

Item n° 149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : *carcinomes cutanés*

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une tumeur cutanée, épithéliale maligne (carcinomes cutanés)
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

Les cancers cutanés épithéliaux ou carcinomes cutanés sont les plus fréquents des cancers humains de l'adulte en général et des cancers cutanés en particulier (90 p. 100). Leur incidence augmente régulièrement du fait de l'allongement de la durée de vie et des habitudes comportementales, en particulier l'exposition solaire répétée.

Les dangers du rayonnement solaire sur la peau sont étroitement corrélés au phototype cutané. Ainsi, les peaux les plus claires, prenant volontiers des coups de soleil, sont plus à risque que les peaux de phototype foncé, bronzant rapidement.

D'autres facteurs de risque sont identifiés et favorisent la carcinogenèse épithéliale (*tableau I*).

La carcinogenèse épithéliale correspond à une accumulation d'événements génétiques mutagènes. On distingue une phase d'initiation par un agent carcinogène (les ultraviolets [UV] le plus souvent). Les cellules initiées vont persister et connaître une phase de promotion, puis de progression favorisée par des cocarcinogènes (UV, immunosuppression, papillomavirus).

COMPLICATIONS INDUITES PAR L'EXPOSITION CHRONIQUE AUX RADIATIONS ULTRAVIOLETES

Vieillessement cutané ou héliodermie

On distingue le vieillissement intrinsèque, de nature chronologique et génétique du vieillissement extrinsèque, en rapport avec l'environnement, principalement avec l'exposition aux rayons UV (*tableau II*).

Les *mécanismes* du vieillissement extrinsèque induit par les UV ne diffèrent pas fondamentalement de ceux du vieillissement intrinsèque. Ils associent une susceptibilité génétique et une accumulation de dommages cellulaires.

La susceptibilité génétique s'exprime par le phototype qui traduit une photoprotection naturelle. Six phototypes (I à VI, de la photoprotection naturelle la plus faible à la plus forte)

sont décrits sur le plan phénotypique en fonction de la couleur des yeux, des cheveux, de la présence d'éphélides ou taches de rousseur, et de la sensibilité aux coups de soleil et l'aptitude au bronzage.

Les dommages cellulaires sont essentiellement liés à un effet cumulatif des radiations UV entraînant la formation d'espèces réactives toxiques pour les cellules.

Les *aspects cliniques* du vieillissement sont détaillés dans le *tableau III* (voir également *fig. 1* et *2*).

Le *traitement* du vieillissement cutané est en plein développement et correspond à un vrai phénomène de société. Il est médical et interventionnel (*tableau IV*).

La *prévention* de l'héliodermie repose sur la diminution de l'exposition au soleil, en particulier chez les sujets dont la photoprotection naturelle est faible (phototype – I et II). Les sujets prédisposés à l'héliodermie sont aussi particulièrement exposés aux cancers cutanés, d'où l'importance d'une limitation de l'exposition solaire dès l'enfance. Les mesures préventives efficaces reposent sur des stratégies d'évitement (éviter les expositions entre 12 et 16 h, port de chapeaux, de vêtements, recherche de l'ombre...). L'application d'écrans solaires est utile de façon ponctuelle afin d'éviter un coup de soleil, mais ne permet pas une augmentation du temps d'exposition solaire.

Lésions précancéreuses

Elles peuvent être à l'origine des carcinomes épidermoïdes (CE).

KÉRATOSE ACTINIQUE (*FIG. 1, 2*)

Il s'agit de la lésion précancéreuse la plus fréquente. Il existe un continuum entre la kératose actinique, le CE *in situ* et le CE invasif. Elle siège sur les zones photoexposées (visage, dos des mains) et prend l'aspect de lésions croûteuses plus ou moins érythémateuses, qui saignent facilement après grattage. Elle est souvent multiple. Le traitement repose sur la destruction par cryothérapie (azote liquide), l'électrocoagulation ou le laser CO₂. Elle peut être aussi réalisée par application lo-

Tableau I. – Facteurs de risque des cancers épithéliaux.

Facteurs génétiques :
– phototype I et II ;
– affections génétiques : xeroderma pigmentosum, nævomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin), etc.
Âge
Exposition aux UV (chronique ou intermittente)
Immunosuppression acquise :
– infection VIH ;
– iatrogène : greffes d'organe.
Infection par les papillomavirus humains
Radiations ionisantes : radiodermite
Dermatoses inflammatoires chroniques (ulcère, cicatrice de brûlure, etc.)
Carcinogènes chimiques : arsenic, goudrons, tabac

Tableau III. – Aspects cliniques du vieillissement.

Signes cliniques du vieillissement
Sécheresse cutanée ou xérose
Perte de l'élasticité
Rides, atrophie cutanée
Peau rugueuse, jaunâtre (front, nuque)
Cicatrices stellaires (avant-bras)
Signes vasculaires :
– angiomes séniles (tronc)
– télangiectasies (visage)
– purpura sénile de Bateman (avant-bras)
Signes pigmentaires :
– éphélides (dos)
– lentigo (visage)
– dépigmentation (jambes)
Proliférations cutanées :
– kératoses actiniques (visage, dos des mains)
– kératoses séborrhéiques (tronc)

cale quotidienne de 5-fluoro-uracile (*Efudix*) en crème ou de diclofénac sodique en gel (*Solaraze*).

LEUCOPLASIE

Il s'agit d'une lésion kératosique de la muqueuse buccale, en particulier labiale, le plus souvent due au tabac ou aux UV (chéilite actinique). Elle se présente sous la forme d'une lésion blanchâtre bien limitée, asymptomatique, adhérente et ne saignant pas au contact. Son traitement repose sur sa destruction (chirurgie, électrocoagulation, laser CO₂) et sur l'arrêt du tabac.

MALADIE DE BOWEN

C'est un CE *in situ*. C'est une lésion rare, le plus souvent unique, souvent sur les zones photoexposées. Une infection par papillomavirus humains oncogènes de type 16 ou 18 est sou-

Tableau II. – Types de vieillissement cutané et facteurs déclenchants.

Types de vieillissement cutané	Facteur déclenchant
Intrinsèque :	Âge
– chronologique ;	Facteur génétique, dont le phototype
– génétique.	
Extrinsèque :	Ultraviolet A
– photo-induit ;	Tabac, alcool, régime alimentaire
– comportemental ;	carentiel
– catabolique ;	Maladies inflammatoires chroniques
– endocrinien	Affections endocriniennes, corticothérapie au long cours

Tableau IV. – Traitement du vieillissement cutané.

Traitements médicaux
Topiques : rétinoïdes (trétinoïne, rétinaldéhyde, tazarotène)
Systémiques : traitement hormonal substitutif de la ménopause (?)
déshydroépiandrostérone (?)
Traitements interventionnels
Destruction de l'épiderme endommagé : azote liquide, peelings chimiques (acide trichloracétique, acide glycolique), dermabrasion (lasers adaptés)
Correction des anomalies pigmentaires ou vasculaires (lasers adaptés)
Effacement des rides (injections de toxine botulinique)
Comblement du derme (injections d'acide hyaluronique, de collagène, de graisse autologue)
Chirurgie esthétique

vent associée. Elle prend l'aspect d'une lésion érythémateuse plus ou moins pigmentée, croûteuse et toujours bien limitée. À la muqueuse génitale masculine, elle est appelée érythroplasie de Queyrat. L'exérèse chirurgicale avec examen histologique est le traitement de première ligne.

Cancers cutanés

Une grande partie des cancers cutanés survient chez des sujets ayant une héliodermie importante et se développe essentiellement sur les zones photoexposées (visage, dos des mains).

En raison d'un temps de latence important entre l'exposition aux UV et le développement des cancers cutanés, ceux-ci sont rares avant 40 ans, sauf chez les sujets à risque (immunodéprimés, *xeroderma pigmentosum*, nævomatose basocellulaire...).

En dehors du mélanome de Dubreuilh, les cancers cutanés associés à l'héliodermie sont surtout des carcinomes dont on distingue deux types :

- les carcinomes basocellulaires (CBC), de très loin les plus fréquents, sont des tumeurs d'évolution lente, essentiellement locale, qui ne métastasent jamais ;
- les carcinomes spinocellulaires ou épidermoïdes (CE) ont une évolution beaucoup plus agressive et peuvent métastaser.

CARCINOME BASOCELLULAIRE

Épidémiologie

Les CBC touchent en France plus de 150 individus pour 100 000 habitants par an. La plupart des CBC surviennent après 50 ans et de manière apparemment sporadique. Il existe cependant des maladies génétiques rares prédisposant à leur développement comme le xeroderma pigmentosum, lié à une anomalie des enzymes de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN), ou la naéviomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin) liée à une anomalie d'un gène du développement (*gene patched*).

Précurseur

Le CBC ne survient habituellement pas sur une lésion précancéreuse.

Rôle de l'exposition solaire

Ce sont les expositions intermittentes aiguës (coups de soleil sur une courte période de vacances) qui sont néfastes et 80 p. 100 des CBC surviennent sur les zones photoexposées.

Aspects cliniques

Le CBC survient dans les zones photoexposées et n'est jamais localisé primitivement sur les muqueuses.

Typiquement, le CBC est une lésion perlée, papule arrondie translucide et télangiectasique qui va s'étaler progressivement. Le CBC ne métastase pas, mais a un potentiel invasif local qui peut entraîner une destruction tissulaire importante. Il en existe trois variétés cliniques :

- le carcinome basocellulaire nodulaire (*fig. 3*) : tumeur ferme, bien limitée, lisse, pouvant simuler une lésion kystique ou s'étendre de manière centrifuge. C'est la forme la plus fréquente ;
- le carcinome basocellulaire superficiel (*fig. 4*) : c'est une plaque érythémateuse et squameuse, bordée de perles parfois à peine visibles à l'œil nu et s'étendant progressivement. Il siège surtout sur le tronc et il est parfois d'emblée multifocal ;

– le carcinome basocellulaire sclérodermoïde (*fig. 5*) : il prend l'aspect d'une cicatrice blanchâtre, mal limitée, parfois atrophique.

Toutes ces formes peuvent s'ulcérer (*fig. 6*) ou se pigmenter au cours de leur évolution.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel clinique se pose essentiellement avec les autres tumeurs cutanées comme le mélanome dans les formes pigmentées. Le CBC superficiel peut être confondu avec une plaque de psoriasis ou une dermatophytie. La distinction entre CBC et CE est parfois difficile même pour un œil habitué. Cela souligne l'intérêt de la biopsie qui permet de confirmer et de préciser le diagnostic et le type histologique.

Anatomopathologie

Typiquement, le CBC est formé d'amas cellulaires compacts de petites cellules basophiles à limites nettes, à disposition périphérique palissadique. Ces amas sont arrondis et plus ou moins confluent. Certains peuvent être appendus à l'épiderme. Ils peuvent s'associer à une certaine fibrose du derme. Des images de différenciation (pilaire, kératinisante) sont possibles. Les formes infiltrantes ou sclérodermoïdes sont associées à un stroma dense et fibreux et ont des limites imprécises.

Évolution. Pronostic

Les CBC peuvent connaître deux types d'évolution :

- la récidive ;
- l'extension locorégionale en profondeur, pouvant entraîner des destructions tissulaires importantes justifiant parfois un bilan lésionnel locorégional par imagerie.

En revanche, le CBC n'entraîne pas de métastase (ni ganglionnaire ni viscérale) et il n'y a pas lieu d'effectuer un bilan d'extension systémique.

Le pronostic des CBC est lié au risque de récidive et à la difficulté de prise en charge. Les principaux facteurs pronostiques sont :

- la localisation céphalique, en particulier le nez et les zones péri-orificielles ;
- les formes mal limitées, en particulier la forme sclérodermoïde ;
- une taille > 1 cm dans les zones à haut risque ou > 2 cm dans les autres zones ;
- le caractère récidivant : le risque de récidive est évalué à environ 5 à 10 p. 100.

Traitement

CHIRURGIE

La chirurgie est le traitement de choix car elle permet un contrôle histologique de la pièce d'exérèse et permet ainsi

d'affirmer son caractère complet ou non. Les marges d'exérèse varient de quelques millimètres à 1 cm en fonction des critères de gravité définis plus haut. Elle va de la simple exérèse-suture en ambulatoire à l'exérèse en deux temps avec reconstruction plastique sous anesthésie générale en fonction de l'importance du geste à réaliser.

AUTRES MÉTHODES

Elles sont réservées à des malades inopérables ou pour certaines localisations. Il s'agit essentiellement de la radiothérapie (électron- ou curi-thérapie) et de la cryochirurgie (azote liquide).

SUIVI DES PATIENTS

Après traitement, une surveillance régulière (au moins une fois par an pendant 5 ans et idéalement à vie) est recommandée pour dépister une récurrence locale, mais aussi pour dépister l'apparition de nouveaux carcinomes cutanés.

CARCINOME ÉPIDERMOÏDE (OU SPINOCELLULAIRE)

Épidémiologie

L'incidence des CE cutanés est inférieure à celle des CBC : moins à 20 cas pour 100 000 habitants/an en France. Comme les CBC, il existe des maladies congénitales rares prédisposant à leur développement comme le xeroderma pigmentosum (voir plus haut), et l'épidermodysplasie verruciforme, génodermatose rare, caractérisée par une infection chronique de la peau par certains papillomavirus humains (PVH) oncogènes.

Précurseurs

Contrairement au CBC, le CE survient souvent sur une lésion précancéreuse. Les plus fréquentes sont :

- les kératoses photo-induites (kératoses actiniques ou solaires ou « séniles ») ;
- les radiodermes ;
- les cicatrices de brûlures et autres cicatrices ;
- les plaies chroniques telles que les ulcères de jambes ;
- le lichen scléreux génital, le lichen érosif buccal ;
- certaines lésions muqueuses virales à PVH ;
- les leucoplasies.

Étiologie

SOLEIL

L'exposition solaire cumulative est le principal facteur causal. Le soleil est responsable de la formation de lésions précancéreuses sur la peau photo-exposée, appelées kératoses actiniques. Ces lésions peuvent régresser spontanément ou au contraire se transformer en un authentique CE.

PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (PVH)

Le rôle des PVH oncogènes est suspecté. L'infection par ces virus prédispose aux CE des muqueuses (cancers du col de l'utérus et de l'anus). Des PVH semblent aussi jouer un rôle dans la survenue de CE cutanés chez les sujets greffés (> 50 p. 100 des patients). Chez le patient immunocompétent, les PVH ne semblent pas responsables de CE cutanés, mais de CE muqueux.

AUTRES CARCINOGENES

D'autres carcinogènes peuvent favoriser le développement des CE. Il s'agit des radiations ionisantes, de l'arsenic (autrefois employé dans plusieurs préparations thérapeutiques ou pesticides), des hydrocarbures halogénés et du tabac (en particulier incriminé dans le CE de la lèvre inférieure, souvent précédé d'une leucoplasie labiale ou associé à celle-ci).

Aspect clinique

Le CE apparaît surtout après 60 ans, plus souvent chez l'homme. Il est souvent précédé de lésions précancéreuses. L'atteinte des muqueuses n'est pas rare.

Il s'agit typiquement :

- d'une lésion croûteuse, jaunâtre, indurée avec ulcération centrale (fig. 7) ;
- d'une lésion végétante ou bourgeonnante (fig. 8) ;
- ou de l'association des deux.

Quel qu'en soit l'aspect clinique, cette lésion chronique, ulcérée ou nodulaire doit faire pratiquer une biopsie qui va permettre de confirmer le diagnostic.

Le carcinome intraépithélial (*in situ*) est assimilé à une maladie de Bowen (voir plus haut).

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est parfois difficile, au plan clinique et parfois histologique, avec le kératoacanthome, tumeur cutanée le plus souvent bénigne d'évolution rapide dont l'exérèse est la règle.

Sinon, le diagnostic différentiel se pose, comme pour le CBC, avec tous les autres cancers cutanés.

Anatomie pathologique

Le CE se définit histologiquement comme une prolifération de cellules de grande taille organisées en lobules ou en travées plus ou moins anastomosées, souvent mal limitées, de disposition anarchique. Une différenciation kératinisante sous forme de globes cornés est fréquente. Il existe de nombreuses mitoses et des atypies cytonucléaires. La tumeur envahit plus ou moins profondément le derme, voire l'hypoderme au sein d'un stroma inflammatoire. Le caractère peu différencié et l'existence d'un certain degré de neurotropisme sont des facteurs de pronostic défavorable. Selon le degré d'infiltration du derme et de franchissement de la membrane basale, on parle

de carcinome *in situ*, de carcinome micro-invasif ou de carcinome invasif.

Évolution. Pronostic

Tout CE doit être considéré comme potentiellement agressif. Parmi les facteurs de pronostic défavorable, on retiendra :

- la localisation sur l'extrémité céphalique, en particulier le nez et les zones péri-orificielles et surtout sur les muqueuses ;
- les formes mal limitées sur le plan clinique et histologique ;
- la taille supérieure à 1 cm dans les zones à haut risque ;
- le terrain (immunosuppression) ;
- le caractère récidivant : le risque d'une première récurrence est d'environ 7 p. 100.

L'évolution locale du CE est agressive, soit par infiltration, soit le long des vaisseaux ou des nerfs et peut aboutir aux premiers relais ganglionnaires ou cheminer par voie hématogène jusqu'aux organes internes (poumons, foie, cerveau, etc.). À l'examen clinique, on recherche systématiquement une adénopathie dans le territoire de drainage. Le risque de métastases viscérales des CE n'est pas négligeable. Elles sont en règle générale précédées d'une métastase ganglionnaire régionale. Un bilan d'extension (radiographie thoracique et échographie abdominale, voire scanner) n'est demandé qu'en cas d'atteinte ganglionnaire avérée.

Les métastases ganglionnaires surviennent dans environ 2 p. 100 des formes cutanées et 20 p. 100 des formes muqueuses.

Traitement

CHIRURGIE

C'est le traitement de choix car il permet un contrôle histologique de la pièce d'exérèse et permet ainsi d'affirmer son ca-

ractère complet ou non. Les marges d'emblée sont plus larges que pour les CBC, elles sont proches du centimètre. La chirurgie va de la simple exérèse-suture en ambulatoire à l'exérèse en deux temps avec reconstruction plastique sous anesthésie générale en fonction de l'importance du geste à réaliser.

AUTRES MÉTHODES

Elles sont schématiquement réservées à des malades inopérables ou pour certaines localisations. Il s'agit avant tout de la radiothérapie (électron- ou curi-thérapie).

CHIMIOTHÉRAPIE

Elle peut être justifiée dans les formes de grande taille pour réduire la masse tumorale avant l'intervention. Sinon, elle est surtout réservée aux formes métastatiques ou inopérables. Elle est avant tout fondée sur l'utilisation de platines.

TRAITEMENT DES ATTEINTES GANGLIONNAIRES

Toute adénopathie suspecte sera prélevée pour examen histologique ; si son atteinte est confirmée histologiquement, un curage ganglionnaire de la région doit être réalisé. Il pourra être complété par une irradiation de l'aire ganglionnaire en cas d'effraction de la capsule ganglionnaire ou si plusieurs ganglions sont atteints.

SUIVI DES PATIENTS

Après traitement d'un CE, une surveillance régulière (au moins une fois par an pendant 5 ans et idéalement à vie) est recommandée pour dépister une récurrence de la lésion, mais aussi pour dépister l'apparition de nouveaux carcinomes cutanés.

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Il repose avant tout sur le traitement des lésions précancéreuses.

Points clés

1. Développés aux dépens du kératinocyte, les carcinomes basocellulaires (CBC) et épidermoïdes (CE) ont une évolutivité différente. Ils ont en commun une augmentation d'incidence (rôle de l'exposition solaire) et leur prise en charge avant tout chirurgicale.
2. Le CBC est le plus fréquent des cancers épithéliaux. Il ne survient pas sur une lésion précancéreuse et n'est pas localisé sur les muqueuses. Son évolution est lente, purement locale.
3. Le CE survient souvent sur une lésion précancéreuse : kératoses photo-induites, cicatrices de brûlures ou de radiodermite, plaies chroniques, états séro-atrophiques génitaux, certaines lésions muqueuses virales à HPV. Il est potentiellement agressif (métastases ganglionnaires ou à distance).



Fig. 1. Héliodermie : atrophie cutanée et kératoses actiniques du dos des mains.



Fig. 4. Carcinome basocellulaire superficiel (ou pagetoïde).



Fig. 2. Héliodermie : rides et taches actiniques.



Fig. 5. Carcinome basocellulaire sclérodermoïde.



Fig. 3. Carcinome basocellulaire nodulaire.



Fig. 6. Carcinome basocellulaire ulcéré.



Fig. 8. Carcinome spinocellulaire ulcérovégétant.



Fig. 7. Carcinome spinocellulaire de la lèvre inférieure.

Item n° 149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : *tumeurs à papillomavirus humain*

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une tumeur cutanée, épithéliale ou mélanique bénigne : papillomes viraux cutanés et condylomes.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

Les infections à papillomavirus humains (*human papillomavirus* [HPV]) se distinguent par leur très grande fréquence et par leur rôle oncogène démontré pour le cancer du col de l'utérus. Elles sont responsables de lésions épithéliales cutanées ou muqueuses qui sont le plus souvent bénignes (verrues et condylomes), mais qui peuvent parfois être associées à des néoplasies (carcinomes anogénitaux : cancer du col).

l'incidence des verrues et des cancers de la peau augmente corrélativement à la durée et à l'intensité de l'immunodépression, justifiant un suivi dermatologique au long cours chez ces patients en raison du risque carcinogène. Au cours de l'infection VIH, la prévalence des infections HPV cervicales et anales augmente avec l'immunodépression viro-induite qui aggrave la sévérité et la progression des néoplasies associées aux HPV (néoplasies cervicales, néoplasies anales).

ÉPIDÉMIOLOGIE

On distingue les infections à HPV cutanées et muqueuses.

Les verrues cutanées ont une prévalence de 7 à 10 p. 100 dans la population générale, en particulier chez les enfants scolarisés et les adultes jeunes. La transmission est favorisée par les microtraumatismes et la fréquentation des piscines et salles de sports (douches). Certaines professions (bouchers, vétérinaires, abattoirs, poissonniers) sont plus exposées aux verrues des mains causées par un type spécifique d'HPV7, dont l'origine animale n'est pas prouvée.

L'incidence des condylomes est en constante augmentation dans tous les pays développés, touchant avec prédilection les 16-25 ans. Le portage asymptomatique d'HPV au niveau génital (en moyenne 25 p. 100 des femmes de moins de 25 ans) et la transmission sexuelle en font la MST la plus fréquente actuellement. La transmission non sexuelle est possible en particulier par contact avec des linges humides contaminés ou lors de l'accouchement si la mère est porteuse de condylomes exposant l'enfant au risque de papillomatose laryngée (transmission périnatale). Chez les immunodéprimés, les infections à HPV sont plus fréquentes et plus agressives. Chez les greffés d'organe,

PHYSIOPATHOLOGIE

Plus de 120 génotypes de HPV sont actuellement caractérisés selon la séquence de leur ADN. Les HPV ont un tropisme exclusif pour les épithéliums malpighiens. Ils sont très résistants au froid et à la chaleur et sont transmis par contact. À l'occasion d'une effraction épithéliale, le virus infecte le kératinocyte basal. Après infection cellulaire, le virus peut soit se répliquer en profitant de la prolifération de la cellule hôte, soit persister à l'état latent sous forme épisomale d'ADN viral libre (infection latente, porteur sain), soit s'intégrer dans le génome cellulaire induisant alors un risque oncogène. La réplication virale est responsable d'un effet cytopathogène spécifique sur les kératinocytes (aspect de koilocytes) (fig. 1). La durée d'incubation des HPV est mal connue et semble varier entre 3 semaines et plusieurs mois, en fonction du statut immunitaire de l'hôte. Les HPV, en particulier les HPV muqueux à haut risque (HPV16 et 18) peuvent être directement carcinogènes, mais le plus souvent d'autres facteurs carcinogènes sont nécessaires (radiations ultraviolettes, tabac, immunosuppression pour les greffés d'organe et les patients infectés par le VIH ; co-infection herpétique et tabac pour les muqueuses).

DIAGNOSTIC POSITIF

Lésions cutanées

VERRUES PLANTAIRES

On distingue deux variétés : la plus fréquente est la *myrmécie* (HPV1), c'est une verrue profonde, douloureuse à la pression, unique ou réduite à quelques unités. Elle est circonscrite par un épais anneau kératosique recouvrant partiellement la région centrale dont la surface kératosique est piquetée de points noirs (microhémorragies) (fig. 2). L'autre variété, dite en verrues en mosaïque est moins fréquente, (HPV2) non douloureuse, et associe de multiples verrues se groupant en un placard kératosique (fig. 3).

VERRUES VULGAIRES

Localisées principalement à la face dorsale des mains et des doigts, rarement palmaires, les verrues vulgaires communes (HPV2) forment des élevures de 3 à 4 mm dont la surface hémisphérique ou aplatie est hérissée de saillies villeuses kératosiques, parfois sillonnée de crevasses (fig. 4). Leur nombre varie de quelques unités à plusieurs dizaines et elles sont parfois confluentes. Les verrues périunguéales et sousunguéales peuvent donner lieu à des altérations unguéales (fig. 5). Les autres localisations sont moins fréquentes (visage, cuir chevelu) où elles prennent l'aspect de verrues d'aspect filiforme disposées autour des orifices ou criblant la région cervicale et barbu (auto-inoculation par le rasage).

VERRUES PLANES COMMUNES

Dues à HPV3, elles siègent avec prédilection au visage, sur le dos des mains, sur les membres : petites papules jaunes ou chamois à surface lisse ou finement mamelonnée, disposées linéairement (strie de grattage) ou en nappes confluentes (fig. 6). Elles persistent des mois ou des années mais peuvent régresser en s'entourant de signes inflammatoires, de prurit et d'un halo dépigmenté.

ÉPIDERMODYSPLASIE VERRUCIFORME

Il s'agit d'une génodermatose rare caractérisée par une susceptibilité immunogénétique à l'infection par des HPV cutanés spécifiques (HPV5 et 8). Ces patients présentent donc une infection cutanée chronique disséminée par ces HPV qui, en raison de leur potentiel oncogène, vont développer, dès l'âge de 30 à 40 ans, de multiples carcinomes épidermoïdes cutanés au niveau des zones photoexposées.

Lésions muqueuses

Le diagnostic de condylomes repose presque exclusivement sur l'examen clinique qui doit être complet à la recherche de localisations anales et génitales. Le diagnostic des lésions muqueuses nécessite un examen clinique réalisé dans de bonnes conditions de lumière et sur une table

d'examen gynécologique pour les femmes. Pour les localisations génitales, l'examen sera complété par une colposcopie ou une péniscopie (application d'acide acétique à 5 p. 100, suivi d'un examen à la loupe). Pour les lésions anales, un examen proctologique complet (anuscopie) est effectué.

Le doute avec un diagnostic différentiel est rare et conduit à une biopsie. L'aspect histologique oriente vers l'infection à HPV devant la présence de koilocytes. En cas de biopsie dirigée sur une zone suspecte, cet examen permet d'analyser la présence et l'importance d'une néoplasie. Des techniques récentes de biologie moléculaire (hybridation moléculaire, PCR) permettent le typage des HPV, en particulier des HPV oncogènes 16 et 18.

CONDYLOMES ACUMINÉS (CA)

Ce sont les classiques crêtes de coq, masses charnues hérissées de petites verrucosités kératosiques de 0,2 à 1 cm plus ou moins profuses. Leur nombre varie de quelques-unes à plusieurs dizaines.

CONDYLOMES PLANS

Ce sont des macules isolées ou en nappes ou mosaïques, de couleur rosée, parfois invisibles à l'œil nu, nécessitant l'application d'acide acétique pour apparaître blanches et bien limitées sur la muqueuse saine.

NÉOPLASIES INTRAÉPITHÉLIALES

Ce terme regroupe l'ensemble des lésions précancéreuses cutanées ou muqueuses associées, dans la grande majorité des cas, aux infections HPV avec lesquelles d'ailleurs elles partagent les mêmes facteurs de risque épidémiologiques. Il s'agit de la maladie de Bowen ou de l'érythroplasie de Queyrat au niveau génital qui peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif. Les néoplasies intraépithéliales cervicales (*cervical intraepithelial neoplasia* [CIN]) sont les précurseurs du cancer invasif du col utérin et sont classées selon la sévérité de la dysplasie en bas grade (CIN I), modéré (CIN II) et sévère (CIN III). HPV16 et 18 sont associés aux dysplasies sévères ou modérées et aux carcinomes invasifs. Il existe également des néoplasies intraépithéliales vulvaires (VIN), anales (AIN) ou du pénis (PIN) ; elles aussi associées à l'infection par ces mêmes HPV oncogènes.

Formes cliniques particulières

CONDYLOMES GÉANTS DE BUSCHKE-LOEWENSTEIN

C'est une forme rare d'aspect tumoral, cliniquement inquiétante mais bénigne à l'examen histologique (HPV6 et 11).

PAPULOSE BOWÉNOÏDE

La papulose bowénoïde se présente sous forme de multiples lésions papuleuses isolées ou confluentes, de couleur rose ou brunâtre, à surface lisse ou mamelonnée, parfois squameuse ou kératosique.

SITUATIONS PARTICULIÈRES

Chez la femme

Les condylomes vulvaires sont situés sur les grandes et petites lèvres, le clitoris, le vestibule. Des formes extensives s'étendent au vagin, au périnée et à la région périanale (anus-copie). Cette dissémination potentielle impose un examen gynécologique et anal complet. De plus, la très grande fréquence et le risque de transformation maligne des condylomes cervicaux imposent un dépistage par frottis cervical chez toutes les femmes en période d'activité génitale, en particulier celles qui sont exposées aux facteurs de risque des MST. La colposcopie avec application d'acide acétique et/ou de Lugol permet de reconnaître les caractères d'un condylome plan et de diriger la biopsie sur une zone suspecte. Enfin, les techniques de biologie moléculaire (hybridation moléculaire, PCR) permettent le typage des HPV, en particulier des HPV oncogènes 16 et 18.

Chez l'homme

Le siège de prédilection est la face interne du prépuce, le sillon et le frein balanoprépucial, plus rarement le gland et le fourreau de la verge. La localisation urétrale est limitée au méat, mais l'urétroscopie ne peut se justifier qu'en cas de récurrences fréquentes ou de localisation sur le versant intra-urétral.

Chez l'enfant

Des condylomes peuvent être observés. Ils sont souvent dus à une contamination manuportée à partir de verrues vulgaires.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Devant une verrue plantaire, il faut éliminer un durillon, une cicatrice fibreuse, un granulome à corps étranger.

Les verrues périunguéales persistantes ne seront pas confondues avec une maladie de Bowen (carcinome *in situ*) digitale.

Les condylomes acuminés devront être différenciés d'une hyperplasie physiologique des papilles de la couronne du gland ou d'une papillomatose vestibulaire vulvaire physiologique, des syphilides secondaires végétantes, d'une maladie de Bowen.

TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement spécifique des infections à HPV. Le but est la disparition des lésions macroscopiquement visibles. Après l'éradication des lésions, le virus persiste dans l'épiderme sain, conduisant à de fréquentes récurrences (environ 30 p. 100) dont le patient sera informé.

Traitement des verrues cutanées

Les lésions cutanées bénignes infectées par HPV régressent le plus souvent spontanément et ne doivent pas faire l'objet d'un acharnement thérapeutique, mais elles ne justifient pas pour autant l'abstention thérapeutique. Le retentissement fonctionnel et esthétique qu'entraînent certaines localisations impose des mesures thérapeutiques adaptées.

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Il n'existe pas de traitement préventif hormis l'éviction des situations à risque : fréquentation des piscines et salles de sports (douches), contact avec des linges humides contaminés, expositions au soleil pour les patients immunodéprimés.

DIFFÉRENTS TRAITEMENTS CURATIFS

Destruction chimique par kératolytiques

Elle est très utilisée. Simple, non douloureuse, elle nécessite l'application quotidienne pendant plusieurs semaines de préparations à base d'acide salicylique. La peau saine périphérique doit être protégée.

Cryothérapie

Elle est réalisée par application d'azote liquide et a l'inconvénient d'être douloureuse surtout pour les verrues palmaires, péri- et sous-unguéales. Elle peut être précédée d'un décapage au bistouri de la couche cornée. Ce traitement s'accompagne d'un risque de cicatrice.

Laser CO₂

Cette technique est efficace mais onéreuse et laisse une cicatrice. Elle nécessite une anesthésie locale.

Traitement des condylomes

INFORMATION DU PATIENT

Les méthodes de traitement doivent être adaptées au type lésionnel et à la localisation (cutanée ou muqueuse). Le traitement est justifié en raison de leur transmission sexuelle et de leur risque carcinogène. Un comportement sexuel à risque n'est pas forcément nécessaire pour le développement des condylomes. Le délai d'incubation des HPV semble très variable et les récurrences des condylomes sont fréquentes (30 p. 100). Pour toutes ces raisons, il faut dédramatiser et déculpabiliser le malade et lui proposer un suivi évolutif des lésions (à 1 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à guérison clinique).

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Une protection des rapports s'impose pendant au moins la durée du traitement jusqu'à la guérison des deux partenaires. Compte tenu du caractère sexuellement transmissible des HPV génitaux, rappelons la nécessité d'examiner systématiquement le ou la partenaire, en sachant que l'incubation est éminemment variable, et que la fréquence du portage latent est très élevée, ce qui permet souvent de dédramatiser en quelque sorte la

situation pour le couple. La recherche d'une autre MST associée (présente dans 25 p. 100 des cas en moyenne) est bien entendu indiquée (surtout en cas de comportement sexuel à risque), en particulier une sérologie VIH, syphilitique, virus de l'hépatite B (VHB), *Chlamydia*, ainsi que des prélèvements microbiologiques en cas d'urétrite ou de vulvo-vaginite associée. Enfin, le dépistage systématique des CIN est préconisé pour assurer la prévention du cancer du col : frottis cervical tous les 2 ou 3 ans et en cas de dysplasie, même mineure, colposcopie et, si nécessaire, biopsie dirigée sur les zones suspectes mise en évidence par l'application d'acide acétique (solution à 5/100) ou de Lugol.

TRAITEMENT CURATIF

Cryothérapie

Elle est réalisée par application d'azote liquide et a l'inconvénient d'être douloureuse.

Électrocoagulation

Elle s'effectue sous anesthésie locale et permet soit la destruction des lésions, soit son prélèvement pour une éventuelle analyse histologique.

Laser CO₂

Cette technique est efficace mais onéreuse. De plus, elle nécessite une anesthésie locale et laisse souvent une cicatrice.

Podophyllotoxine à 5 p. 100 (Condyline, Wartec)

Il s'agit d'une résine naturelle, s'utilisant en application locale indolore. Protocole : 1 application matin et soir trois fois par semaine jusqu'à guérison. Contre-indication : grossesse et enfant.

Imiquimod (Aldara)

Il s'agit d'un traitement non destructeur, immunomodulateur, capable d'induire, par la cellule hôte, la synthèse de cytokines aux propriétés antivirales (TNF et IL1, 6, 8 et 12...). Cette molécule, conçue pour l'application locale, peut provoquer une irritation. Il n'y a pas de contre-indication durant la grossesse.

Protocole : 1 application 3 fois par semaine pendant 16 semaines.

SITUATIONS PARTICULIÈRES

Grossesse

La prévalence des infections génitales à HPV augmente avec l'âge gestationnel. La transmission materno-fœtale des HPV est clairement reconnue par les obstétriciens. Elle peut être directe, par contact entre les lésions maternelles et le fœtus, ou indirecte, par voie transplacentaire. Le taux de transmissions materno-fœtales serait de l'ordre de 50 p. 100. Les types d'HPV les plus fréquemment rencontrés dans les papillomatoses laryngées de l'enfant sont les HPV6 et 11, c'est-à-dire des génotypes non oncogéniques que l'on trouve le plus souvent dans les condylomes exophytiques anogénitaux. Toutefois, des HPV à haut risque oncogène (16 et 18) peuvent être transmis.

La prise en charge des lésions permet de réduire le risque de transmission materno-fœtale et de dystocie liée à la taille

des lésions, de surveiller attentivement les lésions de haut grade, voire de traiter les cancers invasifs. Les enfants seront suivis régulièrement afin de dépister et de traiter précocement les lésions à HPV, qui peuvent exceptionnellement dégénérer. Le caractère non univoque de la transmission materno-fœtale de l'HPV ne permet pas de prendre un risque chirurgical pour la mère par une césarienne systématique. La césarienne peut toutefois se justifier en cas de condylomatose vulvo-vaginale floride. Deux cas de figure sont à prendre en considération : d'une part les dysplasies légères, avec la forme exophytique des condylomes, d'autre part les dysplasies sévères, les carcinomes *in situ* et micro-invasifs. Dans le premier cas, le risque est de contaminer l'enfant, dans le second cas, le pronostic est maternel.

En cas de condylomes, le traitement destructeur par cryothérapie, laser CO₂ ou par acide trichloroacétique est une bonne indication. Les complications (pyélonéphrite, récidive, rupture prématurée des membranes et mise en travail prématuré) sont rares, et le taux de prématurité dans cette population n'est pas différent de celui de la population générale. L'électrocoagulation est à réserver aux lésions de petite taille, facilement accessibles ; ses inconvénients sont les récidives fréquentes et le risque de surinfection sur les sites d'électrocoagulation. Le traitement sera idéalement réalisé au début du 3^e trimestre, et pourra être renouvelé dans les semaines précédant l'accouchement en cas de récidive.

Enfants

Les verrues de l'enfant ont toujours une évolution favorable et leur traitement ne doit jamais être agressif. Sur le plan préventif, des soins d'hygiène simples au sein d'une famille ayant un enfant atteint permettent d'éviter une dissémination intrafamiliale (remplacer les bains par des douches courtes, utiliser des serviettes de toilette individualisées...). De même, doit être appliqué, sur la surface des verrues, un vernis incolore pendant les jours de piscine ou de séances de sports faits pieds nus, pour éviter la contamination d'autres enfants. L'intérêt d'un traitement précoce des verrues débutantes est de diminuer leur haut risque de diffusion. Les applications d'azote par spray ou coton-tige peuvent être précédées de la mise en place d'un anesthésique local. Les fortes concentrations d'acide salicylique doivent être évitées sur des surfaces étendues, en particulier chez le jeune enfant en raison d'un risque de toxicité systémique. Le laser est parfois intéressant dans certains cas particuliers, mais des facteurs subjectifs sont parfois aussi très efficaces. Enfin, la présence de condylomes anogénitaux doit faire discuter la possibilité de sévices sexuels (signalement au procureur de la République après concertation multidisciplinaire : pédiatre, protection maternelle et infantile [PMI], assistante sociale, médecin de famille).

Patients transplantés d'organe

Il s'agit de patients à haut risque d'infection à HPV qui nécessitent un suivi dermatologique au long cours en raison du risque carcinogène. Une surveillance dermatologique systématique annuelle est préconisée en association avec une photoprotection rigoureuse.

Points clés

1. Plus de 120 génotypes d'HPV actuellement connus, 20 d'entre eux ont un tropisme génital dont certains (HPV 16/18) ont un potentiel oncogène bien documenté dans le cancer du col de l'utérus.
2. Les infections génitales à HPV sont une des MST les plus fréquentes dans les pays développés en raison des formes latentes.
3. Le dépistage systématique par frottis des infections HPV cervicales assure la prévention du cancer du col.
4. L'infection VIH et l'immunodépression augmentent la prévalence des infections HPV, la sévérité des récides, la progression des néoplasies intraépithéliales.
5. Le diagnostic positif des infections HPV repose sur la clinique ; celui des infections génitales infra-cliniques sur le frottis, l'acidoréaction et la colposcopie/biopsie.
6. Le traitement des verrues cutanées n'est pas consensuel : leur régression spontanée écarte les traitements agressifs. Les mesures thérapeutiques seront adaptées au type clinique et à la localisation.
7. Le traitement des condylomes doit être adapté aux formes cliniques et à la localisation ; les récides fréquentes imposent un suivi médical à 6 mois.
8. La présence de verrues anogénitales impose la recherche d'une MST associée et l'examen du partenaire.

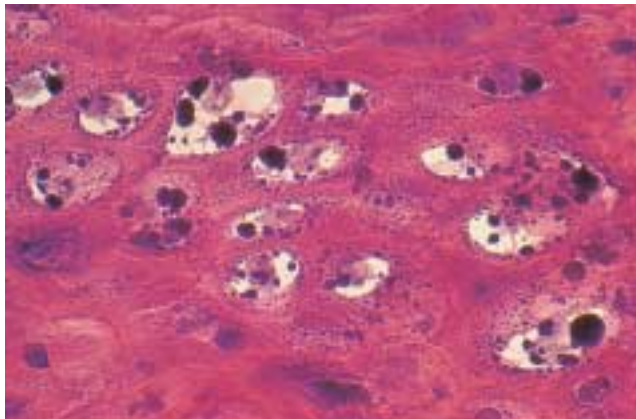


Fig. 1. Foyers de koilocytes dans la couche granuleuse d'une verrue vulgaire type HPV2.



Fig. 3. Verrues pulpaire en mosaïque (HPV2).



Fig. 2. Myrmécie plantaire (HPV1).



Fig. 4. Verrue filiforme, multidigitée (HPV2).



Fig. 5. Verrues vulgaires péri-unguéales (HPV2).



Fig. 6. Verrues planes (HPV3).

Item n° 149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : *mélanomes*

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une tumeur cutanée mélanique.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

Les *mélanomes* sont des tumeurs malignes développées aux dépens des mélanocytes, les cellules qui fabriquent la mélanine.

Les *nævi « communs »* sont les tumeurs bénignes par hyperplasie circonscrite des mélanocytes dans la peau. Ils se développent chez tous les individus en nombre variable. Ils représentent l'immense majorité des « grains de beauté » de la surface cutanée.

Les *nævi congénitaux* sont également des tumeurs bénignes développées aux dépens des mélanocytes, mais sont consécutifs à une anomalie de migration des mélanocytes lors du développement embryonnaire (hamartomes). Ils sont plus rares que les *nævi communs* (moins de 1 p. 100 des naissances) et, par définition, sont présents dès la naissance.

Ces tumeurs mélanocytaires sont à distinguer d'autres *lésions pigmentées* :

- mélanoses circonscrites qui sont de simples pigmentations liées à un hyperfonctionnement des mélanocytes (dépôts de mélanine sans prolifération cellulaire) : taches café au lait, éphélides du sujet roux ; lentigos solaires du sujet âgé ;
- tumeurs épithéliales non mélanocytaires pigmentées bénignes (kératoses séborrhéiques) ou malignes (carcinomes basocellulaires) ;
- tumeurs vasculaires bénignes comme les angiomes...

chez les Blancs en Australie, alors qu'elle est très faible dans les pays où les sujets sont noirs ou jaunes.

En France, et dans la plupart des pays d'Europe, on estime l'incidence à 5 à 10 nouveaux cas/100 000 habitants et par an.

L'incidence du mélanome double environ tous les 10 ans dans les pays à population blanche.

La mortalité (1,2 à 1,5/100 000 en France, autour de 5 en Australie) tend à augmenter. Elle augmente cependant moins que l'incidence, ce qui peut être attribué à un diagnostic plus précoce.

Rôle de l'environnement : exposition solaire

Le soleil est le seul facteur d'environnement impliqué dans l'épidémiologie du mélanome à ce jour. De nombreuses études épidémiologiques attribuent un rôle majeur aux expositions intermittentes et intenses et aux brûlures solaires reçues dans l'enfance.

Cependant, ces modalités d'exposition à risque concernent principalement le mélanome superficiel extensif. Les mélanomes de Dubreuilh, survenant sur les zones exposées en permanence chez les sujets âgés, sont plutôt liés aux expositions chroniques cumulatives. Les mélanomes des paumes et des plantes ne sont pas directement liés aux expositions solaires.

Prédisposition familiale. Facteurs génétiques

Ils sont au moins aussi importants que le soleil.

Environ 10 p. 100 des mélanomes surviennent dans un contexte de « mélanome familial », défini par deux personnes au moins atteintes de mélanome dans une famille (surtout si elles sont apparentées au premier degré). Ces personnes ont souvent, au cours de leur vie, plusieurs mélanomes primitifs différents. plusieurs gènes semblent impli-

ÉPIDÉMIOLOGIE

Incidence et mortalité

Le mélanome est une tumeur qui affecte tous les âges, mais il est exceptionnel chez l'enfant avant la puberté.

De grandes différences d'incidence sont observées en fonction de la latitude (exposition au soleil) et des caractéristiques ethniques des populations. Cette incidence atteint des sommets (40 nouveaux cas/100 000 habitants et par an)

qués dans la transmission familiale du mélanome le principal étant *CDKN2A*, gène suppresseur de tumeur.

D'autres facteurs sont également génétiquement transmis :

- la sensibilité de la peau au soleil qui est définie par le phototype. Les sujets à peau claire, à cheveux blonds et surtout roux, et les sujets qui ont des éphélides sont les plus sensibles au soleil (phototype I-II) ;

- la capacité à générer des *nævi* qui se traduit par le phénotype *nævique*, c'est-à-dire le nombre, la taille et l'aspect des *nævi*. Une forme particulière est le « syndrome du *nævus* atypique » défini par la présence en grand nombre de *nævi* ($N > 50$), souvent de grande taille (> 6 mm de diamètre), ayant des aspects atypiques (bords irréguliers, polychromie), et siégeant en peau non exposée au soleil (cuir chevelu, fesses et seins chez la femme).

Marqueurs de risque de mélanome

Ils découlent des études épidémiologiques. Ce sont :

- les antécédents familiaux de mélanome ;
- les antécédents personnels de mélanome (les mêmes causes peuvent produire plusieurs fois les mêmes effets) ; le risque pour un individu qui a déjà présenté un mélanome de développer un second mélanome primitif au cours de sa vie est de l'ordre de 5 à 8 p. 100 de l'ensemble des malades atteints de mélanome,
- la couleur claire de la peau et des cheveux et en particulier le marqueur roux avec des éphélides, cheveux roux, blond vénitien ou auburn ;
- un nombre élevé de *nævi* : le risque augmente avec le nombre des *nævi* ;
- le « syndrome du *nævus* atypique » ;
- des antécédents d'expositions solaires intenses, avec coups de soleil.

Précurseurs

Malgré l'absence de méthode satisfaisante pour apprécier la fréquence des mélanomes développés aux dépens d'un *nævus*, on admet que la majorité des mélanomes naissent *de novo*, en peau apparemment saine (hors de tout précurseur identifiable).

Le risque de transformation maligne des petits *nævi* « communs » est très faible. Les *nævi* congénitaux de grande taille (par définition avec un diamètre de plus de 20 cm) ont un risque de transformation plus élevé. Cependant, ils sont exceptionnels et, par conséquent, n'occasionnent la survenue que de très peu de mélanomes.

Dans un but de prévention il n'y a donc aucun intérêt à faire l'exérèse systématique préventive des *nævi* communs. L'exérèse préventive précoce des grands *nævi* congénitaux serait souhaitable, mais elle n'est pas toujours réalisable en pratique.

DIAGNOSTIC

Diagnostic positif

Le diagnostic du mélanome, suspecté cliniquement par inspection parfois aidée d'un dermatoscope, est affirmé par l'examen anatomopathologique qui conditionne également la décision thérapeutique initiale et l'évaluation du pronostic.

Suspicion clinique de mélanome

Les éléments cliniques permettant de repérer une lésion suspecte (habituellement pigmentée) sont l'aspect clinique et l'évolution selon les règles de l'abécédaire :

- un mélanome se présente habituellement sous la forme d'une lésion asymétrique (A), à bords (B) irréguliers, souvent encochés ou polycycliques ou qui se prolongent en coulées d'encre accentuant l'asymétrie de la lésion. La couleur (C) est inhomogène avec des nuances variables dans les teintes du brun au noir, avec parfois du marron ou du bleu. La lésion peut présenter des zones dépigmentées ou s'entourer d'un halo inflammatoire. Habituellement, un mélanome a un diamètre (D) supérieur à 6 mm (critère non spécifique) ;

- l'évolutivité récente, documentée par l'interrogatoire, se traduit par une extension (E) progressive de la lésion, qui a changé non seulement de taille, mais aussi de forme de couleur et de relief. Ce critère E peut être objectivé par des photographies comparatives. Un prurit ou un saignement au contact sont également possibles quand la tumeur progresse ;

- la lésion suspecte est différente des autres *nævi* du sujet qui se ressemblent souvent entre eux (signe du « vilain petit canard »).

La microscopie de surface par épiluminescence ou dermatoscopie peut être une aide au diagnostic positif ou différentiel du mélanome mais nécessite une formation médicale spécifique.

Toute lésion suspecte de mélanome doit être excisée en vue d'un examen histopathologique. L'exérèse doit être chirurgicale et complète, emportant la tumeur dans son entier, et bien orientée. Une biopsie partielle d'une lésion pigmentée suspecte n'est acceptable qu'en cas de lésion de grande taille dont l'exérèse totale sans justification carcinologique serait délabrante.

Diagnostic histologique de mélanome

L'histogenèse des mélanomes se déroule sur un mode biphasique. Dans une première phase, l'extension est « horizontale » intraépidermique, au-dessus de la membrane basale. Dans une seconde phase, l'extension est « verticale » avec envahissement du derme superficiel (phase micro-invasive), puis du derme profond et de l'hypoderme (phase invasive). Le mélanome a donc en règle :

– une composante intraépidermique faite de mélanocytes qui constituent une nappe (mélanomes lentigineux) ou des thèques (amas plus ou moins globulaires de mélanocytes) disposées irrégulièrement le long de la basale, associée à un envahissement des couches superficielles de l'épiderme par des cellules tumorales migrant de façon isolée et anarchique ;

– une composante dermique invasive parfois associée à une réaction inflammatoire

L'examen histologique permet :

– d'affirmer la nature mélanocytaire de la tumeur. La mise en évidence du pigment mélanique, l'utilisation de marqueurs phénotypiques (protéine S100, anticorps monoclonal HMB45) peuvent être utiles dans les mélanomes peu différenciés ;

– d'affirmer ensuite la malignité de la tumeur (atypies, mitoses, irrégularité dans l'architecture des thèques, migrations mélanocytaires isolées vers la couche cornée). Le critère de malignité est cependant parfois difficile à affirmer dans le cas de mélanome débutant intraépidermique ou dans certaines formes de nævi ;

– d'évaluer le niveau d'invasion de la tumeur en profondeur dans le derme : il existe cinq niveaux d'invasion dans la classification de Clark ;

– de mesurer son épaisseur (indice de Breslow) qui est le principal facteur pronostique (voir infra).

Le risque métastatique est nul en phase intraépidermique, très faible en phase micro-invasive, très élevé en phase invasive et ce, d'autant plus que l'invasion est profonde.

Classification anatomoclinique

La classification anatomoclinique, très utilisée, tente de résumer les différents profils évolutifs du mélanome en plusieurs grandes catégories :

– mélanomes avec phase d'extension horizontale :

• mélanome superficiel extensif (60 à 70 p. 100 des cas) d'évolution initialement intraépidermique horizontale, puis assez rapidement verticale dermique (fig. 1) ;

• mélanome de Dubreuilh (10 p. 100 des cas) siégeant sur les zones photoexposées, principalement le visage et chez les sujets de plus de 60 ans (fig. 2, 3) qui ont une évolution horizontale pendant des mois, voire des années ;

• mélanome acral lentigineux (2 à 10 p. 100 des cas) siégeant sur la peau des paumes, des plantes, des bords latéraux des doigts et orteils et sous les ongles ;

• mélanomes des muqueuses buccales et génitales ;

– mélanomes sans phase d'extension horizontale (fig. 4, 5) : mélanomes nodulaires d'emblée (10 à 20 p. 100 des cas) d'évolution très rapidement verticale et donc rapidement invasifs.

À invasion tumorale identique (c'est-à-dire même indice de Breslow), toutes ces formes anatomocliniques ont le même pronostic.

Diagnostic différentiel

Il doit écarter les autres tumeurs noires qui sont considérablement plus fréquentes que le mélanome.

Les nævi « cliniquement atypiques » ont des aspects répondant parfois aux critères de mélanomes débutants (A, B, C) et posent un vrai problème car ils sont très fréquents. Ils sont souvent irréguliers, mais le plus souvent se ressemblent entre eux chez un même individu (petits nævi très noirs, grands nævi bruns à formes irrégulières, nævi en « œuf au plat » etc.).

Dans les tumeurs non mélanocytaires, on distingue :

– les kératoses séborrhéiques dont la surface est mate, qui comportent des bords nets (posées sur la peau) et des petits grains blanchâtres ;

– les carcinomes basocellulaires « pigmentés », identifiables à leur aspect translucide perlé ;

– les histiocytobromes pigmentés, caractéristiques par leur palpation en pastille ;

– les angiomes thrombosés qui peuvent simuler un petit mélanome nodulaire.

La dermatoscopie aide surtout à différencier les tumeurs non mélanocytaires. Au moindre doute, l'exérèse doit être faite afin d'avoir une confirmation histologique de la nature exacte de la lésion : il n'est pas raisonnable de reporter la décision d'exérèse.

COMPLICATIONS

Métastases

Le malade atteint de mélanome est exposé au risque de métastases à l'exception du stade de mélanome *in situ* (intraépidermique).

Dès la phase invasive, la maladie peut évoluer vers une métastase ganglionnaire régionale, d'abord infraclinique, puis cliniquement décelable avec adénomégalie(s) tumorale(s) palpable(s) dont l'exérèse doit être réalisée. Parfois des métastases cutanées ou sous-cutanées « locales » apparaissent sur le site tumoral initial, ou en transit entre la tumeur et le premier site ganglionnaire (fig. 6). Les métastases viscérales surviennent le plus souvent après les tumeurs ganglionnaires régionales et peuvent toucher n'importe quel organe. Dans la majorité des cas, la survenue de métastases viscérales entraîne la mort.

Le risque de récurrence ganglionnaire régionale et de métastases viscérales est étroitement corrélé à l'épaisseur tumorale ou indice de Breslow (cf. infra).

Le tableau 1 donne des indications statistiques sur le risque de récurrences et le risque d'évolution létale à 5 et 10 ans.

Survenue d'un second mélanome primitif

À tous les stades, le patient est exposé au risque de deuxième mélanome.

CRITÈRES PRONOSTIQUES

Mélanome au stade de tumeur primaire

Le diagnostic précoce et l'exérèse correcte sont les clés du pronostic. Les marqueurs pronostiques sont surtout histologiques :

–l'*épaisseur tumorale mesurée par l'indice de Breslow* est, au stade initial, le principal critère pronostique. Cet indice est la mesure à l'oculaire micrométrique sur coupe histologique de l'épaisseur maximum du mélanome (comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la cellule maligne la plus profonde). Il existe une corrélation presque linéaire entre épaisseur et mortalité ;

–l'*ulcération* (clinique ou histopathologique) a une valeur péjorative majeure (sous-estimation de l'épaisseur tumorale initiale du fait de la perte de substance) ;

–le *niveau d'invasion selon Clark*, fondé sur le concept de franchissement de « barrières anatomiques » (barrière basale qui définit des mélanomes sans risque métastatique – mélanome intraépidermique ou de niveau I – et barrières entre le derme papillaire et le derme réticulaire – niveau III-IV – et entre le derme et l'hypoderme – niveau IV-V) ne semble apporter de renseignement additif à l'indice de Breslow que dans les mélanomes minces ;

–le *phénomène de régression tumorale* (caractérisé par un infiltrat inflammatoire dense situé au contact de la tumeur) est susceptible de faire sousestimer l'épaisseur tumorale si la régression est sous-jacente à la tumeur.

Les facteurs cliniques de pronostic défavorable sont : le sexe masculin, l'âge avancé, certaines topographies (tronc, tête et cou). Le siège au membre est plutôt un caractère favorable. Le stade clinique de la maladie est également un facteur de pronostic défavorable : maladie localisée (tumeur primitive isolée) par opposition à la maladie régionale (mé-

tastases ganglionnaires régionales) ou disséminée (métastases viscérales).

Le résultat de l'examen histologique du premier ganglion-relais dit « ganglion sentinelle » identifié par des méthodes scintigraphiques (à la recherche de micrométastases infracliniques) ou colorimétriques est un marqueur pronostique identifié récemment. Un bénéfice en termes de survie pour le patient n'étant pas encore démontré, cette procédure reste actuellement du domaine de la recherche.

L'étude combinée de l'ensemble des facteurs montre globalement que l'épaisseur tumorale selon Breslow, l'ulcération et l'envahissement du ganglion *sentinelle* sont les meilleurs indicateurs pronostiques au stade initial.

Mélanome au stade d'atteinte régionale ganglionnaire

Les principaux facteurs pronostiques sont histologiques : en particulier, le nombre de ganglions métastatiques parmi les ganglions prélevés dans l'évidement ganglionnaire. Un nombre plus élevé de ganglions envahis et la rupture capsulaire sont des facteurs péjoratifs. L'épaisseur tumorale initiale et la présence d'une ulcération gardent un poids pronostique péjoratif à ce stade.

Mélanome au stade d'atteinte métastatique à distance

Le pronostic est en règle très défavorable. Les patients avec métastase à distance, cutanée ou ganglionnaire, sans atteinte viscérale, ou avec un site métastatique viscéral unique (poumons) ont en règle une survie plus prolongée. Les patients qui développent rapidement de multiples métastases viscérales ont une survie très brève quel que soit le traitement (en moyenne de 6 à 8 mois).

Tableau I. – Risque de métastase et risque de décès à 5 et 10 ans (à titre indicatif).

	Risque de métastase	Risque d'être décédé 5 ans plus tard	Risque d'être décédé 10 ans plus tard
Mélanome primitif, après exérèse :			
Intraépidermique	0 %	/	/
Breslow : 0,20-0,75 mm	< 10 %	< 5 %	< 5 %
Breslow : 0,75-1,5 mm	20 %	10 %	15 %
Breslow : 1,5-4 mm	40 %	30 %	40 %
Breslow : > 4 mm	70 %	40 %	50 %
Mélanome régional, après curage :			
1 adénopathie +	70 %	50 %	> 60 %
> 4 adénopathies +	> 80 %	> 70 %	> 80 %

TRAITEMENT DE LA TUMEUR PRIMITIVE

Le traitement est adapté aux données issues de l'analyse histologique de la tumeur primitive. Il consiste en une exérèse chirurgicale complémentaire. Au stade de tumeur primitive, la radiothérapie, la chimiothérapie ne seront pas proposés à titre adjuvant car elles n'ont pas démontré un intérêt en termes de réduction des risques de récurrence.

L'épaisseur tumorale est habituellement utilisée comme guide de l'extension de l'exérèse chirurgicale (*tableau II*).

Cependant, certains mélanomes lentigineux (mélanome de Dubreuilh, mélanome acral), qui ont des contours mal définis et dont la composante horizontale histologique est souvent plus étendue que ne le laisse présumer l'aspect macroscopique, méritent *souvent* une exérèse plus large que d'autres mélanomes à épaisseur tumorale identique.

SURVEILLANCE

Les modalités de surveillance des malades opérés d'un mélanome primitif sont directement fonction de ces risques évolutifs. Elles ont été clairement définies en France par une conférence de consensus (tableau III).

DÉPISTAGE. PRÉVENTION

La prévention primaire du mélanome (réduction des risques) passe par l'information des populations quant au risque lié aux l'expositions solaires et par la réduction de ces expositions (limitation des expositions aux heures de plus fort ensoleillement, protection vestimentaire et usage répété de photoprotecteurs externes). L'impact des mesures de protection solaire

Tableau II. – Marges chirurgicales conseillées d'après l'épaisseur tumorale selon Breslow.

Épaisseur selon Breslow	Marges chirurgicales conseillées
Intraépidermique	0,5 cm
< 1 mm	1 cm
> 1 mm et < 4 mm	2 cm
> 4 mm	3 cm

Tableau III. – Modalités de surveillance après exérèse d'un mélanome primitif.

Mélanome <i>in situ</i>	Surveillance clinique tous les 6 mois pendant 2 ans, puis une fois par an pendant 5 ans + autosurveillance
Mélanome < 1,5 mm	Surveillance clinique tous les 6 mois pendant 10 ans, puis une fois par an toute la vie
Mélanome > 1,5 mm ou si régression, quelle que soit l'épaisseur	Surveillance clinique tous les 3 mois pendant 5 ans, tous les 6 mois pendant les 5 ans suivants, puis une fois par an toute la vie

en termes de réduction de l'incidence du mélanome est cependant difficile à évaluer. Il paraît long et difficile de changer les comportements sociologiques.

La prévention secondaire ou dépistage doivent être précoces pour améliorer le pronostic. En effet, plus un mélanome est dépisté tardivement, plus il a de risque d'être invasif (phase verticale) et de donner des métastases.

Le diagnostic est l'affaire de tous :

- les médecins doivent savoir examiner le tégument de leur patient dans son intégralité. Ils doivent être formés au repérage des lésions pigmentées suspectes ;
- la population générale doit connaître les signes d'appel qui doivent les inciter à consulter devant une lésion inhabituelle ou suspecte. Les campagnes d'éducation du public sont donc utiles ;
- les familles à haut risque doivent faire l'objet d'une surveillance médicale particulière.

Les campagnes d'information du public sont axées sur la prévention, par la photo-protection notamment, et sur l'auto-surveillance des lésions pigmentées et de l'ensemble du revêtement cutané. Les critères A, B, C et D peuvent servir de moyen d'éducation du grand public au repérage des lésions suspectes.

Les sujets à risque doivent être informés et les sujets à très haut risque, c'est-à-dire les sujets qui ont déjà eu un mélanome, ou ceux qui ont un syndrome du naevus atypique, doivent avoir un suivi médicalisé spécifique (photographique, dermatoscopique).

Le dépistage clinique est parfois difficile dans les situations suivantes :

- mélanome au sein de naevi atypiques multiples dont beaucoup peuvent répondre aux critères ABCD ; souvent c'est une lésion pigmentée qui attire l'œil par une couleur ou un diamètre différents de ceux des autres lésions ; c'est le « vilain petit canard » ;
- mélanome de l'appareil unguéal se présentant sous la forme d'une bande pigmentée longitudinale, s'élargissant lentement pour atteindre ou dépasser 5 mm de large ;
- mélanome achromique, souvent nodulaire et ulcéré, simulant un botriomycome ou une verrue irritée (fig. 5) ;
- mélanome des muqueuses, se présentant sous la forme d'une tache noire plane.

Points clés

1. Le soleil est le seul facteur d'environnement impliqué (expositions intermittentes, brutales, et reçues dans l'enfance), mais n'est pas exclusif : 10 p. 100 des mélanomes sont familiaux (dépistage et surveillance particulière).
2. La plupart des mélanomes naissent *de novo*.
3. Le diagnostic du mélanome est anatomoclinique.
4. Le diagnostic précoce et l'exérèse correcte sont les clés du pronostic au stade primaire. Les marqueurs pronostiques sont surtout histologiques, ils sont dominés par l'épaisseur tumorale selon Breslow qui guide l'extension de l'exérèse chirurgicale.
5. Excepté pour les mélanomes de très faible épaisseur, le risque de récurrence existe.



Fig. 1. Mélanome superficiel extensif (SSM) avec un nodule invasif.



Fig. 3. Mélanome de Dubreuilh (ou lentigineux) avec nodule invasif.

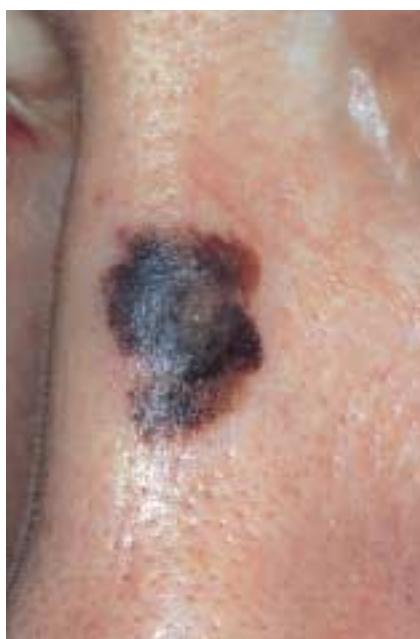


Fig. 2. Mélanome de Dubreuilh de l'arête nasale.



Fig. 4. Mélanome nodulaire pigmenté.



Fig. 5. Mélanome nodulaire achromique et ulcéré de localisation palmaire.



Fig. 6. Métastases cutanées en transit multiples de mélanome.

Item n° 149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : *nævus*

Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une tumeur cutanée, mélanocytaire bénigne (*nævus*).
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

DÉFINITION ET ORIGINE DES NÆVI

Les mélanocytes qui se disposent à l'état normal de manière isolée entre les kératinocytes de la jonction dermo-épidermique sont chargés de fabriquer un pigment destiné à protéger la peau vis-à-vis des rayonnements ultraviolets, la mélanine.

Tous les mélanocytes sont marqués en immunohistochimie par la protéine S100, ce qui atteste de leur origine neuro-ectodermique.

Au cours du développement embryonnaire, les précurseurs mélanocytaires, cellules pluripotentes schwanno-mélanocytaires puis mélanocytaires, n'atteignent l'épiderme qu'après leur migration et leur différenciation.

On distingue schématiquement trois grandes catégories d'hyperplasies mélanocytaires localisées.

Tumeurs bénignes acquises

Les tumeurs bénignes acquises sont les plus fréquentes des tumeurs du système mélanocytaire. Elles sont représentées par les *nævi* encore appelés *nævi* pigmentaires ou *nævi* mélanocytaires, *nævi* communs, mais plus communément aussi « grains de beauté ».

Il s'agit de tumeurs cutanées développées à partir des mélanocytes qui se regroupent en amas ou en thèques dans l'épiderme et/ou le derme.

L'origine de ces *nævi* dits « communs ou acquis », qui sont apparus après la naissance et qui sont les plus nombreux, est discutée. Ils pourraient résulter de mutations somatiques très tardives, ce qui expliquerait leur caractère très localisé, et se constituer secondairement à partir des mélanocytes matures normalement constitutifs de l'épiderme.

Phénomènes malformatifs (hamartomes)

- Les phénomènes malformatifs sont représentés par :
- les *nævi* congénitaux ;

- les mélanoses dermiques : tache mongolique, *nævus* d'Ota...

Au cours de l'embryogenèse, la différenciation terminale des mélanocytes serait trop précoce et/ou leur migration serait bloquée dans le derme et l'hypoderme. Cela expliquerait la formation des *nævi* congénitaux géants, ainsi assimilés à des malformations ou à des hamartomes.

Tumeurs malignes

Ce sont les mélanomes qui font l'objet de l'item 149.

ASPECTS ANATOMOCLINIQUES

Formes histologiques

Les cellules mélanocytaires constituant les *nævi* sont regroupées en thèques (amas). On distingue plusieurs formes histologiques de *nævi* selon la répartition de ces thèques :

- *nævus* jonctionnel : les cellules se disposent de façon dispersée en nappe dans la couche basale et en thèques prédominant dans la couche basale de l'épiderme ;
- *nævus* dermique : prolifération mélanocytaire strictement intradermique ;
- *nævus* mixte ou composé : les thèques se disposent à la fois dans le derme et à la jonction dermo-épidermique.

Les mélanocytes constituant les *nævi* ont des aspects variables selon leur siège : volontiers globuleux ou « épithélioïdes » à la jonction dermo-épidermique, et plus fusiformes, ou « neuroïdes », dans le derme.

La composante jonctionnelle, très marquée chez l'enfant, diminue, voire disparaît au cours du vieillissement. Cela souligne l'importance de l'âge du sujet dans l'interprétation histologique de toute lésion mélanocytaire.

Formes cliniques

FORMES SYMPTOMATIQUES

Nævi communs

Deux types cliniques sont observés :

- les nævi pigmentés, d'une teinte brune variable et d'une taille < 10 mm, qui sont soit plans (thèques jonctionnelles), soit bombés à surface mollusciforme, voire verruqueuse ;
- les nævi tubéreux, généralement peu ou pas pigmentés, à type d'élevures siégeant plutôt sur le visage et dont les thèques sont essentiellement dermiques (fig. 1).

Nævi selon leur pigmentation

On distingue :

- les nævi bleus : certains nævi sont particuliers par leur couleur bleutée due à la localisation profonde du pigment mélanique dans le derme : le nævus bleu est le plus fréquent. Il apparaît surtout à l'âge adulte sous la forme d'une lésion plane ou saillante de teinte bleu nuit siégeant au visage, à la face d'extension du membre supérieur (fig. 2). Les cellules, chargées de mélanine, ont un aspect fusiforme et ne s'agencent pas en thèques. Il s'agit d'une lésion bénigne ;
- les nævi achromiques : certains nævi ne sont pas hyperpigmentés et gardent la couleur de la peau normale. Ils sont plus le souvent de type tubéreux, parfois centrés par un poil et prédominent au visage ou sur le tronc.

Nævi cliniquement atypiques

Les nævi cliniquement atypiques (NCA) ont des caractéristiques cliniques proches de celles qui font craindre un mélanome d'où le terme de NCA. Ce sont des lésions souvent de grande taille (diamètre > 5 mm), de couleur rosée ou brune et présentent des caractères proches de ceux que l'on pourrait observer dans certains mélanomes débutants (asymétrie des bords, forme irrégulière, couleur inhomogène...). Historiquement, ces nævi sont de type jonctionnel et sont souvent décrits à tort sous le terme de nævi dysplasiques. Les sujets présentant de telles lésions en grand nombre sont dans l'ensemble plus à risque de développer un mélanome. Dans certains cas, une transmission familiale de ce phénotype de NCA est possible, et l'association à des antécédents familiaux de mélanome permet d'identifier des familles à haut risque de mélanome. S'il est parfois difficile d'identifier un éventuel mélanome au sein d'un grand nombre de ces nævi inhabituels, l'exérèse systématique de ces lésions est sans fondement car les NCA ne se comportent pas comme des précurseurs de mélanome mais comme des marqueurs d'un risque accru de développer un mélanome au cours de sa vie.

FORMES TOPOGRAPHIQUES

On distingue :

- le nævus du lit de l'ongle à type de mélanonychie en bande dont une modification récente (« évolutivité ») et un caractère monodactylique (unique) doivent faire redouter un mélanome (fig. 3). À l'inverse, les mélanonychies multiples

chez le sujet à peau pigmentée ou affectant les ongles soumis à un frottement ne correspondent pas une prolifération mélanocytaire, mais à un simple dépôt de pigment ;

- le nævus des muqueuses, et des extrémités (paumes et plantes).

FORMES ÉVOLUTIVES

Lésions présentes à la naissance

Les nævi congénitaux concernent moins de 1 p. 100 des naissances. Ce sont en règle des hamartomes pigmentaires. Progressivement, leur surface peut devenir irrégulière avec une hypertrichose (fig. 4). Les nævi congénitaux de grande taille (par définition ceux dont le diamètre est > 20 cm) sont rares. Ils peuvent même être géants et s'étendre à une grande partie du corps avec une tendance à la distribution métamérique, le plus souvent dorsale. L'impact esthétique et le risque des lésions de grande taille (cf. *infra*) sont importants.

La tache bleue mongolique est une forme de nævus bleu congénital. Il est très fréquent : présent chez la plupart des enfants de race mongoloïde et négroïde et chez 1 p. 100 des enfants caucasiens. Il se présente comme une tache ardoisée, d'environ 10 cm de diamètre, située dans la région lombo-sacrée. Elle disparaît en règle progressivement dans l'enfance.

Le nævus d'Ota prend une distribution en règle unilatérale, superposable aux territoires des deux branches supérieures du trijumeau. La sclérotique et la conjonctive homolatérale peuvent être pigmentées.

Histoire naturelle des nævi communs

Les nævi communs sont présents chez tous les individus. Ils commencent à apparaître dès l'âge de 4 à 5 ans et augmentent en nombre et en taille pour atteindre un plateau vers la 4^e décennie (nombre moyen par individu : autour de 20 nævi) avant de régresser peu à peu et de se raréfier après 60 ans :

- dans l'enfance : les lésions planes prédominent alors qu'à l'âge adulte, la majorité des lésions du tronc et ou en particulier du visage prend un aspect plus tubéreux (en relief) ;
- dans l'adolescence : de façon physiologique, les nævi augmentent en taille parallèlement à la croissance de l'individu ;
- au cours de la grossesse : les nævi peuvent également augmenter en taille surtout au niveau de l'abdomen par simple distension mécanique.

Halo nævus ou phénomène de Sutton

Il est caractérisé par le développement d'un halo achromique circulaire autour d'un ou de plusieurs nævi pigmentés. Ce phénomène aboutit à la disparition progressive mais totale du nævus concerné (fig. 5). Il s'observe surtout vers la 2^e décennie et sur le tronc. À la prolifération mélanocytaire (qui est de type composé ou mixte) s'associe un infiltrat inflammatoire riche en lymphocytes et en mélanocytes. Le diagnostic de halo nævus doit conduire à rassurer le patient et à préconiser l'abstention, sauf si cette dépigmentation survient après 40 ans et prend un aspect irrégulier.

FORMES COMPLIQUÉES

Nævi traumatisés

Les microtraumatismes répétés n'induisent pas la transformation des nævi. Autrement dit, les nævi des zones de friction ou de frottement ou les nævi du visage soumis au rasage tous les matins n'ont pas un plus haut risque de transformation maligne que les autres grains de beauté. L'exérèse de lésions régulièrement excochées peut tout au plus se discuter à titre de confort. En revanche, une lésion pigmentée, qui saigne spontanément sans raison, est très suspecte d'être un mélanome et doit être enlevée.

Les nævi localisés sur le tronc ou sur le visage directement exposés au soleil ne sont pas non plus à plus fort potentiel de dégénérescence que les lésions sur les zones du corps habituellement protégées.

Folliculite sous ou intranævique

Elle est volontiers favorisée par un traumatisme ou la kystisation d'un appareil pilo-sébacé : le nævus est transitoirement inflammatoire et sensible.

IMPORTANCE PRONOSTIQUE DES NÆVI

Facteurs favorisant la présence d'un grand nombre de nævi chez un individu

Les nævi partagent les mêmes facteurs de risque épidémiologiques que le mélanome : ils sont tous les deux plus fréquents chez les sujets avec des cheveux de couleur blonde ou rousse, avec le teint et les yeux clairs, présentant une faible capacité de bronzage, une forte sensibilité aux expositions solaires et une forte tendance aux coups de soleil, ainsi que chez ceux présentant de nombreuses éphélides.

L'exposition solaire favorise par ailleurs l'apparition des nævi.

La dépression immunitaire, quelle qu'en soit la cause (chimiothérapie, greffe d'organe, infection VIH...) accroît également le nombre de nævi.

Risque de transformation

La transformation des nævi communs en mélanome est possible (on peut trouver au sein d'une même lésion la coexistence de lésions histologiques évocatrices de mélanome et des résidus næviques), mais cela reste un événement exceptionnel. La probabilité pour un nævus de se transformer en mélanome est très faible (vraisemblablement inférieure à 1 nævus pour 100 000).

La majorité des mélanomes naît en dehors de tout nævus mélanocytaire, en peau antérieurement saine (mélanome *de*

novo) et aux dépens des mélanocytes normalement disposés le long de la jonction dermo-épidermique, la plupart des nævi restant stables.

Le risque de transformation des nævi congénitaux de petite taille semble très faible et comparable à celui des nævi communs.

Les nævi congénitaux géants sont considérés comme des précurseurs potentiels de mélanome. Leur risque de transformation est estimé entre 5 et 20 p. 100. Comme ils sont très rares, seule une infime partie des mélanomes (inférieure à 0,1 p. 100 de l'ensemble des mélanomes) dérive d'une telle lésion.

Syndrome des nævi atypiques multiples

Leur présence en grand nombre, particulièrement lorsqu'ils sont de grande taille (> à 5 mm) et la présence d'un grand nombre de nævi cliniquement atypiques, surtout s'il existe des antécédents familiaux de mélanome, est, dans la race blanche, le facteur de risque le plus important de mélanome.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il est généralement facile avec :

- des lentigos de petite taille : petites macules pigmentées de quelques millimètres de diamètre, dont la teinte est uniforme. Sur le plan histologique, les mélanocytes sont strictement localisés dans la partie inférieure de l'épiderme et ne se regroupent pas en thèques ;
- des éphélides : semis de petites macules brun clair, dont la pigmentation s'accroît avec le soleil et qui sont uniquement développées sur les zones exposées chez les individus roux ;
- un histiocytofibrome : de consistance dure à la palpation avec invagination de la peau à la palpation par infiltration du derme ;
- une kératose séborrhéique : tumeur épithéliale bénigne qui est la lésion pigmentée la plus fréquente après 40 ans ;
- un carcinome basocellulaire nodulaire : lésion plus ferme, recouverte de fines télangiectasies, à croissance lente et prédominant sur les zones exposées au soleil ;
- un angiome : tumeur vasculaire bénigne.

L'examen en épiluminescence avec agrandissement ou dermatoscopique permet de reconnaître ces diverses lésions et de les distinguer d'un nævus.

Il est plus difficile avec :

- un lentigo de grande taille ;
- un mélanome débutant de type superficiel extensif, voire un mélanome nodulaire pour lequel les critères morphologiques permettant le diagnostic précoce de mélanome (règles ABCD) ne s'appliquent pas.

En cas de doute diagnostique, l'exérèse chirurgicale de la lésion s'impose pour examen anatomopathologique.

MODALITÉS D'EXÉRÈSE DES NÆVI**Exérèse à titre diagnostique**

L'exérèse d'un nævus ne provoque pas sa transformation (idée reçue à combattre).

L'exérèse d'une lésion pigmentée suspecte ne doit jamais être différée, car seule l'analyse histologique permet un diagnostic de certitude et affirme la nature de la lésion.

Exérèse à titre fonctionnel ou esthétique

Elle peut être :

- demandée par le patient pour un nævus qu'il juge disgracieux (nævi tubéreux et/ou pileux du visage...) ;
- demandée à titre de confort (nævi régulièrement traumatisés...).

Elle doit toujours être pesée dans les localisations à risque de rançon cicatricielle. Les modalités d'exérèse des nævi sont communes à toutes les indications :

- exérèse sous anesthésie locale à l'aide d'un bistouri à lame, en passant à 2 mm des limites macroscopiques de la lésion ;
- examen histologique de la pièce d'exérèse systématiquement pratiqué.

PRISE EN CHARGE ET INFORMATION DU PATIENT**Prise en charge des nævi congénitaux**

Indépendamment de toute question de taille, les nævi congénitaux peuvent être inesthétiques et leur surveillance est parfois difficile du fait de leur morphologie et en particulier de leur surface irrégulière ; leur exérèse se discute au cas par cas.

L'exérèse préventive précoce des grands nævi congénitaux serait souhaitable, mais n'est pas toujours réalisable en pratique. Elle est plus facile dans les premiers mois de la vie.

Prise en charge des nævi communs

De façon générale :

- il n'y a aucun intérêt à pratiquer l'exérèse systématique préventive de tous les nævi communs pour prévenir l'apparition d'un mélanome ;
- il n'y a pas lieu de surveiller médicalement tous les individus.

L'autosurveillance des lésions pigmentées et de l'ensemble la peau doit être enseignée à tous :

- l'éducation dans la population générale doit porter sur le repérage précoce des lésions suspectes de mélanome ;
- elle doit insister sur la nécessité de consulter rapidement devant une lésion inhabituelle : lésion pigmentée ou tache d'apparition récente et rapide et/ ou qui présente certains signes suspects : asymétrie, contours irréguliers, polychromie, élargissement de la taille et surtout évolutivité (cf. mélanome) ;
- elle doit être complétée par une information sur les risques solaires (prévention primaire) et sur la nécessité d'une protection surtout contre les coups de soleil durant l'enfance et l'adolescence, tout particulièrement si l'on est de phototype clair et que l'on présente des nævi nombreux et/ou atypiques.

Surveillance des sujets à risque de mélanome

Elle consiste en une surveillance médicale régulière (au moins annuelle) et à vie. Elle doit être impérativement couplée à une autosurveillance de la part du patient. Comme il est parfois difficile pour le patient comme pour le praticien d'identifier de façon précoce un mélanome parmi plusieurs nævi souvent atypiques, une surveillance photographique ou des calques peuvent être utiles.

Points clés

1. Le naevus est une tumeur mélanocytaire bénigne fréquente dont la multiplication dès l'enfance varie selon l'exposition solaire et les caractéristiques personnelles.
2. Le risque de transformation d'un naevus en mélanome est très rare excepté pour les naevi congénitaux de grande taille.
3. Tout naevus ne doit donc pas être enlevé.
4. Si un naevus est enlevé pour une quelconque raison, la pièce d'exérèse doit être confiée à l'anatomopathologiste.
5. Une surveillance régulière des naevi est proposée en cas de nombreux naevi, ou chez des personnes à risque (phénotype clair, phototype à risque, antécédent familial de mélanome).
6. Le seul moyen d'espérer la guérison dans le mélanome est de dépister la tumeur au stade le plus précoce possible, c'est-à-dire quand la tumeur est la moins épaisse possible. Il est donc indispensable d'entever toute lésion suffisamment douteuse ou suspecte pour laisser penser qu'il s'agit en fait d'un mélanome.
7. Le seul élément permettant le diagnostic formel de bénignité ou de malignité est l'examen anatomopathologique.



Fig. 1. Nævus mélanocytaire dermique tubéreux.



Fig. 2. Nævus bleu.



Fig. 3. Nævus unguéal : mélanonychie unguéale acquise.



Fig. 5. Halo nævus de Sutton.



Fig. 4. Nævus congénital avec hyperpilosité.

Item n° 164 : Lymphomes malins : lymphomes cutanés

Objectif pédagogique

- Suspecter un lymphome cutané.

Les lymphomes cutanés primitifs sont définis comme une prolifération lymphocytaire maligne à point de départ cutané, sans envahissement ganglionnaire, médullaire ou viscéral initial. Sinon, on parle de lymphome hématologique, avec localisations cutanées secondaires. Ils représentent le troisième type de lymphomes après les lymphomes hématologiques et les lymphomes digestifs.

La récente classification de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), appliquée aux lymphomes cutanés et essentiellement à visée pronostique, est fondée sur des critères cliniques, anatomopathologiques et immunohistochimiques (tableau I). Elle sépare tout d'abord les lymphomes cutanés T des lymphomes B et, dans chacun des groupes, distingue les lymphomes indolents, les lymphomes agressifs et les entités provisoires. Les lymphomes T épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary) représentent le sous-groupe le plus important et le plus homogène en termes anatomoclinique et pronostique. Les autres lymphomes cutanés primitifs T ou B sont plus rares et plus hétérogènes sur le plan pronostique.

Seuls les signes d'appel des lymphomes cutanés T épidermotropes sont décrits ici.

Tableau I. – Classification EORTC des lymphomes primitivement cutanés.

Évolution peu agressive

- Mycosis fongoïde
- Mycosis fongoïde avec mucinose folliculaire
- Lymphome pagetoïde
- Lymphome T à grandes cellules CD30⁺
- Papulose lymphomatoïde

Évolution agressive

- Syndrome de Sézary
- Lymphome T à grandes cellules CD30⁺

Évolution indéterminée

- Chalazodermie granulomateuse
- Lymphome T pléiomorphe à cellules petites et moyennes
- Lymphome T sous-cutané

LYMPHOMES CUTANÉS T ÉPIDERMOTROPES

Mycosis fongoïde

CLINIQUE

Le mycosis fongoïde est caractérisé par une évolution très lente (années ou décennies) et les manifestations cutanées résument longtemps la maladie. Il s'agit initialement de plaques maculeuses de plusieurs centimètres, peu spécifiques, érythémato-squameuses, de topographie ubiquitaire, mais prédominant souvent au tronc et à la racine des membres (fig. 1). La fixité, la délimitation nette et l'aspect figuré de la plaque, ainsi que le prurit doivent faire évoquer le diagnostic. Ultérieurement, ces macules s'infiltrant pour former des plaques figurées prurigineuses (fig. 2). En fin d'évolution, de véritables tumeurs peuvent se développer, correspondant à une transformation histologique (lymphocytes de grande taille avec noyau cérébriforme), et sont associées à un pronostic vital défavorable (fig. 3).

HISTOLOGIE

Au stade d'érythème mycosique et de plaques, l'histologie peut être non spécifique et doit alors être répétée. Les signes les plus évocateurs sont : l'infiltration de l'épiderme par des lymphocytes cytologiquement atypiques, se groupant également en bande sous-épidermique. Les lymphocytes T sont de phénotype CD3⁺, CD4⁺, CD45⁺, CD8⁻, CD30⁻. Il peut exister, dès le stade précoce, dans la peau et parfois le sang, un réarrangement clonal des gènes du récepteur T.

ÉVOLUTION

Le pronostic du mycosis fongoïde est favorable dans la majorité des cas. Le meilleur facteur pronostique reste le stade de la classification TNM. En particulier, les malades avec un mycosis fongoïde au stade de plaques localisées ont une survie identique à celle de la population générale de même âge et de même sexe.

En l'absence d'atteinte extracutanée, le traitement repose sur les topiques locaux (dermocorticoïdes, badigeons de chlorméthine [*Caryolysine*]), la puvathérapie, l'interféron ζ seul ou associé à la puvathérapie ou aux rétinoïdes. Un traitement polychimiothérapique n'est indiqué que tardivement, en cas d'atteinte extracutanée.

Syndrome de Sézary

Il est très rare. Il réalise une érythrodermie prurigineuse associée à la présence dans le sang de lymphocytes T atypiques et à un taux supérieur à 1 000 par mm^3 : les cellules de Sézary. Il existe souvent des adénopathies pathologiques, une kératodermie palmoplantaire avec anomalies unguéales et une alopecie. Les cellules de Sézary sont détectées dans la peau (biopsie cutanée) et les ganglions. Les caractéristiques de l'immunomarquage sont identiques à celles du mycosis fongoïde.

On retrouve le plus souvent un réarrangement clonal T dans le sang et dans la peau.

Le pronostic vital est défavorable (survie à 5 ans entre 10 et 30 p. 100).

AUTRES LYMPHOMES T CUTANÉS PRIMITIFS

Les autres lymphomes cutanés primitifs T sont très rares et hétérogènes au plan clinique et pronostique. Cliniquement, ils réalisent le plus souvent des papulo-nodules multiples. Histologiquement, ils sont généralement non épidermotropes. Le pronostic de ces lymphomes cutanés primitifs est variable. Il est favorable dans les lymphomes T à grandes cellules CD30^+ , beaucoup plus réservé dans les autres formes.

LYMPHOMES CUTANÉS B

Ils sont résumés dans le *tableau II*. Ils sont révélés par des papulo-nodules ou des plaques infiltrées dont les caractéristiques de l'infiltrat tumoral permettent la classification (*fig. 4*).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES LYMPHOMES CUTANÉS PRIMITIFS : PSEUDOLYMPHOMES CUTANÉS

Ces pseudolymphomes, ou encore hyperplasie lymphoïde cutanée, sont des maladies bénignes, simulant cliniquement et/ou histologiquement un lymphome et sont d'évolution constamment favorable.

Ils peuvent se présenter exactement comme les lymphomes T ou B sous forme de nodules ou de plaques infiltrées. Les éléments qui permettent la distinction sont la confrontation anatomoclinique, l'immunophénotypage (perte d'expression de phénotype en cas de lymphome), le réarrangement génique (en sachant que la monoclonalité n'est pas toujours synonyme de malignité).

Ils peuvent être dus à des piqûres d'insectes, à une borréliose ou à des médicaments (pseudolymphomes médicamenteux).

Tableau II. – Lymphomes cutanés B primitifs.

Évolution peu agressive :

- Lymphomes des centres folliculaires
- Immunocytome

Évolution intermédiaire :

- Lymphome B à grandes cellules des jambes

Évolution indéterminée :

- Lymphome B intravasculaire
- Plasmocytome

Points clés

1. Un lymphome cutané doit être évoqué devant :
 - des papulo-nodules ;
 - des plaques infiltrées prurigineuses d'évolution chronique ;
 - une érythrodermie.
2. Les lymphomes cutanés primitifs ont des caractères cliniques et histopathologiques particuliers et leur pronostic est meilleur que celui des lymphomes ganglionnaires homologues.
3. Lymphome cutané T épidermotrope d'évolution lente, le mycosis fongoïde est le plus fréquent des lymphomes cutanés.
4. Un traitement non agressif doit être choisi dans les formes indolentes de la nouvelle classification EORTC fondée sur une confrontation anatomoclinique.



Fig. 1. Mycosis fongoïde : érythème prémycosique.



Fig. 3. Mycosis fongoïde transformé (stade tumoral).



Fig. 2. Mycosis fongoïde : plaques infiltrées.



Fig. 4. Lymphome cutané B (de type centrofolliculaire).