

PHOTOCANCÉROGENÈSE CUTANÉE

I. UHODA (1), P. QUATRESOOZ, (2), A. RORIVE (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4), G.E. PIÉRARD (5)

RÉSUMÉ : La plupart des carcinomes cutanés et des mélanomes sont des cancers photo-induits. En revanche, certains lymphomes cutanés sont inhibés par la lumière. L'incidence annuelle des cancers photo-induits est en constant accroissement.

MOTS-CLÉS : Cancer - Carcinome basocellulaire - Carcinome spinocellulaire - Mélanome

SKIN PHOTOCANCEROGENESIS

SUMMARY : Most of the cutaneous carcinomas and melanomas are photo-induced cancers. By contrast, some cutaneous lymphomas are inhibited by light exposure. The annual incidence of photo-induced cancers is steadily on the rise.

KEYWORDS : Basal cell carcinoma - Cancer - Melanoma - Squamous cell carcinoma

CARCINOMES

Les cancers cutanés impliquant les kératocytes sont de deux types. Les carcinomes basocellulaires prédominent sur les zones exposées régulièrement au Soleil, et les carcinomes spinocellulaires, plus rares, surviennent sur des lésions précurseurs banales comme les kératoses actiniques.

Les carcinomes cutanés basocellulaires et spinocellulaires représentent de loin les cancers les plus fréquents chez l'Homme (1). Leur prévalence s'accroît avec l'âge. Il s'agit également de tumeurs dont l'incidence s'accroît au fil des années. Ces dernières décennies, la proportion du nombre de cas de carcinomes basocellulaires, spinocellulaires, et de mélanomes malins reste sensiblement la même en Europe (2).

Le risque d'apparition d'un grand nombre de carcinomes cutanés est proportionnel à la dose cumulative d'UV reçue au cours de la vie, la dose étant le produit de la durée de l'exposition par l'intensité des UV (3). Cette dose comprend aussi la dose d'UVB émis par les lampes fluorescentes éclairant les bureaux, ainsi que celle des lampes à bronzer. L'apparition de ces cancers cutanés paraît plus importante en été, ce qui suggère un effet immédiat du Soleil, en plus de ses effets cumulatifs. L'altération progressive de la couche d'ozone dans la stratosphère a pour effet d'accroître la quantité d'UV atteignant la surface terrestre. Les longueurs d'onde les plus significatives pour la formation des tumeurs se situent dans le spectre des UVB (290-320 nm).

Cependant, les UVA sont considérés en partie responsables de la photocancérogenèse (4), car les cassures de brins d'ADN induites par les ERO (Espèce Réactive de l'Oxygène) sont moins bien réparées que les dimères de pyrimidines induits par les UVB.

Les mécanismes cellulaires de la carcinogénèse cutanée sont de mieux en mieux connus. On savait que les radiations UV produisent des altérations spécifiques de l'ADN, situées au niveau de pyrimidines adjacentes. Une mutation du gène suppresseur de tumeur p53 a été identifiée dans plus de la moitié des cas de carcinomes spinocellulaires invasifs et des carcinomes basocellulaires développés sur peau photo-exposée. De plus, dans les deux types de tumeurs, la mutation survient exclusivement au site des dipyrimidines altérées par les UV, fournissant la preuve du rôle causal de ces rayonnements. L'accumulation de la protéine p53 anormale survient également dans des carcinomes *in situ* (kératoses actiniques et dyskératoses de Bowen) indiquant que la mutation du gène représente un phénomène précoce dans la carcinogénèse cutanée (5). La cancérogenèse due aux UV est en outre facilitée par le fait que les UV altèrent les défenses immunitaires locales et générales.

Les papillomavirus humains (HPV) représentent un autre facteur important de la carcinogénèse cutanée, essentiellement les sous-types HPV16 et 18, potentiellement à haut risque oncogène. Ces HPV produisent des oncoprotéines qui interfèrent avec la fonction des gènes suppresseurs de tumeurs. L'oncoprotéine E6, par exemple, contribue à la dégradation de p53. Le rôle de ces virus est bien démontré dans les carcinomes épidermoïdes de la région génitale. Il a également été rapporté dans quelques cas de carcinomes verruqueux de la plante du pied. Ce type de tumeur est principalement observé chez l'individu âgé et se présente comme une tumeur verruqueuse pouvant initialement ressembler à une verrue

(1) Assistant de Recherche, (2), Chef de Laboratoire adjoint, (4) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie.

(3) Résident Spécialiste, Service d'Oncologie, CHU Sart Tilman

virale. Le rôle des HPV apparaît également important au niveau des carcinomes cutanés développés sur des zones photo-exposées chez l'individu immunodéprimé (6).

Pour les individus à phototype clair, la fréquence des carcinomes double tous les 3°45' de latitude lorsqu'on se déplace vers l'équateur, donc avec l'accroissement de l'ensoleillement. Aux Etats-Unis, le pourcentage de ces cancers cutanés représente 43% du nombre total des cancers en Alabama, alors qu'il n'est que de 12,3 % au Michigan. En Australie, les cancers cutanés représentent 50% de tous les cancers et sont 10 fois plus fréquents qu'en Grande-Bretagne pour une population de même origine ethnique. Par ailleurs, le rapport carcinome basocellulaire/spinocellulaire varie en fonction de la latitude. Aux Etats-Unis, il est de 10:1 au nord et 3:1 au sud. Ces cancers sont rares chez les sujets de race noire, alors qu'ils sont très fréquents chez les sujets de phototype clair. Les facteurs de risque sont par ordre décroissant, l'exposition solaire fréquente, la capacité de bronzage, l'âge et la carnation.

A) KÉRATOSE ACTINIQUE

Une kératose actinique représente un carcinome *in situ* de l'épiderme et survient sur la peau photo-exposée des individus âgés. Non traitée, elle peut évoluer en un carcinome spinocellulaire invasif. De façon générale, la prévalence des kératoses actiniques s'accroît avec l'âge. Le sexe masculin, une exposition actinique prolongée au cours de la vie, et un phototype clair sont des facteurs prédisposants à développer un nombre accru de ces lésions.

Les kératoses actiniques se présentent comme des macules squameuses bien limitées, de quelques mm à 1 ou 2 cm, sur le dos des mains, des avant-bras, la face et le sommet du crâne en

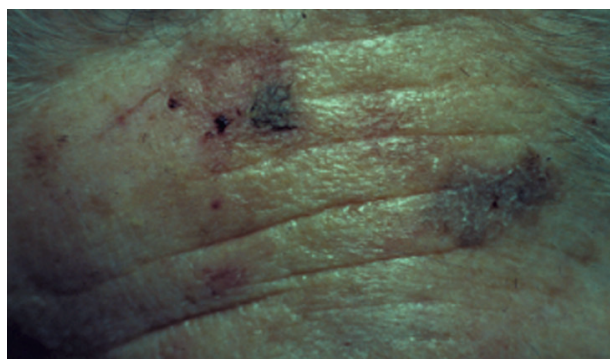


Fig. 1 : Kératoses actiniques

cas de calvitie. Leur couleur souvent érythémateuse peut aussi être brunâtre ou indistincte du reste de la peau (Fig. 1). Les kératoses actiniques se décèlent en général plus facilement au toucher qu'à la vue. Elles sont le plus souvent multiples. Elles peuvent être surmontées d'une hyperkératose compacte importante, réalisant l'aspect d'une corne cutanée.

Histologiquement, la dysplasie n'intéresse que l'épiderme interfolliculaire, respectant l'abouchement des annexes (7). Une élastose actinique est présente dans le derme sous-jacent. L'intérêt de l'histologie est souvent de préciser la présence ou l'absence d'évolution vers un carcinome spinocellulaire invasif. Celle-ci peut se traduire cliniquement par un élargissement de la lésion et une induration de sa base, mais ce n'est pas toujours le cas.

Certaines kératoses actiniques régressent spontanément. L'incidence annuelle de la dégénérescence d'une kératose actinique a été estimée à environ 0,1 %. Cependant, comme les kératoses actiniques sont souvent multiples, le risque pour le patient de développer au cours de sa vie un carcinome spinocellulaire peut être évalué entre 10 et 25 %. Le risque métastatique d'un carcinome spinocellulaire développé sur une kératose actinique, estimé entre 0,5 et 3 %, serait moins élevé que pour des carcinomes spinocellulaires d'autres origines.

Le risque de dégénérescence justifie le traitement de toutes les kératoses actiniques (8). Lorsque le diagnostic est certain, la cryothérapie est le traitement de choix. L'application topique de 5 fluorouracile ou d'imiquimod est également efficace. Une surveillance particulière du tégument de ces patients doit être proposée.

B) KÉRATOACANTHOME

Le kératoacanthome est une tumeur épithéliale, vraisemblablement développée à partir de l'infundibulum des follicules pilo-sébacés,

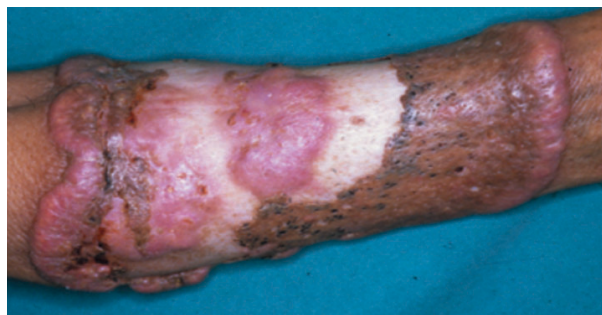


Fig. 2 : Kératoacanthome marginé géant

caractérisée par une croissance rapide et une involution spontanée fréquente. Il se présente comme une papule ferme, régulièrement arrondie, de couleur chair ou érythémateuse, dont le centre est cratériforme ou occupé par un épais clou corné. Le kératoacanthome siège le plus souvent sur les zones photo-exposées. Il est souvent isolé, mais peut également être multiple. En quelques semaines, il atteint son plein développement avec une taille de 1 à 2 cm. Dans quelques cas, la lésion atteint rapidement une taille de 5 cm ou davantage (Fig. 2).

Le kératoacanthome doit être distingué du carcinome spinocellulaire avec lequel il partage quelques ressemblances non seulement cliniques, mais également histologiques. La difficulté du diagnostic différentiel dans certains cas explique que l'on ait rapporté des cas de métastases sur des kératoacanthomes, probablement erronément diagnostiqués comme tels.

Les radiations UV, le contact avec des goudrons et des huiles minérales, et l'immunodépression jouent un rôle dans son étiologie. Le kératoacanthome fait partie du syndrome de Muir-Torre qui comporte également des néoplasmes sébacés et des carcinomes viscéraux.

Une résolution spontanée peut être espérée après 2 à 3 mois d'évolution. Celle-ci peut être différée à plusieurs mois, en particulier dans les lésions de très grande taille. Un traitement chirurgical doit être envisagé en cas de doute diagnostique. Un traitement chirurgical précoce peut par ailleurs prévenir le risque de développement d'une forme géante de kératoacanthome et d'une régression tardive.

C) CARCINOME BASOCELLULAIRE

Le carcinome basocellulaire est le plus commun des cancers. Il atteint le plus souvent des individus âgés bien qu'il puisse déjà se manifester au cours de l'enfance. Il se développe le plus fréquemment sur le visage, mais d'autres territoires cutanés peuvent en être affectés, comme le cuir chevelu, le tronc, les bras et les régions génitales chez la femme. Parmi les facteurs favorisant le développement d'un carcinome basocellulaire, l'exposition chronique à la lumière, et en particulier aux UV, reste l'origine la plus communément admise. Il faut cependant remarquer que ce néoplasme se développe également sur des radiodermites chroniques, sur des sites d'anciennes brûlures et chez des patients ayant absorbé de l'arsenic inorganique. Il existe également une prédisposition génétique qui est

le plus évidente dans le syndrome de la naevomatose basocellulaire.

Présentation clinique

Les aspects cliniques sont variés et lui font donner les noms de carcinome plan cicatriciel, ulcéro-nodulaire, pagétoïde, pigmenté, morphéiforme... La lésion élémentaire est une perle translucide qui grandit en volume ou qui s'associe à d'autres éléments perlés formant un bord annulaire ou circiné. La nécrose focale de ces lésions modifie le tableau clinique en lui donnant l'aspect de nodules pseudokystiques, d'ulcérations ou de placards hémorragiques et croûteux (Fig. 3). Le carcinome basocellulaire pigmenté est tantôt une lésion d'allure cicatricielle dont les perles sont brunes ou noires, tantôt une masse en dôme, très brune et opaque, pouvant ressembler à un mélanome nodulaire. Le carcinome basocellulaire morphéiforme est rare. Il siège électivement au niveau du visage, et ses manifestations cliniques peuvent rester très discrètes, voire même occultes. Le carcinome basocellulaire superficiel, encore appelé pagétoïde, siège principalement sur le tronc où il forme une macule bien circonscrite, de croissance lente, d'aspect polychrome et croûteux ou simplement érythémateux et squameux.

Un carcinome basocellulaire a été décrit à plusieurs reprises en contiguïté avec un mélanome. La fréquence de cette association est interpellante et n'est peut-être pas le fait du hasard.

Présentation histologique

L'aspect histologique du carcinome basocellulaire est en relation directe avec la présenta-

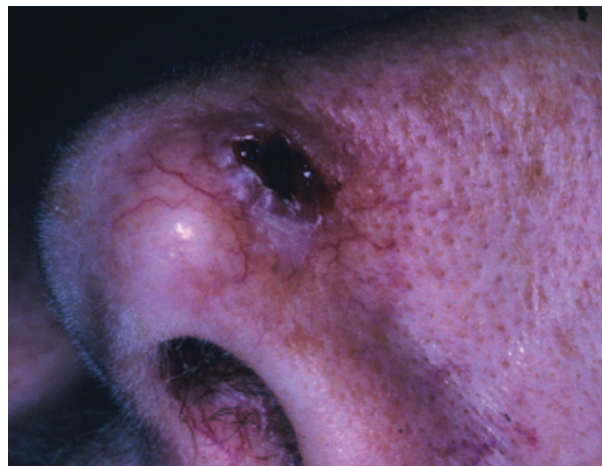


Fig. 3. : Carcinome basocellulaire

tion clinique. Il est donc variable. Le point commun réside en la présence de cellules épithéliales ressemblant aux cellules basaloïdes de l'épiderme avec un cytoplasme peu abondant et basophile et un grand noyau ovale. Elles ont les caractères immunohistochimiques de l'épithélium pileux. En bordure de chaque boyau néoplasique, une assise basale en palissade est souvent bien marquée. Le stroma est remanié et renferme de nombreuses cellules conjonctives de type dendrocyte. Un clivage entre les masses épithéliales et le stroma conjonctif est souvent observé. Il est lié à la sécrétion de métalloprotéases (MMP) et à la nécrose apoptotique de l'assise palissadique des boyaux tumoraux. La population des cellules immunocompétentes est modifiée au voisinage de la tumeur. La prolifération cellulaire est relativement importante en périphérie des boyaux, alors que le centre de ceux-ci est souvent le siège d'altérations sublétales et létales. Un rythme nyctéméral de la prolifération néoplasique a été mis en évidence. Certains carcinomes basocellulaires présentent une différenciation neuro-endocrine qui peut, dans des cas exceptionnels, avoir une répercussion au niveau de la biologie sanguine par le largage d'hormones variées. Le carcinome basocellulaire est entouré d'une membrane basale fenêtrée et comportant la plupart des macromolécules caractéristiques de cette structure telles que la fibronectine, la lamine et les collagènes de type IV et V.

Caractéristiques évolutives

La plupart des carcinomes basocellulaires ont une croissance lente qui permet un diagnostic suffisamment précoce pour qu'une excision complète puisse être curative. Certains de ces néoplasmes ont cependant un devenir beaucoup plus alarmant. Il s'agit des formes récurrentes, "horribles", invasives, neurotropes et métastatiques.

Le terme de carcinome basocellulaire "horrible" a été donné aux tumeurs à croissance relativement rapide qui forment des masses néoplasiques volumineuses et qui manifestent un pouvoir invasif important, infiltrant les muscles, les cartilages, les os, et toutes les autres structures avoisinantes. Si le caractère invasif se retrouve dans les carcinomes basocellulaires "horribles", celui-ci peut se retrouver également dans certains carcinomes basocellulaires dont la présentation clinique paraît classique. Dans ces lésions, de minces boyaux néoplasiques infiltrant les tissus, sans entraîner de réaction dendrocytaire décelable. Les cellules néoplasiques

ont souvent un caractère plus atypique qu'à l'ordinaire. Le volume des noyaux est alors souvent accru.

Le carcinome basocellulaire, comme certains autres cancers, a la potentialité d'envahir le péri-nèvre. L'extension du néoplasme le long des nerfs rend le traitement très difficile. Cet envahissement neurotrope peut se faire sur une distance relativement grande par rapport au volume du néoplasme primitif. Le carcinome basocellulaire n'a pas un caractère de franche malignité parce qu'il ne développe pas de métastases. Cependant, plus de 200 cas métastatiques ont été rapportés au niveau des poumons et des os. Ce développement de métastases complique le plus souvent des carcinomes basocellulaires "horribles" ou invasifs. C'est également le risque de certains carcinomes qui ne sont pas éradiqués et qui présentent des récurrences locales. Ces récurrences locales ont une présentation histologique parfois différente de celle du néoplasme primitif. Ils prennent alors un aspect métatypique avec des atypies nucléocytoplasmiques nombreuses.

D) CARCINOME SPINOCELLULAIRE

Le carcinome spinocellulaire est, dans sa définition la plus large, une néoplasie maligne issue des cellules synthétisant de la kératine dans l'épiderme et ses annexes. Il se place au deuxième rang en fréquence des tumeurs malignes cutanées. La lésion peut survenir en un point quelconque du revêtement cutané et des muqueuses.

L'histogenèse des carcinomes spinocellulaires résulte de l'action répétée, sur les cellules épidermiques, d'agents cancérigènes, associés ou non à un déficit immunitaire. Elle est habituellement liée à des expositions intenses aux radiations actiniques. L'exposition à des radiations ionisantes, à l'arsenic, et à d'autres agents chimiques augmente considérablement le risque. Ce carcinome a également une propension à se développer à la suite de phénomènes inflammatoires chroniques, ou de conditions d'altération du derme comme des cicatrices de brûlure, des ulcères chroniques, des trajets fistuleux... Des patients ayant une diminution de leur compétence immunologique ont un risque accru du développement rapide de ce néoplasme. Certains carcinomes spinocellulaires sont associés à des infections par certains papovavirus oncogènes.

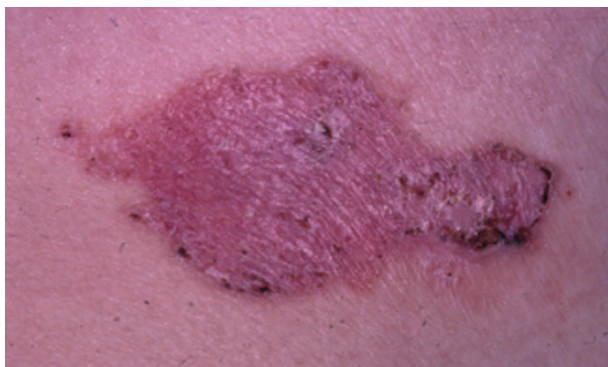


Fig. 4 : Maladie de Bowen



Fig. 5 : Carcinome spinocellulaire

Présentation clinique

Les carcinomes spinocellulaires et leurs précurseurs peuvent avoir plusieurs présentations cliniques différentes. Ce néoplasme peut se développer sur des kératoses actiniques ou des radiodermites. Ce sont des lésions au départ planes, érythémato-squameuses qui s'infiltrent progressivement. Des carcinomes spinocellulaires peuvent également apparaître sur des lésions in situ parmi lesquelles on distingue la dyskératose maligne de Bowen (Fig. 4), l'érythroplasie de Queyrat et les leucoplasies des muqueuses. Certains carcinomes spinocellulaires sont invasifs d'emblée et n'ont pas de précurseur évident (Fig. 5).

Présentation histologique

Une confirmation histologique est requise pour établir le diagnostic d'un carcinome spinocellulaire et en préciser le type, car d'autres lésions peuvent lui ressembler cliniquement et avoir une évolution différente. Citons à titre d'exemple, la papulose bowénoïde, le carcinome verruqueux et le kératoacanthome. Il peut être souhaitable de préciser le niveau d'invasion, le grade cytologique, l'activité proliférative ainsi que d'évaluer la présence d'une invasion péri-neurale ou lymphatique et d'identifier la nature de la réponse inflammatoire. C'est à partir de ces éléments que pourrait s'établir le meilleur choix thérapeutique. Il existe plusieurs types histologiques de carcinome spinocellulaire qui ont des pronostics évolutifs différents et qui portent parfois un nom particulier. Le type le plus habituel est de forme irrégulière, exo-endophytique, formé de cellules épithéliales atypiques pénétrant dans le derme.

Par définition, le carcinome spinocellulaire *in situ* consiste en une lésion intra-épidermique

n'infiltrant pas le derme. L'aspect discontinu de la membrane basale n'est pas un critère péjoratif, car des lésions préneoplasiques épithéliales peuvent aboutir, dès le début de leur développement, à une absence de synthèse des constituants de la membrane basale.

Un carcinome spinocellulaire superficiel est défini par l'envahissement du derme papillaire sans le franchissement des plexus vasculaires superficiels. Un carcinome spinocellulaire devient infiltrant lorsque des cellules néoplasiques sont situées au sein du derme réticulaire.

Certains types histologiques de carcinomes spinocellulaires sont beaucoup plus rares et plus difficiles à diagnostiquer. L'examen immunopathologique est alors une aide précieuse à l'identification du néoplasme. Les lésions à cellules fusiformes, à cellules claires, bowénoïdes, adénoïdes, mucineuses, à type lympho-épithéliomateux, adéno-squameux, papillaire, ... ont une agressivité biologique souvent plus importante que le type classique.

Caractéristiques évolutives

Le pronostic évolutif et le risque de développer des métastases est très variable pour les carcinomes spinocellulaires. Il s'avère donc utile d'établir une classification tenant compte des facteurs de risque qui définissent un comportement biologique agressif, incluant le caractère

invasif local, le risque de récurrence et la propension à développer les métastases. Les éléments péjoratifs sont :

- un diamètre supérieur à 1 cm,
- une croissance rapide,
- une ulcération,
- une invasion des tissus profonds dès la limite de l'hypoderme,
- une immunodéficience
- l'existence de phénomènes inflammatoires chroniques ou de remaniements conjonctifs sous-jacents,
- une récurrence locale,
- une localisation anatomique particulière incluant les muqueuses, les oreilles, la tempe, le cuir chevelu, les paupières, le dos des mains,
- l'invasion périneurale parfois reconnue sur le plan clinique par la présence de douleurs ou de paresthésies, et qui doit être systématiquement recherchée sur le prélèvement histologique,
- le type histologique de la tumeur.

D) TRAITEMENTS

Il existe une grande variété de modalités thérapeutiques, chirurgicales et non chirurgicales adaptées aux carcinomes cutanés. Le curetage et l'électrocoagulation sont des techniques délicates à manipuler, car la proportion des guérisons constatées ne s'échelonne qu'entre 70 et 98%. La maîtrise de cette technique repose sur l'expérience et sur une sélection adéquate des lésions. En pratique, seules des tumeurs primitives, de petite taille, développées sur des zones exposées au Soleil devraient être considérées pour ces techniques, et cette approche ne devrait être réalisée que par des spécialistes chevronnés en la matière.

L'exérèse classique est le meilleur traitement à proposer au patient. Une variante est l'excision sous contrôle histologique extemporané selon la technique de Mohs. L'avantage de la chirurgie sur d'autres procédés comme la cryochirurgie, la radiothérapie, le laser, les traitements photodynamiques, les injections intralésionnelles de cytostatiques ou d'interféron, est évident si l'on porte un intérêt aux facteurs pronostiques. Ce n'est, en effet, que sur la pièce d'excision complète que le niveau d'invasion, l'infiltration périneurale ou intralymphatique pourront être estimés en histologie. Les autres approches, qui se font à l'aveugle, ne trouvent leur pleine indication que dans certains néoplasmes récurrents,

chez quelques patients sélectionnés, ou à titre palliatif pour des tumeurs non opérables. Les échecs sont 2 à 11 fois plus fréquents avec la radiothérapie qu'avec la chirurgie. Il faut également rappeler que la radiothérapie est contre-indiquée dans certaines lésions comme les carcinomes verruqueux puisque le potentiel métastatique peut alors se révéler.

MÉLANOME CUTANÉ

Le mélanome est le cancer des mélanocytes. Il survient *de novo* ou sur une lésion précurseur particulièrement de type naevus congénital, naevus dysplasique et lentigo malin.

A) ÉPIDÉMIOLOGIE

Toutes les études épidémiologiques menées concordent pour démontrer que l'incidence de ce cancer a augmenté au fil des ans dans les régions ensoleillées et habitées par des individus au phototype clair. Cet accroissement aboutit à un doublement du nombre de cas tous les 10 à 15 ans (9-12). La mortalité liée à ce cancer n'augmente plus. A l'heure actuelle, la prévention, le dépistage et le diagnostic précoce restent les facettes les plus importantes de la lutte contre le mélanome (13-15).

Le mélanome touche essentiellement les classes socio-économiques les plus élevées et apparaît essentiellement sur des zones exposées au Soleil lors des loisirs. Il est 8 fois plus fréquent chez le Blanc que chez le Noir chez qui il apparaît essentiellement au niveau des muqueuses et des pieds. Les sujets de phototype I ou II sont les plus sensibles à l'affection.

L'induction tumorale du mélanome paraît essentiellement liée aux expositions solaires brutales et intenses, mais le rôle carcinogène du Soleil dans le mélanome n'est pas dose dépendant. En effet, l'incidence du mélanome n'augmente pas avec l'âge comme pour les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires. Moins de 25 % des mélanomes siègent sur la tête et le cou, zones les plus exposées au Soleil. Cependant, une augmentation de l'incidence du mélanome a été remarquée 1 à 3 ans après le maximum de taches solaires qui correspondent à des éruptions solaires avec émission de rayons X, UV et de particules ionisées qui diminuent l'importance de la couche d'ozone et facilitent donc la pénétration des UV courts. De plus, il a été démontré que les migrants arrivant en Australie de pays moins ensoleillés avaient les mêmes risques de mélanome que les

natifs s'ils arrivaient avant l'âge de 10 ans, alors que ce risque était réduit au quart s'ils arrivaient après l'âge de 15 ans. Le risque semblerait donc être plus grand pour des insulations contractées au cours de l'enfance. Les mélanomes apparaissent dans des races autres que la race blanche et sur des sites autres que cutanés. Il n'y a pas de relation entre le site du mélanome et les zones porteuses de dommages actiniques.

B) LENTIGO MALIN

Antérieurement dénommé dans la littérature française "mélanose circonscrite précancéreuse de Dubreuilh", le lentigo malin est une lésion pigmentaire apparaissant sur la peau photo-exposée, particulièrement sur la tête et le cou, de l'individu âgé. Une importante exposition cumulative aux UV est admise comme étant le facteur de risque majeur. L'incidence du lentigo malin augmente progressivement avec l'âge à partir de la quarantaine et atteint son apogée chez les Caucasiens septuagénaires. Le lentigo malin peut être considéré comme un mélanome *in situ* qui peut donner naissance, après plusieurs années d'évolution, à un mélanome invasif. Le néoplasme malin développé sur un lentigo malin représente le type le plus fréquent de mélanome au niveau de la face. Sa prévalence ne suit cependant pas l'augmentation considérable observée au cours des dernières décennies pour le mélanome primitif.

Le lentigo malin se présente comme une macule pigmentée mal limitée de coloration variée avec des zones brunes plus ou moins foncées, noires, rosées et blanches. Les joues en sont une localisation électorale. La lésion grandit progressivement. La surface peut être squameuse. Les principaux diagnostics différentiels sont le lentigo actinique, la kératose séborrhéique et la kératose actinique pigmentée.

TABLEAU I : ABCDE DU MÉLANOME

- A : Asymétrie
- B : Bords irréguliers
- C : Couleur hétérogène
- D : Diamètre égal ou supérieur à 6 mm
- E : Extension de la lésion dans le temps

Histologiquement, le lentigo malin se traduit par la présence de mélanocytes atypiques, parfois multinucléés, isolés ou en petites thèques, le long de la membrane basale et au niveau des annexes (gaine épithéliale externe du poil, conduit sudoripare eccrine). La présence de mélanocytes atypiques peut être décelée à plusieurs centimètres au-delà de la bordure clinique de la lésion, ce qui peut poser un problème thérapeutique bien que le comportement biologique de ces mélanocytes atypiques à distance ne soit pas défini. Au site de la lésion, l'épiderme est atrophique. Le derme sous-jacent renferme un infiltrat lymphocytaire avec des mélanophages, ainsi qu'une élastose actinique.

Le risque de développer un mélanome invasif à partir d'un lentigo malin n'est pas connu avec précision. Un patient atteint de lentigo malin à l'âge de 45 ans aurait au cours de sa vie un risque d'environ 5%; atteint à l'âge de 65 ans, ce risque serait de l'ordre de 2%. Cliniquement, il peut être difficile de distinguer les lentigos malins compliqués ou non d'un mélanome. Certes, la présence d'un nodule permet de suspecter avec une très haute probabilité le diagnostic de mélanome, mais ce critère est très souvent absent (Fig. 6). Le risque de développer un mélanome augmente avec la taille et la durée du lentigo malin. La transformation peut survenir rapidement sur une lésion ancienne lentement extensive.

Le mélanome développé sur un lentigo malin a un meilleur pronostic que les autres types histocliniques de mélanome. Pour certains, cette différence pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des mélanomes sur lentigo malin ont, au

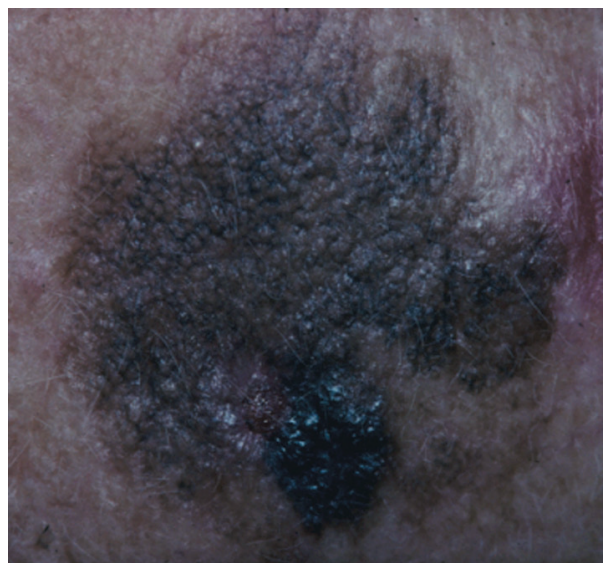


Fig. 6 : Lentigo malin d'une joue avec mélanome débutant

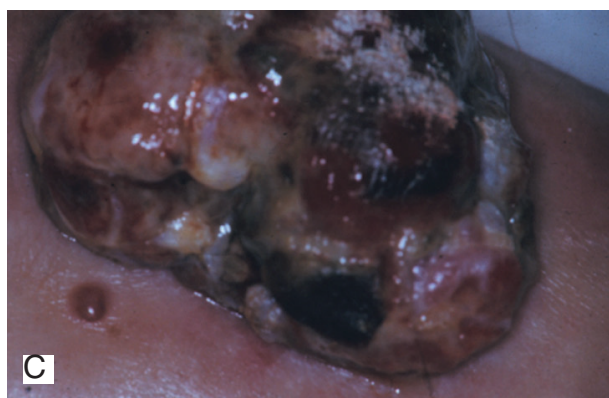


Fig. 7 : Mélanome cutané

A) : à extension superficielle

B) : à extension superficielle en phase de progression tumorale

C) : nodulaire ulcéré avec métastase

moment de leur présentation, une épaisseur (indice de Breslow) moindre que les autres types de mélanome.

Le traitement du lentigo malin repose sur la chirurgie conventionnelle et d'autres modalités destructrices. La chirurgie conventionnelle est le traitement de choix permettant un taux de guérison de 91 %. La chirurgie n'est cependant pas toujours possible en raison de l'âge du patient, de la localisation ou de la taille de la lésion. La cryothérapie constitue une alternative thérapeutique, en raison de la sensibilité particulière des mélanocytes à l'action du froid. Mais le taux de récurrence est estimé par certains à plus de 30 %.

TABLEAU II : CRITÈRES DERMOSCOPIQUES DU MÉLANOME

- Pigmentation et/ou dépigmentation asymétriques
- Plus de 3 couleurs
- Globules brun foncé ou noirs
- Réseau réticulé pigmenté très marqué
- Réseau réticulé aux limites abruptes
- Traînées radiales centrifuges de pigment

L'immunothérapie locale par le dinitrochlorobenzène ou l'imiquimod peut être curative.

C) MÉLANOME CUTANÉ

Le mélanome n'a pas une incidence qui augmente régulièrement avec l'âge comme celle des carcinomes cutanés. Son pic maximal de prévalence apparaît déjà dans la quarantaine et se maintient chez l'individu plus âgé (11,12). L'augmentation de l'incidence annuelle du mélanome chez les Caucasiens a été reconnue partout dans le monde au cours des dernières décennies. Le mélanome, développé en dehors d'un lentigo malin, se caractérise chez l'individu âgé par un plus mauvais pronostic.

Critères ABCDE

L'ABCDE est le moyen mnémotechnique couvrant les critères de diagnostic clinique du mélanome (Tableau I).

Chaque critère, considéré séparément, permet de faire la distinction entre, d'une part, un naevus commun acquis et, d'autre part, un mélanome ou un naevus dysplasique (Fig. 7 a,b,c).

En revanche, il n'est pas possible, sur ces critères, de faire la différence entre un mélanome et un naevus dysplasique. Le critère E, estimé à l'anamnèse ou mesuré par morphométrie, est celui qui permet de faire une discrimination plus nette entre les naevus communs qui n'ont pratiquement pas d'extension en surface, un naevus dysplasique qui s'avère souvent peu évolutif, et un mélanome qui présente les modifications de croissance les plus nettes.

Les critères A, B, C et D expriment une sensibilité équivalente, alors que E augmente nettement la spécificité et la sensibilité du dépistage. Lorsque deux de ces critères sont rencontrés, la sensibilité de l'évaluation clinique est de l'ordre de 90 %, alors que la spécificité n'atteint qu'environ 65 %. En d'autres termes, il y a environ 10 % de faux diagnostics négatifs et près d'un tiers de faux positifs. Le dépistage clinique simple du mélanome a donc ses limites. Le problème le plus important réside dans le diagnostic différentiel entre un mélanome et un naevus dysplasique. La méthode de dermoscopie et la biopsie de surface peuvent être utiles pour éclairer ce diagnostic différentiel.

Dermoscopie

La dermoscopie, encore appelée microscopie en épiluminescence, est une technique clinique non invasive, facile à réaliser, mais délicate à interpréter si le praticien n'a pas l'expertise requise (13). Cet examen est réalisé à l'aide d'un matériel spécialement conçu. Il consiste en une lentille plane destinée à être déposée à la surface de la lésion. Cette lentille forme le plan profond d'une chambre éclairée de manière intense et uniforme, elle-même surmontée d'un oculaire permettant une mise au point de l'image. Pour l'examen en dermoscopie, une goutte d'huile ou d'eau est souvent déposée à la surface de la lésion afin de modifier les propriétés optiques de la couche cornée, en augmentant sa transparence et en réduisant la diffraction de la lumière. De la sorte, il est possible d'examiner la lésion dans sa composante intra-épidermique. Les critères dermoscopiques de diagnostic différentiel entre les tumeurs pigmentées ont été codifiés. Ils sont présentés dans le tableau II. La spécificité et la sensibilité de cette méthode sont respectivement de l'ordre de 85 % et 90 %.

Biopsie de surface au cyanoacrylate

La biopsie de surface au cyanoacrylate permet de collecter la partie la plus superficielle de

TABEAU III : RISQUE RELATIF (RR) POUR LE MÉLANOME

Risque relatif	Combinaison de		
	Naevus communs	Naevus dysplasiques	Lentigines actiniques
Niveau de base : RR = 1	0 - 10	0	0
Faible : RR = 2-3	0 - 10	0	quelques
Modéré : RR = 3-7	0 - 10	0	nombreuses
	0 - 10	± 5	0
	11 - 50 > 50	0 1	quelques 0
Accru : RR = 7-20	> 50	> 5	0
	> 50	0	quelques
	> 100	0	0
Très accru : RR > 100	> 100	> 5	quelques

la couche cornée. Elle représente un geste non invasif qui s'avère utile dans le diagnostic précoce du mélanome. Tant la sensibilité que la spécificité de cette méthode dépassent 95 %. Les naevus pigmentaires, qu'ils soient communs ou dysplasiques, ne révèlent tout au plus que la présence de cornéocytes renfermant de la mélanine. Les mélanomes, en revanche, sont très souvent caractérisés par la présence de mélanocytes aux noyaux atypiques, dispersés de manière irrégulière dans la couche cornée. Les kératoses séborrhéiques pigmentées ne présentent pas ces caractéristiques. Elles révèlent au contraire une hyperkératose en réseaux bien caractéristiques. Les angiokératomes sont reconnus par une hyperkératose en nappes renfermant parfois des dépôts hématiques.

Facteurs de risque

De nombreuses études épidémiologiques ont souligné le rôle néfaste des expositions solaires intempestives au cours de la jeunesse. Cette notion anamnétique est cependant difficile à appréhender dans le repérage des personnes ayant un risque accru de développer un mélanome. Cependant, il est bien connu que les coups de soleil cumulés avant l'âge de 20 ans contribuent à l'apparition de naevus mélanocytaires communs ou dysplasiques durant l'adolescence. Ils sont également associés à l'apparition de lentigines actiniques à l'âge adulte. Sur un plan clinique, le nombre total de naevus mélanocytaires sur l'ensemble du corps constitue ainsi le meilleur critère définissant le facteur de risque primordial pour le mélanome.

Si l'on considère que des Caucasiens ont habituellement moins de 11 naevus mélanocytaires, les individus en ayant une centaine ont un risque relatif de développer un mélanome qui est multiplié par 7,6. Un deuxième facteur de risque indépendant est le nombre de naevus dysplasiques. La présence de 5 naevus dysplasiques multiplie par 6 le risque relatif par rapport à des individus qui ne sont pas porteurs de telles lésions. La présence de lentigines actiniques multiplie par 3,5 le risque relatif par rapport à leur absence. Les autres facteurs de risque sont la couleur des cheveux et le phototype. L'association de plusieurs de ces facteurs de risque augmente considérablement la probabilité de développer un mélanome (Tableau III).

Comme le risque de développement d'un mélanome augmente avec le nombre de lésions mélanocytaires bénignes, l'examen des lésions pigmentées sur l'ensemble du corps constitue, donc, une méthode simple d'identification des personnes à risque pour le mélanome. La présence d'un grand nombre de naevus pigmentaires communs ou d'au moins 5 naevus dysplasiques représente le critère décisif d'identification des sujets à haut risque.

Il a été montré que l'auto-évaluation du nombre des naevus par les patients est possible, bien que modérément fiable. Un dépistage de grande envergure pourrait donc être envisagé en distribuant un schéma corporel sur lequel les personnes sondées devraient indiquer leurs lésions pigmentées. Le dépouillement de ces schémas permettrait ensuite de sélectionner les sujets à risque pour un examen médical plus approfondi et spécialisé.

LYMPHOMES

Contrairement aux carcinomes et au mélanome cutané, il n'existe pas d'argument épidémiologique convaincant indiquant que l'exposition aux UV est un facteur de risque pour les lymphomes non hodgkiniens et les lymphomes primitifs de la peau en particulier.

La répartition des lésions de lymphome prédominant sur la surface couverte du corps incite à penser que les radiations solaires ont une action protectrice. Cela est particulièrement vrai pour le mycosis fongoïde qui est le plus fréquent des lymphomes cutanés primitifs. Les lésions de mycosis débutent dans la majorité des cas en zones couvertes, très souvent aux endroits qui,

dans la vie courante, sont le moins souvent exposés à la lumière, à savoir la zone du slip, les lignes axillaires moyennes et la face interne des membres supérieurs.

Les lésions cutanées du mycosis fongoïde évoluent en trois stades successifs correspondant à des lésions non infiltrées, des plaques infiltrées et des tumeurs. Les formes les moins évolutives, à type de parapsoriasis en plaques, réagissent souvent bien à la simple héliothérapie naturelle. Dans les stades précoces, la photothérapie par UV induit pratiquement toujours une rémission clinique. En outre, l'expérience quotidienne montre que les zones cutanées les moins exposées au cours des séances de photothérapie, comme le périnée ou la face interne des cuisses, sont les plus résistantes au traitement. Toutes les modalités de délivrance du rayonnement UV sont efficaces pour traiter les stades précoces du mycosis fongoïde, qu'il s'agisse des UVA totaux, des UVA-1, des UVB avec lesquels une rémission complète est obtenue en cinq mois en moyenne chez 70% des patients au stade érythémateux non infiltré, ou enfin, des UVB bande-étroite. La photochimiothérapie extracorporelle exerce également un effet sur les formes érythrodermiques du mycosis fongoïde et dans le syndrome de Sézary.

Cependant, il n'est pas exclu que les UVB puissent favoriser la progression du mycosis fongoïde vers un stade plus agressif tumoral. En effet, les mutations observées sur le gène de p53 dans les tumeurs de mycosis fongoïde sont situées préférentiellement entre deux bases pyrimidines, tout comme les mutations spécifiquement provoquées par les UVB *in vitro*. Une expression anormale de p53 est présente dans les stades tumoraux du mycosis fongoïde, de la papulose lymphomatoïde, du syndrome de Sézary et du lymphome CD30+ alors qu'elle est absente dans les stades de début de la maladie. Ceci suggère que des mutations du gène p53 analogues à celles provoquées par les UVB seraient associées à la progression tumorale.

RÉFÉRENCES

1. Piéard-Franchimont C, Piéard GE.— Tumeurs cutanées fréquentes en gériatrie. *Rev Med Liège*, 1997, **52**, 289-295.
2. Piéard-Franchimont C, Uhoda I, Piéard GE.— Cutaneous cancers in the Mosan region and Ardennes of Belgium. *Dermatology*, 1999, **198**, 187-191.

3. Urbach F.— Ultraviolet radiation and skin cancer of humans. *J Photochem Photobiol*, 1997, **40**, 3-7.
4. Agar NS, Halliday GM, Barnetson RS, et al.— The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations : a role for UVA in human skin carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**, 4954-4959.
5. Berg RJ, van Kranen HJ, Rebel HG, et al.— Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation : Immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**, 274-278.
6. Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, et al.— Skin cancers in organ transplant recipients. *Ann Transplant*, 1997, **2**, 28-32.
7. Cockerell CJ.— Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis, *Br J Dermatol*, 2003, **149**, S34-S36.
8. Cerio R, Zaro SM.— Actinic keratoses : a cosmetic nuisance or a mortal risk? *J Cosmet Dermatol*, 2004, **3**, 185-186
9. Holly EA, Aston DA, Cress RD, et al.— Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *Am J Epidemiol*, 1995, **141**, 923-933.
10. Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Cornil F et al.— Les mélanomes cutanés, un spectre de cancers émergents chez la femme en région wallone. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 495-499.
11. Quatresooz P, Uhoda I, Fumal I, et al.— Revisiting the gender-linked melanoma burden. *Dermatology*, 2004, **209**, 197-201.
12. Uhoda I, Quatresooz P, Fumal I, et al.— Updating trends in cutaneous cancers in south-east Belgium. *Oncol Reports*, 2004, **12**, 111-114.
13. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Dépistage et diagnostic précoce du mélanome cutané. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 525-529.
14. Piérard-Franchimont C, Goffin V, Piérard GE.— La dermoscopie : imagerie magnifiée des tumeurs cutanées pigmentaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 180-186.
15. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Quand solaire rime avec scolaire. Une enquête sur les risques de mélanome auprès de 3695 élèves d'écoles primaires liégeoises. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 88-92.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, Chu du Sart Tilman, 4000 Liège.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be