

LA KÉRATOSE ACTINIQUE AU DIAPASON DE LA PHOTOCARCINOGENÈSE EN CHAMPS

Un concept revisité

P. QUATRESOOZ (1), P. PAQUET (2), G.E. PIÉRARD (3, 4)

RESUME : La kératose actinique ne devrait plus être considérée comme une tumeur isolée qu'il faudrait détruire individuellement. Le concept de la photocarcinogenèse actinique bouleverse actuellement la perception des cancers cutanés induits par les radiations électromagnétiques non ionisantes. Aujourd'hui, le clinicien devrait prendre en charge toute l'aire cutanée ayant subi les dommages de l'exposition chronique aux spectres visible et invisible de la lumière. Les archétypes thérapeutiques sont le 5-fluorouracile 5% et l'imiquimod 5% en applications topiques prudentes.

MOTS-CLÉS : Lumière - Ultraviolet - Kératose actinique - Carcinome spinocellulaire - Cancérogenèse en champ

ACTINIC KERATOSIS IN TUNE WITH FIELD PHOTOCARCINOGENESIS.
A REVISITED CONCEPT

SUMMARY : Actinic keratosis should no more be considered as a single neoplasm calling for an individual treatment. The concept of actinic photocarcinogenesis presently turns upside down the perception of skin cancers induced by nonionizing electromagnetic radiations. Currently, the clinician should cope with the whole skin area that has been damaged by chronic exposures to the visible and the invisible spectrum of the light. The therapeutic archetypes are 5-fluorouracile 5% and imiquimod 5% carefully applied to the skin area.

KEYWORD : Light - Ultraviolet light - Actinic keratosis - Squamous cell carcinoma - Field cancerogenesis

Comme dans toutes les autres disciplines médicales, la dermatologie actuelle ne ressemble plus à celle d'il y a 50 ans (paléodermatologie) ni à celle des 30 glorieuses (archéo- et néodermatologie). Les connaissances de la biologie et de la pathologie ont fait évoluer les concepts, quitte à bouleverser certains dogmes d'antan.

Un des exemples simples et fréquents est représenté par la kératose actinique. Après bien des controverses, cette tumeur a trouvé à la fois son identité et sa parenté avec d'autres lésions. La conceptualisation de son traitement s'en trouve singulièrement modifiée (1).

HISTOIRE ET DEVENIR D'UNE KÉRATOSE ACTINIQUE

L'histoire commence au niveau de la peau saine chroniquement assaillie par la lumière, en particulier les rayonnements ultraviolets (2, 3). Les premiers signes d'altérations fonctionnelles des cellules de la peau se manifestent aux portes de l'âge adulte. L'observation sous lumière ultraviolette révèle alors une hétérogénéité de la pigmentation mélanique avec un semis de petites zones hyperpigmentées (Fig. 1a) et de rares foyers hypopigmentés (Fig. 1b) dispersés sur un fond d'aspect plus homogène (4). Cet état ne présente aucun danger immédiat, mais indique la situation permettant d'entrer dans la phase de la cancérogenèse (5, 6).

Les altérations génétiques et épigénétiques induites par la lumière (2, 3) touchent toute l'aire cutanée soumise à ses irradiations. Les réparations se font individuellement au sein de chaque cellule mais, parfois, le système réparateur s'avère défaillant de manière erratique. On assiste alors à l'apparition de kératinocytes anaplasiques qui peuvent prendre un avantage sur le plan de la prolifération par rapport aux cellules saines. C'est donc un ensemble de cellules qui entrent dans la voie de la cancérisation plutôt qu'une seule cellule isolée. Ce concept correspond à la cancérogenèse en champs qui s'applique à beaucoup de néoplasies malignes (7-10). Dans le cadre des cancers cutanés, c'est le concept plus précis de la photocarcinogenèse en champs qui prévaut (11-15). A l'étape suivante, une ou plusieurs tumeurs correspondant à des kératoses actiniques risquent de se développer simultanément ou successivement toute la vie durant (Fig. 2). Si le processus n'est pas efficacement contrôlé, un carcinome *in situ* va éventuellement apparaître, suivi d'un carcinome spinocellulaire micro-invasif et d'un carcinome spinocellulaire dans sa plénitude (Fig. 3). L'issue de ce continuum évolutif doit être suspectée lors de l'apparition d'une infiltration de la base de la kératose actinique (1). D'autres indices sont une croissance accélérée, un aspect inflammatoire et l'apparition d'une nécrose focale ou d'une ulcération. L'examen histologique soigneux d'une biopsie de ces lésions doit être réalisé afin de guider le choix thérapeutique le plus adéquat.

Souvent, ce processus de progression néoplasique s'amplifie avec l'âge. Le risque de voir se développer de nouvelles kératoses actiniques est septuplé à la suite de l'identification d'une

(1) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, (2) Maître de Conférence, Chercheur qualifié (3) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.
(4) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

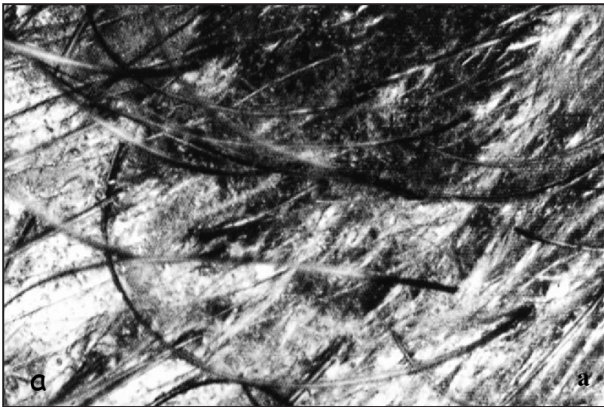


Figure 1. Aspect d'une zone cutanée révélant une hétérochromie lors d'un examen sous lumière ultraviolette. a. Mélanodermie maculeuse infraclinique; b. Zone d'hypochromie.



Figure 2. Kératose actinique.

première lésion de ce type. Ainsi, la découverte d'un cancer ou d'une lésion précurseur peut être indicatrice du risque de développement d'autres cancers encore invisibles et cachés à ce moment. Une vision imagée compare un cancer cutané décelé à la pointe émergée d'un iceberg (Fig. 4-6) ou à un sommet montagneux dépassant la couche nuageuse (15). Ce qui reste caché à l'observateur mérite une attention particulière, parce

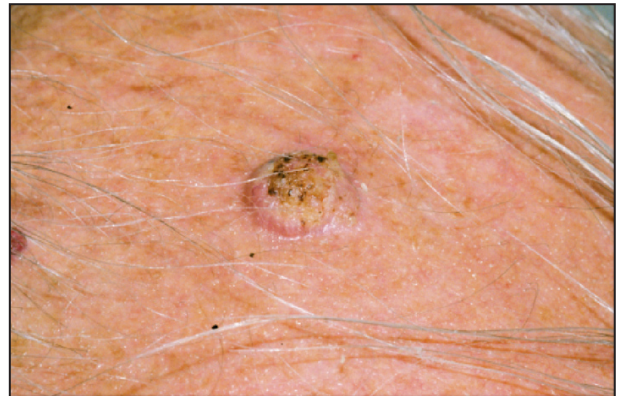


Figure 3. Carcinome spinocellulaire.



Figure 4. Iceberg, image d'un cancer cutané reposant sur une base cachée représentant la photocarcinogenèse en champs.

que c'est à ce niveau que se prépare l'avenir carcinologique cutané du patient.

DE LA CANCÉROGÈNE EN CHAMPS À LA PHOTOCARCINOGENÈSE EN CHAMPS

Il y a un peu plus d'une cinquantaine d'années, le concept de la cancérogenèse en champs est né (7). Il affirmait que certains cancers trouvaient leur origine, non pas dans une seule cellule devenue cancéreuse, mais plutôt dans un état anaplasique touchant un ensemble de cellules. Cette situation semblait résulter de l'effet d'un agent cancérogène sur toute l'étendue d'un territoire tissulaire exposé.

La peau cliniquement photoexposée est soumise aux effets génotoxiques et mutagènes du spectre étendu d'irradiations par la lumière. Les ultraviolets A et B sont particulièrement néfastes (2, 3). Le concept de la photocarcinogenèse en champs a été introduit récemment (1, 16, 17). Sur un plan conceptuel, la cancérogenèse en champs est le terme générique qui s'appli-

que à tout type de cancer quelle qu'en soit la cause (7, 9, 10). La carcinogenèse en champs concerne plus précisément et exclusivement les carcinomes de toutes origines, incluant les xénobiotiques carcinogènes chimiques, certains virus oncogènes, les radiations ionisantes, ... La photocarcinogenèse en champs se limite à la peau photoexposée aux radiations électromagnétiques non ionisantes. Pour le clinicien, le concept de la photocarcinogenèse en champs se trouve en amont et en accompagnement des kératoses actiniques (1, 15-19).

PRÉVENTION DE LA PHOTOCARCINOGENÈSE EN CHAMPS

L'application régulière d'une crème de protection solaire, idéalement avec un indice de protection (IP) 50+, active tant pour les UVB que les UVA, réduit notablement l'apparition de nouvelles kératoses après la découverte d'une première kératose actinique (20, 21). Le risque de progression vers un carcinome spinocellulaire est également significativement réduit.

TRAITEMENT DES KÉRATOSES ACTINIQUES

Les kératoses actiniques et la photocarcinogenèse en champs qui les accompagne peuvent être traitées, avec prudence, par deux médications topiques.

Le plus ancien traitement repose sur l'emploi du 5-fluorouracile 5% (Efudix®, Meda). Son efficacité n'est plus à démontrer, mais l'irritation induite peut s'avérer majeure en cas de surdosage. L'observance n'est donc pas toujours idéale. Il faut veiller à un suivi médical à moyen terme afin de contrer une éventuelle récurrence.

Une première série d'études avait indiqué, après contrôle histologique, que l'imiquimod topique 5% (Aldara®, Meda) permettait d'effacer les stigmates anatomo-cliniques d'une carcinogenèse en champs (11, 22, 23). Ce fait est bien établi pour les atteintes des kératinocytes dans la photocarcinogenèse induite par des radiations électromagnétiques non ionisantes. Il est possible que le dendrocyte dermique, riche en Facteur XIIIa, intervienne comme cellule auxiliaire pour que l'effet de l'imiquimod puisse se manifester de manière optimale (24).

En pratique, l'imiquimod doit être appliqué à raison de 3 applications seulement par semaine. Le jour du traitement, une seule application doit être réalisée, avec au maximum la dose d'un sachet sur la zone à traiter. Un cycle de traitement dure 4 semaines. Il peut être répété si la guérison n'est pas obtenue après ce délai. Une réaction

inflammatoire est attendue, et son intensité ou sa sévérité sont variables selon les patients. Etant donné la survenue éventuelle d'effets irritatifs indésirables, le taux d'arrêt prématuré du traitement est estimé à environ 10 %.

Après le premier cycle de 4 semaines de traitement, le taux de guérison anatomo-clinique immédiate atteint 73-85%. Le succès obtenu chez les trois-quarts des patients se maintient après un an (25).

La carcinogenèse en champs induite par les radiations électromagnétiques ionisantes (radio-dermite) pourrait bénéficier d'une variante plus douce du traitement par imiquimod (26, 27). Dans ce cas, la prudence s'impose, car les tissus irradiés sont susceptibles de beaucoup moins bien résister à la réaction d'irritation iatrogène. Le risque d'un phénomène de rappel sur le champ irradié est probablement présent, même s'il n'a pas été démontré à ce jour.

CONCLUSION

Vous croyez avoir identifié une kératose actinique ? Ne faut-il pas plutôt la considérer comme une tumeur émergeant d'un champ de cancérisation ? Vouloir détruire cette tumeur est certes bénéfique pour le patient, mais cette procédure ciblée et limitée n'est peut-être pas la plus adéquate. Nettoyer le champ de la photocarcinogenèse apparaît aujourd'hui être une attitude beaucoup plus pragmatique. Dans l'arsenal thérapeutique disponible, l'imiquimod nous permet de quitter les temps de la paléodermatologie, de l'archéodermatologie et de la néodermatologie balbutiante. Ce médicament apparaît comme l'archétype du futur en cancérologie cutanée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard GE, Basset-Seguín N, Hengge U, et al.— Actinic keratosis under scrutiny – 20 questions and answers. Publ. Meda Pharma, Bruxelles 2009, 1-62.
2. Larsson P, Andersson E, Johansson U, et al.— Ultraviolet A and B affect human melanocytes and keratinocytes differently. A study of oxidative alterations and apoptosis. *Exp Dermatol*, 2005, **14**, 117-123.
3. Brozyna A, Zbytek B, Granese J, et al.— Mechanism of UV-related carcinogenesis and its contribution to nevi/melanoma. *Expert Rev Dermatol*, 2007, **2**, 451-469.
4. Petit L, Fogouang L, Uhoda I, et al.— Regional variability in mottled photo-induced melanoderma in the elderly. *Exp Gerontol*, 2003, **38**, 327-331.
5. Quatresooz P, Petit L, Uhoda I, et al.— Mosaic sub-clinical melanoderma. An Achilles heel for UV-related epidermal carcinogenesis ? *Int J Oncol*, 2004, **25**, 1763-1767.

6. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Henry F, et al.— Mélanodermie infraclinique et cancers photo-induits. Dans : Actualités en Ingénierie Cutanée. Uhoda E, Paye M, Piérard GE (eds). Publ. Eska, Paris, 2006, **4**, 67-73.
7. Slaughter DP, Southwick WH, Smejkal W.— «Field cancerization» in oral stratified squamous epithelium : clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 1953, **6**, 963-968.
8. Stern RS, Bolshakov S, Nataraj AJ, et al.— p53 mutation in nonmelanoma skin cancers occurring in psoralen ultraviolet A-treated patients : evidence for heterogeneity and field cancerisation. *J Invest Dermatol*, 2002, **119**, 522-526.
9. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, et al.— A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerisation: evidence and clinical implications. *Cancer Res*, 2003, **63**, 1727-1730.
10. Dakubo GE, Jakupciak JP, Birch-Machin MA, Parr RL.— Clinical implications and utility of field cancerisation. *Cancer Cell Int*, 2007, **7**, 2.
11. Uhoda I, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Nudging epidermal field cancerogenesis by imiquimod. *Dermatology*, 2003, **206**, 357-360.
12. Vatve M, Ortonne JP, Birch-Marchin MA, Gupta G.— Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol*, 2007, **157**, S21-S24.
13. Quatresooz P, Xhaufaire-Uhoda E, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Epidermal field carcinogenesis in the bald-headed. An attempt at fine-tuning early non invasive detection. *Oncol Report*, 2009, **21**, 1313-1316.
14. Xhaufaire-Uhoda E, Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Quatresooz P.— Weathering of the hairless scalp: a study using skin capacitance imaging and ultraviolet light –enhanced visualization. *Clin Exp Dermatol*, 2010, **35**, 83-85.
15. Szepietuk G, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Indaguer la cancérogenèse, la carcinogénèse et la photocarcinogénèse en champs : de l'invisible au patient. *Dermatol Actual*, 2009, **116**, 14-19.
16. Piérard GE.— Voir les cancers cutanés en 3D et survivre. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 187-191.
17. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol*, 2008, **18**, 6-10.
18. Guenther ST, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR.— Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes : a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **41**, 443-448.
19. Carlson JA, Scott D, Warton J, Sell S.— Incidental histopathologic pattern : possible evidence of «field cancerization» surrounding skin tumors. *Am J Dermatopathol*, 2001, **23**, 494-497.
20. Henry F, Piérard-Franchimont, Piérard GE.— Photoprotection cutanée. *Rev Méd Liège*, 2005, **60**, S103-S108.
21. Van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, et al.— Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, **15**, 2546-2548.
22. Piérard-Franchimont C, Nikkels AF, Henry F, et al.— L'imiquimod : sus aux kératoses actiniques et à la cancérogenèse en champ. *Dermatol Actual*, 2007, **102**, 8-10.
23. Piérard-Franchimont C, Henry F, Bourguignon R, Piérard GE.— Décimer les carcinomes basocellulaires peu agressifs et les kératoses actiniques par l'imiquimod. *Dermatol Actual*, 2008, **106**, 24-27.
24. Quatresooz P, Piérard GE.— Imiquimod-responsive basal cell carcinomas and factor XIIIa-enriched dendrocytes. *Clin Exp Dermatol*, 2003, **28**, S27-S29.
25. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, et al.— A randomized study of topical 5% imiquimod vs topical 5-fluorouracil vs cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses : a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol*, 2007, **157**, 34-40.
26. Sachse MM, Zimmermann J, Bahmer FA.— Efficiency of topical imiquimod 5% cream in the management of chronic radiation dermatitis with multiple neoplasias. *Eur J Dermatol*, 2006, **16**, 56-58.
27. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Quatresooz P.— Emerging therapies for ionizing radiation-associated skin field carcinogenesis. *Exp Opin Pharmacother*, 2009, **10**, 813-821.

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