

REGARDER DANS UNE BOULE DE CRISTAL ET DÉPISTER DES SUJETS À RISQUE POUR LE MÉLANOME CUTANÉ

G.E. PIÉRARD (1, 2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3, 4), T. HERMANN-S-LÉ (5, 6), S.L. PIÉRARD (7, 8)

RÉSUMÉ : Le mélanome cutané est le plus mortel des cancers cutanés, qui voit son incidence continuer à augmenter à un rythme élevé dans les populations blanches d'Europe et des Etats-Unis. Des recherches intensives menées ces dernières années ont commencé à déceler la pathogénie au niveau moléculaire. Le dépister à un stade précoce reste impératif et cibler, par conséquent, les populations à risque s'avère vraisemblablement efficace. Dans cet exercice, l'examen clinique standard peut bénéficier de l'apport de méthodes non invasives telles que la biopsie de surface, la microscopie confocale *in vivo*, la dermoscopie et l'imagerie par réflectance spéculaire en fluorescence.

MOTS-CLÉS : Mélanome - Dépistage - Métastase - Dermoscopie - Dormance tumorale

GAZING INTO A CRYSTAL BALL AND DETECTING SUBJECTS AT RISK FOR DEVELOPING CUTANEOUS MELANOMA

SUMMARY : Cutaneous melanoma is the deadliest skin cancer showing an increasingly growing incidence in white populations of Europe and United States. Intensive research in recent years has begun to unlock its molecular pathogenesis. Screening the neoplasm at an early stage remains primordial. Hence, targeting populations at risk is likely efficient. In such an attempt, the regular clinical examination benefits from a series of non invasive procedures such as skin surface biopsies, *in vivo* confocal microscopy, dermoscopy and specular fluorescent light reflectance.

KEYWORDS : Malignant melanoma - Screening - Metastasis - Dermoscopy - Tumoral dormancy

INTRODUCTION

Le mélanome cutané (MC) reste encore le plus mortel des cancers cutanés. Au plan de la biologie moléculaire, des composés aberrants issus du gène CDKN2A sont impliqués dans les MC familiaux. En revanche, les cas sporadiques sont plus souvent causés par une activation de la voie «mitogen-activated protein kinase» (MAPK) avec, en particulier, des mutations des proto-oncogènes RAS et RAF (1-3). Dans le MC, les effets de nature proliférative de la voie MAPK sont confortés par les signaux anti-apoptotiques de la voie PI3K/AKT. Une douzaine de biomarqueurs semblent actuellement être une signature du MC. Ils incluent : EGFR, FGFR2, FGFR3, IL8, PTPRF, TNC, CXCL13, COL11A1, CHP2, SHC4, PPP2R2C et WNT4 (4).

Ces biomarqueurs pourraient s'avérer utiles, tant dans la détection précoce du MC que dans la stratification du risque vital, et dans la prédiction de la réponse thérapeutique. Les interactions entre les altérations génétiques et épigénétiques sont probablement importantes (5), mais restent largement inexplorées à ce jour.

Certes, l'origine des MC est habituellement attribuée à des expositions intenses et répétées aux rayons ultraviolets, particulièrement la lumière solaire (6). Néanmoins, c'est le nombre de naevi mélanocytaires et le phototype clair qui s'avèrent être des indicateurs simples permettant d'identifier des individus à risque. Une attention particulière se porte également sur les jeunes femmes porteuses d'un MC (7-9).

Autre domaine dans lequel les concepts et les constats ont fait du chemin au cours des dernières années : le risque de dissémination métastatique serait bien plus précoce au niveau de la tumeur primitive que ce qui était estimé auparavant (10-12). Certains avancent aujourd'hui que les premières cellules métastatiques qui se désolidarisent de la tumeur le font endéans les premières semaines. Heureusement, ces cellules métastatiques initiales resteraient dormantes ou seraient détruites avant d'initier des amas métastatiques reconnus cliniquement (11, 12).

Les progrès réalisés en biologie moléculaire ont été considérables ces dernières années, et ils trouvent une application clinique (13). Nous

(1) Professeur invité, Laboratoire LABIC, Département des Sciences cliniques, Université de Liège, (2) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(3) Professeur adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(5) Consultant Expert Clinique, Service de Dermatopathologie, Unilab Liège, CHU de Liège.

(6) Dermatologue, Centre de Diagnostic, Unité de Dermatologie, Verviers.

(7) Ingénieur doctorant, INTELSIG, Institut Montefiore, Université de Liège,

(8) Centre de Recherche sur les environnements intelligents, Département informatique, Univ. Sherbrooke, Canada.

nous limiterons ici à exposer des méthodes non invasives récentes pouvant aider à établir le diagnostic clinique du MC.

L'ŒIL DU CLINICIEN

En présence d'une tumeur pigmentée, le médecin doit avoir la hantise du diagnostic manqué d'un MC. Heureusement, ces tumeurs ne sont pas toujours un MC. La plupart des tumeurs noires dérivent du système mélanocytaire et sont constituées de cellules naeviques. Ces tumeurs les plus fréquentes sont bénignes. Les autres, qui sont malignes, correspondent aux MC. Une autre catégorie de tumeurs pigmentées est de nature non mélanocytaire, c'est-à-dire que la prolifération tumorale ne dérive pas du système pigmentaire. La kératose séborrhéique en est un exemple.

Les critères diagnostiques du MC ont progressivement évolué au cours des dernières décennies. Les plus anciens d'entre nous se souviendront que ce néoplasme était reconnu par sa taille supérieure à 1 cm de diamètre, ses bords irréguliers, sa couleur hétérogène et sa couronne inflammatoire. C'est toujours exact, mais à ce stade d'extension tumorale, on est vraisemblablement face à une tumeur primitive qui est probablement déjà engagée dans un processus métastatique cliniquement identifiable. Vint alors la prise de conscience de l'importance pronostique de l'épaisseur du CM primitif et du territoire cutané atteint. C'est à cette époque que les MC furent répartis en MC à extension superficielle, MC nodulaire, MC de type lentigo malin (Dubreuilh) et MC acrolentigineux. Une étape suivante dans la perception médicale du néoplasme a souligné l'importance de la vitesse de croissance du MC en distinguant les MC à croissance rapide de ceux à croissance lente (14).

L'examen clinique doit être d'autant plus minutieux qu'il existe des patients à risque accru de MC. Cela concerne les individus soumis à de fortes expositions solaires ou aux bancs solaires (15), ceux dont la couleur de la peau et des yeux est claire, ceux qui ont un phototype à risque avec inaptitude au bronzage ou qui sont porteurs de nombreux naevi mélanocytaires, ainsi que ceux qui ont des antécédents personnels ou familiaux de MC. L'examen dermatologique découvre, chez de nombreux patients, des lésions dont la nature peut être différente. Si l'œil est attiré par une tumeur pigmentée, il convient d'en apprécier la taille, la topographie, le caractère unique ou multiple et, dans ce cas,

la disposition, le caractère infiltré ou non, la régularité des contours, et la couleur homogène ou non (brun, chamois, bleu-noir). Il faut garder à l'esprit qu'une tumeur pigmentaire peut être non pigmentée et se présenter comme une lésion rouge ou rose. Il faut préciser le caractère congénital ou acquis, et considérer l'âge du sujet au moment de la consultation. Il ne faut pas hésiter à conforter le diagnostic clinique présumé par des techniques récentes non invasives (16).

BIOPSIE DE SURFACE ET MICROSCOPIE CONFOCALE *IN VIVO*

La biopsie de surface au cyanoacrylate (3S-Biokit, C+K electronic, Cologne, Allemagne) consiste à prélever une couche superficielle de la couche cornée (17-19). En cas de tumeur pigmentée, cette méthode non invasive permet très souvent de distinguer un MC des lésions d'autre nature. La distinction repose sur l'identification de mélanocytes du MC à l'intérieur de la couche cornée.

La microscopie confocale par réflectance *in vivo* est, elle aussi, non invasive, mais elle requiert un équipement sophistiqué (20, 21) et une expérience particulière. Cette méthode permet de percevoir des mélanocytes néoplasiques en voie de migration transépidermique dans des MC.

DERMOSCOPIE OBSERVATIONNELLE

La dermoscopie (microscopie par épiluminescence) repose sur un équipement adapté comprenant une lamelle de verre, un éventuel liquide d'immersion et un agrandissement optique; l'ensemble étant intégré permet un facteur d'agrandissement de 10 à 20 (22-24). Il est possible de visualiser un ensemble de structures dermo-épidermiques et de distinguer les lésions mélanocytaires et non mélanocytaires en fonction d'une sémiologie précise. Cet examen nécessite une expérience particulière de l'observateur. Actuellement, la dermoscopie peut être digitalisée, ce qui n'offre pas d'avantage pour l'analyse des lésions, mais permet le stockage des images dermoscopiques d'un patient et leur comparaison au fil du temps.

IMAGERIE PAR RÉFLECTANCE SPÉCULAIRE EN FLUORESCENCE

L'observation, sous lumière ultraviolette, (Visioscan, C+K electronic) de la peau appa-

remment saine entourant un MC permet d'apprécier l'intensité de la mélanodermie focale physiologique (25). Cette dernière est, en partie, modulée par la répétition des expositions solaires. On pourrait croire qu'il existe une corrélation entre l'intensité de cette mélanodermie et la survenue d'un MC. Ceci ne se vérifie cependant pas en toutes circonstances. En particulier, une proportion importante des femmes jeunes ayant développé un MC n'ont pas d'excès en mélanodermie péritumorale (26, 27). Ce type d'observation suggère que la photoexposition répétée à des rayonnements ultraviolets ne serait peut-être pas à l'origine de certains MC, particulièrement chez la femme jeune. L'implication possible de disrupteurs hormonaux serait une hypothèse à explorer (27).

RISQUE DE MÉTASTASES ET DORMANCE TUMORALE. QUOI DE NEUF ?

Les MC se présentent sous des aspects protéiformes (14). Dans l'ensemble des présentations, la dormance tumorale est un aspect interpellant (11, 12). Le MC libère des cellules métastatiques, dès son stade initial encore mince (10, 11). Ceci va à l'encontre du concept selon lequel le MC primitif devrait atteindre une épaisseur millimétrique avant de développer un risque de métastase. Il semble, en fait, que les premières cellules libérées du néoplasme ne prolifèrent pas et ne forment pas de tumeurs à distance (11, 12, 28). Elles seraient dans une phase de dormance tumorale qui pourrait s'étendre pendant de nombreuses années (une décennie et même plus) avant de révéler leur potentialité métastatique tumorale. Un exemple est donné par l'observation de MC développés à partir d'organes transplantés (29). Ceci indique que, chez des sujets immunocompétents, des cellules néoplasiques peuvent rester quiescentes pendant de très nombreuses années (voire, tout au long de la vie) pour ne se réactiver qu'après transplantation chez un patient n'ayant plus un système immunitaire normal (11, 29). Le devenir réel des malades ayant des micrométastases dormantes reste donc incertain, car ces cellules pourraient évoluer avec le temps vers des métastases macroscopiques. En connexion avec cette éventualité, il est impératif d'exclure du don d'organes tout malade ayant un passé de MC invasif, même apparemment guéri. Il n'existe, à ce jour, aucun moyen non invasif pour détecter les micrométastases dormantes. L'impact de nouveaux agents théra-

peutiques (30, 31) sur la dormance du MC reste inconnu à ce jour.

CONCLUSION

La combinaison de méthodes non invasives adéquates permet de mieux circonscrire la suspicion d'un MC. Ce diagnostic présumé impose d'orienter rapidement le malade pour une excèse totale de la tumeur avec examen dermatopathologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Liu W, Kelly JW, Trivett M, et al.— Distinct clinical and pathological features are associated with the BRAF(T1799A(V600E)) mutation in primary melanoma. *J Invest Dermatol*, 2007, **127**, 900-905.
2. Gaudi S, Messina JL.— Molecular bases of cutaneous and uveal melanomas. *Patholog Res Int*, 2011, **2011**, 159421.
3. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Léonard B, et al.— La cascade des MAP kinases: traitements ciblés en cancérologie cutanée. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 650-654.
4. Liu W, Peng Y, Tobin DJ.— A new 12-gene diagnostic biomarker signature of melanoma revealed by integrated microarray analysis. *PeerJ*, 2013, **1**, e49.
5. van den Hurk K, Niessen HE, Veeck J, et al.— Genetics and epigenetics of cutaneous malignant melanoma : a concert out of tune. *Biochim Biophys Acta*, 2012, **1826**, 89-102.
6. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Quand solaire rime avec scolaire. Une enquête sur les risques de mélanome auprès de 3695 élèves d'écoles primaires liégeoises. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 88-92.
7. Gandini S, Iodice S, Koomen E, et al.— Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2011, **47**, 2607-2617.
8. Burton AL, Egger ME, Quillo AR, et al.— Prognostic factors in young women with cutaneous melanoma. *Am J Surg*, 2014, **207**, 102-108.
9. Hermanns-Lê T, Piérard S.— Streamlining cutaneous melanomas in young women of the Belgian Mosan region. *Biomed Res Int*, 2014, **2014**, 320767.
10. Claessens N, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohistochemical detection of incipient melanoma micrometastases. Relationship with sentinel lymph node involvement. *Melanoma Res*, 2005, **15**, 107-110.
11. Rocken M.— Early tumor dissemination, but late metastasis : insights into tumor dormancy. *J Clin Invest*, 2010, **120**, 1800-1803.
12. Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, Delvenne P, et al.— Dormancy of growth-stunted malignant melanoma. The sustainable and smouldering patterns. *Oncol Rev*, 2014, **8**, 54-59.
13. Espinosa E, Berrocal A, Lopez Martin JA, et al.— Advances in cutaneous melanoma. *Clin Transl Oncol*, 2012, **14**, 325-332.

14. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-ê T, et al.— Le mélanome cutané: une seule maladie? *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 458-460.
15. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, et al.— Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, **19**, 1557-1568.
16. Kardynal A, Olszewska M.— Modern non-invasive diagnostic techniques in the detection of early cutaneous melanoma. *J Dermatol Case Rep*, 2014, **8**, 1-8.
17. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Assessment of aging and actinic damages by cyanoacrylate skin surface strippings. *Am J Dermatopathol*, 1987, **9**, 500-509.
18. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Dowlati A.— Skin surface biopsy in clinical and experimental dermatology. *Rev Eur Dermatol MST*, 1992, **4**, 445-466.
19. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Cyanoacrylate skin surface strippings and the 3S-Bio-kit advent in tropical dermatology. A look from Liège. *Scient World J*, 2014, **2014**, 462634.
20. Corcuff P, Gonnord G, Piérard GE, et al.— In vivo confocal microscopy of human skin: a new design for cosmetology and dermatology. *Scanning*, 1996, **18**, 351-355.
21. Pellacani G, De Pace B, Reggiani C, et al.— Distinct melanoma types based on reflectance confocal microscopy. *Exp Dermatol*, 2014, **23**, 414-418.
22. Piérard-Franchimont C, Goffin V, Piérard GE.— La dermoscopie: imagerie magnifiée des tumeurs cutanées pigmentaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 180-186.
23. Bassoli S, Ferrari C, Borsari S, et al.— Negative pigment network identifies a peculiar melanoma subtype and represents a clue to melanoma diagnosis: a dermoscopic study of 401 melanomas. *Acta Derm Venerol*, 2013, **93**, 650-655.
24. Saez A, Serrano C, Acha B.— Model-based classification methods of global patterns in dermoscopic images. *IEEE Trans Med Imaging*, 2014, **33**, 1137-1147.
25. Szepeetiuk G, Pierard S, Piérard-Franchimont C, et al.— Recent trends in specular light reflectance beyond clinical fluorescence diagnosis. *Eur J Dermatol*, 2011, **21**, 157-161.
26. Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Scrutinizing skinfield melanin patterns in young Caucasian women. *Expert Opin Med Diagn*, 2013, **7**, 455-462.
27. Piérard GE, Hermanns-Lê T, Piérard SL, et al.— In vivo skin fluorescence imaging in young Caucasian adults with early malignant melanoma. *Clin Cosmet Invest Dermatol*, 2014, **7**, 225-230.
28. Eyles J, Puaux AL, Wang X, et al.— Tumor cells disseminate early, but immunosurveillance limits metastatic outgrowth, in a mouse model of melanoma. *J Clin Invest*, 2010, **120**, 2030-2039.
29. Strauss DC, Thomas JM.— Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol*, 2010, **11**, 790-796.
30. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le mélanome métastatique: un vent d'espoir porté par l'ipilimumab et le vemurafenib. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 64-68.
31. Moreno Nogueira JA, Valero Arbizu M, Perez Temprano R.— Adjuvant treatment of melanoma. *ISRN Dermatol*, 2013, **2013**, 545631.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. C. Franchimont, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : claudine.franchimont@ulg.ac.be