiane-solaire>
120. [En ligne]. Doriance Capital Soleil | Naturactive; [cité le 31 juill 2024]. Disponible: <https://www.naturactive.fr/produits/sante-cutanee/doriance-capital-soleil>

121. [En ligne]. SUN EXPERT® Préparateur solaire - compléments - OENOBIOL; [cité le 31 juill 2024]. Disponible: https://oenobiol.com/fr_fr/produits/sun-expert-preparateur-solaire/
122. Arkopharma France [En ligne]. Phytobronz®; [cité le 27 nov 2023]. Disponible: <https://fr.arkopharma.com/products/phytobronz-solaire>
123. [En ligne]. 40% des Français n'utilisent pas assez ou pas du tout de protection solaire lors de l'exposition au soleil | La FEBEA; 28 juin 2024 [cité le 5 août 2024]. Disponible: <https://www.febear.fr/presse/40-francais-nutilisent-pas-assez-pas-du-protection-solaire-lors-lexposition-au-soleil>
124. Afssa-Saisine n°2004-SA-0336 [En ligne]. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des risques éventuels liés à l'emploi de lycopène en tant qu'ingrédient alimentaire. 25 juillet 2005 [cité le 5 août 2024]. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2004sa0336.pdf>
125. Afssa-Saisine n° 2009-SA-0026 [En ligne]. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à la demande d'avis sur l'évaluation initiale réalisée par les autorités finlandaises dans le cadre d'une demande d'autorisation de mise sur le marché de deux ingrédients alimentaires à base d'algue verte *Haematococcus pluvialis* riche en astaxanthine. 18 mars 2009 [cité le 5 août 2024]. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0026.pdf>
126. Parrado C, Nicolas J, Juarranz A, Gonzalez S. The role of the aqueous extract *Polypodium leucotomos* in photoprotection. *Photochem Photobiol Sci.* juin 2020;19(6):831-43.
127. Segars K, McCarver V, Miller RA. Dermatologic Applications of *Polypodium leucotomos*: A Literature Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* févr 2021;14(2):50-60.
128. Steenvoorden DP, Beijersbergen van Henegouwen GM. Cysteine derivatives protect against UV-induced reactive intermediates in human keratinocytes: the role of glutathione synthesis. *Photochem Photobiol.* nov 1997;66(5):665-71.
129. Steenvoorden DP, Hasselbaink DM, Beijersbergen van Henegouwen GM. Protection against UV-induced reactive intermediates in human cells and mouse skin by glutathione precursors: a comparison of N-acetylcysteine and glutathione ethylester. *Photochem Photobiol.* juin 1998;67(6):651-6.

130. Mathews-Roth MM, Rosner B, Benfell K, Roberts JE. A double-blind study of cysteine photoprotection in erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. déc 1994;10(6):244-8.
131. Rhodes LE, Darby G, Massey KA, Clarke KA, Dew TP, Farrar MD, et al. Oral green tea catechin metabolites are incorporated into human skin and protect against UV radiation-induced cutaneous inflammation in association with reduced production of pro-inflammatory eicosanoid 12-hydroxyeicosatetraenoic acid. *British Journal of Nutrition*. sept 2013;110(5):891-900.
132. Mantena SK, Meeran SM, Elmets CA, Katiyar SK. Orally Administered Green Tea Polyphenols Prevent Ultraviolet Radiation-Induced Skin Cancer in Mice through Activation of Cytotoxic T Cells and Inhibition of Angiogenesis in Tumors¹². *The Journal of Nutrition*. 1 déc 2005;135(12):2871-7.
133. Kim KH, Back JH, Zhu Y, Arbesman J, Athar M, Kopelovich L, et al. Resveratrol Targets Transforming Growth Factor- β 2 Signaling to Block UVB-induced Tumor Progression. *The Journal of investigative dermatology*. NIH Public Access; janv 2011;131(1):195.
134. [En ligne]. Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin - González - 1997 - *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* - Wiley Online Library; [cité le 25 août 2024]. Disponible: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0781.1997.tb00108.x?sid=nlm%3Apubmed>
135. [En ligne]. Oral *Polypodium leucotomos* extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin - *Journal of the American Academy of Dermatology*; [cité le 25 août 2024]. Disponible: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(04\)01714-1/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(04)01714-1/abstract)
136. [En ligne]. *Polypodium leucotomos* decreases UV-induced epidermal cell proliferation and enhances p53 expression and plasma antioxidant capacity in hairless mice - Rodríguez-Yanes - 2012 - *Experimental Dermatology* - Wiley Online Library; [cité le 25 août 2024]. Disponible: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0625.2012.01544.x>
137. Nestor MS, Berman B, Swenson N. Safety and Efficacy of Oral *Polypodium leucotomos* Extract in Healthy Adult Subjects. *J Clin Aesthet Dermatol*. févr 2015;8(2):19-23.

138. Polyphénols et santé : des super-pouvoirs dans notre assiette ! [En ligne]. Nutrixeal Info. 2020 [cité le 25 août 2024]. Disponible: <https://nutrixeal-info.fr/polyphenols-et-sante-des-super-pouvoirs-dans-notre-assiette/>
139. [En ligne]. Flavonoïdes - Complément alimentaire - VIDAL; [cité le 25 août 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/flavonoides-polyphenols.html>
140. VIDAL [En ligne]. Cystéine - Complément alimentaire; [cité le 26 août 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/l-cysteine.html>
141. Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations; [En ligne]. ANSES. 2007 [cité le 26 août 2024]. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Sy-Proteines.pdf>
142. Rzepka Z, Buszman E, Beberok A, Wrześniok D. From tyrosine to melanin: Signaling pathways and factors regulating melanogenesis. Postepy Hig Med Dosw. Index Copernicus; 30 juin 2016;70:695-708.

ANNEXE 1

ANNEXE VI

LISTE DES FILTRES ULTRAVIOLETS ADMIS DANS LES PRODUITS COSMÉTIQUES

Numéro d'ordre	Identification des substances				Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique/DCI/XAN	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
1	Acide 4-aminobenzoïque	PABA	150-13-0	205-753-0		5 %		
2	Sulfate de méthyle de N,N,N-triméthyl [(oxo-2 bornylidène-3) méthyl]-4 anilinium	Camphor B nzalkonium Methosulfate	52793-97-2	258-19 -8		6 %		
3	Ester 3,3,5-triméthylcyclohexylique de l'acide 2-hydroxybenzoïque/Homosalate	Homosalate	118-56-9	204-260-8		10 %		
4	2-Hydroxy-4-méthoxybenzophénone/Oxybenzone	Benzophenone-3	131-57-7	205-031-5		10 %		Contient: Benzo-phenone-3 (*)
5	Déplacé ou supprimé							
6	Acide 2-phényl-benzimidazol 5 sulfonique et ses sels de potassium, de sodium et de triéthanolamine/Ensulizole	Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid	27503-81-7	248-502-0		8 % (en acide)		
7	3,3'-(1,4-Phénylène)diméthylène bis (7,7-diméthyl-2-oxobicyclo-[2,2,1]hept-1-ylméthanesulfoniqu acide) et ses sels/Écamsole	Terephthalylidene Dicapmhor Sulfonic Acid	92761-26-7/90457-82-2	410-960-6		10 % (en acide)		
8	1-(4-tert-Butylphényl)-3-(4-méthoxyphényl)propane-1,3-dione/Avobenzone	Butyl Methoxydibenzoylmethane	70356-09-1	274-581-6		5 %		
9	Acide α-(oxo-2 bornylidène-3)-toluène-4-sulfonique et ses sels	Benzylidene Camphor Sulfonic Acid	56039-58-8			6 % (en acide)		
10	2-Cyano-3,3-diphényl-acide acrylique, ester 2-éthylhexyl/Octocrylène	Octocrylene	6197-30-4	228-250-8		10 % (en acide)		
11	Polymère de N-((2 et 4)-[2-oxoborn-3-ylidène)méthyl]benzyl)acrylamide	Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor	113783-6 -2			6 %		
12	4-Méthoxycinnamate de 2-éthylhexyle/Octinoxate	Ethylhexyl Methoxycinnamate	5466-77-3	226-775-7		10 %		
13	Éthyl 4-aminobenzoate éthoxylé	PEG-25 PABA	116242-27-4			10 %		
14	Isopentyl-4-méthoxycinnamate/Amiloxate	Isoamyl p-Methoxycinnamate	71617-10-2	275-702-5		10 %		

Numéro d'ordre	Identification des substances				Conditions			Libellé des conditions d'emploi et des avertissements
	Nom chimique/DCI/XAN	Dénomination commune du glossaire des ingrédients	Numéro CAS	Numéro CE	Type de produit, parties du corps	Concentration maximale dans les préparations prêtes à l'emploi	Autres	
a	b	c	d	e	f	g	h	i
15	2,4,6-Triamino-p-carbo-2'-éthylhexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazine	Ethylhexyl Triazone	88122-99-0	402-070-1		5 %		
16	Phénol, 2-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-méthyl-6-(2-méthyl-3-(1,3,3,3-tétraméthyl-1-(triméthylsilyloxy)-disiloxanyl)propyl)	Drometrizole Trisiloxane	155633-54-8			15 %		
17	Acide benzoïque, 4,4'-(6-((4-((1,1-diméthyléthylamino)carbonyl)phényl)amino)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)dimino)bis-, bis(2-éthylhexyle)ester/Isotrizinol (USAN)	Diethylhexyl Butamido Triazone	154702-15-5			10 %		
18	3-(4-Méthylbenzylidène)-d-1 camphre/Enzacamène	4-Methylbenzylidene Camphor	38102-62-4/36861-47-9	- / 253-242-6		4 %		
19	3-Benzylidène camphre	3-Benzylidene Camphor	15087-24-8	239-139-9		2 %		
20	2-Éthylhexyl salicylate/Octisalate	Ethylhexyl Salicylate	118-60-5	204-263-4		5 %		
21	4-Diméthylaminobenzoate de 2-éthylhexyle/Padimate-O (USAN:BAN)	Ethylhexyl Dimethyl PABA	21245-02-3	244-289-3		8 %		
22	Acide 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone-5-sulfonique et son sel de sodium/Sulisobenzone	Benzophenone-4, Benzophenone-5	4065-45-6/6628-37-1	223-772-2 / -		5 % (en acide)		
23	2,2'-Méthylène-bis(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tétraméthyl-butyl)phénol)/Bisotrizole	Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol	103597-45-1	403-800-1		10 %		
24	Sel sodique de l'acide 2,2'-bis(1,4-phénylène)1H-benzimidazole-4,6-disulfonique/Bisdisulfonate disodium (USAN)	Disodium Phenyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate	180898-37-7	429-750-0		10 % (en acide)		
25	2,2'-(6-(4-Méthoxyphényl)-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(5-((2-éthylhexyloxy)phénol) / Bémotrizinol	Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine	187393-00-6			10 %		
26	Diméthylcyclohexylmalonate	Polysilicone-15	207574-74-1	426-000-4		10 %		
27	Dioxyde de titane (*)	Titanium Dioxide	13463-67-7/1317-70-0/1317-80-2	236-675-5/205-280-1/215-282-2		25 %		
28	Acide benzoïque, 2-(4-(diéthylamino)-2-hydroxybenzoyl)-, hexylester	Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate	302776-68-7	443-860-6		10 % dans les produits de protection solaire		

(*) Mention non exigée si la concentration est égale ou inférieure à 0,5 % et si la substance n'est utilisée que pour protéger le produit.

(*) Pour une utilisation autre que comme colorant, voir annexe IV, n° 143.

22.12.2009

FR

Journal officiel de l'Union européenne

L 342/201

L 342/2012

FR

Journal officiel de l'Union européenne

22.12.2009

ANNEXE 2



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Légifrance

Le service public de la diffusion du droit



Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires

❶ Dernière mise à jour des données de ce texte : 19 novembre 2006

NOR : ECOC0600052A

JORF n°123 du 28 mai 2006

Version en vigueur au 09 août 2024

Le ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, le ministre de la santé et des solidarités et le ministre de l'agriculture et de la pêche,
Vu la directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information et la notification n° 2003/305/F ;
Vu la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires ;
Vu le décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires ;
Vu l'arrêté du 2 octobre 1997 modifié relatif aux additifs pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine ;
Vu les avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en date du 28 avril 2003 et du 12 octobre 2004,
Arrêtent :

Article 1

Seuls les vitamines et les minéraux énumérés à l'annexe I du présent arrêté, sous les formes indiquées à l'annexe II du présent arrêté, peuvent être utilisés dans la fabrication des compléments alimentaires.

Article 2

Les substances énumérées à l'annexe II doivent répondre aux critères de pureté fixés par l'arrêté du 2 octobre 1997 susvisé ou, à défaut, par la pharmacopée ou, à défaut, aux normes suivantes :

- teneur maximale en arsenic : 2 milligrammes par kilogramme ;
- teneur maximale en plomb : 5 milligrammes par kilogramme ;
- teneur maximale en mercure : 1 milligramme par kilogramme ;
- teneur maximale en cadmium : 1 milligramme par kilogramme.

Article 3

L'utilisation des substances vitaminiques et minérales énumérées à l'annexe II ne doit pas conduire à un dépassement des doses journalières mentionnées à l'annexe III du présent arrêté, compte tenu de la portion journalière de produit recommandée par le fabricant telle qu'elle est indiquée dans l'étiquetage.

Article 4

Par dérogation à l'article 1er, les substances vitaminiques et minérales mentionnées à l'annexe IV peuvent être utilisées jusqu'au 31 décembre 2009 dans les compléments alimentaires commercialisés en France.

Article 5

Le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, le directeur général de la santé et le directeur général de l'alimentation sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Annexe I

Modifié par Arrêté du 14 novembre 2006 - art. 1, v. init.

VITAMINES ET MINÉRAUX POUVANT ÊTRE UTILISÉS POUR LA FABRICATION DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES 1. Vitamines

Vitamine A (µg ER).
Vitamine D (µg).
Vitamine E (mg a-ET).
Vitamine K (µg).
Vitamine B1 (mg).
Vitamine B2 (mg).
Niacine (mg NE).
Acide pantothénique (mg).
Vitamine B6 (mg).
Folates (µg).
Vitamine B12 (µg).
Biotine (µg).
Vitamine C (mg).

2. Minéraux

Calcium (mg).
Magnésium (mg).
Fer (mg).
Cuivre (µg).
Iode (µg).
Zinc (mg).
Manganèse (mg).
Sodium (mg).
Potassium (mg).
Sélénium (µg).
Chrome (µg).
Molybdène (µg).
Fluorure (mg).
Chlorure (mg).
Phosphore (mg).

Annexe II

Modifié par Arrêté du 14 novembre 2006 - art. 1, v. init.

SUBSTANCES VITAMINIQUES ET MINÉRALES POUVANT ÊTRE UTILISÉES POUR LA FABRICATION DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

A. - Substances vitaminiques

1. Vitamine A

- a) Rétinol.
- b) Acétate de rétinol.

- c) Palmitate de rétinol.
- d) Bêta-carotène.

2. Vitamine D

- a) Cholécalficérol.
- b) Ergocalcicérol.

3. Vitamine E

- a) D-alpha-tocophérol.
- b) DL-alpha-tocophérol.
- c) Acétate de D-alpha-tocophérol.
- d) Acétate de DL-alpha-tocophérol.
- e) Succinate acide de D-alpha-tocophérol.

4. Vitamine K

- a) Phylloquinone (phytoménadione).

5. Vitamine B1

- a) Chlorhydrate de thiamine.
- b) Mononitrate de thiamine.

6. Vitamine B2

- a) Riboflavine.
- b) Riboflavine-5'-phosphate de sodium.

7. Niacine

- a) Acide nicotinique.
- b) Nicotinamide.

8. Acide pantothénique

- a) D-pantothénate de calcium.
- b) D-pantothénate de sodium.
- c) Dexpantothénol.

9. Vitamine B6

- a) Chlorhydrate de pyridoxine.
- b) Pyridoxine-5'-phosphate.

10. Folates

- a) Acide ptéroylmonoglutamique.
- b) L-méthylfolate de calcium.

11. Vitamine B12

- a) Cyanocobalamine.
- b) Hydroxocobalamine.

12. Biotine

- a) D-biotine.

13. Vitamine C

- a) Acide L-ascorbique.
- b) L-ascorbate de sodium.
- c) L-ascorbate de calcium.
- d) L-ascorbate de potassium.
- e) L-ascorbyl 6-palmitate.

B. - Substances minérales

Carbonate de calcium.
Chlorure de calcium.
Sels de calcium de l'acide citrique.
Gluconate de calcium.
Glycérophosphate de calcium.
Lactate de calcium.
Sels de calcium de l'acide orthophosphorique.
Hydroxyde de calcium.
Oxyde de calcium.
Acétate de magnésium.
Carbonate de magnésium.
Chlorure de magnésium.
Sels de magnésium de l'acide citrique.
Gluconate de magnésium.
Glycérophosphate de magnésium.
Sels de magnésium de l'acide orthophosphorique.
Lactate de magnésium.
Hydroxyde de magnésium.
Oxyde de magnésium.
Sulfate de magnésium.
Carbonate ferreux.
Citrate ferreux.
Citrate ferrique d'ammonium.
Gluconate ferreux.
Fumarate ferreux.
Diphosphate ferrique de sodium.
Lactate ferreux.
Sulfate ferreux.
Diphosphate ferrique (pyrophosphate ferrique).
Saccharate ferrique.
Fer élémentaire (issu de la réduction du carbonyle, de la réduction électrolytique et de la réduction de l'hydrogène).

Bisglycinate ferreux.
Carbonate de cuivre.
Citrate de cuivre.
Gluconate de cuivre.
Sulfate de cuivre.
Complexe cuivre-lysine.
Iodure de sodium.
Iodate de sodium.
Iodure de potassium.
Iodate de potassium.
Acétate de zinc.
Chlorure de zinc.
Citrate de zinc.
Gluconate de zinc.
Lactate de zinc.
Oxyde de zinc.
Carbonate de zinc.

Sulfate de zinc.
Carbonate de manganèse.
Chlorure de manganèse.
Citrate de manganèse.
Gluconate de manganèse.
Glycérophosphate de manganèse.
Sulfate de manganèse.
Bicarbonate de sodium.
Carbonate de sodium.
Chlorure de sodium.
Citrate de sodium.
Gluconate de sodium.
Lactate de sodium.
Hydroxyde de sodium.
Sels de sodium de l'acide orthophosphorique.
Bicarbonate de potassium.
Carbonate de potassium.
Chlorure de potassium.
Citrate de potassium.
Gluconate de potassium.
Glycérophosphate de potassium.
Lactate de potassium.
Hydroxyde de potassium.
Sels de potassium de l'acide orthophosphorique.
Sélénate de sodium.
Hydrogénosélénite de sodium.
Sélénite de sodium.
Chlorure de chrome (III).
Sulfate de chrome (III).
Molybdate d'ammoniaque [molybdène (VI)].
Molybdate de sodium [molybdène (VI)].
Fluorure de potassium.
Fluorure de sodium.

Annexe III

Modifié par Arrêté du 14 novembre 2006 - art. 1, v. init.

DOSES JOURNALIÈRES MAXIMALES

1. Vitamines

Vitamine A : 800 µg.
Vitamine D : 5 µg.
Vitamine E : 30 mg (mg ET).
Vitamine K : 25 µg.
Vitamine B1 : 4,2 mg.
Vitamine B2 : 4,8 mg.
Niacine :
* Nicotinamide : 54 mg.
* Acide nicotinique : 8 mg (mg NE).
Acide pantothénique : 18 mg.
Vitamine B6 : 2 mg.
Folates : 200 µg.
Vitamine B12 : 3 µg.
Biotine : 450 µg.
Vitamine C : 180 mg.

2. Minéraux

Calcium : 800 mg.
Magnésium : 300 mg.
Fer : 14 mg.
Cuivre : 2 000 µg.
Iode : 150 µg.
Zinc : 15 mg.
Manganèse : 3,5 mg.
Sodium : quantum satis en fonction de la quantité apportée par les anions.
Potassium : 80 mg.
Sélénium : 50 µg.
Chrome : 25 µg.
Molybdène : 150 µg.
Fluor : 0 mg.
Chlore : quantum satis en fonction de la quantité apportée par les cations.
Phosphore : 450 mg.

NOTA :

Conseil d'Etat, décision n° 295235 du 27 avril 2011, article 1er : L'arrêté du 9 mai 2006 est annulé en tant qu'il fixe, à son annexe III, les doses journalières maximales pouvant être utilisées dans les compléments alimentaires, compte tenu des portions recommandées par le fabricant, pour les vitamines K, B1, B2, B5, B8 et B12.

Annexe IV

Modifié par Arrêté du 17 novembre 2006 - art. 1, v. init.

ANNEXE 3

Liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15

NOM
acétylcystéine
acétylméthionine
acide adénosine-5'-phosphorique
acide alpha-aminobutyrique
acide aspartique
acide cytidine-5'-monophosphorique
acide gamma-aminobutyrique
acide glutamique
acide guanosine-5'-phosphorique
acide hyaluronique
acide inosine-5'-phosphorique
acide linoléique conjugué
acide lipoïque
acide orotique
acide para-aminobenzoïque
acide pyruvique
acide uridine-5'-phosphorique
alanine
alpha-cétoglutarate
alpha-galactosidase
alpha-lactalbumine
amylase
arabinogalactanes
arabinoxylanes
arginine
asparagine
aspartate
astaxanthine
bêta-alanine
bêta-cyclodextrine
bêtaglucanes
bétaïne
bromélaïne
carnosine
caséine
chitine
chitine-glucane
chitosan
choline
chymotrypsine
citrine
citrulline
curcumine
cystéine
cystine
diastase
diméthylaminoéthanol
fructo-oligosaccharides
galacto-oligosaccharides

*Cette liste n'a pas de valeur réglementaire.
Elle constitue une aide dans le cadre de la mise en oeuvre de la téléprocédure.*

Liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15

NOM
glucomannane
glucuronolactone
glutamine
glutathion
glycine
hémicellulose
hespéridine
histidine
hydroxyméthylbutyrate
hydroxytyrosol
inosine
inositol
inulines
invertase
isoleucine
isomaltulose
lactase
lactitol
lactoferrine
lactulose
lécithine
leptine
leucine
lipase
lutéine
lysine
malate
maltase
mannitol
mannose
méthionine
méthylsulfonate de méthane
N-acétylglucosamine
nicotinamide adénine déshydrogénase
nicotinamide adénine dinucléotide réduite
oligofructose
ornithine
pancréatine
papaïne
pectinase
pectines
pepsine
phénylalanine
phosphatidylcholine
phosphatidyléthanolamine
phosphatidylinositol
phosphatidylsérine
phosphosérine
pinitol

*Cette liste n'a pas de valeur réglementaire.
Elle constitue une aide dans le cadre de la mise en oeuvre de la téléprocédure.*

Liste des substances à but nutritionnel ou physiologique éligibles à l'article 15

NOM
policosanols
polydextrose
proline
protéase
protéines
pyruvate
quercétine
resvératrol
ribose
rutoside
saccharase
sérine
sucrase
superoxyde dismutase
taurine
théanine
thréonine
trypsine
tryptophane
tyrosine
ubiquinone
valine
violaxanthine
xylanase
zéaxanthine

*Cette liste n'a pas de valeur réglementaire.
Elle constitue une aide dans le cadre de la mise en oeuvre de la téléprocédure.*

ANNEXE 4

	NUTRIMENTS Recommandations sanitaires	SD 4 / 4A
		Nutrition & information des consommateurs Secteur « Compléments alimentaires » Version 2 (janvier 2019)

Ce document (ci-après dénommé « Recommandations sanitaires ») présente les conditions suivant lesquelles des vitamines et de minéraux peuvent être utilisées sans risque dans les compléments alimentaires, que leur ajout soit direct par le biais d'une forme d'apport autorisée par la [directive 2002/46/CE](#) ou indirect par l'intermédiaire d'un autre ingrédient (ex. : plante), ainsi que le rationnel qui les fonde.

Les recommandations sanitaires incluent des teneurs maximales par portion journalière recommandée mais aussi des avertissements à destination de populations à risque.

Lorsque la quantité du nutriment considéré, présente dans une portion journalière, dépasse la teneur maximale recommandée, le complément alimentaire est considéré comme **préjudiciable à la santé** au sens de l'article 14 du [règlement \(CE\) n°178/2002](#), **au regard notamment des effets probables à long terme**. Des teneurs maximales distinctes ont été établies pour les enfants et les adolescents afin de tenir compte de leur physiologie.

Des situations à risque ont été identifiées à partir des données disponibles. Il appartient à l'opérateur en charge de la conception du complément alimentaire de déterminer, par le biais d'une analyse de risques, les conditions selon lesquelles le complément alimentaire peut être mis sur le marché et notamment si un avertissement est requis ou non au regard des exigences de l'article 14 du [règlement \(CE\) n°178/2002](#).

Dans un deuxième temps, le document présente les éléments qui ont conduit à la détermination des teneurs maximales.

Si un opérateur souhaite revoir une ou plusieurs valeurs établies par ce document, il réalise un dossier technique visant à démontrer l'innocuité des valeurs proposées, en vue d'une évaluation scientifique par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). Ce dossier est transmis au bureau 4A de la DGCCRF qui saisit l'ANSES. Sur la base de l'avis rendu par l'ANSES et d'autres facteurs légitimes pour la question en cause, la DGCCRF détermine si les valeurs proposées sont acceptables et, le cas échéant, procède à une mise à jour de ce document.

RECOMMANDATIONS SANITAIRES

1. Recommandations relatives aux vitamines

De manière générale, il est recommandé d'inviter les **femmes enceintes et allaitantes** à prendre l'attache d'un professionnel de santé avant toute complémentation.

❖ *Compléments alimentaires destinés à la population générale*

Nom de la vitamine	Teneur maximale recommandée	Situations à risque
Vitamine A		
<i>Rétinol</i>	1000 µg RE* (1µg = 3,33 UI)	Déconseillé aux femmes enceintes ou désireuses de l'être Déconseillé aux femmes ménopausées
<i>Bêta-carotène</i>	7 mg	Déconseillé aux fumeurs
Vitamine D	50 µg (1µg = 40 UI)	
Vitamine E	150 mg (1mg = 1,5 UI)	
Vitamine C	1000 mg	
Vitamine B3		
<i>Nicotinamide</i>	450 mg	
<i>Acide nicotinique</i>	8 mg	
Vitamine B6	12,5 mg	
Vitamine B9	500 µg	
Vitamine K	Quantum satis	Déconseillé aux personnes sous traitement anticoagulant

*RE = Rétinol Equivalent

2. Recommandations relatives aux minéraux

De manière générale, il est recommandé d'inviter les **femmes enceintes et allaitantes** à prendre l'attache d'un professionnel de santé avant toute complémentation.

❖ *Compléments alimentaires destinés à la population générale*

Nom du minéral	Teneur maximale recommandée	Situations à risque
Calcium	800 mg	
Magnésium	360 mg	
Fer	14 mg	Déconseillé aux personnes souffrant de maladies ayant pour conséquence une accumulation anormale de fer (hémochromatose, polyglobulie...)
Cuivre	2000 µg	
Iode	150 µg*	Déconseillé aux personnes souffrant de troubles de la thyroïde
Zinc	15 mg	
Manganèse	3,5 mg	Usage prolongé déconseillé
Potassium	3000 mg	Déconseillé aux personnes âgées ou atteintes de néphropathie
Sélénium	150 µg	
Chrome	250 µg	
Molybdène	300 µg	
Fluor	3,5 mg	
Phosphore	750 mg	
Bore	5 mg	
Silicium	700 mg	

*La teneur maximale recommandée en iode est portée à 200 µg lorsque le complément alimentaire est destiné spécifiquement aux femmes enceintes ou allaitantes.

ANNEXE 5

PHOTOSENSIBILISATIONS : LISTE ORIGINALE des PHOTOSENSIBILISANTS

Annick Barbaud (1), Philippe Tréchet (2), Jean Claude Béani (3)

- 1- Service de dermatologie, Bâtiment des spécialités médicales P.Canton – Hôpitaux Brabois, CHU Nancy, 6 rue du Morvan – 54511- Vandoeuvre les Nancy
- 2- Service de pharmacologie clinique et CRPV, CHU Nancy
- 3- Service de dermatologie, CHU Grenoble

La liste des photosensibilisants a été mise à jour en mai 2011 selon la méthodologie suivante.

La liste des médicaments pouvant induire des réactions de photosensibilisation a été construite selon la méthode suivante. En reprenant les références citées dans les articles 1, 2 et 3, toutes les molécules apparaissant au moins dans deux de ces articles ont été mises sur la liste.

Deuxième étape : cette liste a été comparée et incrémentée grâce à l'article de l'EMC de JC Beani.

Troisième étape : à partir de l'article 3 toutes les molécules qui étaient signalées comme photosensibilisantes et qui n'apparaissaient pas dans les articles 1, 2 et 4 ont fait l'objet d'une recherche PubMed signalant leur potentiel photosensibilisant. Si au moins une référence était retrouvée, la molécule était ajoutée à la liste ci-jointe.

Quatrième étape : tous les médicaments apparaissant sur la liste sont actuellement commercialisés en France selon les références du Vidal ou ont fait l'objet d'une suppression récente. Les médicaments non commercialisés en France ou retirés depuis de nombreuses années ont été supprimés de la liste. Après relecture des 3 auteurs cette liste a été transmise pour mise en ligne sur le site de la Société Française de Dermatologie.

Références :

1. Moore ED. Drug-induced cutaneous photosensitivity. Drug Saf 2002 ; 25 : 345-72.
2. Médicaments et photosensibilisants. Le Moniteur des Pharmacies. Cahier 11 du N° 2353 (16 pages). 20 mai 2000.
3. Litt JZ. Drug eruption reference manual (DERM). Informa Healthcare (New York). 15th edition. 2009.
4. Beani J-C. Photodermatoses. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-785-A-10, 2008
5. CSST – Service du répertoire toxicologique. <http://www.reptox.csst> (pdf)

PHOTOSENSIBILISANTS DE CONTACT

Antiseptiques topiques

Salicylanilides
Hexachlorophène
Bithionol
Chlorhexidine

Triclosan

Clioquinol

Médicaments topiques

Phénothiazines

Diphenhydramine hydrochloride

Sulfamides

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : oxicams, arylcarboxyliques (kétoprofène), diclofénac

Aciclovir

Psoralènes

Trétinoïne

Thiocolchicozide

Thiobendazol

Fongicides

. Mancozèbe

. Daconil

. Fentichlor

Pesticides

. Folpet

Additif alimentaire (animal)

. Olaquinox

Végétaux

. Frullania

. Composées (ou Asteracées)

. Lichens

. Furocoumarines

Cosmétiques

. Musk ambret

. Psoralènes

. Baume du Pérou

. 6-méthyl-coumarine

Filtres solaires

Benzophénones

. oxybenzone

. mexenone

. sulisobenzone

Cinnamates

Para-aminobenzoïque (acide) = PABA

Dérivés du camphre

Octyl triazone

Octocrylène

Goudrons

Métaux (Cr,CO,Ni) Platine ?

Signalés dans CSST (5)

Acrylates

Acrylonitrile

Aldéhyde cinnamique

Anhydride phtalique

Aniline : Bois exotique

Bisphénol A

Carène (delta 3)

Chloroacétamide

Chlorocrésol (p-)

Disulfirame

Ethylènediamine

Formaldéhyde

Frullania

Fumarate (diméthyl)

Glutaraldéhyde

Glyoxal

Hydralazine

Hydroquinone

Isocyanates

Latex

Manèbe

Mercaptobenzothiazoles

Persulfate d'ammonium

Phtalates

Phénylènediamine (p-)

Thiourées

Thiurams

Trinitrine

Trinitrotoluène

Zinèbe

Chrome, cobalt, platine, nickel, palladium

Constituants des parfums (ex : isoeugénol)

Térébenthine

Thioglycolates (ammonium, glycéryle)

PHOTOSENSIBILISANTS SYSTEMIQUES

1. ANTIPSYCHOTIQUES

chlorpromazine

cyamémazine

promazine

trifluopérazine

prochlorpérazine

thioridazine

prométhazine

perphénazine

fluphénazine

	halopéridol trifluopérazine	thiothixène	triflupromazine
2.	ANXIOLYTIQUES alprazolam	clorazépate dipotassique	chlordiazépoxide
3.	ANTIDEPRESSEURS amitriptyline fluoxétine protriptyline amoxapine clomipramine	trimipramine paroxétine désipramine imipramine sertraline	dosulépine nortriptyline fluvoxamine doxépine citalopram
4.	ANTI-EPILEPTIQUES carbamazépine phénobarbital	lamotrigine clobazam	oxcarbamazépine
5.	DIURETIQUES hydrochlorothiazide indapamide benzthiazide méthyclothiazide acide étacrynique acétazolamide chlorthalidone	furosémide bumétanide cyclothiazide trichlorméthiazide triamtèrene métolazone	chlorothiazide bendrofluméthiazide hydrofluméthiazide amiloride spironolactone quinéthazone
6.	ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS) naproxène piroxicam ténoxicam nabumétone indométhacine valdécoxib	kétoprofène diflunisal diclofénac sulindac ibuprofène	acide tiaprofénique méloxicam acide méfénamique phénylbutazone célécoxib
7.	ANTIBIOTIQUES déméclocycline sulfaméthoxazole énoxacine norfloxacin doxycycline triméthoprim gentamicine nitrofurantoïne péfloxacin	acide nalidixique sulfasalazine loméfloxacin oxytétracycline méthacycline isoniazide clofazimine ceftazidime fluméquine	acide pipémidique ciprofloxacine ofloxacine tétracycline minocycline sulfaméthizol griséofulvine sparfloxacine rosoxacin
8.	ANTIFONGIQUES kétoconazole	itraconazole	voriconazole
9.	ANTIPALUDEENS chloroquine pyriméthamine	hydroxychloroquine méfloquine	quinine
10.	ANTICANCEREUX fluorouracile (5Fu)	vinblastine	bléomycine

	actinomycine flutamide taxanes imatinib	dacarbazine doxorubicine cétuximab	procarbazine méthotrexate erlotinib
11.	HYPOLIPEMIANTS gemfibrozil fénofibrate fluvastatine	clofibrate pravastatine simvastatine	bézafibrate atorvastatine
12.	HYPOGLYCEMIANTS glibenclamide chlorpropamide	tolbutamine glimépiride	glipizide
13.	ANTIHISTAMINIQUES cypheptadine triprolidine	diphenhydramine	bromphéniramine
14.	INHIBITEURS CALCIQUES diltiazem	amlodipine	nifédipine
15.	BETABLOQUANTS propranolol	aténolol	
16.	INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) fosinopril quinapril	énalapril ramipril	captopril
17.	ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II (sartans) valsartan		
18.	ANTIHYPERTENSEURS CENTRAUX ET VASODILATEURS méthylidopa	rilménidine	dihydralazine
19.	ANTI-ARYTHMIQUES amiodarone	hydroquinidine	disopyramide
20.	ANTI-ULCEREUX : oméprazole lanzoprazole	INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP) ésoméprazole rabéprazole	pantoprazole
	ANTI-ULCEREUX : ranitidine	ANTISECRETOIRES GASTRIQUES (anti H2)	
21.	CONTRACEPTIFS (oraux et transdermiques)		
22.	MEDICAMENTS A USAGE DERMATOLOGIQUE isotrétinoïne	méthoxypsoralènes (MOP)	
23.	AUTRES mésalazine (5ASA) hématoporphyrine ribavirine tiotropium	azathioprine pyridoxine (vitamine B6) sels d'or herbe de St Jean (hypericum perforatum)	efavirenz interféron alfa saquinavir

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

BOUDOUKHA Inès Peau et soleil : Place de la l'alimentation et des compléments alimentaires dans la photo-protection Th. D. Pharm., Lyon 1, 2024, 198 p.	
RESUME Cette thèse examine la complexité de la relation entre l'exposition solaire et la santé cutanée. Les bienfaits du soleil, tels que la synthèse de vitamine D et la photothérapie, coexistent avec ses risques, incluant le vieillissement prématuré et les cancers cutanés. Ainsi, la peau, en tant que première ligne de défense, joue un rôle crucial dans la protection contre les agressions extérieures et le stress oxydatif. Face à une saturation des mécanismes de protection cutanée endogènes, la photo-protection systémique, via une supplémentation en antioxydants, émerge comme une alternative potentielle. Cependant, les preuves sur l'efficacité des compléments alimentaires antioxydants restent limitées et les études disponibles montrent que les doses et durées de traitement testées sont souvent supérieures aux recommandations sanitaires, et certaines supplémentations, comme le bêta-carotène chez les fumeurs ou la vitamine E et le sélénium, peuvent même présenter des risques accrus de cancer. Les autres méthodes de protection solaire, comme l'éviction solaire et l'utilisation de produits de protection solaire, demeurent donc essentielles. En conclusion, bien que les antioxydants alimentaires jouent un rôle dans la photo-protection, leur utilisation en compléments alimentaires nécessite davantage d'études pour confirmer leur efficacité et leur sécurité. Le pharmacien, en tant que premier conseiller doit veiller à un usage approprié et sécuritaire de ces produits, en fournissant des conseils éclairés et en utilisant les outils de nutrivigilance.	
MOTS CLES Photo-protection Soleil Alimentation Compléments alimentaires Antioxydants	
JURY Mme Carole FERRARO-PEYRET, MCU-PH-HDR Mme Émilie BLOND, MCU-PH Mme Anne DE VITA, Docteur en pharmacie	
DATE DE SOUTENANCE Lundi 25 novembre 2024	
CONTACT emilie.blond@univ-lyon.fr	