

pigmentosum. Ces enfants ne peuvent s'exposer au soleil sans risquer de développer un cancer. Voilà une preuve supplémentaire du rôle des photoproduits dimériques dans les cancers de la peau.

Bien que les ultraviolets A soient moins absorbés par l'ADN que les ultraviolets B, ils peuvent causer des dommages à l'ADN, voire des mutations. Il y a une trentaine d'années, on a proposé une explication qui implique des mécanismes indirects, dits de photosensibilisation.

Les ultraviolets A oxydent l'ADN...

Dans ce cas, ce n'est pas l'ADN qui absorbe les photons, mais d'autres constituants de la cellule, tels des vitamines ou des facteurs enzymatiques. En interagissant avec un photon, la molécule « photosensibilisatrice » passe dans un état excité; elle peut réagir avec les molécules environnantes et déclencher des réactions d'oxydation, un phénomène nommé stress oxydant. Les réactions d'oxydation font intervenir des dérivés délétères de l'oxygène. En général, le photosensibilisateur excité transfère son énergie à l'oxygène moléculaire (O_2), qui passe à son tour

dans un état excité nommé oxygène singulet. Cette molécule réagit facilement avec des composés riches en électrons. Des chimistes ont montré que la cible de l'oxygène singulet dans l'ADN est la base guanine. Et en 2004, nous avons montré que la réaction de l'oxygène singulet avec l'ADN entraîne la formation de 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8oxoGua).

Un deuxième mécanisme de photosensibilisation implique les « radicaux libres », en particulier le radical hydroxyle, qui peuvent oxyder les quatre bases et casser la chaîne d'ADN en y dégradant les sucres. Une dernière voie, moins fréquente, est l'oxydation directe de l'ADN, quand le photosensibilisateur y arrache un électron, la guanine étant encore la cible principale.

À nouveau, les outils chromatographiques et biochimiques permettent aux scientifiques de voir les dommages de l'ADN dans les cellules exposées aux ultraviolets A. L'oxydation de la guanine en 8-oxoGua est l'événement le plus fréquent. On observe aussi des cassures de chaîne, mais avec une probabilité deux à trois fois inférieure. Les trois autres bases sont moins endommagées que la guanine. On estime ainsi que la formation transi-

toire de l'oxygène singulet et la production de 8-oxoGua correspondent à 80 pour cent du stress oxydant dû à une irradiation par des ultraviolets A.

La présence de 8-oxoGua dans l'ADN conduit à la mutation d'une paire de bases guanine-cytosine en thymine-adénine. Toutefois, la réparation de la 8-oxoGua est efficace. L'arsenal enzymatique qui évite l'accumulation de 8-oxoGua est différent de celui qui répare les dimères. L'enzyme clé est une ADN-glycosylase, enzyme qui coupe la liaison dite N-glycosidique reliant un sucre et une base. Elle élimine ainsi la base modifiée de l'ADN, et d'autres enzymes terminent la réparation de l'ADN en incorporant une guanine intacte.

...et créent des photoproduits

L'effet des ultraviolets A se limite-t-il, comme on l'a longtemps cru, au stress oxydant? Non, et une des classes de photoproduits dimériques rencontrés avec les ultraviolets B, les dimères cyclobutanes, contribue aux dommages de l'ADN provoqués par les ultraviolets A. Une seule expérience sur des bactéries et quelques

Les cancers de la peau

Avec 90 000 nouveaux cas chaque année en France, les cancers de la peau sont les cancers les plus fréquents. Ils représentent environ un tiers des cas, deux fois plus que les cancers du sein. L'exposition au soleil serait responsable de la majorité des cancers de la peau. On a d'abord mis en évidence ce lien par la localisation des tumeurs sur les régions du corps les plus exposées au soleil. Par ailleurs, les données épidémiologiques montrent une augmentation de la fréquence des cancers cutanés avec l'exposition des individus, notamment ceux qui travaillent en extérieur. Tendance inquiétante : depuis 30 ans, on observe une augmentation constante du nombre de cancers de la peau dans les pays industrialisés. C'est l'augmentation de l'exposition au soleil à des fins récréatives qui en est la cause.

En fait, plusieurs pathologies se cachent derrière ces données. Les

cancers de la peau sont issus des cellules de la couche supérieure de la peau, l'épiderme, qui sont les plus exposées aux rayons solaires. Les kératinocytes représentent 90 pour cent des cellules de cette couche superficielle. Ils synthétisent la kératine, une protéine fibreuse et inso-



Carcinome spinocellulaire

luble dans l'eau, qui protège et imperméabilise la peau. Ils sont impliqués dans la plupart des tumeurs, tels les carcinomes basocellulaires qui concernent les kératinocytes les plus profonds de l'épiderme, dans sa couche basale. Ces carcinomes basocellulaires sont les can-

cancers de la peau les plus fréquents (plus de 80 pour cent des cas). Ils sont facilement repérés et enlevés par chirurgie, et ne produisent pas de métastases, des cellules cancéreuses mobiles.

Moins fréquents, les carcinomes spinocellulaires (se dévelop-



Mélanome

pant dans les kératinocytes de la couche dite épineuse, située au-dessus de la couche basale de l'épiderme) sont plus graves, car ils produisent parfois des métastases. Les mélanocytes, les cellules de l'épiderme fabriquant la mélanine et responsables du teint hâlé, sont quant

à eux à l'origine d'un cancer plus rare, mais très grave : le mélanome. Ces tumeurs produisent de nombreuses métastases dans l'organisme, même aux premiers stades de leur développement.

Qui plus est, il n'existe aujourd'hui aucun traitement efficace contre les mélanomes, et la mortalité est élevée. Toutefois, en juin 2011, l'équipe de Corinne Bertolotto, de l'INSERM à Nice, a montré pourquoi les mélanomes sont souvent résistants aux traitements chimiothérapeutiques et a identifié de nouveaux médicaments potentiels. Ces molécules ciblent certaines formes mutées des protéines responsables de la croissance incontrôlée des cellules dans les mélanomes. Elles ne seraient efficaces que pour les patients portant ces mutations, mais elles entraînent, dans environ la moitié des cas, une diminution importante et rapide du nombre des cellules tumorales.