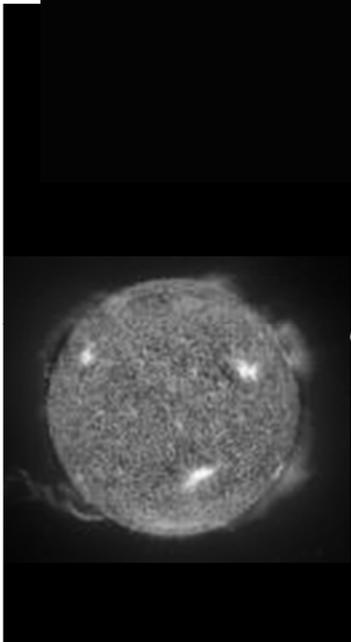


ACTUALITES EN PHOTOCARCINOGENESE

François Aubin
Service de Dermatologie
Université de Franche Comté et CHRU de Besançon

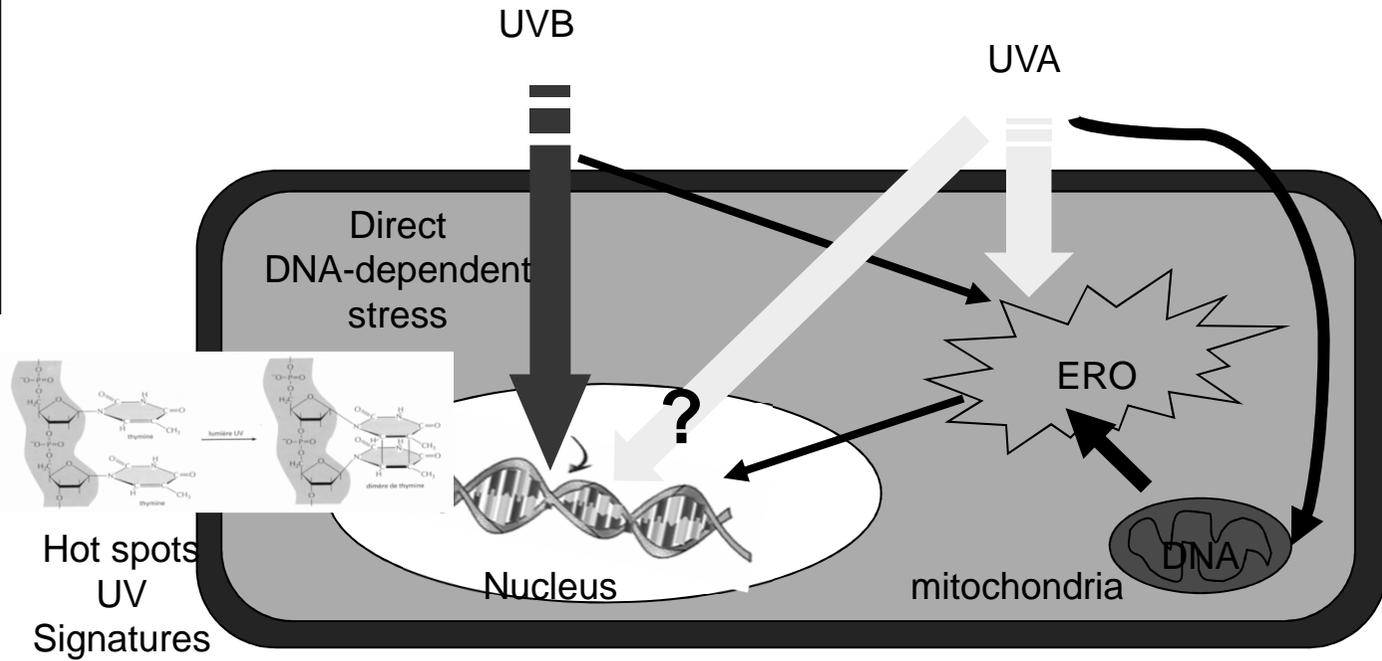
17^{èmes} Journées de Photodermatologie,
Angers, Mars 2015



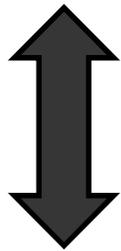


The melanoma revolution: From UV carcinogenesis to a new era in therapeutics

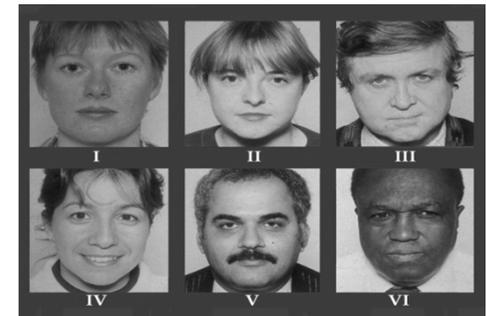
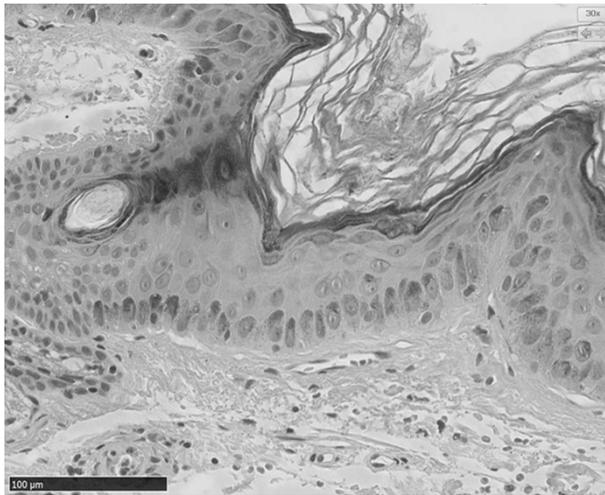
Jennifer A. Lo and David E. Fisher*



Effets immédiats (psec)
Dimères de pyrimidines



Réparation (ERN)
Mélanoprotection





The dark side of sunlight and melanoma

UV-initiated DNA photodamage in melanocytes is found to continue in the dark

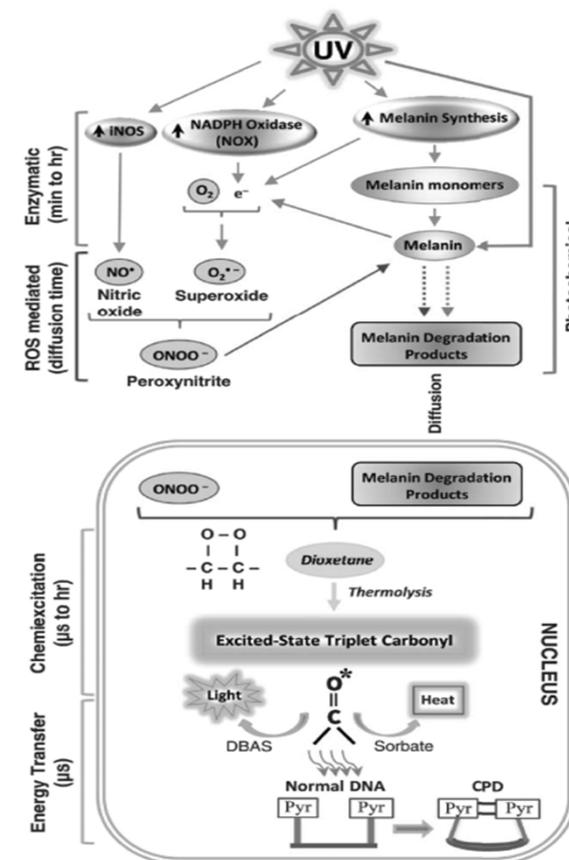
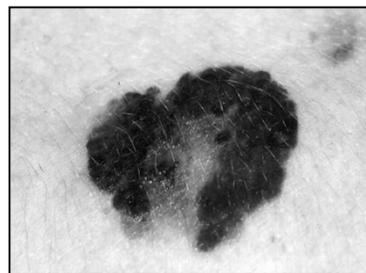
Science. 2015 Feb 20;347(6224):842-7. doi: 10.1126/science.1256022.

Photochemistry. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure.

Premi S¹, Wallisch S¹, Mano CM², Weiner AB¹, Bacchiocchi A³, Wakamatsu K⁴, Bechara EJ⁵, Halaban R⁶, Douki T⁷, Brash DE⁸.

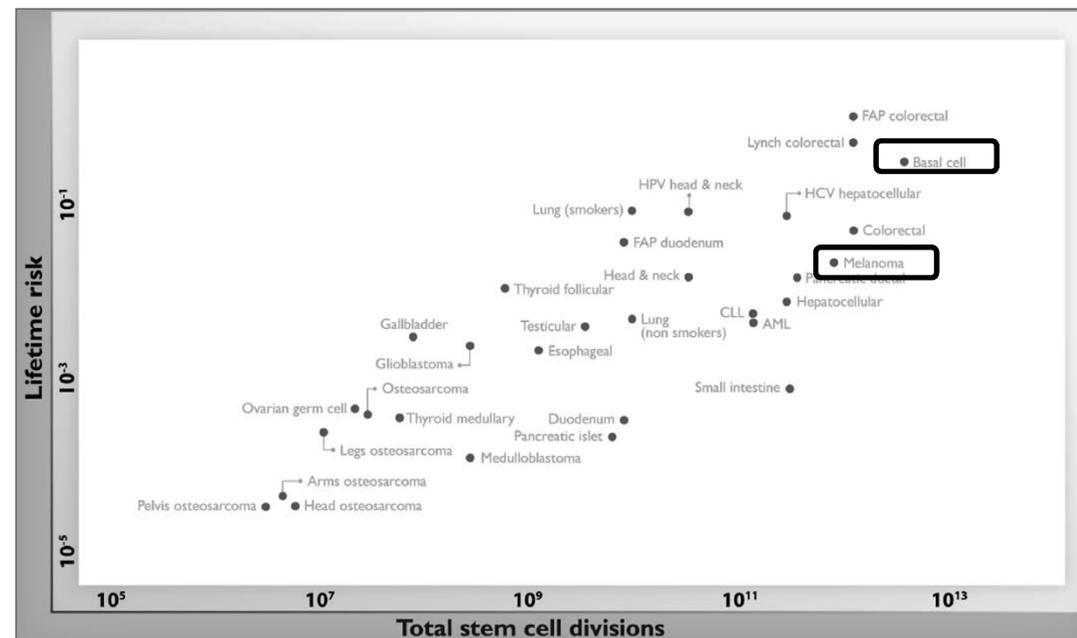
- . Plus de 50% des dimères de pyrimidines sont produits après l'irradiation UV (effet retardé, 3-4 h)
- = « DARK CPD » sont majoritaires
- . Via excitation mélanine après production par les UV de ERO et ERN

Dualité fonctionnelle de la mélanine



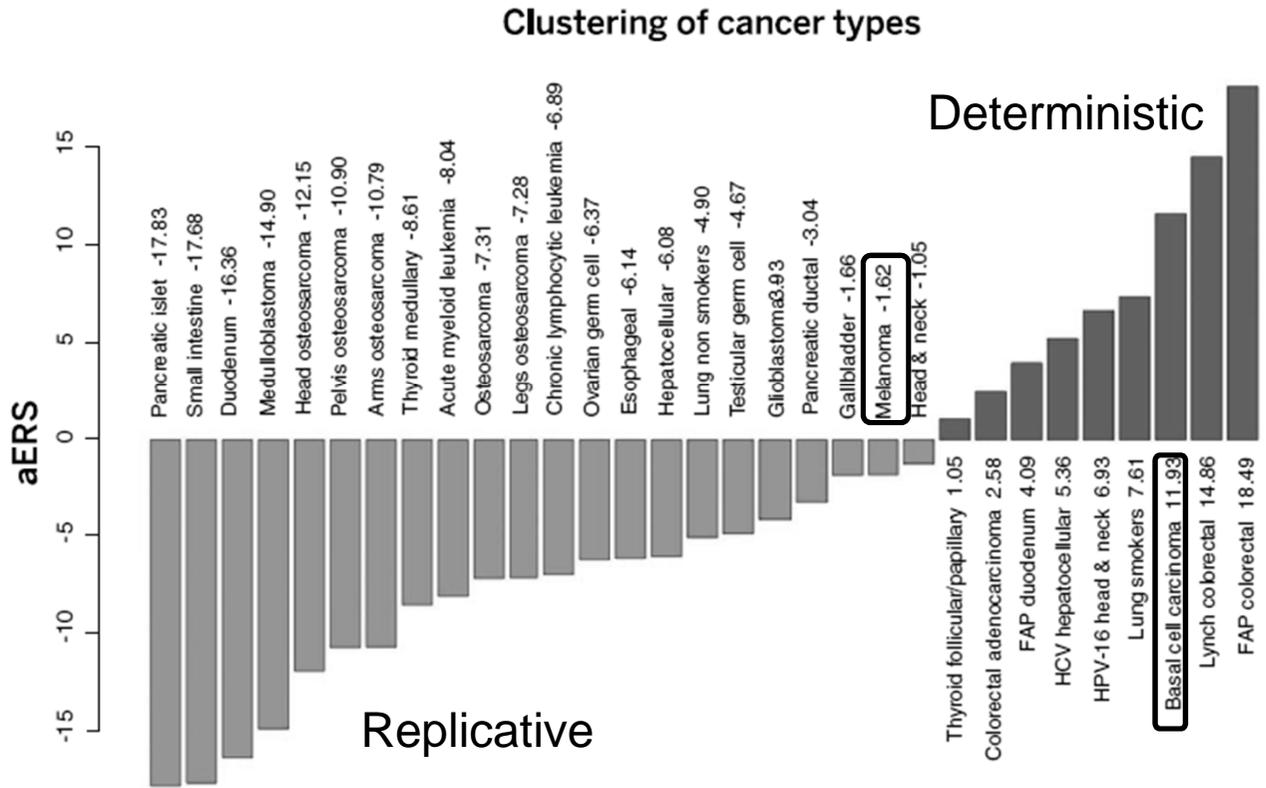


Comment expliquer qu'un même agent carcinogène, les radiations UV, n'entraîne pas la même fréquence de cancers cutanés ? Ou pourquoi développe-t-on plus de cancers épithéliaux cutanés que de mélanomes malgré une exposition à un agent carcinogène commun, les UV ? Ce type de questions est aussi valable pour de nombreux cancers.

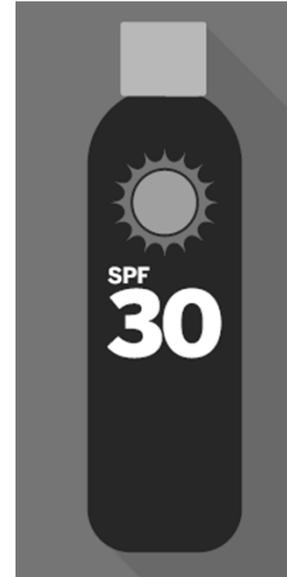


Les auteurs ont montré que le nombre de cellules souches en division dans un tissu est fortement corrélé (85%) au risque de développer un cancer. Ce paramètre expliquerait 70% de la différence d'incidence des cancers. Les 30% restants s'expliquant par les facteurs de risque environnementaux et héréditaires.

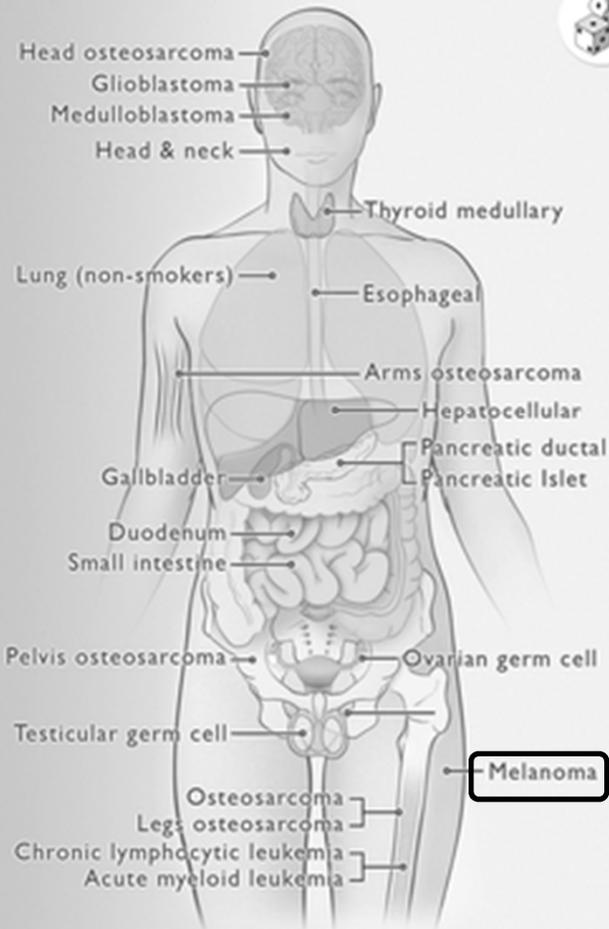
ERS score
 = lifetime cancer risk/total number of stem cell divisions



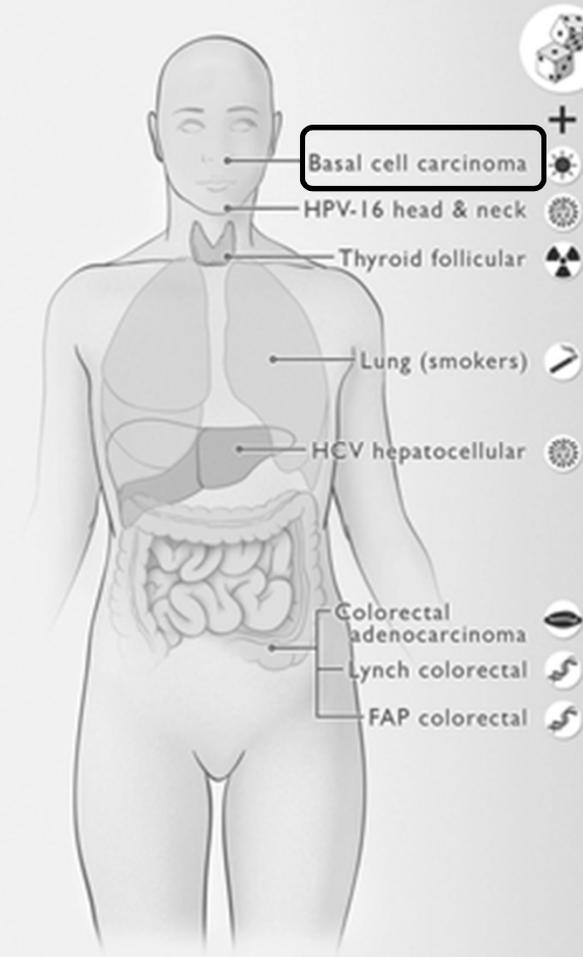
Hérédité
Environnement



Cancers due to bad luck



Cancers due to bad luck plus environmental and inherited factors



Science. 2015 Jan 2;347(6217):78-81. doi: 10.1126/science.1260825.

Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions.

Tomasetti C¹, Vogelstein B².

Science. 2015 Feb 13;347(6223):729-31. doi: 10.1126/science.aaa6592. Epub 2015 Feb 5.

Cancer risk: Role of environment-Response.

Tomasetti C¹, Vogelstein B².

Ces résultats ne remettent pas en question ces facteurs de risque bien connus, mais soulignent l'importance du dépistage précoce des lésions et de la prévention secondaire. Tout miser sur une éviction des facteurs de risque environnementaux ne suffit pas.



EFFET PROMOTEUR DES UV

[Nature](#). 2014 Jul 24;511(7510):478-82. doi: 10.1038/nature13298. Epub 2014 Jun 11.

Ultraviolet radiation accelerates BRAF-driven melanomagenesis by targeting TP53.

[Viros A](#)¹, [Sanchez-Laorden B](#)¹, [Pedersen M](#)², [Furney SJ](#)¹, [Rae J](#)³, [Hogan K](#)⁴, [Eijama S](#)⁴, [Girotti MR](#)⁴, [Cook M](#)⁵, [Dhomen N](#)³, [Marais R](#)⁶.

Les auteurs ont montré que les UVB accélèrent le développement de mélanome dans un modèle murin BRAF muté. De plus, ils mettaient en évidence des mutations du gene P53 induites par les UVB suggérant un **effet synergique des mutations BRAF et P53 sous l'effet des UVB**.

[Nature](#). 2014 Mar 6;507(7490):109-13. doi: 10.1038/nature13111. Epub 2014 Feb 26.

Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiogenesis and metastasis in melanoma.

[Bald T](#)¹, [Quast T](#)², [Landsberg J](#)¹, [Rogava M](#)¹, [Glodde N](#)¹, [Lopez-Ramos D](#)¹, [Kohlmeier J](#)¹, [Riesenberg S](#)³, [van den Boom-Konijnenberg D](#)³, [Hömig-Hölzel C](#)³, [Reuten R](#)⁴, [Schadow B](#)⁵, [Weighardt H](#)⁵, [Wenzel D](#)⁶, [Helfrich I](#)⁷, [Schadendorf D](#)⁷, [Bloch W](#)⁸, [Bianchi ME](#)⁹, [Lugassy C](#)¹⁰, [Barnhill RL](#)¹⁰, [Koch M](#)⁴, [Fleischmann BK](#)⁹, [Förster J](#)⁵, [Kastenmüller W](#)¹¹, [Kolanus W](#)², [Hölzel M](#)³, [Gaffal E](#)¹, [Tuting T](#)¹.

Les auteurs ont mis en évidence un effet promoteur des UVB dans un modèle murin de mélanome **via l'induction d'une réponse inflammatoire** par les kératinocytes irradiés. La réponse inflammatoire neutrophilique stimulait la migration intra-endothéliale des mélanocytes tumoraux et leur dissémination métastatique. A noter que ce phénomène d'inflammation péri-tumorale et d'angiogenèse est également observée dans les mélanomes humains ulcérés, qui sont de mauvais pronostic. Ces résultats suggèrent des stratégies thérapeutiques ciblant ces interactions entre mélanocytes tumoraux et cellules endothéliales.

UV ET EPIDEMIOLOGIE

[Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.](#) 2014 Jun;23(6):1080-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0821.

Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study.

[Wu S](#)¹, [Han J](#)², [Laden F](#)³, [Qureshi AA](#)⁴.

[Br J Cancer.](#) 2014 Apr 2;110(7):1855-61. doi: 10.1038/bjc.2014.43. Epub 2014 Mar 4.

Cumulative ultraviolet radiation flux in adulthood and risk of incident skin cancers in women.

[Wu S](#)¹, [Han J](#)², [Vleugels RA](#)¹, [Puett R](#)³, [Laden F](#)⁴, [Hunter DJ](#)⁵, [Qureshi AA](#)⁶.

Peu d'études prospectives évaluant le risque de cancers cutanés en fonction du type d'exposition aux UV. Les auteurs ont étudié de façon prospective une cohorte de 108 916 femmes américaines entre 1989 et 2009.

L'exposition aux UV était évaluée tous les 2 ans par spectrophométrie en fonction du lieu de résidence et par questionnaire.

De façon attendue, l'exposition aux UV pendant l'enfance et la vie adulte était **significativement associée à un sur-risque de cancers épithéliaux cutanés non mélaniques. Seule l'exposition aux UV pendant l'enfance était associée à un sur-risque de mélanome.**

Dans la même étude prospective, les auteurs ont confirmé que le risque de CE était significativement associé à l'exposition cumulative aux UV pendant la vie adulte (mais pas le CBC ou le mélanome).

UV ET EPIDEMIOLOGIE

Br J Cancer. 2014 Oct 28;111(9):1810-3. doi: 10.1038/bjc.2014.522. Epub 2014 Oct 7.

Seasonal variation in the month of birth in patients with skin cancer.

La Rosa F¹, Liso A², Bianconi F¹, Duca E³, Stracci F¹.

Dans cette étude incluant 1751 mélanomes et 15 200 cancers épithéliaux cutanés non mélaniques, il existait un sur-risque de développer un cancer épithélial cutané non mélanique chez les **patients nés pendant la période hivernale** (février-avril). Les auteurs suggéraient le rôle d'une exposition *in utero* ou néonatale aux UV.

FACTEURS DE RISQUE- PREVENTION-DEPISTAGE

JAMA Dermatol. 2014 Apr;150(4):390-400. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6896.

International prevalence of indoor tanning: a systematic review and meta-analysis.

Wehner MR¹, Chren MM², Nameth D³, Choudhry A⁴, Gaskins M⁵, Nead KT⁶, Boscardin WJ⁷, Linos E⁸.

Prévalence d'utilisation d'UV esthétiques aux USA, Australie et Europe de 35% chez les adultes, 55% chez les étudiants et 19% chez les adolescents. Pour rappel, la méta-analyse de Boniol et al (BMJ 2012) montré un risque relatif significatif de mélanome de 1.2 (+20%) chez les utilisateurs d'UV esthétiques, s'élevant à 1.59 chez les utilisateurs de moins de 35 ans (+ 59%).

J Am Acad Dermatol. 2014 Oct;71(4):611.e1-611.e10; quiz 621-2. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.045.

Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part II. Screening, education, and future directions.

Mayer JE¹, Swetter SM², Fu T³, Geller AC⁴.

Dépistage repose toujours sur les critères ABCDE et le signe du vilain petit canard pour les lésions pigmentées. Les photographies, la dermoscopie et les autres techniques d'imagerie non invasives (microscopie confocale, OCT, échographie) permettent d'augmenter la sensibilité et la spécificité diagnostiques dans certaines situations

FACTEURS DE RISQUE- PREVENTION-DEPISTAGE

J Am Acad Dermatol. 2014 Oct;71(4):611.e1-611.e10; quiz 621-2. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.045.

Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part II. Screening, education, and future directions.

Mayer JE¹, Swetter SM², Fu T³, Geller AC⁴.

Une étude allemande (Breitbart EW, et al. J Am Acad Dermatol 2012;66:201-11) a montré qu'un dépistage systématique non ciblé annuel de la population par des médecins entraînés permettait de réduire l'incidence des mélanomes épais et de la mortalité (-50%), 5 ans plus tard.

Des résultats similaires étaient également observés au cours d'un dépistage systématique réalisé en entreprise (Katalinic A, et al. Cancer 2012;118:5395-402 et Schneider JS, et al. J Am Acad Dermatol 2008;58:741-9).

Différents programmes de formation en ligne des infirmières ou des médecins ont montré leur efficacité (Etude REUSSITE du CRI par Viguier et al. 2015).

FACTEURS DE RISQUE- PREVENTION-DEPISTAGE

Br J Cancer. 2014 Feb 4;110(3):802-7. doi: 10.1038/bjc.2013.762. Epub 2013 Dec 24.

Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis.

Li X¹, Wu XB¹, Chen Q¹.

Br J Cancer. 2015 Jan 6;112(1):153-6. doi: 10.1038/bjc.2014.527. Epub 2014 Oct 7.

Statin use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide study in Denmark.

Arnsfang S¹, Pottegård A², Friis S³, Clemmensen O⁴, Andersen KE⁵, Hallas J², Gaist D⁶.

Dans une étude rétrospective de registre danois de population, les auteurs ont inclus 38 484 patients porteurs de carcinome basocellulaire (CBC) et 3724 patients porteurs de carcinome épidermoïde.

Un antécédent de **traitement par statine n'était pas associé à un sous-risque ou un sur-risque de cancer épidermoïde** (HR = 1.01, IC95 : 0.91-1.11) et il existait peut être un sur-risque marginal de CBC (HR = 1.09 ; IC95 : 1.06-1.13).

FACTEURS DE RISQUE PREVENTION-DEPISTAGE

J Invest Dermatol. 2015 Mar;135(3):901-4. doi: 10.1038/jid.2014.438. Epub 2014 Oct 7.

Obesity and risks for malignant melanoma and non-melanoma skin cancer: results from a large danish prospective cohort study.

Præstegaard C¹, Kjær SK², Christensen J³, Tjønneland A⁴, Halkjær J⁴, Jensen A¹.

Depuis quelques années, les pays occidentaux connaissent une épidémie de cancers cutanés et d'obésité. De plus, des liens biologiques associent ces 2 pathologies. Les auteurs ont évalué le risque de cancers cutanés lié à l'obésité au sein d'une cohorte danoise de 57 000 sujets suivis entre 1993 et 1197. Ils ont mis en évidence une **relation inverse** entre les paramètres d'obésité (périmètre abdominal, IMC) et le risque de cancers cutanés épithéliaux non mélaniques et aucune association significative pour le risque de mélanome.

J Invest Dermatol. 2011 Aug;131(8):1720-6. doi: 10.1038/jid.2011.106. Epub 2011 May 12.

UV modulation of subcutaneous fat metabolism.

Kim EJ¹, Kim YK, Kim JE, Kim S, Kim MK, Park CH, Chung JH.



**If you don't tan
you get fat**

PHOTOPROTECTION

Science. 2014 Nov 21;346(6212):934-6. doi: 10.1126/science.346.6212.934.

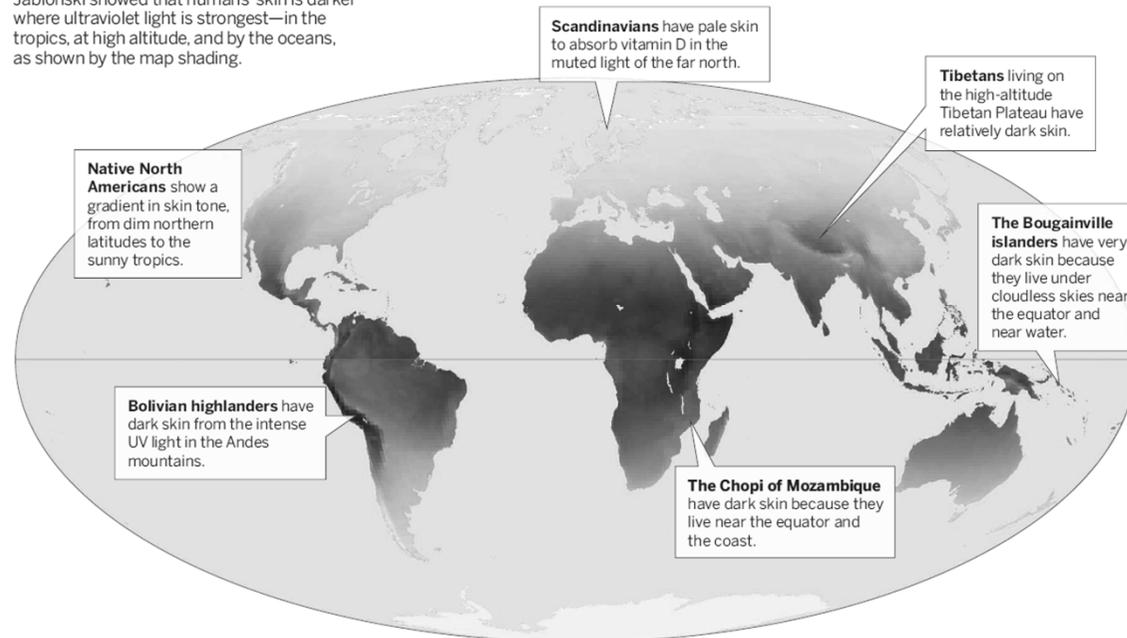
Shedding light on skin color.

Gibbons A.



Sunshine and skin color

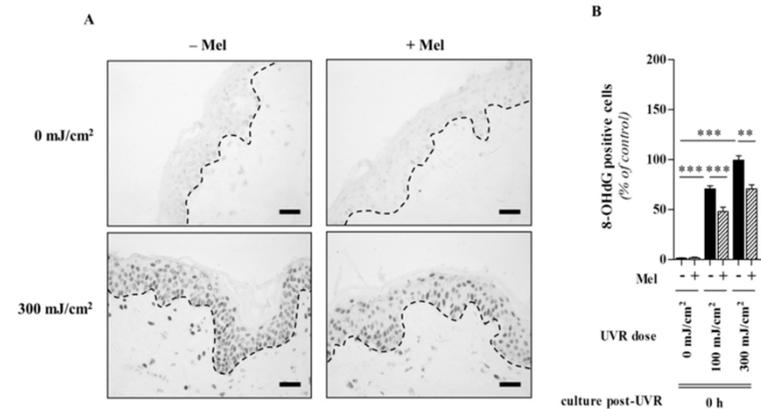
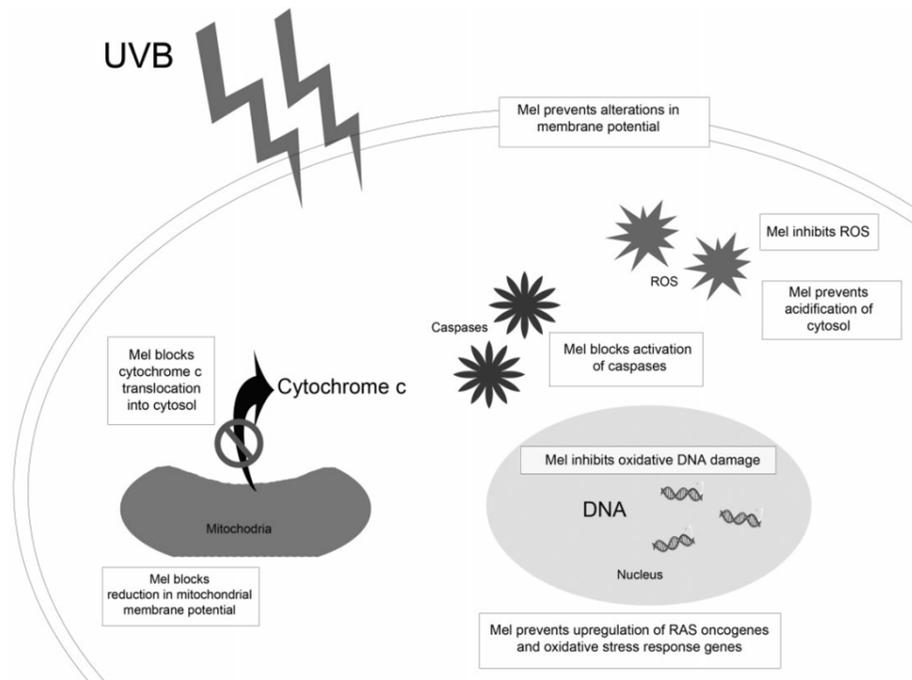
Jablonski showed that humans' skin is darker where ultraviolet light is strongest—in the tropics, at high altitude, and by the oceans, as shown by the map shading.



Signification de la couleur de la peau humaine. Celle-ci serait liée au mode de vie de nos ancêtres et non à la race.

PHOTOPROTECTION ET MELATONINE

La mélatonine est produite par la glande pinéale en l'absence de lumière. Elle intervient dans la régulation des rythmes chronobiologiques. L'épithélium rétinien et l'épiderme sont également capables de synthétiser la mélatonine et possèdent des récepteurs spécifiques. La mélatonine exerce aussi des **effets immunomodulateurs et anti-oxydants en particulier après irradiation UVB**.



Int J Mol Sci. 2014 Sep 30;15(10):17705-32. doi: 10.3390/ijms151017705.

Local melatonergic system as the protector of skin integrity.

Slominski AT¹, Kleszczyński K², Semak I³, Janjetovic Z⁴, Zmijewski MA⁵, Kim TK⁶, Slominski RM⁷, Reiter RJ⁸, Fischer TW⁹.

Melatonin's protective effect against UV radiation: a systematic review of clinical and experimental studies.

Scheuer C¹, Pommergaard HC, Rosenberg J, Gögenur I.

Table 2. Effect of topical application of melatonin against UV-induced cellular damage

Study	Cell viability	Generation of ROS	Mitochondrial membrane potential	Apoptosis	Altered gene expression	Caspase activity/release of cytochrome c	DNA synthesis	DNA damage
Yamamoto and Mohanan (59)								↓
Nickel <i>et al.</i> (40)	↑						↑	
Fischer <i>et al.</i> (43)	↑	↓						
Ryoo <i>et al.</i> (41)	↑		↑	↓	↑			
Lee <i>et al.</i> (42)	↑			↓	↑			
Fischer <i>et al.</i> (44)	↑	↓						
Fischer <i>et al.</i> (45)	↑	↓						
Fischer <i>et al.</i> (46)	↑			↓			↑	
Luchetti <i>et al.</i> (47)	↑		↑	↓		↓		
Cho <i>et al.</i> (52)		↓			↑	↓		
Luchetti <i>et al.</i> (48)	↑	↓	↑			↓		
Fischer <i>et al.</i> (54)			↑			↓		
Izykowska <i>et al.</i> (49)	↑							
Izykowska <i>et al.</i> (50)	↑							
Fischer <i>et al.</i> (56)					↑			↓
Kleszczynski <i>et al.</i> (51)	↑		↑	↓				

Les auteurs ont effectué une revue de la littérature et sélectionné 20 essais. Trois essais randomisés et contrôlés sur 4 ont montré que l'application de mélatonine (0.5-2.5%) **avant irradiation UVB diminuait l'érythème induit**. Par contre, l'application de mélatonine après irradiation ne modifiait pas l'érythème induit. Seize études expérimentales ont confirmé les propriétés anti-oxydantes et cytoprotectrices de la mélatonine. Cependant la concentration optimale de mélatonine ainsi que sa tolérance sur de larges surfaces cutanées restent inconnues.

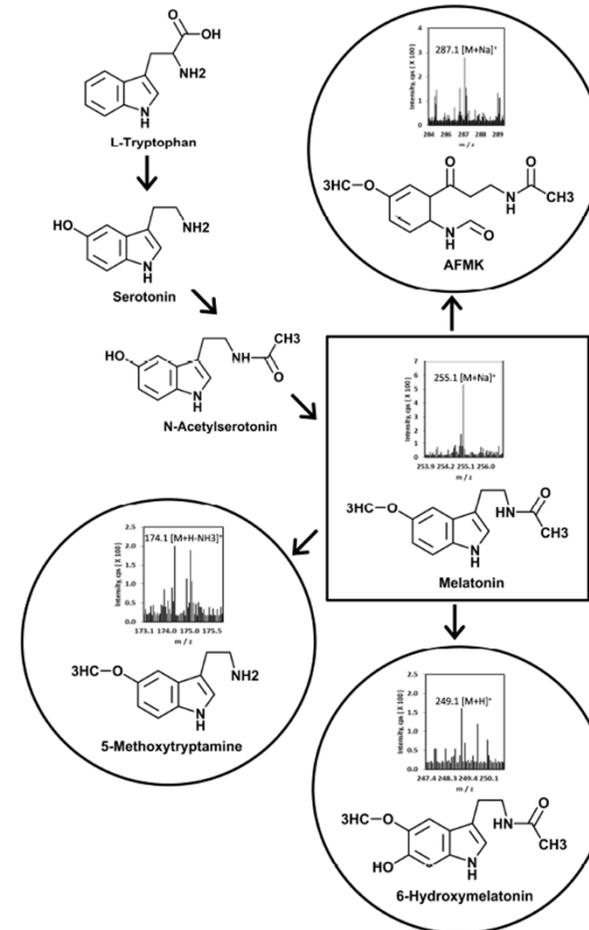
PHOTOPROTECTION ET RYTHMES CIRCADIENS

J Invest Dermatol. 2014 Oct 13. doi: 10.1038/jid.2014.442. [Epub ahead of print]

The Peripheral Clock Regulates Human Pigmentation.

Hardman JA¹, Tobin DJ², Haslam IS³, Farjo N⁴, Farjo B⁴, Al-Nuaimi Y³, Grimaldi B⁵, Paus R⁶.

Les gènes circadiens sont exprimés par les mélanocytes et les follicules pileux. Les auteurs ont montré que l'extinction des gènes circadiens (PER1, BMAL1) activait la pigmentation folliculaire via la stimulation du *microphthalmia-associated transcription factor* et de l'activité tyrosinase. L'induction thérapeutique d'une pigmentation via des topiques inhibant ces protéines circadiennes est en cours d'évaluation.



Photodermatol Photimmunol Photomed. 2014 Aug;30(4):180-8. doi: 10.1111/ptpp.12080. Epub 2013 Nov 17.

Melatonin's protective effect against UV radiation: a systematic review of clinical and experimental studies.

Scheuer C¹, Pommergaard HC, Rosenberg J, Gøgenur I.

Int J Mol Sci. 2014 Sep 30;15(10):17705-32. doi: 10.3390/ijms151017705.

Local melatonergic system as the protector of skin integrity.

Slominski AT¹, Kleszczyński K², Semak I³, Janietovic Z⁴, Zmijewski MA⁵, Kim TK⁶, Slominski RM⁷, Reiter RJ⁸, Fischer TW⁹.

PHOTOPROTECTION ET RYTHMES CIRCADIENS

J Invest Dermatol. 2014 Nov 28. doi: 10.1038/jid.2014.508. [Epub ahead of print]

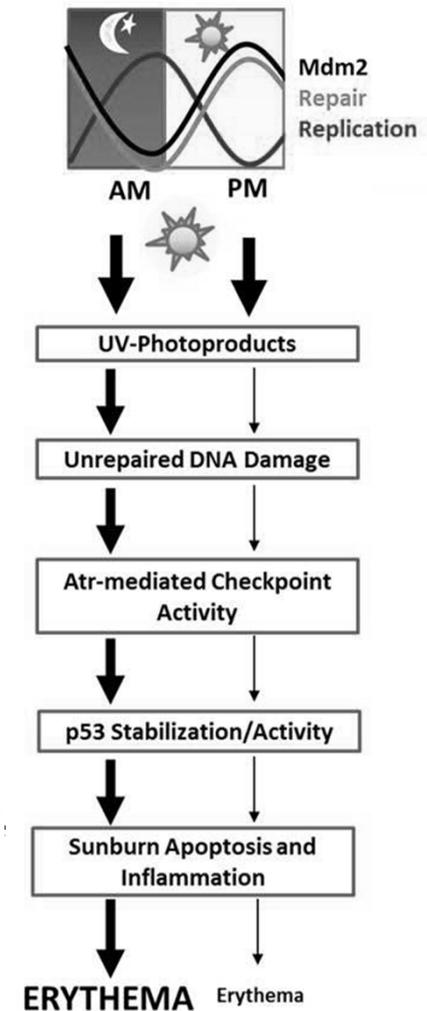
The Circadian Clock Controls Sunburn Apoptosis and Erythema in Mouse Skin.

Gaddameedhi S¹, Selby CP², Kemp MG², Ye R², Sancar A¹.

Plusieurs études ont montré l'influence du rythme circadien sur la réparation par excision-réparation des nucléotides des lésions de l'ADN, sur la réplication de l'ADN et sur la photocarcinogenèse cutanée murine.

Dans ce travail, les auteurs ont montré qu'une exposition UVB matinale était plus efficace que l'exposition de l'après-midi en terme d'érythème, de production de cytokines pro-inflammatoires et de réponse apoptotique, via la transcription de la protéine p53 fonctionnelle. Cet effet « protecteur » matinal ne s'exerçant que sous réserve d'une protéine p53 non mutée ce qui n'est pas le cas après des expositions répétées aux UV.

A noter que le rythme circadien de la souris est l'inverse de l'homme ce qui signifierait que l'exposition humaine aux UV du matin serait moins érythémale et peut-être moins délétère que celle de l'après midi.



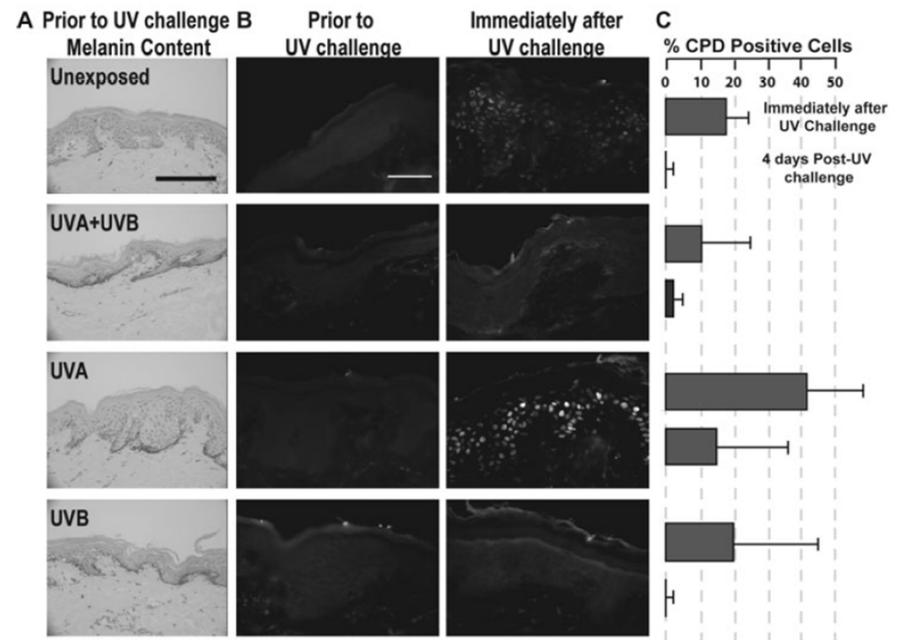
PHOTOPROTECTION ET MELANINE

Les auteurs ont évalué l'efficacité protectrice d'expositions répétées et infra-érythémales (5x0.4 DEM puis 5x0.5 DEM) d'UVA et/ou d'UVB (simulateur solaire), dans le but d'obtenir une pigmentation en 2 semaines sans érythème. Une semaine plus tard, ils ont mesuré les altérations histologique et moléculaires de l'ADN sur une zone cutanée exposée à 1.5 DEM d'UVA+UVB. Dans ce protocole, la pigmentation induite par les UVA seuls ne protégeait pas des dégâts induits par l'irradiation ultérieure de 1.5 DEM. Ces résultats démontrent que la préparation cutanée à l'aide de lampes UVA esthétique n'est pas efficace en terme de protection UVA+UVB.

Pigment Cell Melanoma Res. 2014 Nov 21. doi: 10.1111/pcmr.12331. [Epub ahead of print]

Photobiological implications of melanin photoprotection after UVB-induced tanning of human skin but not UVA-induced tanning.

Coelho SG¹, Yin L, Smuda C, Mahns A, Kolbe L, Hearing VJ.



PHOTOPROTECTION ET MELANINE

Pigment Cell Melanoma Res. 2014 Sep;27(5):822-6. doi: 10.1111/pcmr.12273. Epub 2014 Jul 25.

Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure.

Duteil L¹, Cardot-Leccia N, Queille-Roussel C, Maubert Y, Harmelin Y, Boukari F, Ambrosetti D, Lacour JP, Passeron T.

Les auteurs ont testés 2 longueurs d'ondes du spectre visible, le violet 415 nm et le rouge 630 nm à l'aide de lampes LED chez des sujets sains et ont comparé avec une exposition UVB. Ils ont obtenu une dose pigmentogène minimale (DPM) uniquement avec le violet, qui était plus intense et plus prolongée que celle obtenue après 1.5 DEM en UVB. Les auteurs ont calculé que la dose de violet suffisante pour induire une pigmentation similaire à 1.5 DEM UVB correspondait à une exposition solaire estivale d'environ 83 minutes. Les altérations histologiques et moléculaires étaient plus importantes avec les UVB. Cette étude montre que la lumière violette permet d'obtenir une pigmentation plus intense et plus durable avec moins de dommages cellulaires que celle obtenue par les UVB. Cette pigmentation induite par le visible joue probablement un rôle dans les pigmentation photoinduites (mélasma) pour lesquelles la photoprotection UVB-UVA est insuffisamment efficace.

PHOTOPROTECTION ET AMPc

Molecules. 2014 May 15;19(5):6202-19. doi: 10.3390/molecules19056202.

Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topical cAMP manipulation.

Amaro-Ortiz A¹, Yan B¹, D'Orazio JA².

Après activation par la MSH-alpha produite par les kératinocytes exposés aux UVB, le MC1R induit l'activation de l'adényl cyclase qui génère un second messager, l'AMP cyclique, après conversion de l'ATP. L'AMPc active ensuite la protéine kinase A qui phosphoryle le CREB (cAMP-responsive binding element) et stimule le facteur de transcription MITF qui va induire la voie des tyrosinase et déclencher la mélanogenèse.

La pigmentation induite par les UV est donc sous la dépendance du MC1R et de la signalisation de l'AMPc.

Certains polymorphismes génétiques du MC1R se traduisant par un phénotype à risque de cancers cutanés (phénotype « roux ») sont associés à un déficit de la voie de signalisation de l'AMPc.

Il a été montré que la forskoline, composé végétal, activait directement l'adényl cyclase et donc la voie de l'AMPc. Outre ses effets pro-pigmentogènes, la forskoline a également démontré des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, et cicatrisantes.

MEDICAMENTS ET PHOTOCARCINOGENESE

Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2014 Feb;30(1):8-14. doi: 10.1111/phpp.12085. Epub 2013 Dec 3.

Photosensitizing medications and photocarcinogenesis.

O'Gorman SM¹, Murphy GM.

Mise au point sur la photocarcinogénèse induite par des médicaments photosensibilisants :
méladinine, azathioprine, voriconazole, lomefloxacine, et vemurafenib.

MEDICAMENTS ET PHOTOCARCINOGENESE

[Am J Gastroenterol](#). 2014 Feb;109(2):163-9. doi: 10.1038/ajg.2013.451. Epub 2014 Jan 14.

Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis.

[Ariyaratnam J¹](#), [Subramanian V¹](#).

Les thiopurines augmentent le risque de développer un cancer épithélial cutané non mélanique chez les transplantés d'organe. Les auteurs ont réalisé une méta-analyse de 8 études incluant 60 351 patients souffrant de **maladie de Crohn**. La prise de thiopurines était associée à un **sur-risque significatif de cancer épithélial cutané** non mélanique (HR 2.28 ; IC95 : 1.50-3.45). Ce sur-risque était cependant réduit par une forte hétérogénéité des études liée à la durée de suivi et aux caractéristiques des populations étudiées (hospitalisées ou non).

[Am J Gastroenterol](#). 2014 Nov;109(11):1781-93. doi: 10.1038/ajg.2014.298. Epub 2014 Sep 23.

Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in ulcerative colitis patients treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort.

[Abbas AM¹](#), [Almukhtar RM²](#), [Loftus EV Jr³](#), [Lichtenstein GR⁴](#), [Khan N⁵](#).

Etude rétrospective de cohorte sur 14 527 patients avec **RCH** suivis entre 2001 et 2011. 23% des patients ont reçu des thiopurines pendant une durée médiane de 1.6 années. 421 cancers épithéliaux non mélanique et 45 mélanomes ont été diagnostiqués. **Le risque de développer un cancer épithélial** non mélanique était **multiplié par 2** chez les patients ayant été traités par thiopurines. L'arrêt du traitement annulait ce sur-risque.

Vitamin D: chasing a myth?

[Lancet Diabetes Endocrinol.](#) 2014 Jan;2(1):76-89. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7. Epub 2013 Dec 6.

Vitamin D status and ill health: a systematic review.

[Autier P](#)¹, [Boniol M](#)², [Pizot C](#)³, [Mullie P](#)⁴.

Dans cette méta-analyse, les auteurs retiennent que malgré l'association de taux sériques élevés de vitamine D avec une diminution de certaines pathologies (morbidités cardiovasculaires, diabète, cancers colorectal, syndrome dépressif, maladies infectieuses, sclérose en plaques, etc...) et de la mortalité toutes causes confondues,

la supplémentation orale en vitamine D systématique ou des sujets déficients ne permettait pas de diminuer ces risques. Cette discordance entre les études observationnelles et interventionnelles suggèrent que le déficit en vitamine D serait **plus une conséquence de ces pathologies que leur cause.**

Avoidance of sun exposure is a risk factor for all-cause mortality: results from the Melanoma in Southern Sweden cohort

2014

■ P. G. Lindqvist¹, E. Epstein², M. Landin-Olsson³, C. Ingvar⁴, K. Nielsen⁵, M. Stenbeck⁶ & H. Olsson⁷

- 1990: photoprotection est le gold standard pour la prévention des mélanomes
- 1990: polémique sur la vitamine D et les bienfaits du soleil
- Suède, 1990: 30 000 femmes 25-64 ans, sans ATCD de cancers cutanés
- Habitudes, comportement solaire, phototype, tabac, etc..
- Suivi de 20 ans

- ***Sun avoiders* = mortalité X 2 vs *sun exposers* !**
- **Toutes causes de mortalité confondues**
- **Rôle de la vitamine D ? Mais insuffisant car liée aux UVB et pas d'UVB en Suède !**
- **Rôle du NO épidermique < UVA: effet cardiovasculaire bénéfique**

Cell. 2014 Jun 19;157(7):1527-34. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.032.

Skin β -endorphin mediates addiction to UV light.

Fell GL¹, Robinson KC¹, Mao J², Woolf CJ³, Fisher DE⁴.

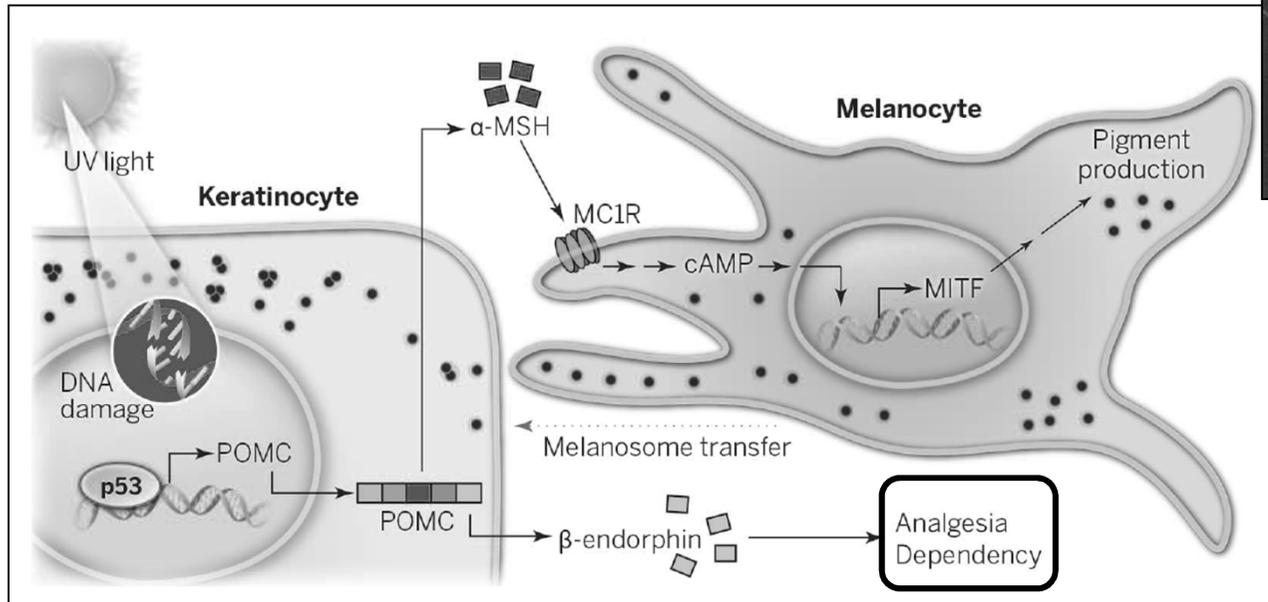
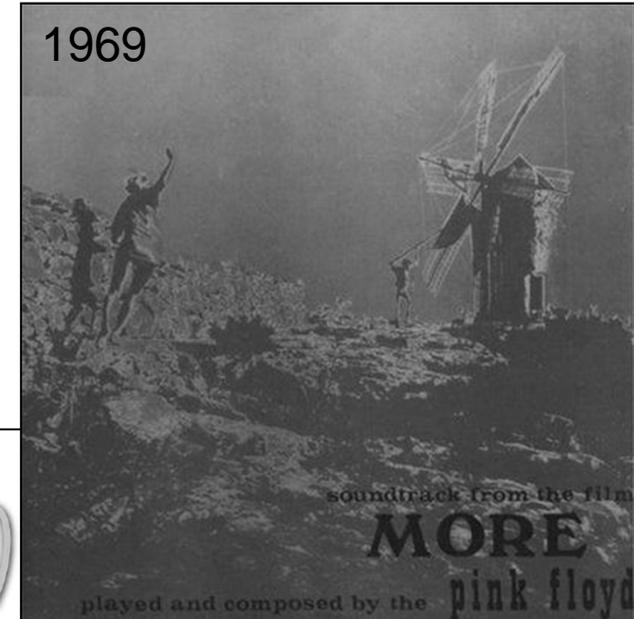


Fig. 4. Cutaneous response to UVR. Tanning involves p53 activation in keratinocytes in response to UVR-induced DNA damage, leading to p53-mediated up-regulation of proopiomelanocortin (POMC). Posttranslational cleavage of POMC produces β -endorphin and α -MSH. Secreted α -MSH stimulates MC1R on adjacent melanocytes, resulting in melanin synthesis and eventual transfer of melanin-containing vesicles (melanosomes) to keratinocytes. Chronic UVR results in elevated circulating β -endorphin levels, leading to analgesia and physical dependence.

1969



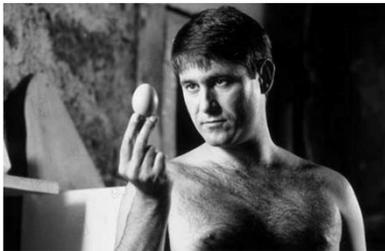
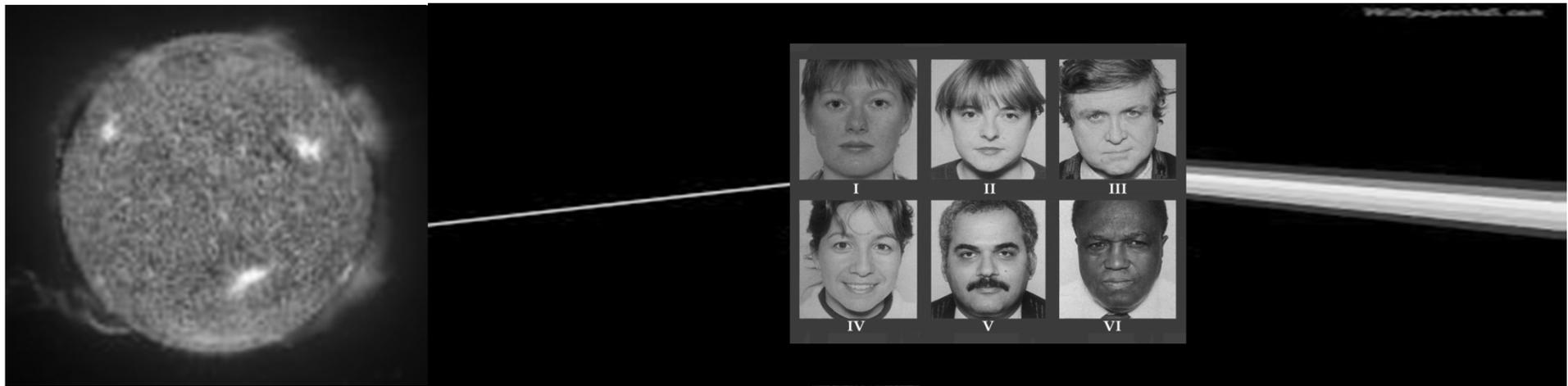
Cell. 2007 Mar 9;128(5):853-64.

Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation.

Cui R¹, Widlund HR, Feige E, Lin JY, Wilensky DL, Igras VE, D'Orazio J, Fung CY, Schanbacher CF, Granter SR, Fisher DE.

ULTRAVIOLETS ET CANCERS CUTANES

THAT'S NOT FAIR !



Un ami qui vous veut du bien ?