

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-

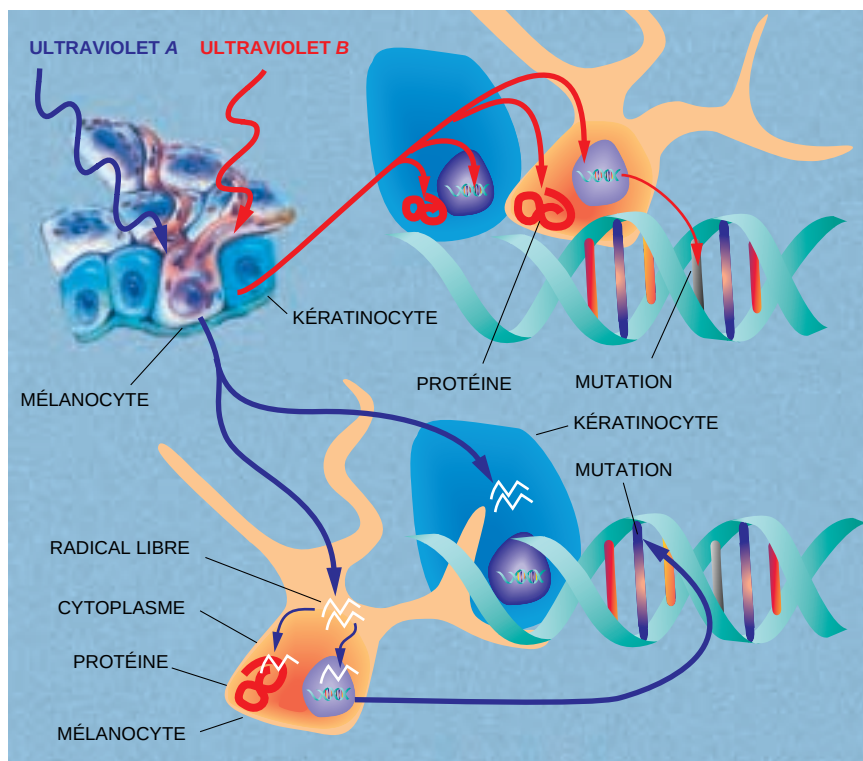
cer risque d'apparaître quand une cellule se multiplie sans contrôle. Cette situation peut se produire dans deux cas : une mutation active un oncogène, c'est-à-dire un gène qui favorise la multiplication cellulaire ; ou elle inactive un gène qui bloque cette multiplication, c'est-à-dire un gène suppresseur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

nique donne un dérivé qui inhiberait la présentation des antigènes par les cellules de Langerhans. De plus, on a récemment montré que les ultraviolets B activent la synthèse de deux cytokines, la TNF α et l'interleukine 10 dans les kératinocytes, qui inhibent les cellules de Langerhans.

Enfin, les ultraviolets B favorisent la «tolérance immunitaire active». Outre les cellules de Langerhans qui sont responsables des réactions de rejet de greffes et des eczémas, il existe d'autres cellules dendritiques dans l'épiderme ; ces cellules augmentent la tolérance de l'organisme aux agents étrangers et résistent mieux aux ultraviolets que les cellules de Langerhans. Ainsi, l'irradiation de la peau par les ultraviolets a un effet immunosupresseur qui calme les irritations, mais elle améliore aussi l'apprentissage de la tolérance aux substances étrangères, ce qui diminue les réactions allergiques ou de rejet.

Cette mise en veilleuse du système immunitaire de la peau n'est pas sans inconvénient, puisque l'élimination des cellules cancéreuses n'y est plus assurée. Chez l'animal, lorsque l'immunité cutanée est inhibée par les rayons ultraviolets, les tumeurs cutanées se développent beaucoup plus rapidement.

Ainsi, les ultraviolets sont cancérigènes de deux façons : ils créent directement des lésions dans l'ADN des kératinocytes et des mélanocytes, et ils inhibent les réactions immunitaires cutanées qui éliminent les cellules tumorales.

Soleil et vieillissement

Les ultraviolets B et surtout les ultraviolets A provoquent un vieillissement de la peau.

Le vieillissement est un mécanisme génétiquement programmé, mais certains facteurs d'environnement l'accélèrent. Aussi, la peau prend un aspect beaucoup plus âgé sur les zones exposées au soleil, telles que le dos des mains ou le visage, que sur les zones protégées, les fesses par exemple. L'agression chronique de la peau par le soleil entraîne une augmentation des divisions cellulaires et un épaississement de l'épiderme et de la couche cornée. Au fil des années, l'épiderme s'atrophie : les cellules s'y différencient de façon de plus en plus désordonnée ; des troubles de la

Les différents types de peau

PEAU DE TYPE I Les personnes possédant ce type de peau ont un phénotype roux et une peau très claire ; elles ne bronzent pas, mais des taches de rousseur apparaissent au soleil ; elles ont des coups de soleil à la moindre exposition. PEAU DE TYPE II Ces personnes ont également la peau très claire et, à la moindre imprudence, elles ont des coups de soleil ; elles bronzent légèrement, mais ce hâle léger qui évite les coups de soleil ne protège pas contre le risque de vieillissement cutané ni contre les cancers de la peau.	PEAU DE TYPE III Ces personnes ont peu de coups de soleil et bronzent facilement. PEAU DE TYPE IV Ces personnes n'ont jamais de coups de soleil et bronzent très facilement. On trouve ce type de peau, par exemple, autour de la Méditerranée. PEAU DE TYPE V La peau est naturellement pigmentée et claire, comme celle des Asiatiques. PEAU DE TYPE VI La peau est noire, très résistante aux dommages provoqués par le soleil.
---	--

différenciation apparaissent avec formation de croûtes plus ou moins pigmentées et, parfois, apparition de carcinomes.

Dans le derme, les cibles les plus sensibles à l'exposition du soleil, et notamment aux ultraviolets A pénétrants, sont les fibres élastiques. Elles contiennent une protéine nommée élastine en raison de ses propriétés élastiques ; sécrétée par les fibroblastes du derme, l'élastine s'attache aux fibres de collagène. Leur association assure la solidité du derme (collagène) et lui confère sa souplesse (élastine).

Les ultraviolets, notamment les ultraviolets A, modifient la production du collagène : ils en diminuent la synthèse et en augmentent la dégradation. Ils perturbent également la synthèse et les propriétés de l'élastine : les molécules anormales d'élastine, produites en grande quantité, sont incapables de s'attacher au collagène et s'agglutinent en mottes, se pelotonnant en petites boules blanches visibles sous la peau ; elles donnent aux faces latérales du cou un aspect en chair de poule.

Entre ces petites mottes blanches, le réseau vasculaire apparaît : la peau a un aspect rouge ponctué de blanc, d'abord sur les faces latérales du cou, puis sur toutes les zones saillantes telles que le bout du nez, les pommettes ou le menton. Les rides résultent de l'exposition au soleil et, notamment, aux ultraviolets A. Ce vieillissement accéléré de la peau est très marqué chez les fumeurs : comme les ultraviolets A, le tabac détruit les fibres élastiques (il produirait des radicaux libres).

L'évaluation du risque

L'étude des méfaits du soleil montre que l'intensité de l'agression joue un rôle essentiel, mais aussi que certaines personnes sont plus sensibles que d'autres. On a classé les types de peau et montré que, statistiquement, le risque de mélanome malin augmente quand la peau est plus claire : c'est surtout le cas dans le Nord de l'Europe et en Australie, où le phénotype roux est fréquent.

On sait évaluer les risques pour une population donnée, mais peut-on prévoir le risque individuel ? Parmi les individus ayant le même type de peau et subissant la même exposition, certains auront un cancer de la peau, d'autres non. Le phototype de peau n'est pas le seul facteur définissant le risque de cancer cutané : les mécanismes de réparation des dommages provoqués par le soleil diffèrent d'une personne à l'autre dans un même groupe. Ces mécanismes de réparation sont déterminés par le patrimoine génétique.

Certains enfants sont atteints d'une maladie génétique grave, le xeroderma pigmentosum : leur peau est extrêmement sensible au soleil et les dommages provoqués par le soleil à l'ADN ne sont pas réparés. Ces enfants ont des cancers cutanés et des mélanomes malins dès l'âge de quatre ou cinq ans, et ils meurent souvent très jeunes d'une multitude de cancers cutanés.

Un nouveau test de dépistage, le test des comètes, devrait permettre une identification des sujets à risques, de naissance ou parce qu'ils ont abusé du soleil. Lorsque l'on irradie un lymphocyte du sang ou un kératinocyte de