

# Lucite estivale bénigne : prévention par un topique associant des filtres anti-UVA et des antioxydants

M. JEANMOUGIN (1), J.-L. PEYRON (2), P. THOMAS (3), J.-C. BEANI (4),  
E. GUEZ (5), N. BACHOT (5)

## Résumé

**Introduction.** En utilisant des phototests UVA itératifs (60 à 100 J/cm<sup>2</sup> pendant 4 jours), une étude récente, randomisée en double aveugle, a démontré l'efficacité d'un photoprotecteur topique (associant 0,25 p. 100 d'alpha-glucosyl-rutin, 1 p. 100 de vitamine E et des filtres solaires : facteur de protection solaire 15 (UVB) à large protection UVA (persistant pigmentation darkening 6)) sur le déclenchement des lucites, comparée au placebo et au complexe filtrant associé à la vitamine E. Nous avons étudié cette association pour la prévention de la lucite estivale bénigne en conditions d'expositions solaires réelles.

**Malades et méthode.** Cinquante-quatre sujets ayant eu au moins trois poussées de lucite estivale bénigne typique (dont l'une l'année précédente) ont été inclus dans une étude prospective ouverte multicentrique. Le topique étudié était appliqué toutes les deux heures dès la première exposition estivale. Aucun traitement topique ou oral présumé efficace dans la lucite estivale bénigne n'était associé. L'évaluation était réalisée par le dermatologue au décours de la période estivale.

**Résultats.** Sur les 54 sujets, deux ont interrompu le protocole dont un pour effet secondaire (eczéma de contact). En fin d'étude après application du produit, on notait une absence totale d'apparition de lucite estivale bénigne dans 35 cas (67 p. 100), une éruption faible dans 10 cas (19 p. 100) et forte dans 7 cas (13 p. 100). Le prurit (présent dans tous les cas lors des poussées précédentes) n'est pas apparu dans 36 cas (69 p. 100), a été qualifié de supportable dans 13 cas et d'insupportable dans 3 cas seulement. L'efficacité jugée par les dermatologues a été évaluée comme un excellent résultat dans 35 cas, un bon résultat dans 7 cas, soit 80 p. 100 d'efficacité globale, un résultat insuffisant dans 10 p. 100 des cas (5 malades) et nul dans 10 p. 100. L'efficacité anti-érythémale du produit a permis de réduire de 60 p. 100 la fréquence des coups de soleil par rapport à l'année précédente.

**Discussion.** L'efficacité clinique du produit testé, constatée après phototests UVA provocatifs et vérifiée par cette étude en conditions réelles d'expositions solaires, permet de proposer une nouvelle approche prophylactique pour la lucite estivale bénigne.

(1) Service de Dermatologie, APHP, Hôpital Saint-Louis, Paris, Université Paris 7 Denis-Diderot.

(2) Service de Dermatologie, CHU Montpellier.

(3) Service de Dermatologie, CHU Lille.

(4) Service de Dermatologie, CHU Grenoble.

(5) Laboratoires Dermatologiques Eucerin, Savigny le Temple.

Tirés à part : M. JEANMOUGIN, Service de Dermatologie 1, Hôpital Saint Louis, 1, avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10.  
E-mail : michel.jeanmougin@sls.ap-hop-paris.fr

## Summary

**Background.** In a recent randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study, the efficacy of a combination consisting of 0.25% alpha-glucosyl-rutin, 1% vitamin E and a broad-spectrum, highly UVA-protective sunscreen (sun protector factor 15 - persistent pigmentation darkening 6) regarding prevention of polymorphous light eruption was well demonstrated.

We evaluated this combination under real solar exposure conditions.

**Patients and methods.** Patients with three previous typical polymorphous light eruptions (including one in the last year) were included in an open prospective multicenter study. The preparation was applied every two hours after the first summer exposure. No topical or systemic treatments presumed to be effective against polymorphous light eruption were given concomitantly. Evaluation was performed after the summer by a dermatologist.

**Results.** Two of the 54 patients dropped out of the study, one for an adverse effect (contact dermatitis). At the end of the study following application of the test preparation, no eruption was seen for 35 patients (67%), with minor eruption for 10 patients (19%) and an marked eruption for 7 patients (13%). Pruritus (present in all patients the year before) was not seen in 36 patients (69%), was considered bearable for 36 patients and unbearable for only 3 patients compared to 27 before inclusion. For the dermatologists, efficacy was excellent for 35 patients and good for 7 patients, giving global efficacy of around 80%, with inadequate results in 10% of cases (5 patients). Concerning protection against erythema, the test product reduced sunburn by 60% compared with the previous year.

**Discussion.** Because of the high clinical efficacy of the product noted after UVA challenge tests and verified by this clinical study under actual conditions of exposure, it may be proposed as a new prophylactic treatment for polymorphous light eruption.

-----  
**Polymorphic light eruption: prophylaxis using a topical combination of antioxidants and UVA protection formulations.**

M. JEANMOUGIN, J.-L. PEYRON, P. THOMAS, J.-C. BEANI,  
E. GUEZ, N. BACHOT

Ann Dermatol Venerol 2006;133:425-8

**L**a lucite estivale bénigne (LEB) est une photodermatose très fréquente, affectant 10 p. 100 de la population adulte, essentiellement des femmes jeunes. Apparaissant au début des vacances d'été, l'éruption, très prurigineuse, est formée de papules érythémateuses, quelquefois vésiculeuses, atteignant avec prédilection le décolleté et les membres mais respectant habituellement le visage. La photosensibilité s'atténue spontanément en une dizaine de jours mais récidive les années suivantes, le plus souvent en s'aggravant [1].

La LEB est individualisée en France comme une entité nosologique alors qu'elle est considérée comme une forme bénigne de lucite polymorphe (LP) par les auteurs anglo-saxons [2-3]. La physiopathologie de la LEB ou de la LP est mal connue, impliquant une réaction immunoallergique locale à des altérations protéiques cutanées photoinduites. Les radiations responsables sont essentiellement les UVA longs (340-400 nm). Le stress oxydatif UVA-induit avec formation de radicaux libres, l'augmentation des molécules d'adhésion, l'activation des cytokines pro-inflammatoires et immunorégulatrices interviennent dans sa genèse [4-10].

Le traitement préventif de la LEB repose en première intention sur l'éviction solaire et l'application régulière de produits antisolaires de coefficients de protection UVB et UVA élevés [1, 11]. Ces photoprotecteurs sont d'autant plus efficaces que leur protection anti-UVA est importante, qualitativement (étendue du spectre d'absorption) et quantitativement (pourcentage d'UVA arrêtés) [12]. Très peu d'études contrôlées concernant l'efficacité des produits antisolaires sur la prévention des lucites sont disponibles [11]. De plus, cette efficacité est évaluée le plus souvent en utilisant des phototests provocatifs « en laboratoire » et non par des essais cliniques en conditions réelles d'exposition.

L'alpha-glucosyl-rutin (AGR) est un flavonoïde naturel biotechnologiquement modifié, extrait de la feuille de l'arbre pagode originaire d'Asie, dont l'importante activité antiradicalaire a été démontrée *in vitro* et *in vivo* [13-16]. En utilisant des phototests UVA itératifs (60 à 100 J/cm<sup>2</sup> pendant 4 jours), une étude récente, randomisée en double aveugle, a montré l'efficacité d'un photoprotecteur topique (associant 0,25 p. 100 d'AGR, 1 p. 100 de vitamine E et des filtres solaires UVB (Facteur de Protection Solaire (FPS) 15) à large protection UVA (Persistent Pigment Darkening (PPD) 6)) sur le déclenchement des lucites, comparée au placebo et au complexe filtrant associé à la vitamine E [17].

L'utilisation d'un photoprotecteur topique de FPS peu élevé mais actif sur les UVA et comportant de puissants antiradicalaires constitue une nouvelle approche de la prévention de la LEB. Après l'étude *in vivo* par phototests provocatifs, il était justifié d'évaluer l'efficacité de cette association dans la prévention de LEB typiques en exposition solaire réelle.

## Malades et méthodes

Cinquante-quatre malades ayant une LEB typique ont été inclus dans une étude prospective ouverte multicentrique fran-

çaise à Paris, Lille, Grenoble et Montpellier. Les critères d'inclusion nécessitaient trois épisodes antérieurs de LEB dont une l'année précédente, sans atteinte du visage, survenant après un ensoleillement estival intense, dans un délai inférieur ou égal à 15 jours.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : forme atypique de LEB (notamment atteinte du visage), poussée de LEB dans les 3 mois précédant l'inclusion, hâle protecteur au moment de l'inclusion, sujet sous photothérapie, prise d'une médication orale présumée efficace dans la LEB, prise d'une médication photosensibilisante, prise de compléments alimentaires, doute sur la possibilité d'une application régulière du traitement, femme enceinte ou allaitant, exposition solaire extrême (tropic, glaciers...), phototypes 1, utilisation de topiques influençant la LEB (vitamines, dermocorticoïdes), maladies photosensibles. Aucun traitement topique ou oral présumé efficace dans la LEB ne devait être associé.

Le produit utilisé associait 0,25 p. 100 d'AGR, 1 p. 100 d'acétate de tocophérol (vitamine E), une association de filtres de haute protection UVA (PPD 6) (butyl méthoxydibenzoylméthane et éthylhexyl triazone) et UVB (SPF 15) dans un gel crème (Eucerin® LEB protection 15, Beiersdorf, AG, Hambourg, Germany). La recommandation était une application toutes les deux heures et après chaque immersion, ceci dès le début de l'exposition solaire. Un interrogatoire et un examen physique étaient réalisés à l'inclusion et au décours de la période estivale par le même dermatologue investigateur.

L'évaluation globale par le dermatologue investigateur était la suivante :

Excellent résultat = aucune éruption malgré des expositions intenses ;

Bon résultat = augmentation marquée de la tolérance solaire mais apparition de symptômes mineurs ;

Résultat insuffisant = augmentation modérée de la tolérance mais apparition de lésions cutanées ;

Résultat nul = photosensibilité non modifiée.

## Résultats

Durant la période estivale de 2003, 54 sujets ont été inclus dans l'étude. Les résultats portaient sur 52 sujets car deux sont sortis de l'étude : un pour effet secondaire à type d'allergie de contact (antécédents d'eczéma de contact aux cosmétiques), le second pour oubli d'application.

La majorité de la population était à prédominance féminine (46 *versus* 6) et d'âge jeune (74 p. 100 ayant moins de 40 ans). Les phototypes étaient principalement de type II (21 cas) et de type III (28 cas) rarement de type IV (3 cas). L'ancienneté de la LEB datait de plus de dix ans dans 17 cas. Aucun cas de lucite n'était déclenché en dehors d'une exposition estivale intense. Les épisodes antérieurs de LEB étaient qualifiés de forts dans 40 cas et de faibles dans les 12 autres cas. À la fin de la période estivale étudiée, la totalité des sujets et des investigateurs ont considéré l'exposition solaire comme suffisante pour le déclenchement d'une lucite.

En fin d'étude après application du produit, on notait une absence totale d'apparition de LEB dans 35 cas (67 p. 100), une éruption faible dans 10 cas (19 p. 100) et forte dans 7 cas (13 p. 100). Le prurit (présent dans les 52 cas lors des poussées précédentes), n'était pas apparu dans 36 cas (69 p. 100). Il était qualifié de supportable dans 13 cas et d'insupportable dans 3 cas (27 cas en pré-inclusion). Les sensations de brûlure (dont souffraient habituellement 24 malades dont 9 cas insupportables) ont disparu totalement dans 78 p. 100 des cas. Seuls 5 malades à la fin de l'étude en étaient affectés (dont 4 cas qualifiés de supportables). L'efficacité jugée par les dermatologues a été évaluée comme un excellent résultat dans 35 cas, un bon résultat dans 7 cas soit 80 p. 100 d'efficacité globale, un résultat insuffisant dans 10 p. 100 des cas (5 malades) et nul dans 10 p. 100 des cas.

Pour les 52 malades, la tolérance du produit testé a été bonne.

L'agrément d'utilisation cosmétique était jugé comme important par 34 malades (65 p. 100), modéré par 10 malades (19 p. 100), nul dans aucun cas et sans opinion pour 8. Un désir de bronzage était trouvé chez 33 sujets, soit environ 2/3 de la population. À la fin de l'étude, tous se déclaraient satisfaits du résultat obtenu sur le bronzage. Concernant l'efficacité anti-érythémateuse du produit testé, 7 sujets ont déclaré avoir eu des coups de soleils (dont 3 apparitions de LEB) contre 19 l'année précédente.

## Discussion

Il a été démontré récemment que l'application d'antioxydants (comme les AGR) en association avec un complexe de filtres efficaces sur les UVA peut réduire de façon importante le déclenchement et la sévérité de la lucite polymorphe induite par irradiations UVA itératives, l'efficacité étant supérieure à celle d'un photoprotecteur seul avec le même SPF [17].

Les bons résultats d'efficacité observés dans notre étude, en conditions réelles d'utilisation, sur l'apparition et la sévérité de la LEB renforcent l'intérêt d'une telle association. Néanmoins, l'interprétation des résultats d'une étude ouverte sur la prévention de la LEB doit rester prudente. Il n'existe pas dans la littérature concernant les traitements préventifs de la LEB beaucoup d'études ayant un niveau de preuve élevé, les études contrôlées (notamment l'éventuel effet placebo) sont peu nombreuses et la plupart reposent sur la méthode des phototests provocatifs. La récurrence de la lucite estivale bénigne est fréquente d'une année sur l'autre. Dans notre étude trois épisodes antérieurs de LEB dont une l'année précédente faisaient partie des critères d'inclusion.

Cette étude est à notre connaissance la première suggérant l'efficacité d'une association agents antioxydants – complexe filtrant prédominant dans les UVA. La facilité d'étalement et le bronzage permis par un photoprotecteur de FPS peu élevé permettent probablement une meilleure adhésion au traitement. Le renouvellement toutes les deux heures et l'application en couche épaisse, indispensables à l'efficacité des photoprotecteurs, ne sont pas facilités par les textures épaisses des produits de FPS élevés.

Il est reconnu que la quantité de produit solaire réellement appliquée par le consommateur est nettement différente (de 3 à 4 fois moins) de celle utilisée pour le calcul de l'indice de protection [18], réduisant alors considérablement la protection anti-UV. Dans notre étude, le fait que le produit ait été régulièrement appliqué et qu'il contienne des antioxydants peut expliquer la diminution de 60 p. 100 des coups de soleil comparativement à l'année précédente pour ces malades qui utilisaient antérieurement une photoprotection habituellement de FPS plus élevé.

Le succès de cette nouvelle approche thérapeutique renforce également l'hypothèse du rôle important joué par les radicaux libres photo-induits dans la physiopathologie de la LEB.

Chez les malades souffrant de lucite, il est trouvé en peau atteinte une augmentation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, IL-6, IL-8 (10) ainsi que des molécules d'adhésion comme ICAM-1 [4]. Au niveau cellulaire, l'augmentation de ces cytokines et d'ICAM-1 dépend directement du niveau de stress oxydatif induit par les UV-A [6, 7, 19]. Cette implication des radicaux libres dans la pathogénie de la LEB rationalise l'utilisation d'antioxydants en topique à visée préventive. Les défenses naturelles antioxydantes sont des enzymes, des molécules hydrophiles et lipophiles. Les flavonoïdes, dérivés de benzo- $\gamma$ -pyrones extraits de plantes, sont d'importants protecteurs des lipides *in vitro* [20]. Leurs propriétés antiradicalaires sont principalement dirigées contre  $\text{OH}^\circ$  et  $\text{O}_2$ , également vers les radicaux peroxydes [20]. Les flavonoïdes modulent la transduction du signal intracellulaire pour prévenir le stress oxydatif et protéger les différentes structures cellulaires [21]. La faible solubilité de la plupart des flavonoïdes dans les préparations hydrophiles, voire lipophiles, induit une faible biodisponibilité en application topique, ce qui en limite leur intérêt [21].

L'AGR, molécule utilisée dans notre étude, est un dérivé de la rutine, flavonoïde naturel. Une glycosylation en position alpha la rend hautement soluble dans l'eau et configurable en émulsion, ce qui confère à la rutine une haute biodisponibilité dans la peau comparée aux autres flavonoïdes [22]. Son rôle dans la protection cellulaire contre le stress oxydatif a été démontré par l'augmentation des niveaux intracellulaires de thiols, ainsi que dans la prévention de la phosphorylation des tyrosinases [14]. Son efficacité dans la protection contre les dommages cellulaires induits par les UVA et UVB a également été reconnue *in vitro* [23].

Le traitement prophylactique de la LEB ne fait pas actuellement l'objet d'un consensus. Les recommandations d'éviction solaire sont souvent peu suivies d'effet sur une population qui recherche souvent l'exposition solaire dans un but de bien-être et surtout pour obtenir un bronzage (2/3 de la population de notre étude). L'utilisation des photoprotecteurs s'avère souvent insuffisante, probablement par une mauvaise couverture spectrale du produit dans les UVA longs, par un déficit d'application lié aux qualités cosmétiques de certains produits à FPS élevés [24]. L'augmentation des conduites à risque et la surexposition solaire en UVA permise par l'utilisation de produits à FPS élevés peuvent également être suspectées.

Pour la prévention de la LEB, les photoprotecteurs internes se sont révélés peu efficaces lors d'études contrôlées : efficacité modérée de l'hydroxychloroquine [11, 25], aucun bénéfice contre placebo pour les caroténoïdes [11]. Les photothérapies (PUVAthérapie ou UVB-TLo1) bénéficient du plus haut niveau d'efficacité préventive, cependant leurs risques cancérogènes à long terme imposent leur restriction aux formes sévères et très invalidantes de LEB [11].

La haute efficacité clinique du produit testé, constatée après phototests UVA provocatifs et vérifiée par cette étude en conditions réelles d'expositions solaires, permet de proposer une nouvelle approche prophylactique pour la LEB.

## Références

- Jeanmougin M. Lucite estivale bénigne in L. Dubertret et al, *Thérapeutique dermatologique Flammarion Ed.*;2001:470-3.
- Jeanmougin M, Civatte J. Benign summer light eruption: a new entity? *Arch Dermatol* 1986;122:376.
- Stratigos AJ, Antoniou C, Katsambas AD. Polymorphous light eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:193-206.
- Norris P, Poston RN, Thomas DS, Thornhill M, Hawk J, Haskard DO. The expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in experimental cutaneous inflammation: a comparison of ultraviolet B erythema and delayed hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1991;96:763-70.
- Norris PG, Barker JN, Allen MH, Leiferman KM, MacDonald DM, Haskard DO. Adhesion molecule expression in polymorphic light eruption. *J Invest Dermatol* 1992;99:504-8.
- McFadden JP, Norris PG, Cerio R, Orchard G, Hawk JL. Heat shock protein 65 immunoreactivity in experimentally induced polymorphic light eruption. *Acta Derm Venereol* 1994;74:283-5.
- Krutmann J, Grewe M. Involvement of cytokines, DNA damage, and reactive oxygen intermediates in ultraviolet radiation-induced modulation of intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Invest Dermatol* 1995;105:675-705.
- Grether-Beck S, Olaizola-Horn S, Schmitt H, Grewe M, Jahnke A, Johnson JP. Activation of transcription factor AP-2 mediates UVA radiation- and singlet oxygen-induced expression of the human intercellular adhesion molecule 1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14586-9.
- Kölgen W, Van Weelden H, Den Hengst S, Guikers KL, Kiekens RC, Knol EF. CD11b1 cells and ultraviolet-B-resistant CD1a1 cells in skin of patients with polymorphous light eruption. *J Invest Dermatol* 1999;113:4-10.
- Norris P, Bacon K, Bird C, Hawk J, Camp R. The role of interleukins 1, 6 and 8 as lymphocyte attractants in the photodermatoses, polymorphic light eruption and chronic actinic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:321-6.
- Ling TC, Gibbs NK, Rhodes LE. Treatment of polymorphic light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:217-27.
- Allas S, Lui H, Moyal D, Bissonette R. Comparison of the ability of 2 sunscreens to protect against polymorphous light eruption induced by UV-A/UV-B metal halide lamp. *Arch Dermatol* 1999;135:1421-32.
- Chen Y, Zheng R, Jia Z. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1990;9:19-21.
- Stäub F, Wolber R, Blatt T, Keyhani R, Saueremann G. Topically applied antioxidants in skin protection. *Methods Enzymol* 2000;319:465.
- Hadshiew I, Staüb F, Untiedt S, Bohnsack K, Rippke F, Hölzle E. Effects of topically applied antioxidants in experimentally provoked polymorphous light eruption. *Dermatology* 1997;195:362-8.
- Rippke F, Wendt G, Bohnsack K, Dorschner A, Staüb F, Holzle E, Moll I. Results of photoprovocation and field studies on the efficacy of a novel topically applied antioxidant in polymorphous light eruption. *J Dermatol Treat* 2001;12:3-8.
- Hadshiew IM, Treder-Conrad C, Bulow R, Klette E, Mann T, Staüb F, et al. Polymorphous light eruption (PLE) and a new potent antioxidant and UVA-protective formulation as prophylaxis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:200-4.
- Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992;9:242-4.
- Morita A, Grewe M, Grether-Beck S, Olaizola-Horn S, Krutmann J. Induction of proinflammatory cytokines in human epidermoid carcinoma cells by in vitro ultraviolet A1 irradiation. *Photochem Photobiol* 1997;65:630-5.
- Criado S, Bertolotti S, Soltermann AT, Avila V, Garcia NA. Effect of flavonoids on the photo-oxidation of fats. A study on their activity as singlet molecular oxygen generators and quenchers. *Fat Sci Technol* 1995;97:265-9.
- Robak J, Gryglewski RJ. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem Pharmacol* 1988;37:837-41.
- Stäub F, Wolber R, Mundt C, Blatt T, Will K, Keyhani R. Alpha-glucosylrutin – an innovative antioxidant in skin protection. *SÖFW-J* 2001;127:2-8.
- Kootstra A. Protection from UV-B-induced DNA damage by flavonoids. *Plant Mol Biol* 1994;26:771-4.
- Grosshans E. Etudes contrôlées des photoprotecteurs externes en pathologie cutanée. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121:512-4.
- Murphy GM, Hawk JL, Magnus IA. Hydroxychloroquine in polymorphic light eruption: a controlled trial with drug and visual sensitivity monitoring. *Br J Dermatol* 1987;116:379-86.