

REVUES GÉNÉRALES

Photoprotection

Effets biologiques des rayons ultraviolets

RÉSUMÉ : Les rayons ultraviolets (UV) représentent la portion du spectre solaire la plus active sur le plan biologique. Les effets biologiques des UV vont dépendre du type d'exposition et du phototype : production d'espèces réactives de l'oxygène, synthèse de prostaglandines, activation de facteurs de transcription, production de cytokines, synthèse de mélanines et de vitamine D, dégâts de l'ADN et mutations.

Les effets des UV peuvent être bénéfiques ou toxiques en provoquant des réactions de photosensibilisation et en stimulant la promotion tumorale des cancers cutanés qui est surtout due aux effets des UV sur l'immunité cutanée.

Enfin, l'exposition solaire chronique est à l'origine du photovieillissement de la peau. Ces effets doivent être pris en compte pour améliorer la photoprotection.



→ **L. MEUNIER**

Professeur Université Montpellier I
(UMR CNRS 5247, IBMM),
Praticien hospitalier, Service de
Dermatologie, CHRU NÎMES.

Les ondes électromagnétiques se subdivisent en trois régions : les infrarouges (IR), le visible et les ultraviolets (UV). Les rayons ultraviolets sont divisés en UVC (200 à 280 nm), UVB (280 à 320 nm) et UVA (320 à 400 nm). Les UVA sont séparés en UVA courts ou UVAB (320-340 nm) et en UVA longs ou UVAI (340-400 nm). La couche d'ozone stratosphérique arrête les rayonnements les plus nocifs (rayons cosmiques, rayons gamma, rayons X), les UVC et les UVB les plus courts (< 290 nm). L'énergie lumineuse atteignant le sol terrestre se répartit pour 50 % dans l'IR (800-2 500 nm), 40 % dans le spectre visible (400-800 nm) et seulement 10 % dans l'ultraviolet. Ce dernier est cependant le plus énergétique (faibles longueurs d'onde) et représente la portion du spectre solaire la plus active sur le plan biologique. La majorité des UVB (70 %) est arrêtée par la couche cornée ; 20 % atteignent le corps muqueux et 10 % le derme superficiel. La majorité des UVA et du visible traversent la couche cornée, mais seule une partie (20 à 30 %) atteint le derme du fait de l'absorption par la mélanine (**fig. 1**).

Effets biologiques sur la peau

1. Production de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène

L'absorption de la lumière par des molécules cibles appelées chromophores déclenche des réactions photochimiques primaires et secondaires. La première étape est très brève et se traduit par un état d'activation moléculaire qui va très rapidement être suivi d'une désactivation avec transfert d'énergie responsable des réactions photochimiques secondaires.

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO), formées à la suite de ces réactions chimiques sont l'anion superoxyde, l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, l'ion hydroxyle et le radical hydroxyle. Ces ERO (dits "radicaux libres") sont toxiques pour les membranes cellulaires (lipoperoxydation), les enzymes, les protéines et les acides nucléiques. Les dommages causés par le stress oxydatif altèrent les voies de transduction des signaux et la transcription de facteurs intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire [1].

REVUES GÉNÉRALES

Photoprotection

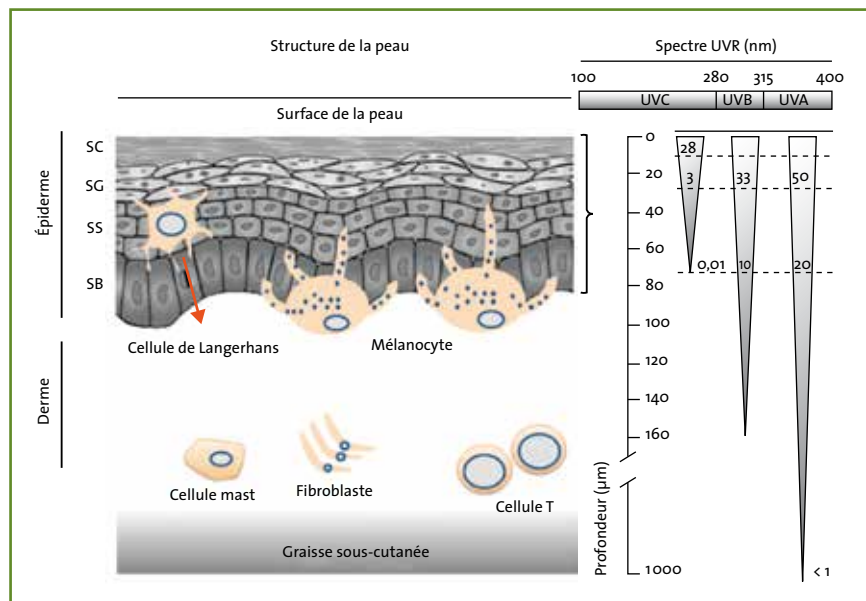


FIG. 1: Pénétration des UV dans la peau (d'après Lee et al., 2013).

Ce type de réactions représente la voie principale de l'action délétère des UVA alors que les photons, principalement en cause dans les réactions directes, sont les UVB. Cependant, les UVA peuvent entraîner comme les UVB des dégâts de l'ADN avec, en particulier, la création de dimères de pyrimidines [2]. Le stress oxydatif induit par les UV va également être à l'origine de mutations et d'altérations du fonctionnement des mitochondries [3].

Il existe dans la peau des systèmes antioxydants (piégeurs de radicaux libres et enzymes) qui vont permettre de neutraliser l'action des radicaux libres. Quand ces systèmes de protection sont dépassés, les ERO vont modifier les membranes, l'ADN et les protéines cellulaires. Ces actions expliquent en partie leur rôle au cours de la photo-immunosuppression (PIS), du vieillissement et des cancers cutanés.

2. Altérations de l'ADN

Ces altérations peuvent résulter d'une action directe des UV sur l'ADN

(UVB++) et entraîner alors la formation de dimères pyrimidiques de type cyclobutane (CPD) par liaison covalente de deux pyrimidines adjacentes en une structure "cyclique" engageant les atomes de carbone C5 et C6 de chaque pyrimidine. Les UVB sont également responsables de la formation de photoproduits 6-4 (6-4 PP) qui résultent de la formation d'un pont stable entre les positions C6 et C4 de deux pyrimidines adjacentes. Les 6-4 PP sont quantitativement les secondes lésions les plus fréquentes après une irradiation UVB.

Les effets indirects des UV sur l'ADN impliquent la formation des ERO et sont surtout le fait des UVA. Les photoproduits concernés sont surtout les dérivés d'oxydation de la guanine et les CPD. Les principaux moyens de protection contre ces lésions de l'ADN reposent sur le système antioxydants et les mécanismes de réparation de l'ADN (réparation par excision de nucléotides). Si ces mécanismes sont dépassés ou inopérants, les UV peuvent induire des mutations qui sont relativement spécifiques de leur action (de type CT ou CC-TT).

3. Apoptose

Les UV peuvent induire l'apoptose des kératinocytes (*sunburn cells* [SBCs]), des mélanocytes et des cellules de Langerhans. Les mécanismes sont complexes et intriqués, variables selon les doses utilisées et la nature des cellules cibles [4]. Ils peuvent relever d'une activation de la protéine p53, d'une activation des récepteurs membranaires de mort cellulaire conduisant à une activation en cascade des caspases intracellulaires ou d'une activation mitochondriale par les ERO et par p53, conduisant au relargage de facteurs pro-apoptotiques.

Il a été montré récemment que les UV, en particulier les UVA, pouvaient induire l'autophagie [5]. Celle-ci désigne un processus par lequel la cellule, grâce aux lysosomes, va digérer une partie de son contenu (cytoplasme, protéines, organites). Il s'agit d'une voie de dégradation alternative à celle du protéasome qui joue un rôle essentiel dans l'homéostasie cellulaire et dans l'immunité. Les kératinocytes sont susceptibles d'activer le processus d'autophagie en réponse aux UVA et aux lipides oxydés par cette irradiation. La modulation de l'autophagie cellulaire pourrait ainsi représenter une nouvelle voie de défense contre les dégâts induits par les UV.

4. Érythème

L'érythème induit par l'irradiation solaire, ou érythème actinique, correspond au coup de soleil qui est caractérisé par la présence dans l'épiderme de kératinocytes en apoptose (SBCs). Les UVB sont les longueurs d'onde les plus efficaces pour induire des SBC mais les UVC et les UVA à forte dose sont également susceptibles d'avoir cet effet. Le spectre d'action du coup de soleil se situe dans les UVB avec un maximum d'efficacité à 308 nm (absence d'érythème au-delà de 320 nm). Les UVA peuvent faire rougir la peau mais il faut, pour cela, des doses 1 000 fois supérieures à celles qui

sont nécessaires aux UVB pour produire les mêmes effets. Moins de 10 % de l'érythème survenant après exposition solaire sont imputables aux UVA.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'inflammation cutanée induite par les UVB :

- stimulation de la production de prostaglandines (activation de la phospholipase A2);
- stimulation de la production d'histamine par les mastocytes, de VEGF, d'endothéline-1 et de cytokines (IL1, IL18 et IL33).

Enfin, il faut signaler que les ERO et les signaux de stress cellulaire peuvent activer les inflammasomes [6]. Ceux-ci sont des complexes protéiques intracellulaires jouant un rôle dans la production de cytokines pro-inflammatoires et dans la régulation de l'immunité.

5. Pigmentation

La synthèse des mélanines (**fig. 2**) s'effectue sous l'action de l' α -MSH (*melanocyte-stimulating hormone*) dont les UV stimulent la production dans les kératinocytes. Le récepteur à cette hormone, encore appelé récepteur à la mélanocortine de type I ou MC1R, joue un rôle essentiel dans ce processus en orientant la synthèse vers les eumélanines lorsqu'il n'est pas muté et vers les phæomélanines en cas de mutation [7] (**fig. 3**). Des variants du gène MCR1 sont associés aux cheveux roux, au teint clair et à la susceptibilité aux effets cytotoxiques des UV; ils sont plus fréquemment rencontrés chez les malades atteints de mélanome [8].

La synthèse des mélanines (**fig. 3**) est également sous la dépendance de gènes codant pour la tyrosinase, celle-ci étant synthétisée sous la forme d'un précurseur inactif activé par l' α -MSH. La tyrosinase catalyse les deux premières étapes avec l'hydroxylation de la tyrosine en 3,4-dihydroxyphénylalanine (DOPA) et l'oxydation de DOPA en DOPAquinone.

Elle intervient également en aval pour l'oxydation du 5,6-dihydroxyindole (DHI) en indole-5,6-quinone. Les autres enzymes intervenant dans la synthèse des mélanines sont la Tyrp2 (DOPAchrome tautomérase) qui intervient dans l'iso-

mérisation du DOPAchrome (*indole-2-carboxylic acid-5,6-quinone*) en 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA) et qui joue un rôle important dans les processus de détoxication à l'intérieur des mélanosomes ainsi que

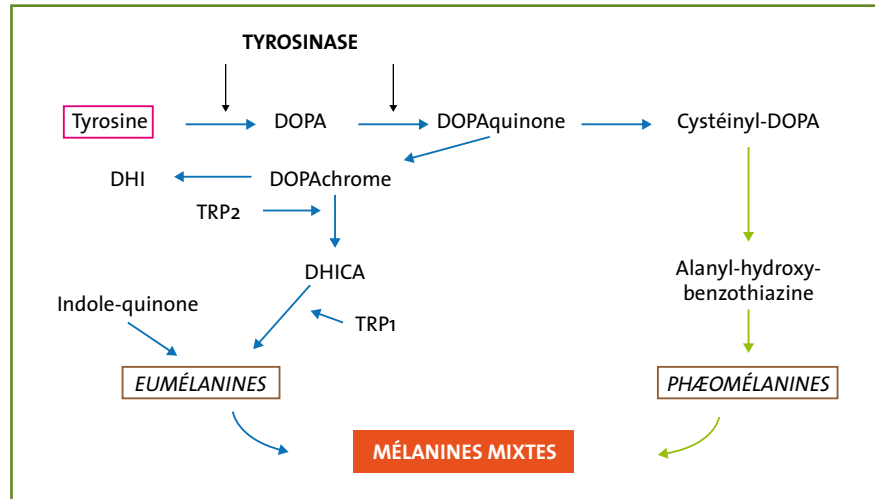


FIG. 2: Synthèse des mélanines.

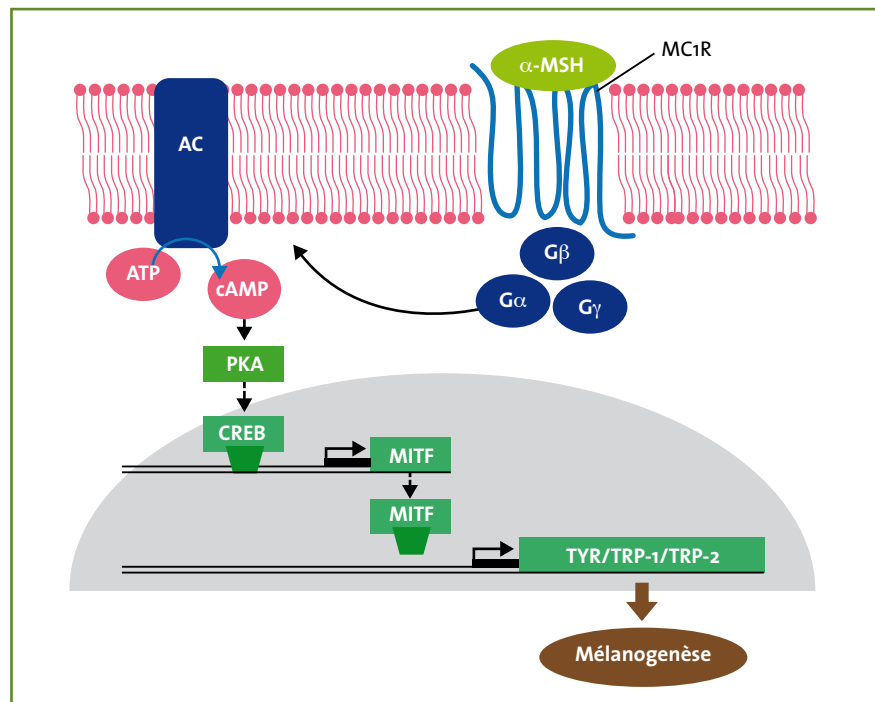


FIG. 3: α -MSH et MC1R. Rôles des protéines G, de la production d'AMPc, de l'activation de la protéine kinase A et du facteur de transcription MITF (*microphthalmia-associated transcription factor*) dans la synthèse des enzymes de la mélanogenèse.

REVUES GÉNÉRALES

Photoprotection

la Tyrp1 qui intervient dans l'oxydation du DHICA et qui est une enzyme critique pour le transfert de la tyrosinase au mélanosome. Les Tyrp1 et Tyrp2 stabilisent la tyrosinase.

La stimulation de la mélanogenèse par les UV peut résulter d'une action directe (stimulation de la transcription du gène de la tyrosinase dans les mélanocytes) ou indirecte par l'intermédiaire de facteurs kératinocytaires (endothéline-1, α -MSH, PGE). L'excision/réparation des dimères de thymine et la production de monoxyde d'azote par les kératinocytes jouent un rôle important dans la régulation de la mélanogenèse.

Les eumélanines sont beaucoup plus photoprotectrices que les phæomélanines, ces dernières pouvant être phototoxiques. La pigmentation retardée ou bronzage résulte de plusieurs phénomènes : activation de la tyrosinase, augmentation du nombre de mélanocytes et de mélanosomes, accélération du transfert des mélanines aux kératinocytes [9]. Le principal système de protection épidermique repose sur les mélanines qui sont transférées dans les kératinocytes avoisinants grâce aux mélanosomes dont le regroupement autour du noyau de la cellule forme une cape protégeant le matériel génétique. La pigmentation mélanique absorbe plus de 90 % des UV, et la mélanine est protectrice en absorbant les photons et en réduisant la formation des radicaux libres.

6. Effets des UV sur l'immunité cutanée

Les UVB peuvent induire une PIS locale et systémique [10]. La PIS locale est définie par l'absence d'immunisation lorsque la sensibilisation est effectuée en peau irradiée, elle peut conduire à un état de tolérance lorsque les tentatives ultérieures d'immunisation restent infructueuses. La PIS systémique est caractérisée par l'absence d'immunisation lorsque la sensibilisation est effectuée à distance de la zone irradiée.

Les mécanismes impliqués dans la PIS sont complexes et font intervenir :

- une action sur les CL : réduction du nombre, induction de leur mort cellulaire programmée ou apoptose, migration à travers la jonction dermo-épidermique et modification de leur fonction de présentation antigénique ;
- la production de cytokines par les kératinocytes (TNF, IL1, IL12 et surtout IL10) ;
- l'isomérisation d'un photorécepteur de la couche cornée appelé acide *trans*-urocanique (AUC) en dérivé *cis*-immunosuppresseur. Le *cis*-AUC semble jouer un rôle essentiel au cours des toutes premières phases de la PIS et est impliqué dans la diminution des réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) et de contact (HSC) observée après irradiation par les UVB ;
- des cellules monocytaires CD36+ DR+ CD1a- apparaissant transitoirement dans l'épiderme après une forte dose d'UVB. Ces cellules ont des propriétés de présentation antigénique particulières et sont susceptibles d'entraîner un état de tolérance cutanée.

Dans certains systèmes expérimentaux, sous l'effet des UV, les CL induisent préférentiellement la prolifération de lymphocytes T de type Th2 producteurs d'IL4 et d'IL10. L'activation anormale d'autres types de cellules T régulatrices (lymphocytes T CTLA-4 et cellules NKT) produisant de l'IL10 pourrait également

jouer un rôle essentiel dans le contrôle de la réponse T après activation par les CL irradiées.

La PIS est due à une action des UV sur l'ADN et à la production d'ERO. Le rôle des dimères au cours de la PIS a été mis en évidence grâce à l'utilisation d'enzymes permettant leur réparation. L'action des UV sur l'ADN des cellules dendritiques cutanées pourrait modifier la synthèse de molécules de costimulation ou l'activité de gènes impliqués dans le processus de présentation antigénique. La formation de dimères dans les kératinocytes pourrait entraîner la production anormale de certaines cytokines telles que l'IL6, l'IL10 ou le TNF α . Les ERO interviennent surtout par la peroxydation lipidique membranaire qui aboutit à l'activation de facteurs de transcription régulant la synthèse de cytokines intervenant au cours de la PIS. Ce mécanisme est indépendant de celui de l'ADN (**fig. 4**).

7. Synthèse de vitamine D

La vitamine D3 (vit D3) ou cholécalférol est synthétisée dans la peau grâce à l'action des UVB [11] (deux pics dans cette production : 280 et 320 nm). Les kératinocytes sont les seules cellules à posséder l'équipement enzymatique (hydroxylases) nécessaire à la formation de 25OH et de 1-25 (OH) vit D3. Des expositions brèves et régulières suffisent pour

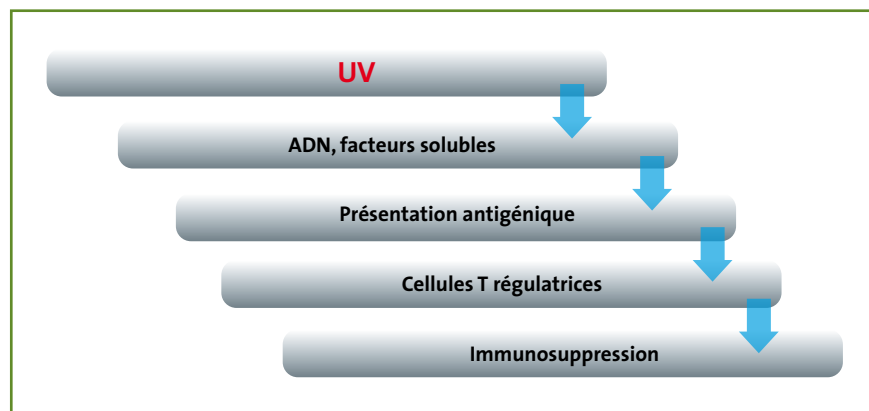


FIG. 4 : Principales étapes de la PIS.

assurer une synthèse cutanée suffisante : l'exposition de 25 % de la surface corporelle (bras et tête ou avant-bras et jambes) à un quart de la DEM permet de couvrir des besoins estimés à 1 000 UI par jour. La vitamine D joue un rôle important dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires ainsi que dans l'immunité cutanée [12].

Conséquences sur la peau

1. Héliodermie

Les mécanismes impliqués sont multiples et font intervenir une activation de certains facteurs de transcription responsables d'une stimulation des métalloprotéases dégradant les protéines de la matrice extracellulaire [13]. D'autres facteurs jouent un rôle important : accumulation de mutations de l'ADN et réduction des capacités de réparation de l'ADN, altération des systèmes antioxydants qui deviennent progressivement saturés et ne peuvent plus exercer leur rôle de protection contre la production des ERO qui peuvent ainsi induire des lésions de l'ADN et des protéines, mutations de l'ADN mitochondrial sous l'action des UVA et des ERO, accumulation de protéines oxydées due en partie à une diminution de l'activité et de l'expression des protéasomes.

2. Photocarcinogénèse

De nombreuses études expérimentales ont permis de montrer que les UVB et les UVA (en particulier les UVA1) étaient carcinogènes [14]. Les principaux effets des UV rendant compte de leur action carcinogène sont liés aux dommages de l'ADN et à certaines mutations [15]. Liée à ces dégâts de l'ADN, la PIS joue également un rôle important dans la promotion tumorale, comme en atteste la plus grande fréquence des cancers cutanés photo-induits chez les sujets immuno-déprimés. Les mutations provoquées par les UV peuvent altérer l'expression de gènes impliqués dans la signalisation,

POINTS FORTS

- ➞ Les effets biologiques des UV dépendent des doses, des longueurs d'onde et du caractère aigu ou chronique de l'exposition.
- ➞ Les UV ne représentent qu'une partie du spectre solaire ; les effets des rayonnements visible et infrarouge sont encore très mal connus.
- ➞ Le stress oxydatif et les lésions de l'ADN jouent un rôle majeur dans l'érythème, la pigmentation, l'apoptose et les effets sur l'immunité cutanée.

la prolifération et l'apoptose cellulaires. Deux catégories de gènes sont surtout concernées : les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs.

Conclusion

Les UVA et UVB interviennent dans le photovieillissement cutané et sont carcinogènes. Cependant, les UV ne représentent qu'une faible portion du spectre solaire, et il est vraisemblable que les rayonnements visible et infrarouge exercent également des effets délétères. Toutes ces données sont à prendre en compte pour améliorer la photoprotection.

Bibliographie

1. RAVANAT JL, CADET J, DOUKI T. Oxidatively Generated DNA Lesions as Potential Biomarkers of In Vivo Oxidative Stress. *Curr Mol Med*, 2012 Jan 27.
2. MOURET S, LECCIA MT, BOURRAIN JL *et al*. Individual photosensitivity of human skin and UVA-induced pyrimidine dimers in DNA. *J Invest Dermatol*, 2011;131: 1539-1546.
3. TULAH AS, BIRCH-MACHIN MA. Stressed out mitochondria: the role of mitochondria in ageing and cancer focussing on strategies and opportunities in human skin. *Mitochondrion*, 2013;13:444-453.
4. LEE CH, WU SB, HONG CH *et al*. Molecular Mechanisms of UV-Induced Apoptosis and Its Effects on Skin Residential Cells: The Implication in UV-Based Phototherapy. *Int J Mol Sci*, 2013;14: 6414-6435.
5. ZHAO Y, ZHANG CF, ROSSITER H *et al*. Autophagy is Induced by UVA and

Promotes Removal of Oxidized Phospholipids and Protein Aggregates in Epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2013 Jan 22.

6. NASTI TH, TIMARES L. Inflammasome activation of IL-1 family mediators in response to cutaneous photodamage. *Photochem Photobiol*, 2012;88:1111-1125.
7. DESSINIOTI C, ANTONIOU C, KATSAMBAS A *et al*. Melanocortin 1 receptor variants: functional role and pigmentary associations. *Photochem Photobiol*, 2011;87:978-987.
8. FARGNOLI MC, GANDINI S, PERIS K *et al*. MC1R variants increase melanoma risk in families with CDKN2A mutations: a meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2010;46:1413-1420.
9. VON THALER AK, KAMENISCH Y, BERNEBURG M. The role of ultraviolet radiation in melanomagenesis. *Exp Dermatol*, 2010;19:81-88.
10. SCHWARZ T, SCHWARZ A. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *Eur J Cell Biol*, 2011;90:560-564.
11. BIKLE DD. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol*, 2011;347:80-89.
12. HART PH, GORMAN S, FINLAY-JONES JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? *Nat Rev Immunol*, 2011;1: 584-596.
13. NAYLOR EC, WATSON RE, SHERRATT MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas*, 2011;69:249-256.
14. DE GRUIJL FR, VOSKAMP P. Photocarcinogenesis--DNA damage and gene mutations. *Cancer Treat Res*, 2009;146:101-108.
15. BEISSERT S, LOSER K. Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol*, 2008;84:29-34.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.