

Collection Dépistage et cancer

Sous la direction de Daniel Serin



Bernard Guillot

Dépistage et cancers cutanés

 Springer

Dépistage et cancers cutanés

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Bernard Guillot

Dépistage et cancers cutanés

Bernard Guillot

Service de dermatologie
Hôpital Saint-Éloi
CHU de Montpellier
80, avenue Augustin Flèche
34295 Montpellier Cedex 1

ISBN : 978-2-287-71049-0 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2008
Imprimé en France

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Maquette de couverture : Jean-François Montmarché



Liste des auteurs

BRAUN P. Ralph	Service de dermatologie Hôpitaux universitaires 24, rue Micheli-du-Crest CH-1211 Genève
BASSET-SEGUIN Nicole	Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude-Vellefaux 75010 Paris
DELAVEYNE Roselyne	HAS, 2, Avenue du Stade-de-France 93218 Saint-Denis-la-Plaine Cedex
GRANGE Florent	Service de dermatologie Hôpital Robert-Debré Avenue du Général-Kœnig 51 092 Reims Cedex
GUILLOT Bernard	Service de dermatologie Hôpital Saint-Éloi CHU de Montpellier 34 294 Montpellier Cedex 5
LE MAÎTRE Michel	1, Avenue du 6 juin 14000 Caen
RICHARD Marie-Aleth	Service de dermatologie Hôpital Sainte-Marguerite 270, boulevard de Sainte-Marguerite 13 009 Marseille

THOMAS Luc

Service de dermatologie
Hôtel Dieu
69 288 Lyon Cedex 02

Sommaire

Épidémiologie des cancers cutanés en France	9
F. Grange	
Aspects cliniques des cancers cutanés	21
B. Guillot	
Nævus : précurseurs et marqueurs de risque de mélanome	29
M.-A. Richard	
Précurseurs et marqueurs de risque des carcinomes cutanés.....	43
N. Basset-Séguin	
Dermoscopie des lésions pigmentées de la peau	55
L. Thomas et R. P. Braun	
Carcinomes cutanés : dépistage ou diagnostic précoce ?	61
B. Guillot	
Diagnostic précoce ou dépistage du mélanome : un choix stratégique.....	67
M. Le Maître et R. Delaveyne	

Épidémiologie des cancers cutanés en France

F. Grange

Introduction

L'incidence des cancers cutanés augmente régulièrement depuis plusieurs décennies dans les populations caucasiennes. En France, les cancers cutanés et en particulier le mélanome constituent une préoccupation croissante pour la santé publique comme pour les populations. Cependant, l'ampleur et la réalité de cette augmentation font parfois l'objet de discussions et le rôle de modifications des conditions du diagnostic et de l'enregistrement des cas a été évoqué.

Ce chapitre rassemble les principales données épidémiologiques descriptives françaises concernant les cancers cutanés les plus fréquents, disponibles dans la littérature ou publiées sur Internet par l'association des registres français des cancers (Francim) (1-6), l'Institut de veille sanitaire (7) et l'*European Network of Cancer Registries* (8), ainsi que les données de mortalité résultant de l'exploitation des certificats de décès par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Cépidc, Inserm).

Mélanome

En France, il n'existe pas de registre national des cancers. Neuf registres départementaux (Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Manche, Somme et Tarn), couvrant 6 239 000 habitants en 1999 (soit 10,7 % de la population française) recensent les cas incidents de mélanomes. Ce recensement systématique a débuté en 1978 dans le Bas-Rhin (registre le plus ancien) et en 1994 dans la Manche (registre le plus récent). Les contrôles de qualité imposent un délai d'environ trois ans entre la survenue des cas et leur recueil par les registres. Les données provenant des registres départementaux sont centralisées et exploitées par le Service de biostatistiques des

hospices civils de Lyon. Elles permettent de réaliser des estimations de l'incidence au niveau national. Seuls les mélanomes invasifs sont pris en compte. Des estimations ont été publiées en 1990, 1998 et 2003 (1-3). Elles ont utilisé des méthodes différentes, détaillées dans les publications correspondantes.

Les données concernant les indices de Breslow et leur évolution sont rares et proviennent principalement d'Alsace (9-12). Des études de survie basées sur la population ont été réalisées par le réseau Francim (13).

Évolution de l'incidence

Les deux premières estimations réalisées en France (1-2) situaient le nombre de mélanomes cutanés à 2 400 nouveaux cas/an (dont 71 % chez des femmes) pour la période 1978-1982, et à 4 255 nouveaux cas (dont 59 % chez des femmes) en 1995. Une troisième estimation réalisée en 2000 pour une population de 58 518 395 habitants (recensement 1999) dénombrait 7 231 mélanomes (intervalle de confiance 95 % : 6 132 – 8 330), avec 58 % de cas féminins et 42 % de cas masculins. Le dernier quart du vingtième siècle a donc été marqué par une augmentation majeure du nombre de mélanomes diagnostiqués et par une réduction de l'écart entre les hommes et les femmes. Le tableau I montre l'évolution des taux d'incidence standardisés sur la population mondiale entre 1980 et 2000 (3, 4, 6). On note ainsi une augmentation d'un facteur 2,4 chez la femme et d'un facteur 3,2 chez l'homme. Son taux annuel moyen d'évolution (+5,9 %/an chez l'homme et + 4,3 %/an chez la femme, sur la période 1978-2000) fait du mélanome le cancer dont l'accroissement est le plus important chez l'homme et le situe en seconde position chez la femme après le cancer de la thyroïde (carcinomes cutanés exclus).

Les taux d'incidence atteints en 2000 (7,6 et 9,5 pour 100 000 personnes/années chez les hommes et les femmes respectivement) placent le mélanome au 9^e rang des cancers de la femme et au 13^e rang des cancers de l'homme (carcinomes cutanés exclus) (3-6).

Tableau I - Évolution de l'incidence du mélanome cutané et de la mortalité par mélanome en France, dans les deux sexes (taux standardisés sur la population mondiale/100 000 ha/an) (3, 6).

	1980		1990		2000	
	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité
Hommes	2,4	0,9	4,3	1,2	7,6	1,6
Femmes	3,9	0,8	6	1	9,5	1,1

Disparités géographiques des taux d'incidence

La disparité géographique des taux d'incidence apparaît dans le tableau II (6). Dans tous les départements sauf la Somme, les taux estimés sont supérieurs chez la femme. Les disparités sont importantes. Les incidences sont élevées dans le Bas-Rhin, le Haut-Rhin et la Manche, basses dans le Tarn, la Somme et l'Isère, intermédiaires dans les autres départements. Le ratio d'incidence entre les deux départements extrêmes (Bas-Rhin et Somme) est de 2,2 chez l'homme et de 2,8 chez la femme.

Des évaluations ont été réalisées ponctuellement dans des départements ou des régions dépourvues de registres. En Vendée, un registre des cancers récemment créé a estimé l'incidence du mélanome (standardisée sur la population mondiale) à 7,8 chez l'homme et 9,8 chez la femme en 1997 (14). Dans la région Champagne-Ardenne, une étude réalisée sur quatre mois fin 1998 faisait état d'une incidence brute annuelle de 13 cas/100 000 habitants (15). En Auvergne, l'incidence brute annuelle était évaluée à 14,6 cas entre juin 1998 et décembre 2000 (16). En Île-de-France, une étude basée sur la déclaration volontaire des mélanomes par les laboratoires d'anatomie pathologique, a estimé l'incidence brute du mélanome à 8,6/100 000 habitants en 1994 (17). La disparité des méthodes utilisées et des résultats présentés rend toutefois difficile la comparaison de ces taux.

Tableau II - Taux d'incidence (standardisés sur la population mondiale, pour 100 000 personnes/années) évalués par les registres départementaux français pour la période 1993-1997 (données Francim) (6)

	<i>Homme</i>	<i>Femme</i>
Bas-Rhin	8,6	10,6
Calvados	5,5	6,9
Doubs	6,3	9,5
Haut-Rhin	7,9	9,0
Hérault	5,6	6,6
Isère	4,8	6,2
Manche	7,6	10,3
Somme	3,9	3,8
Tarn	5,3	5,4

Évolution des indices de Breslow

En France, seul le registre départemental du Haut-Rhin fournit des données basées sur la population grâce au recueil systématique des indices de Breslow depuis 1988 (9). Ces données montrent que l'augmentation de l'incidence du mélanome s'accompagne d'une augmentation de la proportion des mélanomes peu épais (fig. 1) (9). La proportion des mélanomes de moins de 1,5 mm d'épaisseur parmi l'ensemble des mélanomes diagnostiqués est passée de 57 % durant la période 1988-1990 à 65 % durant la période 1997-1999. Parallèlement, la proportion de mélanomes épais diminuait, mais leur nombre absolu continuait d'augmenter modérément.

Des analyses rétrospectives ont été réalisées sur une période plus prolongée à partir du recrutement anatomo-pathologique du laboratoire de la clinique dermatologique de Strasbourg. L'évolution des indices de Breslow sur plus de 2 000 mélanomes diagnostiqués entre 1980 et 2004 (soit 63 % des cas recensés par le registre du Bas-Rhin) montre une augmentation importante du nombre de mélanomes d'épaisseur < 1 mm et une stabilité du nombre des tumeurs épaisses (> 2 mm) (10-12).

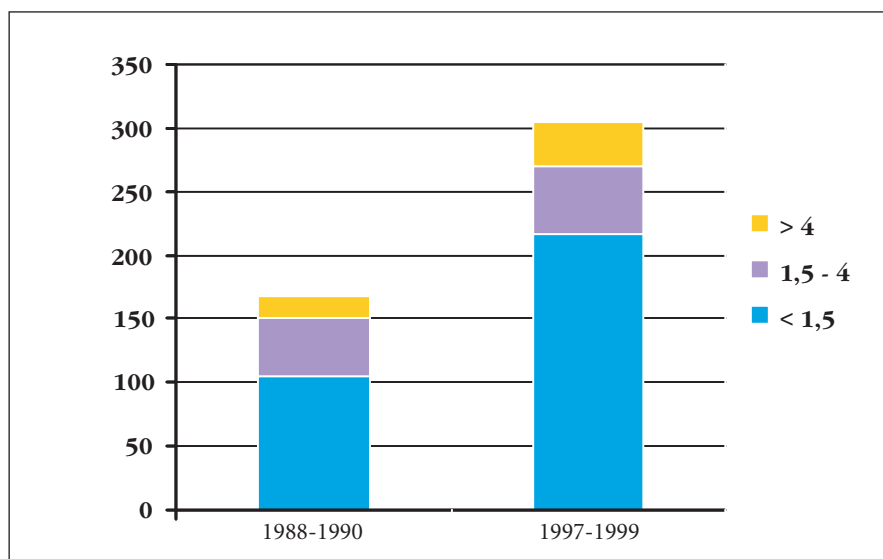


Fig. 1 - Évolution du nombre de mélanomes diagnostiqués dans le Haut-Rhin, répartis en fonction de l'indice de Breslow (9).

Évolution de la mortalité

Entre 1969 et 1997, le taux de mortalité par mélanome en France a été multiplié par 2,7 chez la femme et par 2,9 chez l'homme (18).

Durant la période 1980/1983, le nombre annuel moyen de décès par mélanome était de 719. Vingt ans plus tard (période 2000-2003), ce nombre avait doublé (1 387) (données Inserm Cépidc). Cette évolution est probablement due d'une part au vieillissement de la population et aux taux de mortalité élevés dans les classes âgées (effet âge) et de l'autre à une augmentation de la mortalité par mélanome à âge égal au cours du temps (effet cohorte). Le tableau I montre l'évolution des taux de mortalité standardisés sur la population mondiale dans les deux sexes entre 1980 et 2000. L'augmentation de la mortalité a été plus lente que celle de l'incidence. Elle a été plus rapide chez l'homme (+ 78 % ; taux annuel moyen d'évolution : + 2,9 %) que chez les femmes (+ 37 % ; taux annuel moyen d'évolution : + 2,2 %). Ainsi, la surmortalité masculine observée dès le début de la période s'est accentuée, contrastant avec des taux d'incidence supérieurs chez la femme (3, 4).

L'augmentation régulière des taux de mortalité s'est poursuivie jusqu'à une période récente (3, 4). Depuis le début des années 1990 chez la femme et la fin des années 1990 chez l'homme, on assiste à une stabilisation des taux de mortalité standardisés, autour de 1,6/100 000 personnes/années chez l'homme et 1,1 chez la femme (3-6) (taux retrouvés sur la période récente 2000/2003, données Inserm Cépidc).

Incidence, mortalité et pronostic en fonction de l'âge

Les taux d'incidence et de mortalité liés au mélanome augmentent régulièrement avec l'âge. Avant 65 ans, l'incidence est supérieure chez la femme, puis elle devient supérieure chez l'homme. La mortalité est supérieure chez l'homme adulte à tous les âges. L'excès de mortalité masculine devient net vers 50 ans et s'accroît nettement chez l'homme âgé, dont la mortalité par mélanome est très élevée (fig. 2) (5, 6). Des études de survie récentes basées sur la population montrent pour les malades atteints de mélanome en France une augmentation très importante du risque de décès lié à ce cancer pour chaque décennie d'âge au-delà de l'âge médian (données Francim).

Pronostic en fonction du sexe

En France, le mélanome est plus grave chez l'homme que chez la femme. Le rapport *nombre de décès par mélanome/nombre de nouveaux mélanomes* était en 2000 de 23 % chez l'homme et de 15,5 % chez la femme. Pour les malades ayant eu un mélanome entre 1990 et 1994, le taux de survie relative à 5 ans (rapport de la survie observée chez les malades sur celle attendue dans la population générale) a été estimé à 86 % chez la femme et à 82 % chez l'homme (13). Ces taux sont à interpréter en tenant compte de la surmortalité masculine observée, toutes causes

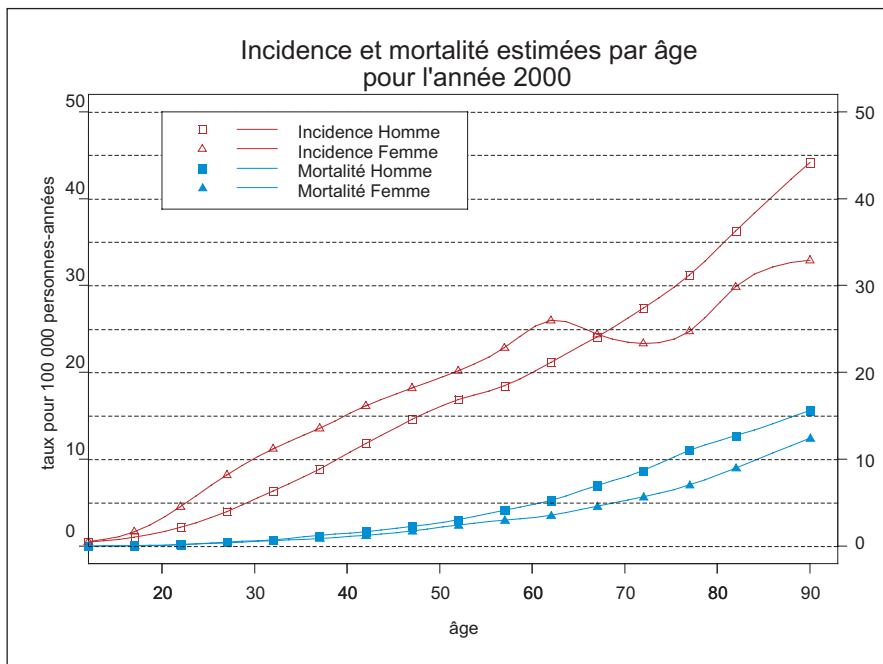


Fig. 2 - Incidence et mortalité estimées par âge et par sexe, pour l'année 2000, en France (6).

confondues, à tous les âges, chez l'homme. Le ratio entre la mortalité et l'incidence (M/I), (extrapolable à partir du tableau I) a évolué chez l'homme de 0,37 à 0,21 entre 1980 et 2000, et chez la femme de 0,20 à 0,16 durant la même période. Ces chiffres témoignent d'une amélioration globale du pronostic du mélanome en France mais aussi d'une inégalité persistante entre les hommes et les femmes, la situation chez l'homme en 2000 semblant proche de celle observée chez la femme en 1980.

Ces différences restent principalement expliquées par une épaisseur moyenne au diagnostic plus élevée chez l'homme que chez la femme. D'autres facteurs comme le siège (fréquence des mélanomes du tronc chez l'homme) semblent également intervenir.

Conclusion et implication des données épidémiologiques dans une perspective de prévention et de dépistage

Les données actuelles montrent un accroissement important de l'incidence du mélanome en France. Bien que celui-ci fasse discuter le rôle d'un dépistage accru de mélanomes très fins ne mettant pas en jeu le pronostic vital, d'une modification des critères du diagnostic (non prouvée à ce jour (19)), ou d'une amélioration de l'exhaustivité des recueils épidémiologiques, il ne peut s'agir d'une simple

augmentation « artificielle ». L'augmentation parallèle, quoique plus faible, de la mortalité, sans qu'il y ait eu de modification des conditions d'enregistrement des décès confirme que l'augmentation d'incidence s'est accompagnée d'une augmentation du *nombre absolu* des formes graves. La même évolution a été observée depuis les années 1950 dans tous les pays d'Europe comme chez d'autres populations blanches, en particulier en Australie, en Nouvelle-Zélande et aux États-Unis (20-24). De très nombreuses données convergent actuellement pour imputer l'essentiel de cette évolution à une modification des comportements observée depuis près d'un demi-siècle, en particulier à une augmentation des expositions aiguës intermittentes aux rayonnements ultraviolets (25-27). Les mesures de prévention primaire, d'éducation et de photoprotection paraissent donc essentielles pour enrayer cet accroissement du mélanome. Les tendances évolutives récentes plus favorables (stabilisation voire baisse de l'incidence, baisse de la mortalité) observées dans les classes jeunes des pays scandinaves particulièrement ciblées par les campagnes de prévention primaire (18, 20), incitent à étendre ces campagnes et à les renforcer en France.

Le fait que l'augmentation de l'incidence se soit accompagnée d'une augmentation de la *proportion* des mélanomes peu épais et d'une diminution de celle des mélanomes graves explique l'accroissement plus lent de la mortalité. L'expansion du mélanome, par son impact sur les médecins et la population, a entraîné une amélioration de l'information et du diagnostic, qui a probablement contribué de façon importante à limiter la mortalité. Celle-ci semble actuellement se stabiliser en France. Face à une incidence qui continue de croître, les mesures visant à favoriser un diagnostic précoce doivent être encore renforcées. La prévention secondaire doit cibler l'ensemble de la population adulte, mais une attention accrue doit être portée aux groupes de population dans lesquelles le mélanome est le plus grave, c'est à dire les sujets de plus de 60 ans et les hommes. À côté de la règle classique ABCD qui permet de dépister précocement la majorité des mélanomes à croissance lente, des méthodes de reconnaissance et de prise en charge précoce des mélanomes à croissance rapide qui échappent souvent à cette règle doivent être développées et appliquées en priorité dans ces groupes à risque.

Carcinomes

En France, deux registres départementaux des cancers ont systématiquement recueilli les carcinomes cutanés, respectivement depuis 1983 (Doubs) et 1991 (Haut-Rhin). Ces données montrent une augmentation importante de l'incidence des deux types principaux de carcinomes (basocellulaires et spinocellulaires), une plus grande fréquence à âge égal chez les hommes (plus marquée pour les carcinomes spinocellulaires) et une prédominance d'un facteur 3 à 6 (plus marquée chez la femme) des carcinomes basocellulaires sur les carcinomes spinocellulaires.

Carcinomes basocellulaires

Le nombre de carcinomes basocellulaires enregistrés dans le Haut-Rhin a augmenté de 25 % entre les périodes 1991/1993 et 1997/1999. Les taux d'incidence standardisée sur la population mondiale (pour 100 000 personnes/années) sont passés entre ces deux périodes de 72,6 à 81,8 chez l'homme et de 62,2 à 67,6 chez la femme (9). Malgré une incidence plus élevée chez l'homme, une majorité des cas étaient diagnostiqués chez des femmes en raison de leur représentation supérieure parmi les sujets âgés.

Les données du registre du Doubs (tableau III) retrouvent une incidence supérieure chez l'homme (sex ratio proche de 1,2) et confirment sur une plus longue période ces tendances évolutives, avec une augmentation régulière de 1983 à 2002 des taux d'incidence, d'un facteur 2,3 chez l'homme et 2 chez la femme. Durant cette période de 20 ans, le taux annuel moyen d'évolution était ainsi de 5,84 chez l'homme et 4,79 chez la femme faisant du carcinome basocellulaire l'un des cancers augmentant le plus rapidement dans ce département. L'âge moyen au diagnostic était identique chez l'homme et chez la femme (66,7 ans et 66,5 ans respectivement sur l'ensemble de la période) mais augmentait significativement chez l'homme. La majorité des carcinomes basocellulaires (64 % chez les hommes et 58 % chez les femmes dans le Haut-Rhin) sont diagnostiqués entre 60 et 85 ans (9). Une étude réalisée dans le Bas-Rhin sur près de 20 000 carcinomes basocellulaires, adressés depuis 1967 au laboratoire d'histopathologie cutanée de la clinique dermatologique de Strasbourg, n'a pas montré d'augmentation du nombre de carcinomes basocellulaires chez les sujets de moins de 40 ans (28). Pour plus de 13 000 cas diagnostiqués entre 1967 et 1996, la fréquence des différents types histologiques (nodulaire, superficiel ou sclérodermiforme) en fonction de l'âge et du sexe a été étudiée (29). L'âge moyen au diagnostic (63 à 66 ans) était proche pour les différents types histologiques. Les formes nodulaires et sclérodermiformes prédominaient sur l'extrémité céphalique. Les formes superficielles siégeaient le plus souvent sur le tronc chez l'homme (50 %), sur l'extrémité céphalique (45 %) ou le tronc (42 %) chez la femme.

Au total, le nombre de carcinomes basocellulaires diagnostiqués en France augmente régulièrement sous l'effet combiné du vieillissement de la population et d'une incidence croissante chez les sujets âgés. Cette augmentation d'incidence, établie à partir de registres des cancers concerne les formes confirmées histologiquement. Elle peut donc résulter de l'apparition accrue de carcinomes basocellulaires, mais aussi d'une médicalisation croissante des sujets âgés et d'une diminution de la proportion des cas traités sans contrôle histologique. Malgré une mortalité quasi nulle, le coût du traitement des carcinomes basocellulaires est élevé. Une enquête transversale réalisée auprès de dermatologues français tirés au sort sur une période de 4 semaines non consécutives a permis d'estimer à 248 000 le nombre de consultations conduisant au diagnostic clinique et au traitement de carcinomes basocellulaires en 2004 (30).

Carcinomes spinocellulaires

Les carcinomes spinocellulaires ont fait l'objet de peu d'études épidémiologiques en France. Les données du registre du Doubs (tableau III) montrent des taux d'incidence nettement supérieurs chez l'homme (sex ratio proche de 2). Cette prédominance masculine est plus marquée que pour les carcinomes basocellulaires, mais tend à s'atténuer au cours du temps. L'âge moyen au diagnostic (74,4 ans chez les hommes et 77 ans chez les femmes) est supérieur de près de 10 ans à celui des carcinomes basocellulaires. L'évolution entre 1983 et 2002 (tableau III) montre une augmentation importante des taux d'incidence, d'un facteur 1,7 chez l'homme et 2,7 chez la femme. Durant cette période de 20 ans, le taux annuel moyen d'évolution était ainsi de 3,62 chez l'homme et de 6,83 chez la femme faisant du carcinome spinocellulaire (comme du basocellulaire) l'un des cancers augmentant le plus rapidement dans ce département. Les données du Haut-Rhin (fig. 3) confirment la prédominance masculine et les tendances évolutives observées dans le Doubs, avec une augmentation de l'incidence standardisée sur la population mondiale de 15,8 à 22,3 chez l'homme et de 7,5 à 8,4 chez la femme entre les périodes 1988-90 et 94-96 (31).

Tableau III - Évolution de l'incidence des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires par sexe entre 1983 et 2002 (données du registre des cancers du Doubs, taux standardisés sur la population mondiale/100 000 ha/an).

Période	Carcinomes basocellulaires		Carcinomes spinocellulaires	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
1983/1987	45,79	46,03	18,46	6,26
1988/1992	66,55	54,70	23,67	10,20
1993/1997	85,28	70,92	29,93	13,71
1998/2002	107,32	92,85	31,47	16,87

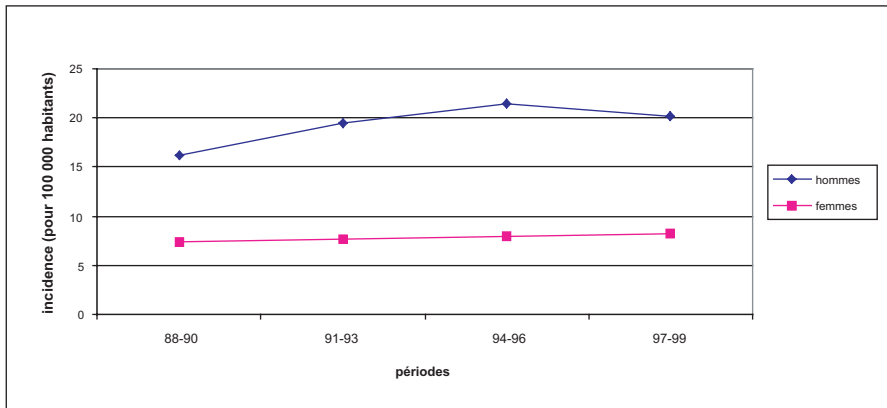


Fig. 3 - Incidence des carcinomes épidermoïdes cutanés dans le Haut-Rhin, par sexe, de 1988 à 1999 (taux standardisés sur la population mondiale/100 000 ha/an).

Ces taux ne prennent pas en compte les carcinomes *in situ* qui sont très fréquents (« transformation » *in situ* d'une kératose actinique, maladie de Bowen). Le registre des cancers du Haut-Rhin a recensé 2 carcinomes *in situ* pour 3 carcinomes invasifs.

Au total, les carcinomes spinocellulaires touchent les sujets âgés et sont les plus fréquents des cancers cutanés après les carcinomes basocellulaires, devançant largement le mélanome chez l'homme et plus faiblement chez la femme. Leur fréquence augmente régulièrement sous l'effet combiné du vieillissement de la population et d'une incidence croissante chez les sujets âgés.

Mortalité

Les données de mortalité regroupent l'ensemble des cancers cutanés différents du mélanome. Parmi ceux-ci, les carcinomes spinocellulaires sont au premier plan. Malgré l'augmentation régulière de l'incidence, le nombre de décès et la mortalité ont diminué. Entre 1980 et 1983, une moyenne de 547 décès par an ont été attribués en France à des cancers cutanés différents du mélanome, soit un chiffre peu inférieur à celui du mélanome durant la même période. Entre 2000 et 2003, ce chiffre était de 492/an, alors qu'on notait un doublement des décès par mélanome. Parallèlement la population âgée s'était accrue. Les taux de mortalité standardisés sur la population européenne se sont améliorés, passant de 1,1 à 0,7 pour 100 000 personnes/années chez l'homme, et de 0,6 à 0,4 chez la femme. Ces données témoignent probablement de l'amélioration de la prise en charge des carcinomes chez les sujets âgés.

Conclusion

Les cancers cutanés sont les plus fréquents de tous les cancers. Leur incidence a fortement augmenté ces dernières décennies. La mortalité par mélanome a augmenté jusqu'aux années 1990, puis semble se stabiliser ; celle liée aux carcinomes a diminué.

Les données épidémiologiques actuelles soulignent l'importance du diagnostic précoce et d'une prise en charge adaptée des cancers cutanés. Les progrès futurs devront cibler particulièrement les mélanomes à croissance rapide et les sujets âgés.

Références

1. Behamou E, Laplanche A, Wartelle M *et al.* (1990) Incidence des cancers en France 1978-1982. Editions Inserm, Paris
2. Ménégos F, Chérié-Challine L (1998) Le cancer en France : incidence et mortalité. La documentation française
3. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM *et al.* (2003) Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 51: 3-30

4. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM *et al.* (2003) Estimations nationales : tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1978 et 2000. BEH 41-42: 190-3
5. Chérié-Challine L, Halna JM, Remontet L (2004) Situation épidémiologique du mélanome cutané en France et impact en termes de prévention. BEH 2: 5-8
6. Halna JM (2002) « Mélanome de la peau », in Remontet L, Buemi A, Velten M *et al.* Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000, Institut de Veille Sanitaire, Actis, Paris: 93-8
7. www.invs.sante.fr
8. www.enccr.com.fr
9. www.arer68.org
10. Lipsker DM, Hedelin G, Heid *et al.* (1999) Striking increase of thin melanoma contrasts with stable incidence of thick melanomas. Arch Dermatol 135: 1451-6
11. Engel F, Velten M, Hedelin G *et al.* (2006) Le mélanome dans le Bas-Rhin : résultats d'une étude anatomo-clinique rétrospective (1980-2004). Ann Dermatol Venereol (suppl. 4): 47
12. D Lipsker (2006) Growth rate, early detection and prevention of melanoma. Arch Dermatol 142: 1638-40
13. Grosclaude P, Hedelin G, Macé-Lesech J *et al.* (2003) Survie des patients cancéreux en France et en Europe : resultants de l'étude Eurocare pour la période 1990-1994. BEH 41-42: 202-4
14. Brisson C, Reynaud-Hautin C, Bure E *et al.* (1999) Étude épidémiologique prospective sur 115 nouveaux mélanomes cutanés en Vendée en 1997. Nouv Dermatol 18: 225-6
15. Bernard P, Derancourt C, Arnoult-Coudoux E *et al.* (2001) Association des Dermatologues de Champagne-Ardenne. Étude prospective de l'incidence des cancers cutanés dépistés en pratique dermatologique dans la région Champagne-Ardenne. Ann Dermatol Venereol 28 : 883-7
16. Gerbaut L, Lejeune ML, Abou-Samra T *et al.* (2003) Epidemiological survey of melanoma in the Auvergne region (France): is there an increased incidence in Auvergne? Eur J Epidemiol 18: 331-5
17. Baccard M, Havard S, Souques M, Groupe mélanome de PETRI (1996) Étude prospective de l'incidence du mélanome dans la région Ile de France en 1994. BEH 131-2
18. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM (2003) Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953-1977: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. Int J Cancer 107: 119-26
19. van der Esch EP, Muir CS, Nectoux J *et al.* (1991) Temporal change in diagnosis criteria as a cause of increase of malignant melanoma over time is unlikely. Int J Cancer 47: 483-90

20. Grange F (2005) Épidémiologie du mélanome cutané : données descriptives en France et en Europe. *Ann Dermatol Venereol* 132: 975-82
21. MacLennan R, Green AC, Mc Leod GRC, Martin NG (1992) Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *J Natl Cancer Inst* 84: 1427-32
22. Dennis LK (1999) Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real. *Arch Dermatol* 135: 275-80
23. Marks R (2002) The changing incidence and mortality of melanoma in Australia. *Recent Results Cancer Res* 160: 113-21
24. Lens MB, Dawes M (2004) Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 150: 179-85
25. Elwood JM, Jopson J (1997) Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 73: 198-203
26. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R *et al.* (2003) The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi and skin cancer. *J Invest Dermatol* 120: 1087-13
27. Veierod MB, Weiderpass E, Thorn M *et al.* (2003) A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous melanoma in women. *J Nat Cancer Inst* 95: 1530-8
28. Scrivener Y, Engel F, Lipsker D, Cribier B (2005) Stabilité du nombre de carcinomes basocellulaires chez les moins de 40 ans depuis 1976 : résultats d'une étude anatomo-clinique rétrospective. *Ann Dermatol Venereol* 132 (suppl.9): 30
29. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B (2002) Variation of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathologic subtype. *Brit J Dermatol* 147: 41-7
30. Bernard P, Grob JJ, Dupuy A *et al.* (2005) Étude prospective de la fréquence du diagnostic clinique de carcinome basocellulaire et de kératoses actiniques en pratique dermatologique en France. *Ann Dermatol Venereol* 132 (suppl.9): 30-1
31. Halna JM, Grandadam M, Buemi A (2000) Étude épidémiologique des cancers cutanés basée sur la population d'un département français de 1998 à 1996 : résultats du registre des cancers du Haut-Rhin. *Nouv Dermatol* 19: 48-55

Aspects cliniques des cancers cutanés

B. Guillot

Les cancers cutanés sont parmi les plus fréquents des cancers humains. Il en existe trois grands types : les carcinomes, tumeurs développées aux dépens des cellules épidermiques, et qui peuvent être basocellulaires, épidermoïdes ou annexiels ; les mélanomes, développés aux dépens des cellules pigmentaires de la peau, les mélanocytes ; les sarcomes, développés à partir des cellules du tissu conjonctif dermique. Les carcinomes annexiels et les sarcomes cutanés ne feront pas l'objet d'une description dans cet ouvrage en raison de leur fréquence trop faible pour pouvoir envisager un quelconque dépistage.

Les carcinomes

Le carcinome basocellulaire ⁽¹⁾

Il s'agit d'une tumeur extrêmement fréquente survenant le plus souvent de manière sporadique après 40 ans et notamment chez des patients à phototype clair ayant subi des expositions solaires intenses et répétées au cours de leur vie. Plus exceptionnellement, le carcinome basocellulaire peut se développer sur un terrain génétique prédisposant au cancer : le xéoderma pigmentosum lié à un déficit des enzymes de réparation de l'ADN et le syndrome des hamartomes basocellulaires ou syndrome de Gorlin, qui associe des anomalies osseuses, neurologiques et cutanées liées à un déficit congénital du gène « *patched* », gène impliqué dans le développement embryonnaire, en sont les exemples les mieux connus.

En règle générale, le carcinome basocellulaire ne survient pas sur une lésion précancéreuse. Il est localisé dans les zones photo exposées dans plus de 85 % des cas.

Aspects histocliniques

La forme de début se manifeste sous forme d'une lésion de petite taille : grains saillants à consistance ferme, couleur peu normale ou grisâtre, volontiers recouverts de télangiectasies (fig. 1), plus rarement érosion en coup d'ongle superficielle où lésion érythémato-squameuses et kératosiques. La chronicité de ces lésions, leur absence de guérison spontanée doit conduire à une biopsie à visée diagnostique. À la phase d'état, trois types cliniques de carcinome basocellulaire sont décrits :

- *le carcinome basocellulaire nodulaire* ; il s'agit d'une papule ou d'un nodule lisse translucide recouvert de fines télangiectasies. Il s'agit de la perle basaliomateuse. La lésion augmente progressivement de volume mais peut atteindre une taille variable. La périphérie peut être constituée d'une succession de perles. Une ulcération centrale n'est pas rare. Il s'agit de la forme la plus fréquente de carcinome basocellulaire puisqu'elle en représente les deux tiers.
- *le carcinome basocellulaire superficiel* ; localisé surtout sur le tronc ou les membres, il se présente sous forme d'une plaque rouge, plane, bien limitée, à extension centrifuge. La lésion est souvent recouverte de petites squames ou de croûtes. Les perles basaliomateuses sont parfois visibles en périphérie. Les formes multiples d'emblée ne sont pas exceptionnelles.
- *le carcinome basocellulaire sclérodermiforme* ; c'est une variété rare de carcinome baso-cellulaire puisqu'il représente moins de 10 % de l'ensemble des cas observés. L'aspect clinique est celui d'une plaque dure, brillante, mal limitée et déprimée, ressemblant à une cicatrice blanche. Elle évolue lentement de façon centrifuge avec des limites floues et difficiles à préciser.

Ces trois variétés cliniques de carcinomes basocellulaires peuvent toutes s'ulcérer ou se pigmenter par dépôt de pigment mélanique posant alors parfois un problème de diagnostic différentiel avec le mélanome.



Fig. 1 - Carcinome basocellulaire débutant.

Au plan histologique, il est également possible de reconnaître un carcinome basocellulaire nodulaire, constitué d'un ou plusieurs nodules de grande taille localisés dans le derme, bien circonscrits et bien limités, faits de cellules basaloïdes dont les noyaux sont agencés en palissades en périphérie. Le carcinome basocellulaire superficiel se définit par la présence de nids tumoraux intra-épidermiques appendus à l'épiderme ou aux follicules pileux. Les foyers tumoraux peuvent apparaître multiples, séparés par des intervalles de peau normale mais, il s'agit en règle de la même tumeur et non pas de plusieurs foyers indépendants comme le confirment les études en reconstruction 3D.

Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme réalise une infiltration du derme par des foyers tumoraux constitués de cordons effilés, parfois constitués d'une seule assise cellulaire. On distingue également une quatrième variété histologique : les carcinomes basocellulaires infiltrants, qui peuvent être trabéculaires ou micronodulaires. Ils sont constitués de foyers tumoraux peu cellulaires, d'architecture variée en îlots irréguliers ou en travées.

Le pronostic

Le carcinome basocellulaire est une tumeur de bon pronostic puisqu'elle ne métastase quasiment jamais. Les formes métastatiques, exceptionnelles, surviennent sur un terrain particulier ou chez des patients ayant négligé pendant de nombreuses années leur lésion cutanée.

Le pronostic est donc essentiellement lié au risque de récurrence, au risque d'envahissement local ou loco-régional en cas de récurrence, et enfin à la difficulté de prise en charge thérapeutique compte tenu notamment de la localisation faciale très fréquente. La mortalité par carcinome basocellulaire est exceptionnelle. Les facteurs pronostiques sont à la fois cliniques et histologiques. La localisation est l'un des facteurs cliniques conditionnant le pronostic. Il est possible de distinguer une zone à bas risque de récurrence (tronc et membre), une zone à risque intermédiaire (front, joue, menton, cuir chevelu et cou) et enfin une zone à haut risque de récurrence constituée par le nez et les zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique. Le deuxième facteur pronostique est la taille de la tumeur : un carcinome de plus de 1 cm sur la zone à haut risque ou de plus de 2 cm sur les autres zones est considéré comme de mauvais pronostic. Les formes mal limitées cliniquement et sclérodermiformes ainsi que les formes récidivées sont de plus mauvais pronostic que les autres formes cliniques.

Sur le plan histologique, les carcinomes basocellulaires sclérodermiformes et infiltrants sont considérés comme étant de mauvais pronostic. L'existence d'une infiltration périnerveuse est également de mauvais pronostic. En revanche, l'âge et le sexe ne sont pas des facteurs pronostiques identifiés.

L'ensemble de ces facteurs pronostiques permet une classification en trois grades. Les carcinomes basocellulaires de mauvais pronostic sont constitués des formes cliniques sclérodermiformes et mal limitées et des formes histologiques agressives, des formes récidivées, sauf pour les carcinomes basocellulaires superficiels et des

carcinomes basocellulaires nodulaires situés sur la zone à haut risque de récurrence et de taille supérieure à 1 cm.

À l'inverse, les carcinomes basocellulaires de bon pronostic sont représentés par les carcinomes basocellulaires superficiels primaires, les carcinomes basocellulaires nodulaires primaires bien limités de moins de 1 cm sur la zone à risque intermédiaire et de moins de 2 cm sur la zone à bas risque de récurrence. Le groupe de pronostic intermédiaire est constitué par les autres situations cliniques, à savoir les carcinomes basocellulaires superficiels récidivés, les carcinomes basocellulaires nodulaires de moins de 1 cm sur zone à haut risque, de plus de 1 cm sur zone à risque intermédiaire et de plus de 2 cm sur zone à bas risque. Cette classification pronostique va permettre un arbre décisionnel thérapeutique.

Le carcinome épidermoïde (2)

Le carcinome épidermoïde est moins fréquent que le carcinome basocellulaire dans un rapport de 1 sur 4. Il touche des populations de phototype clair soumises à des expositions solaires prolongées. Ils sont habituellement sporadiques, mais peuvent survenir dans le cadre de maladies congénitales comme le xérodérma pigmentosum, ou l'épidermodysplasie verruciforme, génodermatose caractérisée par une infection chronique de la peau par des papillomavirus humains oncogènes.

Aspects histocliniques

Contrairement aux carcinomes basocellulaires, les carcinomes épidermoïdes surviennent très fréquemment sur des lésions précancéreuses (cf. chapitre 4). Le carcinome épidermoïde apparaît habituellement après 60 ans. Il est plus fréquent chez



Fig. 2 - Carcinome épidermoïde.

l'homme que chez la femme. L'atteinte des zones photo exposées est observée dans plus de 80 % des cas. L'atteinte des muqueuses buccales ou génitales n'est pas rare. Cliniquement, la lésion se présente sous forme d'une lésion nodulaire, croûteuse, souvent ulcérée. Elle peut se présenter sous forme d'une ulcération chronique et c'est notamment le cas au niveau des muqueuses. Elle peut prendre au contraire un caractère végétant ou hyperbourgeonnant (fig. 2).

En histologie, le carcinome épidermoïde est constitué de kératinocytes de grande taille, organisés en travées ou en lobules, souvent mal limités. Une différenciation kératinisante est fréquemment observée donnant naissance à des globes cornés. Le degré de différenciation

cellulaire est variable, certaines tumeurs étant constituées de kératinocytes très différenciées, d'autres au contraire très indifférenciées.

Le pronostic

Le pronostic des carcinomes épidermoïdes est lié au risque de récurrence, au risque d'invasion loco-régionale, aux difficultés de traiter des lésions souvent situées sur le visage ou les muqueuses, mais également au risque de développement de métastases ganglionnaires ou plus rarement viscérales. C'est dans ces rares cas que le pronostic vital peut être mis en jeu. Le taux de mortalité est évalué de 0,5 à 2 pour 100 000 habitants par an. Les facteurs déterminants de ce pronostic sont à la fois cliniques et histologiques. Les facteurs cliniques sont la localisation de la tumeur : les oreilles, les lèvres, les zones péri-orificielles du visage sont des zones de mauvais pronostic. Les carcinomes épidermoïdes survenant sur des lésions cutanées chroniques préexistantes sont également de mauvais pronostic. Une taille supérieure à 2 cm est un facteur de mauvais pronostic, de même que l'existence d'une immunodépression iatrogène ou acquise.

Histologiquement, le niveau d'invasion dans le derme, le degré de différenciation et la présence d'une invasion périneurale sont les trois facteurs pronostics essentiels.

Traitement des carcinomes

Le traitement des carcinomes cutanés fait appel essentiellement à la chirurgie enlevant l'ensemble de la tumeur et une marge de tissu sain dont la mesure est liée aux facteurs pronostiques, qu'il s'agisse de carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes. Les alternatives à la chirurgie sont essentiellement la radiothérapie qui donne de bons résultats dans certaines formes cliniques particulières et en cas de contre-indication à la chirurgie.

Les traitements médicaux tels que la cryothérapie, la photothérapie dynamique ou les immuno-modulateurs locaux ne sont envisageables que dans les carcinomes basocellulaires de bon pronostic et devant une contre-indication chirurgicale.

Le mélanome (3)

Le mélanome est une tumeur maligne développée aux dépens des mélanocytes, cellules différenciées pour la fabrication du pigment assurant la coloration de la peau. C'est la plus grave des tumeurs malignes cutanées car elle peut métastaser, mettant alors en jeu le pronostic vital du patient.

Aspects histocliniques

Sur le plan anatomo-clinique, quatre formes de mélanome sont décrites : le mélanome superficiel extensif, le mélanome nodulaire, le mélanome de Dubreuilh et le mélanome acrolentigineux.

– *Le mélanome superficiel extensif* (fig. 3) ; c'est la forme la plus fréquente. Il s'étend d'abord de manière horizontale en intra-épidermique puis verticalement, envahissement progressivement les différentes structures du derme. La phase d'évolution horizontale est vraisemblablement longue sans qu'il soit possible de la chiffrer de manière précise.

Sur le plan clinique, la lésion a l'aspect d'une tache pigmentée à contours irréguliers, polycyclique, de couleur inhomogène. Ces paramètres cliniques sont évolutifs au fil du temps. Lors de la phase d'extension verticale, une infiltration de la lésion puis une prolifération patente sont visibles.

– *Le mélanome nodulaire* ; il se développe rapidement et d'emblée de manière verticale atteignant très rapidement les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Il se présente sous forme d'une tache puis d'un nodule noir ou achromique qui s'étend rapidement à la surface et au-dessus du niveau de la peau pouvant devenir vultueux ulcéré et hémorragique.

– *Le mélanome acrolentigineux* ; il est observé au niveau des paumes, des plantes et des ongles. Il s'étend pendant plusieurs mois ou années de manière horizontale, puis devient invasif de manière verticale. Il est souvent de grande taille, il peut être peu ou partiellement pigmenté. Le diagnostic différentiel avec d'autres lésions acrales, notamment carcinome, voire les lésions bénignes comme les verrues, est possible.



Fig. 3 - Mélanome superficiel extensif.

– *Le mélanome de Dubreuilh* ; c'est un mélanome *in situ* observé plus de 90 fois sur 100 au niveau du visage chez des malades de plus de 60 ans. Il s'agit d'une tache brune hétérogène en couleur et de contours très irréguliers, qui s'étend en tache d'huile. Progressivement, elle peut devenir nodulaire, tumorale, voire hémorragique au moindre traumatisme.

En histologie, le mélanome se caractérise par une composante intra-épidermique et une composante dermique. La phase intra-épidermique est faite de mélanocytes regroupés en thèques ou en nappes (mélanome lentigineux) disposées irrégulièrement le long de la basale. Une ascension pagétoïde de mélanocytes isolés dans les couches superficielles de l'épiderme est fréquente. La composante dermique est constituée d'un envahissement plus ou moins profond du derme par les mélanocytes tumoraux, souvent associés à un infiltrat inflammatoire d'intensité variable. La nature mélanocytaire est souvent facile à affirmer lorsque les cellules contiennent de la mélanine. Dans le cas contraire, l'immunohistochimie à l'aide d'anticorps spécifiques de la cellule mélanique (PS100, MelanA, Tyrosinase, etc.) permet de confirmer facilement le diagnostic.

Pronostic

Le pronostic du mélanome est lié au risque de récurrence locale, régionale ou générale. La survenue de métastases ganglionnaires ou viscérales est directement corrélée à l'épaisseur de la tumeur (grade de Breslow) et à la présence ou non d'une ulcération. La présence de métastases ganglionnaires est associée à une diminution de la survie globale puisqu'en cas d'atteinte ganglionnaire, et selon le nombre de ganglions envahis, le taux de survie à 5 ans varie de 40 à 25 %. En cas de métastases viscérales le pronostic est extrêmement péjoratif puisque le taux de survie à 5 ans est inférieur à 15 %.

Traitement

Au stade de maladie locale, le traitement est chirurgical et les marges d'exérèse font l'objet d'un consensus national et international. En cas de récurrence régionale, le traitement curatif reste également chirurgical. La place exacte de l'interféron dans ces deux situations reste mal définie et non consensuelle. En cas de diffusion métastatique viscérale, le traitement est le plus souvent palliatif et fait appel à la chimiothérapie.

Références

1. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B (2006) Management of basal cell carcinoma in adults. Clinical practice guidelines. Eur J Dermatol 16: 394-401
2. Alam M, Ratner D (2001) Cutaneous squamous-cell carcinoma. New Engl J Med 344: 975-83

3. Negrier S, Saiag P, Guillot B *et al.* (2005) Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané M0. *Ann Dermatol Venerol* 132(1): 10S3, 10S85

Nævus : précurseurs et marqueurs de risque de mélanome

M.-A. Richard

Définitions

Les naevus, anciennement appelés nævus mélanocytaires, sont des hyperplasies mélanocytaires bénignes focalisées dans la peau. On suppose que les nævus banaux, présents chez tous les individus, sont des néoplasies acquises. On les oppose ainsi du point de vue pathogénique aux nævus congénitaux qui sont considérés comme des hamartomes et qui restent rares (1).

Les nævus communs ou banaux

Ils correspondent *stricto sensu* à ce que l'on appelle aussi communément les grains de beauté. Ce sont des tumeurs ubiquitaires : tout le monde en présente à l'état normal sur sa peau en nombre variable. Les lésions sont susceptibles d'apparaître sur l'ensemble du revêtement cutané, y compris les zones pileuses, voire au niveau du lit unguéal. Il s'agit dans la majorité des cas de macules brunes ou noires, ovalaires ou arrondies, certains sont décrits comme cliniquement atypiques (*cf. infra*), d'autres sont en dôme ou tubéreux, parfois centrés par un poil, parfois de couleur normale, ou verruqueux. Certains nævus se présentent comme de simples hyperpigmentations circonscrites de la peau (lentigo), ou comme des lésions bleutées donnant un aspect de tatouage (nævus bleu). Malgré cette diversité clinique, leur diagnostic est dans la majorité des cas facile.

Les nævus communs passent par différents stades évolutifs au cours de la vie, ce qui correspond à des modifications très progressives de leur morphologie et de leurs caractéristiques histologiques. Dans l'enfance et l'adolescence, prédominent des lentigos, taches brunes ou noires bien limitées et à l'âge adulte se développent des lésions plus en relief, pigmentées ou non. Histologiquement, les diverses étapes de la maturation naevique font passer les lésions d'une prolifération mélanocytaire épidermique lentigineuse puis jonctionnelle de type thécal à une lésion composée

associant un contingent thécal à la fois jonctionnel et dermique puis à une lésion de composante dermique pure. La morphologie des mélanocytes naeviques change selon ses composantes : il existe un gradient de maturation qui fait passer les cellules des thèques d'un aspect épithélioïde dans l'épiderme à un aspect plus fusiforme dans leur composante dermique.

À l'échelon moléculaire, les connaissances concernant les mécanismes du contrôle de la formation des nævus restent fragmentaires. S'agit-il de néoplasies acquises résultant d'une prolifération monoclonale des mélanocytes matures normalement constitutifs de l'épiderme (2, 3) par perte d'homéostasie et migration secondaire dans le derme des mélanocytes normalement constitutifs de l'épiderme ? Cette migration résulte-t-elle d'un phénomène de colonisation active ou d'évacuation passive du derme (4) ? Y a-t-il un changement de phénotype adhésif et migratoire des mélanocytes naeviques du derme ? (5) Les nævus résultent-ils d'une perte du contrôle du système d'inhibition de l'apoptose des mélanocytes matures ou d'un processus prolifératif vrai ? Quelle est l'implication des métalloprotéinases matricielles dans la migration dermique des mélanocytes (6) ?

Un modèle génétique théorique récent suggère que le développement des cellules naeviques résulterait d'une mutation unique spontanée et inévitable (*mole gene*) survenant lors du développement des précurseurs mélanocytaires cutanés (7).

Les nævus dit cliniquement atypiques

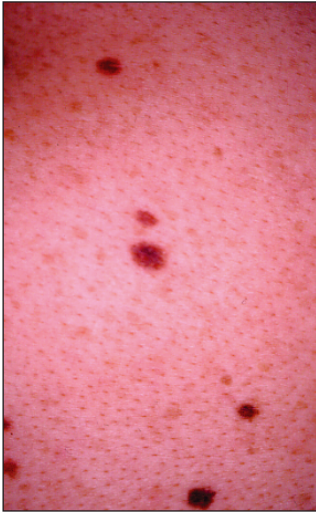


Fig. 1 - nævus cliniquement atypique.

Ils se distinguent au sein des nævus banals comme des lésions de grande taille (supérieure à 5 mm), dont la teinte générale est souvent brun rougeâtre, la coloration inhomogène, les bords irréguliers et la forme asymétrique (fig. 1). Ce sont des lésions fréquentes dans la population générale, puisque présentes dès l'adolescence et chez 2 à 5 % des sujets adultes caucasiens (8-10) selon les études et qui correspondent à des nævus en expansion, actifs, en croissance et non pas à des mélanomes débutants comme pourraient le faire suggérer leurs caractéristiques morphologiques (cf. infra).

Les nævus congénitaux

Ils sont par définition présents à la naissance et ils s'opposent du point de vue chronologique aux nævus acquis ou banals qui apparaissent au cours des premières années de la vie. Ils sont considérés comme des hamartomes ou des dys-embryomes c'est-à-dire des malformations par arrêt plus ou moins précoce lors de l'embryogénèse de la différenciation et/ou de la migration et blocage dans le derme ou l'hypoderme des précurseurs mélanocytaires (cellules multipotentes schwanno-mélanocytaires) normalement issus de la crête neurale et destinés à coloniser l'épiderme. La polyclonalité de ces lésions est en faveur de cette hypothèse (11).

Les nævus congénitaux de petite taille

Ils concernent 1 naissance sur 100 ou 200 et, en dehors de leur chronologie d'apparition « congénitale », ils n'ont en général aucune particularité clinique ou histologique qui permette de les distinguer des nævus communs. Leur taille par convention ne dépasse *habituellement* pas quelques centimètres.

Les nævus congénitaux de grande taille

Ces lésions sont rares ; leur incidence est estimée selon les séries à 1 lésion pour 2000 à 10 000 naissances. Ils sont généralement visibles à la naissance, mais ils sont parfois d'apparition plus tardive, c'est-à-dire que certains peuvent être seulement perçus dans les premières années de la vie. La majorité des lésions présente des caractéristiques histologiques en faveur d'une lésion d'origine dysembryoplasique : hyperplasie épithéliale associée, contingent mélanocytaire dermique et/ou hypodermique, intrication avec les structures pilaires, les autres annexes épithéliales et/ou les gaines nerveuses. Cliniquement, ces lésions sont très polymorphes. Les vastes nappes très pigmentées, avec un aspect verruqueux et mamelonné et une hyperpilosité, parfois étendues sur de grandes zones anatomiques (nævus en caleçon, en hémicorps), et qui sont souvent associées à de multiples nævus congénitaux de plus petite taille répartis sur le reste du corps (nævus satellites) sont les plus typiques. Certains grands nævus s'associent dans 2 à 7 % des cas à une mélanose neuro-méningée (ou mélanose neuro-cutanée) parfois découverte uniquement par IRM (12). L'atteinte neurologique concerne surtout les enfants atteints de grands nævus de l'axe postérieur avec plus de 20 nævus satellites.

Facteurs contrôlant l'épidémiologie des nævus communs

Les nævus communs ne sont pas présents à la naissance. Les premières lésions apparaissent chez un individu vers l'âge de 4 à 5 ans et leur nombre augmente progressivement pour atteindre un plateau au cours de la troisième décennie puisque chaque sujet en possède un nombre total moyen qui varie entre 10 et 40 à l'âge de

30-35 ans (9, 13). On semble actuellement exclure la possibilité d'un effet de type cohorte, et on admet que le nombre total de nævus de l'individu diminuerait dans les dernières décades de la vie (9). Les mécanismes à l'origine de cette involution sont probablement multiples bien que mal connus : régression immunologique (comme, par exemple, par phénomène de halo nævus ou Suttonisation) ou involution progressive et insidieuse au cours de laquelle les nævus deviendraient tubéreux puis disparaîtraient.

Le nombre et le type de nævus communs sont sous contrôle génétique, dans un système très probablement de type polygénique. Les nævus sont ainsi plus fréquents dans les races caucasiennes que dans les races noires et asiatiques. Les études chez les jumeaux ont surtout montré une forte corrélation du nombre de nævus chez les jumeaux monozygotes (14-16). De plus, il existe une forte corrélation entre la densité naevique d'un individu et celle de ses deux parents (13, 17).

Il existe, par ailleurs, un lien entre le nombre et le type de nævus et les facteurs génétiques qui contrôlent les différentes caractéristiques pigmentaires d'un individu avec une prédominance des lésions chez les sujets de carnation cutanée claire, présentant de nombreuses taches de rousseur (éphélides), des yeux clairs ainsi qu'une grande sensibilité lors des expositions solaires avec tendance aux coups de soleil (17-22).

En dehors d'un contrôle génétique, d'autres facteurs influent la naevogénèse, les principaux étant les expositions solaires de l'enfance, de l'adolescence et l'immuno-dépression.

Un excès de nævus a été ainsi démontré chez les transplantés d'organe et après transplantation médullaire (23), chez les sujets infectés par le VIH (24), après chimiothérapie (25, 26) ou après traitements immunosuppresseurs dont des agents biologiques (27). Dans ce contexte d'immuno-dépression, la survenue de nouvelles lésions pigmentées se ferait souvent sur un mode éruptif, avec un excès de nævus sur les paumes et les plantes. Les études épidémiologiques ont surtout confirmé l'influence du rayonnement ultraviolet (UV) sur la densité naevique d'un individu, particulièrement pendant l'enfance et l'adolescence (13, 16, 21, 22, 28, 29). Elles ont montré que les expositions chroniques (30, 18) ou cumulées (17, 28) influençaient le nombre total de nævus, les expositions solaires intenses ou aiguës ceux de grande taille (13, 18, 19, 30, 31).

Les mécanismes de la naevogénèse UV induite restent cependant théoriques : effet de l'immuno-dépression induite par les irradiations UV ? ou activation et prolifération mélanocytaire induite par les UV ?

Comme la protection solaire et la réduction des expositions solaires pourraient prévenir de l'apparition des nævus, ces derniers représenteraient donc des marqueurs biologiques indirects des stratégies de prévention primaire du mélanome (campagnes de prévention solaire, usage de photoprotecteurs externes, etc.). Les premiers résultats des études épidémiologiques semblent cependant modérés : les programmes prospectifs, parfois randomisés, réalisés dans les pays les plus avancés au cours de stratégies de prévention, suggèrent un effet minime des différentes interventions (32-34) sur la diversité naevique d'un individu.

La part respective de la génétique et des facteurs de l'environnement dans la naévo-génèse (taille, morphologie, densité naevique) montre cependant la prépondérance des facteurs génétiques, cette prépondérance augmentant avec l'âge (14, 15, 17).

Nævus : précurseurs de mélanome

Un précurseur de cancer se définit en règle générale comme une lésion, qui lorsqu'elle est présente, possède un fort taux de transformation. Autrement dit, une exérèse systématique d'un précurseur éviterait l'apparition du cancer (prévention secondaire). Dans le cas du mélanome, les nævus sont donc théoriquement les seuls précurseurs possibles de mélanome puisque issus des mêmes cellules mélanocytaires.

Un nævus particulier est-il un précurseur de mélanome ?

Le nævus dysplasique

Il a longtemps été mis en avant, comme étant un candidat potentiel à la transformation. Le concept historique de nævus dysplasique, a été abordé par Clark en 1978, puis repris par Elder en décrivant des syndromes dysnaeviques familiaux avec risque accru de mélanome sous le terme de syndrome du nævus dysplasique : ce syndrome désignait la présence en grand nombre de nævus uniquement identifiés sur le plan histologique et désignant des nævus jonctionnels présentant des particularités histologiques avec atypies cytologiques et architecturales, horizontalisation des thèques, stroma réaction importante combinant fibroplasie lamellaire et infiltrat inflammatoire modéré du derme sous-jacent (fig. 2). Ces auteurs souhaitaient positionner ces nævus particuliers sur le plan histologique comme le stade intermédiaire entre le nævus et le mélanome, c'est-à-dire comme des précurseurs

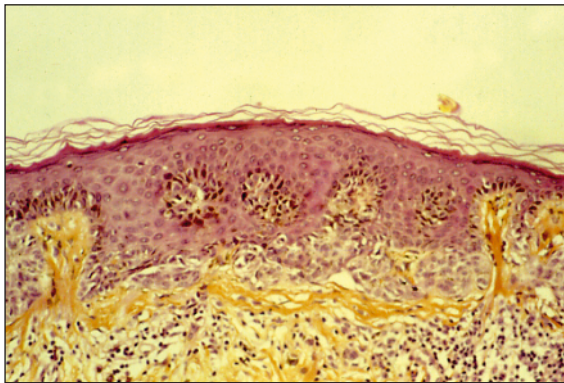


Fig. 2 - Nævus dysplasique.

potentiels de mélanome voire des mélanomes débutants (35). Dans leur théorie, puisque les nævus dysplasiques étaient présents en grand nombre, ils pouvaient également expliquer la présence d'éléments naeviques situés au contact de certains mélanomes et décrits dans environ 50 % des séries histologiques de mélanome (36). Cette hypothèse de précurseur semblait également recevable du point de vue moléculaire, puisque l'on a décrit plus d'instabilités génétiques dans les nævus cliniquement atypiques que dans les nævus banals (perte d'hétérozygotie dans les études de microsatellites) (37) et les lésions expriment différents marqueurs de prolifération cellulaire (35).

Or ces nævus dits histologiquement « dysplasiques » ne sont pas identifiables cliniquement, et en particulier il n'y a aucune concordance histoclinique avec les nævus dits « cliniquement atypiques » (38).

Actuellement, il est bien admis que la dégénérescence des nævus dysplasiques est exceptionnelle ce qui exclut leur caractère de lésion précurseur (39).

Le risque de transformation des nævus banals en mélanome est négligeable

Si cette transformation est possible, celle-ci reste un événement exceptionnel. Car il est parfaitement établi que la majorité des mélanomes naissent 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 nævus restant stables. Il n'y a, par ailleurs, aucune corrélation entre la densité naevique sur un territoire anatomique et celle de la survenue d'un mélanome dans cette zone (40). Le risque de transformation des nævus banals est donc probablement très faible et la présence des nævus n'explique pas la majorité des mélanomes. En effet, le nombre moyen de nævus étant de 20 à 30 par individu, avec une incidence actuelle estimée à 1 mélanome pour 100 000 individus, le risque de transformation d'un nævus à l'échelon d'un individu est insignifiant. Certains auteurs, à partir des données histologiques des mélanomes associés à des résidus de nævus et du nombre total de nævus d'un individu, ont estimé que le risque cumulatif de transformation d'un nævus en mélanome pour un individu de 20 ans est estimé à 1/30 000 pour un homme, 1/10 000 pour une femme et à 1/33 000 chez l'homme après l'âge de 60 ans (41).

Par ailleurs, même si 20 % des patients allèguent que leur mélanome s'est développé sur une lésion qu'ils avaient depuis « toujours », il est impossible de rattacher cette notion à celle de d'un nævus préexistant qui s'est transformé (42).

De plus, même si les séries histologiques décrivent des mélanomes qui se développeraient à partir d'un nævus dans environ 20 % à 50 % des cas (36, 43), l'interprétation des lésions reste délicate. Il y a en effet le risque d'une confusion entre ce qui sera considéré par un pathologiste comme un résidu naevique et la composante lentigineuse d'un mélanome. À l'inverse, certains mélanomes en progression peuvent aboutir à la destruction d'éventuelles lésions naeviques préalables.

Pour ces différentes raisons, le chiffre de 5 à 10 % de mélanomes développés ou associés à un nævus préexistant semble raisonnable. Ce risque dépendrait de l'âge du patient et serait plus fréquent chez les sujets concernés par un mélanome les plus jeunes. Par ailleurs, le potentiel intrinsèque de transformation des nævus dits cliniquement atypiques est probablement similaire à celui d'un nævus banal (39).

L'exérèse chirurgicale prophylactique et systématique des nævus communs banals est donc totalement incohérente en termes de prévention du mélanome.

Le problème des nævus congénitaux

La fréquence de transformation des nævus présents à la naissance est globalement très faible : un suivi objectif clinique prolongé de nævus congénitaux (quelle que soit leur taille) n'a montré aucune dégénérescence après 14 ans de surveillance (44).

Les nævus congénitaux de petite taille sont indiscernables des nævus acquis banals tant sur le plan histologique que clinique. Les données concernant leur risque de transformation sont controversées. Leur taux de dégénérescence est mal estimé (45) mais sans doute proche de celui observé pour les nævus banals et la transformation se ferait après la puberté. L'exérèse systématique des nævus congénitaux de petite taille n'est pas donc souhaitable en termes de santé publique et de prévention du mélanome.

Les nævus congénitaux de grande taille sont beaucoup plus rares mais on considère qu'une plus grande proportion d'entre eux serait susceptible de dégénérer. Ce risque de transformation au cours de la vie est estimé selon les études entre 5 et 15 % (46, 47) inférieur à 3 % voire à 1 % dans les publications les plus récentes (48, 49).

Il augmente avec la surface de la lésion, et peut-être avec la présence de multiples nævus congénitaux même en l'absence de nævus géant. La dégénérescence concernerait principalement les nævus géants médians ou axiaux (ceux du tronc) (fig. 3), mais pas les nævus satellites parfois associés (49). Mais comme ils sont très rares, seule une infime partie des mélanomes (inférieure à 0,1 % de l'ensemble des mélanomes) dérive de ces syndromes malformatifs. La dégénérescence surviendrait le



Fig. 3 - Nævus congénital.

plus souvent chez l'enfant entre 5 ans (46) et 7 ans (49), plus rarement à l'adolescence et à l'âge adulte, parfois dans un foyer de mélanose neuroméningée associée.

L'impact en termes de santé publique et de prévention du mélanome de la prise en charge des nævus congénitaux, particulièrement ceux de grande taille, est donc négligeable et leur prise en charge est délicate (50). Car si leur exérèse préventive est souhaitable, elle n'est pas réalisable en pratique dans la majorité des cas, du fait de la surface ou de l'extension en profondeur de ces syndromes malformatifs. Il n'existe pas d'ailleurs d'autre traitement satisfaisant : le curetage néonatal (51) donnerait des résultats esthétiques initialement satisfaisants mais expose aux résurgences naeviques tardives et ne modifie pas le risque de mélanome puisqu'il laisse en place la majorité du composant tumoral profond.

Nævus et phénotype naevique, marqueurs de risque de mélanome

Les méta-analyses sur les facteurs de risque de mélanome cutané identifient toutes des paramètres du phénotype naevique comme le principal facteur de risque de mélanome (10).

Le phénotype naevique

La capacité à générer des nævus se traduit par le phénotype naevique de chaque individu, ce dernier étant caractérisé par le nombre, la taille, et l'aspect de ses nævus et qui résulte à la fois de son terrain génétique et des expositions solaires reçues. Chaque individu dispose d'un phénotype qui lui est propre et qui est probablement un bon reflet du degré d'activation de son propre système mélanocytaire.

Il n'y a cependant aucun consensus pour définir le phénotype naevique le plus à risque de mélanome. Celui-ci dépend probablement du nombre et du type clinique de nævus (nævus banal ou nævus atypique, etc.), de leur densité, en particulier dans des zones peu exposées (scalp, fesses, région mammaire, etc.) moins soumises à l'influence des facteurs de l'environnement, de la persistance en nombre anormalement élevé d'un grand nombre de nævus dans les dernières décades de la vie.

Dans la majorité des cas, ce phénotype naevique est génétiquement transmis. Cette transmission implique probablement des gènes multiples comme le démontrent les études chez les jumeaux et la capacité de transmission familiale de phénotypes naeviques extrêmes, tel que le syndrome du nævus atypique et il peut s'y associer la transmission génétique d'un risque majeur de mélanome (BK mole syndrome, FAMM) (52).

Quels sont, parmi les paramètres du phénotype naevique, les marqueurs de risque les plus puissants de mélanome ?

Les deux marqueurs de risque les plus puissants sont la présence de nævus cliniquement atypiques et la présence d'un grand nombre de nævus banaux chez un individu sans que l'on puisse réellement estimer parmi ces facteurs celui qui a le plus d'importance dans l'estimation du risque.

Le syndrome des nævus cliniquement atypiques

Il a été initialement décrit dans les cas de mélanomes familiaux. Il désigne des individus qui ont un grand nombre de nævus (> 50), de grande taille (> 5 mm de diamètre), ayant des aspects atypiques (bords irréguliers, couleur inhomogène et souvent brun rougeâtre), localisés aussi en peau non exposée au soleil et avec de nouvelles lésions qui continuent à apparaître à l'âge adulte (fig. 4). Ce syndrome du nævus cliniquement atypique est souvent familial, parfois associé à une prédisposition familiale au mélanome. La présence de nævus cliniquement atypiques en grand nombre chez un individu est corrélée à une augmentation du risque de mélanome (10). Ce risque est d'autant plus élevé qu'il est associé à un contexte familial de nævus atypique et/ou à des antécédents personnels ou familiaux de mélanome. Greene (53) estime qu'un individu présentant un syndrome du nævus dysplasique, ayant deux individus apparentés au premier degré avec un antécédent de mélanome, a un risque augmenté d'un facteur 500. Cependant, tel qu'il est défini, ce syndrome est exceptionnel puisqu'il concerne moins de 5 % de l'ensemble des patients avec un mélanome.

En dehors de tout contexte familial, un syndrome du nævus cliniquement atypique « sporadique » est possible et la présence de ces nævus cliniquement atypiques serait également un facteur de risque de mélanome (53) : les sujets porteurs de plus de 5 nævus atypiques auraient un risque de mélanome 6 fois supérieur à ceux n'en présentant aucun (RR de 6,36, IC 3,80-10,33). La fréquence de ce syndrome dans la



Fig. 4 - Syndrome du nævus cliniquement atypique.

population générale est très diversement appréciée : 15 % des patients atteints de mélanome sporadique auraient un syndrome du nævus atypique contre 2 % des sujets dans la population générale (8).

De multiples études cas témoins suggèrent que la présence d'un grand nombre de nævus chez un individu serait également un facteur de risque majeur de mélanome

Une méta-analyse récente reprenant la littérature des quinze dernières années (soit 47 études épidémiologiques retenues) estime que le risque relatif de mélanome est de 6,89 (IC 4,63-10,25) chez les sujets porteurs d'un grand nombre de nævus (« 101-120 nævus ») par rapport aux individus ayant moins de 15 nævus, et ce risque relatif serait de 1,47 (IC 1,36-1,59) chez les sujets avec un nombre modéré de nævus (« 16-40 nævus ») par rapport aux sujets ayant moins de 15 nævus (10). Dans d'autres études, le principal facteur de risque serait la présence d'un nombre élevé de nævus de grande taille (54).

On a également montré qu'il y avait une bonne corrélation chez un individu entre sa densité nævique et la présence de nævus atypiques, autrement dit les individus avec beaucoup de nævus sont aussi ceux qui développent beaucoup de nævus atypiques (20).

En résumé, plus les facteurs s'accumulent, plus le risque est élevé, mais nævus communs et nævus atypiques seraient des facteurs prédictifs indépendants du risque (10, 20). Un sujet présentant plus de 100 nævus, ou plus de 20 nævus de plus de 5 mm, ou plus de 10 nævus atypiques, ou plus de 50 nævus dont plus de 5 sont des nævus atypiques ou sont supérieurs à 5 mm et qui a un antécédent personnel ou familial de mélanome, est ainsi considéré comme étant à risque majeur de développer un mélanome (55).

La surveillance médicale et les stratégies de dépistage précoce doivent concerner les individus à risque, définis comme ayant des antécédents personnels ou familiaux de mélanome et/ou de très nombreux nævus et surtout présentant de nombreuses lésions atypiques ; elle doit s'aider de supports photographiques.

En conclusion

Le nombre et le type de nævus chez un individu sont conditionnés par la génétique et les facteurs de l'environnement. nævus et mélanomes partagent les mêmes facteurs de risque : les caractéristiques phénotypiques et les expositions solaires jouant un rôle primordial en tant que facteurs de risque de la mélanogénèse. Le nombre de nævus de grande taille ou cliniquement atypique, qui représente chez un individu le nombre de nævus en croissance, témoigne de la prolifération et de l'activité du système mélanocytaire. On définit ainsi des populations à risque de mélanome à partir de données cliniques et non pas histologiques, en tenant plus compte de la taille, du nombre et de l'aspect général des lésions plutôt que des caractéristiques

cliniques d'un seul naevus. Les syndromes « dysnaeviques » familiaux, qui représentent des facteurs de risque majeurs de mélanome représentent l'extrême des phénotypes næviques à risque par l'extrême en nombre de nævus et en atypie des lésions. La surveillance médicale systématique doit ainsi cibler ces syndromes « dysnaeviques » personnels ou familiaux.

La rareté des précurseurs vrais de mélanome fait qu'ils ne sont qu'à l'origine d'une très faible proportion de l'ensemble des mélanomes et l'exérèse théoriquement souhaitable de ces précurseurs se limite à celle des grands hamartomes congénitaux qui sont souvent inexpugnables. La mise à disposition des nouvelles technologies (microarray, microdissections) devrait permettre de mieux connaître les interactions gènes/gènes et gènes/environnement afin de comprendre les relations naevus/mélanome et le processus de mélanocarcinogénèse.

Références

1. Grob JJ, Jreissati M (1998) Physiopathologie des nævus et du naevocyte. *Ann Dermatol Vénéréol* 125: 860-7
2. Hashimoto Y, Ito Y, Kato T *et al.* (2006) Expression profiles of melanogenesis-related genes and proteins in acquired melanocytic nevus. *J Cutan Pathol* 33: 207-15
3. Krengel S (2005) Nevogenesis-new thoughts regarding a classical problem. *Am J Dermatopathol* 27: 456-65
4. Hui P, Perkins A, Glusac E (2001) Assessment of clonality in melanocytic nevi. *J Cutan Pathol* 28: 140-4
5. Mengeaud V, Grob JJ, Bongrand P *et al.* (1996) Adhesive and migratory behaviors of nevus cells differ from those of epidermal melanocytes and are not linked to the histological type of nevus. *J Invest Dermatol* 106: 1224-9
6. Perez LJ, Penas PF, Atienzar M *et al.* (2006) Implication of MT1-MMP in the maturation steps of benign melanocytic nevi. *J Cutan Pathol* 33: 139-44
7. Blewitt RW (2005) Single genetic mutations can account for melanocytic naevi. *Br J Dermatol* 152: 896-902
8. Newton JA, Bataille V, Griffiths K *et al.* (1993) How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol* 29: 989-96
9. Schafer T, Merkl J, Klemm E *et al.* (2006) The epidemiology of nevi and signs of skin aging in the adult general population: Results of the KORA-survey 2000. *J Invest Dermatol* 126: 1490-6
10. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS *et al.* (2005) Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 41: 28-44
11. Harada M, Suzuki M, Ikeda T *et al.* (1997) Clonality in nevocellular nevus and melanoma: an expression-based clonality analysis at the X-linked genes by polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 109: 656-60

12. Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW *et al.* (2005) Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. *J Am Acad Dermatol* 53: 959-65
13. Wiecker TS, Luther H, Buettner P *et al.* (2003) Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer* 97: 628-38
14. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ *et al.* (2000) Genetics of risk factors for melanoma: an adult twin study of nevi and freckles. *J Natl Cancer Inst* 92: 457-63
15. Wachsmuth RC, Gaut RM, Barrett JH *et al.* (2001) Heritability and gene-environment interactions for melanocytic nevus density examined in a U.K. adolescent twin study. *J Invest Dermatol* 117: 348-52
16. Wachsmuth RC, Turner F, Barrett JH *et al.* (2005) The effect of sun exposure in determining nevus density in UK adolescent twins. *J Invest Dermatol* 124: 56-62
17. Bauer J, Buttner P, Wiecker TS *et al.* (2005) Risk factors of incident melanocytic nevi: a longitudinal study in a cohort of 1,232 young German children. *Int J Cancer* 115: 121-6
18. Gallagher RP, McLean DI, Yang CP *et al.* (1990) Suntan, sunburn, and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. Similarities to melanoma: the Vancouver Mole Study. *Arch Dermatol* 126: 770-6
19. Dennis LK, White E, Lee JA *et al.* (1996) Constitutional factors and sun exposure in relation to nevi: a population-based cross-sectional study. *Am J Epidemiol* 143: 248-56
20. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK *et al.* (2005) Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *Int J Cancer* 116: 144-9
21. Valiukeviciene S, Miseviciene I, Gollnick H (2005) The prevalence of common acquired melanocytic nevi and the relationship with skin type characteristics and sun exposure among children in Lithuania. *Arch Dermatol* 141: 579-86
22. Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM *et al.* (2005) Melanocytic nevi in very young children: the role of phenotype, sun exposure, and sun protection. *J Am Acad Dermatol* 52: 40-7
23. Andreani V, Richard MA, Blaise D *et al.* (2002) Naevi in allogeneic bone marrow transplantation recipients: the effect of graft-versus-host disease on naevi. *Br J Dermatol* 147: 433-41
24. Grob JJ, Bastuji-Garin S, Vaillant L *et al.* (1996) Excess of nevi related to immunodeficiency: a study in HIV-infected patients and renal transplant recipients. *J Invest Dermatol* 107: 694-7
25. de Wit PE, de Vaan GA, de Boo TM *et al.* (1990) Prevalence of naevocytic naevi after chemotherapy for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 18: 336-8
26. Piaserico S, Alaibac M, Fortina AB *et al.* (2006) Clinical and dermatoscopic fading of post-transplant eruptive melanocytic nevi after suspension of immunosuppressive therapy. *J Am Acad Dermatol* 54: 338-40

27. Bovenschen HJ, Tjioe M, Vermaat H *et al.* (2006) Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol* 154: 880-4
28. Bataille V, Grulich A, Sasieni P *et al.* (1998) The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer* 77: 505-10
29. English DR, Milne E, Simpson JA (2006) Ultraviolet radiation at places of residence and the development of melanocytic nevi in children (Australia). *Cancer Causes Control* 17: 103-7
30. Richard MA, Grob JJ, Gouvernet J *et al.* (1993) Role of sun exposure on nevus. First study in age-sex phenotype-controlled populations. *Arch Dermatol* 129: 1280-5
31. Carli P, Naldi L, Lovati S (2002) The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer* 101: 375-9
32. Lee TK, Rivers JK, Gallagher RP (2005) Site-specific protective effect of broad-spectrum sunscreen on nevus development among white schoolchildren in a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 52: 786-92
33. English DR, Milne E, Jacoby P *et al.* (2005) The effect of a school-based sun protection intervention on the development of melanocytic nevi in children: 6-year follow-up. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 977-80
34. Bauer J, Buttner P, Wiecker TS *et al.* (2005) Effect of sunscreen and clothing on the number of melanocytic nevi in 1,812 German children attending day care. *Am J Epidemiol* 161: 620-7
35. Hussein MR (2005) Melanocytic dysplastic naevi occupy the middle ground between benign melanocytic naevi and cutaneous malignant melanomas: emerging clues. *J Cutan Pathol* 33: 139-44
36. Skender-Kalnenas TM, English DR, Heenan PJ (1995) Benign melanocytic lesions: risk markers or precursors of cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 33: 1000-7
37. Landi MT, Baccarelli A, Tarone RE *et al.* (2002) DNA repair, dysplastic nevi, and sunlight sensitivity in the development of cutaneous malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst* 94: 94-101
38. Grob JJ, Andrac L, Romano MH *et al.* (1988) Dysplastic nævus in non-familial melanoma. A clinicopathological study of 101 cases. *Br J Dermatol* 118: 745-52
39. Hurt MA (2005) The melanocytic nevus described by Clark *et al.* What is its nature? What should it be named? An answer from history and from logic. *J Cutan Pathol* 2: 457-60
40. Randi G, Naldi L, Gallus S *et al.* (2006) Number of nevi at a specific anatomical site and its relation to cutaneous malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 126: 2106-10

41. Tsao H, Bevona C, Goggins W, Quinn T (2003) The transformation rate of moles (melanocytic nevi) into cutaneous melanoma: a population-based estimate. *Arch Dermatol* 139: 282-8
42. Richard MA, Grob JJ, Avril MF *et al.* (2000) Delays in diagnosis and melanoma prognosis (I): the role of patients. *Int J Cancer* 89: 271-9
43. Massi D, Carli P, Franchi A *et al.* (1999) Naevus-associated melanomas: cause or chance? *Melanoma Res* 9: 85-91
44. Berg P, Lindelof B (2002) Congenital nevocytic nevi: follow-up of a Swedish birth register sample regarding etiologic factors, discomfort, and removal rate. *Pediatr Dermatol* 19: 293-7
45. Rhodes AR, Melski JW (1982) Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr* 100: 219-24
46. Tannous ZS, Mihm MC Jr, Sober AJ *et al.* (2005) Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol* 52: 197-203
47. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML (1997) Malignant melanoma in children. A review. *Arch Dermatol* 133: 363-71
48. Marghoob AA, Agero AL, Benvenuto-Andrade C *et al.* (2006) Large congenital melanocytic nevi, risk of cutaneous melanoma, and prophylactic surgery. *J Am Acad Dermatol* 54: 868-70
49. Krengel S, Hauschild A, Schafer T (2006) Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol* 155: 1-8
50. Kanzler MH (2006) Management of large congenital melanocytic nevi: art *versus* science. *J Am Acad Dermatol* 54: 874-6
51. de Raevé LE, Claes A, Ruiter DJ *et al.* (2006) Distinct phenotypic changes between the superficial and deep component of giant congenital melanocytic naevi: a rationale for curettage. *Br J Dermatol* 154: 485-92
52. Bataille V (2003) Genetic epidemiology of melanoma. *Eur J Cancer* 39: 1341-7
53. Greene MH, Clark WH Jr, Tucker MA *et al.* (1985) High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 102: 458-65
54. Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D *et al.* (1990) Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 66: 387-95
55. Bataille V, Bishop JA, Sasieni P *et al.* (1996) Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer* 73: 1605-11

Précurseurs et marqueurs de risque des carcinomes cutanés

N. Basset-Séguin

Introduction

Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents de l'adulte (1) puisqu'il représentent 30 % de ces cancers loin devant les cancers du poumons, du sein, de la prostate, du tube digestif qui avoisinent les 11%, et les cancers cutanés de type lymphomes ou mélanomes qui représentent moins de 5 %.

On distingue deux types de carcinomes : les carcinomes basocellulaires ou CBC (3/4) et les carcinomes spinocellulaires ou CSC (1/4).

Leur relative faible mortalité (moins de 1 % et qui concerne surtout les CSCs) contraste avec leur forte morbidité du fait de leur localisation préférentielle sur les zones photo-exposées, leur multiplicité, leur caractère récidivant et l'atteinte de sujets de plus en plus jeunes qui en font un vrai problème de santé publique.

La meilleure connaissance de leurs précurseurs et de leur facteurs de risques est une préoccupation importante afin d'améliorer le dépistage, la surveillance et la prise en charge de ces patients.

Précurseurs cellulaires et moléculaires

Les CBC et les CSC se développent à partir de la même nature de cellule : le kératinocyte dont l'origine est cependant très probablement différente : le kératinocyte folliculaire pour le CBC (ce qui est illustré en clinique par le très faible nombre de CBC observé sur les zones non pileuses comme les paumes, les plantes et les muqueuses), le kératinocyte interfolliculaire pour le CSC.

Par ailleurs les voies génétiques somatiques (intra-tumorales et identifiées à partir de l'analyse génétique de la tumeur) dont l'anomalie de fonctionnement est impliquée dans le développement de ces tumeurs sont très différentes entre CBC et CSC.

Schématiquement, les analyses en cytogénétique ont montré qu'il existait peu d'anomalies chromosomiques dans le CBC touchant préférentiellement les chromosomes 9 et 1, alors qu'elles étaient beaucoup plus nombreuses dans le CSC expliquant ainsi en partie leur caractère plus agressif (2).

Parmi les gènes candidats, la voie génétique essentielle et précoce dans le CBC est la perturbation de la voie PATCH/sonic/hedgehog qui joue un rôle non seulement dans le développement, mais aussi en postnatal dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Dans le CSC, le gène le plus précocément altéré dans la formation du CSC semble l'inactivation du gène suppresseur de tumeur P53. Cependant cette anomalie est moins spécifique, l'altération de la voie p53 étant modifiée dans de nombreux cancers dont le CBC, mais dans ce dernier, à un stade plus tardif. Beaucoup d'autres anomalies génétiques ont été observées dans les carcinomes cutanés en particulier les CSC et intéressent divers oncogènes comme les gènes *myc* ou *ras*, ou des gènes supresseurs de tumeurs comme *CDKN2a* (3). Par ailleurs, il existe une plus grande fréquence d'anomalies chromosomiques entre les CBC superficiels et les CBC infiltrants sclérodermiformes ou non mais les gènes candidats responsables de la plus grande agressivité de ces derniers n'ont pas encore été identifiés. Il n'en reste pas moins vrai que 100 % des CBC sporadiques ou liés au syndrome de Gorlin ont une anomalie de la voie PTCH/sonic/hedgehog (4).

Tous les gènes impliqués dans le développement des carcinomes cutanés ont un rôle clé dans le contrôle du cycle cellulaire d'où leur altération fréquente (activation ou inactivation selon leur rôle positif ou négatif sur la croissance cellulaire, par mutation, délétion des régions codantes, méthylation du promoteur, amplification, translocation, etc.) dans les cancers en général et dans les cancers cutanés en particulier (3).

« Précurseurs » environnementaux

En fait il s'agit plus à proprement parler de facteurs carcinogènes.

Le soleil

L'exposition solaire joue un rôle central dans la carcinogénèse cutanée. Là encore les CBC et les CSC ne sont pas liés au même type d'exposition solaire. Les CBC sont plus en relation avec les expositions solaires intermittentes ou récréationnelles, en particulier dans l'enfance et l'adolescence alors que le risque de développer un CSC est directement lié à l'exposition solaire chronique (5, 6). À partir d'un certain seuil d'UV reçus, le risque de développement d'un CSC augmente de manière très abrupte (7). Deux types de longueurs d'onde participent à cet effet carcinogène des UV :

– avant tout, les UVB, qui produisent des dommages directs sur l'ADN (photo-produits ou formation de CPD cyclobutane pyrimidine dimers ou 6-4 PP,

pyrimidine-pyrimidone), lorsqu'ils ne sont pas réparés et touchent des gènes clé du fonctionnement cellulaire, entraînent la transformation de la cellule ;

– les UVA qui induisent un stress oxydatif avec production de radicaux libres qui eux sont également mutagènes.

Si l'effet carcinogène des UVB est supérieur à celui des UVA, les quantités importantes d'UVA qui arrivent au niveau de l'épiderme, bien supérieures à celle des UVB (environ 1000 fois plus) font que ces deux longueurs d'ondes sont maintenant reconnues comme participant à la cancérogénèse cutanée. Par ailleurs les UVA ont récemment été montré comme capables également d'engendrer, en plus petite quantité que les UVB, des lésions directes sur l'ADN (8). Ainsi les écrans solaires doivent-ils cibler, dans un but préventif, non seulement les UVB mais également les UVA pour avoir un effet protecteur réel (surtout démontré pour les kératoses actiniques et les CSC).

Le tabac

Le tabac est un autre facteur carcinogène particulièrement impliqué dans le risque de développer un CSC des muqueuses, en particulier des lèvres. Ceux-ci sont observés plus souvent chez les sujets alcooliques et fumeurs et imposent un bilan complet respiratoire et ORL pour éliminer tout cancer associé.

Les papillomavirus ou HPV

Il existe plus de 120 type d'HPV différents. Parmi eux, certains ont un potentiel oncogène (9). Ce rôle est lié à la capacité de certaines protéines d'HPV, en particulier la protéine E6 des HPV oncogènes, d'inactiver la protéine P53. Le rôle carcinogène majeur des HPV oncogènes (classiquement 5, 16, 18 les plus fréquents) est très bien établi pour les cancers muqueux (col de l'utérus, ou organes génitaux externes - vulve ou pénis) à partir de lésions de VIN (pour *vulvar intraepithelial neoplasia*, terme anglo-saxon) dites « indifférenciées » ou Bowenoides (classification de ISSVDC pour *International Society for the study of vulvar disease*, 1986), ou PIN (*penile intra epithelial neoplasia* chez l'homme).

En revanche, leur rôle dans les cancers cutanés est plus controversé, surtout du sujet immunocompétent. Il semblerait plus net chez les sujets immunodéprimés et jouerait alors le rôle de co-facteur associé à divers autres facteurs de risques cliniques détaillés plus loin.

Précurseurs cliniques

Des différences majeures entre CBC et CSC sont là encore présentes et soulignent les spécificités distinctes de développement de ces deux tumeurs.

Pour les CBC, il existe peu ou pas de lésion précurseur et la plupart des auteurs s'accordent pour dire que ces tumeurs se développent essentiellement « *de novo* ». Il peut exister des formes mixtes ayant par exemple une composante superficielle

associée à une composante plus infiltrante. Cependant, contrairement au CSC, il n'y a pas de formes de passage de l'une à l'autre forme anatomo-clinique de CBC en dehors de ces associations histologiques possibles.

Quelques lésions précurseurs ont été décrites comme le nævus verruco-sébacé mais cela a été récemment remis en question, la grande majorité des tumeurs se développant sur ces hamartomes sont en fait des trichoblastomes bénins et elles représentent un diagnostic différentiel classique des CBC (10). Les zones radiothérapées sont également plus à risque.

Au contraire, pour les CSC, il existe de nombreuses lésions pré-cancéreuses : kératoses actiniques (dont le risque de transformation est faible mais réel), la maladie de Bowen, le lichen scléro-atrophique surtout des muqueuses, les brûlures, les plaies chroniques, les zones radiothérapées. Ce CSC est typiquement une tumeur évoluant par multistapes (*multistep process* des anglo-saxons) avec progression depuis la lésion pré-cancéreuse vers le carcinome *in situ* puis micro-invasif puis invasif. Chaque étape est liée à des processus génétiques et épigénétiques permettant la progression de la tumeur.

Facteurs de risques

Facteurs de risques cliniques

Phototype

Les sujets à peaux clairs (I à III surtout), à cheveux châtain ou blonds, à yeux clairs, verts ou bleus, ayant tendance à prendre des coups de soleil et à ne pas bronzer, sont les sujets les plus à risques de développer des carcinomes cutanés. Ceci est particulièrement illustré par la très grande incidence de ces cancers dans les populations australiennes (cf. chapitre épidémiologie).

Immunodépression

Les sujets immunodéprimés, en particulier les transplantés d'organe ont un risque accru de développer des carcinomes cutanés. Chez ces patients existe une inversion du ratio CSC/CBC puisque leur risque de développer un CSC est multiplié par 200 alors que celui de développer un CBC est multiplié par 20. Plusieurs co-facteurs sont impliqués dans ce risque : le délai et le degré d'immunodépression, le phototype du sujet, son lieu de résidence, ses habitudes comportementales et l'infection HPV. Il est important d'éduquer les sujets greffés à ce risque une fois les problèmes liés à la greffe, qui sont au premier plan, résolus.

Facteurs de risques génétiques

On distingue les facteurs de risques germinaux qui correspondent à des maladies monogéniques ou génodermatoses, et les facteurs de risques, germinaux également, mais pouvant intéresser plusieurs gènes et intervenant comme gènes modificateurs c'est-à-dire augmentant le risque d'un individu donné qu'il soit ou non atteint d'une génodermatose.

Maladies monogéniques prédisposant aux cancers cutanés

Plusieurs génodermatoses prédisposent au risque de développer des carcinomes cutanés. Parmi les plus fréquentes on distingue :

- la naevomatose basocellulaire ou syndrome de Gorlin qui associe des anomalies du développement à des risques de développer plusieurs types de cancers (surtout tumeurs cérébrales : en particulier médulloblastome, méningiomes, astrocytomes, craniopharyngiomes ou oligodendrocytomes étant plus rares), dans l'enfance essentiellement et des CBC à l'âge adulte. La découverte en 1996 du gène candidat responsable de cette maladie, le gène PATCH, un gène du développement, a permis de comprendre pourquoi elle associait anomalies du développement (dont hypertélorisme, bosse frontale, calcification de la faux du cerveau, pits palmo-plantaire mais aussi anomalies oculaire, ovarienne, squelettique, rénale, kystes mésentériques, etc.) (11) et une augmentation d'incidence des cancers en particulier des CBC. La recherche de mutation du gène PATCH est maintenant faite dans plusieurs centre en France. Cette recherche permet d'affirmer le diagnostic, étayé par l'examen clinique (baso multiples, sujet jeune, dysmorphies physiques diverses) et la pratique de quelques radios exploratrices (radiographie de la mâchoire et du crâne). Ces radios seront volontairement limitées aux radios essentielles car ces malades ont une radiosensibilité dont le mécanisme est encore mal connu. Cependant celle-ci serait plus réelle pour des doses thérapeutiques (d'où l'indication rare de la radiothérapie chez ces patients qui devra toujours être proposée en dernière intention), qu'à des doses exploratrices. Actuellement il n'existe pas de relation génotype/phénotype. Ces patients doivent être suivis très régulièrement et avoir un soutien psychologique si nécessaire.
- le xeroderma pigmentosum (XP). Il correspond à un trouble génétique portant sur un déficit en enzyme de réparation de l'ADN dont il existe 9 groupes de complémentation en fonction de l'enzyme touchée. Les sujets atteints ont une hypersensibilité associée à une prévalence accrue des cancers cutanés (CBC, CSC et mélanomes) qui peuvent apparaître dès l'âge de 3 ans alors que dans les formes sporadiques, ces tumeurs apparaissent autour de la cinquantaine. Certains sous-groupes associent également une atteinte neurologique. Le XP est une maladie génétique récessive dont la fréquence est de ce fait accrue dans les populations dans lesquelles la consanguinité est culturelle (Afrique du nord, Bassin méditerranéen). Par ailleurs il existe une variante ou XP variant touchant une autre

enzyme, qui se déclare plus tardivement avec une expressivité clinique plus modérée. Ces malades doivent également être suivis très régulièrement (tous les deux mois au moins) et conseillés au niveau de l'éducation solaire pour éviter le développement de tumeurs cutanées explosives et menaçantes pour leur pronostic fonctionnel, esthétique et surtout vital (12).

Facteurs de risques génétiques additionnels : les variants ou polymorphismes génétiques

Le polymorphisme génétique est la variation entre individus de même espèce de la séquence génomique. Les différentes versions d'un même gène définissent des allèles et chaque individu possède deux versions alléliques d'un même gène, identiques ou différentes (l'une héritée de la mère et l'autre du père), déterminant un génotype particulier. L'existence dans la population générale de ces différentes versions alléliques d'un même gène et, par conséquent, de différents génotypes, définit un polymorphisme génétique.

Les SNP (pour *single nucleotide polymorphism*) sont définis comme étant des positions sur le chromosome où le génome varie d'une seule base d'une personne à l'autre, avec une fréquence de variation supérieure à 1 % dans la population. Chaque être humain posséderait 10 millions de SNP, qui sont autant de variations ponctuelles dont la combinaison fait de chaque individu une personne unique.

La notion de susceptibilité génétique, en dehors de toute génodermatose, comme celles précédemment décrites, prend une place de plus en plus importante en cancérologie cutanée et semble moduler l'effet carcinogène des UV sur la peau.

L'association du polymorphisme de gènes, impliqués dans différents réseaux fonctionnels cellulaires avec le développement des cancers cutanés, a été mise en évidence. Il s'agit de gènes qui interviennent dans la réparation de l'ADN (13, 14), de gènes codant des enzymes de détoxification des espèces réactives de l'oxygène (15), des gènes suppresseurs de tumeurs (16-18) ou bien encore du gène MC1R (melanocortin-1-receptor). Nous insisterons plus particulièrement sur ce dernier dont le rôle comme facteur de risque de développement des cancers cutanés est le plus étudié.

Le gène MC1R

Le gène MC1R, qui code le récepteur des mélanocortines de type 1, a été cloné à partir de l'ADNc isolé de cellules de mélanomes humains. Ce gène est localisé chez l'homme sur le chromosome 16 en 16q24.3. Il est constitué d'un seul exon de 954 pb.

Il appartient à la famille des gènes codant pour les récepteurs mélanocortines comprenant les gènes de MC2R (récepteur aux corticotropes), de MC3R, de MC4R et de MC5R. Ce récepteur est exprimé de façon prédominante dans les mélanocytes où il joue un rôle clé dans la régulation de la pigmentation de la peau et des cheveux. Il intervient dans d'autres fonctions physiologiques comme l'inflammation ;

en effet, il a été mis en évidence dans différents types cellulaires comme les mastocytes, les leucocytes, et les pro-monocytes.

La lésion de MC1R avec ses ligands active la voie de la protéine kinase A (PKA).

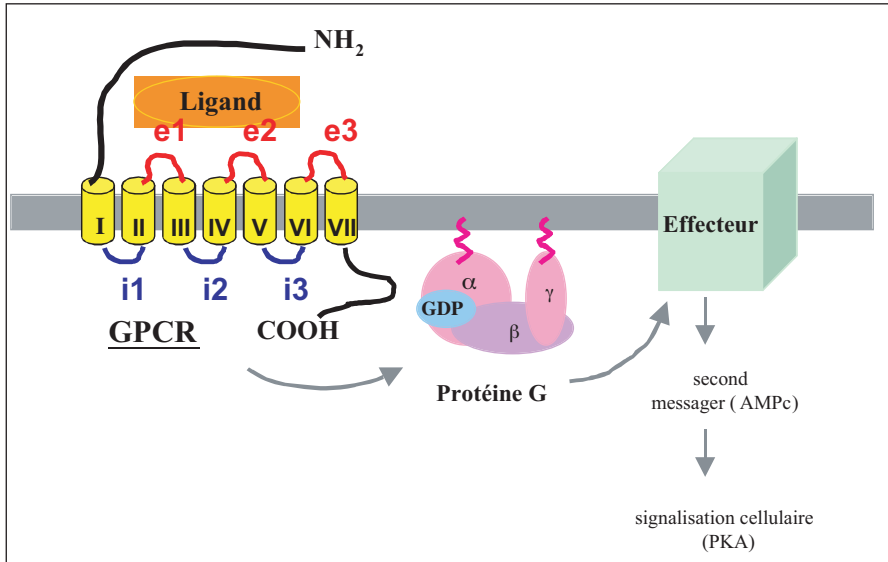


Fig. 1 - Le récepteur MC1R, un récepteur appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG).

Polymorphismes du gène MC1R

Le gène MC1R est un gène hautement polymorphe dans la population caucasienne, il est donc présent sous la forme de plusieurs variants alléliques dont la fréquence est supérieure à 1 %. Quarante-deux variants environ ont été décrits (19). La plupart de ces variants sont des substitutions d'un seul nucléotide résultant en la substitution d'un acide aminé par un autre (exemple V60L : une valine au nucléotide 60 est remplacée par une proline). Parmi ces variants, neuf d'entre eux sont des variants fonctionnels :

- les variants MC1R incapables de stimuler la production d'AMPC aussi efficacement que le récepteur sauvage en réponse à la fixation de l' α MSH sur le récepteur MC1R. Ce sont les variants V60L, R142H, R151C, R160W et D294H ;
- les variants MC1R responsables d'une diminution de l'affinité de fixation de l' α -MSH sur le récepteur MC1R. Il s'agit des variants V92M, V92L, V122M, R142H et D294H.

Ces différents variants entraînent une synthèse accrue de phéomélanine aux dépens de l'eumélanine.

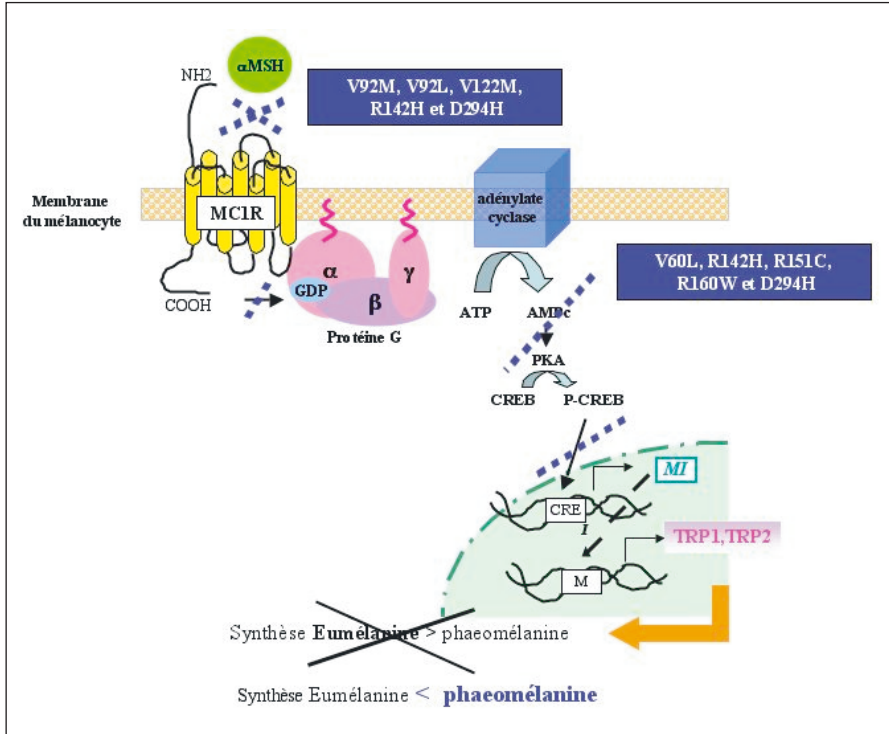


Fig. 2 - Représentation des principaux variants fonctionnel de MC1R.

Il a clairement été établi que certains variants du récepteur MC1R sont, pour une grande part, associés aux différents phototypes. Diverses études réalisées sur des populations caucasiennes ont associé fortement trois variants du récepteur MC1R au phénotype RHC (*Red Hair Color*) ; il s'agit des variants R151C, R160W et D294H (20-22). Sept autres variants V60L, D84G, R142H, I155T, H260P, 86insA et 537insC ont aussi été associés mais de manière partielle. Le phénotype RHC caractérise les sujets aux traits de pigmentation claire (peau claire, cheveux roux et taches de rousseurs) et à une forte sensibilité au soleil (faible capacité à bronzer et présence de lentigines solaires).

Les sujets porteurs de ces variants synthétisent de façon prédominante la phaeomélanine dans les cheveux et dans la peau et/ou ont du mal à synthétiser l'eumélanine. Dans ces différentes études, les variants MC1R sont associés avec le phénotype RHC de manière d'autant plus importante qu'on retrouve plusieurs variants à la fois chez un même porteur à l'état hétérozygote. La majorité des individus à la peau blanche (Type I) (76,5 %) possède au moins un variant allélique de MC1R alors que les individus à la peau noire (type IV) n'en possèdent aucun. La fréquence est intermédiaire pour les individus de type II (46,5) et pour les individus de type III (5 %) (20).

De la même façon, la présence de tâches de rousseur est multipliée par 3 en présence d'un variant et par 11 en présence de deux variants ; la présence de lentignes solaires est multipliée par 2 en présence de deux variants (22). Dans cette étude, les auteurs associent les variants D294H, R142H, H260P et R151C au risque de développer des tâches de rousseurs et les variants D294, R160W et D84G aux risques de développer des lentignes solaires.

Certains auteurs indiquent que des variants MC1R (R151C, R160W, D294H et V92M) sont aussi associés à une forte sensibilité au soleil et ce indépendamment de la couleur des cheveux (23, 24). En revanche, la présence de ces variants est rare chez les individus à peau noire (20).

L'association des variants du gène MC1R comme facteurs de risque des cancers cutanés est plus récente. Un polymorphisme D294H de MC1R a été associé de façon fréquente chez les patients atteints de carcinomes cutanés au Royaume-Uni (25). Une seconde étude portant sur un grand nombre de sujets (838 dont 453 patients atteints de carcinomes et 385 témoins) a révélé l'existence d'au moins 27 variants de MC1R (22). Les auteurs retrouvent une association nette entre les caractères peau claire et cheveux roux et les variants R151C, R160W, cette association est plus faible avec le variant D294H. D'une façon globale, et indépendamment du type de variant, les porteurs de deux variants sont prédisposés à développer des carcinomes cutanés comparativement aux porteurs de deux allèles sauvages, le risque des individus porteurs d'un seul variant étant intermédiaire. Le risque individuel de chaque variant a pu être évalué et 8 variants à risque ont été retrouvés : D84E, H260P, D294H, et à un moindre degré V60L, V92M, R142H, R151C et R160W.

D'autres études réalisées en Australie, sur un groupe plus restreint de patients, associent aussi les variants R151C, R160W et D294H avec le risque de développer des carcinomes cutanés (21, 26). Un travail récent de notre équipe a montré que les variants RHC et non RHC étaient également significativement associés au risque de développer des CBC dans la population et ce indépendamment des facteurs de risques cliniques suggérant d'autre rôle de ces variants de MC1R que celui classiquement attribué à la pigmentation cutanée (27).

Conclusion

Ainsi les carcinomes cutanés sont l'illustration parfaite de l'importance de l'influence de la génétique et des facteurs environnementaux pour comprendre les éléments impliqués dans le développement de ces cancers. La découverte de l'influence de polymorphismes génétiques devraient nous aider à mieux comprendre les différences de susceptibilité observées entre individus de même phototype vivant dans un même environnement.

Références

1. DePinho RA (2000) The age of cancer. *Nature* 408: 248-54
2. Quinn AG, Sidkink S, Rees J (1994) Basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas of human skin show distinct patterns of chromosome loss *Cancer Res* 54: 4756-9
3. Basset-Seguín N, Soufir N (2005) Cancers cutanés. *Cancérologie fondamentale*, R Lacave, CJ Larsen, J Robert, (ed) John Libbey pp 267-275
4. Gailani MR, Bale SJ, Leffell DJ *et al.* (1992) Developmental defects in Gorlin syndrome related to a putative tumor suppressor gene on chromosome 9. *Cell* 69: 111-7
5. Basset-Seguín N, Chazal M, Soufir N (2001) Rayonnement UV et cancers non mélaniques. *Rayonnement ultraviolet et peau*, F Aubin et P Humbert, (ed) John Libbey pp 90-93
6. Tubiana M, Monier R (2006) Photocarcinogénèse, Soleil et Santé, L Dubertret (ed), *Rapports de l'Académie de Médecine*, Lavoisier pp 51-7
7. Rosso S, Zanetti R, Martinez *et al.* (1996) The multicenter south European study helios II: Different sun exposure patterns in the etiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br. J Cancer* 73: 1447-54
8. Douki T, Reynaud-Angelin A, Cadet J *et al.* (2003) Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation. *Biochemistry* 42: 9221-6
9. Akgül B, Cooke JC, Storey A (2006) HPV associated skin disease. *Journal of Pathology* 208: 165-75
10. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E (2000) Tumors arising in naevus sebaceous: a study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol* 42: 263-8
11. Gorlin RJ (2004) Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med*, 6: 530-9
12. Dereure O (2001) Photogenodermatoses et photogénodermatoses métaboliques. *Rayonnement ultraviolet et peau*, F Aubin et P Humbert, (ed) John Libbey pp 209-18
13. Han J, Hankinson SE, Colditz GA *et al.* (2004) Genetic variation in XRCC1, sun exposure and risk of skin cancer. *Br J Cancer* 91: 1604-9
14. Lovatt T, Alldersea J, Lear JT *et al.* (2005) Polymorphism in the nuclear excision repair gene ERCC2/XPD: association between an exon 6-exon 10 haplotype and susceptibility to cutaneous basal cell carcinoma. *Hum Mutat* 25: 353-9
15. Lear JT, Heagerty AH, Smith *et al.* (1996) Multiple cutaneous basal cell carcinomas: glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1) and cytochrome P450 (CYP2D6, CYP1A1) polymorphisms influence tumour numbers and accrual *Carcinogenesis* 17: 1891-6
16. Asplund A, Gustafsson AC, Wikonkal NM *et al.* (2005) PTCH codon 1315 polymorphism and risk for nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 152: 868-73

17. Strange RC, El-Genidy N, Ramachandran S *et al.* (2004) PTCH polymorphism is associated with the rate of increase in basal cell carcinoma numbers during follow-up: preliminary data on the influence of an exon 12-exon 23 haplotype. *Environ Mol Mutagen* 44: 469-76
18. Strange RC, El-Genidy N, Ramachandran *et al.* (2004) Susceptibility to basal cell carcinoma: associations with PTCH polymorphisms. *Ann Hum Genet* 68: 536-45
19. Makova K, Norton H (2005) World wide polymorphism at the MC1R locus and normal pigmentation variation in human. *Peptides* 26: 1901-8
20. Valverde P, Healy E, Sikking S *et al.* (1996) The Asp84Glu variant of the melanocortin 1 receptor (PC1R) is associated with melanoma *Human Mol Genet* 5: 1663-6
21. Box NF, Duffy DL, Irving RE *et al.* (2001) Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 116: 224-9
22. Bastiens MT, Huume JA, Kielich C *et al.* (2001) Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of non melanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet* 68: 884-94
23. Healy E, Flannagan N, Ray A *et al.* (2000) Melanocortin-1 receptor gene and sun sensitivity in individuals without red hair. *Lancet* 355: 1072-3
24. Scott MC, Wakamatsu K, Ito S *et al.* (2002) Human melanocortin 1 receptor variants, receptor function and melanocyte response to UV radiation. *J Cell Sci* 115: 2349-55
25. Smith AG, Box NF, Marks LH *et al.* (2001) The human melanocortin-1 receptor locus: analysis of transcription unit, locus polymorphism and haplotype evolution *gene* 281: 81-94
26. Dwyer T, Stankovich JM, Blizzard L *et al.* (2004) Does the addition of information on genotype improve prediction of the risk of melanoma and non melanoma skin cancer beyond that obtained from skin phenotype? *Am J Epidemiol* 159: 826-33
27. Liboutet M, Portela M, Delestaing G *et al.* (2006) MC1R and PTCH gene polymorphism in French patients with basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 126: 1510-7

Dermoscopie des lésions pigmentées de la peau

L. Thomas et R. P. Braun

La dermoscopie est une technique d'examen de la peau avec un outil optique spécifique permettant d'éclairer la lésion de manière oblique et supprimant les reflets de la couche cornée, soit par immersion dans un liquide, soit par l'utilisation d'un filtre polarisant. L'image en est agrandie, ce qui permet l'observation de critères sémiologiques nouveaux, conduisant à un diagnostic plus précis et plus précoce des lésions pigmentées malignes. Ainsi, cela permet un diagnostic différentiel de celles-ci avec d'autres lésions dont le traitement chirurgical n'est pas impératif. Des systèmes numériques de vidéodermoscopie ont également été mis au point pour permettre l'observation de changement de ces lésions dans le temps, permettant de définir de nouveaux critères diagnostiques, notamment pour le mélanome.

C'est en 1663 que l'idée d'examiner la peau avec un outil grossissant est introduite par Borrelus et Kolhaus. Ces auteurs s'intéressaient alors à l'examen des vaisseaux sous-cutanés. C'est Unna qui en 1893 ajoutera le concept d'immersion pour supprimer le reflet de la couche cornée de l'épiderme. Au début du xx^e siècle, c'est surtout la capillaroscopie qui va se développer, mais parallèlement en 1920 Saphier introduit le terme de « dermatoskopie » lors de ses travaux publiés à Vienne puis à Munich. En 1951 Goldman publiera une première publication exhaustive à propos des critères sémiologiques dermoscopiques observés dans les nævus pigmentaires. Dans les années 1960 des travaux parcellaires sont publiés en Allemagne (Ehring), au Royaume-Uni (Mackie) et aux États-Unis (Kopf). Ce sont les travaux de Soyer et Pehamberger puis ceux de Stolz qui constituent, au cours des années 1980 les éléments réellement fondateurs de la pratique dermoscopique moderne. Depuis lors, un nombre de plus en plus important de travaux est publié, en Espagne, Italie, Autriche, Allemagne, Suisse, Turquie, Australie (Menzies), Japon, États-Unis et France. Ils ont permis de décrypter la sémiologie des tumeurs pigmentées les plus fréquentes sur la peau. Ils ont permis également la description de caractéristiques spécifiques de ces lésions cutanées sur les paumes et plantes (Saida), les muqueuses (Puig, Malvehy), le visage (Stolz), le cuir chevelu (Zalaudek) ou les ongles (Thomas). En outre, des travaux plus récents s'intéressent

désormais aux lésions tumorales non pigmentées de la peau (Argenziano). On peut même indiquer qu'une partie de la recherche en dermoscopie moderne s'intéresse désormais à la description de la sémiologie dermoscopique de lésions non plus tumorales mais inflammatoires.

Sous l'influence de travaux autrichiens (Kittler), allemands (Stolz) ou austro-lyens (Menziés), la sémiologie dermoscopique évolutive a été décrite grâce à l'emploi de vidéodermoscopes numériques avec système de comparaison d'images. Le premier congrès international de dermoscopie s'est tenu à Rome en 2001 sous l'impulsion de Argenziano et Soyer. Un consensus a alors été établi quant à la terminologie et à la stratégie diagnostique des lésions pigmentaires les plus courantes. Cette même année, une société internationale de dermoscopie a vu le jour et son premier congrès annuel a eu lieu en 2006 à Naples. Le premier traité de dermoscopie a été publié par Stolz en 1994. Depuis, plusieurs autres ont été publiés en Italie, en Australie, en Espagne ou aux États-Unis. Un premier traité en langue française a été édité en 2006.

Évaluation : Evidence-based medicine ?

Deux méta-analyses sur l'efficacité de la dermoscopie en tant que test diagnostique du mélanome sont disponibles dans la littérature. La première publiée en 2001 par Bafounta *et al.* a sélectionné 8 références parmi 672 pour leur validité scientifique et leur qualité d'évaluation avec pour critère de jugement l'efficacité diagnostique dans le diagnostic du mélanome. Ces 8 références regroupaient 328 mélanomes et 1865 lésions pigmentées qui n'étaient pas des mélanomes. La compilation des résultats permet de retrouver une sensibilité et une spécificité respectivement comprise entre 0.75 et 0.96 et 0.79 et 0.98 pour la dermoscopie. Ainsi, la dermoscopie avait un pouvoir de discrimination clinique significativement supérieur à l'examen à l'œil nu [(odds-ratio 76 *versus* 16)($p = 0,08$)].

La seconde méta-analyse publiée en 2002 par Kittler *et al.* a identifié 27 études éligibles pour une telle analyse. L'acuité diagnostique pour le mélanome était significativement plus élevée pour la dermoscopie que sur l'examen clinique (Log Odds ratio 4.0, *versus* 2.7 ($p = 0,001$)) avec une amélioration de l'index diagnostique de 49 %. Compte tenu de l'existence de deux méta-analyses concordantes prouvant la supériorité de l'examen dermoscopique par rapport à l'examen clinique dans le diagnostic du mélanome, on peut considérer que la technique a démontré son efficacité dans le diagnostic différentiel et positif du mélanome avec un niveau de preuve de « niveau A ».

Les deux méta-analyses précédemment citées ainsi que d'autres travaux permettant la comparaison d'observateurs entraînés et formés à la dermoscopie avec des débutants, voir des cliniciens non formés à cette technique, montrent que l'expérience joue un rôle considérable dans l'acuité diagnostique en dermoscopie. Il est même démontré que sans formation adaptée, les performances diagnostiques d'un dermatologiste entraîné à l'examen des lésions pigmentées de la peau sont moins

bonnes lorsqu'il fait usage de l'examen dermoscopique. Toutes les études de la « learning curve » en dermoscopie s'accordent sur le point qu'une période de formation est absolument indispensable à un bon usage de la méthode. Cette formation passe par l'auto-apprentissage à partir des traités didactiques, la formation lors de séminaires spécifiques et enfin par l'expérience et la confrontation systématique anatomoclinique.

À l'occasion du congrès international de Rome en 2001, un consensus international s'est établi sur les termes techniques sémiologiques utilisés en dermoscopie. Il a également établi que l'appellation « dermatoscopie » devait être abandonnée au profit du terme dermoscopie. Il a surtout permis de valider une stratégie diagnostique en deux étapes qui est désormais enseignée dans tous les séminaires de dermoscopie dans le monde et qui permet un apprentissage quasiment standardisé. La première étape de la stratégie diagnostique a pour but de déterminer si la lésion pigmentée observée est de nature mélanocytaire ou non. La seconde étape a pour but de déterminer, une fois que la lésion a été caractérisée comme mélanocytaire, si elle est bénigne, maligne ou suspecte. Décrire dans le détail ces deux étapes sort du cadre de ce livre, en revanche on pourra la trouver décrite en détail dans de nombreuses publications. La définition des 3 catégories est :

- lésions dermoscopiquement bénignes (lésions absolument non suspectes, aucun autre examen ultérieur n'est préconisé) ;
- lésions dermoscopiquement suspectes (lésions pour lesquelles on ne peut éliminer totalement le diagnostic de mélanome et pour lesquelles on devra décider soit une exérèse immédiate, soit une surveillance) ;
- lésions dermoscopiquement malignes (lésions pour lesquelles le diagnostic de mélanome est vraisemblable et pour lesquelles une excision immédiate est à réaliser) font également l'objet d'un consensus international.

Une sémiologie dermoscopique spécifique du visage (Stolz *et al.*), pour les lésions plantaires (Saida, Malveyh, Braun), pour les lésions achromiques (Argenziano, Menzies), pour les lésions du cuir chevelu (Zalaudek) ou pour les lésions des ongles (Thomas) ont été décrites. Pour chacune de ces topographies, des publications plus rares sont disponibles et les degrés de preuve de la supériorité de l'examen dermoscopique ne sont pas au même niveau que ce qui est observé sur le reste du tégument. On doit noter cependant que plusieurs études concordantes ainsi que des études de reproductibilité inter-observateurs et intra-observateurs ont été réalisées avec des résultats favorables à la technique.

C'est principalement sous l'influence de Kittler, Menzies et Binder qu'ont été décrits les principaux symptômes évolutifs en faveur du mélanome lors de la surveillance vidéodermoscopique numérique. Là encore, les résultats des études cliniques montrent des éléments encourageants, favorables à la technique, mais l'on doit souligner que les études disponibles se caractérisent par une hypersélection des patients et sont réalisées dans des centres extrêmement entraînés à la méthode. Les auteurs de ces travaux eux-mêmes insistent sur la nécessité d'une formation de qualité, mais aussi sur l'importance de la compliance des malades à la surveillance car il pourrait être particulièrement risqué d'inclure dans de tels programmes de surveillance des patients dont le rythme d'examens serait aléatoire. Malgré tout, le

nombre élevé d'études cliniques de qualité (mais l'absence de méta-analyses concordantes) permettent de retenir un « niveau de preuve B » dans le diagnostic précoce du mélanome.

Implication pratique quotidienne : *patient-based medicine* !

D'abord en Allemagne et en Autriche, puis en France et en Italie et enfin plus récemment en Espagne, aux États-Unis, en Amérique latine et en Australie, de très importants efforts d'enseignement de la dermoscopie ont été produits depuis le début des années 1990. Il s'en est suivi une diffusion de la technique auprès des dermatologues. Aujourd'hui l'examen dermoscopique des lésions pigmentées fait, pour beaucoup d'entre eux, partie intégrante de l'examen clinique. La dermoscopie permet un meilleur diagnostic différentiel des lésions pigmentées et un meilleur diagnostic précoce du mélanome. Elle est sécurisante pour les patients. La standardisation des termes sémiologiques utilisés pour décrire les lésions permet en outre une bonne communication entre cliniciens. On doit insister sur la nécessité absolue d'une bonne formation pour fiabiliser l'examen et sur l'importance d'une confrontation anatomoclinique entre observation dermoscopique et observation microscopique afin de progresser tout au long de sa pratique. Lorsqu'elle est bien pratiquée, la dermoscopie permet de diminuer le nombre d'exérèses de lésions bénignes et d'augmenter le ratio nombre de mélanomes opérés/nombre de nævus innocents indûment enlevés. Il permet également de diagnostiquer plus tôt des lésions qui pourraient à l'œil nu paraître bénignes. L'examen dermoscopique permet quotidiennement le diagnostic différentiel rapide entre mélanome et conditions dermatologiques bénignes mais parfois cliniquement inquiétantes comme les angiomes thrombosés, certaines kératoses séborrhéiques, le lentigo actinique ou les ecchymoses sous-unguéales.

On peut donc considérer que l'examen dermoscopique fait désormais partie de l'examen clinique des lésions cutanées pigmentées. À l'avenir vont se développer des méthodes diagnostiques appliquées aux tumeurs non pigmentées. D'importants travaux se rapportant aux structures vasculaires des tumeurs permettent d'ores et déjà de mieux reconnaître le mélanome achromique du carcinome basocellulaire non pigmenté ou du carcinome épidermoïde. Là encore l'expérience de l'observateur jouera un rôle important. Plusieurs études internationales menées sous l'égide de la société internationale de dermoscopie devraient permettre à court terme d'évaluer de manière précise l'efficacité diagnostique de la méthode dans de tels cas.

De nombreuses études cliniques concernant la vidéodermoscopie numérique dans la surveillance des lésions cutanées pigmentées sont aujourd'hui disponibles. Il devrait être possible de réaliser prochainement une méta-analyse de ces résultats pour apporter une qualité supplémentaire à la preuve d'efficacité de ces méthodes. Il est vraisemblable que si une telle preuve était apportée, l'usage de ces appareils pourrait se développer et se démocratiser. On peut noter d'ores et déjà un très

rapide développement du parc de vidéodermoscopes numériques en Allemagne, en Autriche et en Italie.

L'enseignement de la dermoscopie en médecine générale a fait l'objet d'expérimentations très prometteuses en Italie et surtout en Australie où l'incidence des tumeurs malignes cutanées est très élevée et le nombre de dermatologues limité. On doit citer une étude prometteuse réalisée en Italie sur ce sujet avec des algorithmes diagnostiques simplifiés. D'autres évaluations sont cependant nécessaires pour juger de l'efficacité médico-économique d'un tel transfert de compétence.

L'examen dermoscopique des lésions cutanées inflammatoires ou de diverses pathologies cutanées non tumorales est actuellement à un stade de développement très diversifié. On a pu voir des travaux permettant d'évaluer l'efficacité du traitement par laser des angiomes, des études de l'efficacité diagnostique dans le lichen plan, le psoriasis. Il est beaucoup trop tôt pour savoir si ces méthodes auront un intérêt diagnostique. Elles sont en effet en concurrence avec l'examen clinique mais aussi avec certains examens paracliniques souvent plus fiables et clairement démontrés comme efficaces. Il n'est cependant pas exclu que l'examen dermoscopique de certaines pathologies puisse avoir un intérêt dans la surveillance thérapeutique.

Le télédiagnostic est une méthode actuellement non encadrée sur le plan juridique en France. Elle pose donc des problèmes de responsabilité médicale et également des problèmes de rémunération. Toutefois, il existe d'ores et déjà des expériences de télédiagnostic dermoscopique en Suisse (Braun), en Allemagne (Blum), en Australie (Menzi), en Autriche (Soyer) et en Italie (Argenziano). On doit noter également des travaux très originaux permettant le télédiagnostic entre Espagne et Amérique latine (Malvey et Puig). La facilité pour photographier des images en examen dermoscopique et la simplicité de transmission d'images numériques via l'Internet permet de présager un avenir tout à fait favorable à la télédermoscopie. En France, bien que non encouragés par ceux-ci, de nombreux experts en dermoscopie reçoivent quotidiennement des images de confrères pour conseils de prise en charge. Il est clair qu'il est impossible de développer cela pour l'instant en dehors d'un encadrement juridique adapté.

Références

- Kittler H, Pehamberger H, Wolff K *et al.* (2002) Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 3: 159-65
- Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P *et al.* (2001) Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 137: 1343-50
- Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Hay JL (2006) Level of confidence in diagnosis: clinical examination *versus* dermoscopy examination. *Dermatol Surg*. 32: 738-44

Piccolo D, Ferrari A, Peris K (2002) Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol* 147: 481-6

Carli P, De Giorgi V, Naldi L *et al.* (1998) Reliability and inter-observer agreement of dermoscopic diagnosis of melanoma and melanocytic naevi. *Dermoscopy Panel. Eur J Cancer Prev* 7: 397-402

Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S *et al.* (2003) Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 48: 679-93

Argenziano G, Puig S, Zalaudek I *et al.* (2006) Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 24: 1877-82

Braun RP, Rabinovitz H, Oliviero M *et al.* (2002) Dermoscopie des lésions pigmentées. *Ann Dermatol Venereol* 129: 187-202

Braun RP, Thomas L (2006) Atlas de dermoscopie. Masson (édit.) Paris

Carcinomes cutanés : dépistage ou diagnostic précoce ?

B. Guillot

C'est l'OMS qui a défini depuis déjà longtemps la notion de dépistage et ses différents types. Il est ainsi possible de distinguer :

- le dépistage systématique ou de « masse » qui consiste à rechercher un type de maladie dans l'ensemble d'une population non sélectionnée ;
- le dépistage sélectif ou ciblé s'adressant à une population sélectionnée sur des critères bien définis ;
- le dépistage organisé ou communautaire, proposé dans le cadre d'une campagne de dépistage menée au sein d'une communauté géographiquement définie (profession, communauté urbaine, etc.) ;
- le dépistage opportuniste, réalisé lors du recours au soin quelque en soit le motif et la structure de prise en charge ;
- le dépistage multiple : c'est la recherche simultanée de plusieurs maladies par l'utilisation simultanée de plusieurs tests de dépistages spécifiques.

Le dépistage concerne *a priori* une population en bonne santé et permet de sélectionner avec une certaine marge d'erreur les sujets sans doute sains des sujets sans doute atteints par la maladie. Mettre en place une action de dépistage nécessite au préalable d'identifier (1) :

- la maladie, son épidémiologie, sa répercussion sur l'individu ou la société ;
- les possibilités de prévention primaire ;
- le ou les tests de dépistage et leur valeur ;
- les critères permettant de faire un diagnostic de la maladie ;
- le type d'intervention prévue en fonction du type de pathologie ;
- l'efficacité et la sécurité du programme ;
- son évaluation médico-économique.

Le suivi et l'évaluation régulière des données recueillies sont également indispensables.

L'application de ces critères aux carcinomes cutanés amène diverses réflexions.

Identifier la maladie, son épidémiologie, sa répercussion sur l'individu ou la société

Les carcinomes cutanés correspondent à des affections clairement identifiées, dont l'histoire naturelle est connue (2, 3) : évolution locale progressive ; risque de récurrence après traitement ; absence quasi complète de risque métastatique au cours du carcinome basocellulaire, risque faible au cours du carcinome épidermoïde ; fréquence des localisations en zone photo-exposée pouvant entraîner des délabrements importants en cas de diagnostic tardif notamment.

En revanche, sur le plan épidémiologique, si les données portant sur la répartition par tranche d'âge, les facteurs de risques constitutionnels ou acquis sont bien identifiés, il n'en va pas de même des notions de morbidité ou de mortalité. Celles qui concernent les carcinomes épidermoïdes peuvent être considérées comme fiables. Par contre, pour les carcinomes basocellulaires, très fréquents, l'absence de recensement des cas dans la plupart des registres des tumeurs rend ces notions plus aléatoires. Ainsi, leur fréquence réelle, leur taux de mortalité, le nombre de malades chez qui cette tumeur entraîne une morbidité notable est mal connue.

Il existe cependant une grande différence entre les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes quant à la fréquence de lésions pré-existantes. Le carcinome basocellulaire est exceptionnellement précédé par une lésion précancéreuse alors qu'au contraire, un grand nombre de carcinomes épidermoïdes surviennent sur des lésions pré-existantes au premier rang desquelles les kératoses solaires. Les kératoses solaires pourraient donc être prises en compte comme marqueur de risque de carcinome épidermoïde. Elles sont extrêmement fréquentes puisque 80 % de la population âgée de plus de 80 ans en serait atteinte. Malheureusement, la probabilité pour une kératose, chez un sujet donné de se transformer en carcinome invasif n'est pas précisément connue à ce jour. Globalement, le risque d'évolution d'une kératose en carcinome invasif est diversement apprécié dans la littérature. Ainsi, le risque de progression annuel d'une kératose vers un carcinome invasif est de 0,025 % à 20 % (4, 5). Parmi les malades ayant des kératoses multiples, le risque cumulé de faire un carcinome invasif au cours de la vie varie entre 6 à 10 % (6).

Le traitement des carcinomes cutanés est chirurgical et ce traitement de référence est accepté par toutes les recommandations internationales (2, 7-9). Les autres traitements ne se justifient qu'en cas de contre-indication à la chirurgie.

Les possibilités de prévention primaire

La prévention primaire des carcinomes cutanés passe essentiellement par des actions en rapport avec le bon usage de l'irradiation solaire en raison du rôle clé que jouent les ultra-violets dans la survenue des carcinomes cutanés. Une analyse systématique de l'impact des études randomisées concernant les programmes de prévention des cancers cutanés a cependant permis de montrer les limites de cette prévention (10). Dans la période 1982 à 2002, 13 études de prévention primaire,

randomisées avec groupe témoin ont été identifiées. Six de ces études ont été réalisées aux États-Unis, une au Canada, une en Grande Bretagne et deux en Australie. Aucune n'a été réalisée en France à la date de la revue systématique. Il en ressort que tous les programmes de prévention ont augmenté les connaissances à court, moyen et long terme sur les effets du soleil sur la peau. En revanche, en ce qui concerne les changements d'attitude, les résultats étaient beaucoup plus contradictoires. Aucune étude n'a pu révéler de changement de comportement. Seules, des intentions de changements de comportement ont pu être mises en évidence.

Parmi les programme les plus efficaces, il faut souligner ceux qui sont longs et/ou répétés avec une participation active des individus. Les enfants semblent également plus sensibles aux messages diffusés pendant ces formations.

Le diagnostic de la maladie

Il n'existe pas en matière de carcinome cutané de test prédictif ou de marqueur sanguin. Le diagnostic est clinique et confirmé par l'examen anatomopathologique qui reste l'examen de référence.

Le diagnostic clinique

La sensibilité de l'examen clinique par le médecin est globalement bonne puisqu'une étude déjà ancienne montre qu'elle est de l'ordre de 0,94 pour les carcinomes basocellulaires et de 0,84 pour les carcinomes épidermoïde (11). Aucune étude de spécificité n'a pu être retrouvée. Pour le carcinome basocellulaire, certains éléments cliniques comme l'âge supérieur à 64 ans, la présence de perles basaliomateuses, de télangiectasies ou de pigment dans la lésion sont des facteurs qui renforcent le dermatologue dans sa conviction diagnostique (12). Le rôle de la formation est également un élément important de la fiabilité diagnostique. Des étudiants en dermatologie recevant une formation spécifique sur les cancers cutanés peuvent avoir un diagnostic aussi sûr que des dermatologues déjà formés (13). Dans une étude d'intervention récente, une formation spécialisée sur les tumeurs de la peau permet d'augmenter significativement le nombre de cancers diagnostiqués par les médecins des centres d'examen de santé en France (14).

L'auto-examen de la peau par le malade lui-même est proposé par certains. Il a d'autant plus de chance d'être efficace dans la mise en évidence d'une lésion cutanée suspecte que le malade est suivi par un dermatologue qui a déjà réalisé des biopsies cutanées et traité un carcinome dans les trois ans qui précèdent. Les autres facteurs intervenant sur l'efficacité de l'auto-surveillance sont la connaissance et la perception du risque ainsi que le jeune âge des malades (15).

Cependant, si le diagnostic clinique reste souvent accessible, la confirmation par l'examen histologique est considérée comme souhaitable par l'association des dermatologistes britanniques (7), le NHMRC australien (8) ou le NCCN américain (9) notamment lorsque le traitement envisagé est complexe. Le contrôle histologique de

toute pièce opératoire est également recommandé. En France, l'ANAES (2) préconise de toujours réaliser une biopsie devant une suspicion de carcinome basocellulaire lorsque le diagnostic est incertain, lorsque le traitement proposé n'est pas chirurgical, pour toutes les formes de mauvais pronostic ou lorsque le geste chirurgical nécessite une reconstruction importante. La seule exception à la réalisation de la biopsie est représentée par les carcinomes basocellulaires de bon pronostic dont le diagnostic clinique est très probable et qui seront traités d'emblée chirurgicalement avec une marge de 3 ou 4 millimètres. La confirmation histologique du tissu prélevé s'impose.

Le diagnostic histologique

Il reste l'examen de référence pour le diagnostic de carcinome cutané. Ce n'est pas un outil de dépistage mais bien un examen diagnostic permettant de confirmer ou non la présence d'un cancer cutané et d'orienter la prise en charge thérapeutique.

Dépistage ou diagnostic précoce ?

Au vu de cet état des lieux, les carcinomes cutanés sont d'une grande fréquence ; leur morbi-mortalité reste globalement faible même si elle est difficilement appréciée. L'existence de lésions pré-cancéreuses précédant l'apparition de carcinomes épidermoïdes constitue un marqueur de risque mais la proportion de malades qui évolueront vers une forme invasive reste mal connue. Il existe des possibilités de faire une prévention primaire mais son efficacité est limitée selon les populations cibles et cette prévention nécessite d'être répétée de manière régulière. De plus, si elle permet clairement d'augmenter le niveau de connaissances des populations concernées, aucune preuve n'est apportée d'une efficacité sur les changements de comportement des mêmes populations. Le diagnostic, le plus souvent clinique est assuré *in fine* par l'examen anatomopathologique, examen de référence en la matière.

Dans ces conditions, un dépistage systématique des carcinomes cutanés paraît aléatoire et sans doute peu rentable bien qu'il n'existe pas d'évaluation réelle de cette approche dans la littérature. Par contre, certains patients, présentant une histoire clinique particulière comme les malades greffés d'organe et dont la fréquence des carcinomes cutanés est très grande, semblent pouvoir justifier d'un dépistage systématique de type opportuniste lors des consultations de contrôle post-greffe par exemple (16).

Finalement, en matière de carcinomes cutanés, c'est plutôt de diagnostic précoce qu'il convient de parler. Ce diagnostic précoce permet en règle générale d'obtenir des taux de guérison très élevés aussi bien pour les carcinomes basocellulaires qu'épidermoïdes. Ce diagnostic précoce peut être amélioré par :

– une éducation accrue des patients aux risques de l'exposition solaire ;

- l'intensification d'une formation spécifique ciblée des praticiens sur les carcinomes cutanés ;
- le recours régulier au dermatologue par le biais du médecin référent après ou non un auto-examen de la peau chez les malades sensibilisés.

Les campagnes de sensibilisation organisées dans de nombreux pays et notamment en France, participent à cette orientation. Elles ne sont cependant pas toujours bien évaluées. La journée d'information et de diagnostic précoce organisée par le syndicat des dermatologues français a permis de diagnostiquer ainsi et selon les années entre 4,4 et 6,7 carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes pour 1 000 consultants. Il s'agit en règle de lésions de petite taille et facilement curables (17).

Ainsi, plus qu'un dépistage systématique, irréaliste actuellement, les mesures encourageant un diagnostic précoce des carcinomes cutanés devraient permettre de faire baisser la morbidité liée à ce type de tumeurs.

Références

1. ANAES mai 2004 : Guide méthodologique : comment évaluer *a priori* un programme de dépistage.
2. ANAES 2004 : Recommandations pour la Pratique Clinique : prise en charge du carcinome basocellulaire de l'adulte. *Ann Dermatol Veneréol* 131: 665-756
3. Alam M, Ratner D (2001) Cutaneous Squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 344: 975-83
4. Callen JP, Bickers DR, Moy RL (1997) Actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 36: 650-3
5. Glogau R (2000) The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 42: 23-4
6. Salasche S (2000) Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 42: 4-7
7. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW, British Association of Dermatologists (1999) Guidelines for the management of basal cell carcinoma *Br J Dermatol* 141: 415-23
8. National Health Medical Research Council. Non melanoma skin cancer: guidelines for treatment and management in Australia. Clinical practice guidelines. Canberra: NHMRC 2002
9. National Comprehensive Cancer Network. Non melanoma skin cancer. Jenkintown: NCCN; 2003
10. Stoebner-Delbarre A, Deffez C, Borrel F *et al.* (2005) Programme de prévention des cancers cutanés. Analyse de l'impact des études randomisées. *Ann Dermatol Veneréol* 132: 641-7
11. Koh HK, Caruso A, Gage I, Geller AC *et al.* (1990) Evaluation of melanoma/skin cancer screening in Massachusetts. Preliminary results. *Cancer* 65: 375-9
12. Schwartzberg JB, Elgart GW, Romanelli P *et al.* (2005) Accuracy and predictors of basal cell carcinoma diagnosis. *Dermatol Surg* 31: 534-7

13. Gerbert B, Bronstone A, Wolff M *et al.* (1998) Improving primary care residents' proficiency in the diagnosis of skin cancer. *J Gen Intern Med* 13: 91-7
14. Stobner-Delbarre A, Kuntz C, Thézenas S *et al.* et Centre technique d'appui et de formation des centres d'examens de santé de la CNAMTS (2000) Épidaure. Évaluation de l'efficacité d'un programme de formation au diagnostic précoce des cancers cutanés sur les modifications des pratiques des médecins: résultats d'un essai d'intervention multicentrique en centres d'examens de santé. Paris : CETAF
15. Robinson JK, Fisher SG, Turrisi RJ (2002) Predictors of skin self-examination performance. *Cancer* 95: 135-46
16. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A (2003) Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 348: 1681-91
17. Martel J (2001) Dépistage des cancers cutanés et des lésions pré-cancéreuses. John Libbey éd. 1 vol Paris

Diagnostic précoce ou dépistage du mélanome : un choix stratégique

M. Le Maître et R. Delaveyne

Faut-il mettre en œuvre un dépistage systématique organisé du mélanome ?

Le dépistage est une procédure qui consiste à identifier les sujets risquant d'être atteints par une pathologie ou présentant une forme infraclinique d'une maladie, dans le dessein d'en prévenir l'apparition ou l'évolution (1). Dans le cas particulier du mélanome, ce stade infraclinique correspond au mélanome *in situ* ou au mélanome de faible épaisseur. Un dépistage est qualifié de pertinent lorsqu'il permet d'améliorer la morbidité et la mortalité d'une population. Cette pertinence est jugée au travers d'une liste de critères (un guide méthodologique a été publié à cette fin par l'Anaes en 2004 (2)). Cette liste prend notamment en compte la nature de l'affection à dépister, les qualités du test de dépistage utilisé, le diagnostic, le traitement de l'affection dépistée, ainsi que l'efficacité, la sécurité et les implications économiques du programme.

Qu'en est-il du mélanome ?

Une première approche pourrait faire penser que le mélanome est éligible au dépistage systématique organisé. L'histoire naturelle de la maladie est connue. La phase qui précède l'envahissement en profondeur d'un mélanome, dans sa forme la plus commune (mélanome à extension superficielle ou SSM), dure suffisamment longtemps (quelques mois à quelques années) pour envisager une détection avant l'apparition de métastases. Les tests de dépistage (examen clinique, dermoscopie) sont acceptables par le patient et sans danger. Ce sont des méthodes performantes à condition de bien connaître la sémiologie des mélanomes. Le test diagnostique de confirmation est l'examen anatomopathologique.

La mortalité et la morbidité diminuent-elles après l'introduction d'un programme de dépistage organisé ?

Peu d'études sur l'impact du dépistage en termes de réduction de la mortalité ou de diminution du nombre de mélanomes de grande épaisseur ont été publiées. La recommandation en santé publique de l'HAS « Stratégie de diagnostic précoce du mélanome » (3) en a identifié quatre après analyse systématique de la littérature : deux études françaises, une américaine, une hollandaise. L'analyse des résultats montrait que la proportion de mélanomes identifiés (calculée sur la population totale initiale) variait entre 0,08 et 3,5 pour 1 000 selon l'étude. L'interprétation des données était limitée par l'existence d'un nombre élevé de perdus de vue d'une étude à l'autre. Aucune étude modélisant le coût économique d'un programme de dépistage et permettant d'évaluer le rapport coût/efficacité n'a également été identifiée (3).

Sur les huit recommandations françaises et internationales publiées depuis 1992 sur le dépistage du mélanome, seule la recommandation américaine du NIH de 1992 préconisait (consensus professionnel) la mise en œuvre du dépistage du mélanome en population générale (4). Les sept autres recommandations ne préconisaient pas le dépistage systématique du mélanome.

Y a-t-il des preuves de l'efficacité du dépistage ciblé sur les facteurs de risque de mélanome ?

Sur les huit recommandations françaises et internationales publiées depuis 1992 sur le dépistage du mélanome (3), cinq sont en faveur du dépistage ciblé sur les sujets à risque et trois ne se prononcent pas. On note, en outre, une inhomogénéité des critères de définition des populations à risque.

Y a-t-il une alternative au dépistage organisé du mélanome ?

Les patients comme les professionnels de santé voient dans le dépistage un moyen d'améliorer la connaissance et le diagnostic de la maladie. Il y a souvent une confusion entre diagnostic précoce et dépistage. Le dépistage nécessite une organisation lourde, coûteuse, inadaptée à la prise en charge de la plupart des maladies.

Le rapport HAS « Stratégie de diagnostic précoce du mélanome » (3) a montré que mettre en œuvre en France une campagne de dépistage systématique organisé du mélanome n'était pas pertinente pour améliorer l'identification des mélanomes à un stade précoce en 2006. L'HAS a proposé une stratégie ayant pour objet d'optimiser le diagnostic précoce du mélanome (3). Cette stratégie s'inscrit dans le cadre des objectifs de santé publique 2004-2008 du GTNDO (5). Comme le rapportait l'HAS en 2006 (3), l'analyse de la littérature montre qu'il existe des arguments forts pour inciter au diagnostic précoce du mélanome :

Argument 1

Le pronostic du mélanome est directement corrélé avec son épaisseur. La mesure de l'épaisseur du mélanome ou indice de Breslow, réalisée lors de l'examen anatomopathologique après exérèse de ce dernier, permet d'estimer le pronostic. Plus l'indice de Breslow est faible au moment de l'exérèse du mélanome, meilleur est le pronostic. L'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (6) a analysé en 2004 les données issues du suivi de patients pour lesquels 30 450 mélanomes ont été examinés par histologie (tableau I).

En ce qui concerne le mélanome à extension superficielle, c'est pendant la phase d'extension horizontale, qui peut durer plusieurs mois, que les chances de pratiquer l'exérèse d'une lésion peu épaisse sont les plus grandes. Le SSM représentant plus des deux tiers des mélanomes identifiés (3), il est raisonnable de supposer que l'exérèse à un stade précoce de ce dernier permettra de diminuer la mortalité liée au mélanome.

Le problème est différent pour les mélanomes nodulaires. Ces mélanomes sont à croissance rapide. Leur épaisseur est déjà souvent importante au moment de l'exérèse. Mais ils ne représentent que 4 à 18 % des mélanomes identifiés (3).

Tableau I - Relation entre le taux de survie et l'indice de Breslow d'après l'AJCC 2004 (6).

<i>Indice de Breslow (mm) Taux de survie à 5 ans (%)</i>	<i>Mélanome non ulcéré</i>	<i>Mélanome ulcéré</i>
< 1,0	95	91
1,0 à 2,0	89	77
2,0 à 4,0	79	63
> 4,0	67	45

Argument 2

Il n'existe pas en 2007 de traitement curatif des mélanomes au stade métastatique.

Contrairement au mélanome métastatique, le mélanome non métastasé (stades I et II A selon la classification de l'AJCC) (6) est curable (traitement par exérèse chirurgicale complète). On ne peut donc s'appuyer que sur le diagnostic précoce pour espérer réduire la mortalité.

Les étapes clés du diagnostic précoce

La stratégie de diagnostic précoce repose sur quatre intervenants : le patient, le médecin traitant qui est en contact avec l'ensemble de la population générale, le dermatologue et l'anatomopathologiste.

Étape 1 de la stratégie de diagnostic précoce : réduire les délais diagnostiques

L'objectif principal du diagnostic précoce est de réduire le délai entre l'apparition du mélanome et son identification diagnostique. Une étude prospective multicentrique réalisée par Richard et Coll publiée en 1999 (7, 8) a montré que le délai diagnostique est d'abord le fait du patient, qui ne s'inquiète pas devant une lésion qui lui paraît peu évolutive et qui ne s'accompagne pas de signes fonctionnels (le mélanome est indolore). La méconnaissance de l'urgence et la négligence sont autant de facteurs qui retardent la consultation. Cette étude est corroborée par le vécu de la consultation dermatologique des praticiens français. La sensibilisation, l'information et l'éducation du patient apparaissent donc comme des éléments majeurs pour diminuer le délai diagnostic. Cette éducation de la population doit se faire en priorité au cabinet du praticien ; le message délivré au patient reposant avant tout sur la connaissance des facteurs de risque de mélanome accompagné de messages de prévention, notamment vis-à-vis de la protection solaire des enfants (*cf.* chapitre Précurseurs et marqueurs de risque de mélanome).

Étape 2 de la stratégie de diagnostic précoce : le parcours de soin du patient

Le médecin traitant et/ou le médecin du travail est le praticien principal qui est, de par son exercice d'omnipraticien, amené à examiner l'ensemble de la population générale. Cependant, ces praticiens n'ont pas reçu une formation spécifique à la sémiologie diagnostique des mélanomes et n'ont pas l'expérience du dermatologue. L'HAS dans son rapport sur la « Stratégie de diagnostic précoce du mélanome » proposait un parcours de soins coordonnés entre le médecin omnipraticien et le dermatologue, fondé sur l'identification de la population à risque élevé de mélanomes (3).

Il peut s'agir d'une prédisposition génétique : grand nombre de nævus, antécédents familiaux de mélanome, phototype cutané de type-I, couleur des cheveux roux ou blonds, couleur de peau claire, éphélides nombreuses, ou plus rarement existence d'un nævus géant congénital (>20 cm). Il peut s'agir de facteurs comportementaux vis-à-vis du soleil : sujets ayant vécu dans des pays très ensoleillés (exposition solaire aiguë et intense) de par leur profession ou leur activité de loisirs. Si les antécédents de brûlure solaire dans l'enfance (*coup de soleil*) sont à prendre en compte comme facteur de risque de mélanome, les expositions solaires régulières, sont un facteur de risque de mélanome de Dubreuilh particulièrement au niveau du visage.

Selon les recommandations de la HAS (3), tout médecin omnipraticien, ayant identifié un sujet à risque élevé de mélanome, doit inciter celui-ci à faire examiner sa peau une fois par an par un dermatologue, l'inciter à l'auto-examen cutané une fois par trimestre (voir plus loin) et l'informer sur les risques liés à l'exposition

solaire. Tout médecin omnipraticien ayant par ailleurs identifié une lésion suspectée d'être un mélanome, chez un patient à risque ou non, devra adresser sans délai son patient à un dermatologue.

Étape 3 de la stratégie de diagnostic précoce : l'examen diagnostique

L'objectif de l'examen diagnostique est de repérer une lésion suspectée d'être un mélanome. Chez les patients présentant des lésions pigmentées bénignes, comme par exemple une kératose séborrhéique, la première approche clinique est de différencier une lésion mélanocytaire d'une lésion non mélanocytaire. La grande difficulté provient des nævus pigmentaires pour lesquels le diagnostic différentiel avec le mélanome est parfois difficile (figs 1 et 2).

Deux types de démarches permettent d'identifier un diagnostic clinique de mélanome : la démarche analytique fondée sur la règle ABCDE et la démarche cognitive visuelle fondée sur l'identification du « vilain petit canard ». Quelle que soit la méthode utilisée, le patient est examiné complètement dévêtu dans une pièce bien éclairée, en n'omettant ni les plis, ni les espaces interdigitaux, ni les régions plantaires. Le dos sera examiné avec une attention particulière car il échappe au regard quotidien du patient.

La règle ABCDE

La démarche analytique est essentiellement en France la règle ABCDE (9, 10) : A pour Asymétrie, B pour Bord, C pour Couleur, D pour Diamètre, E pour Évolutivité. Le critère E a été introduit en 1998 et a permis de prendre en compte le changement d'aspect de la lésion.

Les critères de malignité sont : une lésion asymétrique (A), à bordure (B) irrégulière, polycyclique, encochée, bien limitée par rapport au tégument environnant, de couleur (C) inhomogène où se mêlent le brun clair, le brun foncé, le noir, le blanc sur les zones de régression pigmentaire, le rouge dans les lésions inflammatoires, de diamètre (D) supérieur à 6 mm. Le critère d'évolutivité (E) concerne à la fois la taille, la couleur et l'épaisseur de la lésion. Ce dernier élément est comparatif et fait appel à l'interrogatoire du patient ou aux remarques de son entourage. Il peut aussi être apprécié lors de l'observation antérieure d'une lésion par le médecin qui l'a mesurée ou photographiée et constaté ainsi le changement d'aspect.

Les nævus mélanocytaires atypiques posent un problème particulier. Ils ont une définition clinique (nævus ayant une composante maculeuse sur au moins une zone) en association à trois des critères suivants : bordures mal définies, diamètre supérieur ou égal à 5 mm, polychromie, contours irréguliers, présence d'un érythème. Ils évoluent rarement en mélanomes. On ne peut pas les considérer comme des précurseurs de mélanome. Leur présence est un facteur de risque accru de développer un mélanome n'importe où ailleurs sur la peau (voir chapitre sur les facteurs de risque).



Fig. 1 - Nævus pigmentaire.



Fig. 2 - Mélanome.

L'examen clinique se heurte à certaines difficultés :

- la taille de la lésion : le choix, qui peut paraître arbitraire, du diamètre de 6 mm repose sur la difficulté d'identifier cliniquement, sur une lésion de plus petit diamètre, des caractères tels que la polychromie ou des contours polycycliques ;
- la vitesse de croissance : le critère de croissance rapide n'est pas toujours facile à faire préciser par le patient ;
- les mélanomes « hors champs » : les mélanomes nodulaires échappent à la règle ABCDE car ils se présentent d'emblée sous la forme d'une tumeur nodulaire, saillante, et n'ont pas de phase d'extension horizontale ;
- le nombre de nævus : plus le nombre de nævus et/ou de lésions pigmentées est important chez un patient donné, plus l'examen est difficile et plus le risque de ne pas identifier un mélanome est élevé. La démarche cognitive visuelle prend alors toute son importance.

La démarche cognitive visuelle

Elle est fondée sur le fait que la reconnaissance d'une image correspond à un processus cognitif spontané permettant au cerveau d'élaborer un modèle de reconnaissance. Cette méthode globale utilise le champ des connaissances du dermatologue, acquises par sa formation d'une part et son expérience d'autre part, ce dernier ayant à examiner quotidiennement de nombreuses lésions pigmentées.

Le signe du « vilain petit canard »

Lors de l'examen d'un patient présentant de nombreuses lésions pigmentées, surtout si elles sont homogènes entre elles, une lésion mélanocytaire, franchement différente des autres par sa forme, sa couleur ou son épaisseur est suspecte, et doit attirer l'attention (11, 12).

Performance de l'examen clinique

L'examen clinique doit avoir une bonne sensibilité pour ne pas risquer de méconnaître un mélanome et une bonne spécificité pour éviter l'exérèse inutile de lésions bénignes. L'analyse de la littérature effectuée dans la recommandation HAS « Stratégie de diagnostic précoce du mélanome » (3), a évalué la performance de l'examen clinique. L'HAS concluait que la méthode analytique avait une sensibilité et une spécificité élevées si les médecins avaient une bonne connaissance de la sémiologie des mélanomes. Le niveau d'expérience et de formation du médecin augmentait la performance diagnostique. De la même façon, la méthode cognitive visuelle était performante si le médecin était entraîné à la reconnaissance visuelle des lésions pigmentées (3).

La dermoscopie

La dermoscopie est décrite dans le chapitre V de ce livre. La recommandation HAS sur la « Stratégie de diagnostic précoce du mélanome » (3) précisait que la dermoscopie augmente la performance du diagnostic différentiel entre une lésion pigmentée mélanocytaire et non mélanocytaire. Elle a une sensibilité et une spécificité élevées, mais nécessite que les médecins soient formés à la sémiologie des images dermoscopiques. En ce qui concerne le diagnostic différentiel entre un mélanome et un nævus atypique, la dermoscopie n'apporte pas de certitude diagnostique suffisante pour éviter une exérèse de contrôle et ne modifie pas la pratique thérapeutique.

L'examen anatomo-pathologique

L'examen anatomo-pathologique est le test de confirmation du diagnostic clinique. Il apporte les éléments pronostiques en déterminant les deux critères prédictifs de la durée de survie des patients : l'indice de Breslow et l'ulcération. Il détermine la conduite à tenir en ce qui concerne les marges d'exérèse. En effet, l'exérèse obéit à des règles précises qui ont été rappelées dans les recommandations françaises « Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints d'un mélanome » publiées en 2005 (13). Quand une lésion est suspectée d'être un mélanome, l'exérèse de la lésion doit être complète jusqu'à l'hypoderme avec une marge de sécurité de 2 mm. Une biopsie ne sera autorisée que pour les lésions dont la surface rend l'exérèse complète difficile, ou pour les lésions unguéales. Dès que le diagnostic de mélanome a été établi par l'anatomo-pathologiste, celui-ci devra préciser l'indice de Breslow. C'est la valeur de cet indice qui va déterminer la largeur des marges d'exérèse pour la reprise de la lésion. D'autres éléments descriptifs sont précisés dans le compte rendu anatomo-pathologique tel le degré d'invasion de la prolifération tumorale (indice de Clark et Mimh), la présence ou non d'une ulcération, l'existence de zones de régression, l'existence d'une phase de croissance, le nombre de mitoses.

Étape 4 de la stratégie de diagnostic précoce : l'auto-examen diagnostique

Le médecin ayant identifié un sujet à risque élevé de mélanome devra l'inciter à pratiquer un auto-examen régulier de sa peau. Cette technique sera d'autant plus efficace si une explication claire a été donnée au patient (14). Le rapport HAS sur la « Stratégie de diagnostic précoce du mélanome » (3) recommandait un examen trimestriel et décrivait de façon précise la technique à utiliser. L'auto-examen a été également préconisé par les SOR (13), pour la prévention secondaire des patients suivis

pour un mélanome, ainsi que dans les recommandations publiées en Écosse¹, en Nouvelle-Zélande², en Australie³ et aux États-Unis⁴, pays dans lesquels la prévalence du mélanome est élevée.

L'auto-examen concerne la totalité du revêtement cutané. L'aide d'un miroir ou d'une tierce personne est nécessaire pour les zones non accessibles directement à la vue comme le dos ou le cuir chevelu. Le praticien doit bien expliquer au patient ce qu'il doit chercher : la modification rapide d'un nævus préexistant, l'apparition d'une lésion pigmentée qui n'existait pas auparavant (rappelons que 70 % des mélanomes surviennent « de novo »). Il peut être utile pour le patient que le médecin lui montre des exemples de photos de nævus pigmentaires bénins et de mélanomes pour éduquer son regard. Cette méthode a été utilisée notamment par le réseau Oncopeau en 2005 à Marseille qui avait initié une campagne d'incitation à l'auto-diagnostic du mélanome par l'image.

La principale difficulté pour le patient est cependant, de percevoir le changement de taille d'une lésion d'un examen à l'autre. Dans une étude canadienne publiée en 2000 (15), effectuée sur 103 patients (chacun ayant un nombre de nævus pigmentaires supérieur ou égal à dix), si 75 % des sujets arrivaient à identifier une augmentation de 4 mm de diamètre, seulement un patient sur deux identifiait une augmentation de 2 mm de diamètre.

D'autres difficultés ont été soulevées, notamment celui de majorer la cancérophobie de certains patients. Il faut bien connaître le patient, pour éviter cet écueil et trouver les mots adéquats pour sensibiliser et éduquer sans créer d'anxiété. On se rend compte que la relation de confiance entre le praticien et son patient est importante dans les messages de sensibilisation. Le temps passé par le médecin, pour examiner le patient déshabillé, pour l'interroger sur les facteurs de risque, pour expliquer l'auto-examen, pour délivrer les messages de prévention indispensables, est important et ne peut pas être cumulé avec d'autres problèmes pathologiques au cours de la même consultation.

Étape 5 de la stratégie de diagnostic précoce : la formation des médecins

Pour que les messages d'éducation et de sensibilisation des patients puissent se faire de façon correcte, il faut que le niveau de formation des médecins à la connaissance des facteurs de risque et à la reconnaissance du mélanome soit adéquat.

Nous avons vu que la performance de l'examen clinique augmente avec la formation et l'expérience du praticien. Outre la formation initiale de ces derniers, par le biais de la Formation médicale continue (FMC) le médecin peut améliorer ses connaissances et sa performance dans le diagnostic précoce du mélanome.

1 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Cutaneous melanoma. A national clinical guideline.* Edinburgh: SIGN; 2003

2 - Cancer Society of New Zealand. *Skin cancer prevention and early detection. Position Statement 2003.*

<<http://www.cancernz.org.nz>>

3 - National Health and Medical Research Council, Australian cancer Network. *The management of cutaneous melanoma. Clinical practice guidelines.* Canberra; 1999

4 - National Institute of Health. *Diagnosis and treatment of early melanoma. NIH Consensus Conference. JAMA 1992; 268(10): 1314-9*

Plusieurs expériences de campagnes d'informations et d'incitation au diagnostic précoce ont été réalisées dans le milieu médical en France, en Suisse, en Écosse et en Autriche au cours de ces deux dernières décennies (3). Pour chacune de ces campagnes, en parallèle à la sensibilisation et l'information sur les cancers cutanés dans la presse, à la radio et à la télévision, une formation des médecins a été réalisée. L'impact de ces campagnes a été évalué sur le nombre de mélanomes identifiés pendant et dans les mois qui suivaient la campagne, ainsi que sur l'épaisseur des mélanomes diagnostiqués. Les résultats de ces campagnes concordent et montrent que le nombre de mélanomes identifiés augmente pendant la campagne mais diminue ensuite progressivement dans les mois qui suivent pour revenir à son niveau antérieur. Parallèlement, l'épaisseur des mélanomes diagnostiqués diminue pendant la campagne. On se rend compte que l'efficacité de ces campagnes est conditionnée à la fois par les messages d'alerte auprès de la population générale et l'écho qu'elle rencontre chez les médecins qui vont avoir une vigilance accrue pendant la campagne d'information. L'efficacité à long terme ne peut se concevoir qu'en répétant ces campagnes d'information et de sensibilisation.

D'autres actions de formation s'organisent dans les régions. Citons notamment celle du réseau Oncopeau qui a pour objectif de former, dans la région PACA, 700 médecins généralistes à l'examen cutané systématique et à l'identification des lésions mélanocytaires suspectes. La formation est effectuée par des dermatologues du réseau et est financée par l'URCAM. Des outils ont été réalisés et notamment un CD-Rom, qui délivre des informations sur l'histoire naturelle du mélanome, des données épidémiologiques, des photos de mélanome et une présentation des méthodes diagnostiques : méthode analytique (ABCDE) et démarche cognitive visuelle.

Étape 6 de la stratégie de diagnostic précoce : la sensibilisation de la population

La sensibilisation de la population générale au diagnostic précoce du mélanome doit être menée en parallèle à une informant sur les risques liés à l'exposition solaire et sur les facteurs de risque de mélanome.

Au niveau national

Depuis 1998 le Syndicat national français des dermatologues (SNDV) (16-18) organise une journée annuelle d'incitation au diagnostic précoce des cancers cutanés et notamment des mélanomes (la campagne 2006 a été parrainée par l'Institut national du cancer). Cette action est un temps fort pour sensibiliser la population aux cancers cutanés et à leur prévention. Huit campagnes ont ainsi été réalisées en France, entre 1998 et 2006. Entre 15 000 et 30 000 sujets volontaires sont venus se faire examiner gratuitement par des dermatologues en dehors des cabinets médicaux habituels de consultation. Le nombre de mélanomes identifiés se situait entre

0,81 et 2,15 pour 1 000 sujets examinés. La valeur de l'indice de Breslow était basse (en 2003 elle était estimée à 0,78 mm).

L'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) a distribué, en 2004, 2,8 millions de dépliants, diffusé 160 000 affichettes et 1 500 affiches sur les plages et dans les centres de bronzage. La radio et la télévision ont relayé cette campagne.

L'Institut national du cancer (INCa) profite aussi de l'été, propice à l'exposition solaire, pour organiser depuis 2005 une campagne annuelle de prévention du mélanome avec un affichage grand public, messages radiophoniques, films destinés aux enfants et communication *via* Internet (19).

L'association *Vaincre le mélanome*, organise depuis 1988 des actions de sensibilisation en milieu scolaire (17).

Au niveau régional

Dans les régions, des actions de prévention sont régulièrement mises en place. On peut citer un CD-Rom de jeux sur la protection solaire ciblant les enfants de 7 à 12 ans (20). En Basse-Normandie, en 2006, dans le cadre du plan régional de santé (en partenariat avec l'URCAM) un CD-Rom a été élaboré par l'association de FMC des dermatologues et diffusé aux professeurs des écoles pour les sensibiliser aux méfaits du soleil. Des ateliers d'information ont été organisés à leur intention (21).

Au niveau international

Dans tous les pays du monde sont organisées des campagnes de sensibilisation au diagnostic précoce du mélanome. L'Australie est un pays pionnier dans ce domaine car c'est l'endroit du monde où la prévalence du mélanome est la plus élevée. En effet, la population, d'origine anglo-saxonne et de phototype cutané de type I, vit dans un pays où l'ensoleillement est élevé. Des programmes télévisés (*Goodbye sunshine*) sont régulièrement diffusés, associés à des campagnes de dépistage organisé gratuitement sur les plages et dans les squares (22). Un vaste programme de prévention national australien, *SunSmart Program*, a été mis en place par l'*Anti-cancer Foundation's Skin Cancer Control Program* (ACFSA) (23). De célèbres campagnes télévisées comme la *Time Bomb Television advertising Campaign* sont diffusées annuellement.

Aux États-Unis, l'Académie américaine de dermatologie (AAD), organise chaque printemps, sur tout le territoire, une journée de dépistage gratuit relayée par les médias qui diffusent des messages d'éducation sur les facteurs de risque de cancers de la peau, leur diagnostic précoce et la protection solaire (24).

L'évaluation des campagnes de sensibilisation de la population est difficile. L'impact attendu des campagnes de sensibilisation de la population devrait être à type : d'amélioration des connaissances de la population sur les risques liés au soleil, les comportements à risque et l'intérêt d'un diagnostic précoce (incitation à montrer au médecin une lésion suspecte) ; de diminution des comportements à risque et de renforcement de la photoprotection individuelle (port d'un chapeau, port d'un

vêtement au soleil, lunettes, crème solaire) ; de diminution à long terme de la mortalité liée au mélanome.

En pratique, l'évaluation des campagnes n'est pas faite systématiquement. En Australie, on constate au fur et à mesure de la répétition des campagnes, une modification des comportements et de l'appropriation par la population des messages de prévention délivrés. On note aussi une diminution de la proportion de sujets rapportant une brûlure solaire. Cependant les messages concernant l'utilisation de vêtements protecteurs semble être moins suivie, au profit des crèmes solaires. Les auteurs australiens expliquent cela par l'influence de la mode et la publicité accrue de l'industrie cosmétique sur les crèmes solaires.

L'effet des campagnes est limité dans le temps et les Australiens ont compris qu'elles doivent être répétées pour que la population continue à appliquer les messages de prévention. Il semble que les campagnes de sensibilisation au diagnostic précoce et à la prévention qui existent en Australie depuis 30 ans commencent à avoir une influence sur l'incidence et la mortalité liée au mélanome (25). Depuis 1988, l'augmentation de l'incidence du mélanome dans ce pays est stabilisée. La mortalité commence à décroître dans les cohortes de patients postérieures à 1950. La mortalité ajustée à l'âge devrait diminuer dans la prochaine décennie.

Références

1. Boissel J-P, Brodin M et le conseil scientifique de la Cnamts Réflexions sur la mise en place d'une procédure de dépistage – Revue de l'Assurance-maladie – n° 35
2. Guide méthodologique : comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ? Anaes, mai 2004
3. Stratégie de dépistage précoce du mélanome. HAS, novembre 2006
4. National Institute of Health (1992) Diagnosis and treatment of early melanoma. NIH Consensus conference. JAMA 268: 1314-9
5. Abenhaim L, Le Gales C (2005) Analyse des connaissances disponibles sur des problèmes de santé sélectionnés, leurs déterminants, et les stratégies de santé publique. Définition d'objectifs. Tumeurs malignes. Cancer de la peau - mélanome Rapport GTNDO. Direction générale de la santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale, ed. Paris. Ministère de la Santé, de la Famille, et des Personnes handicapées p. 361-6
6. Balch CM, Soong SJ, Atkins MB *et al.* (2004) American Joint Committee on Cancer An evidence-based staging system for cutaneous melanoma. CA Cancer J Clin 54: 131-49
7. Richard MA, Grob JJ, Avril *et al.* (2000) Delays in diagnosis and melanoma prognosis (II): the role of doctors. Int J Cancer 89: 280-5
8. Richard MA, Grob JJ, Avril M-F *et al.* (1999) Melanoma and tumor thickness: challenges of early diagnosis. Arch Dermatol 135: 269-74

9. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW (1985) Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self examination of the skin. *Cancer J Clin* 35: 130-51
10. Thomas L, Tranchand P, Berard F *et al.* (1998) Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology* 197: 11-7
11. Gachon-Buffet J (2004) Analyse du processus diagnostique vis-à-vis d'une lésion pigmentée en pratique dermatologique quotidienne (thèse de médecine). Marseille : université de la Méditerranée - Faculté de Médecine
12. Grob JJ, Bonerandi J-J (1998) The "ugly duckling" sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol* 134: 103-4
13. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Institut national du cancer, Société française de dermatologie. La Ligue contre le cancer, Fédération hospitalière de France, Fédération nationale de cancérologie des CHRU *et al.* Recommandations pour la pratique clinique : Standards, options et recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané MO. Paris : FNCLCC ; 2005
14. Robinson JK, Fisher SG, Turrisi RJ (2002) Predictors of skin self-examination performance. *Cancer* 95: 135-46
15. Muhn CY, From L, Glied M (2000) Detection of artificial changes in mole size by skin self-examination. *J Am Acad Dermatol* 42: 754-9
16. Martel J (2002) La « journée de dépistage » a cinq ans : elle est reconduite le 16 Mai 2002 : plus que jamais, mobilisez-vous ! *Nouv Dermatol* 21: 93-4
17. Martel J (2001) Dépistage des cancers cutanés et des lésions précancéreuses. Montrouge : John Libbey Eurotext
18. Dreno B (2000) La mise en place d'actions de dépistage par les dermatologues. In : Dubernard JM, ed. *Cancer de la peau et soleil : un enjeu de santé publique. Actes du colloque (Mai 2000)*. Paris : M & M. Conseil p. 73-6
19. Institut national du cancer. Campagne de prévention du mélanome - été 2005. <<http://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-presse/>> (consulté le 19-6-2006)
20. Association des dermatologues de l'étang de Berre, Médiasanté, 2Jmédia. Les aventures de tête brûlée (CD-Rom éducatif). Aix-en-Provence : 2J média ; 2003
21. Basse-normandie.sante.gouv.fr/docs/sante/prs/prs_cancer.pdf
22. Aitken JF, Elwood JM, Lowe JB *et al.* (2002) A randomised trial of population screening for melanoma. *J Med Screen* 9: 33
23. Anti-cancer Foundation of South Australia. SunSmart evaluation report. Eastwood (SA): Anticancer Foundation of South Australia ; 2001
24. Koh HK, Norton LA, Geller AC, Sun T *et al.* (1996) Evaluation of the American academy of dermatology's national skin cancer early detection and screening program. *J Am Acad Dermatol* 34: 971-8

25. Marks R (2002) The changing incidence and mortality of melanoma in Australia. *Recent Results Cancer Res* 160: 113-21

Mise en page : Graficoul'Eure (27)



Achevé d'imprimer sur les presses de l'Imprimerie BARNÉOUD

B.P. 44 - 53960 BONCHAMP-LÈS-LAVAL

Dépôt légal : décembre 2007 - N° d'imprimeur : 711080

Imprimé en France