

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Kératoses et carcinomes arsénicaux

I. FUMAL (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2, 3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Nous présentons le cas d'un homme de 70 ans qui présentait les signes cutanés classiques de l'arsénicisme chronique : kératoses palmo-plantaires et lésions de maladie de Bowen. En l'espace de quelques mois, le patient a développé de multiples larges carcinomes basocellulaires pagétoïdes du tronc, plusieurs carcinomes spinocellulaires invasifs ainsi qu'un cancer pulmonaire avec métastases cérébrales. Les complications d'un arsénicisme chronique sont encore rarement observées de nos jours. Les signes cutanés doivent être connus car ils peuvent révéler l'étiologie de certaines atteintes internes, la notion d'arsénicisme ancien faisant souvent défaut dans l'anamnèse; ils permettent surtout de proposer à ces patients une surveillance attentive vu le risque carcinologique.

INTRODUCTION

L'arsenic est un agent carcinogène connu de longue date (1, 2). Le potentiel carcinogène de l'arsenic est reconnu pour la peau et les poumons. Son mécanisme d'action est mal connu, les études de carcinogénicité chez l'animal étant négatives. L'arsenic induit des altérations chromosomiques, des échanges entre chromatides sœurs, et également une amplification génique pouvant concerner les oncogènes. L'arsenic et les ultraviolets pourraient agir comme cocarcinogènes sur les zones chroniquement photoexposées. D'autres cancers, hépatiques, génito-urinaires, ainsi que des lymphomes et des leucémies sont également rapportés (3, 4).

La marque la plus fidèle de l'arsénicisme chronique est le développement de kératoses arsénicales aux paumes et aux plantes. Elles forment des cônes cornés enchâssés dans la peau, soit isolés en îlots, soit en une nappe diffuse de consistance cartonnée. Les kératoses peuvent devenir très épaisses et se transformer tardivement en carcinomes spinocellulaires.

Un autre signe très caractéristique est le développement de placards érythémato-croûteux ou érythémato-squameux bien circonscrits, d'allure pagétoïde qui correspondent soit à des lésions de maladie de Bowen, soit plus rarement à des carcinomes basocellulaires pagétoïdes. Un carcinome spinocellulaire peut se développer à partir d'une maladie de Bowen.

Arsenical keratoses and carcinomas

SUMMARY : We report the case of a 70-year old man who presented the classical cutaneous signs of chronic arsenicism : palmo-plantar keratoses and lesions of Bowen's disease. Within a few months, the patient developed multiple large superficial basal cell carcinomas on the trunk and several invasive squamous cell carcinomas. A pulmonary cancer with cerebral metastases was also identified. The complications of chronic arsenicism are nowadays rarely encountered. The cutaneous changes should be recognized because they allow to reveal the etiology of some internal lesions. Indeed, the notion of past arsenicism is often missing in the patient records. The recognition of the cutaneous warning signs allows to focus on the overall cancer risk of these patients.

Keywords : Arsenic - Cancer - Basal cell carcinoma - Chemical carcinogenesis

Les autres lésions cutanées de l'arsénicisme sont des hypermélanoses, des onychopathies et des alopecies (5).

OBSERVATIONS

Un homme de 70 ans était irrégulièrement suivi depuis une quinzaine d'années en raison d'un psoriasis floride et d'un ulcère de jambe. Le psoriasis était présent depuis la jeunesse et le patient savait avoir été traité par arsenic, il était chimiste de profession. Lors de la première consultation, il était déjà porteur d'un large carcinome basocellulaire pagétoïde du bas du dos et de petites lésions kératosiques, cornées, dures, de coloration jaunâtre au niveau des paumes et des plantes (fig. 1). Le diagnostic d'intoxication arsénicale chronique fut posé.

Le psoriasis a été traité par pommades cortisonées et kératolytiques. Le patient n'a jamais reçu de photothérapie. Pendant plusieurs mois, de l'acitrétine (Néotigason®) a été administré, sans résultat sur l'évolution du psoriasis, ni sur les kératoses arsénicales des mains et des pieds où une cryothérapie était appliquée sur les lésions les plus gênantes. Ces dernières répondaient bien à la cryothérapie mais les lésions se multipliaient.

Au fil des années, le patient a développé au niveau des mains plusieurs lésions de maladie de Bowen (fig. 2) qui ont été excisées ainsi qu'un carcinome spinocellulaire péri-unguéal du majeur gauche qui a nécessité l'amputation de la dernière phalange. Un volumineux carcinome spinocellulaire a également été réséqué à la racine de la cuisse droite, ainsi que d'autres au niveau du lobule de l'oreille droite et de la

(1) Assistant Clinique, (2) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(3) Chargé de Cours Adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie, Liège.



Fig. 1 : Kératoses arsénicales de la face palmaire des doigts.



Fig. 2 : Maladie de Bowen d'un doigt.



Fig. 3 : Carcinomes basocellulaires pagétoïdes du dos.

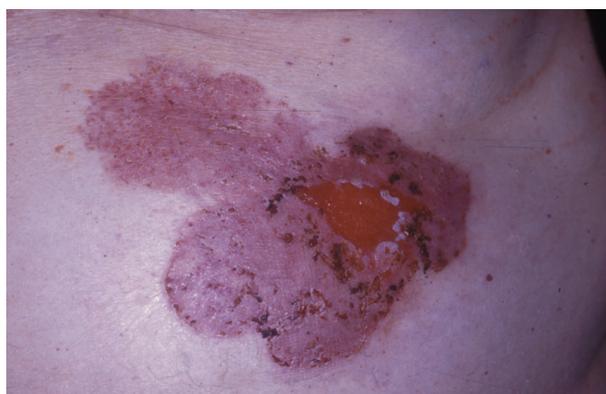


Fig. 4 : Carcinome basocellulaire nodulaire ulcéré développé sur un large carcinome pagétoïde.

temps. Tous ces carcinomes spinocellulaires se sont développés en quelques mois au cours de l'année 2002.

Au niveau du tronc, alors que le psoriasis s'atténuait, de multiples carcinomes basocellulaires pagétoïdes, de grande taille, se sont développés (fig. 3). Certains ont atteint un diamètre proche de 10 cm. Une seule de ces lésions, située à la face antérieure du tronc, s'est compliquée d'un carcinome basocellulaire nodulaire, ulcéré, de développement rapide (fig. 4). Cette lésion a également fait l'objet d'une résection chirurgicale. Les carcinomes basocellulaires pagétoïdes ont été traités progressivement soit par 5-FU (Efudix®), soit par imiquimod (Aldara®). Le 5-FU était appliqué quotidiennement, l'imiquimod à raison de 3 x/semaine. Très rapidement, sur toutes les lésions traitées, quel que soit le topique utilisé, une ulcération inflammatoire s'est développée, traitée par tulle d'Isobétadine®, et suivie d'une cicatrisation en quelques semaines, sans récurrence tumorale. Une cicatrice hypertrophique a pu être observée sur plusieurs sites traités par imiquimod. La régression tumorale a pu être vérifiée par plusieurs prélèvements biopsiques et examens histologiques.

Hormis son problème cutané et un état dépressif chronique, ce patient avait toujours été en bon état général. Il n'avait aucune plainte particulière si ce n'est la persistance d'un ulcère de jambe très douloureux et une marche de plus en plus difficile. L'examen clinique était normal sur le plan cardio-vasculaire, pulmonaire et abdominal. La biologie était sans particularité sur le plan hématologique et métabolique général; les marqueurs tumoraux étaient négatifs. A l'automne 2003, le patient s'est plaint de dyspnée. La radiographie pulmonaire révélait alors deux opacités arrondies l'une dans le parenchyme pulmonaire droit, l'autre dans le gauche, et l'examen tonodensitométrique, réalisé quelques jours plus tard, a montré une image en lâcher de ballons; la ponction biopsique mettait en évidence un carcinome épidermoïde peu différencié. A ce moment, l'imagerie médicale n'avait pu démontrer aucun autre foyer néoplasique interne; en particulier le scanner cérébral était négatif. Le patient a bénéficié d'une chimiothérapie de type Gemzar-Platine avec rémission partielle mais, trois mois plus tard, il développait des troubles de l'équilibre et des métastases cérébrales étaient mises en évidence.

DISCUSSION

En 1887, Hutchinson fut le premier à décrire la malignité induite par l'arsenic tant au niveau cutané que viscéral. Les kératodermies sont les manifestations les plus fréquentes et souvent révélatrices de l'arsénisme chronique, d'origine médicamenteuse, professionnelle, alimentaire ou même criminelle. Elles sont exceptionnelles dans les intoxications aiguës qui s'accompagnent alors d'une desquamation massive du tégument, succédant à une érythrodermie (6, 7); dans ces cas, les signes digestifs ou pulmonaires, selon qu'il s'agit d'une intoxication par ingestion ou inhalation, sont cependant au premier plan et une défaillance multiviscérale peut conduire rapidement à la mort. L'œdème peut être proéminent. La dermite exfoliative qui se développe en quelques jours, si le patient survit, s'accompagne d'une polynévrite sensitivo-motrice douloureuse.

Notre patient présentait des signes cutanés majeurs d'une intoxication arsénicale chronique. L'association de kératoses acrales multiples ainsi que de carcinomes basocellulaires et spinocellulaires est en effet très suggestive. Une autre manifestation cutanée fréquente de l'intoxication chronique à l'arsenic est la mélanodermie (8). Il s'agit d'une pigmentation cutanée diffuse qui atteint de préférence les zones non exposées. S'y surajoutent de petites taches dépigmentées, sous forme de gouttelettes éparses, conférant au tableau clinique un aspect évocateur de l'étiologie. Notre patient avait une peau très claire et aucun signe de cette mélanodermie signalée chez 90% des patients avec carcinomes cutanés d'origine arsénicale.

Les autres manifestations de l'arsénisme chronique sont digestives, hépatiques, rénales, cardio-vasculaires et hématologiques. Notre patient n'avait aucune de ces manifestations extracutanées. L'arsénisme chronique est également à l'origine de névrites périphériques sensitivo-motrices qui peuvent occasionner douleur des membres, faiblesse musculaire et marche difficile. Une telle atteinte neurologique a pu entretenir chez notre patient la persistance d'un ulcère de jambe malgré l'absence des facteurs de risque habituels.

La complication la plus préoccupante de l'arsénisme chronique est le développement de néoplasies cutanées et internes. Au niveau cutané, les néoplasies sont d'origine épithéliale, carcinomes spinocellulaires et basocellulaires; l'association à la tumeur de Merckel a également été signalée (9). Les carcinomes spinocellulaires se produisent *de novo* ou dérivent des

kératoses arsénicales ou des lésions de maladie de Bowen préexistantes. La maladie de Bowen et les carcinomes spinocellulaires se présentent le plus souvent sous la forme de lésions multiples chez un même patient. Le développement de carcinomes basocellulaires multiples comme chez notre patient est plus rare. Le délai entre le moment de l'intoxication arsénicale et celui de l'apparition des néoplasies cutanées est toujours long, entre 20 et 40 ans, ce qui peut rendre difficile, dans beaucoup de cas, l'enquête étiologique. En principe, le développement chez un patient de multiples cancers cutanés peut faire craindre également celui d'une néoplasie interne. Dans le cas rapporté, c'est en l'espace de quelques mois, que les carcinomes cutanés se sont multipliés et que le carcinome épidermoïde pulmonaire s'est développé. Il n'a pu être possible de déterminer s'il s'agissait d'une tumeur pulmonaire primitive ou de métastases hémato-gènes à partir d'un carcinome spinocellulaire cutané. On a signalé chez les patients intoxiqués des cancers pulmonaires, du tractus urinaire, des hépatomes, des angiosarcomes hépatiques, des leucémies et des lymphomes. Tous ces patients doivent donc être régulièrement surveillés cliniquement, biologiquement et radiologiquement.

L'anhydride arsenieux (As_2O_3) est le composé de base pour diverses utilisations industrielles et représente plus de 90% de tous les composés arsénicaux. L'exposition peut se faire par contacts cutanés, inhalation ou ingestion. Actuellement, les utilisations industrielles de l'arsenic et de ses dérivés sont encore nombreuses. L'arsenic peut être retrouvé dans certains herbicides, fongicides et insecticides de même que dans les substances traitées (8). Il est présent dans l'industrie des métaux, du verre et de l'électronique; il a également existé dans certains colorants de couleur verte (vert empire). La médecine du travail est donc concernée mais actuellement, grâce à des mesures de prévention, les nouveaux cas d'intoxication professionnelle sont rares (10). Les autres sources sont représentées par l'absorption d'eau potable contaminée (11) et par les anciennes thérapeutiques à base d'arsenic (par exemple liqueur de Fowler, solutions de Pearson et Donovan). Les propriétés médicinales de l'arsenic étaient déjà connues à l'Antiquité. L'arsenic a été utilisé, aux USA et en Europe, au 19^{ème} siècle et au début du 20^{ème} siècle, dans des indications aussi diverses que le traitement du psoriasis, de l'asthme, de l'arthrose, celui de la syphilis, et aussi comme stimulant. En Inde, l'arsenic contenu dans l'opium était utilisé comme aphrodisiaque. Aujourd'hui encore, l'arsenic peut être trouvé dans quelques

spécialités homéopathiques mais aussi dans des médecines chinoises (Asiatic pills) (12). Les intoxications sont exceptionnellement d'origine criminelle (13). Dans le cas présent, l'origine de l'intoxication était en partie iatrogène, mais une contamination additionnelle professionnelle est également plausible.

Le diagnostic d'intoxication chronique à l'arsenic repose sur l'anamnèse et l'examen clinique, en particulier cutané. Les cas d'intoxications récentes peuvent être objectivés par la présence d'arsenic dans le plasma, les urines, les ongles et les cheveux (14).

Le traitement des néoplasies cutanées est chirurgical. Il l'a été chez notre patient pour toutes les tumeurs cutanées invasives. La multiplicité et la grande taille d'un grand nombre de tumeurs superficielles nous ont cependant contraints à d'autres choix thérapeutiques. L'intérêt de l'acitrétine (Neotigason®, Roche) a été montré dans la prévention des carcinomes cutanés chez les patients prédisposés. Des traitements par acitrétine 1 mg/kg/j pendant 10 mois ont permis la régression de kératoses arsénicales et de lésions de maladie de Bowen (15). Aucun effet bénéfique n'a pu être montré chez notre patient; de plus, un traitement prolongé à forte dose est souvent mal toléré. Le 5-fluorouracil (Efudix®, Roche) en crème et sous occlusion permet d'obtenir la destruction de lésions tumorales superficielles et ensuite une cicatrisation par seconde intention (16). Plus récemment, l'imiquimod à 5% en crème (Aldara®, 3M) a été proposé également dans le traitement des kératoses et des carcinomes basocellulaires pagétoïdes de grande taille. L'imiquimod modifie la réponse immunitaire en induisant secondairement la libération de diverses cytokines par les cellules de la lignée monocyte-dendrocyte-macrophage (17-22). Les principales molécules sont les interférons γ , le TNF- α et les interleukines β , 2, 6, 8 et 12. La réponse biologique se limite au site d'application, le passage systémique étant infime. Les applications cutanées d'imiquimod sont effectuées à raison de 3 fois par semaine pendant maximum 16 semaines. Nous avons vérifié la validité de ce traitement qui induit une nécrose tumorale rapide, suivie parfois d'une cicatrice hypertrophique. Le contrôle des lésions cutanées par différentes modalités n'a cependant pas empêché l'évolution défavorable de ce patient avec le développement d'une néoplasie pulmonaire.

En conclusion, nous avons rapporté un cas d'arsenicisme chronique compliqué. Les conséquences des intoxications médicamenteuses, fréquentes autrefois entre autres avec la liqueur de Fowler (arséniate de potassium à 1 %), sont

encore possibles aujourd'hui. Il faut pouvoir en reconnaître les signes cutanés, qui permettent de proposer à ces patients une surveillance clinique toute particulière.

RÉFÉRENCES

1. Neubauer O.— Arsenical cancer : a review. *Br J Cancer*, 1947, **1**, 192-251.
2. Robertson WO.— Arsenic and other heavy metals. In : Haddad LM, Winchester JF (eds). *Clinical management of poisoning and drug overdose*. W. Saunders, Philadelphia, PA, 1983, chap 59, p 656.
3. Schwartz RA.— Arsenicism and the skin. *Int J Dermatol*, 1997, **36**, 241-250.
4. Nevens F, Fevery J, Van Steenberghe W.— Arsenic and non-cirrhotic portal hypertension. A report of eight cases. *J Hepatol*, 1990, **11**, 80-85.
5. Bettley FR, O'Shea JA.— The absorption of arsenic and its relation to carcinoma. *Br J Dermatol*, 1975, **92**, 563-568.
6. Centeno JA, Mullick FG, Martinez L et al.— Pathology related to chronic arsenic exposure. *Environ Health Perspect*, 2002, **110** Suppl, 5, 883-886.
7. Col M, Col C, Soran A et al.— Arsenic-related Bowen's disease, palmar keratosis and skin cancer. *Environ Health Perspect*, 1999, **107**, 687-689.
8. Bourgeois AM, Avenel Audran M, Le Bouil A, et al.— Arsenicisme chronique. *Ann Dermatol Venerol*, 2001, **128**, 527-530.
9. Lien HC, Tsai TF, Lee YY, et al.— Merkel cell carcinoma and chronic arsenicism. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **41**, 641-643.
10. Le Cam MT, Paireon JC.— L'arsenicisme chronique (éditorial). *Ann Dermatol Venerol*, 2001, **128**, 493-495.
11. Das D, Chatterjee A, Mandal BIC et al.— Arsenic in ground water in six districts of west Bengal, India : the biggest arsenic calamity in the world. Part 2 – Arsenic concentration in drinking water, hair, nails, urine, skin-scale and liver tissue (biopsy) of the affected people. *Analyst*, 1995, **120**, 917-924.
12. Wong SS, Tan KC, Goh CL.— Cutaneous manifestations of chronic arsenicism : review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol*, 1998, **38**, 179-185.
13. Sass V, Grosshans E, Simonart JM.— Chronic arsenicism : criminal poisoning or drug-intoxication ? Report of two cases. *Dermatology*, 1993, **186**, 303-305.
14. Saha KC.— Diagnosis of arsenicosis. *J Environ Sci Health. Part a Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2003, **38**, 255-272.
15. Yerebakan O, Ermis O, Yilmaz E, et al.— Treatment of arsenical keratosis and Bowen's disease with acitrétin. *Int J Dermatol*, 2002, **41**, 84-87.
16. Poljacki M, Stojanovic S, Svilar V.— The importance of local administration of 5% 5-fluorouracil in the therapy of senile keratoses and basocellular carcinoma. *Med Pregl*, 1989, **42**, 149-151.
17. Cowen E, Mercurio M, Gaspari A, et al.— An open cases series of patients with basal cell carcinoma treated with topical 5% imiquimod cream. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **47**, 5240-5248.

18. Hermans-Lê J, Nikkels A, Uhoda I, et al.— L'imiquimod (Aldara®) : un immunomodulateur pour la peau. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 116-118.
19. Uhoda I, Quatresooz P, Piérard GE.— Nudging epidermal field cancerogenesis by imiquimod. *Dermatology*, 2003, **206**, 357-360.
20. Hermans-Lê T, Paquet P, Nikkels AF, et al.— Prolonged imiquimod treatment and graft-versus-host reaction : histological mimicry in the pattern of monocyte-macrophage-dendrocyte lineage skin infiltration. *Dermatology* 2003, **206**, 361-365.
21. Quatresooz P, Piérard GE.— Imiquimod-responsive basal cell carcinomas and factor XIIIa-enriched dendrocytes. *Clin Exp Dermatol*, 2003, **28**, S27-S29.
22. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE.— Imiquimod-induced regression of superficial basal cell carcinoma : implication of factor XIIIa+ dermal dendrocytes. *Clin Exp Dermatol*, sous presse.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.