

PHOTOBIOLOGIE CUTANÉE

T. HERMANNIS-LÊ (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2), G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : L'intégration des diverses réactions cellulaires avec la lumière ultraviolette est modulée par les phototypes. Elle est à l'origine des phénomènes photo-immunologiques et de la photo-cancérogenèse.

MOTS-CLÉS : Photocarcinogenèse - Photo-immunologie - Phototype

PHOTOTYPES

L'interrogatoire et l'examen du tégument permettent d'apprécier un certain nombre de caractères témoins de la photosensibilité ou de la photoprotection (Tableau I). La carnation (blanche, claire ou mate) et la notion de coup de soleil lors des premières expositions (toujours, parfois, jamais) permet d'évaluer la photosensibilité d'un individu. La pigmentation constitutionnelle (à prédominance eumélanique, phaeomélanique ou mixte) et la notion de coup de soleil, après un bronzage acquis, permettent d'évaluer la photoprotection acquise par l'individu.

La corrélation démontrée entre la photosensibilité et la pigmentation constitutionnelle et acquise permet de calculer un score correspondant au phototype (Tableau II). Sa valeur permet de classer les individus selon leur photosensibilité ou photoprotection naturelle. Le phototype est également utilisé en photothérapie et en PUVAthérapie pour déterminer la dose initiale et de la progression de l'irradiation.

PHOTO-IMMUNOLOGIE

Deux constatations biologiques fondamentales indiquent l'impact des UV sur le système immu-

TABLEAU I : PARAMÈTRES DU PHOTOTYPE

Carnation	Blanche, claire, mate, noire
Couleur des cheveux	Roux, blond vénitien, blond, châtain, noir
Ephélides	Disséminées, localisées, absentes
Coup de soleil avant bronzage	Oui, non
Coup de soleil après bronzage	Oui, non
Intensité du bronzage	Nul, clair, moyen, foncé

(1) Consultant Expert Clinique, (2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie

CUTANEOUS PHOTOBIOLOGY

SUMMARY : The integration of the various cell reactions with ultraviolet light is modulated by the phototypes. It is responsible for photo-immunological processes and for photocarcinogenesis.

KEYWORDS : Photocarcinogenesis - Photo-immunology - Phototype

nitaire : l'immunosuppression spécifique photo-induite de la réaction d'hypersensibilité retardée et la tolérance des cancers photo-induits.

A) SYSTÈME NEURO-IMMUNO-CUTANÉ

Le revêtement cutané dans son ensemble est soumis à de nombreuses sollicitations par des irradiations électromagnétiques. Le maintien de son intégrité anatomique et fonctionnelle bénéficie de mécanismes précis et complexes. Le système neuro-immuno-cutané y joue un rôle important tout en étant lui-même soumis à l'influence des rayonnements ultraviolets (UV). On peut distinguer, sur les plans microanatomique et fonctionnel, le système neuro-sensoriel et le système neuro-endocrinien. La peau est en effet un des organes les plus richement innervés. Les axones présents dans la peau prolongent des cellules nerveuses de la moelle épinière et de ganglions ortho- ou para-sympathiques adjacents. La structure neurale cutanée est arborescente, formée de troncs desquels sont issues des branches de plus en plus fines, depuis la profondeur de l'hypoderme jusqu'aux couches les plus superficielles de l'épiderme sans cependant pénétrer dans la couche cornée. Cette structure est relativement spécifique puisque diverses lignées cellulaires cutanées sont innervées distinctement, en particulier celles impliquées dans le système immunitaire.

Tous les cliniciens ont constaté que certaines dermatoses inflammatoires sont influencées par le stress. Celui-ci a pour langage les neuromé-

TABLEAU II : PHOTOTYPES

I (albinos)	Brûle toujours et ne bronze jamais
II	Brûle toujours et bronze légèrement
III	Brûle modérément et bronze progressivement
IV	Brûle très peu et bronze toujours bien
V	Brûle rarement et bronze intensément
VI	Ne brûle jamais et bronze très intensément

diateurs et pour véhiculer l'innervation de la peau. Cet axe fonctionnel forme le système neuro-immuno-cutané (1, 2).

Les neuromédiateurs sont des supports chimiques du transfert de l'information entre les cellules nerveuses ou entre une cellule nerveuse et une cellule différente, voire même entre des cellules non neuronales. Près de 200 neuromédiateurs sont actuellement connus. Ce sont en général des neuropeptides, constitués par l'enchaînement d'environ 5 à 40 acides aminés. D'autres sont des cholines, des acides aminés ou leurs dérivés, et des amines. Le neuromédiateur le plus simple est le monoxyde d'azote (NO).

Près d'une vingtaine de ces neuromédiateurs ont été identifiés dans la peau. Ils sont synthétisés principalement par les neurones en une sécrétion antidromique, ainsi que par les cellules de Merkel et les mastocytes. Les cellules endothéliales, les kératinocytes, les cellules de Langerhans, les mélanocytes et diverses cellules inflammatoires telles que les polynucléaires, les lymphocytes, les monocytes-macrophages sont des acteurs de cette synthèse, mais à un degré d'implication moindre.

La quantité de neuromédiateurs présents dans la peau est fonction de l'individu, de la localisation cutanée et des pathologies. De plus, les concentrations varient selon la nature du neuropeptide, la substance P et le "calcitonin gene related protein" (CGRP) étant les plus abondants. En moyenne, les concentrations cutanées varient de 0,1 à 5,5 pmol/g de tissu. La plupart de ces molécules sont retrouvées au niveau des fibres C amyélinisées et des fibres A myélinisées.

Nombreuses sont les cellules de la peau qui possèdent des récepteurs pour les neuromédiateurs. La liaison de ceux-ci sur leurs récepteurs propres, souvent couplés à la protéine G, active de nombreuses fonctions cellulaires et tissulaires.

Les UV déséquilibrent le système neuro-immuno-cutané et participent ainsi largement à la photo-immunosuppression (3-5). La résultante de la dérégulation neuro-immuno-cutanée est cependant complexe à évaluer puisque les neuromédiateurs libérés modulent aussi la synthèse des mélanines par les mélanocytes et la prolifération des kératinocytes. Les cellules de Merkel sont des cellules neuro-endocrines épidermiques synthétisant des neuromédiateurs. Après un coup de soleil, 50% des cellules de Merkel quittent la couche basale et migrent en position suprabasale, comme si elles subissaient une apoptose. Les cellules de Langerhans sont les principales cellules concernées par la photo-

immunosuppression, en grande partie du fait des neuromédiateurs.

Nerve growth factor

Le "nerve growth factor" (NGF) est une molécule neurotrophique qui contrôle également la production et la libération de neuropeptides par les fibres nerveuses et, probablement, par les kératinocytes. Synthétisé par les neurones, le NGF peut l'être également par d'autres cellules, en particulier les kératinocytes et les cellules de Langerhans. Les cellules de l'épiderme possèdent aussi les récepteurs (NGF-R) à la neurotrophine, en particulier le TRK de haute affinité. Le NGF est donc un facteur autocrine de croissance plus puissant que l'EGF pour les kératinocytes. De plus, en activant le récepteur TRK, le NGF protège les kératinocytes de l'apoptose en activant Bcl-2.

Les UVB diminuent l'expression du NGF ainsi que celle de ses récepteurs de haute affinité à la surface des kératinocytes. En revanche, ils induisent celle des récepteurs de basse affinité. Le NGF protège les kératinocytes et les mélanocytes de l'apoptose induite par les UV.

Acétylcholine

L'acétylcholine est sécrétée par les neurones du système parasympathique, et elle peut aussi être produite par les kératinocytes grâce à la choline-acétyltransférase. L'acétylcholine sécrétée ne représente que 1% de l'acétylcholine synthétisée, le reste étant détruit par l'acétylcholinestérase. Les kératinocytes expriment plusieurs récepteurs de type nicotinique ou muscarinique pour l'acétylcholine. Les récepteurs nicotiniques sont de sous-types $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 4$. Les récepteurs muscariniques sont de sous-types m1, m3, m4 et m5, alors que le sous-type $\alpha 9$ est à la fois nicotinique et muscarinique. Ces récepteurs sont intra- et extracellulaires, localisés près des desmosomes. Les différents sous-types se rencontrent distinctement dans les couches de l'épiderme en fonction de la différenciation des kératinocytes. L'acétylcholine permet un influx de sodium et la sortie de potassium de la cellule. Ce neuromédiateur augmente l'adhérence cellulaire et agit sur la mobilité des kératinocytes. Il stimule leur différenciation en utilisant le calcium comme second messager.

Catécholamines

Les catécholamines, représentées par la noradrénaline (ou norépinéphrine) et l'adrénaline (ou épinéphrine), sont les principaux neuromédiateurs du système orthosympathique. Elles

sont synthétisées et dégradées par les kératinocytes grâce à des enzymes similaires à celles des neurones incluant la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT), la mono-amine-oxydase (MAO), la tyrosine-hydroxylase et la phényléthanolamine-N-méthyl-transférase (PNMT). Elles sont abondamment sécrétées en cas de stress aigu.

Les kératinocytes expriment fortement des récepteurs β 2-adrénérgiques, mais les UVB inhibent leur expression. Il en résulte une altération de l'influx de calcium dans le kératinocyte, une diminution de la croissance cellulaire et une différenciation accélérée. La synthèse de catécholamines par les kératinocytes est également affectée. Les vaisseaux, les mélanocytes et les adipocytes possèdent également divers types d'adrénorécepteurs.

Substance P

La substance P est un neuropeptide, libéré de concert avec le CGRP, et dont les propriétés immunomodulatrices sont similaires. La substance P est vasodilatatrice et inhibe la présentation antigénique. La sécrétion de la substance P par les kératinocytes n'a pas été démontrée. En revanche, la présence de récepteurs NK1 et NK2 pour ce neuromédiateur a été mise en évidence à la surface des kératinocytes et des cellules de Langerhans. Leur expression semble être assez variable et est essentiellement localisée à la couche granuleuse, toutes les couches de l'épiderme pouvant toutefois l'exprimer. Les facteurs modulant cette expression ne sont pas connus. Le calcium est le second messager. La substance P peut activer les kératinocytes, comme en témoigne une augmentation de la production d'IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-8 et TNF- α ainsi que l'expression d'ICAM-1.

Les UVB augmentent l'expression de ces récepteurs. Il est très probable que la substance P soit libérée par les fibres nerveuses cutanées après irradiation par les UV en même temps que le CGRP, et qu'elle médie aussi l'immunosuppression liée aux UV. La substance P participe à la réparation tissulaire en réponse aux UV. La libération d'histamine par les mastocytes, induite par la substance P, est diminuée par les UVA, probablement par diminution du taux de calcium intracellulaire.

Calcitonin gene-related peptide

Le CGRP stimule la prolifération des mélanocytes, la formation de dendrites, la mélanogenèse et augmente le nombre de mélanosomes. Le CGRP conjugue ses effets à ceux de facteurs mélanotrophiques produits par les kératinocytes stimulés eux aussi par ce neuromédiateur. Celui-

ci est également un vasodilatateur puissant et il module les fonctions des cellules de Langerhans. La concentration cutanée en CGRP augmente 2 heures après l'exposition aux UV, jusqu'à atteindre un maximum 6 à 12 heures plus tard. Le CGRP est impliqué dans l'immunosuppression induite par les UV et est libéré après la stimulation des fibres nerveuses cutanées par les UV. Il inhibe la présentation antigénique par les cellules de Langerhans en induisant la libération d'IL-10 et en diminuant l'expression de B7-2/CD86 ainsi que la production d'IL-12 et l'IL- β . Le CGRP stimule aussi la production de TNF- α par les mastocytes, ce qui induit la migration des cellules de Langerhans hors de l'épiderme.

ACTH et MSH

La pro-opiomélanocortine (POMC) est un peptide hypophysaire précurseur de plusieurs neuropeptides qui sont l'ACTH (adreno-corticotropique hormone), la mélanocortine (α -MSH, mélanocyte-stimulating hormone), la β -endorphine et la LPH (lipotrophic hormone). Un isoforme ou un variant de la POMC est synthétisé par les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans, les fibroblastes et les fibres nerveuses cutanées (6-9). Cette synthèse est nettement accrue par les UV (10,11). L' α -MSH et l'ACTH sont des régulateurs très importants de la mélanogenèse. Ces peptides agissent en se liant aux MC1-R, dont l'expression est aussi régulée par les UV. Les mécanismes précis de l'action des peptides dérivés de la POMC sur la mélanogenèse sont complexes. L' α -MSH induit la prolifération mélanocytaire et la synthèse de mélanine. Les effets de l' α -MSH et de l'ACTH sur la mélanogenèse sont essentiellement médiés par le MC1-R couplé à la protéine G et à l'adénylate-cyclase. Le polymorphisme de ce récepteur est important. L' α -MSH peut aussi fonctionner comme un substrat pour la tyrosinase ou stimuler la tyrosinase en se liant à la molécule 6BH4. L' α -MSH et son récepteur peuvent être synthétisés par les kératinocytes lorsqu'ils sont soumis aux UVB. L' α -MSH exerce également des fonctions de neurotransmetteur et d'immunomodulateur. Les kératinocytes et les cellules immunitaires expriment le récepteur à la mélanocortine MC1-R, spécifique des peptides MSH. La peau possède également les récepteurs MC2-R et MC5-R. L' α -MSH diminue l'expression de protéines de stress HSP70 par les kératinocytes. Elle a un effet immunomodulateur qui inhibe la production d'IL-8 et augmente la production d'IL-1RA. La production d'IL-10 par les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les kératinocytes est stimulée.

Les peptides dérivés de la POMC, principalement l' α -MSH, modulent l'inflammation et l'immunité. L' α -MSH a des effets globalement anti-inflammatoires et proches de ceux de l'IL-10 sur l'immunité (12). L'effet de l' α -MSH est probablement modulé par l'IL-10 (5). La β -endorphine joue un rôle dans la balance Th1/Th2. L'ACTH est immunosuppressive directement et en stimulant la sécrétion de glucocorticoïdes. Les effets des peptides dérivés de la POMC sur l'inflammation et l'immunité sont puissants dans la peau partiellement après exposition aux UV.

Opiacés

Les kératinocytes possèdent le récepteur μ des opiacés, qui est le ligand de la β -endorphine et de certains morphiniques médicamenteux (13). L'expression de ce récepteur est inhibée par la β -endorphine elle-même et par la naloxone. Les enképhalines ont des effets très proches de ceux des endorphines issues de la POMC. La met-enképhaline inhibe la prolifération kératinocytaire selon un rythme circadien en freinant globalement la synthèse d'ADN par l'intermédiaire du récepteur α des opiacés. La met- et la leu-enképhaline inhibent la différenciation au niveau de l'expression de la cytokératine 10 et de la transglutaminase 1. La synthèse des enképhalines dans la peau est induite par les UVA.

Autres neuromédiateurs

Les kératinocytes expriment un récepteur pour le "vasoactive intestinal peptide" (VIP) dont l'activation influence la prolifération en agissant sur la tyrosine-kinase associée au récepteur de l'EGF. Ce mécanisme est impliqué dans la phase précoce de la migration cellulaire. Le GFR (growth hormone releasing factor) stimule la prolifération des kératinocytes par l'intermédiaire de VIP-R. Le VIP et la somatostatine sont des antagonistes de la substance P et de la CGRP.

L'endothéline 1 est libérée par les kératinocytes exposés aux UVB. Elle induit l'expression du gène de la tyrosinase par les mélanocytes et augmente la densité mélanocytaire (14). Le neuropeptide Y trouve des récepteurs à la surface des kératinocytes, et il inhibe la production d'AMPc. La bombésine stimule la synthèse d'ADN par les kératinocytes. Grâce à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les kératinocytes produisent de l'angiotensine II. Ils expriment des récepteurs pour cette molécule, avec des effets variables sur la prolifération et la différenciation selon le type de récepteur et la concentration d'angiotensine II. La galanine est un neuropeptide produit par les kératinocytes,

qui en expriment aussi le récepteur Gal R1. Les kératinocytes de la couche basale possèdent aussi plusieurs types de récepteurs (NMDA, AMPA, GRIP) et de transporteurs (EAAC1) du glutamate, un acide aminé inhibant la croissance épidermique. Tant les NO synthétases innées qu'inductibles sont activées lors de l'irradiation UV de la peau (15). Les kératinocytes produisent alors du NO de manière dose-dépendante selon l'intensité des UVB et de la concentration en calcium. Associé au CGRP, à la substance P et à la bradykinine, ce médiateur induit une vasodilatation et la mélanogenèse.

Les kératinocytes génèrent et reçoivent de nombreux messages spécifiques en provenance de diverses cytokines, de facteurs de croissance, d'hormones et de neuromédiateurs. L'équilibre des neuromédiateurs cutanés et leurs interactions avec les kératinocytes sont fortement perturbés par le rayonnement UV (4). L'innervation cutanée est augmentée dans l'épiderme exposé au Soleil. Les UVA augmentent l'expression des récepteurs de la substance P. Les UVB augmentent celle des récepteurs de la MSH et diminuent celle du récepteur des catécholamines sur les kératinocytes. Le neuromédiateur principal dont l'expression est augmentée en présence d'UV est l' α -MSH, y compris celle d'origine kératinocytaire. En cas d'exposition solaire, d'autres neuromédiateurs d'origine kératinocytaire sont augmentés, tels que les enképhalines, la substance P et le NO. Ces deux derniers sont d'ailleurs impliqués dans la diminution de la prolifération des kératinocytes dans la peau photo-lésée. L'acide urocanique, dans sa forme trans et surtout dans sa forme cis après exposition aux UV, est un ligand des récepteurs pour le GABA (acide gamma-amino-butyrique) qui est un neuromédiateur inhibiteur. Ce mécanisme pourrait intervenir dans les effets immunosuppresseurs de la photo-isomérisation de l'acide urocanique.

B) SUPPRESSION DE LA RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE

L'irradiation préalable par les UVB empêche l'induction d'une sensibilisation de contact à un antigène puissant. En revanche, les UVA n'ont pas cette propriété. La photo-immunosuppression est spécifique de l'antigène. Elle est locale ou systémique selon la dose d'irradiation, et reste transitoire pendant 2 à 3 mois. Cette photo-immunosuppression nécessite plusieurs étapes cellulaires aboutissant à l'installation d'une tolérance active. D'une part, la présentation antigénique se ferait par des cellules présentatrices UV-résistantes stimulant une voie suppressive

plutôt que par les cellules de Langerhans dont les capacités fonctionnelles sont altérées par les UV (16). D'autre part, la libération photo-induite de cytokines immunosuppressives par les kératinocytes est complexe impliquant l'IL-1 (inductrice à forte dose d'un état de désensibilisation), contra l'IL-1 (activité bloquante de l'IL-1) et surtout IL-10, qui pourrait avoir un rôle central dans la photo-immunosuppression. L'activation des Th-1 serait limitée par une faible stimulation par des cellules de Langerhans, ainsi que par la sécrétion d'IL-10 par les kératinocytes et les Th-2. Les Th-2 se comporteraient comme des T-suppresseurs (Ts) de premier ordre, induisant des Ts effecteurs de deuxième ordre responsables d'une photo-immunosuppression spécifique de l'antigène.

La nature du photorécepteur de la photo-immunosuppression est incertaine. Il pourrait s'agir de l'acide cis-urocanique, produit de photo-isomérisation de la forme basale trans qui a une action identique sur l'hypersensibilité retardée à celles du TNF- α ou des UVB, ou bien de l'ADN comme semble le montrer l'abolition complète de la suppression de l'hypersensibilité retardée au *Candida albicans* par l'application sur la zone irradiée de liposomes encapsulant une endonucléase réparant les dimères de thymine. Enfin, les espèces réactives d'oxygène pourraient intervenir par la libération de cytokines immunosuppressives.

C) TOLÉRANCE DE CANCERS PHOTO-INDUITS

La tolérance des cancers photo-induits a été démontrée chez la souris. La greffe de tumeurs induites par des expositions UVB à des animaux receveurs normaux syngéniques se solde par un rejet. A l'inverse, la greffe réussit chez un animal syngénique préalablement traité par une exposition aux UVB de 270 à 315 nm à dose non cancérogène. Cette tolérance est transmissible par des cellules lymphoïdes. Elle est durable, systémique et spécifique de la tumeur. Chez l'Homme, des arguments convaincants lient également certaines déficiences du système immunitaire et les carcinomes. En effet, la fréquence des carcinomes est nettement accrue chez les sujets immunodéprimés tels que les greffés rénaux, les hémopathes ou les sidéens. Il existe aussi une corrélation directe entre la gravité du *xeroderma pigmentosum* et la diminution des réactions d'hypersensibilité de contact.

D) PHOTOCANCÉROGÈNE

Le rôle des photons en cancérologie cutanée ne fait aucun doute. Le spectre de l'érythème et de la cancérogenèse sont en grande partie super-

posables dans le spectre des UVB. Les UVA sont en revanche peu érythématogènes, mais leur "rendement tumoral" est 10 fois plus important que leur rendement érythémal. Le rapport efficacité-dose UVA-UVB n'est donc plus de 1000 pour la carcinogenèse, mais de 100. Or, lors d'une exposition à la plage, on reçoit 100 fois plus d'UVA que d'UVB. Ainsi le rôle des UVA doit être très sérieusement pris en compte en terme de photocarcinogenèse.

Les mécanismes de la photocarcinogenèse sont complexes et intriqués. Au premier plan, on reconnaît des altérations photo-induites de l'ADN, en particulier la formation de dimères de pyrimidine responsables de mutations. L'apparition de ces altérations de l'ADN est essentiellement due aux UVB, mais les UVA interviennent également de façon non négligeable. Il a par ailleurs été démontré que les lampes à incandescence pouvaient également produire ces dimères.

Les proto-oncogènes sont des gènes normalement présents dans les cellules. Ils jouent un rôle central dans la régulation de la prolifération et de la différenciation dans le sens d'un message pro-mitotique. Les cancers peuvent résulter d'anomalies à leur niveau. En particulier, c-ras, c-fos et/ou c-erb sont fréquemment mutés dans les carcinomes cutanés.

Les anti-oncogènes sont des gènes inhibant normalement la prolifération cellulaire. Parmi eux, le gène p53 et son produit, la protéine p53, jouent un rôle régulateur majeur. Les UV à faible dose stimulent la production de la protéine p53, ce qui bloque la phase de multiplication cellulaire permettant la réparation de l'ADN altéré par la présence de dimères de pyrimidine. Si les lésions du génome sont trop importantes, la mort cellulaire survient par apoptose. Elle est reconnue en histologie par la présence de cellules photo-dyskératosiques. Lorsqu'une mutation photo-induite survient au niveau d'un anti-oncogène p53 (17), la protéine p53 mutée qui en résulte est non fonctionnelle. Le premier pas de la cancérogenèse est alors franchi. La kératose actinique en est un exemple (18). On y retrouve souvent un gène p53+ normal, dit sauvage, et un gène muté p53-. Si une seconde mutation survient, une cellule p53 +/- peut devenir p53 -/-. La lésion initiale évolue alors vers un cancer cutané avec l'appui de l'amplification des proto-oncogènes.

Un autre mécanisme de la photocarcinogenèse implique l'ornithine décarboxylase (ODC). C'est une enzyme participant à la biosynthèse des polyamines putrescine, spermine et spermidine. L'activité de l'ODC est augmentée lors de la

prolifération cellulaire ou tissulaire. Elle est également accrue après une irradiation par les UVB de manière dose-dépendante alors qu'elle n'est pas modifiée après une irradiation UVA. Elle est détectable 2 h après l'irradiation, devient maximale après 28 h et diminue 48 h après l'irradiation.

L'ODC agit au moment de la promotion et au cours de la progression néoplasique. Son activité peut être freinée par l'application d'anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, ainsi que par des inhibiteurs de la synthèse des protéines et de l'ARN. L'apparition des tumeurs induites par UVB pourrait être combattue par application d'indométhacine ou d'acétonide de triamcinolone qui inhibent l'induction d'activité de l'ODC.

La photocarcinogenèse dépend aussi de la peroxydation lipidique induisant la génération d'aldéhydes mutagènes altérant les récepteurs membranaires, et libérant divers médiateurs perturbant la biologie cellulaire. Ce mécanisme est partiellement lié à l'irradiation UV des mélanines provoquant l'apparition d'ions superoxydes et d'ERO dont l'action carcinogène est une évidence (19). Cette production est très importante avec les phaeomélanines, alors qu'elle est minime avec les eumélanines. Ceci expliquerait la plus forte susceptibilité des sujets roux à développer des carcinomes cutanés.

L'intervention du système immunitaire dans la photocarcinogenèse peut être suspectée chez l'Homme par la plus grande fréquence reconnue des carcinomes cutanés après immunodépression thérapeutique. L'acide urocanique serait le chromophore responsable d'une succession de réactions photochimiques dont l'aboutissement serait une suppression de l'hypersensibilité retardée favorisant la tolérance tumorale. L' α -oxyde de cholestérol produit par l'irradiation lumineuse du cholestérol est un carcinogène connu, mais à des doses supérieures à celles induites par l'irradiation solaire.

RÉFÉRENCES

- Piérard-Franchimont C, Faska N, Nikkels AF, Piérard GE.— Perspectives de dialogue entre des neuromédiateurs et les kératinocytes. *Dermatol Actual*, 2002, **65**, 6-10.
- Fraiture AL, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— L'axe neuro-sensoriel cutané et le système neuro-immuno-cutané. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 676-679.
- Beissert S, Schwarz T.— Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1999, **4**, 61-64.
- Misery L.— The neuro-immuno-cutaneous system and ultraviolet radiation. *Photoderm Photoimmunol Photomed*, 2000, **16**, 78-81.
- Seiffert K, Granstein RD.— Neuropeptides and neuroendocrine hormones in ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *Methods*, 2002, **28**, 97-103.
- Schauer E, Trautinger F, Kock A, et al.— Pro-opiomelanocortin-derived peptides are synthesized and released by human keratinocytes. *J Clin Invest*, 1994, **93**, 2258-2262.
- Wintzen M, Gilchrist BA.— Pro-opiomelanocortin, its derived peptides, and the skin. *J Invest Dermatol*, 1996, **106**, 3-10.
- Peters EM, Tobin DJ, Seidah NG, et al.— Pro-opiomelanocortin-related peptides, prohormone convertases 1 and 2 and the regulatory peptide 7B2 are present in melanosomes of human melanocytes. *J Invest Dermatol*, 2000, **114**, 430-437.
- Schiller M, Raghunath M, Kubitschek U, et al.— Human dermal fibroblasts express prohormone convertases 1 and 2 and produce pro-opiomelanocortin-derived peptides. *J Invest Dermatol*, 2001, **117**, 227-235.
- Brzoska T, Scholzen T, Becher E, et al.— Effect of UV light on the production of pro-opiomelanocortin-derived peptides and melanocortin receptors in the skin. In : Altmeyer P, Hoffman K, Stücker M (eds). *Skin cancer and UV radiation*. Berlin, Springer-Verlag, 1997, pp 227-237.
- Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, et al.— Production and release of pro-opiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture. Regulation by ultraviolet B. *Biochim Biophys Acta*, 1996, **1313**, 130-138.
- Enk CD, Sredni D, Blauvelt A, et al.— Induction of IL-10 gene expression in human keratinocytes by UVB exposure in vivo and in vitro. *J Immunol*, 1995, **154**, 4851-4856.
- Wintzen M, de Winter S, Out-Linting JJ, et al.— Presence of immunoreactive β -endorphin in human skin. *Exp Dermatol*, 2001, **10**, 305-311.
- Imokawa G, Miyagishi M, Yada Y.— Endothelin-1 as a new melanogen-coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis. *J Invest Dermatol*, 1995, **105**, 32-37.
- Seo SJ, Choi HJ, Chung HJ, et al.— Time course of expression of mRNA of inducible nitric oxide synthetase and generation of nitric oxide by ultraviolet B in keratinocytes cell lines. *Br J Dermatol*, 2002, **147**, 655-662.
- Seit S, Zucchi H, Moyal I, et al.— Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation : quantitative and morphological study. *Br J Dermatol*, 2003, **148**, 291-299.
- Giglia-Mari G, Sarasin A.— TP53 mutations in human skin cancers. *Human Mutat*, 2003, **21**, 217-228.
- Cockerell CJ.— Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol*, 2003, **149**, S34-S36.
- Sander CS, Hamm F, Elsner P, et al.— Oxidation stress in malignant melanoma and non melanoma skin cancer. *Br J Dermatol*, 2003, **148**, 913-922.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be