

## Le dossier – Actualités dans les kératoses actiniques

# Comprendre la physiopathologie des KA : des mutations au champ de cancérisation

**RÉSUMÉ :** Les kératoses actiniques (KA) sont des lésions précancéreuses liées à l'exposition solaire chronique. Leur développement est lié à l'action des ultraviolets (UV) sur la prolifération, la différenciation, l'apoptose des kératinocytes et l'immunosuppression. Les UVB et les UVA sont mutagènes. Le nombre de mutations est élevé à la fois dans les KA et dans les carcinome épidermoïdes (CE) et le phénomène de transformation des KA pourrait impliquer des altérations de régions régulatrices ou des phénomènes épigénétiques. Il existe un *continuum* entre KA et CE qui soulève l'importance de suivre ces malades, en particulier lorsqu'ils ont un champ de cancérisation classiquement associé à des KA multiples. La valeur pronostique de la classification clinique et histologique des KA a été remise en question et il semblerait que les CE se développent plus souvent sur des KA fines que sur des KA épaisses. Enfin, étant donné l'importance des UV dans la formation des KAs, la photoprotection doit être systématique chez ces patients.



**N. BASSET-SEGUIN**  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

### La kératose actinique

La KA est un trouble de la différenciation et de la prolifération des kératinocytes induit par l'exposition solaire, et qui est associée au risque de cancer cutané.

C'est un motif fréquent (5 %) de consultation en dermatologie [1]. Ce pourcentage varie selon les continents et en Australie la prévalence est de 40 à 60 % chez les individus de plus de 40 ans [2].

Cette lésion est la conséquence d'une irradiation cumulée aux UV expliquant sa localisation préférentielle dans les zones photoexposées (face, cuir chevelu surtout en cas de calvitie, dos des mains) plus particulièrement chez les personnes à la peau claire et âgées. Les UV sont le principal carcinogène, induisant de nombreuses mutations géniques et favorisant la promotion tumorale en

agissant sur les voies cellulaires régulant la prolifération, l'apoptose, l'inflammation et l'immunosuppression impliqués dans la formation de la KA [3]. Le type d'UV en cause sont d'abord les UVB, directement mutagènes sur l'ADN, mais aussi les UVA qui sont en quantité plus importante et produisent des réactifs oxygénés, eux-mêmes mutagènes [4]. Les papillomavirus humains répandus sur la peau sont considérés comme des cocarcinogènes [5].

La présence de lésions de KA au sein des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) des zones photoexposées, dans plus de 85 % des cas amène à proposer le terme de cancer *in situ* [6].

Cependant, toutes les KA ne se transforment pas et le risque de transformation dépend de la zone (à risque), d'antécédent de CE, de la multiplicité des lésions

## Le dossier – Actualités dans les kératoses actiniques

avec présence d'un champ de cancérisation, d'un terrain immunodéprimé.

### ■ Champ de cancérisation

La notion de "champ de cancérisation" concerne de nombreux cancers. Il s'agit en effet de lésions infracliniques autour d'un cancer qui peuvent se transformer [7].

En hépatologie, c'est la cirrhose du foie qui représente le champ de cancérisation. En pneumologie, c'est la bronchite chronique tabagique.

Pour la peau, il s'agit de modifications histologiques et moléculaires UV induites, présentes sur une zone cutanée (typiquement le scalp ou le visage) avec de nombreuses KA (fig. 1).

Ce champ de cancérisation n'est pas visible à l'œil. Il peut être identifié par imagerie comme le microscope confocal qui retrouvera, entre autres, une altération de la basale, une disparition du pattern en nid d'abeille de la couche spi-



Fig. 1 : Champ de cancérisation avec multiples AK.

neuse, une désorganisation de la couche cornée [8].

Il faut garder en mémoire qu'en cas de champ de cancérisation, une transformation brutale multifocale est toujours à craindre, justifiant le suivi des malades à risque et leur photoprotection systématique, associés au traitement actif.

### ■ Aberrations chromosomiques dans les KA

Rehman *et al.* ont rapporté que les KA avaient un taux plus élevé de perte d'hétérozygotie (LOH) sur les chromosomes 3p, 9p, 9q, 13q, 17p et 17q que les CE [9], montrant que le mécanisme de transformation des KA était plus ambigu. Des études récentes ont montré que des régions régulatrices ou de mécanismes épigénétiques pouvaient être en cause [10]. Le taux de LOH était également plus faible chez les immunodéprimés que chez les immunocompétents. De même, Ashton *et al.* ont montré que les KA partagent un même profil caryotypique que les CE, à l'exception de la perte du chromosome 18 [11].

L'équipe de Laurent Mortier a étudié les LOH sur le chromosome 17p13.1 (p53) et 9p21 (p16ink4a/ARF) et ont suggéré que la progression des KA vers un CE impliquait une délétion de la région 9p21, codant pour le gène p16 (fig. 2) [12].

### ■ Mutations UV induites

Il existe de nombreuses mutations UV induites dans la KA [10].

La mutation la plus fréquente est la mutation du gène p53 qui altère la fonction de "gardien du génome" de la protéine p53, autorisant l'accumulation d'autres mutations. Le champ de cancérisation cutané est volontiers illustré par une bande continue de kératinocytes mutés P53, révélés par immunohistochimie [13].

Si toutes les KA ne se transforment pas, dans un travail récent de microdissection autour des CEC, Kim a montré que l'on pouvait identifier la KA à l'origine du CEC partageant un profil mutation commun [14]. Un travail, publié en 2016 dans la prestigieuse revue Science, a montré que sur la peau normale photoexposée (paupière supérieure) de sujets de plus de 50 ans, il existait de très nombreux clones cellulaires portant diverses mutations isolées ou concomitantes, témoignant du risque de transformation lors d'un ultime événement génétique [14].

### ■ Mécanisme de transformation au cours de la KA

Classiquement, on évaluait le risque de transformation des KA selon le grade d'Olsen qui fait surtout appel à l'épais-

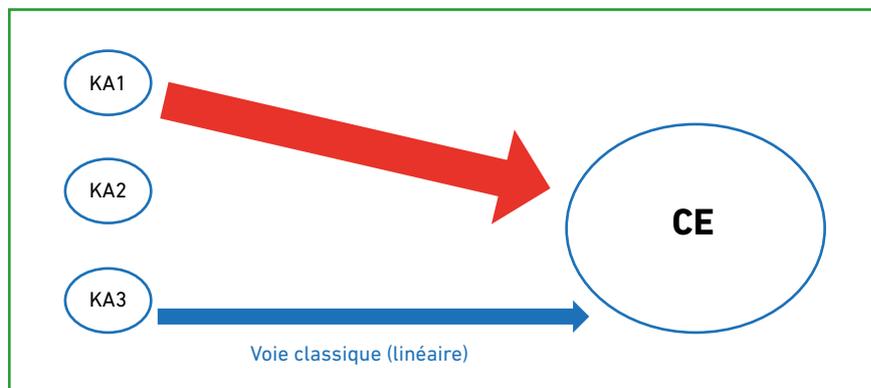


Fig. 2 : La transformation des KA en CE se fait plus fréquemment à partir des KA1 que par progression linéaire: KA1 puis KA2, puis KA3.

seur de la lésion : KA1 fine, KA2 modérée, KA3 épaisse [15].

Le risque pouvait également être évalué sur la classification histologique de Røwert Huber selon que les anomalies touchaient la couche basale (KIN1), les couches basales et suprabasales (KIN2) ou la totalité de l'épaisseur de l'épiderme (KIN3) [6].

On pensait ainsi que la transformation d'une KA obéissait à un schéma classique linéaire passant de la K1 à la K2 puis la K3 ou KIN1, KIN2, KIN3. En fait, des travaux récents de Fernandez Figueras ont montré que, dans 2/3 des cas, la transformation se fait directement à partir de la couche basale et, seulement dans 1/3 des cas, suivait un schéma linéaire plus classique (**fig. 2**) [16]. Ainsi, tous les grades de KA risquent de se transformer. Pour continuer à aller dans ce sens, des travaux ont montré que le bourgeonnement de la basale entraine en ligne de compte et ont proposé un index PROII, II et III [17]. Ainsi, la transformation de KA fines est tout autant à suspecter que celle des KA épaisses.

## ■ Conclusion

Les KA sont des lésions fréquentes, partageant de nombreuses anomalies génétiques avec les CE, alors que leur potentiel de transformation est plutôt modéré. La transformation des KA semble ainsi obéir à un mode plus complexe qu'une simple relation linéaire suivant le nombre d'anomalies génétiques.

Cependant, ce risque doit rester à l'esprit et justifie une surveillance et une photoprotection prolongées des patients.

## BIBLIOGRAPHIE

- BERNARD P, DUPUY A, SASCO A *et al.* Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatology*, 2008;216:194-199.
- FROST C, WILLIAMS G, GREEN A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol*, 2000;115:273-277.
- BERMAN B, COCKERELL CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:S10-19.
- TIMARES L, KATIYAR SK, ELMETS CA. DNA damage, apoptosis and langerhans cells--Activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem Photobiol*, 2008;84:422-436.
- LEBWOHL MG, ROSEN T, STOCKFLETH E. The role of human papillomavirus in common skin conditions: current viewpoints and therapeutic options. *Cutis*, 2010;86:suppl 1-11; quiz suppl 12.
- RÖWERT-HUBER J, PATEL MJ, FORSCHNER T *et al.* Actinic keratosis is an early *in situ* squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*, 2007;156 Suppl 3:8-12.
- BRAAKHUIS BJM, TABOR MP, KUMMER JA *et al.* A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*, 2003;63:1727-1730.
- ULRICH M, MALTUSCH A, RÖWERT-HUBER J *et al.* Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol*, 2007;156 Suppl 3:13-17.
- REHMAN I, TAKATA M, WU YY *et al.* Genetic change in actinic keratoses. *Oncogene*, 1996;12:2483-2490.
- LEE YB, KIM JI. Genetic Studies of Actinic Keratosis Development: Where Are We Now? *Ann Dermatol*, 2023;35:389-399.
- ASHTON KJ, WEINSTEIN SR, MAGUIRE DJ *et al.* Chromosomal aberrations in squamous cell carcinoma and solar keratoses revealed by comparative genomic hybridization. *Arch Dermatol*, 2003;139:876-882.
- MORTIER L, MARCHETTI P, DELAPORTE E *et al.* Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16(INK4a) tumor suppressor. *Cancer Lett*, 2002;176:205-214.
- KIM YS, SHIN S, JUNG SH *et al.* Genomic progression of precancerous actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*, 2022;142:528-538.e8.
- MARTINCORENA I, CAMPBELL PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science*, 2015;349:1483-1489.
- OLSEN EA, ABERNETHY ML, KULP-SHORTEN C *et al.* A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol*, 1991;24:738-743.
- FERNÁNDEZ-FIGUERAS MT, CARRATO C, SÁENZ X *et al.* Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:991-997.
- SCHMITZ L, GAMBICHLER T, GUPTA G *et al.* Actinic keratoses show variable histological basal growth patterns - a proposed classification adjustment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:745-751.

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