

## Revue générale

# Le lentigo malin, quoi de neuf ?

**RÉSUMÉ :** Le mélanome de Dubreuilh ou lentigo malin (LM) est le plus fréquent des mélanomes *in situ*. On le retrouve le plus souvent sur la tête ou le cou de sujets âgés héliodermes. S'il est de bon pronostic dans sa forme *in situ*, son pronostic rejoint celui des autres types de mélanome quand il devient invasif. Les formes étendues typiques sont sans difficulté diagnostique, mais elles posent un problème de prise en charge thérapeutique. À l'opposé, les petites lésions (< 1 cm) compliquent le diagnostic car elles sont difficiles à distinguer des lésions pigmentées bénignes de la face. La dermoscopie et la microscopie confocale sont des outils validés pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique. L'exérèse chirurgicale avec une marge de 1 cm est le traitement de référence dans les formes *in situ*. Dans les formes non opérables, l'imiquimod peut être envisagé *off-label* par un dermatologue expérimenté ; la radiothérapie peut également constituer une alternative raisonnable.



**F. LE DUFF**

Centre Laser Universitaire Dermatologique,  
Centre de Recherche Clinique,  
Hôpital Archet, NICE.

### Épidémiologie

Le mélanome de Dubreuilh, également appelé lentigo malin (LM), est le sous-type le plus fréquent de mélanome *in situ* ; son incidence est en augmentation [1]. Il prédomine sur les zones photo-exposées, classiquement chez des sujets âgés, et se caractérise par une croissance lente. C'est un précurseur du lentigo malin invasif (*Lentigo Maligna Melanoma*, LMM). Hutchinson en faisait une première description en 1890, suivi par Dubreuilh en 1894 [2]. Sa localisation élective au visage, ainsi que son étendue et son caractère parfois mal limité compliquent sa prise en charge chez des sujets de surcroît souvent fragiles. La confusion possible avec d'autres lésions bénignes et fréquentes du visage, telles que les lentigos actiniques ou kératoses séborrhéïques planes ou les kératoses actiniques pigmentées et les kératoses lichénoïdes, explique son diagnostic souvent tardif, au stade de lésion étendue.

La variante invasive du LM représente de 4 à 15 % des mélanomes et de 10 à 26 % des mélanomes de la tête et du cou. Son principal facteur de risque est l'exposi-

tion aux radiations UV au long cours, et il est plus fréquent sur les peaux claires. On l'observe généralement après l'âge de 40 ans avec un âge moyen de 65 ans. Son incidence semble en augmentation [1, 2]. La progression du LM vers le LMM est difficile à évaluer, mais serait faible (2-3 % à 25 ans). Dans mon expérience, les formes "micro-invasives" ne sont pas rares.

### Diagnostic

#### 1. Histologique

Le diagnostic de LM reste histologique. Il se caractérise par une prolifération jonctionnelle de mélanocytes atypiques avec une disposition lentigineuse ou thécale et un envahissement de la gaine des follicules pileux. Une ascension pagétoïde de mélanocytes atypiques est possible, de même que la présence de cellules géantes multinucléées. Le derme papillaire peut renfermer des mélanophages et un infiltrat inflammatoire chronique. À cette prolifération s'associent des signes de dommage actinique : atrophie épidermique, aplatissement de la jonction dermo-épidermique

## I Revues générales

et élastose solaire. La distinction du LM débutant avec les signes de dommage actinique chez un sujet hélioderme peut parfois être difficile et rendre le diagnostic histologique ou le caractère complet d'une exérese complexe quand ceux-ci sont en continuité directe avec la lésion de LM. Le diagnostic des lésions hétérogènes est également rendu difficile par des biopsies de petite taille, réalisant un véritable biais d'échantillonnage (risque de faux négatif). Les marqueurs Melan-A et MITF peuvent être utilisés pour le diagnostic histologique [3].

### 2. Clinique

Le LM se retrouve le plus souvent sur le cou et la tête (principalement la joue), et une atteinte des muqueuses orales et conjonctivales par contiguïté est possible. Moins fréquemment, on peut le retrouver sur le tronc et les membres. Dans les formes typiques (*fig. 1*), il se



**Fig. 1 :** Lésion pigmentée hétérogène polychrome étendue de la joue gauche, typique du lentigo malin.



**Fig. 2 :** Visualisation en lumière de Wood de l'accentuation du contraste entre lésion de LM et peau normale et de la pigmentation épidermique (patiente différente de la *fig. 1*).

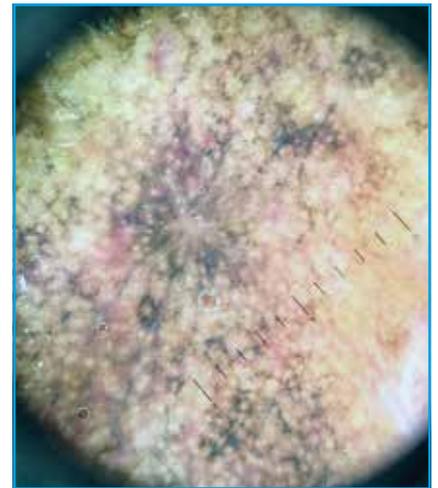


**Fig. 3 :** Lentigo malin de la pointe du nez de diagnostic difficile à cause de sa faible pigmentation.

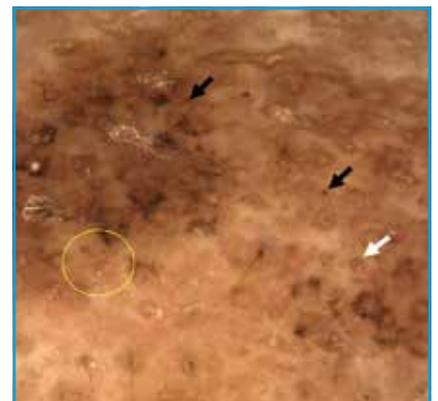
présente la plupart du temps comme une macule brun/noir asymétrique plus ou moins bien limitée, à bords irréguliers et polychrome. La lumière de Wood permet de mieux visualiser les limites de la lésion (*fig. 2*). Les lésions de plus petite taille ou très claires peuvent être plus trompeuses (*fig. 3*). La dermoscopie est alors un bon outil pour aider au diagnostic différentiel. Il existe également des formes primitivement amélanotiques ou des récurrences amélanotiques qui peuvent être squameuses et confondues avec un carcinome basocellulaire superficiel, un Bowen ou une kératose actinique. On peut par ailleurs être confronté à l'association/collision des lésions précitées à un authentique LM chez des patients qui présentent une hélioderme marquée.

### 3. Dermoscopie

La dermoscopie est un outil précieux ; elle a démontré sa supériorité par rapport à l'examen clinique pour identifier les lésions pigmentées faciales, même si elle est parfois insuffisante pour trancher, en particulier dans le cas des kératoses actiniques pigmentées ou des kératoses lichénoïdes. L'aplatissement de la jonction dermo-épidermique au niveau du visage donne un aspect de pseudo-réseau laissant apparaître les follicules pileux en négatif. L'infiltration des cellules tumorales dans ces espaces interfolliculaires prendra l'aspect, selon le caractère plus



**Fig. 4 :** Dermoscopie retrouvant l'aspect de courant annulaire granulaire, allant jusqu'à la formation de structures rhomboïdales brun-noir et gris-bleu. Des globules agrégés sont visibles.



**Fig. 5 :** Dermoscopie de LM avec présence, entre autres, de nombreux signes de globules bruns (flèches noires). On retrouve également une pigmentation asymétrique des follicules pileux (cercle jaune) et des aspects en cible (flèche blanche).

ou moins avancé du LM, de patron annulaire granulaire jusqu'à la formation de bandes linéaires (les structures rhomboïdales) formant un pseudo-réseau brun à bleu-gris en nid d'abeilles (*fig. 4*) [4], en opposition aux structures plus arrondies visualisées dans les lésions bénignes. Les globules bruns (> 0,1 mm) sont plus fréquents que dans les lésions bénignes (lentigo solaire ou kératose séborrhéique) (*fig. 5*). En dehors du visage, on retrouvera un patron de lignes anguleuses ou "zig-zag" [5]. L'infiltration des cellules tumorales dans les annexes se manifestera par



**Fig. 6 :** Large aire noire sans structure visible en dermoscopie dans un LM invasif de Breslow 0,5 mm sur biopsie.

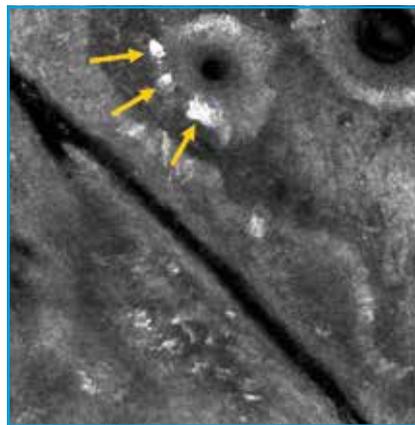
une pigmentation folliculaire sombre d'abord asymétrique pour arriver jusqu'à un aspect en cible, voire une disparition complète du follicule pileux (**fig. 5**). Des aires noires sans structure sont évocatrices d'un LM invasif (**fig. 6**). Plus récemment, des modifications vasculaires ont été décrites dans les lésions plus claires telles que des structures rhomboïdales rouges et une augmentation de la densité vasculaire [6], jusqu'à des aires rouges laiteuses. Aucun signe pris isolément n'est suffisant pour faire le diagnostic de LM, mais certains sont évocateurs bien que non spécifiques, telle la présence de structures de couleur grise [7]; la présence d'au moins 1 signe (réseau brun atypique, globules bruns, réseau pigmenté en chaînette et structures brun sombre/gris-bleu en bande) sera évocatrice de LM (sensibilité de 99 %) [8].

#### 4. Microscopie confocale

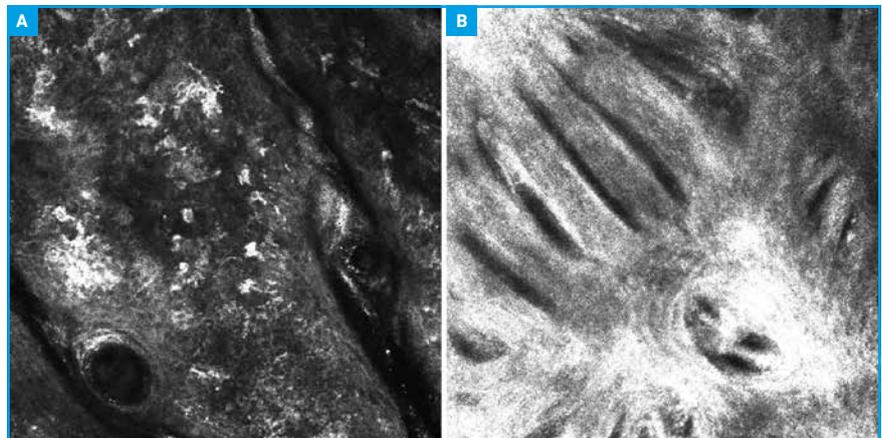
La microscopie confocale par réflectance *in vivo* (MCIV) est une technique d'imagerie cutanée non invasive particulièrement adaptée à l'étude des lésions mélanocytaires du fait de l'indice de réflectance élevé de la mélanine. Moins accessible en routine que la dermoscopie, la MCIV est extrêmement spécifique pour le diagnostic de LM et peut aider lorsque la dermoscopie est douteuse et/ou la lésion large et hétérogène afin de mieux cibler une éventuelle zone de

biopsie. Elle est également d'une grande aide pour les lésions peu pigmentées ou amélanotiques. La microscopie confocale par réflectance (MCR) permet de distinguer le LM des lésions pigmentées bénignes de la face telles que les lentigos solaires, kératoses actiniques pigmentées, éphélides et kératoses séborrhéïques planes.

Les signes évocateurs sont une perte d'architecture en nid d'abeilles de l'épiderme, ainsi que des cellules pagétoïdes rondes ou dendritiques > 20 microns, nombreuses et atypiques, dans l'épiderme et envahissant volontiers les follicules pileux. Leur présence à la jonc-



**Fig. 7 :** Aspect en microscopie confocale (785 nm) de l'invasion d'un follicule pileux de cellules reflétantes de grande taille atypiques (**flèches jaunes**).



**Fig. 8 :** Aspect en microscopie confocale (785 nm) de cellules pagétoïdes dendritiques à la jonction dermo-épidermique, avec perte d'architecture et ébauche de papilles non bordées (**8A**). Cordons interfolliculaires linéaires infiltrés de cellules formant un aspect en tête de méduse (**8B**).

tion dermo-épidermique peut former des papilles non bordées (**fig. 7 et 8A**). Si l'infiltrat est plus important, on peut visualiser des cordons infiltrés de cellules tumorales à l'aspect de tête de méduse (**fig. 8B**) ainsi que des thèques infiltrées de cellules atypiques [9]. Des mélanophages peuvent être visualisés dans le derme.

Au-delà du diagnostic, la MCIV est également intéressante dans le LM pour déterminer des marges pré-opératoires sur de grandes lésions mal limitées afin d'épargner du tissu et de réduire les exérèses itératives (associée aux Mohs, *slow-Mohs* ou "technique du spaghetti") [10]. Elle peut être également utilisée dans le monitoring de l'évaluation de la réponse aux traitements médicaux ou la détection de récurrences [11].

## Traitement

### 1. Chirurgical

Le traitement du LM de référence est l'exérèse chirurgicale de la lésion avec une marge de 1 cm en cas de lésion intra-épidermique pouvant être réduite à 0,5 cm pour des raisons de contrainte anatomique ou fonctionnelle, sous couvert d'un contrôle strict des berges (SOR 2005). Ces marges sont parfois insuffi-

## I Revues générales

### POINTS FORTS

- L'incidence du LM est en augmentation.
- La dermoscopie et la microscopie confocale sont des outils fiables pour l'aide au diagnostic du LM dans la majorité des cas, mais l'histologie reste le *gold standard*.
- La chirurgie est le traitement de référence du LM, mais l'imiquimod et la radiothérapie peuvent constituer une alternative raisonnable dans certains cas.

santes pour obtenir une exérèse complète de la lésion du fait de la présence de mélanocytes atypiques à distance de la lésion visible cliniquement, pouvant ainsi conduire à des exérèses itératives [12]. Les techniques comme la chirurgie micrographique de Mohs, le *slow-Mohs* (qui a l'avantage de pouvoir faire des coupes en paraffine contrairement au Mohs) ou des techniques dites "du spaghetti", plus ou moins associées à la MCIV, permettent d'optimiser la prise en charge des lésions complexes. Ce traitement chirurgical peut avoir des conséquences esthétiques, voire fonctionnelles, importantes sur de grandes lésions ; c'est pourquoi des alternatives médicales sont parfois envisagées.

#### 2. Médical

Dans les cas non opérables ou de refus d'une prise en charge chirurgicale, les traitements médicaux peuvent être proposés. Il n'y a cependant pas de consensus qui permette actuellement de guider son choix.

La radiothérapie fait partie des options thérapeutiques. Le taux de récurrence serait de 5 % d'après une revue de données de la littérature [13]. Certaines précautions sont à prendre sur le plan technique afin de s'assurer une pénétration suffisamment profonde pour stériliser l'invasion des cellules tumorales descendant dans les annexes épidermiques, ainsi qu'une marge latérale centimétrique.

L'imiquimod (immunomodulateur topique qui stimule le système immunitaire inné et cellulaire) est la molécule la plus intéressante en topique. Son efficacité est variable selon les publications, avec des taux de réponse allant de 53 à 100 % selon les études. Une étude récente (LIMIT-1) avec un contrôle histologique systématique semble plus pessimiste avec un taux de réponse complète histologique de seulement 37 % [14]. Le traitement doit être réalisé sur au moins 12 semaines (au moins 5 applications par semaine) pour augmenter les chances de réponse. La survenue d'une réaction inflammatoire semble être un facteur prédictif de réponse [15]. Ce traitement a l'avantage de traiter également les lésions péri-lésionnelles éventuelles infracliniques lorsqu'il est appliqué avec une marge, mais les résultats sont incertains et les suites parfois difficilement supportées par les sujets âgés (croûtes, inflammation, asthénie). Une étude nationale est en cours actuellement (IMIREDOC) pour évaluer l'efficacité de l'imiquimod dans le LM et déterminer les facteurs pronostics de réponse au traitement.

#### ■ Conclusion

Le LM est une entité dont l'incidence augmente et son diagnostic souvent tardif chez des sujets âgés présentant une large lésion du visage rend la prise en charge thérapeutique complexe de par la fragilité des sujets concernés. Une prise en

charge associant une bonne évaluation des limites de la lésion grâce à la clinique (Wood, dermoscopie) et, si nécessaire, de la microscopie confocale, permet d'orienter le choix de la prise en charge et de diminuer les risques d'exérèse intra-lésionnelle. L'alternative d'un traitement topique est séduisante, mais doit être encadrée par un essai clinique ou une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, car le traitement chirurgical reste actuellement le *gold standard*.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. GREVELING K, WAKKEE M, NIJSTEN T *et al*. Epidemiology of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma in the Netherlands, 1989-2013. *Journal of Investigative Dermatology*, 2016;136:1955-1960.
2. COHEN LM. Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 1995;33:923-936.
3. CHRISTENSEN KN, HOCHWALT PC, HOCKER TL *et al*. Comparison of MITF and Melan-A Immunohistochemistry During Mohs Surgery for Lentigo Maligna-Type Melanoma *In situ* and Lentigo Maligna Melanoma. *Dermatologic Surgery*, 2016;42:167-175.
4. LALLAS A, ARGENZIANO G, MOSCARELLA E *et al*. Diagnosis and management of facial pigmented macules. *Clinics in dermatology*, 2014;32:94-100.
5. JAIMES N, MARGHOUB AA, RABINOVITZ H *et al*. Clinical and dermoscopic characteristics of melanomas on nonfacial chronically sun-damaged skin. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:1027-1035.
6. PRALONG P, BATHÉLIER E, DALLE S *et al*. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. *Br J Dermatol*, 2012;167:280.
7. TIODOROVIC-ZIVKOVIC D, ARGENZIANO G, LALLAS A *et al*. Age, gender and topography influence the clinical and dermoscopic appearance of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:801-808.
8. ANNESSI G, BONO R, ABENI D. Correlation between digital epiluminescence microscopy parameters and histopathological changes in lentigo maligna and solar lentigo: A dermoscopic index for the diagnosis of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:234-243.
9. CROTTY KA, SCOLYER RA, LI LX *et al*. The impact of *in vivo* reflectance confocal

microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *J Invest Dermatol*, 2010;130:2080-2091.

10. COUTY E, TOGNETTI L, LABELLE B et al. *In vivo* reflectance confocal microscopy combined with the 'spaghetti technique' for the identification of surgical margins of lentigo maligna: experience in 70 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018.

11. ERFAN N, KANG HY, CARDOT-LECCIA N et al. Reflectance confocal microscopy

for recurrent lentigo maligna. *Dermatol Surg*, 2011;37:1519-1524.

12. AGARWAL-ANTAL N, BOWEN GM, GERWELS JW. Histologic evaluation of lentigo maligna with permanent sections: implications regarding current guidelines. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:743-748.

13. FOGARTY GB, HONG A, SCOLYER RA et al. Radiotherapy for lentigo maligna: a literature review and recommendations for treatment. *Br J Dermatol*, 2014; 170: 52-58.

14. MARSDEN JR, FOX R, BOOTA NM et al. Effect of topical imiquimod as pri-

mary treatment for lentigo maligna: the LIMIT-1 study. *Br J Dermatol*, 2017; 176:1148-1154.

15. MORA AN, KARIA PS, NGUYEN BM. A quantitative systematic review of the efficacy of imiquimod monotherapy for lentigo maligna and an analysis of factors that affect tumor clearance. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:205-212.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



**En 2019, les 15<sup>es</sup> JIRD  
changent de lieu**

**Rendez-vous les 3 et 4 octobre au  
Palais des Congrès de Bordeaux**

