

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 9

23 août 2021

ML  
1629

**DANS CE NUMERO** (commence à la page suivante)

|                                                                                          |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Arrêté d'urgence pour le tocilizumab ( <i>Actemra</i> ) contre la COVID-19 .....         | p. 65 |
| En bref – Dapagliflozine ( <i>Farxiga</i> ) contre l'insuffisance rénale chronique ..... | p. 67 |
| Écrans solaires .....                                                                    | p. 67 |

## Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

**Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)**  
**Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769**

# La Lettre Médicale®

## Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 9 (ML 1629)

23 août 2021

ML  
1629

### DANS CE NUMÉRO

|                                                                                    |       |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Arrêté d'urgence pour le tocilizumab ( <i>Actemra</i> ) contre la COVID-19         | p. 65 |
| En bref – Dapagliflozine ( <i>Farxiga</i> ) contre l'insuffisance rénale chronique | p. 67 |
| Écrans solaires                                                                    | p. 67 |

## ► Arrêté d'urgence pour le tocilizumab (*Actemra*) contre la COVID-19

L'antagoniste des récepteurs de l'interleukine 6 (IL-6) tocilizumab (*Actemra* – Hoffman-La Roche; Genentech aux É.-U.) a reçu un arrêté d'urgence de la FDA (non homologué par Santé Canada dans cette indication) pour le traitement i.v. de la COVID-19 chez les patients hospitalisés de  $\geq 2$  ans sous corticothérapie à action générale qui nécessitent l'oxygénothérapie, la ventilation mécanique ou l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO)<sup>1</sup>. Le tocilizumab est homologué par Santé Canada et la FDA dans diverses indications, notamment la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite juvénile idiopathique.

**TRAITEMENT STANDARD** – Le NIH recommande que les patients récemment hospitalisés (au cours des 3 derniers jours) en raison de la COVID-19, dont les besoins en oxygène augmentent rapidement, qui nécessitent l'oxygénothérapie ou la ventilation non invasive à haut débit et pour lesquels les marqueurs de l'inflammation sont élevés reçoivent le corticostéroïde dexaméthasone avec ou sans remdésivir, ainsi que le tocilizumab ou l'inhibiteur de la janus kinase par voie orale baricitinib (*Olumiant*). Le NIH recommande également que les patients atteints de la COVID-19 admis aux soins intensifs  $\leq 24$  heures auparavant et qui nécessitent la ventilation mécanique invasive ou l'ECMO reçoivent la dexaméthasone et le tocilizumab<sup>2</sup>.

L'*Infectious Diseases Society of America* recommande le tocilizumab et un corticostéroïde chez tous les patients hospitalisés en raison de la COVID-19 sévère évolutive ( $\text{SpO}_2 \leq 94\%$  à l'air ambiant) ou grave (nécessitant la ventilation mécanique ou l'ECMO) pour lesquels les marqueurs de l'inflammation sont élevés<sup>3</sup>. L'OMS recommande un inhibiteur de l'IL-6 comme le tocilizumab et un corticostéroïde chez tous les patients atteints de la COVID-19 sévère ou grave<sup>4</sup>.

L'emploi (hors indication) d'un corticostéroïde tel que la **dexaméthasone** a permis de réduire la mortalité chez les patients hospitalisés pour la COVID-19 nécessitant l'oxygénothérapie ou la ventilation<sup>5</sup>.

Le **remdésivir**, qui est homologué par la FDA (Santé Canada a autorisé la commercialisation du remdésivir avec conditions) pour le traitement des patients hospitalisés de  $\geq 12$  ans et de  $\geq 40$  kg et qui est aussi accessible par arrêté d'urgence pour le traitement d'autres patients hospitalisés, a raccourci le rétablissement chez les adultes hospitalisés pour la COVID-19. Son bienfait semble être plus important lorsqu'il est administré tôt durant l'évolution de la maladie<sup>6</sup>. Le **baricitinib**, qui est disponible par arrêté d'urgence pour la même indication que le tocilizumab (non homologué par Santé Canada dans cette indication), a raccourci d'un jour le rétablissement médian chez les patients hospitalisés pour la COVID-19 qui présentaient des infiltrats radiographique ou une  $\text{SpO}_2 \leq 94\%$  à l'air ambiant ou qui nécessitaient l'oxygénothérapie ou la ventilation mécanique<sup>7</sup>.

**MODE D'ACTION** – Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe de façon compétitive la liaison de la cytokine proinflammatoire IL-6 à ses récepteurs. Chez les patients atteints de la COVID-19, l'inhibition de l'IL-6 pourrait théoriquement prévenir le choc cytokinique et le syndrome de détresse respiratoire aiguë, qui sont potentiellement mortels<sup>8</sup>.

**ÉTUDES CLINIQUES** – L'arrêté d'urgence pour le tocilizumab reposait sur quatre études avec répartition aléatoire totalisant 5606 patients hospitalisés pour pneumonie liée à la COVID-19. Les patients ont reçu le tocilizumab ou un placebo en plus des soins habituels.

L'étude en mode ouvert RECOVERY comptait 4116 patients atteints d'une maladie grave. Le taux de mortalité au 28<sup>e</sup> jour, le paramètre d'évaluation principal, était significativement inférieur dans le groupe tocilizumab que dans le groupe placebo (30,7 c. 34,9 %; RRI : 0,85 [IC à 95 % : 0,76-0,94]; NPT : 24,4). La différence était plus prononcée dans le sous-groupe prédéfini de patients sous corticostéroïdes à l'inclusion (29,0 c. 34,9 %; RRI : 0,79 [IC à 95 % : 0,70-0,89]; NPT : 17,0). Le tocilizumab n'a pas réduit la mortalité par rapport au placebo chez les patients qui ne prenaient pas de corticostéroïdes à l'inclusion (38,9 c. 34,6 %; RRI : 1,16 [IC à 95 % : 0,91-1,48])<sup>9</sup>.

L'étude à double insu EMPACTA comptait 389 patients non ventilés. Par rapport au placebo, le tocilizumab a significativement réduit l'incidence du paramètre

d'évaluation principal constitué du décès ou de la nécessité de ventilation mécanique au 28<sup>e</sup> jour (12,0 c. 19,3 %; RRI : 0,56 [IC à 95 % : 0,33-0,97]; NPT : 13,7). Le médicament n'a pas significativement réduit la mortalité seule (10,4 c. 8,6 %) ni le délai médian avant le congé ou la possibilité de congé<sup>10</sup>.

L'étude à double insu COVACTA a été menée auprès de 452 patients gravement atteints. Au 28<sup>e</sup> jour, le tocilizumab n'a pas significativement amélioré l'état clinique (paramètre d'évaluation principal) ni réduit la mortalité comparativement au placebo (19,7 c. 19,4 %). Le délai médian avant le congé ou la possibilité de congé était significativement raccourci sous le médicament actif (20 c. 28 jours)<sup>11</sup>.

L'étude à double insu REMDACTA (non publiée; résumée sur la fiche signalétique de la FDA) a inclus 649 patients gravement atteints également sous le remdésivir. Le tocilizumab n'a pas significativement raccourci le délai avant le congé ou la possibilité de congé, le paramètre d'évaluation principal, comparativement au placebo. Il n'a pas non plus significativement réduit la mortalité, le délai avant la ventilation mécanique, ni les décès au 28<sup>e</sup> jour<sup>12</sup>.

Une méta-analyse prospective ayant inclus 19 études avec répartition aléatoire a évalué le tocilizumab administré à des patients hospitalisés en raison de la COVID-19. L'ajout du tocilizumab au traitement standard était associé à un taux de mortalité significativement inférieur au 28<sup>e</sup> jour par rapport à l'ajout d'un placebo (RC : 0,83; IC à 95 % : 0,74-0,92)<sup>13</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints de la COVID-19, des effets indésirables graves ont été rapportés plus souvent chez les patients sous le placebo que les patients sous le tocilizumab.

Des infections graves peuvent survenir à l'emploi du tocilizumab. Le médicament ne doit pas être utilisé pour le traitement de la COVID-19 chez les patients atteints d'autres infections évolutives, y compris les infections localisées. Neutropénie, thrombopénie, hausse du taux de transaminases hépatiques, perforations gastro-intestinales et anaphylaxie sont survenues lorsque le tocilizumab a été employé dans d'autres indications.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – L'usage du tocilizumab avec d'autres immunosuppresseurs puissants comme le baricitinib pourrait avoir des effets additifs et n'est pas recommandé. Des données *in vitro* indiquent que le tocilizumab pourrait renverser la suppression des CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 médiée par l'IL-6 et ainsi abaisser les concentrations sériques d'autres médicaments pris simultanément.

**POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT** – *Actemra* est présenté en flacons unidoses contenant 80, 200 ou 400 mg de tocilizumab. La dose autorisée de tocilizumab pour le traitement de la COVID-19 est de 12 mg/kg chez les patients de < 30 kg et de 8 mg/kg chez les patients de ≥ 30 kg (dose maximale : 800 mg). Le tocilizumab est administré en une perfusion i.v. unique de 60 minutes. Si l'état clinique ne s'améliore pas, une deuxième dose peut être administrée ≥ 8

heures après la première. Le prix d'achat en gros d'une dose d'*Actemra* pour un patient de 70 kg est de 3458,70 \$ US<sup>14</sup> (1928,50 \$ CA<sup>15</sup>).

**CONCLUSION** – Dans certaines études cliniques, l'inhibiteur de l'interleukine 6 tocilizumab (*Actemra*) a réduit le taux de mortalité et raccourci le rétablissement chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 qui nécessitaient l'oxygénothérapie ou la ventilation, mais les données étayant son efficacité sont contradictoires. La FDA a autorisé l'usage du tocilizumab i.v. ou de l'inhibiteur de la janus kinase par voie orale baricitinib (*Olmiant*) chez les patients de ≥ 2 ans hospitalisés pour la COVID-19 sous corticothérapie à action générale et qui nécessitent l'oxygénothérapie, la ventilation mécanique ou l'oxygénation par membrane extracorporelle; ni l'un ni l'autre de ces médicaments n'est homologué par Santé Canada dans cette indication. ■

1. FDA News Release. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes drug for treatment of COVID-19. June 24, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3AcipzX>. Consulté le 8 juillet 2021.
2. NIH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. July 8, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3w2faYJ>. Consulté le 8 juillet 2021.
3. Infectious Diseases Society of America. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. June 25, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3xnQqLL>. Consulté le 8 juillet 2021.
4. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. v6.1. July 6, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3wsYsSe>. Consulté le 8 juillet 2021.
5. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693.
6. Remdésivir (Veklury) contre la COVID-19. *Lettre Médicale* 2020; 45:138.
7. Autorisation d'urgence pour le baricitinib (Olmiant) contre la COVID-19. *Lettre Médicale* 2021; 44:154.
8. S Khiali et coll. A comprehensive review of tocilizumab in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Clin Pharmacol* 2020; 60:1131.
9. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397:1637.
10. C Salama et coll. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:20.
11. IO Rosas et coll. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384:1503.
12. FDA. Fact sheet for health care providers. Emergency Use Authorization for Actemra (tocilizumab). June 2021. Accessible à : <https://bit.ly/360BR4Q>. Consulté le 8 juillet 2021.
13. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2021 July 6 (epub).
14. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : *AnalySource® Monthly*. 5 juin 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021.
15. Selon le prix en dollars canadiens obtenu auprès d'un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juillet 2021).

## EN BREF

## Dapagliflozine (Farxiga) contre l'insuffisance rénale chronique

L'inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) dapagliflozine (*Forxiga*; *Farxiga* aux É.-U. – AstraZeneca) a reçu l'homologation de la FDA (indication non homologuée au Canada) pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez les adultes à risque de progression (non définie dans la monographie). La dapagliflozine est le premier iSGLT2 à recevoir l'homologation aux États-Unis pour le traitement de l'IRC.

**Tableau 1. Indications de la dapagliflozine homologuées par la FDA**

- ▶ Traitement du diabète de type 2 (DT2).
- ▶ Réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) chez les adultes atteints de DT2 et de maladie cardiovasculaire avérée ou qui présentent de multiples facteurs de risque cardiovasculaire.
- ▶ Réduction du risque d'hospitalisation pour IC et de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints d'IC avec fraction d'éjection réduite (avec ou sans DT2).
- ▶ Réduction du risque de déclin soutenu du DFGe, d'insuffisance rénale terminale, d'hospitalisation pour IC et de décès d'origine cardiovasculaire chez les adultes atteints d'IRC à risque de progression (avec ou sans DT2); indication non homologuée au Canada.

**ÉTUDES CLINIQUES** – La dernière homologation de la FDA reposait sur une étude à double insu (DAPA-CKD) menée auprès de 4304 patients atteints d'IRC (DFGe : 25-75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; rapport albumine/créatinine : 200-5000 mg/g) avec ou sans DT2 ou maladie cardiovasculaire. Les patients ont été répartis aléatoirement à la dapagliflozine à 10 mg ou à un placebo une fois par jour en plus du traitement standard. Sur une période médiane de 2,4 ans, l'incidence du paramètre d'évaluation principal, composé d'un déclin soutenu  $\geq 50$  % du DFGe, de l'insuffisance rénale terminale ou du décès d'origine rénale ou cardiovasculaire, était significativement inférieure sous la dapagliflozine que sous le placebo (voir le Tableau 2). Les effets bénéfiques de la dapagliflozine étaient

comparables chez les patients atteints ou non de DT2 ou de maladie cardiovasculaire<sup>1,2</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les iSGLT2, y compris la dapagliflozine, augmentent le risque de mycose génitale, d'infection urinaire, de déplétion volémique, d'hypotension et d'acidocétose chez les patients atteints de DT2. Dans l'étude DAPA-CKD, le taux d'effets indésirables était semblable chez les patients atteints ou non de DT2 ou de maladie cardiovasculaire.

**POSOLOGIE ET COÛT** – La dose recommandée de dapagliflozine pour la nouvelle indication est de 10 mg une fois par jour. Le prix d'achat en gros pour un traitement de 30 jours par *Farxiga* est de 532,80 \$ US<sup>3</sup> (86,40 \$ CA<sup>4</sup>). ■

1. HJL Heerspink et coll. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436.
2. JJV McMurray et coll. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease. *Circulation* 2021; 143:438.
3. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 juillet 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021.
4. Selon le prix en dollars canadiens obtenu auprès d'un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juillet 2021).

## Écrans solaires

L'exposition excessive aux rayons ultraviolets (UV) est associée aux coups de soleil, au photovieillissement et au cancer de la peau<sup>1,2</sup>. Les écrans solaires sont grandement utilisés pour réduire ces risques, mais des questions subsistent quant à leur efficacité et à leur innocuité. La FDA a proposé un règlement qui obligerait les fabricants à réaliser des études d'innocuité supplémentaires sur certains ingrédients actifs des écrans solaires et obligerait les produits solaires à mieux protéger contre les rayons UVA<sup>3</sup>. Santé Canada n'a pas proposé un tel règlement, mais est d'accord avec les conclusions de la FDA concernant les problèmes d'innocuité potentiels liés à l'absorption générale des écrans solaires. Le Tableau 2 présente certains écrans solaires contenant des ingrédients actifs approuvés par Santé Canada et la FDA.

**RAYONS UVA et UVB** – Les rayons UV capables de léser la peau sont classés en fonction de leur longueur d'onde en UVB (290-320 nm), UVA2 (320-340 nm) et UVA1 (340-400 nm). Les rayons UVA, qui représentent 95 % du rayonnement solaire terrestre, pénètrent dans le derme et y causent des dommages à long terme. Les rayons UVB, qui sont principalement absorbés par l'épiderme, sont grandement responsables de l'érythème causé par les coups de soleil. Les rayons UVA et UVB causent le photovieillissement et le cancer de la peau<sup>4</sup>. Les rayons UVB sont le plus intenses au milieu de la journée et ils sont présents essentiellement de la fin du printemps jusqu'au début de l'automne sous nos climats tempérés. Les rayons UVA sont constants toute

**Tableau 2. Résultats de l'étude DAPA-CKD<sup>1</sup>**

| Paramètre d'évaluation                                                                                                            | Dapagliflozine (n = 2152) <sup>2</sup> | Placebo (n = 2152) <sup>2</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
| Composé du déclin soutenu $\geq 50$ % du DFGe, de l'insuffisance rénale terminale ou du décès d'origine rénale ou CV <sup>3</sup> | 9,2 %*                                 | 14,5 %                          |
| Déclin $\geq 50$ % du DFGe                                                                                                        | 5,2 %                                  | 9,3 %                           |
| Insuffisance rénale terminale                                                                                                     | 5,1 %                                  | 7,5 %                           |
| Décès d'origine CV                                                                                                                | 3,0 %                                  | 3,7 %                           |
| Décès d'origine rénale                                                                                                            | < 0,1 %                                | 0,3 %                           |
| Mortalité toutes causes                                                                                                           | 4,7 %                                  | 6,8 %                           |
| Décès d'origine CV ou hospitalisation pour IC                                                                                     | 4,6 %                                  | 6,4 %                           |

\*Différence statistiquement significative c. placebo; CV : cardiovasculaire; IC : insuffisance cardiaque.

1. Inclut les patients atteints ou non de diabète de type 2 ou de maladie cardiovasculaire. HJL Heerspink et coll. *N Engl J Med* 2020; 383:1436
2. Les patients ont été répartis aléatoirement à 10 mg de dapagliflozine ou un placebo une fois par jour.
3. Paramètre d'évaluation principal.

la journée et durant toute l'année et, contrairement aux rayons UVB, les rayons UVA ne sont pas filtrés par le verre transparent<sup>5</sup>.

**FPS** – Le facteur de protection solaire (FPS) représente le rapport entre la quantité de rayons UV nécessaires pour développer un coup de soleil à peine détectable lorsqu'un écran solaire a été appliqué et la quantité nécessaire pour développer un coup de soleil sans protection. La quantité de rayons UV causant l'érythème (principalement les rayons UVB) qui traverse l'écran solaire pour pénétrer dans la peau dépend de facteurs tels que la durée de l'exposition, l'intensité de l'énergie solaire et la quantité d'écran solaire appliqué. Appliqué correctement, un écran solaire avec FPS de 15, 30, 50 ou 100 permet à respectivement 1/15, 1/30, 1/50 ou 1/100 des photons UV érythroènes de pénétrer dans la peau. Par conséquent, les pourcentages de rayons UV érythroènes absorbés par les écrans solaires avec FPS de 15, 30, 50 et 100 sont respectivement de 93 %, 97 %, 98 % et 99 %.

Ni le Canada ni les États-Unis ne disposent d'un système de classification de la protection contre les rayons UVA fournie par un écran solaire. Santé Canada et la FDA autorisent l'appellation « à large spectre » si les écrans solaires protègent contre les rayons UVA et UVB et si la protection contre les rayons UVA est proportionnelle à la protection contre les rayons UVB. Les fabricants d'écrans solaires à large spectre avec FPS  $\geq 15$  sont ainsi autorisés à revendiquer qu'ils réduisent le risque de cancer et de vieillissement de la peau s'ils sont utilisés selon les directives en complément d'autres mesures de protection solaire. Santé Canada, la FDA et l'USPSTF (*US Preventive Services Task Force*) recommandent d'utiliser un écran solaire à large spectre avec FPS  $\geq 15$ <sup>6,7</sup>. L'*American Academy of Dermatology* recommande quant à elle d'utiliser des produits à large spectre hydrofuges avec FPS  $\geq 30$ <sup>8</sup>. L'Association canadienne de dermatologie recommande d'utiliser un écran solaire à large spectre doté des propriétés suivantes : non comédogène, peu ou non parfumé, à faible potentiel d'irritation et avec FPS  $\geq 30$ .

**INGRÉDIENTS ACTIFS – Agents organiques** – Plusieurs écrans solaires organiques (chimiques) qui absorbent les rayons UV de différentes longueurs d'onde sont homologués par Santé Canada et la FDA (voir le Tableau 1). L'avobenzon est un absorbeur efficace de rayons UVA1 qui retient aussi certains rayons UVA2, mais son efficacité diminue d'environ 60 % après une exposition au soleil de 60 minutes en raison de sa photolabilité; la photostabilité de l'avobenzon est améliorée en l'associant à d'autres filtres photostables des rayons UV. L'oxybenzone absorbe les rayons UVB et UVA2. L'octinoxate est un absorbeur puissant des rayons UVB. L'octisalate et l'homosalate sont de piètres absorbeurs des rayons UVB; ils sont généralement utilisés avec d'autres agents pour rehausser la protection contre les rayons UVB. L'octocrylène absorbe les rayons UVB et est photostable; lorsqu'il est associé à d'autres écrans solaires, il améliore la photostabilité du produit dans son ensemble. L'écamsule est photostable et absorbe les rayons UVB aussi bien que les rayons UVA2<sup>9</sup>.

Santé Canada et la FDA ne reconnaissent pas le PABA (acide para-aminobenzoïque) et le salicylate de trolamine comme

#### Points clés : Écrans solaires

- ▶ L'écran solaire réduit le risque de coup de soleil et de photovieillissement cutané; l'usage régulier est associé à une réduction du risque de certains cancers de la peau.
- ▶ L'application adéquate (2 mg/cm<sup>2</sup>) d'un écran solaire à large spectre avec FPS  $\geq 15$  est généralement recommandée.
- ▶ L'écran solaire doit être appliqué 15 à 30 minutes avant l'exposition au soleil puis réappliqué au moins toutes les deux heures et après la baignade ou avoir transpiré.
- ▶ Les écrans solaires organiques (chimiques) sont absorbés dans la grande circulation; on ignore si l'utilisation prolongée aurait des effets néfastes sur la santé.
- ▶ Il est improbable que les écrans solaires inorganiques (physiques) tels que l'oxyde de zinc et le dioxyde de titane soient absorbés dans la grande circulation ou toxiques.
- ▶ Les filtres solaires organiques oxybenzone et octinoxate ont été retirés de nombreux produits solaires, car ils seraient nocifs pour l'environnement.

étant généralement sûrs et efficaces et ces composés ne sont plus commercialisés en écrans solaires au Canada et aux États-Unis<sup>3</sup>.

**Agents inorganiques** – Les deux écrans solaires inorganiques (minéraux; physiques) homologués par Santé Canada et la FDA, soit l'oxyde de zinc et le dioxyde de titane, empêchent les rayons UVB, UVA2 et UVA1 de pénétrer dans la peau. Présenté en nanoparticules, l'oxyde de zinc protège mieux contre les rayons UVA que le dioxyde de titane. Utilisés ensemble, ils procurent une vaste protection contre les rayons UV<sup>10</sup>. Les présentations micronisées (nanoparticules), qui améliorent l'acceptabilité cosmétique, sont maintenant largement utilisées; elles sont moins visibles sur la peau, mais seraient moins efficaces<sup>11</sup>.

**Substances végétales** – Certains extraits de plantes dotés d'effets antioxydants ont démontré avoir une activité photoprotectrice *in vitro* et chez les animaux. L'extrait de thé vert, les caroténoïdes tels que le bêta-carotène, le lycopène et la lutéine, ainsi que l'extrait de *Polypodium leucotomos* (un extrait d'une espèce de fougère sud-américaine) ont démontré leur capacité de réduire les coups de soleil et les dommages dus au rayonnement solaire chez l'humain, mais les données sont limitées et aucune de ces substances n'est approuvée par Santé Canada ou la FDA pour la protection solaire<sup>12</sup>.

**PRÉPARATIONS** – Les préparations d'écran solaire que Santé Canada et la FDA ont proposé de classer dans la catégorie des substances généralement sûres et efficaces sont les huiles, lotions, gels, crèmes, beurres, pâtes, onguents et bâtons. Au Canada, les écrans solaires sont aussi présentés en baumes, émulsions, mousses, poudres, vaporisateurs et suspensions. Les lingettes, serviettes, nettoyants pour le corps et shampoings sont exclus de la catégorie en raison de données insuffisantes. Les vaporisateurs et les poudres doivent être soumis à des tests supplémentaires. Les écrans solaires en vaporisateur sont inflammables et on a signalé des brûlures nécessitant l'hospitalisation. D'après des modèles animaux, les petites particules contenues dans les vaporisateurs et les poudres pourraient présenter un risque d'inhalation.

**Tableau 1. Quelques ingrédients actifs des écrans solaires homologués par Santé Canada et la FDA**

| Ingrédient                                                          | Protection contre les rayons UV |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Organique (chimique)</b>                                         |                                 |
| Dérivés du PABA (acide p-aminobenzoïque)                            |                                 |
| Padimate O (octyl-diméthyle PABA)                                   | UVB                             |
| <b>Cinnamates</b>                                                   |                                 |
| Octinoxate (méthoxycinnamate d'octyle)                              | UVB                             |
| <b>Salicylates</b>                                                  |                                 |
| Homosalate                                                          | UVB                             |
| Octisalate (salicylate d'octyle)                                    | UVB                             |
| <b>Benzophénones</b>                                                |                                 |
| Oxybenzone (benzophénone-3)                                         | UVB, UVA2                       |
| Sulisobenzone (benzophénone-4)                                      | UVB, UVA2                       |
| <b>Autres</b>                                                       |                                 |
| Avobenzone (butyl méthoxydibenzoyl-méthane, Parsol 1789)            | UVA1 <sup>1</sup>               |
| Écamsule <sup>2</sup> (acide téréphthalylidène dicamphresulfonique) | UVB, UVA2                       |
| Ensulizole (acide 2-phénylbenzimidazole-5-sulfonique)               | UVB                             |
| Méradimate (anthranilate de méthyle)                                | UVA2                            |
| Octocrylène                                                         | UVB                             |
| <b>Inorganiques (physiques)</b>                                     |                                 |
| Dioxyde de titane                                                   | UVB, UVA2, UVA1                 |
| Oxyde de zinc                                                       | UVB, UVA2, UVA1                 |

UVB = 290-320 nm; UVA2 = 320-340 nm; UVA1 = 340-400 nm

1. Protégerait aussi contre les UVA2.

2. Mexoryl SX, breveté par L'Oréal.

**EFFICACITÉ** – Les quantités habituellement appliquées sur la peau n'offrent jamais le degré de protection revendiqué des écrans solaires. La FDA exige que le FPS soit déterminé après l'application de 2 mg/cm<sup>2</sup> du produit; Santé Canada accepte les méthodes de la FDA et de l'*International Organization for Standardization* pour déterminer le FPS. À raison de 2 mg/cm<sup>2</sup>, un flacon de 120 mL ne permet que 2 à 4 applications sur le corps entier d'un adulte. Des études ont montré que les consommateurs appliquent généralement 0,5-1 mg/cm<sup>2</sup> ou moins. Lorsque les écrans solaires (FPS 30-100) sont appliqués de cette manière, le FPS réel correspond à environ 25 % du FPS indiqué sur l'étiquette<sup>13</sup>. Toutefois, des études ont montré que l'emploi quotidien prolongé d'un écran solaire associé à d'autres mesures de protection solaire réduit le risque de cancer de la peau non mélanique et diminue les effets indésirables de l'exposition aux rayons UV comme le photovieillissement<sup>14,15</sup>. Un écran solaire à FPS élevé pourrait prévenir les dommages à l'ADN cutané, même lorsque son application n'est pas optimale<sup>16</sup>.

**Prévention du mélanome** – Une peau claire, les lits de bronzage et des antécédents de coups de soleil sont associés à un risque accru de mélanome<sup>7</sup>. Dans une étude de population cas-témoin menée auprès de 603 adultes australiens de 18 à 39 ans ayant reçu un diagnostic de mélanome cutané primitif et de 1088 témoins de 18 à 44 ans, l'application régulière d'un écran solaire durant l'enfance et au début de l'âge adulte a été liée à un risque réduit de mélanome cutané<sup>17</sup>. Dans une étude prospective, 1621 Australiens de 25 à 75 ans ont été répartis aléatoirement pour utiliser un écran solaire avec FPS de 16 tous les jours ou à leur discrétion (généralement 0-2 fois par semaine) pendant 4 ans. Comparativement

aux usagers intermittents, les personnes ayant appliqué l'écran solaire tous les jours ont présenté deux fois moins de nouveaux mélanomes primitifs (11 c. 22) et une réduction de 73 % des mélanomes invasifs (3 c. 11) 14 ans après la répartition aléatoire<sup>18</sup>.

**INNOCUITÉ – Agents organiques** – Tous les écrans solaires organiques, en particulier l'oxybenzone, peuvent causer des allergies de contact et des réactions photoallergiques, mais les réactions graves sont peu fréquentes<sup>19</sup>. Des effets œstrogéniques et anti-androgéniques ont été rapportés *in vitro* et dans certaines études animales<sup>20</sup>. Ces agents pénètrent dans l'épiderme et sont absorbés dans la grande circulation; des taux détectables ont été mesurés dans le plasma, l'urine, le lait maternel et le liquide amniotique humains ainsi que dans le sang fœtal et le sang du cordon<sup>21</sup>.

Deux études avec répartition aléatoire menées en mode ouvert ont été réalisées par la FDA dans le but d'évaluer l'absorption générale de certains ingrédients actifs courants des écrans solaires chez les adultes<sup>22,23</sup>. Dans la première étude, un écran solaire a été appliqué dans des conditions d'utilisation maximale (2 mg/cm<sup>2</sup> toutes les 2 heures [4 fois par jour] sur 75 % de la surface corporelle) pendant 4 jours; les 4 ingrédients actifs étudiés (avobenzone à 3 %, oxybenzone à 4-6 %, octocrylène à 2,35-10 % et écamsule à 2 %) ont atteint des concentrations plasmatiques maximales moyennes supérieures au seuil fixé par la FDA pour les tests d'innocuité (> 0,5 ng/mL) et sont demeurés dans le plasma pendant au moins 3 jours après la dernière application.

Dans la deuxième étude, un écran solaire a été appliqué une fois au jour 1, puis de façon maximale aux jours 2 à 4. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes des 6 ingrédients actifs étudiés (avobenzone à 3 %, oxybenzone à 4-6 %, octocrylène à 6-10 %, homosalate à 10-15 %, octisalate à 5 % et octinoxate à 7,5 %) étaient > 0,5 ng/mL après une seule application; les taux les plus élevés ont été observés sous l'oxybenzone (85-94 ng/mL). La demi-vie terminale de tous les ingrédients actifs était prolongée (en moyenne 27,3 à 157,4 heures); les concentrations d'homosalate et d'oxybenzone étaient encore > 0,5 ng/mL chez > 50 % des participants au jour 21.

On n'a pas élucidé si une telle exposition pourrait influencer sur le taux hormonal ou entraîner d'autres effets indésirables chez l'humain<sup>21,24</sup>. La FDA a déclaré que des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser la signification clinique de ces résultats. Une étude récente menée auprès de 441 femmes en bonne santé a montré un lien entre l'exposition à l'oxybenzone et les marqueurs urinaires d'insuffisance rénale<sup>25</sup>.

**Agents inorganiques** – Des études ont révélé que les nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc ne pénètrent pas ou pénètrent peu dans la couche cornée et les couches sous-jacentes de la peau, ce qui laisse croire à l'improbabilité de l'absorption systémique et de la toxicité<sup>26,27</sup>. Santé Canada et la FDA ont conclu que les données disponibles étayaient la classification de l'oxyde de zinc et du dioxyde de titane comme étant généralement sûrs et efficaces<sup>3</sup>.

Tableau 2. Quelques produits de protection solaire<sup>1,6</sup>

| Produit <sup>2</sup>                                                       | Présentation          | Ingrédients actifs                                                               | Protection UV         | Coût aux É.-U. <sup>3</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| <b>FPS 15</b>                                                              |                       |                                                                                  |                       |                             |
| Anthelios SX SPF 15 (La Roche-Posay)                                       | Crème (100 mL)        | Avobenzon à 2 %, écamsulé <sup>4</sup> à 2 %, octocrylène à 10 %                 | UVB/UVA2/UVA1         | 31,95 \$                    |
| Australian Gold Spray Gel SPF 15 (Australian Gold)                         | Vaporisateur (235 mL) | Avobenzon à 2 %, octisalate à 5 %, octocrylène à 2 %                             | UVB/UVA1 <sup>5</sup> | 7,99                        |
| Badger Clear Zinc Lip Balm SPF 15 (W.S. Badger)                            | Bâton (4,5 mL)        | Oxyde de zinc à 8 %                                                              | UVB/UVA2/UVA1         | 3,99                        |
| Coppertone Sport SPF 15 (Beiersdorf)                                       | Lotion (207 mL)       | Avobenzon à 2 %, homosalate à 5 %, octisalate à 4,5 %, octocrylène à 7 %         | UVB/UVA1 <sup>5</sup> | 6,97                        |
| Hawaiian Tropic Sheer Touch SPF 15 (Edgewell)                              | Lotion (235 mL)       | Avobenzon à 2 %, homosalate à 3 %, octisalate à 2 %, octocrylène à 3 %           | UVB/UVA1 <sup>5</sup> | 11,79                       |
| Neutrogena Oil-Free Facial Moisturizer SPF 15 (Neutrogena)                 | Lotion (120 mL)       | Avobenzon à 1,5 %, octisalate à 5 %, octocrylène à 3 %, oxybenzone à 4 %         | UVB/UVA2/UVA1         | 8,36                        |
| Sea & Ski Beyond UV Dri-Mist SPF 15 (Sea & Ski)                            | Vaporisateur (175 mL) | Avobenzon à 3 %, homosalate à 7,5 %, octisalate à 5 %                            | UVB/UVA1 <sup>5</sup> | 9,49                        |
| Sun Bum SPF 15 (Sun Bum)                                                   | Lotion (235 mL)       | Avobenzon à 2 %, homosalate à 5 %, octisalate à 2 %, octocrylène à 10 %          | UVB/UVA1 <sup>5</sup> | 15,99                       |
| <b>FPS 30 et plus</b>                                                      |                       |                                                                                  |                       |                             |
| Australian Gold Botanical SPF 30 (Australian Gold)                         | Lotion (150 mL)       | Dioxyde de titane à 3 %, oxyde de zinc à 3 %                                     | UVB/UVA2/UVA1         | 15,99                       |
| Badger Active SPF 30 (W.S. Badger)                                         | Crème (85 mL)         | Oxyde de zinc à 18,75 %                                                          | UVB/UVA2/UVA1         | 16,39                       |
| Banana Boat Sport Performance SPF 30 (Edgewell)                            | Vaporisateur (175 mL) | Avobenzon à 1 %, octocrylène à 7,7 %, oxybenzone à 3 %                           | UVB/UVA2/UVA1         | 11,52                       |
| Blue Lizard Australian Baby SPF 30+ (Crown)                                | Lotion (150 mL)       | Dioxyde de titane à 5 %, oxyde de zinc à 10 %                                    | UVB/UVA2/UVA1         | 14,99                       |
| Hawaiian Tropic Matte Effect SPF 30 (Edgewell)                             | Lotion (175 mL)       | Homosalate à 6 %, octisalate à 4,5 %, octocrylène à 4,5 %, oxyde de zinc à 5,6 % | UVB/UVA2/UVA1         | 8,99                        |
| Kiss My Face Mineral Sun Spray Lotion SPF 30 (Kiss My Face)                | Lotion (235 mL)       | Dioxyde de titane à 6 %, oxyde de zinc à 6 %                                     | UVB/UVA2/UVA1         | 21,99                       |
| Neutrogena Clear Body Breakout SPF 30 (Neutrogena)                         | Lotion (175 mL)       | Avobenzon à 2,5 %, homosalate à 8 %, octisalate à 5 %, octocrylène à 8 %         | UVB/UVA1 <sup>5</sup> | 15,86                       |
| Sun Bum Original SPF 30 (Sun Bum)                                          | Vaporisateur (175 mL) | Avobenzon à 3 %, homosalate à 10 %, octisalate à 5 %, octocrylène à 3,75 %       | UVB/UVA1 <sup>5</sup> | 15,99                       |
| <b>FPS 50 et plus</b>                                                      |                       |                                                                                  |                       |                             |
| All Good Tinted Sunscreen SPF 50+ (All Good)                               | Beurre (30 mL)        | Oxyde de zinc à 25 %                                                             | UVB/UVA2/UVA1         | 11,76                       |
| Anthelios Melt-In Milk SPF 100 (La Roche-Posay)                            | Lotion (90 mL)        | Avobenzon à 3 %, homosalate à 15 %, octisalate à 5 %, octocrylène à 10 %         | UVB/UVA1 <sup>5</sup> | 19,99                       |
| Babyganics Kids SPF 50+ (Babyganics)                                       | Bâton (47 mL)         | Dioxyde de titane à 7,9 %, oxyde de zinc à 6,7 %                                 | UVB/UVA2/UVA1         | 14,99                       |
| Banana Boat Kids Sport SPF 50+ (Edgewell)                                  | Lotion (175 mL)       | Dioxyde de titane à 4,5 %, oxyde de zinc à 6,5 %                                 | UVB/UVA2/UVA1         | 9,99                        |
| Coppertone Kids Tear Free SPF 50 (Beiersdorf)                              | Lotion (175 mL)       | Octinoxate à 7,5 %, octisalate à 5 %, oxyde de zinc à 14,5 %                     | UVB/UVA2/UVA1         | 9,99                        |
| Hawaiian Tropic Sheer Touch SPF 50 (Edgewell)                              | Lotion (235 mL)       | Avobenzon à 2,7 %, homosalate à 9 %, octisalate à 4 %, octocrylène à 5 %         | UVB/UVA1 <sup>5</sup> | 13,49                       |
| Neutrogena Beach Defense Water + Sun Protection Stick SPF 50+ (Neutrogena) | Bâton (45 mL)         | Avobenzon à 3 %, homosalate à 15 %, octisalate à 5 %, octocrylène à 10 %         | UVB/UVA1 <sup>5</sup> | 12,99                       |
| Sun Bum Original SPF 70 (Sun Bum)                                          | Lotion (235 mL)       | Avobenzon à 3 %, homosalate à 15 %, octisalate à 5 %, octocrylène à 10 %         | UVB/UVA1 <sup>5</sup> | 15,99                       |

1. Les écrans solaires sont présentés en produits solaires, et on les trouve aussi dans de nombreux produits de beauté, y compris les crèmes hydratantes pour le visage, les baumes pour les lèvres, les fonds de teint ainsi que dans les poudres et les vaporisateurs conçus pour être appliqués sur le maquillage.

2. Certains magasins vendent leurs propres marques d'écrans solaires.

3. Prix obtenus sur walgreens.com ou cvs.com. Consulté le 8 juillet 2021.

4. Mexoryl SX, breveté par L'Oréal.

5. Protège peut-être aussi contre les rayons UVA2.

6. Beaucoup de ces produits ne sont pas commercialisés au Canada. Des produits de mêmes marques (p. ex. *Banana Boat*, *Coppertone*) sont vendus au Canada, mais sont légèrement différents (p. ex. nom, ingrédients actifs, concentrations des ingrédients actifs et formes posologiques). Les produits contenant un écran solaire organique ayant reçu l'homologation de Santé Canada se trouvent sur la Base de données de produits pharmaceutiques en ligne à <https://bit.ly/2VyCr7K>. Pour les produits contenant des ingrédients inorganiques, voir la Base de données sur les produits naturels homologués à <https://bit.ly/3xioA2Q>. Pour plus d'information sur les écrans solaires commercialisés au Canada, visiter <https://bit.ly/2TRCeMA>.

Une pharmacie en ligne (Valisure) a récemment testé 294 échantillons d'écrans solaires et de produits après-soleil commercialisés et a trouvé du benzène, un cancérigène connu, dans 27 % d'entre eux (principalement des vaporisateurs); la signification clinique de ces résultats est inconnue<sup>28</sup>.

**Sécurité environnementale** – Hawaii, Key West, les îles Vierges américaines et certaines nations insulaires ont adopté une loi interdisant la vente d'écrans solaires contenant de l'oxybenzone et/ou de l'octinoxate parce que ces substances blanchissent le corail<sup>29</sup>. Les îles Vierges américaines ont également interdit l'octocrylène. La FDA a récemment annoncé qu'elle avait l'intention d'évaluer les effets environnementaux potentiels associés à l'oxybenzone et à l'octinoxate dans les écrans solaires<sup>30</sup>. Des concentrations détectables d'ingrédients actifs d'écrans solaires ont été observées dans certaines espèces de poissons et des conséquences sur leur reproduction ont été rapportées<sup>31</sup>. Les nanoparticules d'oxyde de zinc et de dioxyde de titane auraient également des effets néfastes sur l'environnement, y compris le blanchiment des coraux<sup>32</sup>.

**NOURRISSONS ET ENFANTS** – Les écrans solaires sont généralement recommandés chez les enfants de > 6 mois durant toute exposition au soleil pouvant brûler la peau non protégée. Les écrans solaires inorganiques ont moins tendance que les écrans solaires organiques à irriter et sensibiliser<sup>33</sup>.

**GROSSESSE** – Les données relatives à l'emploi d'écrans solaires pendant la grossesse sont limitées. Les résultats d'études menées chez l'humain et l'animal laissent penser que les effets modulateurs de l'endocrine de l'oxybenzone seraient toxiques sur la reproduction; un lien entre l'exposition de la mère à l'oxybenzone et la maladie de Hirschsprung chez l'enfant a été observé<sup>34,35</sup>. Les écrans solaires inorganiques sont généralement préférables chez les femmes enceintes.

**VITAMINE D ET ÉCRANS SOLAIRES** – L'exposition au soleil nécessaire à la synthèse de la vitamine D est de loin inférieure à celle qui produit un coup de soleil. En été, la plupart des personnes ont besoin d'à peine 2 à 8 minutes d'exposition non protégée au soleil pour maximiser la synthèse de la vitamine D<sub>3</sub>. On ignore si l'emploi d'écrans solaires entraîne une carence en vitamine D<sub>3</sub>. Deux revues de synthèse ont évalué les données probantes relatives à l'association entre les écrans solaires et le taux de vitamine D<sub>3</sub>. Bien que les écrans solaires aient réduit la production de vitamine D<sub>3</sub> dans certaines études expérimentales, la plupart des études de terrain avec répartition aléatoire et contrôlées n'ont montré aucun changement du taux de vitamine D<sub>3</sub> après l'application quotidienne d'un écran solaire avec FPS d'environ 16<sup>36,37</sup>. Une étude contrôlée menée auprès de sujets passant une semaine de vacances au soleil a montré que l'utilisation optimale d'un écran solaire avec FPS de 15 prévenait l'érythème et stimulait la production de vitamine D; la synthèse de la vitamine D était plus importante à l'emploi d'un écran solaire avec facteur de protection UVA élevé qu'à l'emploi d'un produit avec facteur de protection UVA faible parce qu'il permettait une plus grande transmission des UVB<sup>38</sup>. Aucune étude n'a évalué les effets des écrans solaires avec FPS élevé sur la synthèse de la vitamine D<sub>3</sub>.

**APPLICATION** – Pour une efficacité maximale, les écrans

solaires doivent être appliqués environ 15 à 30 minutes avant l'exposition, puis à nouveau au moins toutes les deux heures et après la baignade ou après avoir transpiré. Les écrans solaires hydrofuges restent efficaces pendant 40 à 80 minutes durant la baignade ou la sudation; aucun écran solaire n'est imperméable. Pour obtenir un effet maximal, environ 5 mL de crème solaire doivent être appliqués sur le visage et le cou et 5 mL sur chaque bras; 10 mL doivent être appliqués sur le tronc et 10 mL sur chaque jambe<sup>39</sup>.

**Avec un insectifuge** – À l'emploi concomitant d'un écran solaire et d'un insectifuge, l'écran solaire doit d'abord être appliqué. L'application de l'insectifuge DEET (N,N-diéthyl-m-tolamide) après l'écran solaire a montré réduire le FPS, mais l'application de l'écran solaire après l'insectifuge augmenterait l'absorption de DEET. Les produits associant un écran solaire à un insectifuge sont déconseillés puisque l'écran solaire peut devoir être réappliqué plus souvent et en plus grandes quantités que l'insectifuge.

**AUTRES MESURES DE PROTECTION SOLAIRE** – En plus de recommander un écran solaire, l'Association canadienne de dermatologie et l'*American Academy of Dermatology* recommandent de rester à l'ombre pendant les heures d'ensoleillement maximal (entre 10 h et 14 h) et de porter des vêtements de protection, notamment une chemise à manches longues, un pantalon, un chapeau à larges bords et des lunettes de soleil. Les facteurs qui influencent le niveau de protection des vêtements contre les rayons UV sont la couleur et le type du tissu, et la finesse du tissage. Le facteur de protection contre les rayons ultraviolets (FPU) est une mesure de l'efficacité d'un tissu à bloquer les rayons UV; la protection est bonne avec un score de 15 à 24, très bonne avec un score de 25 à 39 et excellente avec un score de 40 à 50. Le lavage des vêtements avec la lessive *RIT Sun Guard* qui contient un absorbeur de rayons UV à large spectre (*Tinosorb FD*) confère un FPU de 30 qui résiste à 20 lavages ultérieurs. ■

1. U Panich et coll. Ultraviolet radiation-induced skin aging: the role of DNA damage and oxidative stress in epidermal stem cell damage mediated skin aging. *Stem Cells Int* 2016; 2016:7370642.
2. M Arnold et coll. Global burden of cutaneous melanoma attributable to ultraviolet radiation in 2012. *Int J Cancer* 2018; 143:1305.
3. FDA, HHS. Sunscreen drug products for over-the-counter human use. A proposed rule by the Food and Drug Administration on February 26, 2019. 84(FR):6204. Accessible à : <https://bit.ly/3jnC7CZ>. Consulté le 8 juillet 2021.
4. RE Neale et coll. Environmental effects of stratospheric ozone depletion, UV radiation, and interactions with climate change: UNEP Environmental Effects Assessment Panel, update 2020. *Photochem Photobiol Sci* 2021; 20:1.
5. F Wang et coll. Dermal damage promoted by repeated low-level UVA1 exposure despite tanning response in human skin. *JAMA Dermatol* 2014; 150:401.
6. FDA. Questions and answers: FDA announces new requirements for over-the-counter (OTC) sunscreen products marketed in the U.S. June 23, 2011. Accessible à : <https://bit.ly/3AcaeDJ>. Consulté le 8 juillet 2021.
7. US Preventive Services Task Force. Behavioral counseling to prevent skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018; 319:1134.

8. AAD. The American Academy of Dermatology statement on the safety of sunscreen. May 22, 2019. Accessible à : <https://bit.ly/3qzNmJT>. Consulté le 8 juillet 2021.
9. Nouvel agent de protection solaire. Lettre Médicale 2007; 31:17.
10. SL Schneider et HW Li. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2019; 35:442.
11. JB Mancuso et coll. Sunscreens: an update. Am J Clin Dermatol 2017; 18:643.
12. L Rabinovich et V Kazlouskaya. Herbal sun protection agents: human studies. Clin Dermatol 2018; 36:369.
13. H Ou-Yang et coll. High-SPF sunscreens (SPF  $\geq 70$ ) may provide ultraviolet protection above minimal recommended levels by adequately compensating for lower sunscreen user application amounts. J Am Acad Dermatol 2012; 67:1220.
14. M Sander et coll. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. CMAJ 2020; 192:E1802.
15. MCB Hughes et coll. Sunscreen and prevention of skin aging: a randomized trial. Ann Intern Med 2013; 158:781.
16. AR Young et coll. Sub-optimal application of a high SPF sunscreen prevents epidermal DNA damage in vivo. Acta Derm Venereol 2018; 98:880.
17. CG Watts et coll. Sunscreen use and melanoma risk among young Australian adults. JAMA Dermatol 2018; 154:1001.
18. AC Green et coll. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. J Clin Oncol 2011; 29:257.
19. AR Heurung et coll. Adverse reactions to sunscreen agents: epidemiology, responsible irritants and allergens, clinical characteristics, and management. Dermatitis 2014; 25:289.
20. J Wang et coll. Recent advances on endocrine disrupting effects of UV filters. Int J Environ Res Public Health 2016; 13:782.
21. S Suh et coll. The banned sunscreen ingredients and their impact on human health: a systematic review. Int J Dermatol 2020; 59:1033.
22. MK Matta et coll. Effect of sunscreen application under maximal use conditions on plasma concentrations of sunscreen active ingredients: a randomized clinical trial. JAMA 2019; 321:2082.
23. MK Matta et coll. Effect of sunscreen application on plasma concentration of sunscreen active ingredients: a randomized clinical trial. JAMA 2020; 323:256.
24. JA Ruszkiewicz et coll. Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. Toxicol Rep 2017; 4:245.
25. H Kang et coll. Urinary metabolites of dibutyl phthalate and benzophenone-3 are potential chemical risk factors of chronic kidney function markers among healthy women. Environ Int 2019; 124:354.
26. Australian Government Department of Health. Therapeutic Goods Administration. Literature review on the safety of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens. Scientific review report. January 11, 2017. Accessible à : [www.tga.gov.au/node/4309](http://www.tga.gov.au/node/4309). Consulté le 8 juillet 2021.
27. YH Mohammed et coll. Support for the safe use of zinc oxide nanoparticle sunscreens: lack of skin penetration or cellular toxicity after repeated application in volunteers. J Invest Dermatol 2019; 139:308.
28. Valisure. Valisure detects benzene in sunscreen. May 25, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/2UdOUNO>. Consulté le 8 juillet 2021.
29. CA Downs et coll. Toxicopathological effects of the sunscreen UV filter, oxybenzone (benzophenone-3) on coral planulae and cultured primary cells and its environmental contamination in Hawaii and the U.S. Virgin Islands. Arch Environ Contam Toxicol 2016; 70:265.
30. FDA. Environmental Impact Statement (EIS) for certain sunscreen drug products. May 12, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3weZrFT>. Consulté le 8 juillet 2021.
31. SL Schneider et HW Lim. Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. J Am Acad Dermatol 2019; 80:266.
32. D Fivenson et coll. Sunscreens: UV filters to protect us: part 2-increasing awareness of UV filters and their potential toxicities to us and our environment. Int J Women's Dermatol 2021; 7:45.
33. AS Paller et coll. New insights about infant and toddler skin: implications for sun protection. Pediatrics 2011; 128:92.
34. M Ghazipura et coll. Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: a systematic review of human and animal studies. Reproductive Toxicol 2017; 73:175.
35. JC DiNardo et CA Downs. Can oxybenzone cause Hirschsprung's disease? Reprod Toxicol 2019; 86:98.
36. RE Neale et coll. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. Br J Dermatol 2019; 181:907.
37. T Passeron et coll. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. Br J Dermatol 2019; 181:916.
38. AR Young et coll. Optimal sunscreen use, during a sun holiday with a very high ultraviolet index, allows vitamin D synthesis without sunburn. Br J Dermatol 2019; 181:1052.
39. P Isedeh et coll. Teaspoon rule revisited: proper amount of sunscreen application. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2013; 29:55.

# The Medical Letter®

## Continuing Medical Education Program

[medicalletter.org/cme-program](http://medicalletter.org/cme-program)

### Earn up to 52 Credits per Year for Free

#### Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- **Free Individual Exams** – Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.
- **Comprehensive Exam** – Available online or in print to Medical Letter subscribers, this 130 question exam enables you to earn 26 credits immediately upon successful completion of the test. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive exams allow you to test at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive exams are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/exam.
- **Paid Individual Exams** – Available to non-subscribers. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. \$15/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.

#### ACCREDITATION INFORMATION:

**ACCME:** The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 AMA PRA Category 1 Credits™. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

**ABIM MOC:** Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

**AAFP:** The AAFP has reviewed The Medical Letter Continuing Education Program, and deemed it acceptable for AAFP credit. Term of approval is from 01/01/2021 to 12/31/2021. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Credit approval includes the following session(s): 2.00 Enduring Materials, Self-Study AAFP Prescribed Credit(s) – The Medical Letter Continuing Education Program - Issue 1629.

**AAPA:** This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid from 5/2/2021 to 12/31/2022. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation. AAPA reference number: CME-202250. 

**ACPE:** The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. 

**AOA:** This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the American Osteopathic Association (AOA).

The American Nurses Credentialing Center (ANCC) and the American Academy of Nurse Practitioners (AANP) accept AMA PRA Category 1 Credit™ from organizations accredited by the ACCME.

**Physicians in Canada:** Members of The College of Family Physicians of Canada are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

#### MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*. The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

#### GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

#### DISCLOSURE:

##### Principal Faculty for this Activity:

Mark Abramowicz, M.D., President: no disclosure or potential conflict of interest to report.  
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief: no disclosure or potential conflict of interest to report.  
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:

Amy Faucard, MLS, Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.  
Michael Viscusi, Pharm.D., Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

#### LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Review the efficacy and safety of tocilizumab (*Actemra*) for treatment of hospitalized patients with COVID-19.
2. Discuss the evidence supporting FDA-approval of dapagliflozin (*Farxiga*) for use in patients with chronic kidney disease.
3. Review the efficacy and safety of sunscreen ingredients available in the US.
4. Discuss the appropriate use of sunscreens to maximize efficacy and safety.

#### CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

**Privacy and Confidentiality:** The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

**IT Requirements:** Windows 7/8/10, Mac OS X+; current version of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser; high-speed connection.

**Have any questions?** Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: [custserv@medicalletter.org](mailto:custserv@medicalletter.org)

## Questions on next page

# The Medical Letter®

## Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS EXAM

To take CME exams and earn credit, go to:

[medicalletter.org/CMEstatus](http://medicalletter.org/CMEstatus)

### Issue 1629 Questions

(Correspond to questions #11-20 in Comprehensive Exam #85, available January 2022)

#### An EUA for Tocilizumab (Actemra) for COVID-19

1. Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody that inhibits binding of which proinflammatory cytokine to its receptors?
  - a. IL-6
  - b. IL-17
  - c. IL-23
  - d. IL 12/23
2. Tocilizumab is authorized for treatment of COVID-19 in combination with:
  - a. baricitinib
  - b. hydroxychloroquine
  - c. dexamethasone
  - d. any of the above
3. In the EMPACTA trial in hospitalized, nonventilated patients with COVID-19, tocilizumab was significantly more effective than placebo in reducing:
  - a. the median time to discharge or readiness for discharge
  - b. the rate of a composite endpoint of death or need for mechanical ventilation by day 28
  - c. the rate of mortality alone
  - d. all of the above

#### Dapagliflozin (Farxiga) for Chronic Kidney Disease

4. In the DAPA-CKD trial, dapagliflozin was statistically significantly more effective than placebo in preventing which of the following?
  - a. decline in eGFR  $\geq 50\%$
  - b. end-stage renal disease
  - c. cardiovascular death
  - d. a composite of a, b, and c

#### Sunscreens

5. UVB radiation is:
  - a. strongest at midday
  - b. largely responsible for the erythema of sunburn
  - c. filtered by clear glass
  - d. all of the above

6. The amount of erythema-producing UV radiation that penetrates through a sunscreen product to reach the skin is affected by:
  - a. the exposure time
  - b. the intensity of solar energy
  - c. the amount of sunscreen product applied
  - d. all of the above
7. Which of the following sunscreen active ingredients provides the broadest UV protection?
  - a. padimate O
  - b. homosalate
  - c. zinc oxide
  - d. avobenzone
8. When a sunscreen product is properly applied (2 mg/cm<sup>2</sup>), a 4-ounce container provides how many whole-body applications for an adult?
  - a. 2-4
  - b. 4-6
  - c. 6-8
  - d. 8-10
9. Which of the following sunscreen dosage forms has the FDA proposed to classify as generally recognized as safe and effective (GRASE)?
  - a. lotion
  - b. wipes
  - c. shampoo
  - d. towelettes
10. For maximum efficacy, sunscreen should be applied at least every:
  - a. 2 hours
  - b. 4 hours
  - c. 6 hours
  - d. 8 hours

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-21-629-H01-P; Release: July 15, 2021, Expire: July 14, 2022  
Comprehensive Exam 85: 0379-0000-22-085-H01-P; Release: January 2022, Expire: January 2023

**PRÉSIDENT:** Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Joanna Esterow, PA-C, Mordechai Sacks, DMSc, PA-C, Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

**COLLABORATEURS À LA RÉDACTION:** Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P., Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

**DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU:** Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

**DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES:** Cristine Romatowski; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIEURE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

**Droit d'auteur avertissement:** The Medical Letter est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. The Medical Letter ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

#### Services d'abonnement

**Adresse:**  
The Medical Letter, Inc.  
145 Huguenot St. Ste. 312  
New Rochelle, NY 10801-7537

**Service à la clientèle:**  
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500  
Télec.: 914-632-1733  
Courriel: [custserv@medicalletter.org](mailto:custserv@medicalletter.org)  
[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

**Permissions:**  
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:  
[permissions@medicalletter.org](mailto:permissions@medicalletter.org)

**Abonnements (É.-U.):**  
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;  
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année  
pour les étudiants, internes, résidents  
et associés aux É.-U. et au Canada.  
Réimpressions - 45 \$/article ou  
numéro

**Questions sur la licence d'utilisation du site:**  
Courriel: [SubQuote@medicalletter.org](mailto:SubQuote@medicalletter.org)  
Tél.: 800-211-2769  
Tarif spécial pour les groupes d'abonnement.

Connectez-vous:  

Copyright 2021. ISSN 1532-8120

La  
Lettre  
Médicale