

Concernant : PRODUITS DE PROTECTION SOLAIRE (PPS)

Maladie rare concernée et/ou Affection longue durée : Xeroderma pigmentosum (XP)

Saisine du : 19/08/2008

Par : Ministère(s) concerné(s) : Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui Non

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui Non

Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire

Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

Avis de l'Afssaps en date du 18 décembre 2008 (en annexe)

Conditions de l'avis

Maladie rare et/ou ALD concernée :

Xeroderma pigmentosum (XP)

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :

Protection cutanée contre les rayonnements UV des patients ayant un XP.

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, l'application de PPS avec un indice de photo-protection de 50+ constitue une mesure de prévention indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée.

Posologie :

17,5 mg (ou ml) / j, soit environ 128 tubes de 50 (g ou ml) par an.

Modalités d'utilisation :

Applications toutes les 1h 30 à 2 heures (pendant les 8 heures d'exposition solaire maximale) de 2mg/cm² pour le visage, le cou, les poignets et les mains.

Nombre de patients concernés :

Approximativement 100 patients.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

*Si oui, préciser
les modalités :*

Argumentaire

La photoprotection est indispensable dans le XP car elle est la seule attitude préventive efficace contre le développement de cancers.

Stratégie thérapeutique

Elle doit répondre à l'objectif de protéger l'intégralité du corps du patient lorsque celui-ci est soumis à un rayonnement UV. En zone d'exposition (soleil, lumière non filtrée), quand la protection par écrans type films de protection n'est pas assurée, le patient doit :

- porter des vêtements couvrants,
- utiliser un PPS de haute protection (50+) pour les poignets, les mains, le cou et le visage,
- porter des lunettes de soleil ayant le marquage CE avec un filtre de protection contre les rayonnements solaires 3 ou 4, couvrantes avec protections latérales,
- en fonction des activités, le port d'un masque de protection et/ou de gants sont aussi indispensables, en alternance avec les PPS*.

Ces conclusions proviennent du PNDS Xeroderma Pigmentosum et de la liste des actes et prestation (LAP)¹ de juin 2007 et de la saisie du centre de référence pour les dispositifs, complété par l'avis de l'AFSSAPS sur le caractère indispensable de la photo-protection et plus spécifiquement pour la place et l'utilisation des PPS (voir Annexe : Avis de l'AFSSAPS en date du 18 décembre 2008).

Elles sont fondées sur les références suivantes :

- Recommandations relatives aux produits de protection solaire (PPS) d'étiquetage et classification en 4 classes (recommandation 2006/647/CE de la Commission des Communautés européennes du 22 septembre 2006).
- Equipement de protection individuelle de l'œil – Lunettes solaires et filtres de protection contre les rayonnements solaires pour usage général et filtres pour l'observation directe du soleil – NB EN 1836+A1 Décembre 2007.
- Synthèse, Ann dermatol venereol 2007 134:2 s46-54 (A Pochet, AFSSAPS).

Une bibliographie complémentaire est proposée dans l'argumentaire de l'AFSSAPS en annexe.

* : Les gants et les masques de protection ont le même caractère indispensable que les PPS pour les patients XP. En zone d'exposition solaire, leur utilisation alterne avec celle des PPS et dépend des activités pratiquées à l'extérieur par les patients. Il ne s'agit donc pas d'une alternative au sens du texte de la loi mais de la nécessité d'utiliser soit les PPS, soit les gants et/ou masque en fonction des situations.

Concernant : LUNETTES DE SOLEIL

Maladie rare concernée et/ou Affection longue durée : Xeroderma pigmentosum (XP)

Saisine du : 19/08/2008

Par : Ministère(s) concerné(s) : Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui Non

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui Non

Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire

Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

Avis de l'Afssaps en date du 18 décembre 2008 (en annexe)

Conditions de l'avis

Maladie rare et/ou ALD concernée :

Xeroderma pigmentosum (XP)

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :

Protection oculaire contre les rayonnements UV des patients ayant un XP.

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, l'utilisation de lunettes de soleil constitue une mesure de prévention indispensable aux patients concernés et pour lesquels il n'existe pas d'alternative appropriée.

Spécifications

Les lunettes doivent :

- Bénéficier du marquage CE.

- Correspondre à une catégorie de filtre de protection contre les rayonnements solaires 3 ou 4.
- Être couvrantes, avec protections latérales.
- À renouveler tous les 2 ans.

Modalités d'utilisation :

Pendant les 8 heures d'exposition solaire maximale, en dehors des zones protégées (par écrans type films de protection).

Nombre de patients concernés :

Approximativement 100 patients.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Si oui, préciser les modalités :

Argumentaire

La photoprotection est indispensable dans le XP car elle est la seule attitude préventive efficace contre le développement de cancers.

Stratégie thérapeutique

Elle doit répondre à l'objectif de protéger l'intégralité du corps du patient lorsque celui-ci est soumis à un rayonnement UV. En zone d'exposition (soleil, lumière non filtrée), quand la protection par écrans type films de protection n'est pas assurée, le patient doit :

- porter des vêtements couvrants,
- utiliser un PPS de haute protection (50+) pour les poignets, les mains, le cou et le visage,
- porter des lunettes de soleil ayant le marquage CE avec un filtre de protection contre les rayonnements solaires 3 ou 4, couvrantes avec protections latérales,
- en fonction des activités, le port d'un masque de protection et/ou de gants sont aussi indispensables, en alternance avec les PPS*.

Ces conclusions proviennent du PNDS Xeroderma Pigmentosum et de la liste des actes et prestation (LAP)¹ de juin 2007 et de la saisie du centre de référence pour les dispositifs, complété par l'avis de l'AFSSAPS sur le caractère indispensable de la photo-protection et

plus spécifiquement pour la place et l'utilisation des PPS (voir Annexe : Avis de l'AFSSAPS en date du 18 décembre 2008).

Elles sont fondées sur les références suivantes :

- Recommandations relatives aux produits de protection solaire (PPS) d'étiquetage et classification en 4 classes (recommandation 2006/647/CE de la Commission des Communautés européennes du 22 septembre 2006).
- Equipement de protection individuelle de l'œil – Lunettes solaires et filtres de protection contre les rayonnements solaires pour usage général et filtres pour l'observation directe du soleil – NB EN 1836+A1 Décembre 2007.
- Synthèse, Ann dermatol venereol 2007 134:2 s46-54 (A Pochet, AFSSAPS).

Une bibliographie complémentaire est proposée dans l'argumentaire de l'AFSSAPS en annexe.

* : Les gants et les masques de protection ont le même caractère indispensable que les PPS pour les patients XP. En zone d'exposition solaire, leur utilisation alterne avec celle des PPS et dépend des activités pratiquées à l'extérieur par les patients. Il ne s'agit donc pas d'une alternative au sens du texte de la loi mais de la nécessité d'utiliser soit les PPS, soit les gants et/ou masque en fonction des situations.

Concernant : GANTS

Maladie rare concernée et/ou Affection longue durée : Xeroderma pigmentosum (XP)

Saisine du : 19/08/2008

Par : Ministère(s) concerné(s) : Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui Non

Cf. texte de l'avis ci-dessous

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui Non

Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire

Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

Avis de l'Afssaps en date du 18 décembre 2008 (en annexe)

Conditions de l'avis

Maladie rare et/ou ALD concernée :

Xeroderma pigmentosum (XP)

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :

Protection des mains contre les rayonnements UV des patients ayant un XP

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, l'utilisation de gants constitue une mesure de prévention indispensable aux patients concernés en alternance avec les PPS.

Spécifications

- Les gants doivent être en coton épais, en cuir ou en synthétique type gants de ski, de couleur foncée.

- À renouveler tous les ans.

Modalités d'utilisation

Pendant les 8 heures d'exposition solaire maximale, en dehors des zones protégées (par écrans type films de protection).

Nombre de patients concernés :

Approximativement 100 patients.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

*Si oui, préciser
les modalités :*

Argumentaire

La photoprotection est indispensable dans le XP car elle est la seule attitude préventive efficace contre le développement de cancers.

Stratégie thérapeutique

Elle doit répondre à l'objectif de protéger l'intégralité du corps du patient lorsque celui-ci est soumis à un rayonnement UV. En zone d'exposition (soleil, lumière non filtrée), quand la protection par écrans type films de protection n'est pas assurée, le patient doit :

- porter des vêtements couvrants,
- utiliser un PPS de haute protection (50+) pour les poignets, les mains, le cou et le visage,
- porter des lunettes de soleil ayant le marquage CE avec un filtre de protection contre les rayonnements solaires 3 ou 4, couvrantes avec protections latérales,
- en fonction des activités, le port d'un masque de protection et/ou de gants sont aussi indispensables, en alternance avec les PPS*.

Ces conclusions proviennent du PNDS Xeroderma Pigmentosum et de la liste des actes et prestation (LAP)¹ de juin 2007 et de la saisie du centre de référence pour les dispositifs, complété par l'avis de l'AFSSAPS sur le caractère indispensable de la photo-protection et plus spécifiquement pour la place et l'utilisation des PPS (voir Annexe : Avis de l'AFSSAPS en date du 18 décembre 2008).

Elles sont fondées sur les références suivantes :

- Recommandations relatives aux produits de protection solaire (PPS) d'étiquetage et classification en 4 classes (recommandation 2006/647/CE de la Commission des Communautés européennes du 22 septembre 2006).
- Equipement de protection individuelle de l'œil – Lunettes solaires et filtres de protection contre les rayonnements solaires pour usage général et filtres pour l'observation directe du soleil – NB EN 1836+A1 Décembre 2007.
- Synthèse, Ann dermatol venereol 2007 134:2 s46-54 (A Pochet, AFSSAPS).

Une bibliographie complémentaire est proposée dans l'argumentaire de l'AFSSAPS en annexe.

* : Les gants et les masques de protection ont le même caractère indispensable que les PPS pour les patients XP. En zone d'exposition solaire, leur utilisation alterne avec celle des PPS et dépend des activités pratiquées à l'extérieur par les patients. Il ne s'agit donc pas d'une alternative au sens du texte de la loi mais de la nécessité d'utiliser soit les PPS, soit les gants et/ou masque en fonction des situations.

Concernant : PRODUITS MASQUES DE PROTECTION

Maladie rare concernée et/ou Affection longue durée : Xeroderma pigmentosum (XP)

Saisine du : 19/08/2008

Par : Ministère(s) concerné(s) : Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Absence d'alternative thérapeutique appropriée

Oui Non

Cf. texte de l'avis ci-dessous

Utilisation indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou à sa non-dégradation

Oui Non

Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire

Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

Avis de l'Afssaps en date du 18 décembre 2008 (en annexe)

Conditions de l'avis

Maladie rare et/ou ALD concernée :

Xeroderma pigmentosum (XP)

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire :

Protection du visage et du cou contre les rayonnements UV des patients ayant un XP

Dans cette indication et dans le respect de la stratégie thérapeutique présentée dans cet avis, l'utilisation de masques de protection constitue une mesure de prévention indispensable aux patients concernés en alternance avec les PPS.

Spécifications

Le centre de référence ne peut proposer de recommandations particulières sur le type de masque à privilégier en termes de performance, ni en termes de renouvellement.

Modalités d'utilisation

Pendant les 8 heures d'exposition solaire maximale, en dehors des zones protégées (par écrans type films de protection).

Nombre de patients concernés :

Approximativement 100 patients.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

*Si oui, préciser
les modalités :*

Argumentaire

La photoprotection est indispensable dans le XP car elle est la seule attitude préventive efficace contre le développement de cancers.

Stratégie thérapeutique

Elle doit répondre à l'objectif de protéger l'intégralité du corps du patient lorsque celui-ci est soumis à un rayonnement UV. En zone d'exposition (soleil, lumière non filtrée), quand la protection par écrans type films de protection n'est pas assurée, le patient doit :

- porter des vêtements couvrants,
- utiliser un PPS de haute protection (50+) pour les poignets, les mains, le cou et le visage,
- porter des lunettes de soleil ayant le marquage CE avec un filtre de protection contre les rayonnements solaires 3 ou 4, couvrantes avec protections latérales,
- en fonction des activités, le port d'un masque de protection et/ou de gants sont aussi indispensables, en alternance avec les PPS*.

Ces conclusions proviennent du PNDS Xeroderma Pigmentosum et de la liste des actes et prestation (LAP)¹ de juin 2007 et de la saisie du centre de référence pour les dispositifs, complété par l'avis de l'AFSSAPS sur le caractère indispensable de la photo-protection et plus spécifiquement pour la place et l'utilisation des PPS (voir Annexe : Avis de l'AFSSAPS en date du 18 décembre 2008).

Elles sont fondées sur les références suivantes :

- Recommandations relatives aux produits de protection solaire (PPS) d'étiquetage et classification en 4 classes (recommandation 2006/647/CE de la Commission des Communautés européennes du 22 septembre 2006).
- Equipement de protection individuelle de l'œil – Lunettes solaires et filtres de protection contre les rayonnements solaires pour usage général et filtres pour l'observation directe du soleil – NB EN 1836+A1 Décembre 2007.
- Synthèse, Ann dermatol venereol 2007 134:2 s46-54 (A Pochet, AFSSAPS).

Une bibliographie complémentaire est proposée dans l'argumentaire de l'AFSSAPS en annexe.

* : Les gants et les masques de protection ont le même caractère indispensable que les PPS pour les patients XP. En zone d'exposition solaire, leur utilisation alterne avec celle des PPS et dépend des activités pratiquées à l'extérieur par les patients. Il ne s'agit donc pas d'une alternative au sens du texte de la loi mais de la nécessité d'utiliser soit les PPS, soit les gants et/ou masque en fonction des situations.

Annexe : Avis de l'Afssaps en date du 18 décembre 2008

La photoprotection est indispensable dans le *Xeroderma pigmentosum* car elle est la seule attitude préventive efficace contre le développement de cancers.

Elle doit répondre à l'objectif de protéger l'intégralité du corps du patient lorsque celui-ci est soumis à un rayonnement UV. En zone d'exposition (soleil, lumière non filtrée), quand la protection par écrans type films de protection n'est pas assurée, le patient doit porter des vêtements couvrants et utiliser un PPS de haute protection (50+) pour les mains et le visage.

Concernant le remboursement de ces produits de protection solaire pour les patients atteints de *Xeroderma pigmentosum*, l'avis de l'Afssaps, conformément au décret n° 2008 - 211, est le suivant :

- **Efficacité présumée**

Probable sous réserve :

- d'utiliser des produits de protection solaire (PPS) conformes aux recommandations de la Commission européenne du 22 septembre 2006 (2006/647/CE), d'indice de protection érythémale 50+ et
- d'appliquer quotidiennement le PPS,

- **Effets indésirables éventuels dans l'utilisation envisagée** : aucun.

- **Alternatives thérapeutiques appropriées** :

En dehors des protections vestimentaires et oculaires, il n'y a pas d'alternative possible en dehors de l'éviction solaire totale (voir argumentaire ci-joint J.C. Béani).

- **Suivi particulier des patients.**

Nécessité d'un suivi dermatologique spécifique des patients : très régulier, tous les 3 mois en raison de cancers multiples et récidivants.

- **Nécessité du dépôt par le laboratoire ou le fabricant d'une demande d'AMM dans l'indication considérée.**

Non, il n'est pas réaliste pour ce type de maladie orpheline d'envisager une demande d'AMM dans l'indication considérée.

- **Posologie**

Le projet d'avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire du remboursement des produits solaires d'indice de protection **minimal de 50 pour les patients atteints de *Xeroderma pigmentosum***, prévoit une posologie de : 50 ml / j

Les experts consultés font les propositions de posologie suivantes pour les soins quotidiens pour le visage, le cou, les poignets et les mains :

- Quantité recommandée: 2mg/cm²
- Surface d'application : 1590 cm²*
- Fréquence d'application ; 5 à 6 applications/j (toutes les 1h 30 à 2 heures pendant 8 heures) :

De 16 (g ou ml) /j à 19 (g ou ml)/j : soit en moyenne 17,5 (g ou ml)/j

Soit environ 128 tubes de 50 (g ou ml) par an

* Surface estimée d'après les lignes directrices du Comité scientifique des produits de consommation (SCCP – 6^{ième} révision des lignes directrices pour l'évaluation de la sécurité des ingrédients cosmétiques, adoptées le 19 décembre 2006).

Surface considérée : Tête (1160 cm²) et dos des mains (860/2 cm²), soit 1590 cm²

Propositions de compléments pour l'argumentaire proposé

Photoprotection et cancers cutanés (J.-C. Béani)

- **Introduction**

Les faits cliniques, les études épidémiologiques et les études expérimentales, essentiellement sur la souris hairless albinos, ont définitivement démontré le rôle central des UV dans la genèse de tous les types de cancers cutanés.

La surexposition à laquelle le mode de vie actuel soumet notre peau dépasse les capacités des moyens naturels de photoprotection. L'augmentation constante du nombre de carcinomes et de mélanomes en est une preuve évidente. Cette augmentation est devenue un problème de santé publique et justifie une véritable stratégie de photoprotection.

L'enfance paraît être une période cruciale pour la photocarcinogenèse. Les études épidémiologiques ont en effet montré, avec confirmation régulière, le rôle majeur des expositions intenses génératrices de coups de soleil dans la survenue ultérieure de mélanomes ; des études plus récentes le montrent aussi pour le carcinome basocellulaire [1].

La prévention des cancers cutanés passe ainsi essentiellement par la réduction des expositions solaires et/ou la limitation de leurs conséquences biologiques.

- Tous les UV participent aux dommages cutanés du soleil par une action directe sur certains chromophores mais aussi par des mécanismes indirects impliquant la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO).
- L'efficacité spectrale relative dépend de l'effet biologique et, de fait, compte tenu de la quantité relative d'UVB et d'UVA reçue au cours d'une journée, on peut ainsi admettre aujourd'hui qu'en exposition naturelle, les UVA participent seulement pour 10 à 15 % au déclenchement de l'érythème, participation qui pourrait atteindre 35 % pour l'induction des carcinomes cutanés. Le modèle expérimental du xiphophorus hybride a également montré un rôle important, voire prépondérant, des UVA1 dans l'apparition des mélanomes.
- Si les mécanismes intimes de la photocarcinogenèse restent mal élucidés, **deux phénomènes paraissent intervenir de manière prépondérante : les mutations consécutives aux dommages à l'ADN, directs(UVB), indirects par les ERO(UVA et UVB) ou encore de mécanismes inconnus pour les UVA (les dimères de thymines étant le dommage moléculaire le plus important formé sous UVA et la photo-**

immunosuppression, phénomène complexe impliquant de manière prédominante les UVB et faisant intervenir au moins en partie les ERO.

- Face à l'agression photonique, la peau dispose certes de moyens de photoprotection naturelle (barrière cornée et pilosité, système pigmentaire, systèmes de réparation de l'ADN, systèmes antioxydants enzymatiques) mais les possibilités de cette photoprotection sont toujours dépassées par une surexposition.

Ces notions sont le fondement de l'élaboration des stratégies de protection contre les cancers cutanés.

Outre éviter l'exposition solaire, la stratégie la plus simple de photoprotection est d'empêcher la pénétration du rayonnement jusqu'aux cibles vitales de la cellule de manière passive par les vêtements ou les produits de protection solaire (PPS)

- **Produits de protection solaire (PPS)**

- **Intérêt d'une double protection UVA/UVB**

Les PPS particulièrement efficaces pour prévenir l'érythème solaire, sont de ce fait devenus la base de la photoprotection artificielle contre tous les effets des UV et, en particulier, la cancérogenèse.

Les PPS filtres ou écrans, particulièrement efficaces pour prévenir l'érythème solaire, ont largement été prônés dans la prévention des cancers cutanés [2].

Pourtant, des études *in vitro* ont rapidement mis en évidence que la prévention des dommages moléculaires de l'ADN n'était pas parallèle à la protection offerte contre l'érythème. Il en a été de même lors d'études animales analysant le phénomène de photo-immunosuppression tant sur le plan de la prévention de la suppression photo-induite que sur le plan de l'hypersensibilité de contact et de la protection contre la tolérance photo-induite des greffes tumorales. Ces constatations ont été stigmatisées par les enquêtes épidémiologiques qui ont jeté un doute sur la réelle efficacité des PPS dans la prévention tant des carcinomes que des mélanomes et qui ont, par là même, soulevé une retentissante polémique.

Une quinzaine d'enquêtes épidémiologiques ont eu en effet pour objectif d'analyser la relation entre usage de PPS et la survenue de cancers cutanés. Souvent correctement conduites, avec en particulier, pondération du risque par prise en compte des autres facteurs de risque reconnus, elles allaient toutes dans le même sens : elles montraient un risque relatif face aux cancers cutanés plus élevé chez les utilisateurs habituels de PPS que chez les sujets qui n'en utilisaient pas. Au bénéfice de l'action préventive des PPS dans la cancérogenèse, on pouvait cependant citer deux études qui montraient qu'ils prévenaient la survenue de kératoses solaires, lésions précancéreuses par essence. Les produits utilisés dans ces études épidémiologiques, dont la composition était au demeurant rarement précisée de façon claire, n'offraient pas de protection UVA. L'explication la plus pertinente à ces résultats est une négligence coupable du rôle des UVA dans la photocancérogenèse, l'hypothèse d'un effet proprement cancérogène des PPS ayant été rapidement abandonnée.

La mise en relation des intensités relatives du flux lumineux naturel en UVA et UVB et de l'efficacité biologique relative de ces deux types de rayonnements montre en effet qu'avec un PPS de très haut indice de protection UVB tant que le ratio des indices de protection UVB/UVA ne dépassent pas 10, il n'y a pas de risque de coup de soleil (SPF) par contre, si le rapport UVB/UVA est supérieur à 1,5 ou 2, la quantité d'UVA non arrêtée par le PPS devient suffisante pour favoriser la carcinogénèse.

De fait, la surprotection contre l'érythème par les PPS de haut SPF, par la suppression du signal d'alarme, semble influencer le comportement face aux expositions solaires.

À côté de cette protection inadaptée inductrice d'un premier facteur de mauvais usage, un deuxième facteur de mauvais usage relève de la quantité réellement appliquée par les utilisateurs leur offrant de fait une protection tout autre que celle revendiquée par le produit. Wulf [3] a en effet clairement insisté sur la diminution dramatique du SPF quand la quantité appliquée passe de 2 mg/cm² (quantité appliquée pour l'évaluation de l'effet protecteur contre un dommage quel qu'il soit tant dans les études animales qu'humaines) à 0,5 mg/cm², quantité effectivement appliquée en usage courant.

Les nouveaux PPS prennent en compte la protection UVA et des études ont rapidement été conduites pour lever cette mauvaise impression d'inefficacité des PPS dans la stratégie de prévention des cancers cutanés. Vu le délai de constitution des cancers, elles ont d'abord concerné l'analyse de la protection contre les deux facteurs admis de la cancérogenèse cutanée, les dommages à l'ADN et la photo-immunosuppression, ainsi que contre la cancérogenèse expérimentale chez la souris.

Ainsi, rapidement après son arrivée sur le marché, le Mexoryl® SX (MSX) (filtre couvrant les UVA surtout les plus courts) a été évalué quant à la protection qu'il pouvait offrir face à la formation de dimères. Sur la souris [4], le Parsol MCX (filtre UVB pur) et le MSX protègent significativement contre la formation des dimères de thymine après irradiation au simulateur solaire filtré avec un filtre Schott WG 320 (émission voisine de celle du soleil à la mer) avec un avantage pour le MSX; par contre, avec une irradiation avec un filtre WG 345, donc essentiellement UVA, le MSX est beaucoup plus efficace. Ceci confirme les études antérieures où l'association Parsol-benzophénones (SPF 15) chez l'homme réduit la formation de dimères avec une efficacité trois fois et demie supérieure à celle retenue contre l'érythème.

D'autres études avec des écrans en combinaison permettant une large couverture spectrale ont montré le même intérêt d'une protection large sur les dégâts *in vitro* à l'ADN [5]. Cependant, les résultats des études sur la protection des mutations du gène p53 sont contradictoires avec les précédents puisque, dans deux études [6], l'addition d'un filtre UVA ne protège pas mieux qu'un filtre UVB pur contre les mutations de ce gène même si l'induction déclenchée par les UV est mieux prévenue par le PPS à spectre élargi.

Des études sur biopsie ont aussi été faites sur volontaires et ont montré la protection contre l'induction de p53 [7, 8]. À ce propos, il convient de se méfier de la pertinence de ces études qui ont voulu faire de l'évaluation de la protection contre l'induction de p53 un test prédictif pour la protection contre les cancers, car p53 a pour rôle de permettre à une cellule soit de réparer ses dommages à l'ADN, soit d'entrer en apoptose. Or, l'apoptose est certainement un mécanisme fondamental pour éliminer des cellules en voie de mutation, donc pour éviter la cancérogenèse. Protéger contre l'induction de p53 a-t-il dès lors une réelle pertinence ?

Chez la souris, le MSX s'est avéré plus efficace que le Parsol MCX pour prévenir les tumeurs photo-induites en simulation solaire [9]. Malgré cette supériorité certaine du filtre à large spectre, on doit noter que des doses faibles répétitives sans photoprotection sont moins inductrices que des doses seulement deux fois supérieures administrées après application du PPS à base de MSX de SPF 4 (donc, en théorie, autorisant des doses quatre fois supérieures pour un dommage égal à celui constaté sur la peau non protégée). Les protections contre l'érythème et la tumorigénèse restent donc non corrélées ; il peut aussi être noté que dans cette même étude, l'augmentation de concentration du MSX ne modifie pas sa valeur photoprotectrice contre les tumeurs.

L'efficacité ambiguë des PPS contre la photo-immunosuppression a aussi été réévaluée et l'avènement des nouveaux filtres constitue probablement un progrès. Ces études précliniques sont en faveur d'une meilleure protection contre l'ensemble des effets des UV des PPS à spectre plus large couvrant UVB et UVA.

Les études épidémiologiques les plus récentes conduites avec de tels produits semblent aller dans le même sens. Ainsi, l'utilisation d'un photoprotecteur à large spectre prévient la survenue des kératoses actiniques [10], des carcinomes spinocellulaires mais pas celle des

carcinomes basocellulaires [11], témoignant de la complexité des mécanismes de la cancérogenèse.

En terme de mélanome, une ré-analyse par deux méta-analyses [12 ; 13] des études épidémiologiques qui laissaient aussi le doute sur une éventuelle majoration du risque arrive à la conclusion que l'usage des PPS n'est pas lié à une augmentation du risque mais qu'à l'inverse rien ne prouve que cet usage protège du mélanome.

Aucune étude épidémiologique étudiant directement la protection contre le mélanome avec les nouveaux PPS n'a été à ce jour publiée.

Simplement une étude montre qu'un photoprotecteur externe UVA-UVB prévient la survenue de nouveaux nævus chez l'enfant [14] alors qu'une étude antérieure avait au contraire montré que l'usage de PPS était corrélé avec l'augmentation du nombre de nævus.

Les PPS, en prenant mieux en compte la protection anti-UVA, tendent probablement à offrir une certaine protection contre les cancers cutanés comme contre tous les effets des UV. Cette protection anti UVA doit s'étendre aux UVA1 comme rappelé en introduction .

L'Assaps a émis des recommandations validées au plan européen qui définissent les trois impératifs pour qu'un produit topique puissent revendiquer le qualificatif de PPS [15]:

- un SPF (mesuré selon la méthode COLIPA) d'au moins 6 ,
- pour chaque valeur du SPF , une valeur du facteur de protection UVA (mesurée à partir de la PPD) répondant au critère d'un ratio CP UVB/CPUVA inférieur ou égal à 3,
- une longueur d'onde critique, λ_c (qui qualifie l'étendue de la protection vers les UVA1) minimale de 370 nanomètres.

L'application de ces recommandations garantit une certaine efficacité contre tous les effets délétères des UV.

- Mode d'emploi/Quantité appliquée

Le meilleur produit n'est cependant efficace que s'il est utilisé correctement. Ceci sous-entend , en terme de prévention des dommages chroniques ,une application en quantité suffisante et une régularité des applications à chaque exposition d'une partie découverte du tégument.

La hauteur d'efficacité d'un PPS indiquée par le SPF suppose que le sujet applique $2\text{mg}/\text{cm}^2$ or les études d'usage montrent que les consommateurs en appliquent, entre 0.3 et $0.5\text{mg}/\text{cm}^2$. La réduction de la quantité n'induit pas une réduction proportionnelle mais exponentielle de la valeur du SPF !

Par ailleurs, l'étude de Phillips [16] insiste sur l'importance de la régularité de l'application. Cette étude explore la protection offerte, après des irradiations 4 jours de suite, contre les dommages histologiques UV-induits selon que le PPS est appliqué quotidiennement ou bien de manière intermittente (saut d'application de 1 jour sur 4). Elle montre que l'utilisation régulière d'un PPS à large spectre de SPF 15 procure une protection supérieure à celle offerte, d'une part, par une utilisation intermittente et, d'autre part, par un produit de SPF double (certes de moins bonne couverture spectrale) et utilisé aussi de manière intermittente. Or l'analyse du paramètre dans la cohorte australienne qui a servi à montrer que les PPS pouvaient prévenir les carcinomes épidermoïdes montre que si dans le protocole les sujets devaient enduire systématiquement leurs zones cutanées découvertes, dès qu'il étaient à l'extérieur, en fait 56 % d'entre eux n'appliquaient le PPS que 5 jours par semaine et 27 % l'appliquaient deux fois ou moins par semaine [17].

- **Autres voies de photoprotection**

- ↳ **Adaptation de la photoprotection naturelle**

Une telle adaptation permettrait à l'évidence de résoudre les problèmes liés à la surexposition solaire. Elle relève aujourd'hui de la spéculation intellectuelle bien que quelques pistes commencent à se dessiner, du moins sur le plan expérimental.[18]

Il existe des perspectives d'amélioration de l'efficacité de la photoprotection naturelle par topiques dont l'application a pour but de stimuler (bien sûr sans UV) la mélanogénèse (diacétylglycérol, β -MSH, Forskolin, dinucléotide), d'activer la réparation de l'ADN (endonucléase et photolyase, IL12), d'inhiber la progression tumorale (inhibiteur de l'ornithine-décarboxylase). Des essais intéressants de prévention des tumeurs expérimentales ont été faits chez l'animal. Au plan humain l'étude la plus séduisante est celle de Yarosh [19] sur le *xeroderma pigmentosum* (XP) : 30 sujets atteints de XP ont été traités pendant une année soit par une lotion contenant la T4 endonucléase V encapsulée dans des liposomes soit l'excipient seul ; au terme de cette période d'essai, le nombre moyen de nouvelles kératoses actiniques était de 8,2 dans le groupe traité par le *vérum* et de 25,9 dans le groupe excipient ($p < 0,004$) tandis que le nombre de nouveaux carcinomes basocellulaires était respectivement de 3,8 et 5,4 ($p < 0,06$).

Par voie systémique, les inhibiteurs de la cyclooxygénase suscitent un certain intérêt après des résultats animaux dans les carcinomes [19]. Un tel essai a pour rationnel que la cyclooxygénase 2 est stimulée par les UVB avec élévation des PgE2, elle-même liée au développement des cancers et à la survenue de métastases. Ainsi, l'administration orale de Celecoxib diminue la photocarcinogénèse chez la souris pour des doses correspondant chez l'homme à 2 fois 200 et deux fois 400mg/jour. De plus, toujours chez la souris, l'administration de Celecoxib après la phase d'initiation tumorale par UVA ou B réduit après 10 semaines de traitement l'apparition des tumeurs.

Dans les carcinomes et les kératoses actiniques des essais de phase 2 sont en cours. En terme de mélanomes, la cyclooxygénase a été montrée comme impliquée dans la promotion des mélanomes. Ainsi dans une étude cas contrôle, l'administration orale de AINS diminue l'incidence des mélanomes chez la femme. Dans une cohorte de patients sous AINS, il a été mis en évidence une incidence inférieure de nouveaux mélanomes, de récurrence et de métastases quand ces facteurs sont combinés [20].

Il est séduisant d'envisager une stratégie de photoprotection fondée sur l'amélioration de l'efficacité de la défense antioxydante intracellulaire, dépassée par une surproduction d'ERO telle que celle déclenchée par une exposition excessive aux UV.

Des essais ont montré que l'on pouvait sur culture cellulaire améliorer les capacités de la défense antioxydante endogène, Ces essais sont parcellaires chez l'animal, et inexistant chez l'homme [21].

De très nombreux essais, chez la souris ont été consacrés à l'effet préventif sur la carcinogénèse photoinduite de l'apport exogène d'antioxydant par voie topique ou systémique [22; 23; 24; 25; 26; 27; 28; 29]. Aucune étude sur la prévention des cancers procurée par ces molécules en application topique n'est disponible chez l'homme et même ces molécules se sont avérées décevantes contre la photo-immunosuppression [24].

Des essais de prévention de la cancérogénèse ont été conduits chez l'homme, essentiellement avec le sélénium et le Béta-carotène.

En prévention secondaire (patients ayant déjà présenté un carcinome), l'apport supplémentaire en sélénium n'a pas d'effet préventif sur la survenue de nouveaux carcinomes basocellulaires et augmente le risque de nouveaux carcinomes épidermoïdes ainsi que celui du nombre total de carcinomes [30].

La prise de bêta-carotène n'a pas d'incidence sur la survenue d'un deuxième carcinome cutané [31], pas d'influence sur l'incidence de mélanome [32] ni de carcinomes [33], ni de kératose actiniques [34].

Les résultats de l'étude SUVIMAX viennent de sonner le glas des suppléments en antioxydants en photoprotection et doivent inciter aux plus vives réserves face à la profusion des prescriptions (ou des prises spontanées) l'été pour préparer la peau au soleil. Cette vaste étude a inclus 13017 sujets randomisés en aucune supplémentation (5610) et supplémentation (5666) par un complexe de vitamine C :120 mg, vitamine E : 30mg, bêta-carotène : 6mg, Sélénium ;100 microgrammeS, Zinc ; 20 mg pendant 8 ans. L'étude montre une augmentation significative du nombre de cancers cutanés dans le groupe supplémentation chez la femme mais pas chez l'homme (alors que pour les maladies cardiovasculaires et les autres cancers la supplémentation est positive chez l'homme mais sans effet chez la femme). Ceci est essentiellement le fait d'une augmentation d'incidence du mélanome (3 dans le groupe placebo et 13 dans le groupe avec intervention) [35]. Dans le même sens, la revue de la littérature de Bjelakovic, qui analyse 47 essais sur les suppléments en antioxydants avec un niveau de biais faible (180 938 participants) met en évidence que globalement, la supplémentation en antioxydants augmente significativement la mortalité et que le bêta-carotène, la vit A et la vit E, isolément ou en associations, augmentent également significativement la mortalité, par contre un doute persiste sur l'influence sur la mortalité de la vitamine C et du sélénium [36].

↳ Photoprotection diététique

La photoprotection diététique rejoint la photoprotection antiradicalaire mais par une approche différente quant à la prise des produits supposés efficaces, puisqu'elle concerne directement le régime alimentaire.

- Acides gras polyinsaturés oméga-3 (PUFA)

Les huiles de poissons riches en oméga-3 ont montré de prometteuses activités photoprotectrices par voie systémique [37]. Une étude cas/contrôle a montré une réduction significative du risque de mélanome chez ceux qui consomment plus de 15 g/j de poisson [38]. Une autre étude a récemment rapporté que les patients avec des cancers cutanés qui réduisaient de moitié leur prise totale de graisses sans réduire leur apport calorique avaient une incidence réduite des kératoses solaires et de cancers cutanés non mélaniques [39]. Ley et Reeves [40] montrent que, chez l'opossum, un régime riche en graisse saturée réduit la survenue de mélanome sous UV.

- Flavonoïdes

De très nombreuses études épidémiologiques (Medline répertorie plus de 800 articles au cours des 5 dernières années) ont été consacrées aux relations entre cancers et régimes riches en flavonoïdes. De nombreuses études ont montré une prévention de la cancérogénèse chez la souris par les polyphénols de thé [41], les polyphénols de grappe de raisin, la silymarin (extraite d'algues), la genisteine (extraite du soja), le curcumin [42]. Actuellement, aucune étude l'homme n'a encore été mise en œuvre pour le confirmer.

- Protection chimique

Les rétinoïdes ont été essayés chez les sujets à haut risque de cancers cutanés dans le *xeroderma pigmentosum* et chez les greffés rénaux. Plusieurs études contrôlées confirment dans les deux cas leur efficacité préventive [43], mais l'action s'épuise rapidement dès l'arrêt du traitement et les effets secondaires limitent l'utilisation au long cours.

- **Conclusion**

Le vêtement représente toujours le moyen de protection le plus sûr qui doit être appliqué le plus scrupuleusement possible dès l'enfance, âge auquel beaucoup de choses semblent se jouer en termes de cancérogenèse cutanée et, en particulier, de survenue ultérieure de mélanomes.

Les PPS à couverture large sont probablement efficaces pour réduire le risque de cancers UV-induits. Pour garder leur efficacité, ils doivent être correctement utilisés, c'est-à-dire appliqués en quantité suffisante. Surtout, ils ne doivent pas servir à augmenter abusivement la durée de l'exposition solaire mais simplement à protéger la peau lors d'activités qui imposent que celle-ci soit découverte. De fait, un bon photoprotecteur externe doit avoir un SPF compris entre 20 et 25 avec une couverture étendue aux UVA.

Les produits de très haut SPF sont à réserver à certains sujets à sensibilité solaire constitutivement anormale ou à des circonstances qui exposent à une forte dose d'UVB, par exemple le ski en haute altitude, et qui ne concernent alors que des régions tégumentaires limitées.

De nouvelles pistes de prévention des cancers sont en évaluation et pourraient être prometteuses. En l'état actuel des connaissances, l'usage d'antioxydant en photoprotection pour « préparer sa peau au soleil » doit être déconseillé.

La photoprotection vestimentaire doit être rigoureuse. Les PPS ne doivent être qu'un appoint pour les zones mal protégées par les vêtements ou lors de périodes courtes d'activités nécessitant d'être dénudé.

Bibliographie

- [1] Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI et al. Sunlight exposure, pigmentary factors and risk of nonmelanocytic skin cancer : basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 157-63.
- [2] Beani JC. Photoprotecteurs externes et cancers cutanés. *Ann Dermatol Venerol* 1996 ; 23 : 666-74.
- [3] Wulf HC, Stender IM, Lock-Andersen J. Sunscreens used at the beach do not protect against erythema : a new definition of SPF is proposed. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997 ; 13 : 129-32.
- [4] Ley RD, Fourtanier A. Sunscreen protection against UV radiation induced pyrimidine dimers in mouse epidermal DNA. *Photochem Photobiol* 1997 ; 65 : 1007-11.
- [5] Cayrol C, Sarraute J, Tarroux R, Redoules D, Charveron M, Gall Y. A mineral sunscreen affords genomic protection against ultraviolet (UV) B and UVA radiation : in vitro and in situ assays. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 : 250-8.
- [6] Ananthaswamy NA, Loughlin SM, Cox P, Evans RL, Ullrich SE, Kripke ML. Sunlight and skin cancer : inhibition of p53 mutations in UV-irradiated mouse skin by sunscreens. *Nat Med* 1997 ; 3 : 510-4.
- [7] Seite S, Moyal D, Verdier MP, Hourseau C, Fourtanier A. Accumulated p53 protein and UVA protection level of sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000 ; 16 : 3-9.
- [8] Berne B, Ponten J, Ponten F. Decreased p53 expression in chronically sun-exposed human skin after topical photoprotection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998 ; 14 : 148-53.
- [9] Fourtanier A. Mexoryl® SX protects against solar-simulated UVR-induced photocarcinogenesis in mice. *Photochem Photobiol* 1996 ; 64 : 688-93.
- [10] 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 ; 28 (354) : 723-9.
- [11] Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003 139(4):451-5.
- [12] Dennis LK, Beane Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med*. 2003;139(12):966-78.

- [13] Bastuji-Garin S, Diepgen TL. Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. *Br J Dermatol*. 2002 ;146 Suppl 61:24-30.
- [14] Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DL, Coldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children : a randomized controlled trial. *JAMA* 2000 ; 14 : 2955-60.
- [15] Recommandation de la Commission européenne du 22 septembre 2006 (2006/647/CE), relative aux produits de protection solaire et aux allégations des fabricants quant à leur efficacité [notifiée sous le numéro C(2006) 4089] jo l 265 du 26 septembre 2006 p 39-43
- [16] Phillips TJ, Bhawan J, Yaar M, Bello Y, Lopiccolo D, Nash JF. Effect of daily versus intermittent sunscreen application on solar simulated UV radiation-induced skin response in humans. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 610-8.
- [17] Neale R, Williams G, Green A. Application patterns among participants randomized to daily sunscreen use in a skin cancer prevention trial. *Arch Dermatol*. 2002 Oct;138(10):1319-25
- [18] Meunier L. New strategies of photoprotection] *Ann Dermatol Venereol*. 2006 133(4):395-9. Review.
- [19] Yarosh D, Klein J, O'Connor A, Hawk J, Rafal E, Wolf P. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum : a randomised study. *Xeroderma Pigmentosum Study Group. Lancet* 2001 ; 357 : 926-9.
- [20] Wright TI, Spencer JM, Flowers FP. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2006 54(6):933-46;
- [21] Béani JC. L'amélioration de la défense antioxydante endogène : une piste pour la prévention des cancers cutanés. *Bull Acad Natl Med* 2001 ; 185 : 1507-27.
- [22] Pence BC, Delver E, Dunn DM. Effects of dietary selenium on UVB-induced skin carcinogenesis and epidermal antioxidant status. *J Invest Dermatol* 1994 ; 102 : 759-61.
- [23] Cadi R, Béani JC, Belanger S, Richard MJ, Richard A, Favier A et al. Effet protecteur de l'application percutanée d'eau thermale « Roche-Posay » vis-à-vis de la peroxydation lipidique et de la carcinogénèse cutanée induite par les UVB. *Nouv Dermatol* 1991 ; 10 : 266-72.
- [24] Fuchs J. Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR-alpha-tocopherol, L-ascorbic acid and beta-carotene in cutaneous photoprotection. *Free Radic Biol Med* 1998 ; 25 : 848-73.
- [25] Gensler HL, Magdaleno M. Topical vitamin E inhibition of immunosuppression and tumorigenesis induced by ultraviolet irradiation. *Nutr Canc* 1991 ; 15 : 97-106.
- [26] Nakamura T, Pinnell SR, Darr D, Kurimoto I, Itami S, Yoshikawa K et al. Vitamin C abrogates the deleterious effects of UVB radiation on cutaneous immunity by a mechanism that does not depend on TNF-alpha. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 20-4.
- [27] Cadi R, Béani JC, Richard MJ, Bonnot D, Favier A, Amblard P. Effet protecteur du flavophérol vis-à-vis de la peroxydation lipidique et de la carcinogénèse expérimentale induite par les UVB chez la souris hairless. *Nouv Dermatol* 1993 ; 12 : 82-7.
- [28] Bissett DL, Chatterjee R, Hannon DP. Chronic ultraviolet radiation-induced increase in skin iron and the photoprotective effect of topically applied iron chelators. *Photochem Photobiol* 1991 ; 54 : 215-23.
- [29] Bissett DL, McBride JF. Synergistic topical photoprotection by a combination of the iron chelator 2-furildioxime and sunscreen. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 546-9.
- [30] Duffield-Lillico AJ, Slate EH, Reid ME, Turnbull BW, Wilkins PA, Combs GF Jr, Park HK, Gross EG, Graham GF, Stratton MS, Marshall JR, Clark LC; Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Oct 1;95(19):1477-81
- [31] Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK, Elias PM, Lowe N, Nierenberg DW, Bayrd G, 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 20;323(12):789-95.
- [32] Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R. 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(18):1145-9
- [33] Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. 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(9180):723-9.
- [34] Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003 ;139(4):451-5.
- [35] Hercberg S, Ezzedine K, Guinot C, Preziosi P, Galan P, Bertrais S, Estaquio C, Briançon S, Favier A, Latreille J, Malvy D. Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men. *J Nutr*. 2007;137(9):2098-105

- [36] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007 ; 28;297(8):842-57. Review.
- [37] Rhodes LE. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids dermatology. *Curr Med Literature* 1996 ; 1 : 63-8.
- [38] Bain C, Green A, Siskin V, Alexander J, Harvey P. Diet and melanoma. An exploratory case-control study. *Ann Epidemiol* 1993 ; 3 : 235-8.
- [39] Black HS, Thronby JI, Wolf 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.
- [40] Ley RD, Reeve VR. Chemoprevention of UV radiation-induced skin cancer. *Environ Health Perspect* 1997 ; 4 : 981-4.
- [41] Katiyar SK, Ahmad N, Mukhtar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 989-94.
- [42] Francis SO, Mahlberg MJ, Johnson KR, Ming ME, Dellavalle RP. Melanoma chemoprevention. *J Am Acad Dermatol*. 2006 ,55(5):849-61.
- [43] Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, Ter Schegget J et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients : a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1933-8.