

Photoprotection interne

L. Meunier

Les objectifs de la photoprotection interne chez le sujet sain sont d'offrir une protection contre les coups de soleil et les effets néfastes à long terme de l'exposition solaire. La plupart des effets revendiqués proviennent de l'action antioxydante des composés utilisés et de leur capacité à inhiber la production d'espèces réactives de l'oxygène. Beaucoup d'études ont été effectuées in vitro ou chez l'animal. Elles concernent surtout les caroténoïdes, les associations de vitamines, les flavonoïdes et polyphénols, ainsi que les extraits de Polypodium leucotomos. Relativement peu de travaux ont été menés chez l'homme et il faut bien admettre que, dans la plupart des cas, les résultats de ceux-ci restent assez décevants. Les augmentations de la dose érythémateuse minimale, lorsqu'elles sont obtenues, sont peu importantes et n'ont pas de signification pratique dans des conditions réelles d'ensoleillement. Les résultats des évaluations prospectives ne plaident pas en faveur d'une supplémentation au long cours par des associations d'antioxydants. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser les associations de molécules ayant le meilleur rapport bénéfices/risques et les populations susceptibles de bénéficier d'une telle supplémentation. Il est donc nécessaire d'avoir recours à d'autres moyens de prévention des dégâts induits par une exposition solaire chronique : exclusion solaire, vêtements et produits de protection solaire.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Photoprotection ; Radicaux libres ; Ultraviolets ; Antioxydants

Plan

■ Introduction	1
■ Photobiologie : rappels	1
■ Photoprotection interne du sujet sain	1
Bêtacarotène	2
Vitamines A, C et E	2
Sélénium	2
Zinc	2
Associations d'antioxydants	2
Flavonoïdes et polyphénols	2
Extraits de Polypodium leucotomos (PL)	3
Injections d'« α-melanocyte stimulating hormone » (α-MSH)	3
Photoprotection diététique	3
Vitamine D	3
■ Photoprotection interne et photodermatoses	3
Caroténoïdes	3
Antipaludéens de synthèse	3
Thalidomide	4
Acide para-amino-benzoïque (PABA)	4
Photoprotection diététique et antiradicalaire	4
■ Conclusion	4

■ Introduction

La photoprotection représente l'ensemble des moyens naturels ou artificiels qui permet de s'opposer aux effets délétères du soleil [1]. Elle repose essentiellement sur la photoprotection externe qui comporte le port de vêtements et les applications de produits de protection solaire [2,3]. La photoprotection interne a

fait l'objet de nombreuses études chez l'animal et son application chez l'homme reste encore du domaine de la recherche [4]. Elle a pour but de remplacer ou de renforcer les mécanismes de photoprotection naturelle défailants ou insuffisants. Ses indications sont fonction de l'état de santé de l'individu, sain ou atteint de maladies cutanées déclenchées ou aggravées par la lumière solaire [5]. Elle a pour objectif de renforcer les mécanismes de photoprotection naturelle et est utilisée dans le traitement de certaines photodermatoses. Chez le sujet sain, elle repose essentiellement sur des données expérimentales [5].

■ Photobiologie : rappels

Les effets biologiques du rayonnement solaire restent encore très mal connus. En effet, la plupart des études ont été consacrées aux rayons ultraviolets (UV) et peu de choses sont connues concernant les effets du visible et des infrarouges. Les travaux effectués chez l'homme à l'aide d'un simulateur solaire sont rares et les effets biologiques in vivo résultant d'une exposition aiguë ou chronique par ce type d'irradiation sont encore obscurs.



■ Photoprotection interne du sujet sain

Les objectifs sont d'offrir une protection contre les coups de soleil et les effets néfastes à long terme de l'exposition solaire (vieillissement et cancers cutanés). La plupart des effets revendiqués proviennent de l'action antioxydante des composés utilisés et de leur capacité à inhiber la production d'espèces réactives de l'oxygène : anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical

hydroxyle, oxygène singulet et peroxydes lipidiques. Le principe d'un apport d'antioxydants semble être d'autant plus justifié qu'il existe une saturation des systèmes de protection cutanés lors des expositions solaires. Beaucoup d'études concernant la photoprotection interne ont été effectuées in vitro ou in vivo chez l'animal; relativement peu de travaux ont été menés chez l'homme et il faut bien admettre que, dans la plupart des cas, les résultats de ceux-ci restent assez décevants.

Bêta-carotène

Les caroténoïdes sont des pigments naturels liposolubles répan- dus dans de nombreux organismes vivants ainsi que dans les fruits et les légumes qui en constituent la principale source pour l'homme^[6]. Il en existe différents types et certains d'entre eux sont des provitamines A. Ces molécules absorbent l'énergie lumineuse et réduisent la formation des radicaux libres; ces propriétés antioxydantes inhibent la peroxydation lipidique et protègent les membranes cellulaires^[7]. Certains produits de dégradation des caroténoïdes pourraient modifier également les voies de signalisation intracellulaire par l'intermédiaire des récepteurs aux rétinoïdes^[8]. Le bêta-carotène est très abondant dans la spiruline (*Arthrospira platensis*) qui est une espèce d'algue également riche en protéines et en acides gras. Pris par voie orale (180 mg par jour pendant dix semaines) avec ou sans vitamine E, il entraîne chez l'homme une petite augmentation de la dose érythéma- teuse minimale (DEM)^[9,10]. En revanche, à la dose de 150 mg par 24 heures pendant quatre semaines, le bêta-carotène n'entraîne pas de modification de l'érythème après UVB, UVA ou PUVA (psoralène + UVA); il ne semble pas également exercer d'effet protecteur contre les dégâts de l'ADN induits par les UV^[11]. Une étude effectuée en double aveugle contre placebo a montré qu'une dose unique de 120 mg ou que des doses quotidiennes de 90 mg pendant trois semaines ne permettaient pas de modifier la DEM après exposition à un simulateur solaire^[12]. Chez l'homme, l'administration de bêta-carotène (30 mg/24 h) semble être en mesure de prévenir la diminution des réactions d'hypersensibilité retardée observée après exposition aux UVA et aux UVB^[13,14]. Cette posologie permettrait également de réduire les signes de vieillissement cutané photo-induit^[15] mais une étude randomisée récente ne confirme pas ces données^[16]. Les résultats concer- nant la prévention des cancers cutanés ne sont pas convaincants. Ainsi, la prise de bêta-carotène au long cours (50 mg/24 h) chez des sujets ayant déjà eu un carcinome cutané ne permet pas de réduire l'incidence de nouveaux cancers de la peau^[17]. Une étude randomisée contre placebo menée auprès de 22 071 médecins américains a démontré que la supplémentation en bêta-carotène (50 mg/24 h, un jour sur deux pendant 12 ans) ne permettait pas de réduire l'incidence de nouveaux cancers cutanés ou de mala- dies cardiovasculaires^[18,19]. Enfin, l'étude de Green et al.^[20] qui a porté sur 1383 patients ayant reçu un placebo ou 30 mg/24 h de bêta-carotène a montré qu'après quatre ans et demi de supplé- mentation, il n'y avait pas de modification de l'incidence d'un premier cancer cutané ou du nombre total de carcinomes. Une analyse récente des données publiées sur la prévention des can- cers montre que le bêta-carotène n'a aucun effet préventif et que sa supplémentation est même associée à un risque accru de cancers du poumon et de l'estomac^[21].

Vitamines A, C et E

La vitamine A dans l'alimentation est présente sous forme de rétinol et de caroténoïdes. Le rétinol est converti en rétinaldéhyde, qui joue surtout un rôle dans la vision, et en acide rétinoïque qui intervient dans le contrôle de la différenciation et de la prolifé- ration cellulaires^[22,23]. Il n'y a pas d'étude concernant le rôle de la vitamine A per os dans la photoprotection du sujet sain.

La vitamine C sert de cofacteurs à des enzymes impliquées dans la synthèse du collagène et est ainsi susceptible d'inhiber la syn- thèse d'élastine^[23]. Dans la peau, la vitamine C neutralise les radicaux libres en compartiment aqueux et joue un rôle dans la synthèse de vitamine E (α -tocophérol)^[24]. Celle-ci a des effets antioxydants qui permettent entre autres de protéger les cellules

contre la formation de peroxydes lipidiques membranaires^[23]. In vitro, l'incubation de cellules de Langerhans (CL) en présence de vitamine E permet de réduire l'inhibition de la fonction de pré- sentation antigénique de ces cellules par les UVA^[25]. In vivo, les vitamines C et E prises per os n'ont que peu ou pas d'effet sur la DEM^[26,27]. La place des antioxydants en photoprotection interne est d'autant plus difficile à évaluer que leur utilisation au long cours pourrait avoir des effets délétères et être associée à une mor- talité accrue^[28,29].

Sélénium

Le sélénium est susceptible d'intervenir au cours de la photopro- tection car il joue un rôle important dans la réparation de l'ADN et a des effets antioxydants en tant que cofacteur des glutathion peroxydase et thiorédoxine réductase^[30].

La prise de sélénium (200 μ g/24 h) n'a pas d'effet préventif sur la survenue des carcinomes basocellulaires; elle serait même associée à une augmentation du risque de carcinome spinocellu- laire^[31,32]. L'apport de sélénium (200 μ g) chez des greffés rénaux n'a pas d'effet sur la prévention des lésions virales à papillomavi- rus humains et des cancers cutanés^[33].

Zinc

Des études in vitro ont montré que le zinc a des effets anti- oxydants et qu'il peut rendre les cellules plus résistantes au stress oxydatif induit par les UV^[34]. Chez l'homme, il n'y pas d'étude disponible permettant d'évaluer le rôle du zinc en monothérapie dans la photoprotection interne.

Associations d'antioxydants

Les molécules antioxydantes agissent de manière complémen- taire et leur association paraît justifiée si l'on souhaite renforcer leur efficacité^[24]. Les caroténoïdes potentialisent l'action antioxy- dante de la vitamine E après exposition aux UVA^[35]. L'association vitamine C (2 mg) et vitamine E (1000 UI) permettrait au bout de huit jours de supplémentation d'augmenter la DEM de 20 %^[36]. L'administration per os de vitamine C et de vitamine E chez la souris permettrait de réduire la formation des rides après expo- sition aux UVB et un régime alimentaire riche en vitamines E et C serait associé à une élastose solaire moins sévère^[37]. Cet effet sur le vieillissement passerait par l'inhibition des métalloprotéases induites par les UV^[38]. Chez l'homme, l'apport de vitamine C et de vitamine E aurait pour effet d'augmenter de la DEM de 40 %^[26] mais la plupart des travaux ont montré que l'administration de ces vitamines n'avait que peu d'effet sur le stress oxydatif cutané photo-induit^[39,40] et qu'elles n'avaient pas d'intérêt pour la pho- toprotection^[27].

Le lycopène, qui est un des constituants majeurs de la tomate, pourrait avoir des effets photoprotecteurs et son ingestion quo- tidienne chez l'homme serait associée à une augmentation de la DEM^[41]. L'administration de lycopène, de bêta-carotène, de vita- mine E et de sélénium pendant sept semaines s'accompagne d'une augmentation de la DEM, d'une moindre expression de la pro- téine p53, d'une réduction du nombre de *sunburn cells* (SBC) et d'une diminution de la peroxydation lipidique^[42]. La prescrip- tion de bêta-carotène au long cours associé à d'autres antioxydants tels que le sélénium n'avait également pas d'effet préventif sur la survenue de mélanomes^[43]. En revanche, la supplémen- tation en antioxydants pourrait être associée à une augmentation du risque de cancers cutanés chez les femmes, notamment de mélanomes^[44]. Ce risque diminue après l'interruption de cette supplémentation renforçant ainsi a posteriori le rôle des antioxy- dants dans cet effet carcinogène^[45]. Ces données doivent inciter à la prudence dans la prescription d'antioxydants au long cours.

Flavonoïdes et polyphénols

Les flavonoïdes sont des pigments qui forment une sous-classe des polyphénols et qui ont une structure de base formée par deux

cycles aromatiques reliés par trois carbones. Ils agissent principalement en tant qu'antioxydants et sont naturellement présents dans les fleurs et les fruits où ils sont responsables de leur coloration [46]. Une enquête japonaise portant sur 8552 sujets a montré une corrélation négative (surtout chez les femmes) entre la consommation de plus de dix tasses de thé vert par jour et la survenue de cancers [47]. Les polyphénols sont des chélateurs d'ions métalliques qui inhibent la production de radicaux libres oxygénés (ROS). Ils interviennent dans la réparation des dégâts de l'ADN et ont des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices [48, 49]. De nombreuses études menées *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'administration de polyphénols chez la souris permettait de prévenir en partie la survenue de cancers cutanés après exposition aux UV [48, 50]. Il a été montré, toujours chez la souris, que la prévention de cette photocarcinogénèse était due à une stimulation de la production d'interleukine 12 (IL-12), cytokine connue pour stimuler la réparation des dégâts de l'ADN induits par les UV [51-53]. Cette stimulation de la réparation de l'ADN serait également due à une action sur les gènes contrôlant les mécanismes de réparation par excision de nucléotides [54]. Un régime alimentaire riche en grenades ou en pépins de raisin chez la souris serait associé à une réduction du nombre et de la taille des tumeurs photo-induites ; cet effet antitumoral interviendrait dès les premiers stades de la photocarcinogénèse [55, 56]. Il serait également dû aux propriétés anti-inflammatoires de ces composés : inhibition de l'infiltration cutanée par des macrophages producteurs de ROS et de la production de cytokines (IL-1 β , IL-10, TNF- α , IL-6) [53, 57]. L'action antitumorale passerait aussi par l'inhibition de la photo-immunosuppression (PIS) (réduction de la production d'IL-10, stimulation de la production d'IL-12 et de la réparation des dégâts de l'ADN, inhibition des macrophages) qui se manifeste par une moindre inhibition des réactions d'hypersensibilité chez les animaux traités et irradiés [53, 58]. Récemment, Shin et al. [59] ont montré que l'afzéline (flavonoïde) a, *in vitro*, des propriétés photoprotectrices contre les UVB qui se manifestent par une inhibition de la peroxydation lipidique, une diminution des dimères de cyclobutane et de l'apoptose.

La silymarine, extraite des graines du Chardon-Marie, est constituée de dérivés flavonoïdes qui ont des propriétés photoprotectrices : stimulation de la réparation des dégâts de l'ADN, diminution du stress oxydatif, actions antiapoptotique, anti-inflammatoire et immunomodulatrice [60-63]. La silibinine, qui est le principal constituant de la silymarine, a des propriétés anti-inflammatoires et antiangiogènes qui rendent compte en partie de ses effets antitumoraux chez la souris [64].

Chez l'homme, l'ingestion quotidienne de thé vert pendant 12 semaines s'accompagne d'une réduction de l'érythème induit par les UV [65]. Les globules blancs provenant de volontaires sains ayant bu du thé vert seraient moins sensibles aux dégâts de l'ADN photo-induits et l'effet antioxydant des polyphénols serait responsable de cette action [66]. Une étude en double aveugle contre placebo a été effectuée chez 56 femmes ayant bu tous les jours du thé vert pendant deux ans. La supplémentation n'a permis de modifier les signes cliniques et histologiques du vieillissement cutané photo-induit [67].

Le resvératrol est un polyphénol de la classe des stilbènes présent dans certains fruits comme les mûres, les raisins et les cacahuètes. On le retrouve également dans le vin et cette présence a été invoquée pour justifier les effets bénéfiques pour la santé d'une consommation modérée de vin [68, 69]. Le resvératrol *per os* inhibe chez la souris la promotion tumorale induite par les UV en diminuant la production de *transforming growth factor- β -2* (TGF- β -2) [70]. Il agirait également, en bloquant l'activation des *mitogen-activated protein kinases* (MAP kinases) [71] et en stimulant l'apoptose [72]. Toutes ces actions potentiellement intéressantes sont limitées *in vivo* par la faible biodisponibilité du composé et l'intérêt de cette molécule résiderait plutôt dans son utilisation sous forme topique [72].

Extraits de *Polypodium leucotomos* (PL)

Le PL est une fougère des régions tropicales et subtropicales d'Amérique qui pourrait avoir un intérêt dans la photoprotection

systémique [73]. L'administration de PL chez des volontaires sains permettrait également de réduire le nombre de mutations mitochondriales induites par les UVA [74], de diminuer l'intensité des coups de soleil [75], de diminuer les dégâts de l'ADN et le nombre de SBC ainsi que l'infiltration mastocytaire après UV [76]. Les extraits de PL *per os* auraient également pour effet de réduire la PIS en prévenant la diminution du nombre des CL épidermiques après exposition aux UV [77].

Injections d'« α -melanocyte stimulating hormone » (α -MSH)

L' α -MSH est une hormone anti-inflammatoire qui stimule la pigmentation en se liant au récepteur à la mélanocortine de type I (MC1R) [78]. Elle inhiberait également la production de ROS induit par les UV et pourrait favoriser la réparation des dégâts de l'ADN [79-82]. Des injections sous-cutanées d' α -MSH chez des sujets de phototype clair pendant trois mois stimulent la pigmentation cutanée, diminuent la quantité de SBC et de dimères de thymine dans l'épiderme après une exposition à de fortes doses d'UV [78]. En raison de ses activités anti-inflammatoire et pigmentogène, l' α -MSH par voie sous-cutanée permettrait également de diminuer la fréquence et l'intensité des poussées d'urticaire solaire [83]. Quelques essais suggèrent qu'elle pourrait être également proposée dans le traitement de la protoporphyrie érythropoïétique (PPE) [84, 85]. Les injections répétées d' α -MSH sont en général bien tolérées mais ne semblent pas dénuées de risques à long terme car des atypies mélanocytaires, des naevus dysplasiques et quelques cas de mélanomes ont été rapportés dans les suites de cette « photoprotection » [86-90].

Photoprotection diététique

L'ingestion quotidienne de chocolat protégerait contre l'érythème solaire [91]. Les acides gras polyinsaturés oméga-3 permettraient chez l'homme de diminuer l'érythème solaire, de réduire l'expression photo-induite de p53 et de diminuer les dégâts de l'ADN après exposition aux UV [92, 93]. Un régime à base de probiotiques et de caroténoïdes pendant dix semaines serait associé à une diminution de la réponse érythémale chez des volontaires sains [94].

Vitamine D

La vitamine D, formée dans la peau sous l'action des UV, a des effets sur la prolifération et la différenciation cellulaires, ainsi que sur l'immunité [95]. Elle aurait *in vitro* des effets protecteurs contre l'apoptose et la formation des dimères induites par les UV [96, 97]. Chez la souris, elle permettrait d'inhiber la photocarcinogénèse [98].

■ Photoprotection interne et photodermatoses

Caroténoïdes

Le bêta-carotène a été employé en association avec la canthaxantine (le phénoro n'est plus commercialisé et la canthaxantine n'est plus disponible). Il est toutefois possible de formuler des gélules de bêta-carotène en préparation magistrale remboursable (dose maximale quotidienne de 5 mg/kg). Le bêta-carotène peut être proposé dans la PPE en association avec la photoprotection externe [99]. Il doit être administré à fortes doses adaptées au taux sanguin de carotène. Son efficacité est appréciée après trois mois de traitement.

Antipaludéens de synthèse

Le sulfate de chloroquine (Nivaquine®) et le sulfate d'hydroxychloroquine (Plaquenil®) peuvent avoir des effets photoprotecteurs en se liant avec l'ADN et les mélanines, en

stabilisant les membranes lysosomiales, en inhibant la synthèse de prostaglandines et le chimiotactisme des macrophages^[100,101]. L'hydroxychloroquine peut être proposée dans le traitement de la lucite polymorphe ; elle est plus efficace que la chloroquine dans cette indication^[102]. Elle n'a d'effet préventif qu'en association à la photoprotection couplée à une exposition progressive, et réduit alors l'intensité de l'éruption et du prurit^[103].

Thalidomide

Il peut être utilisé dans le prurigo actinique (sans autorisation de mise sur le marché) à la dose de 100 à 200 mg par 24 heures. Quelques observations ont montré que, chez les malades atteints de lupus, l'administration per os de thalidomide permettait de réduire l'érythème induit par les UVB^[104].

Acide para-amino-benzoïque (PABA)

L'action photoprotectrice du PABA par voie externe est bien connue. Ses effets protecteurs par voie interne ne sont pas formellement démontrés (études ouvertes) mais il a été proposé de l'utiliser à la dose de un comprimé à 500 mg pour 10 kg de poids dans la lucite estivale bénigne.

Photoprotection diététique et antiradicalaire

Les extraits de PL, qui ont des propriétés antioxydantes et immunomodulatrices, permettraient per os de prévenir ou de retarder les lésions de lucite polymorphe^[105].

Un régime pauvre en graisses permettrait de réduire l'incidence des kératoses et des carcinomes^[106,107]. L'exercice physique s'accompagnerait chez la souris d'une diminution du nombre de cancers induits par les UVB^[108]. Il existerait des facteurs antiapoptotiques produits par les adipocytes agissant sur les cellules tumorales et sur les cellules exposées aux UVB^[109].

La supplémentation en vitamines C et E n'a aucun intérêt dans la lucite polymorphe^[110]. Les associations de différents antioxydants ont été proposées dans certaines photodermatoses mais aucune étude contrôlée n'a prouvé leur efficacité^[23].

■ Conclusion

Beaucoup de travaux expérimentaux montrent que la photoprotection interne ou systémique, en particulier par ses effets antioxydants, est susceptible d'inhiber certains effets délétères des UV. La place de ce type de photoprotection reste cependant à définir car peu d'études contrôlées ont permis de démontrer son efficacité. Les résultats des évaluations prospectives ne plaident pas en faveur d'une supplémentation au long cours par des associations d'antioxydants. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser les associations de molécules ayant le meilleur rapport bénéfices/risques et les populations susceptibles de bénéficier d'une telle supplémentation. Aujourd'hui, la photoprotection interne n'a pas de place chez le sujet sain et il faut se tourner vers d'autres moyens de prévention des dommages photo-induits en particulier chroniques : exclusion solaire, vêtements et produits de protection solaire.

Déclaration d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.



■ Références

- [1] Surber C, Ulrich C, Hinrichs B, Stockfleth E. Photoprotection in immunocompetent and immunocompromised people. *Br J Dermatol* 2012;**167**(Suppl. 2):85–93.
- [2] Meunier L. Photoprotection: a new classification of sun protection products. *Ann Dermatol Venereol* 2008;**135**:157–9.
- [3] Beani JC. Produits de protection solaire : efficacité et risques. *Ann Dermatol Venereol* 2012;**139**:261–72.
- [4] Beani JC. Enhancement of endogenous antioxidant defenses: a promising strategy for prevention of skin cancers. *Bull Acad Natl Med* 2001;**185**:1507–25 [discussion 26–7].
- [5] Leccia MT. Photoprotection interne. In: Photodermatologie. Rueil-Malmaison: Société française de photodermatologie-Arnette; 2008. p. 181–7.
- [6] Stahl W, Sies H. Photoprotection by dietary carotenoids: concept, mechanisms, evidence and future development. *Mol Nutr Food Res* 2012;**56**:287–95.
- [7] Stahl W, Sies H. Beta-carotene and other carotenoids in protection from sunlight. *Am J Clin Nutr* 2012;**96**:1179S–84S.
- [8] Harrison EH, dela Sena C, Eroglu A, Fleshman MK. The formation, occurrence, and function of beta-apocarotenoids: beta-carotene metabolites that may modulate nuclear receptor signaling. *Am J Clin Nutr* 2012;**96**:1189S–92S.
- [9] Mathews-Roth MM, Krinsky NI. Carotenoid dose level and protection against UV-B induced skin tumors. *Photochem Photobiol* 1985;**42**:35–8.
- [10] Kopcke W, Krutmann J. Protection from sunburn with beta-carotene – a meta-analysis. *Photochem Photobiol* 2008;**84**:284–8.
- [11] Wolf C, Steiner A, Honigsman H. Do oral carotenoids protect human skin against ultraviolet erythema, psoralen phototoxicity, and ultraviolet-induced DNA damage? *J Invest Dermatol* 1988;**90**:55–7.
- [12] Garmyn M, Ribaya-Mercado JD, Russel RM, Bhawan J, Gilchrist BA. Effect of beta-carotene supplementation on the human sunburn reaction. *Exp Dermatol* 1995;**4**:104–11.
- [13] Fuller CJ, Faulkner H, Bendich A, Parker RS, Roe DA. Effect of beta-carotene supplementation on photosuppression of delayed-type hypersensitivity in normal young men. *Am J Clin Nutr* 1992;**56**:684–90.
- [14] Herraiz LA, Hsieh WC, Parker RS, Swanson JE, Bendich A, Roe DA. Effect of UV exposure and beta-carotene supplementation on delayed-type hypersensitivity response in healthy older men. *J Am Coll Nutr* 1998;**17**:617–24.
- [15] Cho S, Lee DH, Won CH, Kim SM, Lee S, Lee MJ, et al. Differential effects of low-dose and high-dose beta-carotene supplementation on the signs of photoaging and type I procollagen gene expression in human skin in vivo. *Dermatology* 2010;**221**:160–71.
- [16] Hughes MC, Williams GM, Baker P, Green AC. Sunscreen and prevention of skin aging: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;**158**:781–90.
- [17] Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1990;**323**:789–95.
- [18] Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;**334**:1145–9.
- [19] Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skin cancer in the physician's health study. *Arch Dermatol* 2000;**136**:179–84.
- [20] Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;**354**:723–9.
- [21] Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2010;**127**:172–84.
- [22] Chapman MS. Vitamin A: history, current uses, and controversies. *Semin Cutan Med Surg* 2012;**31**:11–6.
- [23] Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol* 2012;**67**:1013–24.
- [24] Eberlein-Konig B, Ring J. Relevance of vitamins C and E in cutaneous photoprotection. *J Cosmet Dermatol* 2005;**4**:4–9.
- [25] Clement-Lacroix P, Michel L, Moysan A, Morliere P, Dubertret L. UVA-induced immune suppression in human skin: protective effect of vitamin E in human epidermal cells in vitro. *Br J Dermatol* 1996;**134**:77–84.
- [26] Mireles-Rocha H, Galindo I, Huerta M, Trujillo-Hernandez B, Elizalde A, Cortes-Franco R. UVB photoprotection with antioxidants: effects of oral therapy with d-alpha-tocopherol and ascorbic acid on the minimal erythema dose. *Acta Derm Venereol* 2002;**82**:21–4.
- [27] Werninghaus K, Meydani M, Bhawan J, Margolis R, Blumberg JB, Gilchrist BA. Evaluation of the photoprotective effect of oral vitamin E supplementation. *Arch Dermatol* 1994;**130**:1257–61.
- [28] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS One* 2013;**8**:e74558.

- [29] Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;**142**:37–46.
- [30] Bera S, De Rosa V, Rachidi W, Diamond AM. Does a role for selenium in DNA damage repair explain apparent controversies in its use in chemoprevention? *Mutagenesis* 2013;**28**:127–34.
- [31] Clark LC, Combs Jr GF, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996;**276**:1957–63.
- [32] Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs Jr GF, et al. Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;**95**:1477–81.
- [33] Dreno B, Euvrard S, Frances C, Moysé D, Nandeuil A. Effect of selenium intake on the prevention of cutaneous epithelial lesions in organ transplant recipients. *Eur J Dermatol* 2007;**17**:140–5.
- [34] Richard MJ, Guiraud P, Leccia MT, Beani JC, Favier A. Effect of zinc supplementation on resistance of cultured human skin fibroblasts toward oxidant stress. *Biol Trace Elem Res* 1993;**37**:187–99.
- [35] Edge R, McGarvey DJ, Truscott TG. The carotenoids as anti-oxidants—a review. *J Photochem Photobiol B* 1997;**41**:189–200.
- [36] Eberlein-König B, Placzek M, Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alpha-tocopherol (vitamin E). *J Am Acad Dermatol* 1998;**38**:45–8.
- [37] Husein-El Ahmed H, Aneiros-Fernandez J, Gutierrez-Salmeron MT, Aneiros-Cachaza J, Naranjo-Sintes R. Relationship between food intake and cutaneous solar elastosis adjacent to basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;**27**:25–30.
- [38] Cho HS, Lee MH, Lee JW, No KO, Park SK, Lee HS, et al. Anti-wrinkling effects of the mixture of vitamin C, vitamin E, pycnogenol and evening primrose oil, and molecular mechanisms on hairless mouse skin caused by chronic ultraviolet B irradiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;**23**:155–62.
- [39] McArdle F, Rhodes LE, Parslew RA, Close GL, Jack CI, Friedmann PS, et al. Effects of oral vitamin E and beta-carotene supplementation on ultraviolet radiation-induced oxidative stress in human skin. *Am J Clin Nutr* 2004;**80**:1270–5.
- [40] Anstey AV. Systemic photoprotection with alpha-tocopherol (vitamin E) and beta-carotene. *Clin Exp Dermatol* 2002;**27**:170–6.
- [41] Stahl W, Heinrich U, Aust O, Tronnier H, Sies H. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. *Photochem Photobiol Sci* 2006;**5**:238–42.
- [42] Cesarini JP, Michel L, Maurette JM, Adhoute H, Bejot M. Immediate effects of UV radiation on the skin: modification by an antioxidant complex containing carotenoids. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;**19**:182–9.
- [43] Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White E. Antioxidant supplementation and risk of incident melanomas: results of a large prospective cohort study. *Arch Dermatol* 2009;**145**:879–82.
- [44] Hercberg S, Ezzedine K, Guinot C, Preziosi P, Galan P, Bertrais S, et al. Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men. *J Nutr* 2007;**137**:2098–105.
- [45] Ezzedine K, Latreille J, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Guinot C, et al. Incidence of skin cancers during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and mineral supplementation. *Eur J Cancer* 2010;**46**:3316–22.
- [46] Petrucci E, Braidot E, Zancani M, Peresson C, Bertolini A, Patui S, et al. Plant flavonoids-biosynthesis, transport and involvement in stress responses. *Int J Mol Sci* 2013;**14**:14950–73.
- [47] Imai K, Suga K, Nakachi K. Cancer-preventive effects of drinking green tea among a Japanese population. *Prev Med* 1997;**26**:769–75.
- [48] Afaq F, Katiyar SK. Polyphenols: skin photoprotection and inhibition of photocarcinogenesis. *Mini Rev Med Chem* 2011;**11**:1200–15.
- [49] Afaq F. Natural agents: cellular and molecular mechanisms of photoprotection. *Arch Biochem Biophys* 2011;**508**:144–51.
- [50] Korkina L, De Luca C, Pastore S. Plant polyphenols and human skin: friends or foes. *Ann N Y Acad Sci* 2012;**1259**:77–86.
- [51] Meeran SM, Mantena SK, Elmets CA, Katiyar SK. (-)-Epigallocatechin-3-gallate prevents photocarcinogenesis in mice through interleukin-12-dependent DNA repair. *Cancer Res* 2006;**66**:5512–20.
- [52] Meeran SM, Akhtar S, Katiyar SK. Inhibition of UVB-induced skin tumor development by drinking green tea polyphenols is mediated through DNA repair and subsequent inhibition of inflammation. *J Invest Dermatol* 2009;**129**:1258–70.
- [53] Sharma SD, Katiyar SK. Dietary grape-seed proanthocyanidin inhibition of ultraviolet B-induced immune suppression is associated with induction of IL-12. *Carcinogenesis* 2006;**27**:95–102.
- [54] Katiyar SK, Vaid M, van Steeg H, Meeran SM. Green tea polyphenols prevent UV-induced immunosuppression by rapid repair of DNA damage and enhancement of nucleotide excision repair genes. *Cancer Prev Res* 2010;**3**:179–89.
- [55] Afaq F, Khan N, Syed DN, Mukhtar H. Oral feeding of pomegranate fruit extract inhibits early biomarkers of UVB radiation-induced carcinogenesis in SKH-1 hairless mouse epidermis. *Photochem Photobiol* 2010;**86**:1318–26.
- [56] Mittal A, Elmets CA, Katiyar SK. Dietary feeding of proanthocyanidins from grape seeds prevents photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice: relationship to decreased fat and lipid peroxidation. *Carcinogenesis* 2003;**24**:1379–88.
- [57] Sharma SD, Katiyar SK. Dietary grape seed proanthocyanidins inhibit UVB-induced cyclooxygenase-2 expression and other inflammatory mediators in UVB-exposed skin and skin tumors of SKH-1 hairless mice. *Pharm Res* 2010;**27**:1092–102.
- [58] Katiyar SK, Challa A, McCormick TS, Cooper KD, Mukhtar H. Prevention of UVB-induced immunosuppression in mice by the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate may be associated with alterations in IL-10 and IL-12 production. *Carcinogenesis* 1999;**20**:2117–24.
- [59] Shin SW, Jung E, Kim S, Kim JH, Kim EG, Lee J, et al. Antagonizing effects and mechanisms of afzelin against UVB-induced cell damage. *PLoS One* 2013;**8**:e61971.
- [60] Katiyar SK, Mantena SK, Meeran SM. Silymarin protects epidermal keratinocytes from ultraviolet radiation-induced apoptosis and DNA damage by nucleotide excision repair mechanism. *PLoS One* 2011;**6**:e21410.
- [61] Katiyar SK, Meleth S, Sharma SD. Silymarin, a flavonoid from milk thistle (*Silybum marianum* L.), inhibits UV-induced oxidative stress through targeting infiltrating CD11b+ cells in mouse skin. *Photochem Photobiol* 2008;**84**:266–71.
- [62] Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res* 2010;**302**:71–83.
- [63] Vaid M, Katiyar SK. Molecular mechanisms of inhibition of photocarcinogenesis by silymarin, a phytochemical from milk thistle (*Silybum marianum* L Gaertn.). *Int J Oncol* 2010;**36**:1053–60.
- [64] Gu M, Singh RP, Dhanalakshmi S, Agarwal C, Agarwal R. Silibinin inhibits inflammatory and angiogenic attributes in photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice. *Cancer Res* 2007;**67**:3483–91.
- [65] Heinrich U, Moore CE, De Spirt S, Tronnier H, Stahl W. Green tea polyphenols provide photoprotection, increase microcirculation, and modulate skin properties of women. *J Nutr* 2011;**141**:1202–8.
- [66] Malhomme de la Roche H, Seagrove S, Mehta A, Divekar P, Campbell S, Curnow A. Using natural dietary sources of antioxidants to protect against ultraviolet and visible radiation-induced DNA damage: an investigation of human green tea ingestion. *J Photochem Photobiol B* 2010;**101**:169–73.
- [67] Janjua R, Munoz C, Gorell E, Rehmus W, Egbert B, Kern D, et al. A two-year, double-blind, randomized placebo-controlled trial of oral green tea polyphenols on the long-term clinical and histologic appearance of photoaging skin. *Dermatol Surg* 2009;**35**:1057–65.
- [68] Svajger U, Jeras M. Anti-inflammatory effects of resveratrol and its potential use in therapy of immune-mediated diseases. *Int Rev Immunol* 2012;**31**:202–22.
- [69] Whitlock NC, Baek SJ. The anticancer effects of resveratrol: modulation of transcription factors. *Nutr Cancer* 2012;**64**:493–502.
- [70] Kim KH, Back JH, Zhu Y, Arbesman J, Athar M, Kopelovich L, et al. Resveratrol targets transforming growth factor-beta2 signaling to block UV-induced tumor progression. *J Invest Dermatol* 2011;**131**:195–202.
- [71] Kundu JK, Surh YJ. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives. *Cancer Lett* 2008;**269**:243–61.
- [72] Ndiaye M, Philippe C, Mukhtar H, Ahmad N. The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: promise, prospects, and challenges. *Arch Biochem Biophys* 2011;**508**:164–70.
- [73] Gonzalez S, Gilaberte Y, Philips N. Mechanistic insights in the use of a *Polypodium leucotomos* extract as an oral and topical photoprotective agent. *Photochem Photobiol Sci* 2010;**9**:559–63.
- [74] Villa A, Viera MH, Amini S, Huo R, Perez O, Ruiz P, et al. Decrease of ultraviolet A light-induced “common deletion” in healthy volunteers after oral *Polypodium leucotomos* extract supplement in a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2010;**62**:511–3.
- [75] Aguilera P, Carrera C, Puig-Butille JA, Badenas C, Lecha M, Gonzalez S, et al. Benefits of oral *Polypodium leucotomos* extract in MM high-risk patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;**27**:1095–100.
- [76] Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Goukassian D, Rius-Diaz F, Mihm MC, et al. Oral *Polypodium leucotomos* extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. *J Am Acad Dermatol* 2004;**51**:910–8.

- [77] Gonzalez S, Pathak MA, Cuevas J, Villarrubia VG, Fitzpatrick TB. Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;**13**:50–60.
- [78] Barnetson RS, Ooi TK, Zhuang L, Halliday GM, Reid CM, Walker PC, et al. [Nle4-D-Phe7]-alpha-melanocyte-stimulating hormone significantly increased pigmentation and decreased UV damage in fair-skinned Caucasian volunteers. *J Invest Dermatol* 2006;**126**:1869–78.
- [79] Garcin G, Le Gallic L, Stoebner PE, Guezennec A, Guesnet J, Lavabre-Bertrand T, et al. Constitutive expression of MC1R in HaCaT keratinocytes inhibits basal and UVB-induced TNF-alpha production. *Photochem Photobiol* 2009;**85**:1440–50.
- [80] Garcin G, Douki T, Stoebner PE, Guesnet J, Guezennec A, Martinez J, et al. Cell surface expression of melanocortin-1 receptor on HaCaT keratinocytes and alpha-melanocortin stimulation do not affect the formation and repair of UVB-induced DNA photoproducts. *Photochem Photobiol Sci* 2007;**6**:585–93.
- [81] Henri P, Beaumel S, Guezennec A, Poumes C, Stoebner PE, Stasia MJ, et al. MC1R expression in HaCaT keratinocytes inhibits UVA-induced ROS production via NADPH oxidase- and cAMP-dependent mechanisms. *J Cell Physiol* 2012;**227**:2578–85.
- [82] Robinson S, Dixon S, August S, Diffey B, Wakamatsu K, Ito S, et al. Protection against UVR involves MC1R-mediated non-pigmentary and pigmentary mechanisms in vivo. *J Invest Dermatol* 2010;**130**:1904–13.
- [83] Haylett AK, Nie Z, Brownrigg M, Taylor R, Rhodes LE. Systemic photoprotection in solar urticaria with alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue [Nle4-D-Phe7]-alpha-MSH. *Br J Dermatol* 2011;**164**:407–14.
- [84] Harms J, Lautenschlager S, Minder CE, Minder EI. An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med* 2009;**360**:306–7.
- [85] Minder EI. Afamelanotide, an agonistic analog of alpha-melanocyte-stimulating hormone, in dermal phototoxicity of erythropoietic protoporphyria. *Expert Opin Invest Drugs* 2010;**19**:1591–602.
- [86] Cardones AR, Grichnik JM. Alpha-melanocyte-stimulating hormone-induced eruptive nevi. *Arch Dermatol* 2009;**145**:441–4.
- [87] Cousen P, Colver G, Helbling I. Eruptive melanocytic naevi following melanotan injection. *Br J Dermatol* 2009;**161**:707–8.
- [88] Ferrandiz-Pulido C, Fernandez-Figueras MT, Quer A, Ferrandiz C. An eruptive pigmented lesion after melanotan injection. *Clin Exp Dermatol* 2011;**36**:801–2.
- [89] Ong S, Bowling J. Melanotan-associated melanoma in situ. *Australas J Dermatol* 2012;**53**:301–2.
- [90] Paurobally D, Jason F, Dezfoulian B, Nikkels AF. Melanotan-associated melanoma. *Br J Dermatol* 2011;**164**:1403–5.
- [91] Heinrich U, Neukam K, Tronnier H, Sies H, Stahl W. Long-term ingestion of high flavanol cocoa provides photoprotection against UV-induced erythema and improves skin condition in women. *J Nutr* 2006;**136**:1565–9.
- [92] Rhodes LE, Shahbakhti H, Azurdia RM, Moison RM, Steenwinkel MJ, Homburg MI, et al. Effect of eicosapentaenoic acid, an omega-3 polyunsaturated fatty acid, on UVR-related cancer risk in humans. An assessment of early genotoxic markers. *Carcinogenesis* 2003;**24**:919–25.
- [93] Pilkington SM, Watson RE, Nicolaou A, Rhodes LE. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: photoprotective macronutrients. *Exp Dermatol* 2011;**20**:537–43.
- [94] Bouilly-Gauthier D, Jeannes C, Maubert Y, Duteil L, Queille-Roussel C, Piccardi N, et al. Clinical evidence of benefits of a dietary supplement containing probiotic and carotenoids on ultraviolet-induced skin damage. *Br J Dermatol* 2010;**163**:536–43.
- [95] Leccia MT. Skin, sun exposure and vitamin D: facts and controversies. *Ann Dermatol Venereol* 2013;**140**:176–82.
- [96] Gordon-Thomson C, Gupta R, Tongkao-on W, Ryan A, Halliday GM, Mason RS. 1alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 enhances cellular defences against UV-induced oxidative and other forms of DNA damage in skin. *Photochem Photobiol Sci* 2012;**11**:1837–47.
- [97] Song EJ, Gordon-Thomson C, Cole L, Stern H, Halliday GM, Damian DL, et al. 1alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 reduces several types of UV-induced DNA damage and contributes to photoprotection. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;**136**:131–8.
- [98] Dixon KM, Sequeira VB, Deo SS, Mohan R, Posner GH, Mason RS. Differential photoprotective effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and a low calcaemic deltanoid. *Photochem Photobiol Sci* 2012;**11**:1825–30.
- [99] Harper P, Wahlin S. Treatment options in acute porphyria, porphyria cutanea tarda, and erythropoietic protoporphyria. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;**10**:444–55.
- [100] Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;**42**:145–53.
- [101] Fardet L, Revuz J. Synthetic antimalarials. *Ann Dermatol Venereol* 2005;**132**(8–9Pt1):665–74.
- [102] Pareek A, Khopkar U, Sacchidanand S, Chandurkar N, Naik GS. Comparative study of efficacy and safety of hydroxychloroquine and chloroquine in polymorphic light eruption: a randomized, double-blind, multicentric study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;**74**:18–22.
- [103] 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.
- [104] Cummins DL, Gaspari AA. Photoprotection by thalidomide in patients with chronic cutaneous and systemic lupus erythematosus: discordant effects on minimal erythema dose and sunburn cell formation. *Br J Dermatol* 2004;**151**:458–64.
- [105] Tanew A, Radakovic S, Gonzalez S, Venturini M, Calzavara-Pinton P. Oral administration of a hydrophilic extract of *Polypodium leucotomos* for the prevention of polymorphic light eruption. *J Am Acad Dermatol* 2012;**66**:58–62.
- [106] Black HS, Herd JA, Goldberg LH, Wolf Jr JE, Thornby JJ, Rosen T, et al. Effect of a low-fat diet on the incidence of actinic keratosis. *N Engl J Med* 1994;**330**:1272–5.
- [107] Black HS, Thornby JJ, Wolf Jr JE, Goldberg LH, Herd JA, Rosen T, et al. Evidence that a low-fat diet reduces the occurrence of non-melanoma skin cancer. *Int J Cancer* 1995;**62**:165–9.
- [108] Michna L, Wagner GC, Lou YR, Xie JG, Peng QY, Lin Y, et al. Inhibitory effects of voluntary running wheel exercise on UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis* 2006;**27**:2108–15.
- [109] Lu YP, Lou YR, Nolan B, Peng QY, Xie JG, Wagner GC, et al. Stimulatory effect of voluntary exercise or fat removal (partial lipectomy) on apoptosis in the skin of UVB light-irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;**103**:16301–6.
- [110] Eberlein-Konig B, Fesq H, Abeck D, Przybilla B, Placzek M, Ring J. Systemic vitamin C and vitamin E do not prevent photoprovocation test reactions in polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;**16**:50–2.

L. Meunier (laurent.meunier@univ-montp1.fr).

Service de dermatologie, Hôpital Caréméau, CHRU de Nîmes, place du Professeur-Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France.

UMR CNRS 5247, IBMM Université Montpellier I, Montpellier, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Meunier L. Photoprotection interne. *EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique* 2014;**9**(1):1-6 [Article 50-200-C-10].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)

1 information supplémentaire

[Cliquez ici](#)