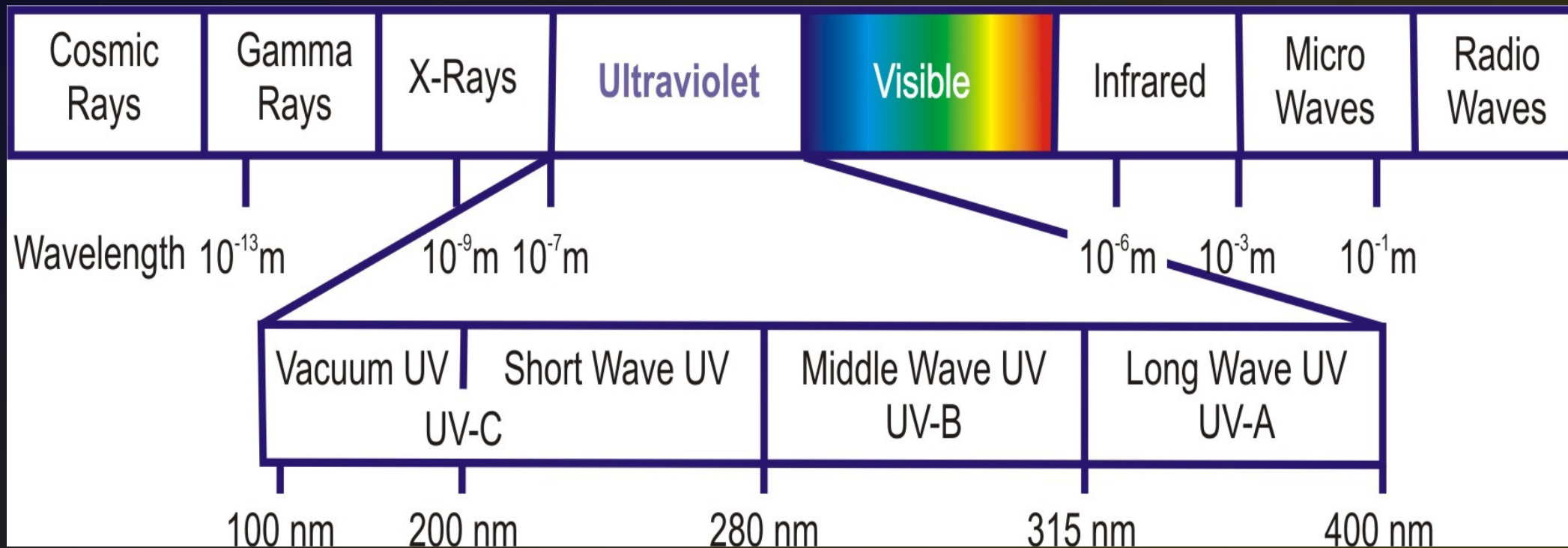


**Dr Jean-Pierre CESARINI, INSERM, Expert AFSSET,
Association Sécurité Solaire
(*centre coopérateur OMS*)**

LA SENSIBILITÉ AUX RAYONNEMENTS SOLAIRES

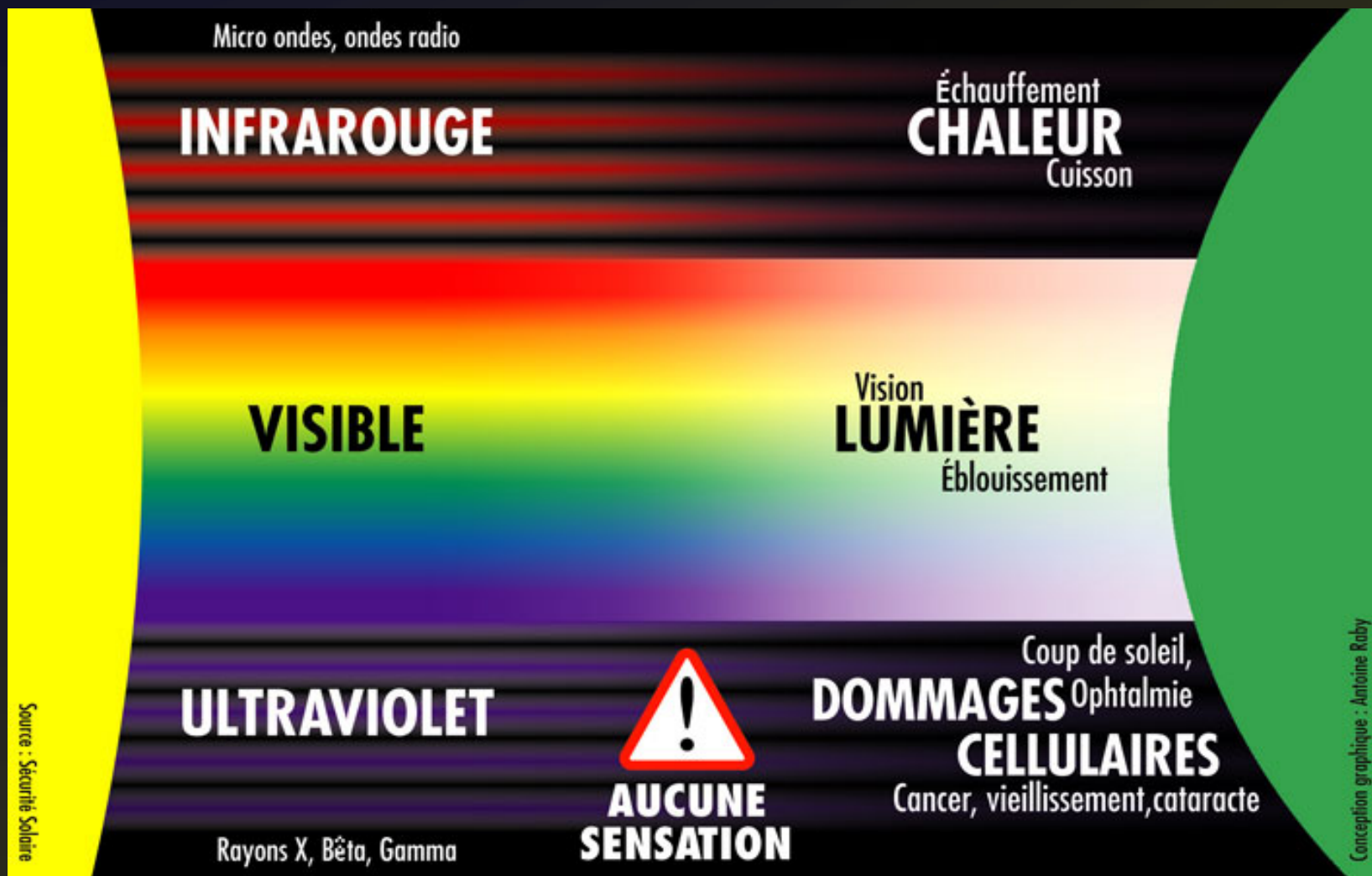
**Radiosensibilité: variabilités individuelles et tests
prédictifs**

SFRP : Paris 11 mars 2008



LE SOLEIL et ses rayons

Le piège des UV (invisibles, ne chauffent pas)



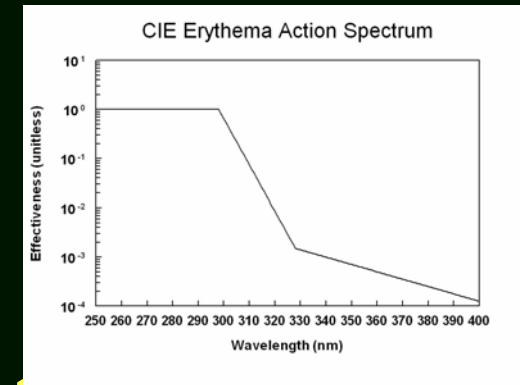
LES RADIATIONS SOLAIRES ET LE RAYONNEMENT UV ARTIFICIEL

● Le rayonnement solaire global

Variations en fonction de l'angle zénithal, de la pollution atmosphérique et de l'environnement réfléchissant.

Mesures du rayonnement solaire global :

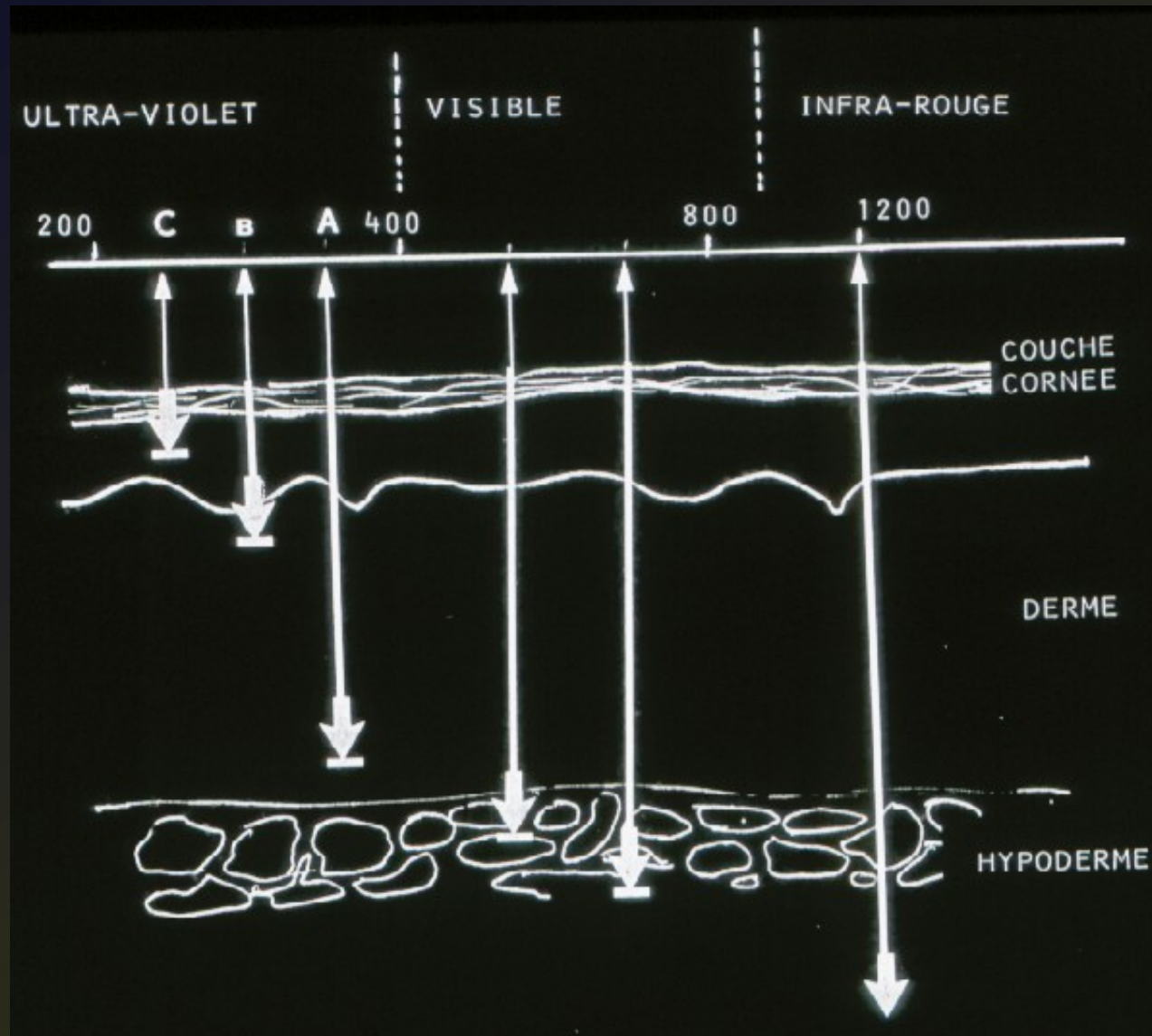
$$\text{Index UV} = I_{\text{eff}} (\text{W.m}^{-2}) \times 40$$



● Les sources UV artificielles

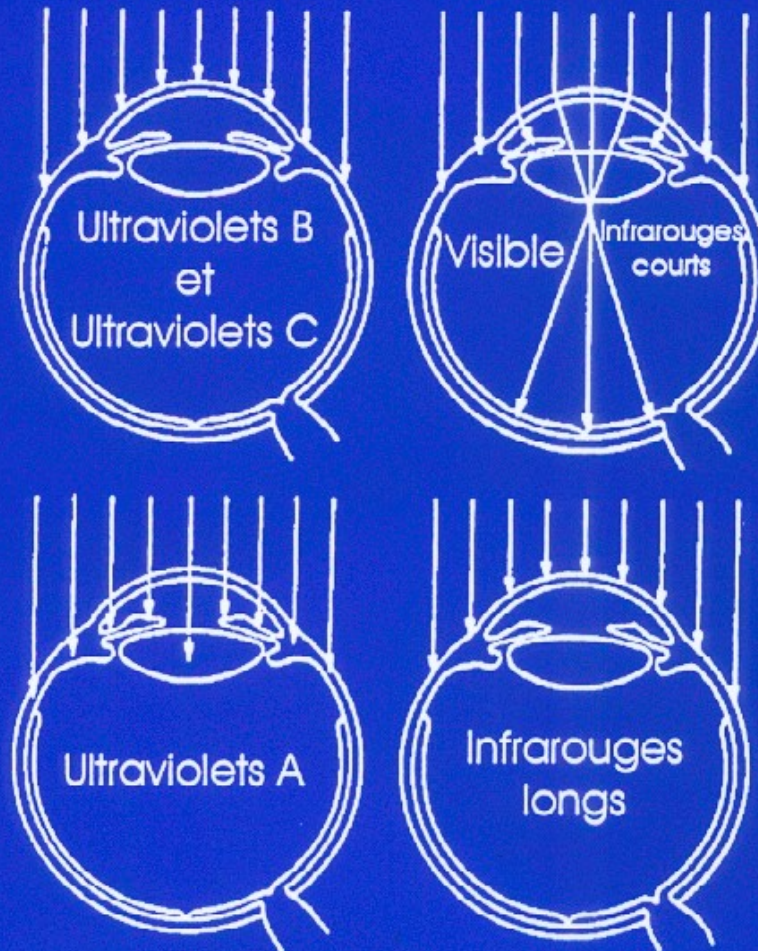
- Lampes à incandescence : halogène ou tungstène
- Lampes à décharges : utilisation industrielle, tubes fluorescents
- Arc électrique (soudure)

PENETRATION DES UV DANS LA PEAU



PENETRATION DES RADIATIONS DANS L'ŒIL

Figure III-f



Optique de l'oeil

EFFETS BIOLOGIQUES DES RUV

Bande spectrale	Absorption par	Mécanismes
UVA	<ul style="list-style-type: none">• Protéines• Lipides• ADN	<ul style="list-style-type: none">• Absorption directe de l'énergie• Photosensibilisation
UVB	<ul style="list-style-type: none">• acides nucléiques• Acides aminés aromatiques	<ul style="list-style-type: none">• Absorption directe de l'énergie
UVC	<ul style="list-style-type: none">• Tous constituants cellulaires	<ul style="list-style-type: none">• Absorption directe de l'énergie

LESIONS DE L'ADN

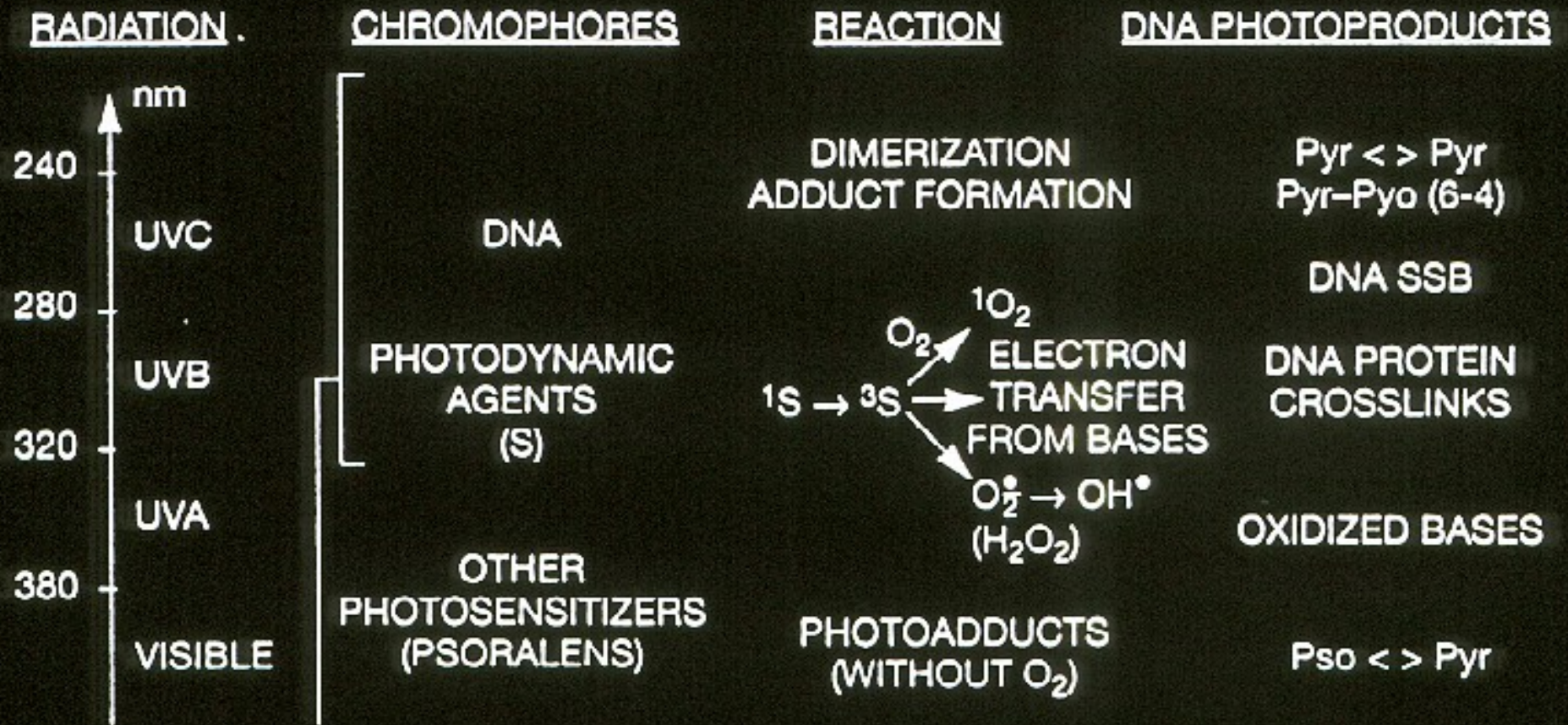


Figure 3: Photoreactions of cellular DNA when exposed to far-UV, near-UV and visible light. (from Cadet et al., 1986).

IMPORTANCES DES LESIONS ADN ET DE LEUR REPARATION

Nombre de lésions dans l'ADN

- 15.000 lésions ADN par jour et par cellule dans les kératinocytes (respiration cellulaire)
- Une DEM → 300.000 lésions ADN par noyau
- Moins d'1/10^e du génome est exprimé.

Relations

- Relations démonstratives entre phototoxicité, photomutagénicité et photocarcinogénèse
- Liens entre dommages photo-induits, réparation fautive ou absente, induction de mutations et cancers de la peau.
- Chez l'homme diminution de la capacité de réparation avec l'âge et variabilité individuelle de cette capacité, génétiquement définie.
« Notion de capital solaire »

MUTATIONS SPECIFIQUES P53 PAR UV

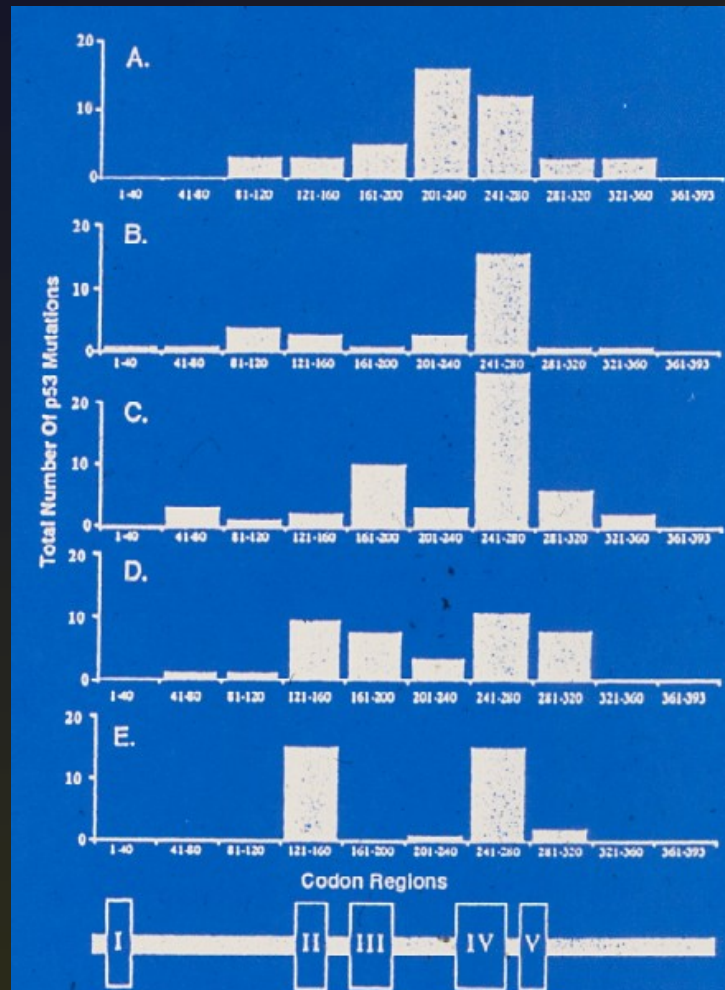
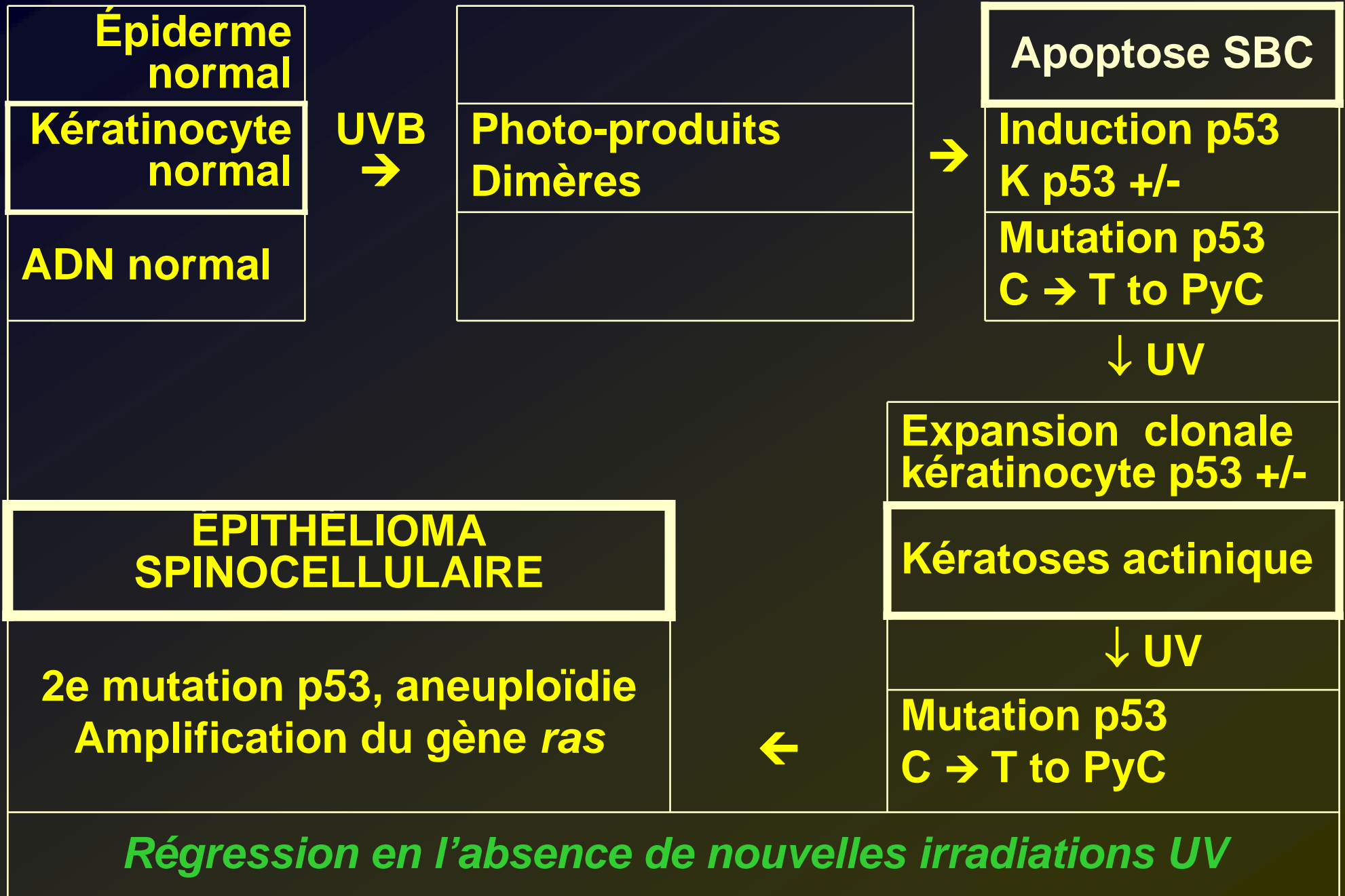


Figure 4. Spectra of p53 mutation in skin cancer. Number of total mutations for each region of the p53 protein. (A) Human AK. (B) Human SCC. (C) Human BCC. (D) Human XP skin tumors. (E) Ultraviolet-induced murine skin cancers. Mutation data were pooled from several studies.^{5,6,13-17,19-21,23,24}



ALTERATIONS DES MEMBRANES CELLULAIRES PAR LES UVB

- ✧ RELARGAGE DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE (A.A.) QUI PRODUIT DES EICOSANOIDES INDUISANT LA VASODILATATION.
- ✧ DANS BULLES DE SUCCION, IMMEDIATEMENT APRES IRRADIATION
 - ◆ PROSTAGLANDINE E₂ (PGE₂) D'ORIGINE KERATINOCYTAIRE
 - ◆ PGD₂ D'ORIGINE MASTOCYTAIRE
 - ◆ PGF_{2a} D'ORIGINE KERATINOCYTAIRE
 - ◆ 12-HETE
- ✧ INHIBITEURS : ASPIRINE ET INDOMÉTACINE SUPPRIMENT 50% DE L'ACTIVITÉ CYCLO-OXYGÉNASE DANS LES 24 PREMIERES HEURES. APRES 24 HEURES, PLUS D'EFFETS INHIBITEURS.

IL EXISTE DONC D'AUTRES MEDIATEURS.

ALTERATIONS DES MEMBRANES CELLULAIRES PAR LES UVA

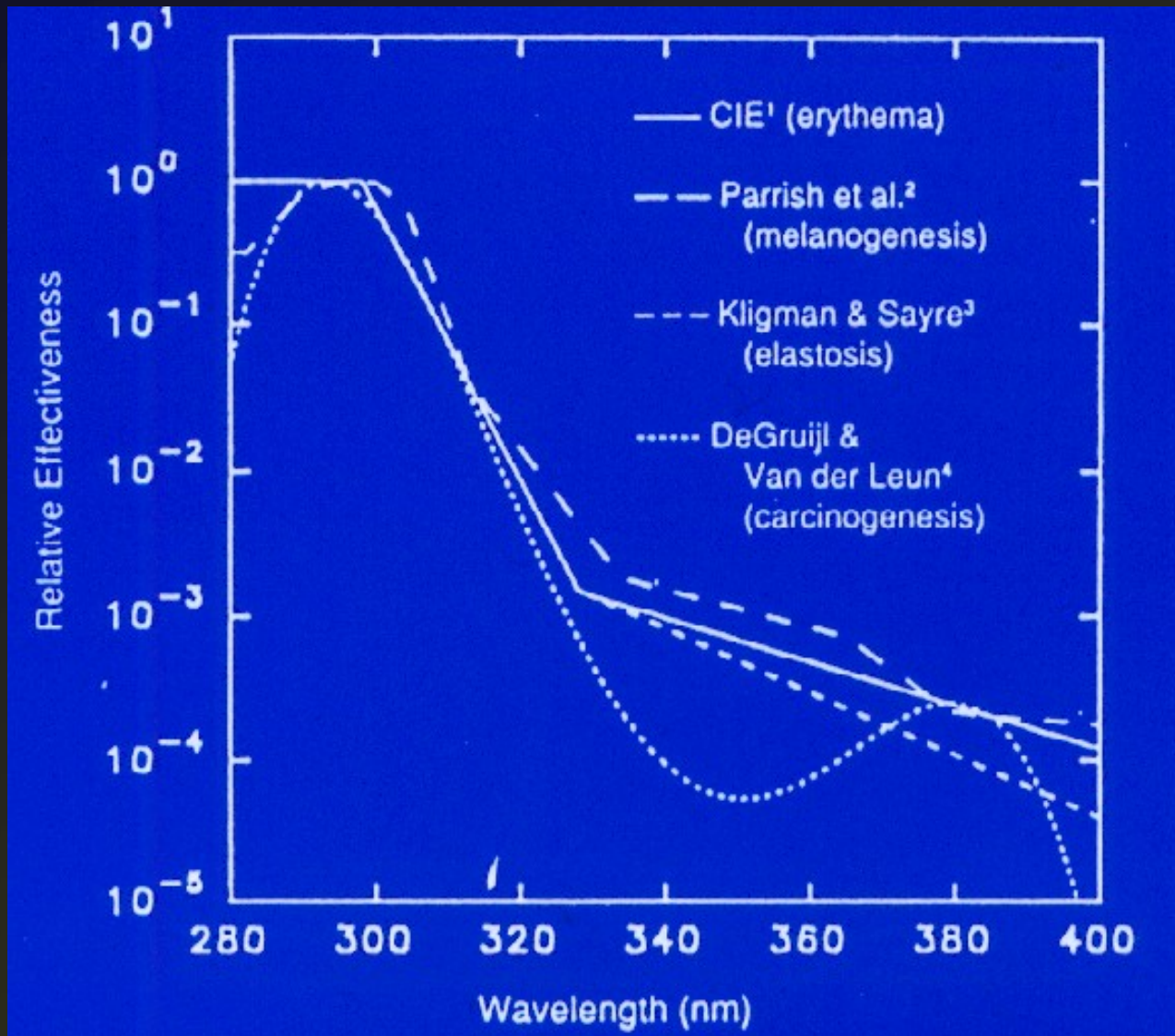
- ✧ AUGMENTATION DE CONCENTRATION DES A.A., PGD₂, PGE₂, 6-KETO, PGF₁₀
 - ◆ MAXIMUM A 5 HRS
 - ◆ DECROIT APRES 15 HRS
 - ◆ RETOUR AU NIVEAU NORMAL EN 24 HRS
- ✧ ROLE DES EICOSANOIDES
 - ◆ VASODILATATION
 - ◆ PGE₂ : SUPPRESSION DE LA SENSIBILISATION DE CONTACT
 - ◆ PGE₂, LTC₄ : AUGMENTATION DE L'EXSUDATION DU PLASMA, DECLENCHE LA MULTIPLICATION CELLULAIRE.
 - ◆ LEUCOTRIENE B4 : ATTRACTION DES POLYNUCLEAIRES ET CELLULES MONONUCLEES.
 - ◆ 12-R-HETE : INHIBITION DE L'ACTIVITÉ ATPase (EXTRAVASATION DE Na⁺ et K⁺).
 - ◆ IL-1 : CYTOKINE EPIDERMIQUE

52 4 98

MED



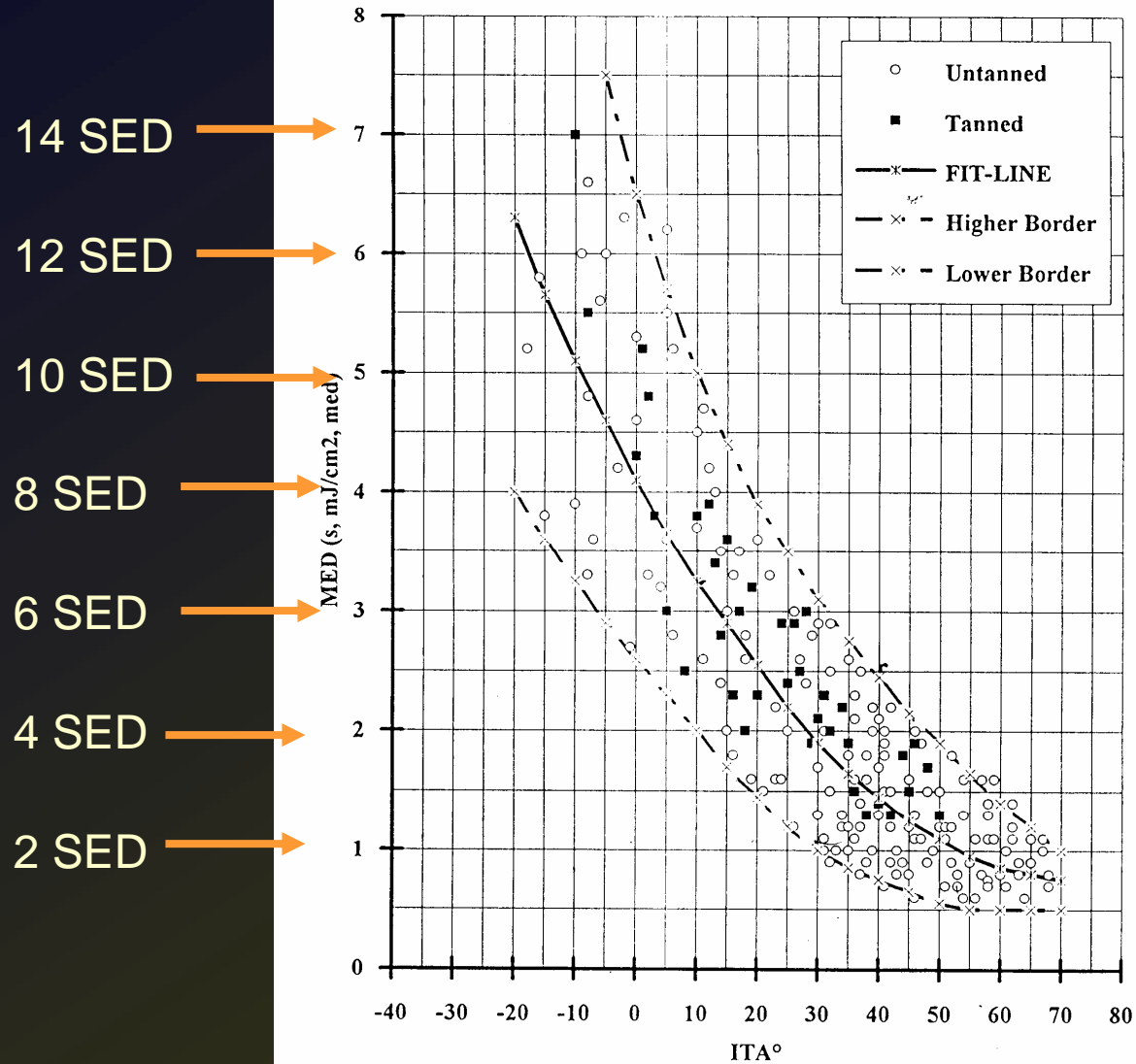
SPECTRE D'EFFICACITÉ ERYTHEMALE CIE



DOSE ERYTHEMALE STANDARDISEE (DES ou SED)

- Une SED = EXPOSITION ÉRYTHÉMALE EFFICACE, soit 100 J.m^{-2} .
- Unité exprimant la quantité d'ultraviolet (normalisée à 297 nm selon le spectre d'efficacité érythémale CIE) nécessaire pour induire un érythème pour la peau humaine.
- Ce choix est arbitraire. C'est une équivalence radiométrique.
- La Dose Erythémale Minimale (DEM) d'un sujet s'exprime en unités de SED.
- La DEM des sujets de phototypes I à IV se situe entre 150 J.m^{-2} (15 mJ.cm^{-2}) et 600 J.m^{-2} (60 mJ.cm^{-2}), soit entre 1,5 SED et 6 SED.

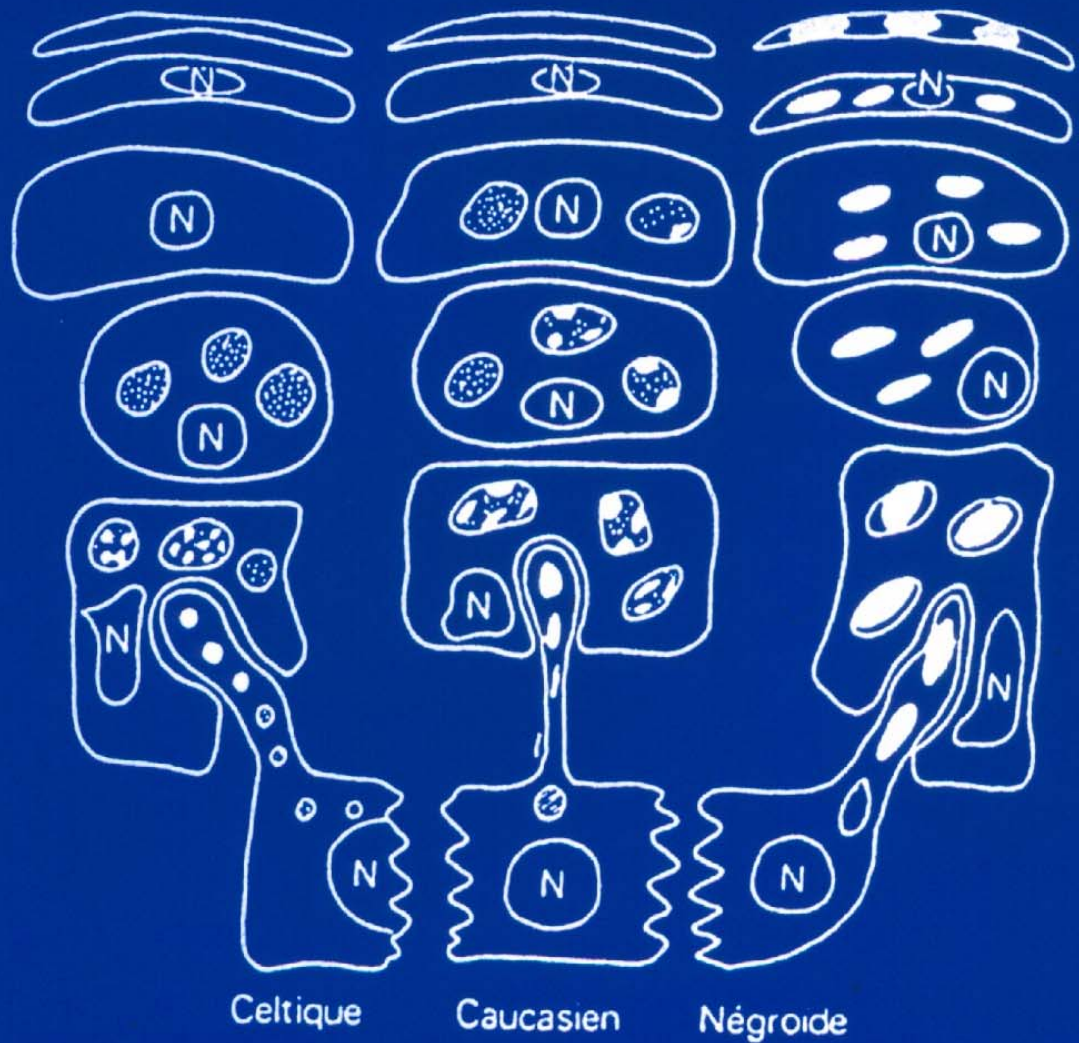
**GRAPH 2:
Drawing FIT-LINE and BORDERS**



ANGLE TYPOLOGIQUE INDIVIDUEL: ITA°

		ITA°	>	55°	Peau Très Claire
55°	≥	ITA°	>	41°	Peau Claire
41°	≥	ITA°	>	28°	Peau Intermédiaire
28°	≥	ITA°	>	10°	Peau Mate
10°	≥	ITA°	>	-30°	Peau Brune
		ITA°	<	-30°	Peau Noire

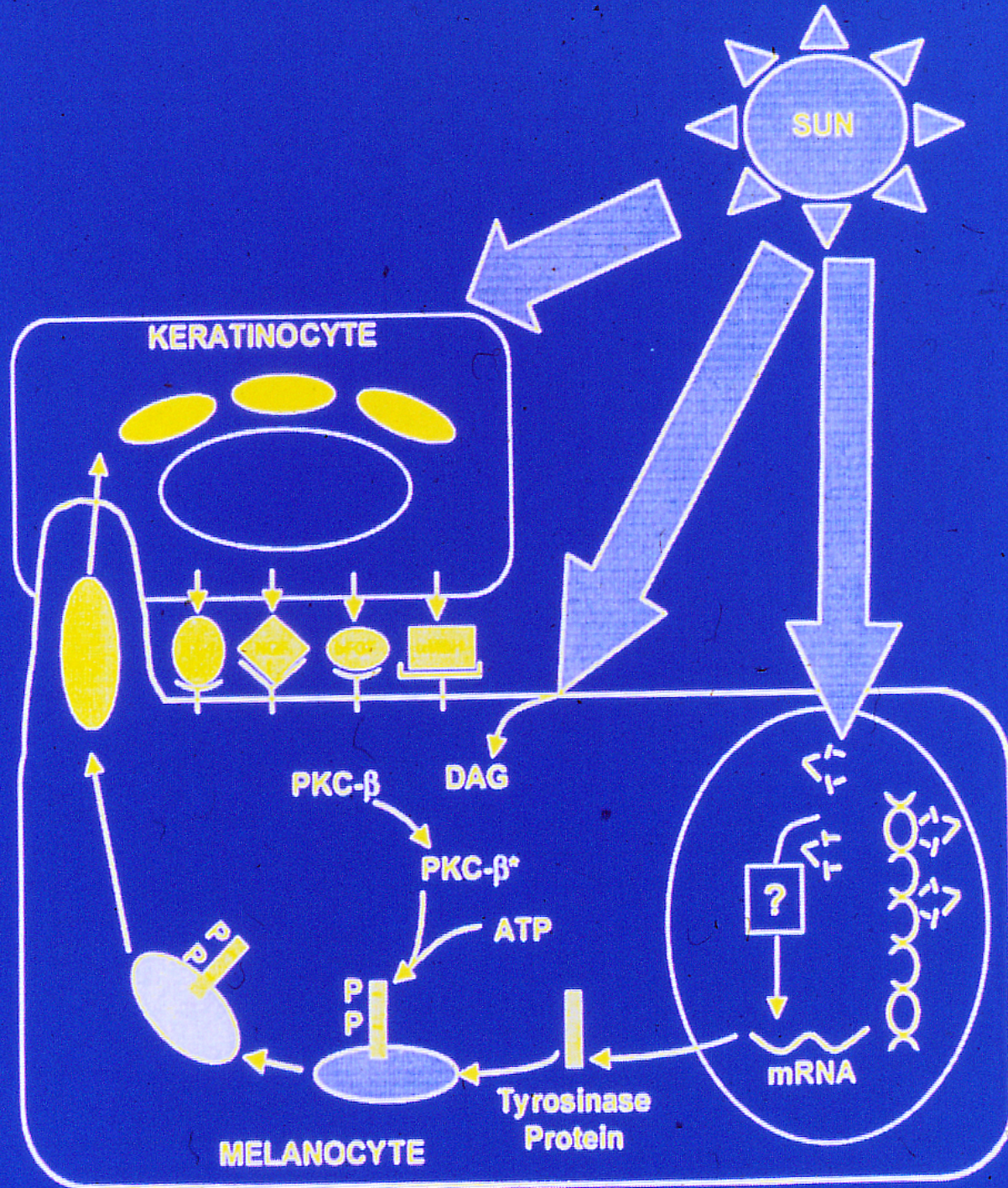




Schématisation des modalités de transfert des mélanosomes aux kératinocytes selon 3 modes principaux (d'après Fitzpatrick et al)

LA SENSIBILITÉ SOLAIRE INDIVIDUELLE

- Dépend de la quantité et de la qualité de la mélanine
 - ✓ Les sujets bruns fabriquent plus de mélanine que les sujets blonds
 - ✓ La mélanine brune absorbe les UV et **neutralise** les radicaux libres
 - ✓ La mélanine rouge absorbe et **produit** des radicaux libres
- Dépend de l'épaisseur de l'épiderme
- Détermine le risque de coup de soleil
- Détermine le risque de développer un cancer cutané (cumulatif)
- Détermine le degré de vieillissement cutané (héliodermie) des surfaces exposées



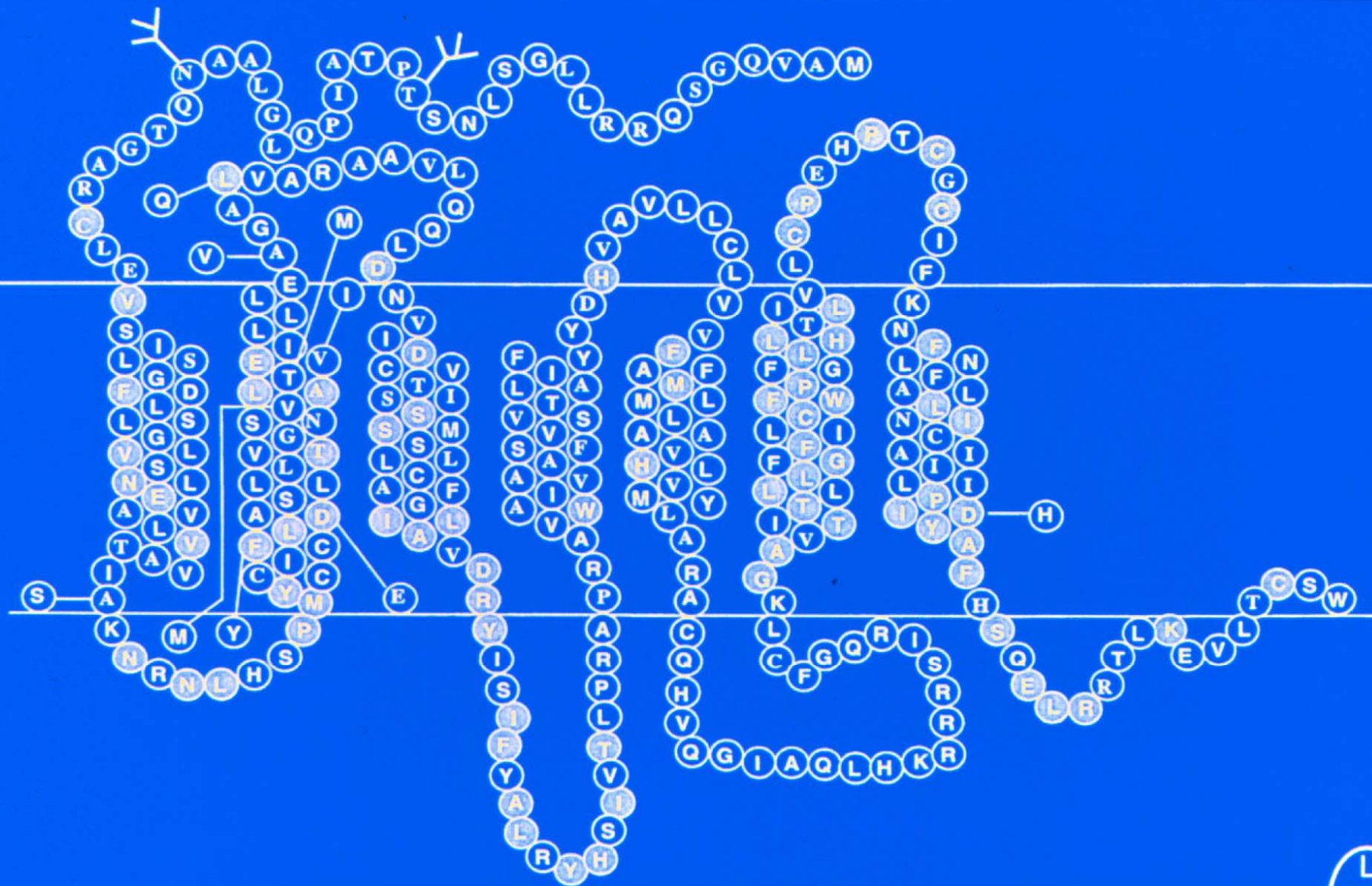


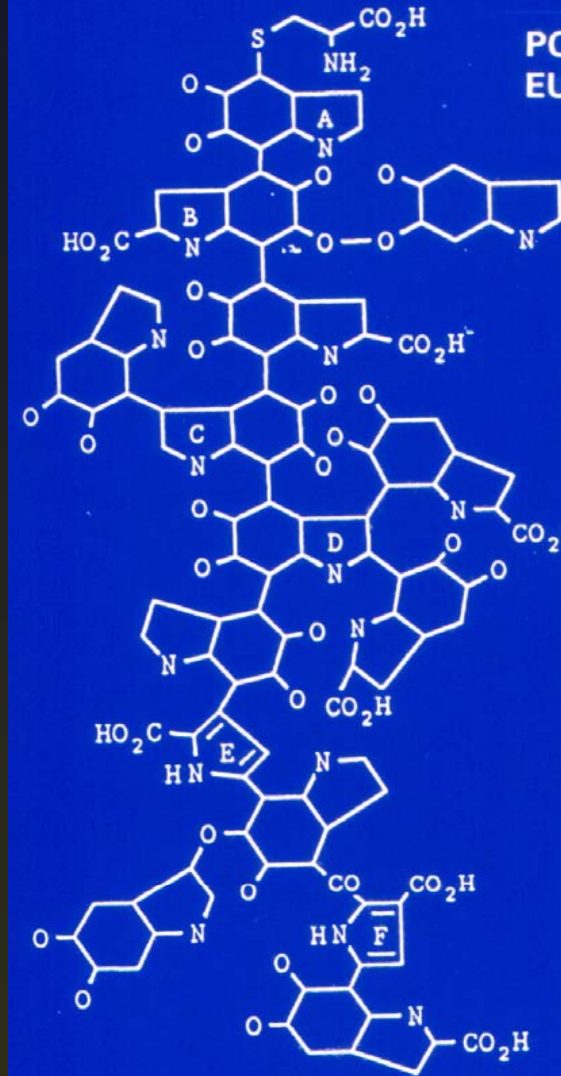
Fig. 15-6. Allelic variants of the human MC1-R. Shading indicates residues identical among all the melanocortin receptors.



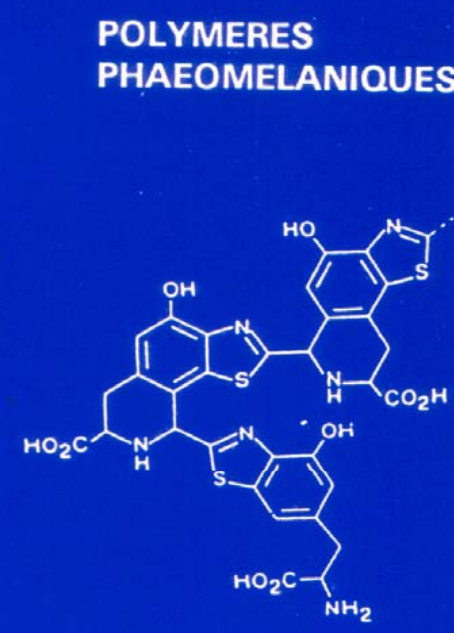
L'activation du gène MC1R (par les UV) déclenche la synthèse de mélanines brunes (sujets bruns).

Une mutation du gène MC1R déclenche la synthèse de mélanines rouges (sujets roux).

Le rapport brun rouge détermine le risque de coup de soleil



**POLYMERES
EUMELANIQUES**



**POLYMERES
PHAEOMELANIQUES**

MODELES DE POLYMERES MELANIQUES

PHOTOMELANOGENOTYPES (selon Césarini, 1975)

PHENOTYPES		RÉACTIVITÉ SOLAIRE
Mélanotype 1	Roux pur	Brûle toujours sans acquérir de hâle protecteur
Mélanotype 2	Roux-blond	Brûle toujours sans acquérir de hâle protecteur
Mélanotype 3	Roux-brun	Brûle puis acquiert un hâle peu protecteur
Mélanotype 4	Blond	Brûle puis acquiert un hâle moyennement protecteur
Mélanotype 5	Blond-brun	Brûle rarement puis acquiert un hâle protecteur
Mélanotype 6	Brun mat	Ne brûle pas et acquiert rapidement un hâle très protecteur

PHOTOTYPES & SENSIBILITÉ AUX RADIATIONS UV (SED)

PHOTOTYPE	CARACTERISTIQUES	SENSIBILITÉ (SED)	
I	Brûle très facilement sans bronzer (éphélides: toujours)	2,5 ± 1	Mélano-compromis
II	Brûle et bronze peu (éphélides parfois)	3,0 ± 1	
III	Brûle et bronze modérément	4,5 ± 2	Mélano-compétent
IV	Brûle rarement et bronze bien	6,0 ± 2	
V	Ne brûle pas, bronze très bien	7,5 ± 2,5	Mélano-protégé
VI	Ne brûle pas: peau noire	12,0 ± 4	

COMMENT DETERMINER LE PHOTOTYPE SOLAIRE

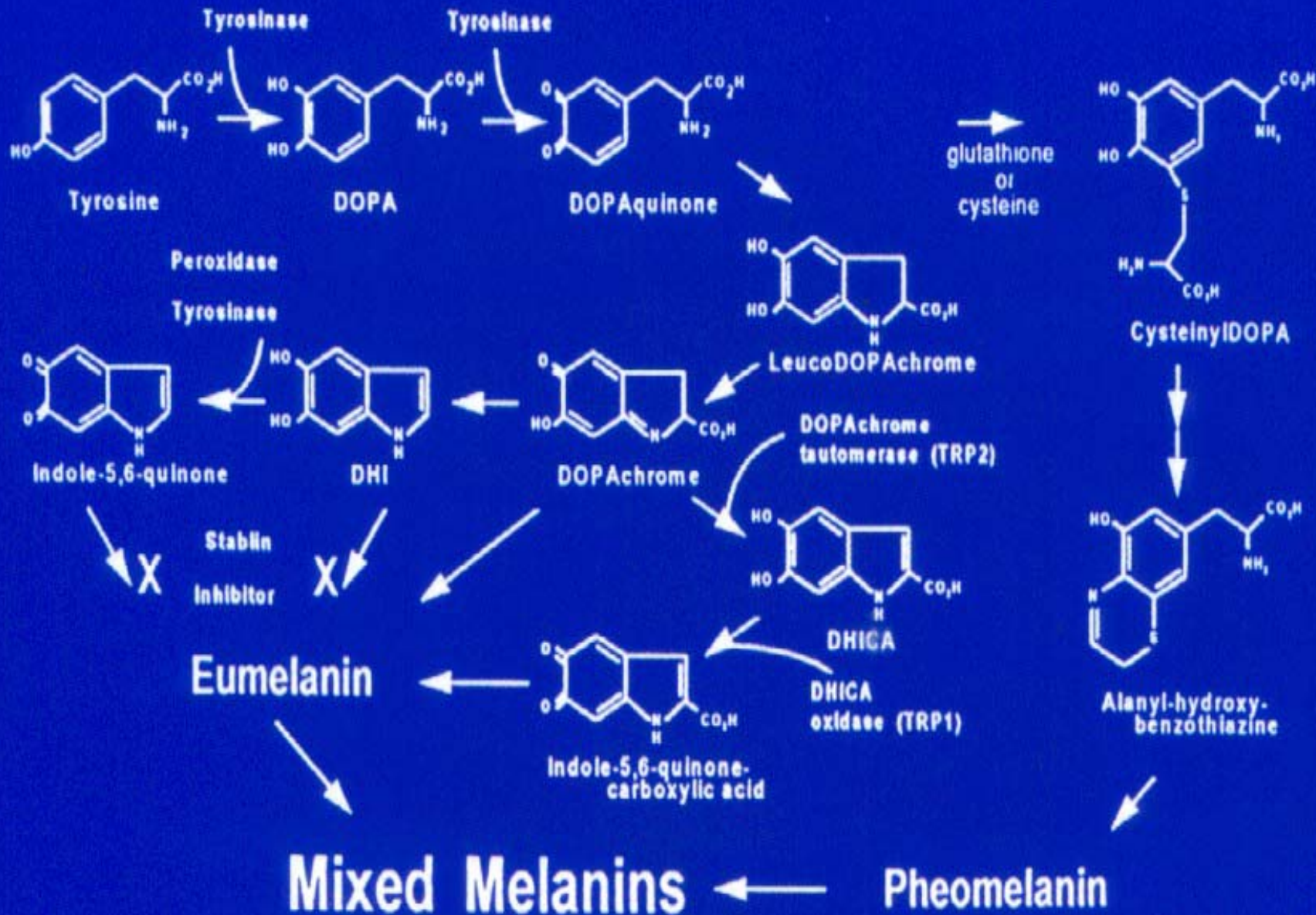
Taches de rousseur	Oui	Mélano-compromis
Coup de soleil, Sans / léger bronzage	Oui	
Coup de soleil suivi de bronzage protecteur	Oui	Mélano-compétent
Pas de coup de soleil et bronzage intense	Oui	Mélano-protégé

PHOTOTYPES & SENSIBILITÉ AUX RADIATIONS UV (SED)

PHOTOTYPE	CARACTERISTIQUES	SENSIBILITÉ (SED)	DOSE (J.M-)
I Mélano-compromis	Brûle très facilement sans bronzer (éphélides: toujours)	2,5 ± 1	150-350
II Mélano-compromis	Brûle et bronze peu (éphélides parfois)	3,0 ± 1	200-400
III Mélano-compétent	Brûle et bronze modérément	4,5 ± 2	250-650
IV Mélano-compétent	Brûle rarement et bronze bien	6,0 ± 2	400-800
V Mélano-protégé	Ne brûle pas, bronze très bien	7,5 ± 2,5	500-1000
VI Mélano-protégé	Ne brûle pas: peau noire	12,0 ± 4	800-1200

Eumelanogenesis

Pheomelanogenesis

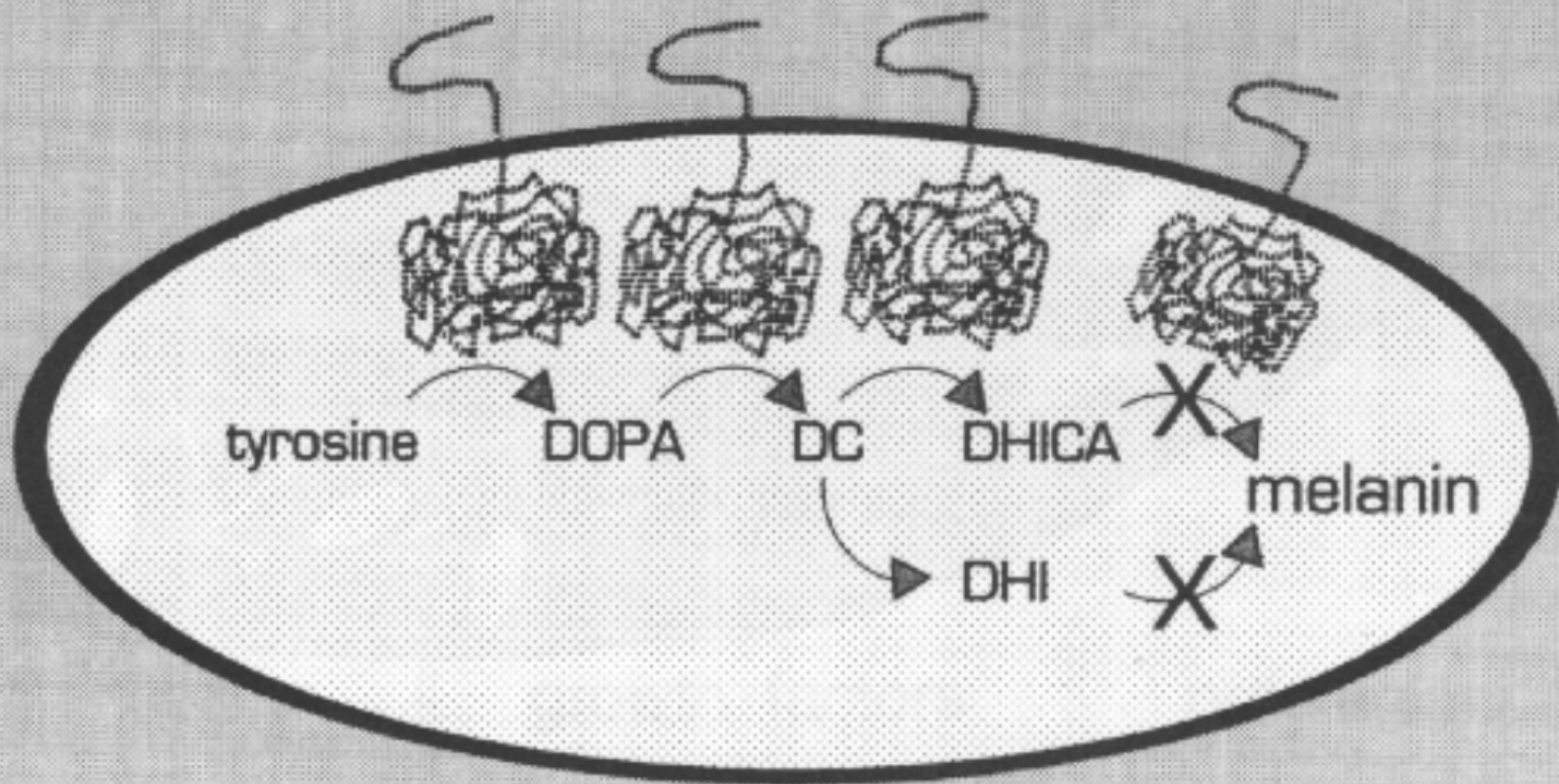


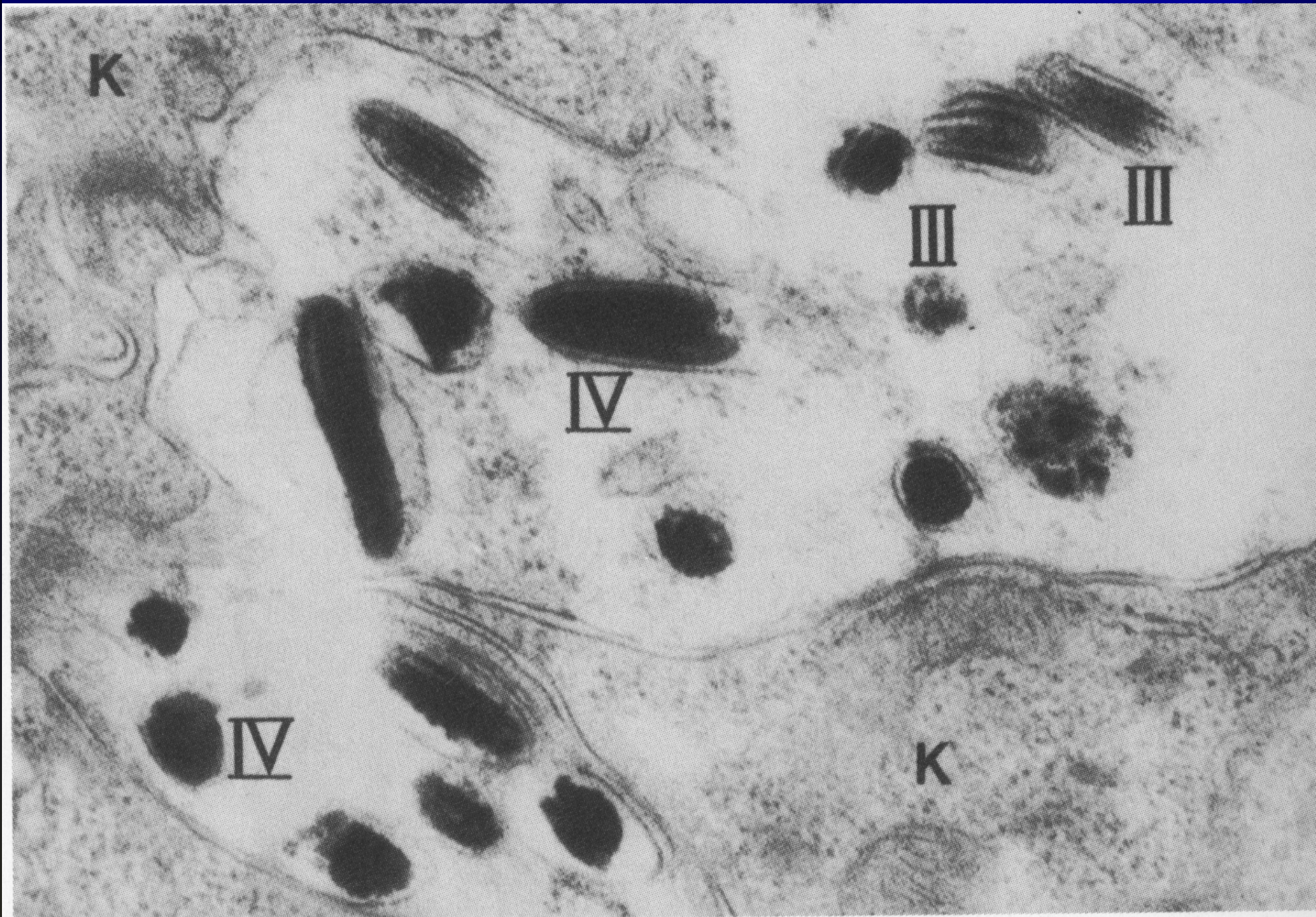
tyrosinase
(albino)

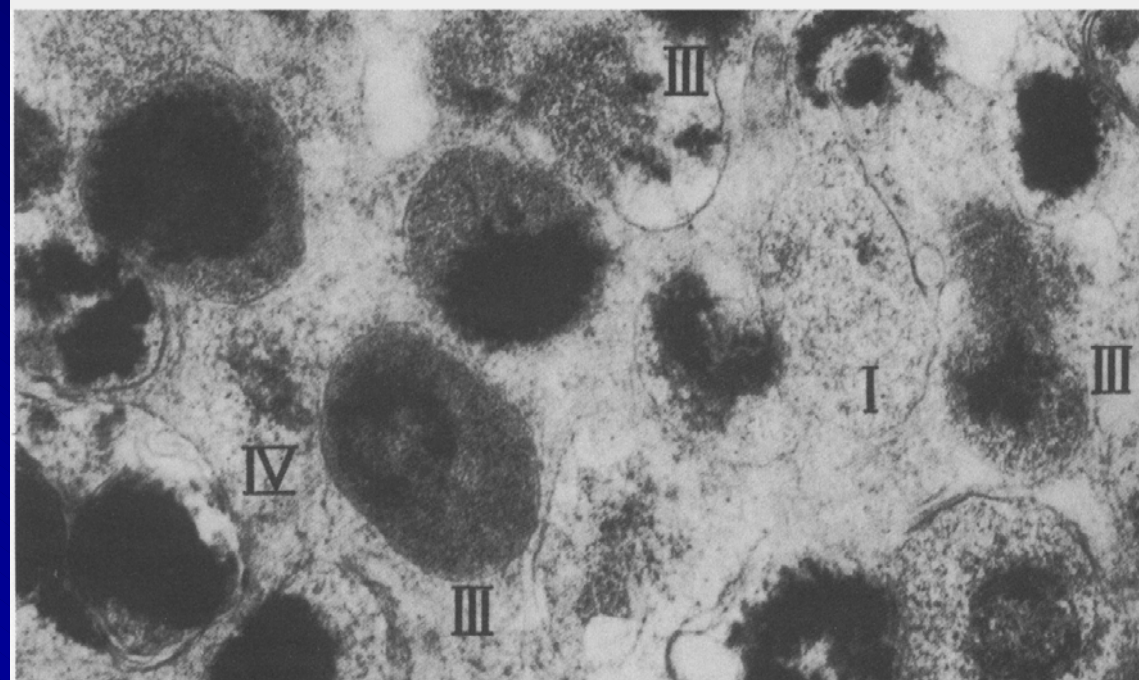
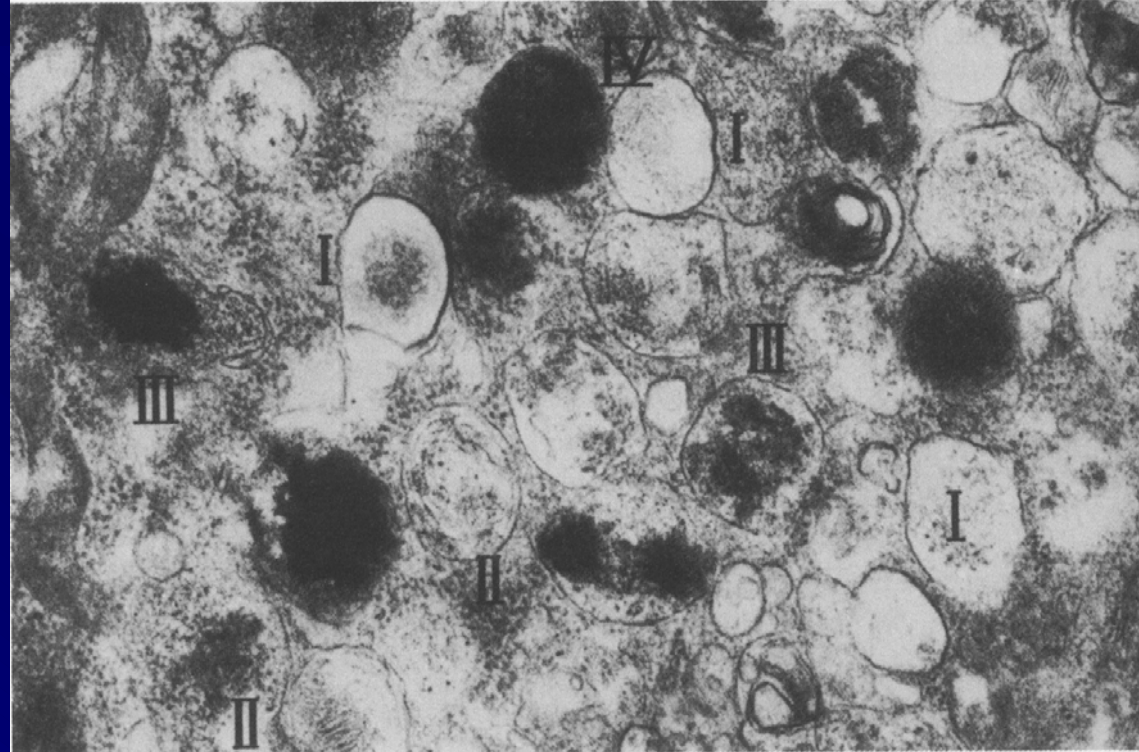
TRP1
(brown)

TRP2
(slaty)

Pmel17
(silver)







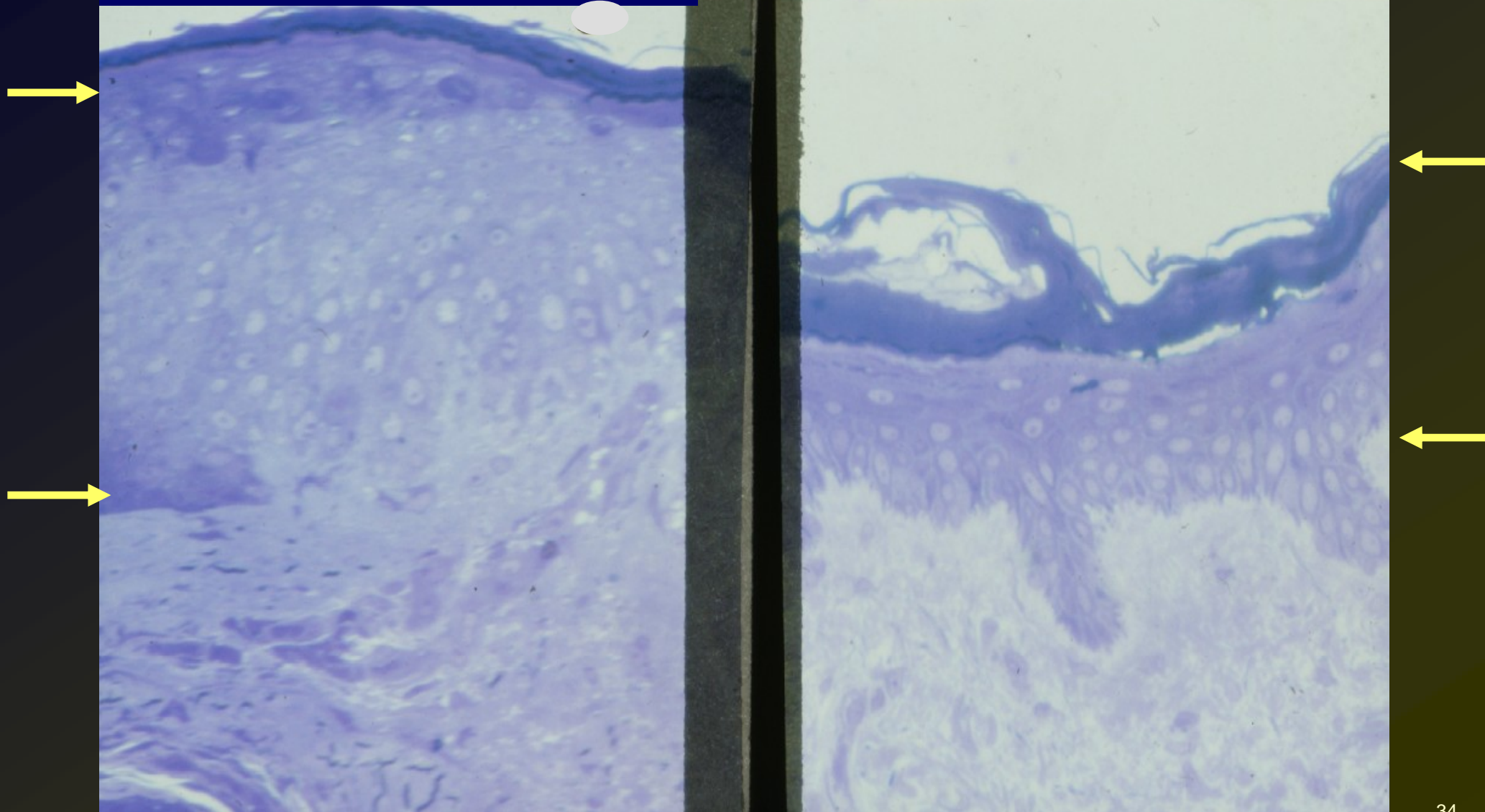
PHOTOCHEMIE DES MELANINES

- ✧ EUMÉLANINES (brun noir): absorbent les UV comme un filtre neutre et neutralisent les radicaux libres. ***Photo-stables.***
- ✧ PHAEOMÉLANINES (rouge orangé): absorbent les UV comme un filtre neutre et amplifient la production des radicaux libres. ***Photo-instables.***
- ✧ Photolyse et production radicalaires (radicaux aryl, thiyl, alanyl) des MÉLANOGÈNES INTERMÉDIAIRES (DHI et 5-s-cystéinyl-DOPA) par RUV > 300 nm.
- ✧ 5-s-CYSTÉINYL-DOPA se conjugue à l'ADN (activation par photon UV): induction de cassures de brins par un 2^e photon.

Doublement de l'épaisseur de l'épiderme après 3 semaines d'exposition solaire

Peau exposée

Peau normale



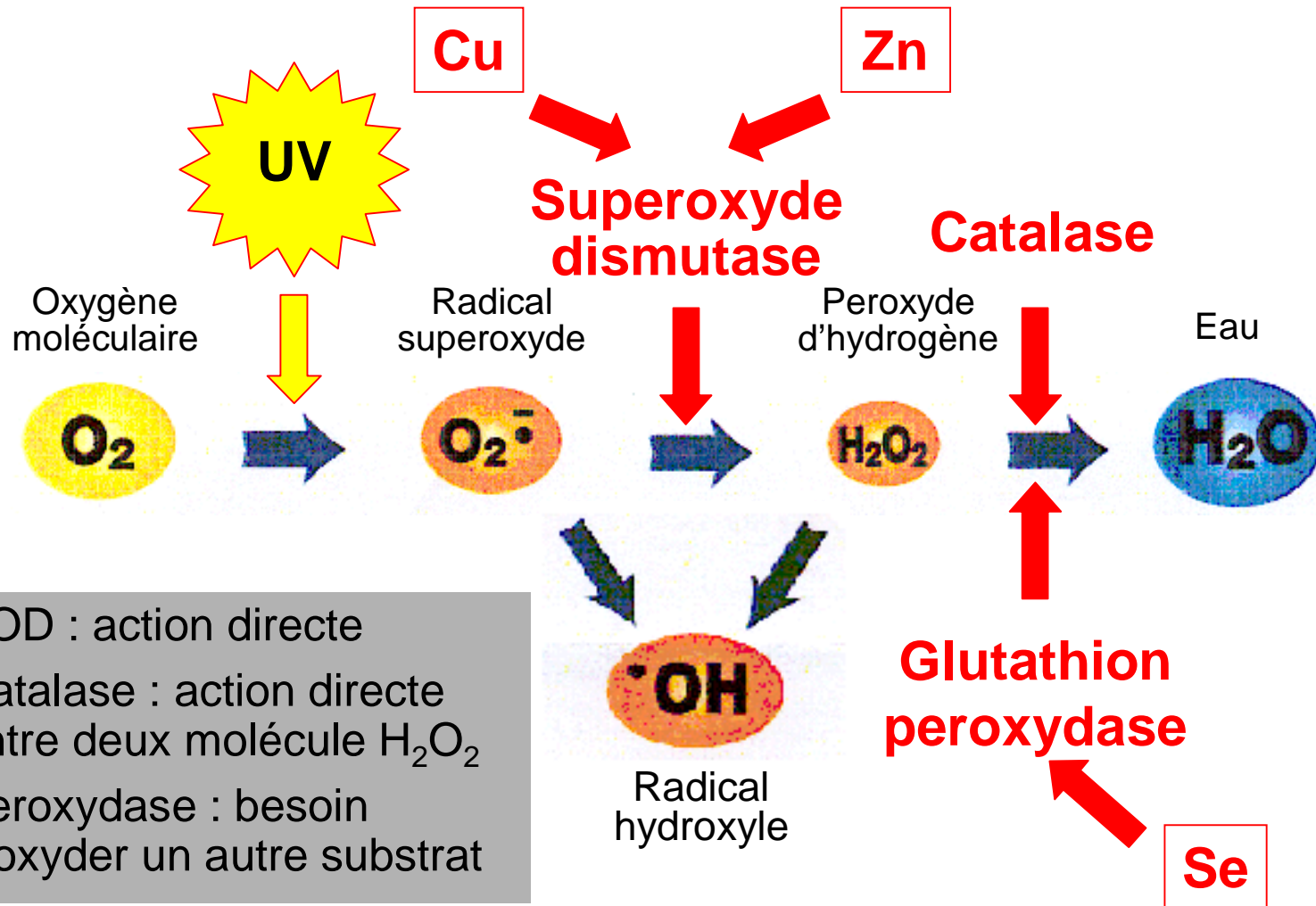
PHOTOPROTECTION PAR LES MELANINES et L'HYPERKERATOSE

PHOTOTYPE	PHOTOPROTECTION CONSTITUTIVE	PHOTOPROTECTION ADAPTATIVE*
I (roux)	1,0#	2,5
II (blond)	1,5	4,0
III (chatain)	2,0	8,0
IV (brun)	3,0	14,0
V (métis, mongoloïde)	4,0	16,0
VI (négroïde)	10,0	20,0 & +
0 (vitiligo)	1,0	3,5

* : Stimulation par UV solaire pendant 3 semaines

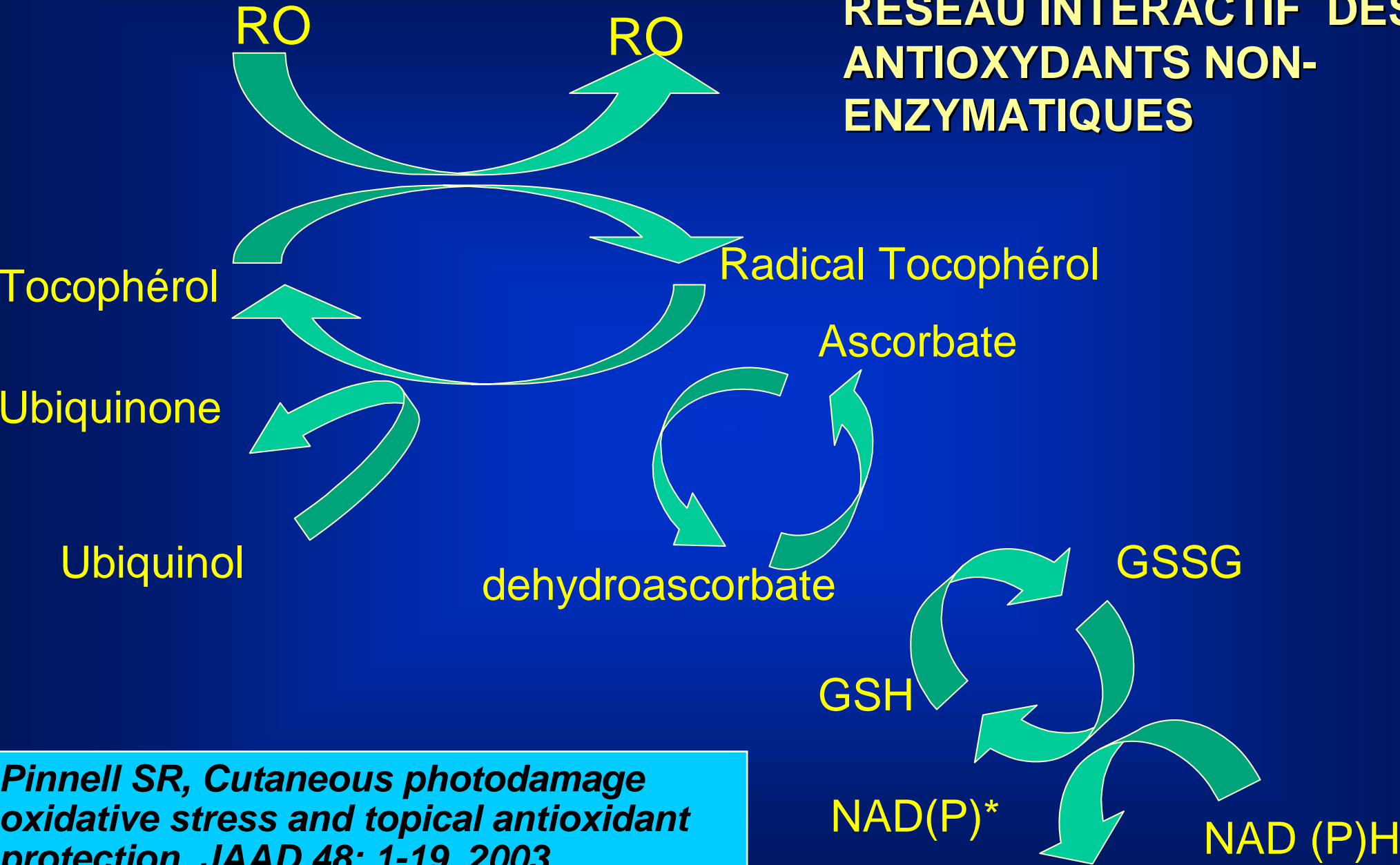
: facteur de protection normalisé à 1 pour le phototype le plus sensible (20 J.m⁻² selon le spectre d'efficacité érythémale de la CIE)

Détoxification active ...



- SOD : action directe
- Catalase : action directe entre deux molécule H_2O_2
- Peroxydase : besoin d'oxyder un autre substrat

RESEAU INTERACTIF DES ANTIOXYDANTS NON-ENZYMATIQUES



Pinnell SR, Cutaneous photodamage oxidative stress and topical antioxidant protection. JAAD 48: 1-19, 2003

PHOTOTOXICITE - PHOTOALLERGIE

- **PHOTOTOXICITÉ:** absorption par une molécule endogène ou exogène des radiations UV-A / B déclenchant strictement sur la zone irradiée un très fort érythème actinique pour des doses nettement inférieures à la dose érythémale habituelle
- **PHOTOALLERGIE:** phénomène phototoxique amplifié par la réaction immunitaire débordant largement la zone irradiée pour une dose inférieure à une dose phototoxique
- **PHOTO-RÉACTION CHRONIQUE:** reproduction de la phototoxicité ou photoallergie par une simple irradiation solaire habituelle. L'agent phototoxique ou photoallergique n'est plus présent.

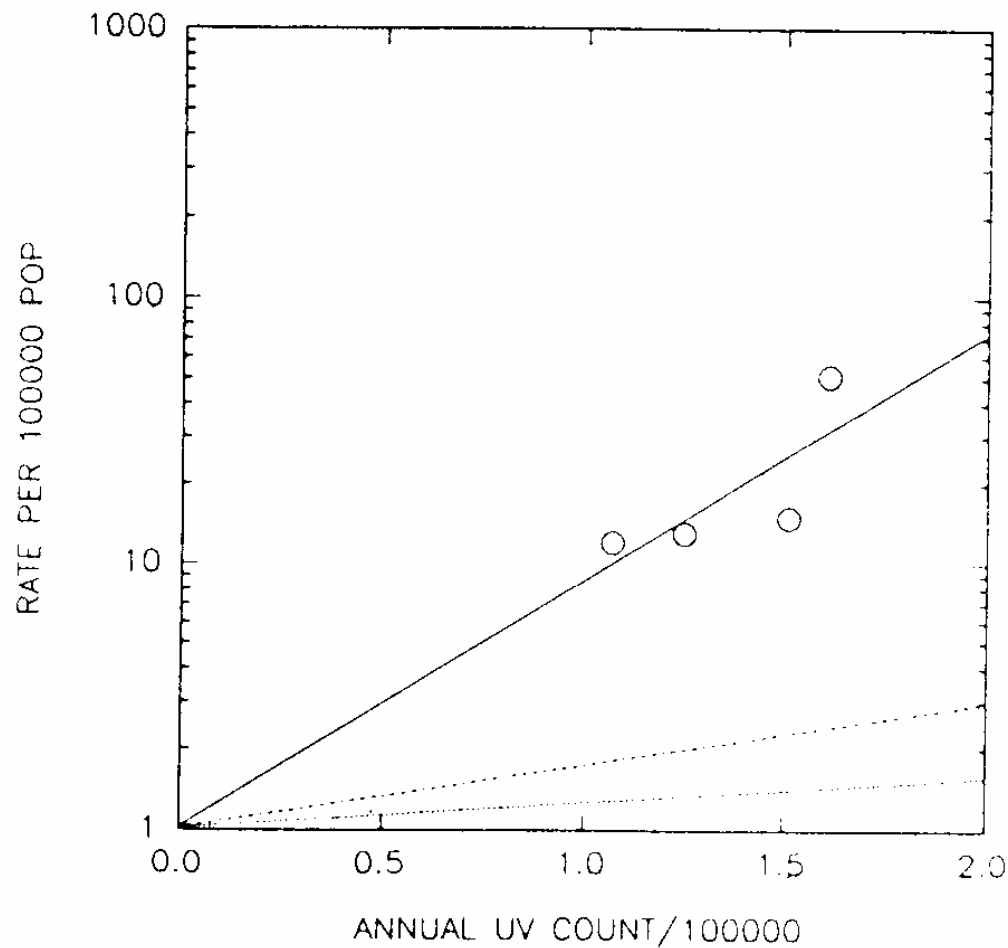


Fig. 1. Predicted risk reduction. Age-adjusted squamous cell carcinoma for females. Risk based on skin transmission estimates for 25% transmittance (-----) (moderately pigmented) and 10% transmittance (.....) (darkly pigmented). The data are from ref. 98.

EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS CUTANÉS EN FRANCE (1)

- Les cancers cutanés non mélaniques: en France, 70.000 cas par an, 50.000 ÉOA baso-cellulaires, 20.000 ÉOA spino-cellulaires.
- Epithéliomas spino-cellulaires
 - Risque augmenté avec l'âge
 - Risques importants chez les sujets mélano-compromis
 - Risques augmentés par coups de soleil dans l'enfance et par doses annuelles cumulées
 - Essentiellement sur zones en exposition permanente
- Epithéliomas baso-cellulaires
 - Mêmes facteurs de risques que les EOA spino-cellulaires mais
 - Présents en zones d'exposition intermittentes
 - Présents chez les sujets mélano-compétents
 - Non liés aux doses annuelles cumulées

EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS CUTANÉS EN FRANCE (2)

Mélanome: 8000 cas/an en France, augmentation 7% annuellement

- Sexe et âge : variable selon les pays, sexe féminin +
- Distribution géographique : gradient incidence, latitude, mer.
- Migrants : risque + si forte exposition avant 10 ans
- Occupations : travailleurs « col blanc » > travailleurs extérieurs
- Photoprotection : incidence fonction du type d'exposition
 - Exposition permanente : +++
 - Exposition intermittente : ++
 - Non exposé : + (même fréquence chez les sujets noirs)
- Distribution ethnique : Origine celte +++, Origine hispanique +
- Facteurs de risque : Doses cumulées importantes, nombre élevé coups de soleil dans l'enfance, exposition aux UV artificiels, nombre de nævus (augmenté avec expositions ++ dans l'enfance), mauvais usage des produits antisolaires ?)

CONSEQUENCES POUR LA SANTE DES EXPOSITIONS PERSONNELLES AUX RADIATIONS UV

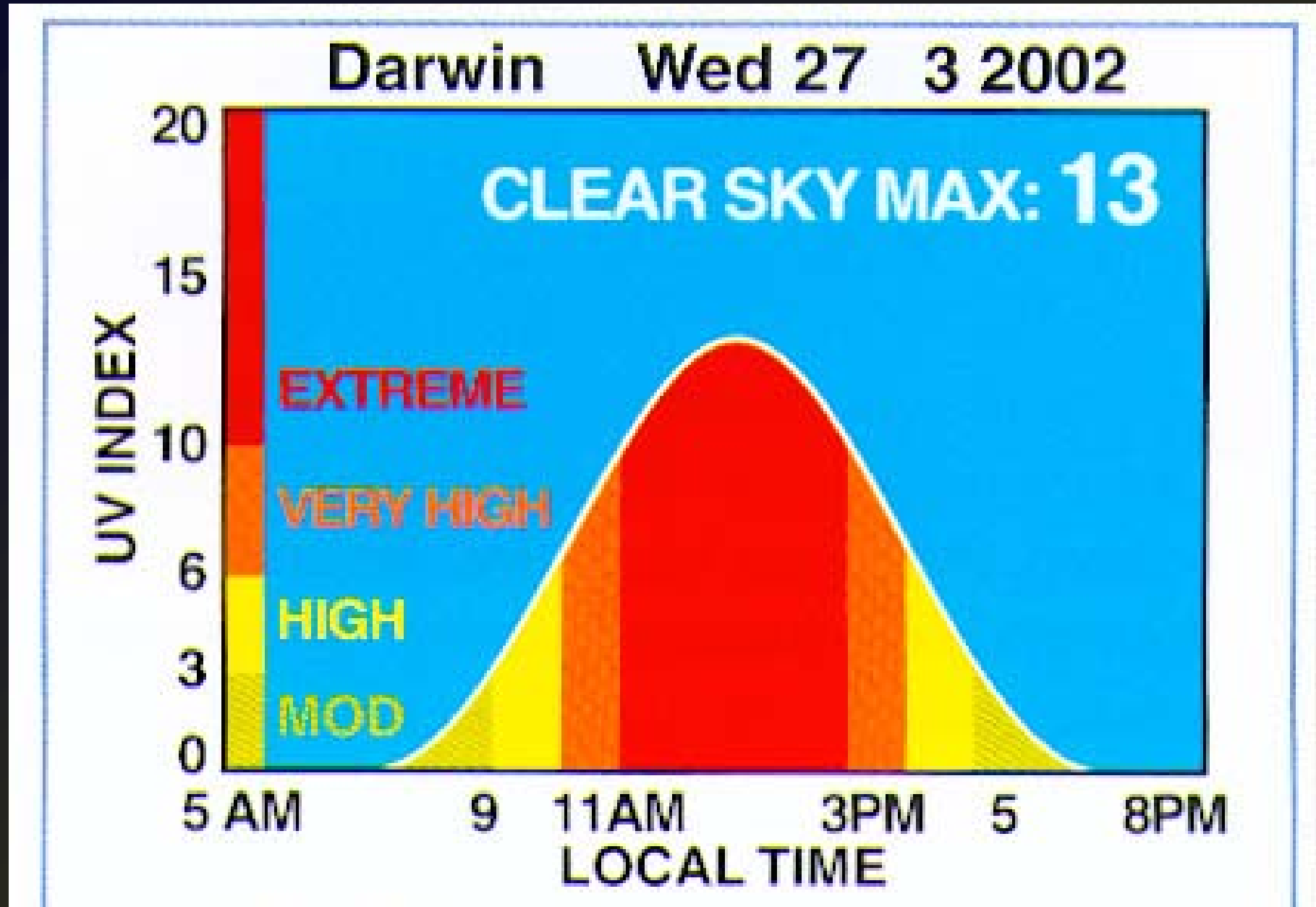
Dés 1992, le rayonnement ultraviolet est classé parmi des risques carcinogènes pour l'homme par IARC.

IARC. Solar and ultraviolet radiation. Monograph on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol. 55, International Agency for Research on Cancer (Lyon) 1992.

En décembre 2002, la FDA a officiellement classé les radiations ultraviolettes comme des carcinogènes.

“Report on carcinogens”. U.S. Department of Health and Human Services: Public Health Service National Toxicology Program, Pursuant to Section 301(b) (4) of the Public Health Service Act, as amended by Section 262, PL 95-622, 10th edition, December 2002.

L'UV-INDEX ET LA PHOTOPROTECTION SOLAIRE



Catégories d'exposition	Index-UV	Photoprotection	Commentaires
Faible	1 & 2	Non	Danger négligeable
Modérée	3 à 5	Nécessaire	Rechercher l'ombre pendant les heures chaudes.
Elevée	6 & 7		Porter une chemise et un chapeau, appliquer un écran solaire. Porter des lunettes CE3
Très élevée	8 à 10	Renforcée	Eviter l'extérieur pendant les heures chaudes et rechercher l'ombre.
Extrême	11 et +		Tous les systèmes de photoprotection doivent être mis en œuvre. Porter des lunettes CE4

IV. SE PROTEGER efficacement

Préférer l'ombre...



d'un chapeau



d'un parasol



IV. SE PROTEGER efficacement

Les classes de produits antisolaires

Recommandations de l'AFSSAPS, AFSSET, INVS 2005

www.afsset.fr & http://afssaps.sante.fr/pdf5/rapport_solaire.pdf

CATEGORIE	FPS affichés	Type de peau/I-UV
Non protecteur		
Protection faible	6 – 8 – 10	Peau sensible I-UV 3 - 4
Protection moyennes	15 – 20 - 25	Tout type I-UV 3 - 4
Protection haute	30 – 40 – 50	Tout type I-UV 5 - 8
Protection très haute	50+	Peau sensible I-UV 9+

IV. SE PROTÉGER efficacement

Des lunettes de soleil enveloppantes

Catégories CE 3 minimum

CE 4 conditions extrêmes

Garantit une filtration UV équilibrée



CATÉGORIE	PICTOGRAMMES	Indications d'utilisation
0		Lunettes solaires - Catégorie 0 - Confort, esthétique
1		Lunettes solaires - Catégorie 1 - Luminosité solaire atténuée
2		Lunettes solaires - Catégorie 2 - Luminosité solaire moyenne
3		Lunettes solaires - Catégorie 3 - forte luminosité solaire
4		Lunettes solaires - Catégorie 4 - luminosité solaire exceptionnelle, non adaptée pour la conduite automobile et aux usagers de la route.

LES ENFANTS ET LE SOLEIL

Toutes les enquêtes épidémiologiques montrent que les surexpositions solaires survenant avant la puberté induisent la survenue plus précoce et plus fréquente d'un certain nombre de pathologies.

- La réaction érythémateuse cutanée chez l'enfant est moins marquée que chez l'adulte et les dégâts cellulaires plus importants.
- Avant l'âge de 7ans, la transparence du cristallin permet aux UV d'atteindre la rétine.

La photoprotection cutanée doit être renforcée surtout avant la puberté (l'usage de vêtement doit être préféré aux crèmes antisolaires). Les yeux doivent être particulièrement protégés (visière, lunettes).

La santé environnementale des enfants en Europe: Priorités proposées par le réseau PINCHE. Zurbier M et al. Environnement, Risques & Santé 6: 43-56, 2007.

Guide

Protecting workers from ultraviolet radiation

Editors:

Paolo Vecchia, Maila Hietanen, Bruce E. Stuck

Emilie van Deventer, Shengli Niu



International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection
In Collaboration with International Labour Organization & World
Health Organization