

entravent le fonctionnement cellulaire. Ainsi, les ultraviolets A endommagent-ils indirectement l'ADN par le biais de radicaux libres. Cette toxicité indirecte est presque aussi importante que la toxicité des ultraviolets B, lesquels agissent à la fois directement et indirectement. Patrice Morlière, à l'hôpital Saint-Louis, a montré que les ultraviolets B peroxydent les lipides seulement dix fois plus que les ultraviolets A.

Simultanément, l'équipe d'Alain Sarasin, à l'hôpital Gustave Roussy, à Villejuif, a découvert que les ultraviolets A créent des mutations dans les cellules de la peau humaine dès que la dose est 700 fois supérieure à la dose toxique des ultraviolets B.

Sur une plage, la quantité d'ultraviolets A captée par la peau est 100 fois supérieure à la quantité des ultraviolets B, et ces ultraviolets A pénètrent beaucoup plus profondément dans la peau que les ultraviolets B. Ces derniers sont, pour la plupart, absorbés par la couche cornée : ainsi, les cellules de la couche basale de l'épiderme reçoivent environ 700 fois plus d'ultraviolets A que d'ultraviolets B. Or, les mutations sont dangereuses dans cette région de l'épiderme où sont localisées les cellules germinatives. Ainsi les mutations cellulaires sont presque autant dues aux ultraviolets A qu'aux ultraviolets B.

Le pouvoir cancérogène des ultraviolets A

Les ultraviolets A jouent un rôle direct dans la formation des cancers cutanés, et pourraient même potentialiser la toxicité des ultraviolets B. Ils seraient en grande partie responsables de la survenue du mélanome malin.

On distingue trois types de cancers de la peau : les cancers basocellulaires, les cancers spinocellulaires et les mélanomes malins. Les cancers basocellulaires sont localisés et ne métastasent jamais. Ils se présentent comme de petites perles roses sur la peau ou comme des zones scléreuses (durcies). Ils guérissent toujours après avoir été traités par ablation chirurgicale.

Les cancers spinocellulaires ont un aspect de croûte ou de bourgeons de peau qui se développent rapidement, saignent facilement et métastasent parfois. Ils sont traités par la

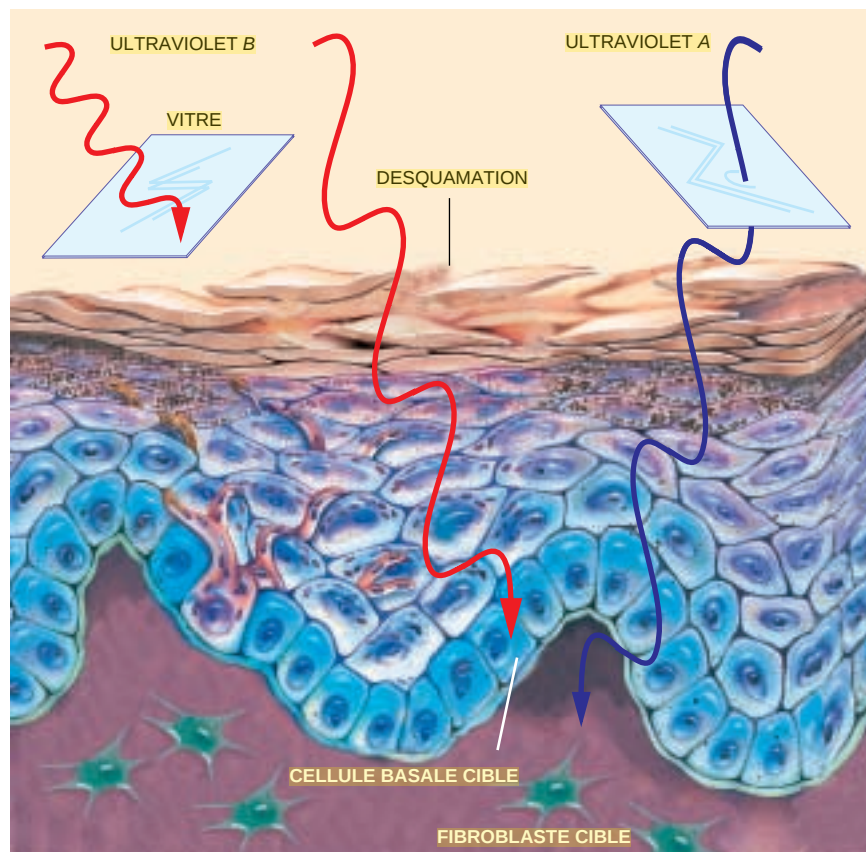
chirurgie et nécessitent parfois radio- et chimiothérapie. Les carcinomes résultent d'expositions chroniques au soleil, et leur fréquence augmente avec l'irradiation. Ce sont les cancers des sujets qui travaillent en plein air, les marins et les cultivateurs par exemple.

En revanche, le cancer des mélanocytes, le mélanome malin, est le cancer des « cols blancs », le cancer des personnes qui travaillent dans un bureau et qui, dès les beaux jours, exposent leur peau au rayonnement solaire. Les études épidémiologiques ont montré que les sujets à risque de mélanome malin sont (1) les sujets à peau très claire, qui ont des tâches de rousseur, (2) ceux chez qui apparaissent, à la suite d'expositions solaires, de nombreux grains de beauté normaux, (3) les sujets très exposés au soleil et ayant eu de nombreux coups de soleil pendant leur jeunesse et enfin, (4) les sujets ayant d'autres membres de leur famille souffrant de mélanome.

Un mélanome malin se présente sous la forme d'une tache pigmentée plate, d'un grain de beauté dont la surface augmente, qui devient asymétrique, dont le bord est festonné et la couleur hétérogène. Tout grain de beauté qui se modifie doit inciter le patient à consulter son médecin.

Le rôle des ultraviolets A a été suggéré par des corrélations entre occurrence des mélanomes et mesures des caractéristiques du rayonnement solaire. Ces études menées en Norvège et en Australie montrent que le nombre de mélanomes malins dépend plus de l'augmentation de l'exposition aux ultraviolets A qu'aux ultraviolets B.

On connaît un poisson qui, irradié par des ultraviolets, développe des mélanomes malins. En étudiant ce poisson, on a montré que les ultraviolets A sont seulement dix fois moins efficaces que les ultraviolets B pour déclencher un mélanome malin. Comme ils sont 100 fois plus abondants que les ultraviolets B, on conçoit qu'ils puis-



3. LES ULTRAVIOLETS A ET B n'ont pas le même comportement : les UVB sont responsables des coups de soleil, mais sont arrêtés par le verre. Au contraire, les UVA traversent le verre et pénètrent profondément dans la peau lésant les cellules de l'épiderme et aussi les cellules du derme, aboutissant à la formation de rides. Les ultraviolets A et B atteignent la couche de cellules germinatives qui, en se différenciant, donnent les cellules des différentes couches de l'épiderme. Plus la cellule endommagée est située en amont dans la chaîne de la différenciation cellulaire, plus les conséquences risquent d'être graves.

sont participer à la genèse des mélanomes malins chez l'homme. Toutefois, il reste à établir que ce poisson est un modèle prédictif des réactions physiologiques humaines.

Si le mélanome malin est plus rare que les carcinomes, il est beaucoup plus grave, puisqu'il tue une fois sur quatre. De surcroît, sa fréquence double tous les dix ans. C'est le cancer le plus fréquent pour les 25-30 ans. Si la situation continue à s'aggraver, une personne née en l'an 2000 aura 1 risque sur 75 de développer un mélanome malin au cours de son existence.

Face à ce risque, nous ne sommes pas égaux, et les sujets à peau claire sont plus exposés. Leur peau contient des mélanines renfermant du soufre, les phéomélanines, qui sont responsables de la couleur rousse, mais protègent mal du soleil ; ces mélanines déclenchent la formation de radicaux libres qui potentialisent les effets du soleil. Ce résultat biologique corrobore une observation clinique : les sujets dont la peau est claire, quoi qu'ils fassent, ne «bronzent» pas ; la faible pigmentation qu'ils obtiennent ne les

protège jamais efficacement contre les dommages chroniques dus au soleil. La mélanine des personnes rousses serait de mauvaise qualité et n'assurerait pas la fonction protectrice de la mélanine noire, ou eumélanine, qui absorbe les ultraviolets sans causer de dommages.

Ainsi, les effets directs et indirects des ultraviolets B, et indirects seulement des ultraviolets A, s'additionnent. Ces mutations sont en grande partie réparées : diverses protéines reconnaissent les mutations sur l'ADN, d'autres découpent l'ADN pour éliminer les zones mutées, d'autres encore reconstruisent un ADN de bonne qualité.

L'élimination des fragments d'ADN anormaux favorise la pigmentation, comme l'a montré Barbara Gilchrist à Boston : le bronzage est une cicatrice, conséquence des lésions causées aux cellules par le soleil.

Lorsque l'exposition au soleil est trop intense, les mécanismes de réparation sont débordés, et les mutations s'expriment. Ces mutations sont le premier stade de la cancérogenèse. Un can-

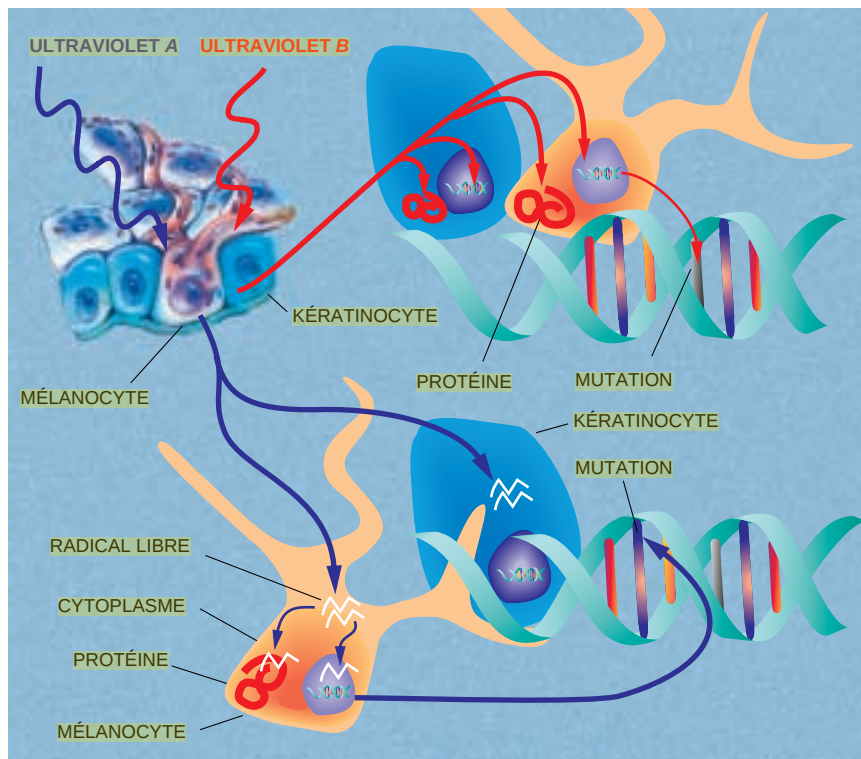
cer risque d'apparaître quand une cellule se multiplie sans contrôle. Cette situation peut se produire dans deux cas : une mutation active un oncogène, c'est-à-dire un gène qui favorise la multiplication cellulaire ; ou elle inactive un gène qui bloque cette multiplication, c'est-à-dire un gène suppresseur de tumeur.

Diverses équipes ont montré que le gène *p53* participerait au développement des carcinomes cutanés. Normalement, le gène *p53* veille à l'intégrité du génome cellulaire : lorsque survient une mutation, il empêche la cellule atteinte de se diviser tant que la lésion du génome n'a pas été réparée. Quand la lésion est trop importante, il déclenche le suicide de la cellule (apoptose). Une mutation dans le gène *p53* facilite la survie de cellules anormales ; les cellules lésées, qui se multiplient sans frein, subissent de nouveaux remaniements qui favorisent la transformation tumorale.

Dans le cas du mélanome malin, on a mis en évidence des altérations sur le chromosome 9 ; ces mutations perturbent le contrôle du cycle cellulaire, favorisant notamment la multiplication des cellules. Toute modification du génome due aux ultraviolets contribue au développement de cellules malignes qui sont d'autant moins facilement éliminées que le soleil abaisse la surveillance immunitaire cutanée.

Soleil et système immunitaire

Les réactions immunitaires de la peau sont déclenchées par les cellules de Langerhans ; ces cellules, qui naissent dans la moelle osseuse et migrent jusque sous la couche cornée, sont pourvues de longs prolongements nommés dendrites. Elles repèrent les substances étrangères et déclenchent l'alarme du système immunitaire. Les ultraviolets B et les ultraviolets A inhibent les fonctions des cellules de Langerhans. Ils peuvent agir directement en détruisant, par exemple, le cytosquelette de ces cellules, ou indirectement : sous l'action des ultraviolets B, les kératinocytes de l'épiderme libèrent des substances qui inhibent les réactions du système immunitaire. Ces substances immunosuppressives sont l'acide urocanique et des cytokines. Sous l'action du soleil, l'acide uroca-



4. LES MÉCANISMES D'ACTION DES ULTRAVIOLETS A ET B diffèrent. Les ultraviolets B (en haut) créent directement des mutations sur l'ADN des mélanocytes, les cellules responsables de la pigmentation de la peau, et des kératinocytes. Au contraire, les ultraviolets A produisent des radicaux libres (en bas) dans le cytoplasme cellulaire. Ces radicaux libres, très oxydants, endommagent aussi les protéines cytoplasmiques et créent des mutations sur l'ADN. Lorsqu'un mélanocyte ou un kératinocyte contenant une mutation n'est pas éliminé par le système immunitaire, il risque de se multiplier et de déclencher un mélanome malin dans le premier cas et un carcinome dans le second.