

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Virginie BREMONT

Présentée et soutenue publiquement le 30 Mars 2006

CARCINOME DE LA LEVRE ET VIRUS

Président : Mme Sylviane BILLAUDEL, Professeur en Virologie

Membres du jury : Mme Brigitte DRENO, Professeur en Dermatologie
Melle Caroline HILLERITEAU, Pharmacien d'officine

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	8
-------------------	---

1^{ère} PARTIE :

GENERALITES SUR LES CARCINOMES

CUTANES EPITHELIAUX.....	9
--------------------------	---

1. <u>LE CARCINOME BASOCELLULAIRE</u>	10
1.1. <u>Epidémiologie</u>	10
1.2. <u>Précurseur</u>	11
1.3. <u>Etiologie</u>	12
1.3.1. Le soleil	12
1.3.2. L'immunodépression	12
1.3.3. Les facteurs génétiques	13
1.3.4. Les autres agents carcinogènes	13
1.4. <u>Diagnostic clinique</u>	13
1.5. <u>Localisation</u>	14
1.6. <u>Traitements</u>	15
1.6.1. La chirurgie	15
1.6.2. La radiothérapie	16
1.6.3. La cryochirurgie	16
1.6.4. Les autres techniques	17
1.7. <u>Evolution, pronostic</u>	17
1.7.1. La localisation	17
1.7.2. La taille de la lésion dans sa plus grande dimension	18
1.7.3. Les formes particulières	18
1.7.4. Les formes récidivées	18
1.8. <u>Suivi des patients</u>	18

2. <u>LE CARCINOME EPIDERMOÏDE</u>	19
2.1. <u>Epidémiologie</u>	19
2.2. <u>Précurseurs</u>	20
2.3. <u>Etiologie</u>	20
2.3.1. Le soleil	20
2.3.2. Les Papillomavirus Humains	21
2.3.3. Autres carcinogènes	21
2.4. <u>Diagnostic</u>	22
2.4.1. CE de la peau	22
2.4.2. CE des muqueuses	23
2.4.2.1. <i>CE des parties génitales</i>	23
2.4.2.2. <i>CE des lèvres</i>	23
2.4.2.3. <i>CE de la muqueuse anale</i>	23
2.4.3. Formes particulières de CE	23
2.5. <u>Localisation</u>	24
2.6. <u>Pronostic</u>	24
2.7. <u>Traitements</u>	25
2.7.1. Traitement de la lésion proprement dite	25
2.7.1.1. <i>La chirurgie</i>	25
2.7.1.2. <i>La radiothérapie</i>	25
2.7.1.3. <i>L'iridipuncture</i>	25
2.7.1.4. <i>Les injections intralésionnelles</i>	26
2.7.1.5. <i>La chimiothérapie</i>	26
2.7.2. Traitement préventif : la photoprotection	26

2^{ème} PARTIE :

CARCINOMES DE LA LEVRE ET VIRUS.....29

1. <u>PAPILLOMAVIRUS</u>	29
1.1. <u>Structure virale</u>	29
1.2. <u>Cycle de réplication virale</u>	30
2. <u>HERPESVIRIDAE</u>	31

2.1.	<u>Structure générale</u>	31
2.2.	<u>Cycle de réplication virale</u>	32
2.3.	<u>Classification</u>	33
2.3.1.	Les Virus Herpétiques Humains (VHH)	33
2.3.2.	Le Virus Varicelle-Zona (VZV) ou VHH 3	33
2.3.3.	Le Virus d'Epstein-Barr (EBV) ou VHH 4	33
2.3.4.	Le CytoMégaloVirus (CMV) ou VHH 5	34
2.3.5.	Le Virus Herpès Humain n°6 (VHH 6)	34
2.3.6.	Le Virus Herpès Humain n°7 (VHH 7)	34
2.3.7.	Le Virus Herpès Humain n°8 (VHH 8)	34
3.	<u>CARCINOME DE LA LEVRE</u>	35
3.1.	<u>Aspect histologique de la lèvre</u>	35
3.2.	<u>Epidémiologie du cancer de la lèvre</u>	35
3.2.1.	Les chiffres	35
3.2.2.	Les facteurs de risque	36
3.2.2.1.	<i>La lumière solaire</i>	36
3.2.2.2.	<i>Le tabagisme</i>	36
3.2.2.3.	<i>L'alcoolisme</i>	37
3.2.2.4.	<i>L'état bucco-dentaire</i>	38
3.2.2.5.	<i>L'immunodépression</i>	38
3.2.2.6.	<i>Les facteurs traumatiques</i>	38
3.2.2.7.	<i>Les facteurs nutritionnels et environnementaux</i>	38
3.2.2.8.	<i>Les facteurs viraux</i>	39
3.2.3.	Les causes favorisantes : états pré-épithéliomateux de la lèvre	39
3.2.3.1.	<i>Les leucokératoses pré-épithéliomateuses obligatoires</i>	40
3.2.3.2.	<i>Les leucokératoses à caractère pré-épithéliomateux moins obligatoire</i>	40
3.3.	<u>Les traitements</u>	41
3.3.1.	De la tumeur labiale proprement dite	41
3.3.1.1.	<i>La chirurgie</i>	41
3.3.1.2.	<i>La curiethérapie</i>	42
3.3.1.3.	<i>La radiothérapie</i>	42
3.3.2.	Des aires ganglionnaires	42

2.2. <u>Détection des ADN viraux en fonction du type de lésion</u>	74
2.2.1. Dans les CE	74
2.2.2. Dans les CBC	75
2.2.3. Dans les kératoses	75
2.3. <u>Corrélation entre la présence d'ADN de VHS et les autres virus</u>	76
2.3.1. ADN de VHS seul ou associé dans chaque lésion	76
2.3.2. Type de PVH associé au VHS	76
3. <u>EN RESUME</u>	77

4^{ème} PARTIE :

DISCUSSION

1. <u>L'HISTOIRE NATURELLE DU CANCER</u>	79
2. <u>CANCERS CUTANES EPITHELIAUX ET VIRUS</u>	80
2.1. <u>Les oncogènes viraux</u>	80
2.2. <u>Les antioncogènes cellulaires</u>	80
2.3. <u>Potentiel oncogène des Papillomavirus Humains</u>	81
2.3.1. Caractères généraux des PVH	81
2.3.2. Pouvoir pathogène des PVH	81
2.3.3. Rôle des PVH dans les cancers cutanés	82
2.3.3.1. <i>Chez les malades immunodéprimés</i>	82
2.3.3.2. <i>Dans la population générale</i>	85
2.4. <u>Potentiel oncogène des VHS</u>	88
2.5. <u>Potentiel oncogène des Cytomégalovirus</u>	90
2.6. <u>Potentiel oncogène des EBV</u>	91

CONCLUSION

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Les cancers cutanés épithéliaux ou carcinomes cutanés sont les plus fréquents des cancers humains en général et des cancers cutanés en particulier.

Les causes exactes sont encore à approfondir mais les facteurs de risque sont désormais bien connus, et le rôle viral n'est pas exclu. L'importance de l'immunité cellulaire est de premier ordre dans les défenses antivirales.

En effet les cancers cutanés sont augmentés chez les patients greffés et sont généralement associés à des virus, l'immunodépression entraînant une augmentation des infections virales, surtout du groupe Herpès (Virus Herpes Simplex, Virus d'Epstein-Barr, Cytomégalovirus) et des Papillomavirus Humains. Certains virus seulement sont notoirement associés à des processus tumoraux : le virus d'Epstein-Barr pour les lymphomes, l'HHV 8 pour la maladie de Kaposi, et les papillomavirus pour les carcinomes. Dans la plupart des cas, le rôle précis des virus reste mal connu.

L'objectif de cette thèse consiste à déterminer la prévalence de détection du PVH et des virus du groupe Herpès dans les carcinomes des lèvres.

Nous aborderons dans un premier temps les caractéristiques générales des carcinomes cutanés puis, rapidement, celles des virus susceptibles d'être associés à ces lésions.

Le travail prospectif sur une population donnée sera ensuite exposé, ainsi que les méthodes utilisées et les résultats obtenus.

Enfin nous discuterons ces résultats en comparaison avec ceux trouvés dans d'autres études de la littérature.

1^{ère} PARTIE :

GENERALITES SUR LES CARCINOMES CUTANES EPITHELIAUX

L'incidence des cancers cutanés épithéliaux augmente régulièrement du fait de l'allongement de la durée de vie et des habitudes comportementales, en particulier l'exposition solaire répétée. Si la grande majorité des carcinomes cutanés est de bon pronostic, leur caractère récidivant et multiple, et le fait qu'ils touchent davantage une population âgée donc fragile, font qu'ils représentent un grave problème de santé publique encore de nos jours (1).

On distingue trois grands types de carcinomes cutanés :

- 1- Les carcinomes basocellulaires (CBC), les plus fréquents (2/3 des carcinomes cutanés chez le sujet immunocompétent) sont des tumeurs d'évolution lente, essentiellement locales, qui ne métastasent pour ainsi dire jamais.
- 2- Les carcinomes spinocellulaires ou épidermoïdes (CE) ont une évolution locale beaucoup plus agressive et peuvent métastaser. Ils représentent 1/3 des carcinomes cutanés.
- 3- Les carcinomes annexiels, issus des annexes épithéliales, pilo-sébacées et sudorales, sont rares (1%), mais agressifs et susceptibles de métastaser.

Les deux cancers les plus fréquents (CBC et CE) ont une incidence d'augmentation rapide, de 3 à 8 % par an depuis les années 1960 dans les populations blanches d'Europe, d'Amérique, du Canada et d'Australie (2, 3). Cette hausse est probablement due à la combinaison d'une exposition au soleil ou aux lampes UltraViolet (UV) plus importante, tout comme les activités de plein air, le changement de type de vêtements, l'augmentation de la durée de vie ainsi que la diminution de la couche d'ozone (4). En effet, l'épaisseur de la couche d'ozone a diminué

d'environ 2 % ces vingt dernières années (5), et pour chaque baisse de 1 % de la couche d'ozone on estime une augmentation des CBC et CE de 2,7 % (6).

Bien que développés aux dépens de la même cellule, le kératinocyte, le CBC et le CE ont une physiopathologie et un comportement totalement différents, ce qui justifie de les présenter séparément.

1. LE CARCINOME BASOCELLULAIRE :

Le Carcinome BasoCellulaire (CBC) est une tumeur épithéliale développée aux dépens du tissu épidermique, survenant le plus souvent *de novo*, et de malignité locale.

1.1. Epidémiologie :

Chez l'homme de peau blanche, le CBC est non seulement le plus fréquent des cancers cutanés (90 % environ) (7), mais également le plus fréquent de tous les cancers, représentant en France 15 à 20 % des cancers.

La fréquence du CBC est sous-évaluée car les estimations sont fondées sur des données anatomopathologiques qui excluent les lésions non traitées, ou traitées sans examen histologique.

Les CBC touchent en France environ 70 individus pour 100 000 habitants par an. Cette incidence varie en fonction du phototype et de la latitude. Ainsi dans les pays de fort ensoleillement, pour une population de phototype clair comme en Australie, l'incidence est augmentée à 788 cas pour 100 000 habitants par an (8). Aux Etats-Unis, les CBC représentent 1/3 de tous les cancers (9) avec une incidence supérieure à 200 pour 100 000 habitants.

Les plus hauts taux ont été rapportés dans le nord de l'Australie avec des incidences croissantes de 1 à 2 % par an. De nombreuses études ont rapporté une augmentation de l'incidence ces deux dernières décennies (10, 11, 12). Ainsi en Angleterre l'incidence a augmenté de 238 % en 14 ans (13).

La relation du CBC avec l'âge, le sexe et la latitude géographique est présentée ci-dessous :

- **âge** : L'incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge (**10**), mais les CBC restent rares avant 40 ans (**14**). L'âge moyen de survenue est au cours de la 7^{ème} décennie ; rares sont les observations précoces, plus particulièrement avant l'âge de 20 ans en dehors de tout facteur favorisant (**15**).
D'après Holme *et al.* (2000) (**16**), en 1998 l'incidence du CBC chez les individus de 75 ans en moyenne était cinq fois plus élevée que chez ceux de 50 à 55 ans.
Après 50 ans, les taux d'apparition de CBC chez les hommes augmentent plus que chez les femmes (**12,17**).
En Australie, entre 1985 et 1995, l'incidence des CBC traités était en hausse chez les personnes âgées et en diminution chez les jeunes.
- **sexe** : Le rapport hommes/femmes est d'environ 2/1.
En Australie, l'incidence des CBC traités chez les moins de 40 ans est plus élevée chez les femmes, et devient plus élevée chez les hommes au-delà de 40 ans. Les résultats des recherches sont similaires en Finlande (**18**) et en Arizona (**10**). Il est possible que ce soit dû à des différences de mode d'exposition entre les jeunes femmes et les hommes.
- **latitude** : La dose d'exposition aux rayons UV est inversement proportionnelle aux degrés de latitude.

1.2. Précurseur :

Le CBC ne survient pas sur une lésion précancéreuse.

1.3. Etiologie :

1.3.1. **Le soleil :**

Le facteur causal le plus fréquemment évoqué est l'exposition solaire. Le soleil est effectivement capable, soit directement par le biais du rayonnement UVB, soit indirectement par la génération de radicaux libres (rayonnement UVA), d'altérer le génome de nos cellules. Si ces altérations touchent des gènes clés du fonctionnement cellulaire, en particulier ceux contrôlant la prolifération cellulaire, elles peuvent entraîner sa transformation cancéreuse. L'exposition solaire peut agir non seulement comme initiateur d'anomalies génétiques mais également comme promoteur, c'est-à-dire favoriser la croissance d'un clone tumoral.

Deux types d'expositions solaires peuvent être néfastes : les expositions intermittentes aiguës sur une peau non préparée (coups de soleil sur une courte période de vacances) ou l'exposition chronique (expositions courtes et répétées sur de longues années au rayonnement solaire) qui concerne le plus le CBC (**19**).

Cette relation étroite entre le soleil et les cancers cutanés est illustrée par le fait que plus de 80% d'entre eux surviennent sur des zones photoexposées.

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

On préconise l'application de crèmes solaires car les études ont démontré que l'utilisation quotidienne de protections solaires diminue l'incidence des CBC (**20**).

1.3.2. **L'immunodépression :**

Elle a surtout été étudiée au cours des greffes rénales. Selon une étude de suivi de patients greffés rénaux hollandais, de 1966 à 1988, menée par Hartevelt *et al.* (1990), l'incidence des CBC était dix fois supérieure dans cette série que dans la population générale hollandaise, et ce taux augmentait avec la durée de survie post-greffe (**21**).

De même chez les sujets atteints du virus du SIDA, on observe un nombre important de CBC.

1.3.3. Les facteurs génétiques :

La plupart des carcinomes cutanés surviennent après 50 ans et de manière apparemment sporadique.

Cependant, il existe des maladies congénitales rares prédisposant à leur développement comme le *xeroderma pigmentosum*, qui est lié à un déficit autosomique récessif des enzymes de réparation de l'ADN, et la naevomatose basocellulaire ou syndrome de GORLIN qui associe des anomalies du développement à des cancers multiples dont des CBC et qui est lié à un déficit congénital du gène « patched » impliqué dans le développement embryonnaire.

De plus, le phénotype joue un rôle dans l'apparition de ces lésions (peau, cheveux et yeux clairs).

1.3.4. Les autres agents carcinogènes :

Ce sont essentiellement les rayons UV (cabines UV, photothérapie), et les radiations ionisantes chez les malades faisant des CBC superficiels multiples sur zones irradiées, mais également l'exposition à l'arsenic ou aux hydrocarbures.

1.4. Diagnostic clinique :

Le CBC survient dans les zones photoexposées dans plus de 85 % des cas. Il est habituellement diagnostiqué précocement avec une taille égale à 2 cm. Il n'est que rarement localisé sur les muqueuses.

Son incidence maximale est située entre 45 et 60 ans, sans prédominance de sexe.

Typiquement le CBC est une lésion perlée, papule arrondie translucide et télangiectasique, qui va s'étaler progressivement par succession de petites perles. Il existe plusieurs sous-types anatomo-cliniques de gravité variable :

- **Le CBC nodulaire** est une tumeur ferme, lisse, pouvant simuler une lésion kystique, et dont l'une des variétés est dite « à bordure perlée » ou « plan cicatriciel ». C'est la forme la plus fréquente (60% des cas).

- **Le CBC superficiel** prend la forme d'une plaque rouge plane d'évolution très lente, parfois recouverte de petits squames ou de croûtes, et ayant une bordure bien limitée. Les perles caractéristiques ne sont généralement pas visibles à l'œil nu. Ce type s'observe sur des zones du corps protégées, notamment le tronc, et a tendance à la multiplicité (10 à 25% des cas).
- **Le CBC sclérodermiforme** (5 % des cas) associe une intense fibrose à la prolifération tumorale et se présente sous la forme d'un placard atrophique infiltré. Sa surface est blanchâtre et ses limites imprécises. Cette lésion, pouvant rester longtemps méconnue, récidive plus souvent. Des formes infiltrantes intermédiaires entre le carcinome nodulaire et le carcinome sclérodermiforme sont plus fréquentes (10 à 15 % des cas).

Les formes pigmentées ou tatouées sont liées à la présence dans la tumeur de pigments mélaniques et sont parfois de diagnostic difficile avec une tumeur mélanocytaire.

Les formes ulcéreuses, taillées à pic, bordées d'un bourrelet perlé peuvent se voir soit d'emblée soit au cours de l'évolution d'un autre CBC. Cependant dans certains cas, les bords ne sont ni surélevés ni indurés : on parle alors d'*ulcus rodens* souvent péri-orificiel. L'ulcération peut avoir une évolution extensive et destructrice : il s'agit de formes dites térébrantes pouvant atteindre les structures musculaires ou osseuses sous-jacentes.

Si le diagnostic de carcinome cutané est souvent posé cliniquement, il faudra néanmoins toujours le confirmer par une analyse biopsique qui permettra de plus d'en préciser le type histologique et ainsi d'adapter le geste thérapeutique.

1.5. Localisation :

L'exposition chronique au soleil étant la cause principale de CBC, la grande majorité apparaît sur des zones du corps fréquemment exposées. Les CBC prédominent sur le visage, à l'exception de la forme superficielle qui est plus fréquente sur le tronc. 70 à 85 % des CBC siègent sur le visage et le cou (22), et 25 à 30 % sur le nez qui est la localisation la plus

fréquente. Les autres localisations électives sont les joues, le front, les régions périorbitaires et le dos des mains.

Certains sites sont des facteurs de risque bien connus : les canthus internes, les régions pré-auriculaires, les sillons naso-géniens. Ce sont des régions particulières du visage correspondant aux zones de fermeture des fentes embryonnaires, favorisant la diffusion des cellules tumorales en profondeur dans les tissus sous-cutanés et qui nécessitent donc une thérapeutique invasive pour éviter les récives. De même, les paupières, le front, les oreilles et le cuir chevelu sont des zones difficiles à traiter en raison des reliefs et des limites anatomiques qui s'imposent à l'opérateur (23). Ici les marges d'exérèse latérales et profondes ne sont pas toujours respectées et sont sources de récives.

A noter chez les femmes l'apparition de CBC sur les jambes en rapport avec la différence vestimentaire. Mais la fréquence de cette localisation reste faible (2 %) en comparaison avec la localisation céphalique (81,7 %) (24).

Les localisations génitales sont très rares : 0,2 % (24), et surviennent en zones pileuses, rappelant que l'exposition solaire n'est pas seule en cause dans la genèse de ces tumeurs.

1.6. Traitements :

L'attitude thérapeutique est guidée par l'analyse biopsique du fait des différences de comportement du CBC.

Les objectifs du traitement sont avant tout une efficacité carcinologique possible au prix d'un résultat esthétique convenable et d'un confort optimal pour le patient (25). Un suivi prolongé est nécessaire pour apprécier et comparer l'efficacité des techniques (26).

1.6.1. La chirurgie :

C'est le traitement de choix car elle permet d'obtenir une exérèse complète de la lésion avec le contrôle histologique des bords latéraux et profonds. Les marges cliniques d'exérèse sont de 3mm pouvant aller jusqu'à 10mm ou plus pour certains CBC infiltrants ou sclérodermiformes, car elles doivent être suffisantes pour obtenir une exérèse complète. Ces marges sont fixées

selon les recommandations de l'ANAES et varient en fonction du type de CBC, de leur localisation et de leur taille.

Le risque de récurrence par cette méthode pour un CBC primaire est de l'ordre de 1 % à 5 ans, mais passe à 50 % en cas d'exérèse incomplète, et l'on recommande alors une reprise thérapeutique immédiate.

Pour ces tumeurs agressives, la chirurgie de Mohs est intéressante mais reste réservée à des centres spécialisés.

1.6.2. La radiothérapie :

Elle a des indications très limitées pour les patients inopérables ayant des tumeurs de grande taille.

Selon la forme clinique, elle peut faire appel aux rayons X de basse énergie (radiothérapie dite « de contact »), à la curiethérapie ou à la radiothérapie de haute énergie (photons ou électrons).

Le risque de récurrence est ici compris entre 5 et 10 % à 5 ans.

1.6.3. La cryochirurgie :

C'est une méthode intéressante de destruction du tissu tumoral par congélation (27), du fait de l'application d'un cryogène (azote liquide ou protoxyde d'azote), mais ne permettant pas de contrôle histologique. Elle est indiquée pour les CBC situés sur des zones à faible risque de récurrence, et pour tous les CBC nodulaires bien limités de moins d'1 cm.

Sa rapidité, sa facilité de réalisation et son faible coût en font une option thérapeutique intéressante, surtout chez le sujet âgé où les autres alternatives thérapeutiques se révèlent parfois difficilement applicables, voire contre-indiquées. Il existe un risque d'hypochromie définitive à signaler au patient (28).

Le risque de récurrence est identique à celui de la radiothérapie.

1.6.4. Les autres techniques :

- Le curetage-électrocoagulation est réservé aux tumeurs de petite taille (moins de 2 cm) et dans des zones à faible risque de récurrence, ainsi qu'aux CBC superficiels. C'est une technique fondée sur la différence de consistance entre le tissu tumoral du CBC et la peau normale adjacente. Le risque d'apparition d'un second CBC est le plus élevé puisqu'il monte jusqu'à 13 % à 5 ans.
- Les injections intralésionnelles de chimiothérapie (Bléomycine, Interféron, 5-Fu) ne sont pas recommandées en France.
- Le laser CO2 n'est pas non plus recommandé.
- La photothérapie dynamique pour les formes superficielles et multiples n'a pas encore d'AMM en France.
- L'utilisation de l'Imiquimod est en cours d'évaluation.
- La chimiothérapie systémique ne s'adresse aux exceptionnelles formes métastatiques.
- L'intérêt des rétinoïdes est essentiellement préventif et suspensif.

1.7. Evolution, pronostic :

Le CBC n'entraîne de métastases (ganglionnaires ou viscérales) qu'en de rares exceptions, mais a un potentiel invasif local pouvant entraîner des destructions tissulaires importantes. Sa malignité essentiellement locale fait qu'il n'entraîne qu'exceptionnellement la mort (29), mais son diagnostic trop tardif peut obliger à un traitement mutilant.

Certains facteurs conditionnent le taux de récurrence des CBC (30):

1.7.1. La localisation :

- Les zones à bas risque de récurrence sont le tronc et les membres.
- Les zones à risque intermédiaire de récurrence sont le front, la joue, le menton, le cuir chevelu et le cou.

- Les zones à haut risque de récurrence sont le nez et les zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique.

1.7.2. La taille de la lésion dans sa plus grande dimension :

Le risque de récurrence augmente selon la localisation lorsque la tumeur :

- dépasse 1 cm pour les zones à haut risque de récurrence
- dépasse 2 cm pour les zones à bas risque et à risque intermédiaire de récurrence.

1.7.3. Les formes particulières :

Les formes mal limitées ou sclérodermiformes et les formes histologiques agressives sont de mauvais pronostic.

1.7.4. Les formes récidivées :

Hormis les CBC superficiels, les formes récidivées semblent être de mauvais pronostic.

1.8. Suivi des patients :

Les patients seront surveillés afin de dépister les récurrences ou l'apparition de nouvelles lésions. En effet, après un premier CBC traité, il existe un risque de survenue d'un nouveau CBC égal à 33 à 70 % à 3 ans, un risque de CE de 1 à 20 % à 3 ans, et un risque de mélanome avec une incidence doublée. Le risque de récurrence des CBC apparaît essentiellement lors des 5 premières années de suivi, mais reste présent pendant au moins 10 ans.

On préconise une consultation au minimum une fois par an pendant au moins 5 ans et au mieux à vie, voire deux visites annuelles en cas de facteur de risque de récurrence, sans oublier de donner les conseils de photoprotection.

2. LE CARCINOME EPIDERMOÏDE :

On utilise, pour dénommer ces tumeurs malignes développées à partir de l'épiderme et reproduisant l'aspect des cellules kératinisées, indifféremment les termes de carcinome spinocellulaire ou de Carcinome Epidermoïde cutané (CE).

2.1. Epidémiologie :

L'incidence globale des CE a augmenté dans la plupart des pays occidentaux de 4 à 8 % par an depuis 1960.

En France, les CE viennent en deuxième position parmi les cancers cutanés et représentent 20 à 30 % des carcinomes cutanés.

L'incidence des CE cutanés est plus faible que celle des CBC : 10 à 20 pour 100 000 habitants par an en France chez l'homme et 5 à 10 pour 100 000 habitants chez la femme.

En Australie, l'incidence est de 250 pour 100 000 habitants, et aux USA, il apparaît environ 100 à 150 000 nouveaux cas par an, avec un ratio CBC /CE de 4/1 (9).

Ici encore donc le degré d'ensoleillement et le phototype sont les principaux facteurs de risques. Il existe une corrélation linéaire entre l'incidence des CE et la quantité d'irradiation aux rayons UV. L'incidence des CE est multipliée par deux chaque fois que la latitude diminue de 8 à 10 degrés. De plus, l'incidence du CE augmente également avec l'âge, plus que celle du CBC puisqu'elle est, chez les individus de 75 ans, 35 fois plus importante que chez les 50-55 ans (16).

Comme les CBC, la plupart des CE surviennent de manière apparemment sporadique.

Cependant il existe aussi des maladies congénitales prédisposant à leur développement comme le *xeroderma pigmentosum* et l'épidermodysplasie verruciforme.

Le risque dépend de la couleur de la peau. Les CE sont rares chez les individus noirs, les Asiatiques ou les Hispaniques. Chez le sujet noir, les CE surviennent plus volontiers sur les zones non exposées souvent sur les cicatrices chroniques et le taux de mortalité est plus élevé.

De plus, chez les transplantés rénaux, l'incidence cumulée du CE augmente progressivement de 7 % après un an de traitement immunosuppresseur, à 45 % après 11 ans et 70 % au-delà de 20 ans (31).

Une fois qu'un individu développe un CE, il existe un risque élevé de récurrence dans les années ultérieures. Ce risque est le plus important dans les premières années qui suivent son traitement (32). Dans une étude de suivi de ces personnes traitées, il apparaît que 52 % des patients ont développé un autre carcinome dans les 5 ans après avoir fait leur premier CE (33). C'est pourquoi le suivi pendant 5 ans après traitement d'un CE est recommandé chez tous les patients.

2.2. Précurseurs :

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

- les kératoses photo-induites (kératoses actiniques ou solaires ou encore dites « séniles ») : environ 5 à 20 % se transforment en CE en 10 à 25 ans. Selon les données de Marks *et al.* (1988) (34), Dodson *et al.* (1991) (35) ont calculé que le risque théorique de transformation maligne chez un patient ayant une Kératose Actinique (KA), suivi pendant 10 ans, serait de 6,1 à 10,2 %. En traitant les KA, le développement de CE peut être prévenu ;
- les radiodermites ;
- les cicatrices de brûlures et autres cicatrices ;
- les plaies chroniques telles que les ulcères de jambes ;
- le lichen scléreux génital, le lichen érosif buccal ;
- certaines lésions muqueuses virales à PVH.

2.3. Etiologie :

L'étiologie du CE est multifactorielle.

2.3.1. **Le soleil :**

L'exposition solaire est le facteur causal principal.

Le soleil est responsable de la formation de lésions précancéreuses, les kératoses actiniques, sur la peau photo-exposée. Ces lésions peuvent régresser spontanément ou au contraire se transformer en un authentique CE.

L'exposition solaire chronique est surtout incriminée dans l'origine des CE, ce qui explique que les lésions se retrouvent surtout chez les personnes âgées de phototype clair au niveau des zones photo-exposées. Le taux de CE est doublé pour chaque tranche de 8 à 10 degrés de latitude en moins (36).

2.3.2. Les Papillomavirus Humains :

Le deuxième facteur carcinogène important est viral : il s'agit des PapillomaVirus Humains (PVH) oncogènes. L'infection par ces virus prédispose aux CE des muqueuses. Ainsi, une grande majorité des cancers du col de l'utérus et de l'anus sont liés à des PVH oncogènes. Des PVH semblent aussi jouer un rôle dans la survenue très fréquente de CE cutanés dans la population des sujets greffés immunodéprimés et dans une maladie dont la cible génétique n'est pas encore identifiée, l'Epidermodysplasie Verruciforme (EV). Modèle exceptionnel de carcinogenèse virale cutanée chez l'homme, l'EV est une génodermatose rare autosomique récessive caractérisée par une infection cutanée chronique disséminée à PVH dont certains types (PVH 5 et 8) ont un potentiel oncogène qui affecte 90 % des malades qui développent de multiples carcinomes cutanés dès l'âge de 30 à 40 ans, surtout en zones exposées au soleil. Ce modèle est intéressant car on le rapproche des verrues persistantes et fréquentes des greffés d'organes dont on connaît la fréquence des carcinomes cutanés des parties découvertes qui augmente avec la durée de l'immunodépression induite.

Cependant, dans ces deux dernières situations les rayons UV jouent un rôle de co-facteur important dans la genèse de ces lésions qui sont le plus souvent localisées aux zones photo-exposées. Chez les patients immunocompétents les PVH ne semblent pas responsables de carcinomes épidermoïdes cutanés.

2.3.3. Autres carcinogènes :

D'autres facteurs carcinogènes peuvent favoriser le développement des CE.

Il s'agit de l'exposition aux radiations ionisantes, de l'arsenic (autrefois employé dans plusieurs préparations thérapeutiques ou pesticides et revenant actuellement sur la scène thérapeutique) et au tabac (en particulier incriminés dans le CE de la lèvre inférieure, souvent annoncé par, ou associé à une leucoplasie labiale). De même que pour les CBC, l'immunosuppression chez les patients transplantés augmente le risque de CE.

2.4. Diagnostic :

2.4.1. **CE de la peau** :

Le CE, d'apparition plus tardive que le CBC, après 60 ans, est souvent précédé de lésions précancéreuses. Il se développe le plus souvent sur une KA ou une maladie de Bowen. Il représente environ un tiers des carcinomes cutanés et sa répartition selon le sexe est de deux hommes pour une femme. L'atteinte des muqueuses n'est pas rare.

Il s'agit typiquement d'une lésion ovale croûteuse, jaunâtre, indurée avec ulcération centrale : c'est le carcinome *in situ* ou maladie de Bowen.

Lorsque le CE survient *de novo* sur une peau apparemment normale, il apparaît souvent sous l'aspect d'une plaque gris-noirâtre d'aspect comparable ou très proche d'une KA. Cette forme primitive de CE est considérée comme plus agressive. Les signes qui doivent faire soupçonner la transformation d'une kératose sont : l'étalement rapide et le boursoufflement de la plaque, un bourgeonnement en surface, une infiltration en profondeur formant un disque induré, une érosion ou une ulcération saignant facilement. La biopsie est indispensable. La survenue d'un nodule ou d'une ulcération sur une maladie de Bowen témoigne également de la transformation en un carcinome invasif. Lorsqu'il s'agit d'une corne, c'est le caractère infiltré et parfois saignant de la base qui est le meilleur caractère de transformation.

Les CE invasifs siègent sur les zones découvertes, mais il existe des topographies particulières.

Au début, une petite tumeur d'aspect verruqueux à base infiltrée grossit pour devenir rapidement une tumeur charnue, ulcéro-végétante, saignant facilement au moindre contact. Elle atteint de proche en proche les tissus sous-cutanés qu'elle infiltre et peut aller jusqu'à l'os. Elle dissémine aussi par voie sanguine et lymphatique pour donner des métastases

ganglionnaires locales puis des métastases à distance. Ces métastases apparaissent dans 3,6 % des tumeurs et ce dans les 4 ans à peine (37).

2.4.2. CE des muqueuses :

Le CE peut se développer sur les muqueuses.

2.4.2.1. CE des parties génitales :

Sur le gland et la vulve, les CE peuvent être infiltrés et ulcérés, ou bien verruqueux et très étendus réalisant alors le carcinome verruqueux de Buschke-Löwenstein, associé à des virus oncogènes (PVH 6, 11, 16, 18,...) (38, 39, 40).

2.4.2.2. CE des lèvres :

Sur les lèvres, et notamment au niveau de la lèvre inférieure, les CE font souvent suite à des lésions précancéreuses comme la leucoplasie nicotinique des fumeurs, les chéilites actiniques kératosiques et fissuraires ; ce sont des tumeurs érosives et infiltrées. Sur les commissures labiales et les muqueuses jugales, ils prennent aussi des formes verruqueuses (41).

2.4.2.3. CE de la muqueuse anale :

Au niveau de la muqueuse anale, ils réalisent des ulcérations torpides découvertes par la survenue d'une adénopathie inguinale.

2.4.3. Formes particulières de CE :

Il existe des formes topographiques particulières (41).

L'*epithelioma cuniculatum* des régions pédieuses est une tumeur pouvant se confondre avec une verrue plantaire, mais parcourue de fissures et de puits par où peut sortir de la kératine. C'est un carcinome rare, très bien différencié dont la malignité est locale, faisant parti du groupe des carcinomes verruqueux (42, 43).

Parfois les carcinomes verruqueux compliquent des ulcères cutanés chroniques (44).

Enfin, un petit nombre de cas, estimé à 0,01 %, peut être pigmenté (45).

2.5. Localisation :

50 à 60 % des CE surviennent sur la tête et le cou, le reste étant disposé préférentiellement sur les zones à haute exposition solaire, dans l'ordre dos des mains et avant-bras, région supérieure du tronc, jambes.

2.6. Pronostic :

La plupart des CE sont peu agressifs et se développent sur des kératoses actiniques.

Certains critères morphologiques permettent de grader le potentiel de malignité des CE. La taille semble un facteur important puisque les tumeurs supérieures à 2 cm ont un risque de récurrence locale de plus du double (16 % contre 6 %) et un risque de métastase multiplié par trois (23 % contre 7 %) par rapport aux lésions inférieures à 2 cm.

Les CE survenant sur une cicatrice, un ulcère chronique, une radiodermite, sont à haut risque de métastase (25 à 30 %).

Les tumeurs ayant récidivé sont de plus mauvais pronostic (25 à 45 % de métastases), peut-être parce qu'elles sont en moyenne plus invasives et de plus grande taille.

Chez l'immunodéprimé, les CE peuvent être plus agressifs avec un risque accru de métastases.

Pour l'ensemble des CE comportant en majorité des tumeurs à faible risque, le taux de récurrences locales après chirurgie est en moyenne de 1 à 5 % suivant les modalités de contrôle histologique utilisées.

La qualité de l'exérèse chirurgicale est le premier indicateur du risque de récurrence locale. Les autres facteurs sont le degré d'invasion de la tumeur en profondeur et le degré de différenciation. Moins de 1 % des malades meurent de leur cancer.

2.7. Traitements :

2.7.1. **Traitement de la lésion proprement dite :**

2.7.1.1. *La chirurgie :*

Le traitement de première intention des CE est avant tout chirurgical avec contrôle histologique et marges d'exérèse supérieures ou égales à 5 mm et jusqu'à 1 cm pour les lésions de grande taille sur un site à risque.

La technique de Mohs est peu utilisée en France (46). En l'absence d'adénopathie palpable, le traitement des CE ne comporte pas de curage ganglionnaire systématique.

En cas d'atteinte ganglionnaire, un curage chirurgical est nécessaire, complété d'une irradiation des aires ganglionnaires en cas d'effraction capsulaire.

2.7.1.2. *La radiothérapie :*

La radiothérapie est surtout réservée aux tumeurs de grande taille chez les patients inopérables (47).

2.7.1.3. *L'iridipuncture :*

L'iridipuncture, qui est la mise en place dans la tumeur d'un fil d'Iridium, est une bonne indication pour le carcinome des lèvres. Les autres techniques destructrices sont l'électrocoagulation, la cryochirurgie ou le laser CO2 qui ne s'adresse qu'à des lésions superficielles (maladie de Bowen).

2.7.1.4. Les injections intralésionnelles:

Les injections intralésionnelles de Bléomycine, 5-Fu, Interféron alpha ou GM-CSF ont fait l'objet de présentations anecdotiques et/ou sont en cours d'évaluation, de même pour la photothérapie dynamique. Les rétinoïdes ont un effet curatif partiel et un effet préventif intéressant chez les patients souffrant de tumeurs multiples et rapidement évolutives ou chez les patients atteints de génodermatoses.

2.7.1.5. La chimiothérapie :

La chimiothérapie sera proposée pour les formes inopérables en association éventuelle avec la radiothérapie pour les formes métastatiques (Cisplatine en association avec du 5-Fu et/ou de la Bléomycine) (48).

2.7.2. Traitement préventif : la photoprotection :

Le traitement préventif des carcinomes repose sur l'éviction des facteurs de risque et la prise en charge des lésions précancéreuses (kératoses actiniques, condylomes, lichen génital).

En général on associe le soleil aux vacances, au bronzage et à l'effet « bonne mine ». Il est vrai qu'il est essentiel à la vie, notamment en tant que précurseur de la synthèse de vitamine D. Cependant il a des effets très néfastes sur la peau quand celle-ci est exposée de manière déraisonnable et répétée à ses rayons sans protection. Outre le fait de fumer, il est le seul autre facteur environnemental associé au vieillissement de la peau.

Ce rayonnement UV ne nous arrive pas de façon constante et uniforme. Son intensité varie en fonction de la saison, de l'heure de la journée, de la couverture nuageuse, de la latitude ou encore de l'altitude.

La sécrétion de mélanine par les mélanocytes, l'épaississement de la couche cornée, la pilosité sont certains mécanismes de défenses naturels contre le soleil, mais insuffisants seuls. Il faut y ajouter une protection par des agents physiques et chimiques. Les agents physiques sont les parasols, les vêtements longs et les chapeaux. On doit toujours garder à l'esprit que le sable

réfléchit jusqu'à 25 % des rayons du soleil, la neige 80 % etc. C'est pourquoi les agents chimiques doivent être employés.

Les filtres solaires étant des cosmétiques, ils vont interagir uniquement avec la couche de surface, l'épiderme. Les UV peuvent interagir avec les cellules de la peau et donc l'organisme pour provoquer des phénomènes biologiques plus ou moins dangereux. Cela peut aller de la mort de la cellule, au moindre mal, aux changements biologiques pouvant influencer sur la bonne reproduction des cellules et dégénérer en cancer. C'est pourquoi la photoprotection de la peau est très importante, spécialement pour les peaux dites sensibles (essentiellement les phototypes I à III).

Le filtre solaire absorbe le rayonnement à la place de la peau. Les formulations solaires sont en général des associations de plusieurs filtres de domaines d'absorption différents, afin de couvrir aussi bien les UVB que les UVA courts et longs.

L'influence des protections solaires sur l'incidence des tumeurs cutanées épithéliales a été parfaitement documentée. Ainsi en 1993 le groupe de Thompson *et al.* (1993) a montré que l'utilisation régulière de protections solaires diminue significativement le nombre de lésions actiniques et de précancéroses, par rapport au placebo (49). Le fait que ces KA évoluent dans 10 % des cas vers un CE dans les 10 ans permet de supposer une nette diminution de l'incidence de ce carcinome, ce que confirme d'ailleurs une autre étude (50).

Il fait aussi appel à une sensibilisation de la population générale à la photoprotection et à la détection des lésions précancéreuses, où le pharmacien peut jouer un rôle très important en collaboration avec le médecin généraliste.

Voici un résumé des mesures de prévention contre les effets néfastes du soleil :

- 1- s'exposer le moins possible aux rayons du soleil entre 11 et 16 heures,
- 2- appliquer un photoprotecteur ayant un FPS (Facteur de Protection Solaire) de 15 ou plus, sur TOUTES les parties du corps exposées, et qui protège contre les UVA et les UVB,
- 3- porter des vêtements de protection appropriés, avec chapeau et lunettes de soleil,
- 4- utiliser un photoprotecteur chez les enfants dès l'âge de 6 mois,
- 5- appliquer le photoprotecteur au moins 30 mn avant l'exposition et renouveler l'application après la baignade ou toutes les 2 heures,

- 6- appliquer le photoprotecteur en quantité suffisante,
- 7- se méfier des nuages et des surfaces réfléchissantes comme le sable, l'eau et la neige,
- 8- favoriser les préparations hydrorésistantes ou hydrofuges si la baignade ou une transpiration excessive est prévue,
- 9- utiliser un photoprotecteur pour toute activité extérieure quelque soit l'activité ou la saison,
- 10- examiner sa peau régulièrement et signaler à son médecin tout changement des naevi et des éphélides ou l'apparition d'une nouvelle lésion.

La surveillance des patients doit être proposée de façon trimestrielle la première année, puis semestrielle.

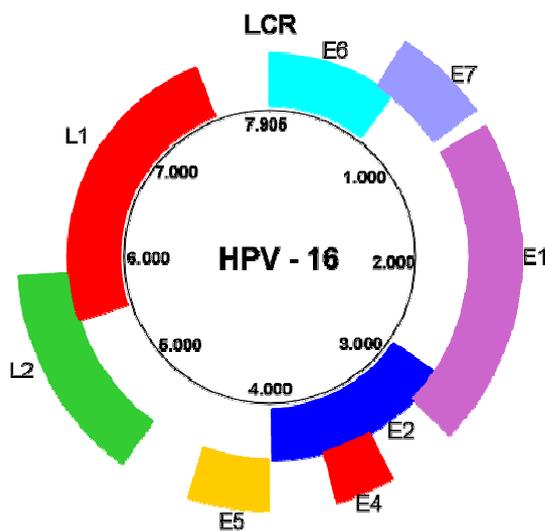
2^{ème} PARTIE : CARCINOMES DE LA LEVRE ET VIRUS

1. PAPILLOMAVIRUS :

Le Papillomavirus est un virus à ADN du groupe des Papovavirus, très largement répandu dans la nature, et présent dans de très nombreuses espèces animales (bovidés, singes, lapins, chevaux, chiens, chats...).

1.1. Structure virale :

Il s'agit d'un petit virus de 55 nm de diamètre formé d'une capsidie polypeptidique, sans enveloppe, contenant une molécule d'ADN bicaténaire circulaire, supertorsadée, à 8 000 paires de bases (8 gènes).



- Région précoce : E
 - E1 : réplication
 - E2 : réplication et régulation de la transcription
 - E4 : interaction avec la cytokératine
 - E5 : stimulation de la prolifération cellulaire
 - E6 et 7 : immortalisation et transformation
- Région tardive : L
 - L1 : protéine majeure de la capsidie
 - L2 : protéine mineure de la capsidie
- Région de contrôle longue : LCR

Organisation du génome de PVH 16 (51)

1.2. Cycle de réplication virale :

Les Papillomavirus sont spécifiques d'espèce et de cellule : ils requièrent un kératinocyte à un stade avancé de différenciation pour la réplication complète du cycle viral.

Beaucoup d'inconnues demeurent quant au cycle viral, mais de façon schématique il se déroulerait de la manière suivante : à la suite d'un traumatisme cutané, le virus pénétrerait au niveau des cellules basales de l'épiderme. Après une incubation de quelques semaines à plusieurs mois (voire années), se produit une prolifération cellulaire, après intégration dans le génome cellulaire, responsable de l'hyperplasie de la couche épineuse et donc de la formation du papillome. Les particules virales commencent à apparaître dans les couches supérieures du *stratum spinosum* et sont surtout évidentes dans la couche granuleuse, sous forme d'amas de structure cristalline dans le noyau des cellules. La réplication virale est responsable d'un effet cytopathogène spécifique sur les kératinocytes (aspect de koilocytes). Les virus se retrouvent dispersés dans la kératine du *stratum corneum* et vont pouvoir infecter de nouvelles personnes ou le sujet lui-même en une région différente.

Les PapillomaVirus Humains (PVH) sont à l'origine de diverses affections cutanées telles les verrues, les papillomes, les condylomes, et peuvent entraîner la formation de tumeurs bénignes ou malignes, particulièrement les PVH muqueux à haut risque (PVH 16 et 18) qui peuvent être directement carcinogènes. Classiquement, dans la population générale et chez les patients porteurs d'épidermodysplasie verruciforme, les PVH oncogènes sont de type 5, 8, 16, 18, 31, 33 et 35. Mais le plus souvent d'autres facteurs carcinogènes sont nécessaires : radiations ultraviolettes, tabac, immunosuppression des greffés d'organes, patients infectés par le VIH, ainsi que la co-infection herpétique et tabac pour les muqueuses (52). Plusieurs méthodes permettant l'analyse fine de l'ADN viral et des polypeptides constitutifs des virions ont permis de montrer la pluralité des PVH. En effet, plus de 120 génotypes de PVH ont été mis en évidence à ce jour.

2. HERPESVIRIDAE :

La famille des Herpesviridae comprend plus de cent représentants infectant les espèces vivantes à sang chaud ou à sang froid.

2.1. Structure générale :

Les Herpesviridae sont une famille de virus à double brin d'ADN de grande taille. Les Virus Herpétiques Humains (VHH) possèdent une structure commune : leur capsid à symétrie cubique. La nature lipidique de l'enveloppe virale la rend aisément dégradable par les agents physico-chimiques et confère aux Herpèsvirus une grande fragilité dans le milieu extérieur. Son intégrité conditionne donc l'infectivité du virus.

Une matrice protéique peu structurée, appelée tégument, occupe l'espace entre la nucléocapsid et l'enveloppe externe, et contient les protéines spécifiques (Figure 1).

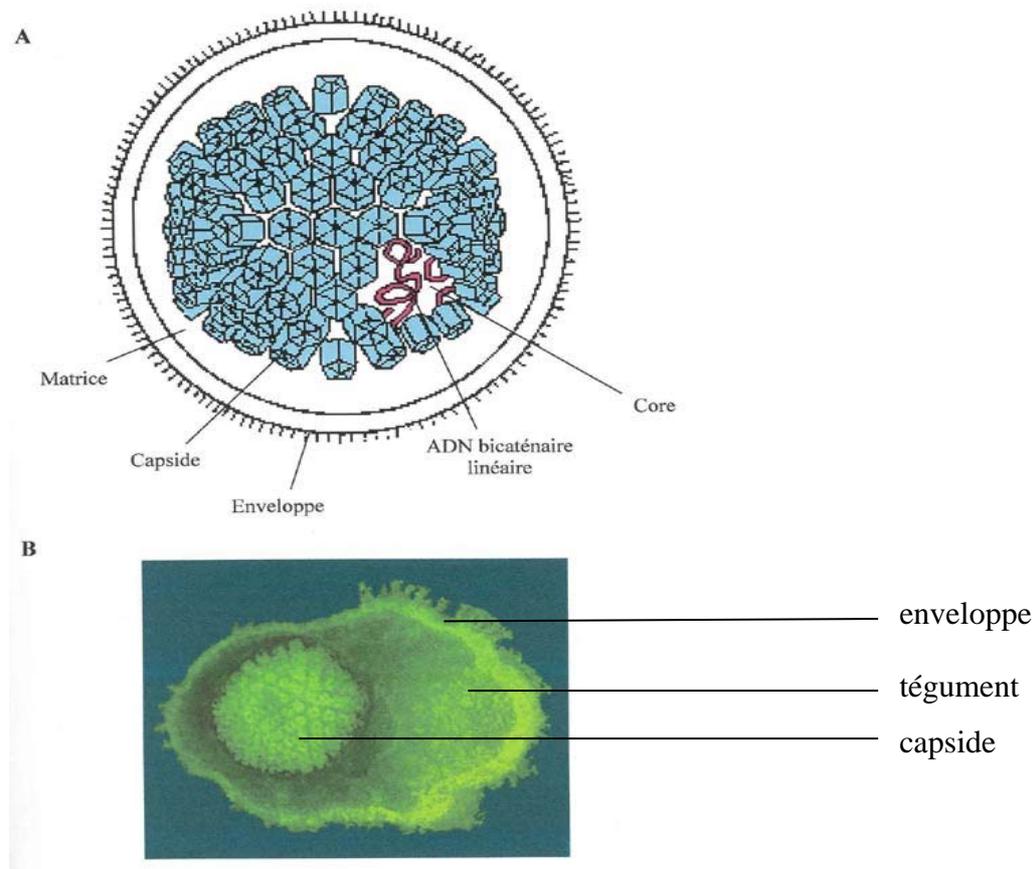


Figure 1 : Structure des Herpèsvirus (53)

(A) Schéma de la structure classique des Herpèsvirus

(B) Photo en microscopie électronique d'une particule de l'Herpèsvirus simplex de type 1

2.2. Cycle de réplication virale :

Les infections à Herpèsvirus se déroulent en trois phases :

- **primo-infection** (correspond à la varicelle pour le VZV),
- **latence** : elle s'effectue dans les ganglions sensitifs pour le VZV et le VHS, dans les lymphocytes pour le CMV ou les lymphocytes B pour l'EBV,
- **réactivation** : due à une baisse de l'immunité cellulaire pour le VZV, ou à différents stimuli pour le VHS (stress, fatigue, UV, menstruations, fièvre, traumatismes locaux).

Le virus pénètre la première fois l'organisme par la peau ou les muqueuses.

Sa pénétration dans les cellules épithéliales se fait par fusion de membranes après reconnaissance et fixation par les glycoprotéines de surface. La décapsidation se produit, libérant l'ADN viral qui va intégrer l'ADN de l'hôte. Il y a alors réplication, transcription et traduction en protéines de régulation, de réplication et de structure, puis formation de virions libérés par bourgeonnement à l'extérieur de la cellule. Le cycle aboutit à la destruction de la cellule, c'est ce qu'on appelle la phase lytique.

La même chose s'effectue dans les cellules nerveuses mais celles-ci ne sont pas détruites par les cycles ultérieurs de réactivations à l'origine du cycle de réplication virale productive. Il s'agit du cycle latent.

Une fois un individu infecté, le virus peut persister indéfiniment à l'état latent dans les ganglions nerveux, les glandes salivaires et les lymphocytes B. Ils pourront ensuite être réactivés sous l'influence d'un stimulus. Ce sont ces propriétés de latence et de réactivation qui leur donnent un caractère récurrent.

Après plusieurs cycles de multiplication dans différents compartiments cellulaires, le virus atteint les cellules cibles cutanées par voie sanguine.

La réaction immunitaire contrôle l'évolution de l'éruption. Quand les défenses sont débordées, des complications peuvent survenir (foie, poumons, système nerveux).

2.3. Classification :

Cette famille comprend 8 virus isolés chez l'homme, se regroupant en trois sous-familles :

- **les α -herpesvirinae** : ce sont les virus herpétiques humains de type 1, 2 et 3
- **les β -herpesvirinae** : ce sont les virus herpétiques humains de type 5, 6 et 7
- **les γ -herpesvirinae** : ce sont les virus herpétiques humains de type 4 et 8.

2.3.1. **Les Virus Herpétiques Humains (VHH) :**

Ce sont anciennement les Virus Herpes Simplex (VHS).

- VHH de type 1 : responsable des infections herpétiques oro-faciales : gingivostomatite, herpès oculaire, herpès néonatal, panaris herpétique, herpès labial, herpès génital et encéphalite.
- VHH de type 2 : responsable de l'herpès génital, herpès néonatal et herpès labial.

Mais VHH 1 et VHH 2 peuvent infecter toute région cutanéomuqueuse.

2.3.2. **Le Virus Varicelle-Zona (VZV) ou VHH 3 :**

Le VZV est responsable de la varicelle, dont la gravité dépend de l'immunité du sujet, du zona, traduction clinique de réactivation du virus, de la kératite et rétinite.

2.3.3. **Le Virus d'Epstein-Barr (EBV) ou VHH 4 :**

L'EBV est responsable de la mononucléose infectieuse et du lymphome. Il possède en plus un pouvoir oncogène : il est associé au développement de deux cancers, le lymphome de Burkitt et le carcinome du rhino-pharynx.

2.3.4. Le CytoMégaloVirus (CMV) ou VHH 5 :

Le CMV est responsable de la maladie des inclusions cytomégaliennes, du syndrome mononucléosique, de la pneumonie et de la rétinite.

2.3.5. Le Virus Herpès Humain n°6 (VHH 6):

Le VHH 6 est responsable de l'exanthème subit (roséole infantile).

2.3.6. Le Virus Herpès Humain n°7 (VHH 7):

Le rôle pathogène exact du VHH 7 reste inconnu, mais il serait impliqué dans l'apparition du pityriasis rosé de Gibert.

2.3.7. Le Virus Herpès Humain n°8 (VHH 8):

Le VHH 8 a été découvert récemment. Il serait l'agent causal du sarcome de Kaposi.

Les PVH sont actuellement considérés comme des virus oncogènes de première importance depuis la mise en évidence de leurs génomes intégrés dans les cellules tumorales provenant des cancers génitaux, cutanés et bucco-laryngés. Plusieurs études ont établi le lien entre le risque accru d'épithéliomas cutanés et l'infection cutanée à PVH chez les transplantés rénaux, du fait de leur immunodépression. Chez les patients non immunodéprimés porteurs de carcinomes cutanés, le rôle du PVH est également évoqué (54).

Il en est de même quant au VHS : son rôle dans la genèse des CE ou CBC est suspecté mais aucune recherche n'a permis de l'affirmer.

Néanmoins la lèvre est un site récurrent de l'herpès oro-facial et l'un des principaux sites du carcinome cutané.

L'objectif de cette thèse consiste donc à déterminer la prévalence de détection du PVH et des virus du groupe Herpès dans les carcinomes des lèvres.

3. CARCINOME DE LA LEVRE :

Le carcinome de la lèvre représente 1 à 1,5 % de la totalité des cancers, et on dénombre 1500 à 2000 nouveaux cas par an en France (55). Le carcinome de la lèvre est la plus fréquente des tumeurs de la tête et du cou, il survient habituellement dans la 3^{ème} partie de la vie. Le CE représente 95 % des tumeurs malignes de la cavité buccale, apparaissant volontiers chez les fumeurs, éthyliques, parfois porteurs de lésions précancéreuses.

Bien que cette forme de cancer soit généralement facile à traiter, comparée aux carcinomes des autres sites de la tête et du cou, des métastases régionales, des récives locales et même la mort peuvent occasionnellement apparaître suite à cette tumeur.

3.1. Aspect histologique de la lèvre :

La lèvre comprend une partie cutanée, une muqueuse sèche ou vermillon et une muqueuse humide.

L'armature de la lèvre est constituée par une charpente musculaire dont le muscle le plus important est l'orbiculaire.

En arrière de cette zone musculaire se trouve la muqueuse labiale, en avant, le revêtement cutané. Ces deux épithéliums se rejoignent au niveau du bord libre de la lèvre, la portion cutanée comprenant la partie rouge visible lorsque la bouche est fermée. Il s'agit donc d'une zone transitionnellement cutanéomuqueuse.

3.2. Epidémiologie du cancer de la lèvre :

C'est l'étude de la fréquence et de la répartition dans le temps et dans l'espace du cancer de la lèvre, ainsi que du rôle des facteurs qui les déterminent.

3.2.1. Les chiffres :

En France il y a 1500 à 2000 nouveaux cas de carcinomes de la lèvre par an, correspondant à 1 à 1,5 % de la totalité des cancers, ce qui le place au 18^{ème} rang en fréquence.

Le cancer de la lèvre inférieure est de loin beaucoup plus fréquent que celui de la lèvre supérieure (moins de 10 % des cancers des lèvres).

Il représente environ 12 % de toutes les tumeurs de la tête et du cou, mélanomes exclus, et 25% de toutes les formations néoplasiques de la région buccale, qui elles-mêmes regroupent 5% de toutes les proliférations malignes dans les pays développés.

Le type histologique quasi exclusif est l'épithélioma spinocellulaire dont la localisation à la lèvre inférieure représente 50 % des CE du visage. Quant au CBC, il représente une forme rare de carcinome de la lèvre (moins de 1 %) et apparaît le plus souvent au niveau supérieur.

La lésion se rencontre principalement au niveau du tissu latéral de la bordure du vermillon (demi-muqueuse), avec une nette prédilection chez l'homme âgé de plus de 60 ans puisque seuls 12 à 15 % des malades sont des femmes. Cependant, les carcinomes de la lèvre supérieure ou de la commissure touchent plus les femmes que les hommes (56).

La fréquence maximale pour le sexe masculin se situe entre 60 et 70 ans, et pour le sexe féminin, entre 75 et 85 ans.

3.2.2. Les facteurs de risque :

3.2.2.1. La lumière solaire :

Plus du tiers des patients présentant un néoplasme de la lèvre ont une activité à l'extérieur, notamment au niveau de leur activité professionnelle (marin, pêcheur, agriculteur, maçon...).

La lèvre inférieure est beaucoup plus exposée que la lèvre supérieure, « ombragée », ce qui peut être l'une des raisons pour laquelle la lèvre inférieure est le principal site du carcinome.

La population noire, possédant un pigment mélanique au niveau de la lèvre, est près de dix fois moins touchée par ce type de cancer que la population blanche.

Ainsi l'exposition prolongée aux rayons solaires est communément reconnue, tout comme dans les cancers cutanés, comme un facteur de risque important.

3.2.2.2. Le tabagisme :

Le tabagisme a été l'un des premiers facteurs incriminés.

Tous les cancers, y compris les cancers cutanés, sont favorisés par le tabac. Cela est probablement lié à une dépression du système immunitaire car le tabac réduit le nombre de

cellules de Langerhans (57) jouant un rôle d'immunosurveillance et de défense contre la transformation néoplasique (58). L'augmentation du risque de cancer chez les fumeurs est estimée entre 6 et 25 fois par rapport aux non fumeurs, et dépend de la durée de l'intoxication et de la consommation quotidienne.

Le risque devient significatif à partir de 20 paquets année, et diminue après chaque année passée sans fumer. Mais il existe d'autres formes d'utilisation du tabac, pipe, chique ou mélange (bétel), tout autant responsables d'une augmentation du risque de cancer.

Le rôle du tabac dans les carcinomes muqueux est déjà bien documenté (59).

L'élévation de la température produite lors de l'aspiration produirait une irritation suffisante qui, au fil des ans, entraînerait une dégénérescence carcinomateuse. Ceci est vrai pour la cigarette (avec ou sans filtre) fumée jusqu'à l'extrémité limite et restant appliquée à la lèvre inférieure plusieurs heures par jour.

Parmi les nombreuses substances identifiées, le rôle carcinogène des hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans la fumée a été largement démontré.

Une augmentation du risque de cancer épidermoïde a été démontrée chez les fumeurs et anciens fumeurs (risque multiplié par 2,3) et encore plus chez les fumeurs encore « actifs » (risque multiplié par 3,3) et les fumeurs de pipe (risque multiplié par 6,7). Il existe de plus une corrélation avec l'importance du risque de CE cutané. Cette augmentation du risque est indépendante de celui créé par l'exposition solaire.

Il n'y a pas de relation nette entre l'intoxication tabagique et l'apparition de CBC.

Une étude montrerait que, parmi les tumeurs étendues entre 2,1 et 4,9 cm, on compte 56 % de fumeurs et que le tabac aurait une influence sur la prévalence des carcinomes supérieurs à 1 cm de diamètre (60).

3.2.2.3. L'alcoolisme :

Il n'est plus à prouver que l'alcoolisme chronique est un facteur de risque classique des cancers de la sphère ORL. Néanmoins pour la lèvre cette relation de cause à effet semble moins évidente. Pourtant dans de nombreuses séries, sur plus de 2600 patients étudiés avec un néoplasme de la lèvre, on retrouve près de 47 % des patients présentant une consommation alcoolique chronique non négligeable.

3.2.2.4. L'état bucco-dentaire :

Une grande majorité des patients porteurs d'un CE de la lèvre ont une hygiène bucco-dentaire défectueuse. En effet, dans pratiquement toutes les études, seuls 15 % des sujets présentaient une bonne hygiène bucco-dentaire.

Une enquête réalisée en Chine constate que le risque relatif de cancer augmente significativement chez les personnes ayant perdu plus de 15 dents et ne pratiquant pas le brossage dentaire.

3.2.2.5. L'immunodépression :

A priori on incriminerait également l'immunodépression chronique comme facteur de risque. Dans la littérature, deux cas de cancer de la lèvre de type épidermoïde ont été décrits respectivement chez un jeune homme de 27 ans et une jeune fille de 17 ans ayant bénéficiés tous les deux d'une transplantation rénale ainsi que d'un traitement immunosuppresseur.

3.2.2.6. Les facteurs traumatiques :

L'irritation dentaire ou l'écorchure par le rasoir sont des facteurs à ne pas négliger dans la genèse du cancer de la lèvre. On peut signaler un cas anecdotique d'un patient débile profond qui suçait ses doigts depuis des années, et qui a fini par développer un cancer de la lèvre au point de contact.

3.2.2.7. Les facteurs nutritionnels et environnementaux :

Les facteurs nutritionnels sont mal connus parce que masqués par l'intoxication alcoolotabagique.

Le rôle protecteur de la consommation de fruits et légumes frais ne fait plus de doute. Les variations de l'incidence du carcinome de la lèvre entre Nord et Sud de la France ont tendance à être en partie expliquées par les habitudes alimentaires.

La dénutrition et la maigreur chronique (surtout féminine) sont des facteurs favorisants.

Toutes les études confirment une surmortalité en milieu urbain.

3.2.2.8. *Les facteurs viraux :*

La présence de lésions koïlocytaires au sein de tissus tumoraux suggère une probable implication virale dans leur développement. Le rôle des virus a été suspecté dans les carcinomes verruqueux.

Les virus les plus souvent incriminés sont le PVH et le VHS.

Notre étude vise donc à compléter ces données. Les références de la littérature concernant les virus et les carcinomes des lèvres seront reprises dans la discussion.

3.2.3. Les causes favorisantes : les états pré-épithéliomateux de la lèvre :

Selon l’OMS, une lésion précancéreuse est une altération tissulaire au sein de laquelle un cancer survient de manière plus fréquente qu’au même niveau anatomique normal.

Certaines dysplasies sont des lésions précancéreuses obligatoires, tandis que d’autres ont un risque dégénératif modéré.

L’apparition d’une lésion épithéliale précancéreuse est constante quelle que soit la localisation de l’épithélioma spinocellulaire, en particulier sur la semi-muqueuse et la muqueuse labiale.

De par sa situation, la lèvre inférieure est exposée aux radiations solaires. Il en découle une chéilite actinique particulièrement fréquente chez les agriculteurs, les marins, et aggravée par le vent et le froid. Il peut s’agir de lésions kératosiques ou squamo-croûteuses, légèrement érosives. Le remaniement architectural intra-épithélial et les anomalies cellulaires témoignent du caractère pré-épithéliomateux de cette lésion, dont la transformation en épithélioma véritable ne peut se faire que très lentement.

Les leucokératoses sont des leucoplasies, devenues hyperkératosiques, que l’on trouve sur une muqueuse présentant une lésion blanchâtre, témoin de l’épaississement ou de la kératinisation de l’épithélium. La leucokératose est toujours pathologique. Sa couleur varie selon l’épaisseur : les lésions très fines ont une teinte opaline, plus épaisses elles sont blanc-bleuté, et très épaisses leur couleur est blanc pur. Certaines lésions macérées sont plutôt blanc sale ou grisâtre, et les lésions hyperkératosiques anciennes peuvent prendre par endroit un aspect jaunâtre ou brunâtre (chez les fumeurs).

Ces leucokératoses constituent un groupe assez disparate que l'on peut classer selon la probabilité de survenue du cancer et le délai de transformation maligne en deux groupes.

3.2.3.1. Les leucokératoses pré-épithéliomateuses obligatoires :

Elles sont rares mais méritent d'être soulignées pour leur apparence souvent anodine et trompeuse.

- Les épithéliomas intra-épithéliaux ou « *in situ* » se présentent sous forme d'un placard associant en proportions variables un érythème et de petits îlots blanchâtres. Certaines de ces lésions peuvent correspondre à une maladie de Bowen, cependant rare au niveau de la muqueuse labiale.
- La papillomatose orale floride, initialement décrite comme un état pseudonéoplasique, doit être considérée comme une pré-épithéliomatose, voire comme une variété de carcinome verruqueux à malignité locale. Cette prolifération est caractérisée par des touffes de végétations papillaires, à surface verruqueuse, blanches ou rosées, formant des placards bien limités en « chou-fleur ». Les lésions sont habituellement plurifocales, touchant électivement la muqueuse linguale, les gencives ou le plancher buccal, mais peuvent atteindre dans leur évolution les lèvres et les commissures labiales, le palais et le pharynx.

3.2.3.2. Les leucokératoses à caractère pré-épithéliomateux moins obligatoire :

Elles sont plus fréquentes.

- Les kératoses réactionnelles par facteur irritatif exogène sont avant tout secondaires à l'usage du tabac par l'action chimique des produits de combustion (goudrons, hydrocarbures benzéniques), par la chaleur locale créant des brûlures récidivantes. Les leucokératoses tabagiques sont indolores. L'image histologique associe une épaisse couche cornée, une couche

granuleuse nette et une hypercanthose. La dégénérescence s'observe avec une fréquence variable estimée classiquement à 20 %.

- Le lichen plan est caractérisé par un infiltrat inflammatoire lymphocytaire du chorion superficiel. Les formes du lichen sont multiples (atrophiques, hypertrophiques, en carte...), et touchent l'homme ou la femme entre 30 et 60 ans. L'étiologie est inconnue mais cette lésion apparaît volontiers après un traumatisme psychologique, et les patients sont souvent anxieux et cancérophobes. Le risque de dégénérescence est de 10 % et augmente avec l'ancienneté de la lésion.
- Les cicatrices de radiodermite, de lupus tuberculeux ;
- Les chéilites observées au cours du lupus chronique ou du lichen ;
- Les papillomes cornés séniles.

3.3. Les traitements :

Les lèvres ont un rôle important dans la prononciation, la mimique ou l'alimentation. Aussi les traitements doivent si possible respecter ces fonctions.

3.3.1. De la tumeur labiale proprement dite :

3.3.1.1. La chirurgie :

La chirurgie est le plus ancien traitement, depuis la description par Camille Bernard en 1852 d'une technique d'exérèse avec reconstruction.

La chirurgie permet l'étude précise de l'envahissement histologique, ainsi qu'éventuellement un traitement complémentaire d'emblée par reprise chirurgicale, radiothérapie ou curiethérapie.

Il s'agit de la résection tumorale, suivie d'un examen histologique extemporané, et la reconstruction sous anesthésie locale le plus souvent, voire sous anesthésie générale, associée à un curage ganglionnaire.

Le traitement chirurgical est recommandé chez de nombreux patients car les marges d'exérèse sont imposées, il ne présente pas les complications de la radiothérapie et la reconstruction labiale est rapide. De plus, les résultats à long terme sont légèrement meilleurs pour la méthode par chirurgie.

3.3.1.2. La curiethérapie :

Elle est réalisée à l'Iridium 192 par des aiguilles hypodermiques ou des vecteurs plastiques.

On y associe systématiquement une protection des organes au voisinage.

Son utilisation est en baisse car la taille des lésions est moins importante qu'auparavant du fait du dépistage plus précoce, et c'est un acte lourd qui nécessite une hospitalisation de 5 à 6 jours.

3.3.1.3. La radiothérapie :

La mise en œuvre est simple et l'on délivre habituellement une dose équivalente à 60 Grays en trois séances, par voie transcutanée.

On emploie cette méthode pour des lésions de grande dimension, mais rarement la taille de la tumeur amène à utiliser des électrons ou du Cobalt 60.

3.3.2. Des aires ganglionnaires :

La chirurgie repose sur l'évidement lymphatique souvent bilatéral, concernant au minimum les régions sous-mentonnières, sous-maxillaires et inter-omo-digastriques.

La radiothérapie transcutanée par télécobalt délivre des doses de 49 à 70 Grays sur les aires ganglionnaires en fonction du statut clinique initial et des résultats histologiques.

La tendance actuelle va vers une augmentation des doses lorsqu'il existe des adénopathies sous-digastriques ou sous-mentonnières (55).

3.4. Le pronostic :

Le carcinome de la lèvre est une tumeur d'assez bon pronostic, lequel s'améliore grâce au diagnostic plus précoce des lésions et à la fiabilité du traitement local.

Le carcinome de la lèvre est une forme prédominante de cancer cutané de la tête et du cou, mais c'est aussi l'une des tumeurs les plus curables de ces régions malgré un taux de mortalité conséquent de 10 à 15 % (61).

Le principal facteur de mortalité par cancer de la lèvre est lié à la présence ou à l'apparition d'adénopathies.

Le pronostic pour les petits carcinomes est excellent. En effet, les personnes dont la lésion mesure moins de 3 cm dans la plus grande largeur, ont un taux de survie à 5 ans de plus de 90% (62), mais celui-ci descend à 30 à 50 % chez les patients ayant de larges lésions.

Les tumeurs envahissant les mandibules ou qui s'étendent au niveau du plancher buccal, sont de moins bon pronostic.

Diverses études ont montré des récurrences locales plus fréquentes chez les patients ayant une tumeur à haut grade (63).

Cliniquement des métastases sont présentes chez à peine 10 % des patients ayant un carcinome de la lèvre inférieure, ce qui est un peu moins que chez les personnes dont le carcinome se situe sur la lèvre supérieure. Le développement de métastases cervicales, suite à un traitement réussi du néoplasme, survient dans 5 à 15 % des cas selon les études (62).

Le taux de survie à 5 ans, de façon générale, retrouvé dans différentes études, est estimé entre 85 et 90 % (64).

Le plus haut taux de guérison est globalement attribué à la détection précoce à ce site très visible du visage, la rare association de métastases, les traitements faciles à appliquer, et probablement un comportement biologique moins agressif.

3.5. Le diagnostic positif :

Il importe avant tout de dépister les états précancéreux que nous venons de voir, et d'en faire une surveillance régulière et prolongée.

Le diagnostic positif repose sur deux points essentiels : l'interrogatoire, qu'il ne faut pas négliger, et le diagnostic clinique.

3.5.1. L'interrogatoire :

L'interrogatoire permet quelquefois de préciser certains points.

Outre l'absence habituelle de symptomatologie fonctionnelle, hormis quelques suintements hémorragiques et de rares dysesthésies, l'ancienneté de la lésion et les traitements médicaux inadaptés mis en œuvre, on retrouve quelquefois la préexistence de lésions chroniques blanchâtres du vermillon à type de leucokératose (dans 13 % des cas), qu'il s'agisse de chéilite (kératosique, squamocroûteuse ou légèrement érosive) en rapport avec l'exposition solaire chez les travailleurs en plein air ou de leucoplasie (plaque blanchâtre-bleutée à l'emplacement du mégot) liée à l'usage du tabac.

La fixité de ces lésions doit attirer et entraîner leur suppression au moindre doute.

Par ailleurs la notion d'un premier cancer, essentiellement buccal, peut également apparaître dans les antécédents.

3.5.2. L'examen clinique :

Il permet le plus souvent un diagnostic facile.

3.5.2.1. De la lèvre :

La lèvre est examinée bouche close ; on note la symétrie au repos et on détermine sa souplesse par une légère pression entre le pouce et l'index.

On recherche sur la muqueuse, en éversant la lèvre, la présence d'une ulcération ou de plages blanchâtres épaissies et croûteuses. Tout en examinant les lèvres, on doit les palper à deux doigts à la recherche d'une masse sous-muqueuse.

A son début, l'aspect classique du cancer labial est représenté par une excoriation irrégulière et diffuse, une fissure ou une érosion persistante qui s'étend et se creuse. Plus tard, c'est une ulcération à base indurée.

3.5.2.1.1. Le CE :

La zone d'élection du cancer est le vermillon de la lèvre inférieure (92 % des cas) avec une extension en fonction de la taille vers la lèvre humide ou la peau, voire les deux. A priori, il n'existe pas dans la littérature de latéralisation nette, le tiers médian étant atteint avec une fréquence identique au tiers gauche et au tiers droit.

Dans 3 % des cas on retrouve des CE siégeant sur la lèvre supérieure, et de préférence au niveau du vermillon. Dans 5 % des cas, ils sont situés au niveau de la commissure, s'étendant a priori plus facilement vers la muqueuse jugale que vers la peau.

La taille et l'aspect de la tumeur dépendent de la durée d'évolution avant la consultation.

Dans 40 % des cas la tumeur mesure moins d'un centimètre dans son grand axe. L'aspect peut apparaître banal : c'est une érosion, une fissure plus ou moins croûteuse, une élévation verruqueuse. Mais l'examen révèle la présence de signes suspects tels qu'une base indurée ou un saignement facile au contact.

Plus fréquemment, dans 45 % des cas le cancer mesure 1 à 3 cm dans son grand axe et peut revêtir différents aspects :

- la forme ulcéro-bourgeonnante est très fréquente. La tumeur en saillie sur le contour labial est creusée d'une ulcération ovalaire ou arrondie. Son bord est surélevé et épais, son fond plus ou moins bourgeonnant est souvent recouvert d'une croûte sur le versant cutané et est détergé rouge sur le versant muqueux. La palpation perçoit une induration qui souvent déborde les limites visibles de la lésion :



Photographie 1 :

CE ulcéro-bourgeonnant de la lèvre inférieure d'un patient du CHU de Nantes

- le type ulcéreux infiltrant est plus rare et se caractérise par l'absence de végétation tumorale ;
- le type nodulo-infiltrant forme une tumeur irrégulière sans ulcération ;
- enfin le type serpigneux reste exceptionnel.

Plus rarement l'épithélioma dépasse 3 cm, dans 15 % des cas. Il a alors tendance à s'étendre plutôt vers la cavité buccale que vers la peau. L'infection est alors fréquente et donne un caractère douloureux à la lésion, ainsi qu'un aspect inflammatoire en périphérie. Le caractère hémorragique a tendance à s'accroître.

3.5.2.1.2. Le CBC :

Le CBC est rare et atteint essentiellement le versant cutané de la lèvre supérieure. Il réalise une érosion cutanée entourée d'une bordure perlée très particulière, faite de petites saillies arrondies, fermes, blanchâtres ou grises.

3.5.2.1.3. Les tumeurs malignes des glandes salivaires accessoires des lèvres :

Elles sont rares et atteignent le sujet de sexe masculin. Elles siègent de préférence à la lèvre supérieure en étant interstitielles plus qu'ulcéro-bourgeonnantes.

3.5.2.2. L'examen du reste de la sphère stomatologique :

Chez 1/4 des patients on retrouve une leucokératose associée. On considère qu'à partir du moment où une dyskératose a dégénéré, toute la lèvre ayant également été exposée à l'agent carcinogène possède un potentiel identique.

Par ailleurs, la recherche d'un deuxième néoplasme au niveau de la sphère O.R.L. reste indispensable chez les éthyloabagiques.

3.5.2.3. *La palpation des aires ganglionnaires cervicales :*

La palpation des aires ganglionnaires du cou s'impose et doit être systématique. Elle explore les régions sous-mentonnières, sous-maxillaires, jugulo-carotidiennes, spinales et sus-claviculaires.

Il n'est pas rare de trouver un ganglion sensible, voire douloureux (la surinfection de la lésion étant la règle), à moins que l'on ne palpe une adénopathie fixée affirmant le diagnostic de néoplasie.

Chez environ 30 % des patients, des ganglions sont découverts lors de la première consultation, souvent homolatéraux à la lésion labiale et essentiellement sous-maxillaires. Ils sont parfois sous-mentonniers ou controlatéraux, voire bilatéraux.

Le plus souvent la biopsie est indispensable pour confirmer le diagnostic.

4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES VIROSES PAR HYBRIDATION *IN SITU* :

Le typage des virus peut être effectué à tous les stades de cancérisation par les techniques de biologie moléculaire, dont la positivité se situe autour de 70 % selon les techniques et les auteurs.

La recherche de l'infection par PVH et les Herpesviridae se fait ici par Hybridation *In Situ* (HIS).

Elle consiste en l'utilisation d'une sonde, séquence d'ADN marqué complémentaire de l'ADN viral à rechercher, qui s'hybride à ce dernier par une liaison stable et que l'on détecte grâce au marquage.

4.1. Détection des ADN de PVH, VHS et CMV :

Les sondes utilisées dans notre laboratoire pour la recherche de ces ADN viraux sont des sondes ADN biotinylées anti-biotine-PAL.

Le protocole d'élaboration de la technique d'HIS employée est détaillé ci-après.

- Préparation des lames pour les coupes paraffinées :

.Les coupes de 5 µm sont faites au microtome sur lame poly L, séchées 20 mn au sèche-lame.

.On note le virus recherché sur la lame de chaque malade.

.Il faut prévoir des échantillons de contrôle de sonde négative et positive ainsi que le témoin positif.

➤ **Réhydratation-Déparaffinage :**

Il faut prévoir le tampon TBS, constitué d'un paquet de poudre TBS du kit à diluer dans un litre d'eau distillée stérile.

Différents bains sont effectués, les coupes sont immergées successivement :

- 2×5 mn dans un bain de XYLENE (ou Toluène) ;
- 2×3 mn ou 5 mn dans un bain d'ALCOOL ABSOLU A 95° ;
- 5 mn dans un bain d'ALCOOL A 95° ;
- 3 mn dans un bain d'EAU DISTILLÉE ;
- puis 5 mn minimum dans un bain de TBS, et jusqu'à 1 H.

➤ **Perméabilisation de la membrane :**

On utilise la PROTEINASE K de chez DAKO, pure, qui digère les protéines.

.On recouvre chaque coupe de PROTEINASE K.

.On laisse incuber 20 mn, en déclenchant le chronomètre à la fin de la répartition, à température (T°) ambiante et en atmosphère humide.

.On fait rapidement un bain en eau distillée.

.Ensuite on fait des bains graduels d'éthanol :

- 1 mn à 70°,
- 1 mn à 95°,
- 1 mn à 100°.

.On laisse sécher 5 mn.

.Puis on ajoute le DAKO PEN.

➤ **Hybridation :**

On suit alors le protocole technique des kits KREATECH.

Le temps d'hybridation varie de 2 à 16 H.

○ *Sonde et dénaturation :*

.On dépose une goutte de sonde spécifique (Bouchon Jaune) sur les échantillons à analyser, une goutte de sonde non spécifique (Bouchon Vert) sur les échantillons de contrôle négatif et une goutte de sonde de contrôle positif (Bouchon Rose) sur les échantillons de contrôle positif.

.On recouvre chaque échantillon d'une lamelle en évitant la formation de bulles d'air.

. Puis il faut dénaturer la sonde et l'ADN cible simultanément en les plaçant sur une plaque chauffante pendant 5 mn à 95°C. On dépose les lames de façon à ce que le temps de dénaturation soit égal pour chacune d'entre elle.

. Enfin on transfère les lames dans une chambre humide à T° ambiante (entre 18 et 37°C) et on laisse l'hybridation se faire toute la nuit.

○ *Différenciation et lavage :*

. On enlève les lamelles en immergeant les lames avec le tampon TBS, puis on les met 10 mn dans un autre bain de tampon TBS.

. On dépose ensuite 5 à 6 gouttes de solution de différenciation (Bouchon Blanc) sur chaque lame, sauf sur l'échantillon incubé avec la sonde de contrôle positif. Cette solution de différenciation est différente en fonction de l'ADN viral recherché : on utilise le GC% à plus de 50 % pour le VHS, alors que pour le PVH, le GC% est à moins de 50 %. On transfère les lames sur une plaque chauffante et on les laisse incuber 15 mn à 37°C.

. On retire les lames et on les immerge toutes 2×1 mn dans du tampon TBS sous agitation douce.

. Puis on essuie les lames et on débute le protocole de détection.

➤ **Détection :**

- . On dépose 2 à 3 gouttes du conjugué Anti-Biotine-PAL (Bouchon Rouge) et on transfère les lames sur plaque chauffante, qu'on incube 30 mn à 37°C.
- . On élimine l'excès et on rince les lames 2×1 mn en TBS sous agitation.
- . Enfin, on transfère les lames dans un bain d'eau distillée 1 mn et on les essuie.

➤ **Révélation :**

- . On ajoute 2 à 3 gouttes de substrat NBT/BCIP (Bouchon Bleu). On remet les lames sur plaque chauffante et on laisse incuber 5 à 15 mn à 37°C à l'abri de la lumière.
- . Il faut contrôler l'évolution de la réaction à intervalles réguliers de 5 mn au microscope. On doit arrêter l'incubation aussitôt que le bruit de fond commence à apparaître.
- . Puis on stoppe la réaction en éliminant la solution de révélation et on rince les lames pendant 1 mn dans un bain de TBS.
- . On rince les coupes dans l'eau distillée 2×1 mn puis on laisse sécher.

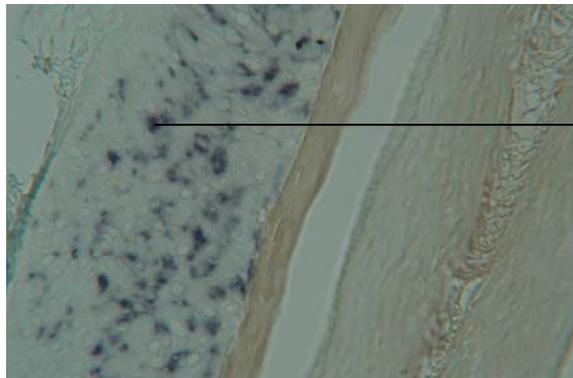
➤ **Contre-coloration au vert lumière (VERT SULFO) :**

Cette préparation est réalisée avec 1 g de VERT SULFO et 0,5 mL d'acide acétique glacial (CH₃COOH) pour 100 mL d'eau distillée.

- . Il faut sortir les lames du dernier bain d'eau distillé et les passer 3 ou 4 secondes, en 3 trempages rapides dans le vert lumière.
- . On les rince ensuite rapidement avec de l'eau distillée, puis dans un bain rapide d'eau distillée et on égoutte.
- . On trempe les lames dans un bain d'acétone juste 1 à 2 secondes et on laisse sécher quelques minutes.
- . Enfin on monte les lames une à une en milieu SafeMount et on met des lamelles normales.

On peut alors procéder à la lecture des lames.

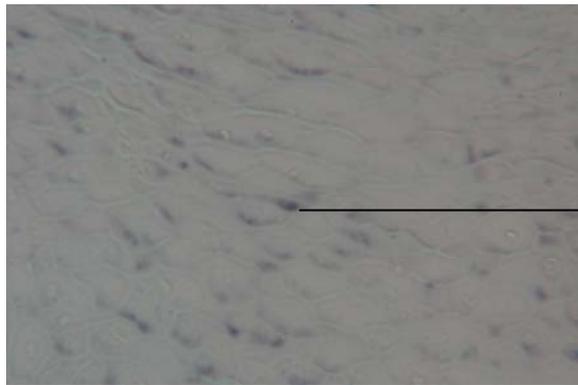
Voici deux photographies d’HIS effectuées sur des coupes d’un carcinome de la lèvre chez un même patient opéré au CHU de Nantes :



ADN de PVH 6/11

Photographie 2 :

Détection de l’ADN de PVH de type 6/11 sur coupe de carcinome de la lèvre



ADN de PVH 16/18

Photographie 3 :

Détection de l’ADN de PVH de type 16/18 sur coupe de carcinome de la lèvre

4.2. Détection de l’ARN d’EBV :

On utilise ici des sondes PNA/FITC : EBV (eber), EBV (bhlf), kappa et lambda pour la détection d’ARN d’EBV sur coupes de tissu fixe.

De même on prévoit des échantillons de contrôle de sonde négative et positive, et le témoin positif.

- Préparation des lames :

.Les coupes de 5 µm sont faites au microtome sur lame poly L, séchées 20 mn au sèche-lame.

.On stérilise les bacs des bains TBS PNA.

.Il est nécessaire de travailler avec des gants.

➤ **Réhydratation :**

On utilise des bacs de xylène et d'alcool propres non recyclés afin d'effectuer les bains successifs :

- 2×3 mn dans un bain de Xylène nouveau ;
- 2×3 mn dans un bain d'alcool absolu à 100 % ;
- 5 mn dans un bain d'alcool à 70 % ;
- 4 mn dans un bain d'alcool à 50 % ;
- puis 5 mn dans un bain de TBS PNA du kit.

➤ **Prétraitement :**

.On ajoute 150 µL de Protéinase K du kit diluée au 1/10^{ème} en TBS à chaque coupe.

.On laisse 20 mn à T° ambiante en atmosphère humide.

.On rince 2 à 3 mn dans un bain de TBS propre.

.On immerge les lames 10 sec. dans un bain d'alcool à 95 % et on les laisse sécher 5 mn minimum à l'air.

➤ **Hybridation :**

.On ajoute 1 à 2 gouttes de sonde FITC à chaque coupe, et on dépose une lamelle.

.On laisse hybrider 1h30 minimum, jusqu'à 2h30, à 55°C à l'étuve.

➤ **Lavage stringent :**

.On immerge les lames en solution de lavage diluée au 1/60^{ème} en eau distillée, et préchauffée à 55°C.

.On laisse 25 mn à 55°C, en agitant de temps en temps.

.Puis on passe les lames 10 sec. Dans un bain de TBS à T° ambiante.

➤ **Détection :**

.On ajoute 2 ou 3 gouttes d'anti-FITC/PAL à chaque coupe.

.On laisse 30 mn à T° ambiante en chambre humide.

.On rince 10 mn ou 2×5 mn dans un bain de TBS.

➤ **Visualisation :**

.On prépare le substrat extemporanément : on dilue une tablette de DAKO FAST RED dans 3 mL de diluant pour 20 à 25 lames.

.On dépose 2 ou 3 gouttes de FAST RED sur chaque coupe.

.On laisse 30 mn maximum à T° ambiante en atmosphère humide à l'obscurité.

.Il faut suivre la coloration au microscope et stopper la réaction dès qu'elle se positive, en rinçant avec de l'eau distillée.

➤ **Contre-coloration et montage :**

.On réalise la contre-coloration dans un bain d'hématoxyline pendant 16 à 20 sec.

.On rince 5 à 10 sec. dans un bain d'eau distillée.

.Puis on monte les lames en milieu Mounting Medium for AEC aqueux.

On procède alors à la lecture des lames.

Les ADN viraux recherchés sont ceux des PVH muqueux 6/11, 16/18, 31/33 et des virus herpétiques VHS, CMV et EBV.

3^{ème} PARTIE : PRESENTATION DE L'ETUDE

1. POPULATION ETUDIEE :

Notre étude porte sur 27 patients ayant été opérés d'un carcinome suspecté de la lèvre au CHU de l'Hôtel DIEU de Nantes.

Pour chaque sujet, nous avons rassemblé les informations suivantes selon un questionnaire :

- le sexe,
- l'âge de survenue de la lésion,
- la localisation de la lésion,
- la présence d'une lésion antérieure ou pré-épithéliomateuse,
- l'état d'immunodépression,
- des antécédents d'herpès buccal,
- les antécédents tabagiques,
- les antécédents alcooliques,
- le délai d'apparition et d'évolution,
- l'existence d'un traitement antérieur, d'une rechute,
- le résultat de l'analyse par HIS.

Ces personnes ont subi le même traitement final d'exérèse chirurgicale large de la lésion puis la reconstruction de la lèvre avec des lambeaux de peau d'une autre partie du corps.

1.1. Présentation détaillée des cas :

Les données réunies par le questionnaire sont rassemblées sur la présentation suivante de chacun des patients étudiés :

1) Henri M. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 75 ans
- **Type de lésion** : CE bien différencié
- **Localisation** : lèvre inférieure gauche
- **Lésions antérieures** : kératose superficielle de la joue droite, CBC à l'angle interne de l'œil gauche
- **Sujet immunodéprimé** : non
- **Antécédents tabagiques** : *inconnus*
- **Antécédents alcooliques** : *inconnus*
- **Antécédent d'herpès buccal** : *inconnu*
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plus d'un an
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : présence de CMV dans la couche basale de l'épiderme

2) Alban D. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 68 ans
- **Type de lésion** : CE
- **Localisation** : lèvre inférieure gauche, proche de la commissure
- **Lésions antérieures** : apparition sur leucoplasie érosive
- **Sujet immunodéprimé** : non
- **Antécédents tabagiques** : très importants, qu'il essaie de modérer
- **Antécédents alcooliques** : modérés : 1 à 2 verres de vin par jour
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plus d'un an
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : - présence de PVH 6/11 dans la prolifération tumorale (PT) ;
- présence de PVH 16/18 dans la couche supra-basale (SB) de l'épiderme

3) Claude C. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 65 ans
- **Type de lésion** : CE
- **Localisation** : lèvre inférieure
- **Lésions antérieures** : carcinome superficiel au dos, au cou et sous-claviculaire droit ; CBC au dos des mains et à la joue gauche
- **Sujet immunodéprimé** : oui, transplanté rénal traité par IMUREL®
- **Antécédents tabagiques** : *inconnus*
- **Antécédents alcooliques** : *inconnus*
- **Antécédents d'herpès buccal** : *inconnus*
- **Délai d'apparition et d'évolution** : plusieurs mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : - présence de VHS dans le derme et l'épiderme ;
- présence de PVH 6/11 dans la couche SB de l'épiderme ;
- présence de PVH 16/18 dans la couche SB et la PT

4) Marcelline D. :

- **Sexe** : féminin
- **Age de survenue** : 71 ans
- **Type de lésion** : kératose pré-épithéliomateuse
- **Localisation** : lèvre inférieure droite
- **Lésions antérieures** : leucokératose
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : néant
- **Antécédents alcooliques** : néant
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : plusieurs mois
- **Traitement antérieur** : vermillonectomie 4 ans auparavant
- **Résultats de l'HIS** : - présence de PVH 16/18 dans la couche cornée ;
- présence de PVH 31/33 dans la couche SB

5) Louis P. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 72 ans
- **Type de lésion** : CE bien différencié
- **Localisation** : lèvre inférieure droite
- **Lésions antérieures** : néant
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : tabagisme ancien sévère
- **Antécédents alcooliques** : 3 verres de vin par jour
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plus d'un an
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : - présence de PVH 6/11 dans la PT ;
- présence de PVH 16/18 dans la couche SB et la PT

6) Marie-Joséphé C. :

- **Sexe** : féminin
- **Age de survenue** : 75 ans
- **Type de lésion** : kératose lichénoïde sans dysplasie
- **Localisation** : lèvre inférieure droite
- **Lésions antérieures** : néant
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : néant
- **Antécédents alcooliques** : néant
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis 5 mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : négatifs

7) Gilbert G. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 66 ans
- **Type de lésion** : CE
- **Localisation** : lèvre inférieure gauche
- **Lésions antérieures** : néant
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : fumait 7 cigarettes par jour il y a 20 ans
- **Antécédents alcooliques** : rares
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plusieurs mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : - présence de VHS dans la PT ;
- présence de PVH 16/18 dans la couche SB et la PT

8) Marcel M. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 60 ans
- **Type de lésion** : kératose focalement lichenoïde
- **Localisation** : lèvre inférieure
- **Lésions antérieures** : nombreuses kératoses actiniques et verrues des mains
- **Sujet immunodéprimé** : oui, transplanté rénal traité par IMUREL® depuis 8 ans
- **Antécédents tabagiques** : *inconnus*
- **Antécédents alcooliques** : *inconnus*
- **Antécédents d'herpès buccal** : *inconnus*
- **Délai d'apparition et d'évolution** : quelques mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : présence de PVH 16/18 dans la couche SB

9) Ozelina F. :

- **Sexe** : féminin
- **Age de survenue** : 80 ans
- **Type de lésion** : CE bien différencié
- **Localisation** : lèvre inférieure gauche
- **Lésions antérieures** : - apparition sur leucoplasie ;
- multiples KA de la face et du dos des mains, CBC de la région prétragienne droite
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : anciens et rares
- **Antécédents alcooliques** : très modérés
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis 1,5 ans
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : négatifs

10) Francis P. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 89 ans
- **Type de lésion** : CBC
- **Localisation** : lèvre supérieure gauche
- **Lésions antérieures** : aucune, mais apparition au niveau d'un herpès récidivant
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : *inconnus*
- **Antécédents alcooliques** : *inconnus*
- **Antécédents d'herpès buccal** : oui, chronique
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plus d'un an
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : négatifs

11) Henri B. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 74 ans
- **Type de lésion** : CE bien différencié
- **Localisation** : lèvre inférieure médiane
- **Lésions antérieures** : leucoplasie sur toute la lèvre inférieure
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : fume environ 10 cigarettes par jour
- **Antécédents alcooliques** : modérés (2 à 3 verres de vin par jour)
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plus d'un an
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : négatifs

12) Raymond T. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 62 ans
- **Type de lésion** : CE bien différencié
- **Localisation** : lèvre inférieure
- **Lésions antérieures** : - apparition sur plaque de leucokératose
- carcinome du nez
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : plus de 50 Paquets-Année
- **Antécédents alcooliques** : oui, importants
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : un mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : négatifs

13) René G. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 70 ans
- **Type de lésion** : CE
- **Localisation** : lèvre inférieure gauche
- **Lésions antérieures** : - apparition sur lichen plan
- CE oropharyngé et mélanome du talon au stade III
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : fume un paquet de cigarettes par semaine
- **Antécédents alcooliques** : modéré
- **Antécédents d'herpès buccal** : récurrence herpétique
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis quelques mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : - présence de PVH 16/18 dans la PT ;
- présence de PVH 31/33 dans la PT et dans le derme

14) Jean B. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 84 ans
- **Type de lésion** : carcinome métatypique associant des aspects de CE
moyennement différencié kératinisant et des aspects de CBC
- **Localisation** : lèvre supérieure droite
- **Lésions antérieures** : nombreux autres CBC au niveau de la face
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : un paquet par jour il y a 20 ans et plus
- **Antécédents alcooliques** : 3 verres de vin par jour
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plusieurs mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : - présence de VHS dans la couche SB ;
- présence de PVH 16/18 dans la couche SB

15) Victorine F. :

- **Sexe** : féminin
- **Age de survenue** : 93 ans
- **Type de lésion** : CBC
- **Localisation** : lèvre supérieure droite
- **Lésions antérieures** : plusieurs autres CBC sur la face
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : néant
- **Antécédents alcooliques** : néant
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plus d'un an
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : négatifs

16) Jean-Michel M. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 34 ans
- **Type de lésion** : CBC
- **Localisation** : lèvre supérieure gauche
- **Lésions antérieures** : aucune, mais apparition au niveau d'un herpès récidivant
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : *inconnus*
- **Antécédents alcooliques** : *inconnus*
- **Antécédents d'herpès buccal** : oui, chronique
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plusieurs mois
- **Traitement antérieur** : exérèse intralésionnelle puis radiothérapie 6 mois plus tôt
- **Résultats de l'HIS** : - présence de VHS dans la couche SB ;
- présence de PVH 6/11 et 31/33 dans la couche cornée

17) Michel P. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 67 ans
- **Type de lésion** : CE bien différencié
- **Localisation** : lèvre inférieure gauche
- **Lésions antérieures** : apparition sur lichen plan
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : ancien fumeur, 10 cigarettes par jour
- **Antécédents alcooliques** : modéré
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plus d'un an
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : - présence de VHS dans la couche SB et la PT ;
 - présence de PVH 6/11 dans la couche SB et la PT ;
 - présence de PVH 16/18 dans la PT ;
 - présence de PVH 31/33 dans la couche cornée ;
 - présence d'EBV bhlf dans le derme et l'épiderme

18) André B. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 86 ans
- **Type de lésion** : CBC
- **Localisation** : lèvre supérieure droite
- **Lésions antérieures** : récurrences d'un CBC de la joue, CBC du front
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : à l'adolescence
- **Antécédents alcooliques** : 2 verres de vin par jour
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plusieurs mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : présence de PVH 16/18 et 31/33 dans la couche SB

19) Olga D. :

- **Sexe** : féminin
- **Age de survenue** : 69 ans
- **Type de lésion** : CE *in situ* de type kératose pré-épithéliomateuse
- **Localisation** : lèvre inférieure
- **Lésions antérieures** : KA du front et lésion dyskératosique du nez
- **Sujet immunodéprimé** : oui, transplantée rénale traitée par immunosuppresseur
- **Antécédents tabagiques** : néant
- **Antécédents alcooliques** : néant
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis quelques mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** :- présence de PVH 31/33 dans les follicules pilo-sébacés=FPS
 - présence de PVH 16/18 dans la couche SB et les FPS
 - présence d'EBV bhlf dans le derme et la PT

20) Emile G. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 76 ans
- **Type de lésion** : CE bien différencié
- **Localisation** : lèvre inférieure gauche
- **Lésions antérieures** : néant
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : néant
- **Antécédents alcooliques** : 2 verres de vin par jour
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plus d'un an
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : - présence de PVH 6/11, 16/18 et 31/33 dans la PT, la couche SB et les glandes sébacées ;
 - présence de CMV dans la couche SB

21) Amande A. :

- **Sexe** : féminin
- **Age de survenue** : 78 ans
- **Type de lésion** : CE bien différencié
- **Localisation** : lèvre inférieure gauche
- **Lésions antérieures** : néant
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : néant
- **Antécédents alcooliques** : néant
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plus d'un an
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : - présence de VHS dans la couche SB ;
- présence de PVH 16/18 et 31/33 dans la PT ;
- présence d'EBV bhlf dans la PT et l'épiderme

22) Yves P. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 56 ans
- **Type de lésion** : CE
- **Localisation** : lèvre inférieure gauche
- **Lésions antérieures** : apparition sur leucoplasie = CE *in situ* de Bowen
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : gros fumeur ayant arrêté il y a 10 ans
- **Antécédents alcooliques** : plusieurs verres de vin par jour
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plusieurs mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : - présence de VHS dans la PT et les follicules pilo-sébacés ;
- présence d'EBV bhlf dans le derme, la couche SB et les follicules pilo-sébacés

23) Marcel C. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 81 ans
- **Type de lésion** : CBC
- **Localisation** : lèvre inférieure droite
- **Lésions antérieures** : CE multiples du cuir chevelu
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : néant
- **Antécédents alcooliques** : rares
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis 3 ans
- **Traitement antérieur** : brûlé à l'azote liquide 6 mois avant l'exérèse
- **Résultats de l'HIS** : - présence de VHS dans la couche SB et les FPS
- présence de PVH 16/18 et 31/33 dans les FPS

24) Pierre G. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 80 ans
- **Type de lésion** : CE bien différencié
- **Localisation** : lèvre inférieure droite
- **Lésions antérieures** : néant
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : néant
- **Antécédents alcooliques** : néant
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis 2 ans
- **Traitement antérieur** : radiothérapie + curage ganglionnaire bilatéral il y a 30 ans
- **Résultats de l'HIS** : présence de VHS dans la couche SB et la PT

25) Joseph R. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 82 ans
- **Type de lésion** : CE bien différencié
- **Localisation** : lèvre inférieure droite
- **Lésions antérieures** : CBC de la face et CE type maladie de Bowen
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : néant
- **Antécédents alcooliques** : modérés
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis quelques mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : négatifs

26) Marie-Thérèse H. :

- **Sexe** : féminin
- **Age de survenue** : 90 ans
- **Type de lésion** : CE
- **Localisation** : lèvre inférieure gauche
- **Lésions antérieures** : néant
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : néant
- **Antécédents alcooliques** : néant
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plusieurs mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : présence de PVH 31/33 dans la couche SB et les glandes sébacées

27) Robert E. :

- **Sexe** : masculin
- **Age de survenue** : 72 ans
- **Type de lésion** : CE
- **Localisation** : lèvre inférieure droite
- **Lésions antérieures** : néant
- **Sujet immunodéprimé** : néant
- **Antécédents tabagiques** : fumait 3 paquets par semaine il y a 30 ans
- **Antécédents alcooliques** : 1/2 litre de vin par jour et des apéritifs les week-end
- **Antécédents d'herpès buccal** : néant
- **Délai d'apparition et d'évolution** : depuis plusieurs mois
- **Traitement antérieur** : néant
- **Résultats de l'HIS** : présence de VHS dans la PT

1.2. Présentation des données :

Les données de la population étudiée sont synthétisées dans les tableaux ci-après.

1.2.1. Sexe :

<u>n = 27 patients</u>	Masculin	Féminin
Effectifs	20	7
Pourcentages	74 %	26 %

On constate que les hommes sont majoritairement représentés dans cette étude puisqu'ils sont 74 % des sujets porteurs de lésions cutanées à la lèvre.

1.2.2. Types de lésion :

<u>n = 27 lésions</u>	CE	CBC	Kératoses	Carcinome Métatypique (CE+CBC)
Effectifs	18	5	3	1
Pourcentages	67 %	18 %	11 %	4 %

On dénombre 67 % de CE ainsi que 3 kératoses (11 %), lésions pré-épithéliomateuses souvent point de départ du CE.

Les CBC représentent ici 18 % des lésions.

Un cas de Carcinome Métatypique (CM) a été observé, dans lequel on retrouve à la fois l'histologie du CBC et du CE.

1.2.3. Localisations et lésions antérieures au niveau des lèvres :

<u>n = 27 lésions</u>	Localisation sur la lèvre		Lésions antérieures	
	Inférieure	Supérieure	Leucoplasie	Lichen
Effectifs	22	5	6	2
Pourcentages	81 %	19 %	22 %	7 %

81 % des lésions se situent sur la lèvre inférieure.

Tous les carcinomes observés au niveau de la lèvre supérieure sont des CBC, dont le carcinome métatypique ; la totalité des CE est située sur la lèvre inférieure.

Au total, 29 % des néoplasmes, tous des CE, sont apparus sur des lésions préexistantes, lichen ou leucoplasie.

1.2.4. Délai d'évolution :

Il s'agit du délai entre l'apparition de la lésion et la date du diagnostic.

	Un mois	Moins d'un an	Plus d'un an
Effectifs	1	14	12
Pourcentages	4 %	52 %	44 %

Peu de carcinomes sont diagnostiqués rapidement car les patients ne s'inquiètent pas outre mesure de la lésion apparue, probablement parce qu'ils pensent qu'elle va disparaître d'elle-même et qu'il n'est pas nécessaire de consulter pour si peu.

Les sujets ayant eu un dépistage précoce, notamment de la kératose, sont des sujets greffés rénaux, immunodéprimés et qui sont donc suivis régulièrement par un dermatologue (deux fois par an minimum).

1.2.5. Immunodépression et autres antécédents de facteurs de risque :

Un certain nombre d'antécédents médicaux sont retrouvés à l'interrogatoire chez plus de la moitié des malades, et notamment ceux intervenant comme facteur de risque.

Ils sont répertoriés dans le tableau ci-dessous et sont souvent associés pour un même individu. Certains facteurs n'ont pas pu être exploités en totalité car les réponses étaient parfois incomplètes, les patients n'ayant pu être tous contactés par défaut de coordonnées ou bien étant décédés.

Pour chaque item, les chiffres sont donc donnés par rapport au nombre total de patients chez lesquels les informations ont pu être recueillies.

	Effectifs	Pourcentages
Sujets immunodéprimés	3 / 27	11 %
Antécédents d'herpès	3 / 24	12 %
Antécédents tabagiques	12 / 22	55 %
Antécédents alcooliques	2 / 22	9 %
Néoplasmes présents sur d'autres parties du corps	12 / 27	44 %
Traitement antérieur = rechute	4 / 27	15 %

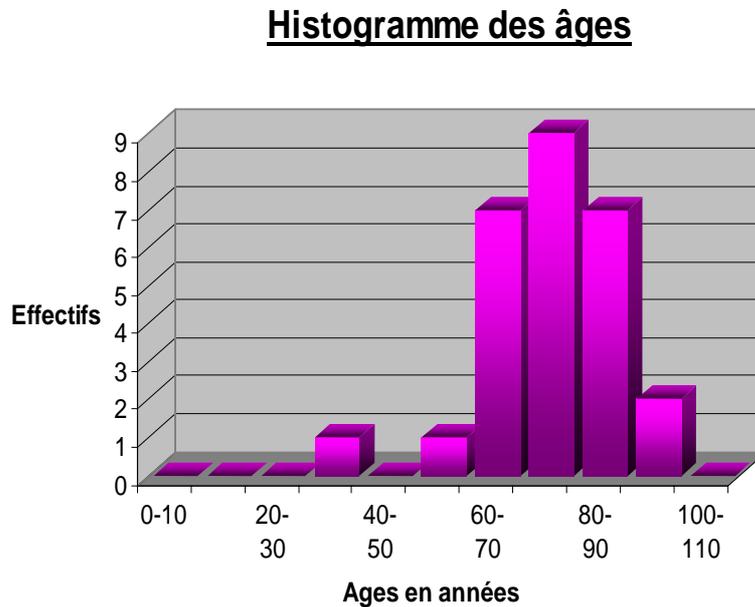
On constate que 55 % des patients, chez lesquels nous possédons l'information, ont des antécédents tabagiques, et 44 % présentent des néoplasies cutanées sur d'autres localisations du corps, plus particulièrement au niveau du visage et des mains, zones fréquemment exposées aux rayons du soleil.

Trois patients présentent un herpès chronique à l'emplacement du carcinome labial.

Trois sujets sont immunodéprimés, deux ayant un CE, le dernier ayant une kératose. Ils présentent tous des verrues, des KA multiples, des lésions dyskératosiques voire des carcinomes cutanés sur d'autres parties du corps.

Nous n'avons retrouvé aucun de ces facteurs chez 9 patients parmi ceux interrogés.

1.2.6. Ages de la population étudiée :



L'âge moyen du diagnostic du carcinome cutané est de 73 ans.

La médiane est de 74 ans.

Les âges extrêmes sont 34 et 93 ans.

1.2.6.1. Chez les hommes :

- âge moyen : 71 ans
- médiane : 72 ans
- extrêmes : 34 et 89 ans

1.2.6.2. Chez la femme :

- âge moyen : 79 ans
- médiane : 78 ans
- extrêmes : 69 et 93 ans

On observe que toutes les données concernant les âges chez la femme sont supérieures à celles des hommes.

2. RESULTATS DE L'HYBRIDATION *IN SITU* :

2.1. Résultats généraux de l'HIS :

Les résultats de la lecture des lames pour chaque prélèvement sont rassemblés dans le tableau récapitulatif suivant :

<u>n = 27 lésions</u>	PVH			VHS	EBV bhlf	CMV
	6/11	16/18	31/33			
Hybridations positives	6	14	10	10	4	2
Pourcentages	22 %	52 %	37 %	37 %	15 %	7 %

20 lésions labiales au total contiennent de l'ADN viral. Sur ces 20 lésions, 17 ont de l'ADN de PVH, soit 63 % au total.

On a retrouvé plusieurs ADN viraux au sein d'une même néoplasie dans 15 cas, souvent plusieurs types d'ADN de PVH.

52 % des lésions de cette série présentent du PVH 16/18.

De l'ADN de VHS a été détecté dans 10 carcinomes de la lèvre, soit 37 % des lésions.

De l'ADN d'EBV bhlf a été retrouvé dans 15 % des néoplasmes et on note deux carcinomes ayant de l'ADN de CMV.

Aucun ADN n'a été détecté dans 7 lésions.

2.2. Détection des ADN viraux en fonction du type de lésion :

2.2.1. Dans les CE :

	PVH			VHS	EBV bhlf	CMV
	6/11	16/18	31/33			
Hybridations positives sur les 18 CE + 1 CM*	5	10	6	8	4	2
Pourcentages des 18 CE + 1 CM*	26 %	53 %	33 %	44 %	22 %	11 %
Pourcentages sur les 27 lésions	19 %	37 %	22 %	30 %	15 %	7 %

*CM : Carcinome Métatypique

Sur 19 CE, dont un carcinome métatypique, 15 présentent de l'ADN viral, soit 79 % des CE.

On a détecté de l'ADN de PVH dans 11 cas, soit 73 % des CE ayant de l'ADN viral :

- ADN de PVH de type 6/11 : 5 / 15 cas, soit 33 % des CE ayant de l'ADN viral
- ADN de PVH de type 16/18 : 10 / 15 cas, soit 67 % des CE ayant de l'ADN viral
- ADN de PVH de type 31/33 : 6 / 15 cas, soit 43 % des CE ayant de l'ADN viral

L'ADN viral retrouvé en plus grande quantité est celui du PVH de type 16/18 ; il est présent dans 53 % des CE de l'étude.

On retrouve de l'ADN d'EBV bhlf dans 22 % des CE.

L'ADN de CMV est contenu dans 11 % des CE.

44 % de ces prélèvements contiennent de l'ADN de VHS, mais la découverte de PVH global reste majoritaire (11 / 19 CE), soit 58 % des CE.

Dans 5 cas, soit 26 % des CE, on a retrouvé de l'ADN de PVH associé à celui de VHS.

2.2.2. Dans les CBC :

	PVH			VHS	EBV bhlf	CMV
	6/11	16/18	31/33			
Hybridations positives sur les 5 CBC	1	2	3	2	0	0
Pourcentages des 5 CBC	20 %	40 %	60 %	40 %	0 %	0 %
Pourcentages des 27 lésions	4 %	7 %	11 %	7 %	0 %	0 %

3 CBC sur 5 ont de l'ADN viral, soit 60 % des CBC, et les 3 présentent de l'ADN de PVH.

Dans les deux cas où l'ADN de VHS est présent, soit 40 % des CBC, on a détecté de l'ADN de PVH associé.

Le génome viral que l'on retrouve le plus fréquemment est ici l'ADN de PVH de type 31/33 puisqu'il est le seul à être présent dans 100 % des CBC ayant de l'ADN viral.

Les ADN de CMV et d'EBV sont absents.

2.2.3. Dans les kératoses :

	PVH			VHS	EBV bhlf	CMV
	6/11	16/18	31/33			
Hybridations positives sur les 3 kératoses	0	2	1	0	0	0
Pourcentages des 3 kératoses	0 %	67 %	33 %	0 %	0 %	0 %
Pourcentages des 27 lésions	0 %	7 %	4 %	0 %	0 %	0 %

Deux kératoses, lésions pré-épithéliomateuses, présentent de l'ADN de PVH de type 16/18.

L'une de ces lésions a de l'ADN de PVH de type 16/18 associé au type 31/33.

Une lésion ne contient aucun ADN viral.

La présence d'ADN de VHS, EBV et de CMV est inexistante.

2.3. Corrélation entre la présence d'ADN de VHS et les autres virus :

2.3.1. ADN de VHS seul ou associé dans chaque lésion :

<u>n = 27 lésions</u>	VHS seul	VHS + PVH	VHS + EBV	VHS + PVH + EBV	Total des lésions
Hybridations positives	2	5	1	2	10
Pourcentages	7 %	19 %	4 %	7 %	37 %

10 lésions sur 27, deux CBC et huit CE, présentent de l'ADN de VHS.

Dans 8 cas, soit 30 % des lésions totales, on retrouve l'ADN de VHS associé à un autre ADN : l'EBV, le PVH ou les deux, mais pas le CMV.

La moitié de ces carcinomes, soit 5 lésions, ont à la fois de l'ADN de PVH et de VHS uniquement, ce qui représente 19 % de notre série.

On note trois cas où l'ADN de VHS est associé à celui de l'EBV, dont deux cas dans lesquels s'ajoute de l'ADN de PVH.

2.3.2. Type de PVH associé au VHS :

Parmi les 8 carcinomes dans lesquels ont été retrouvé de l'ADN de VHS associé à un autre ADN viral, nous avons détaillé le type de PVH détecté.

<u>n = 8 carcinomes</u>	VHS + PVH		
	PVH 6/11	PVH 16/18	PVH 31/33
Hybridations positives	3	6	4
Pourcentages	38 %	75 %	50 %

Le PVH le plus fréquemment associé à l'ADN de VHS est le type 16/18 puisqu'il est présent dans 75 % de ces tumeurs cutanées.

L'ADN de PVH de type 31/33 est détecté dans 50 % de ces carcinomes, et le type 6/11 dans 38 %.

3. EN RESUME :

De l'analyse de cette population nous avons observé plusieurs choses.

D'abord au niveau de la présentation des patients, on observe une grande majorité d'hommes, environ 3/4 pour 1/4 de femmes, avec un diagnostic réalisé à un âge plus élevé chez ces dernières, 79 ans en moyenne contre 71 ans chez ces messieurs. L'apparition des lésions est par conséquent également plus tardive chez les femmes que chez les hommes.

Les lésions se situent à plus de 80 % au niveau de la lèvre inférieure, comprenant tous les CE, et celles de la lèvre supérieure sont toutes des CBC, dont un carcinome métatypique. La majorité des néoplasmes est donc représentée par les CE, auxquels on peut ajouter les précurseurs, les kératoses.

Des antécédents de consommation de tabac sont constatés chez près de la moitié des individus de la série, ainsi que des antécédents d'alcoolisme chez deux cas. Le 12^{ème} sujet de cette étude présente une consommation excessive de tabac et d'alcool, mais aucun ADN viral n'a été détecté. Ceci démontre le rôle important du facteur comportement alcoolo-tabagique.

Sur les 3 lésions des trois patients immunodéprimés, il y a 2 CE et une kératose. Toutes présentent de l'ADN de PVH de type 16/18, une a de l'ADN de VHS associé et une autre de l'ADN d'EBV.

Trois cas présentent un bouton d'herpès récidivant à l'emplacement de la lésion, 2 CBC et 1 CE. Un CBC contient de l'ADN de VHS, au niveau de la membrane supra-basale de l'épiderme, associé aux PVH de types 6/11 et 31/33. Un autre CBC ne contient aucun ADN viral, et le CE a de l'ADN de PVH de types 16/18 et 31/33.

Sur ces trois cas d'herpès chronique, un seul carcinome présente de l'ADN de VHS.

On a observé quatre cas de rechute néoplasique, et quasiment la moitié des patients portent d'autres lésions cancéreuses cutanées sur le corps.

Quant aux résultats de l'hybridation *in situ*, plusieurs constatations ont été faites.

Sur les 27 lésions étudiées, 20 présentent de l'ADN viral et 17 ont de l'ADN de PVH. Au total on a retrouvé de l'ADN de PVH de type 16/18, le plus représenté, chez plus de la moitié des sujets.

79 % des CE contiennent de l'ADN viral, principalement celui de PVH.

Dans un peu plus de la moitié des CBC a été retrouvé de l'ADN viral, notamment de PVH, parfois associé à celui de VHS.

La présence d'ADN de VHS n'est pas rare puisqu'elle représente plus du tiers des lésions de notre étude, plus particulièrement au niveau des CE.

On compte 8 carcinomes présentant de l'ADN de VHS en association avec un autre ADN viral, de PVH, EBV ou les deux. L'association principale se fait là encore avec l'ADN de PVH, notamment de type 16/18.

On constate dans tous les cas une prédominance plus ou moins nette de l'ADN de PVH en général, et de type 16/18 en particulier.

4^{ème} PARTIE : DISCUSSION

1. L'HISTOIRE NATURELLE DU CANCER :

D'après plusieurs expérimentations, il semblerait que l'ensemble des cellules d'une tumeur est issu d'une cellule originelle unique et que sa croissance s'effectue de façon exponentielle. La vitesse de cette croissance se mesure habituellement en terme de temps de doublement d'une tumeur, qui serait par ailleurs relativement constant pour un type histologique donné.

Le mode de début du processus tumoral serait le suivant :

La première cellule cancéreuse prendrait naissance au sein d'une dysplasie épithéliale, forme localisée de réaction d'une muqueuse à une agression exagérée, dont les cellules possèdent des capacités à multiplier hors des limites normales.

Les caractéristiques d'une dysplasie n'en font pas un cancer, et elles n'évoluent pas toutes vers un cancer. Cependant c'est parmi ces cellules que l'une d'entre elles peut acquérir des potentialités de malignité et commencer son développement anarchique et incontrôlé.

Cette petite tumeur est contenue un certain temps dans son extension par la membrane basale de l'épithélium, et il s'agit alors d'un carcinome *in situ*.

Plus tardivement va se produire l'effraction de la membrane basale puis l'essaimage des cellules malignes par les systèmes vasculaires et lymphatiques. Celles-ci peuvent proliférer une fois fixées à distance du tissu d'origine pour former ce que l'on appelle communément des métastases.

Plus une tumeur est importante, plus le risque d'avoir des métastases est grand.

La grande majorité des cancers de la lèvre est représentée par le CE, soit 94 % des cas, et sa localisation principale se situe au niveau de la lèvre inférieure (92 %).

2. CANCERS CUTANES EPITHELIAUX ET VIRUS :

Parmi les facteurs mis en jeu dans la physiopathologie de la carcinogenèse cutanée, nous avons vu que l'on pouvait distinguer des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux tels que des facteurs chimiques, physiques ou même viraux. Ces facteurs sont intimement liés car les carcinogènes environnementaux peuvent induire des altérations génétiques (mutations, réarrangements) responsables de la transformation tumorale.

2.1. Les oncogènes viraux :

Un certain nombre de cancers animaux peuvent être induits par inoculation de rétrovirus, virus à ARN capables de s'intégrer dans le génome de l'hôte grâce à l'existence d'une activité Reverse Transcriptase transformant leur ARN en ADN. Ces rétrovirus sont porteurs de gènes, appelés oncogènes viraux, capables d'induire la transformation d'une cellule normale (65).

2.2. Les antioncogènes cellulaires :

Les antioncogènes sont des régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire.

C'est donc un déficit de l'expression ou du fonctionnement des protéines codées par ces gènes qui pourra entraîner la cancérisation de la cellule. On les appelle également des gènes tumeur-suppresseurs (ou suppresseurs de tumeur) (66).

Le gène p-53 est l'antioncogène le plus étudié dans les tumeurs humaines (67). C'est également le gène le plus fréquemment muté dans ces tumeurs.

L'intérêt de ce type de gènes est lié à l'existence d'interrelations étroites entre les antioncogènes et les protéines virales.

Ainsi la protéine E6 du génome PVH est capable de se complexer à la protéine p-53 empêchant celle-ci de jouer son rôle normal dans la cellule. Ceci implique alors une levée d'inhibition de la prolifération cellulaire et donc un risque de transformation.

Cette interaction entre protéine virale et antioncogène prend toute son importance dans les cancers cutanés du fait du rôle important des papillomavirus dans ces cancers.

L'analyse des interactions entre protéine p-53 et protéines du papillomavirus est l'objet de nombreuses études *in vitro*.

Enfin, un certain nombre de travaux s'est intéressé à l'existence de mutations acquises du gène p-53 dans les cancers cutanés (68).

Ces mutations semblent fréquentes dans les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes. Le type de substitution nucléotidique observé suggère encore fortement le rôle des ultraviolets dans la genèse de ces mutations.

2.3. Potentiel oncogène des Papillomavirus Humains :

La transformation en cancer de verrues cutanées induites par le Papillomavirus du lapin cottontail a été le premier modèle de la cancérogenèse virale chez les mammifères (69).

Depuis, de nombreuses données permettent d'associer certains types de Papillomavirus Humains au développement de carcinomes épidermoïdes anogénitaux et de certains cancers cutanés (70, 71).

2.3.1. Caractères généraux des PVH:

Une des caractéristiques remarquables des PVH est leur grande diversité (72, 73).

Les PVH se caractérisent par leur tropisme pour les kératinocytes cutanés ou muqueux. La multiplication de ce virus est étroitement liée à l'état de différenciation de la cellule hôte. La réplication végétative de l'ADN viral et la formation de virions sont en effet détectées uniquement dans les kératinocytes en voie de différenciation terminale.

2.3.2. Pouvoir pathogène des PVH :

Il est admis que les PVH infectent les cellules de la couche basale de l'épithélium à la faveur d'un microtraumatisme.

Chaque type de PVH est associé spécifiquement à un type de lésion cutanée ou muqueuse (cf. Annexe) (74).

La plupart des PVH est responsable, dans les conditions naturelles, de tumeurs bénignes de la peau (divers types de verrues, macules cutanées caractéristiques de l'EV) ou des muqueuses

(condylomes acuminés anogénitaux, condylomes plans du col utérin, papillomes laryngés, hyperplasie focale orale).

Mais l'intérêt des PVH réside principalement dans le rôle probable que jouent certains types dans la genèse de différents cancers cutanés (essentiellement le PVH 5 dans les néoplasies cutanées de patients atteints d'EV) et surtout anogénitaux (principalement le PVH 16 dans la maladie de Bowen génitale, la papulose bowenoïde, ainsi que les PVH 16, 18, 31, 33, 35 et 39... dans les carcinomes épidermoïdes anogénitaux et en premier lieu le cancer du col utérin) (69-73).

2.3.3. Rôle des PVH dans les cancers cutanés :

En dehors de l'EV, la mise en évidence chez les sujets immunocompétents de séquences de PVH au sein de CE et de leurs précurseurs (kératoses, maladie de Bowen cutanée) est rare, et exceptionnelle pour les CBC (75, 76).

Par contre, chez les sujets immunodéprimés comme les transplantés rénaux, chez qui la fréquence des CE est supérieure à la population générale, des séquences de PVH 5 ou 8 (PVH associés à l'EV) ont pu être détectées dans ces carcinomes. Ils apparaissent dans des régions exposées aux UV parfois associés à des lésions ressemblant à celles de l'EV.

Cela illustre l'importance des cofacteurs nécessaires pour le développement de ces lésions.

Diverses études (77) montrent que les PVH humains sont mis en cause de plus en plus souvent dans l'apparition de cancers au niveau des différents épithéliums malpighiens en synergie avec d'autres facteurs carcinogènes.

2.3.3.1. Chez les malades immunodéprimés :

Chez les patients ayant un déficit immunitaire spontané ou thérapeutique, les lésions bénignes induites par les PVH sont souvent multiples, récidivantes, rebelles au traitement.

Les CE sont beaucoup plus fréquents que les CBC, ils sont souvent multiples et rapidement évolutifs. Ils siègent sur des zones photo-exposées, ce qui suggère un rôle important des rayons ultraviolets dans la genèse de ces cancers. Plusieurs études ont montré la présence de

génomique de PVH dans un pourcentage variable de ces carcinomes et dans des kératoacanthomes.

Chez les greffés rénaux, l'incidence des cancers cutanés se situe autour de 40 % dans les vingt années qui suivent la greffe, avec une survenue plus précoce dans les pays à fort ensoleillement (78, 79).

Parmi les facteurs étiologiques, outre le soleil et l'immunodépression, le rôle des PVH a été invoqué dans le développement de ces carcinomes. En effet, ceux-ci ont été mis en évidence au sein des cellules tumorales dans plusieurs études avec des pourcentages variables liés le plus souvent à des méthodologies différentes (80, 81). L'association entre le PVH et le CE a été bien démontrée chez les greffés rénaux dans l'étude de Stark *et al.* (82), avec une différence significative de détection de l'ADN de PVH par une technique de PCR dans les CE (43 %) par rapport à la peau saine (16 %) des mêmes malades.

Dans la littérature, le pourcentage de détection de PVH dans les carcinomes varie de 0 à 60 %. En dehors de différences liées à la technique, la grande variabilité des résultats pourrait être liée à la présence d'un nombre variable de carcinomes multiples dans ces différentes études (83, 84, 85).

La recherche d'une infection par d'autres virus en particulier du groupe Herpès n'a été effectuée dans ce type de lésion que très rarement et uniquement avec le virus Epstein-Barr (86, 87).

En pratique dermatologique, le rôle de l'immunité cellulaire est couramment illustré par l'observation de verrues rebelles (88) chez les sujets immunodéprimés des services de néphrologie ou d'hématologie, et au cours du SIDA ; chez les greffés rénaux, les verrues commencent à apparaître dès la deuxième année de transplantation. Il s'agit de verrues de toutes variétés anatomiques, mais surtout verrues vulgaires et infections anogénitales.

Mais l'infection à PVH de l'immunodéprimé n'est pas seulement un problème de fréquence, c'est aussi et surtout un problème de persistance de verrues rebelles et, au-delà, celui du risque de transformation maligne. Chez le greffé rénal immunodéprimé, les lésions verruqueuses multiples peuvent prendre l'aspect de l'EV et l'identification initiale d'un type viral carcinogène ne rend que plus menaçant le risque de transformation maligne. Le problème de la cancérogenèse virale à PVH se pose avec d'autant plus d'acuité chez l'immunodéprimé que

le virus a été mis en évidence dans des carcinomes anaux et dysplasies anorectales de l'homosexuel masculin infecté par VIH, ainsi que dans les carcinomes cutanés chez le greffé rénal. De plus sont rapportées des observations plus ponctuelles où la responsabilité de PVH est suspectée (CE buccaux) et/ou sa présence est parfois démontrée (CBC à PVH 2).

La gestion médicale des infections à PVH de l'immunodéprimé pose donc le double problème du traitement et de la surveillance de lésions rebelles avec d'éventuelles craintes de cancérisation à moyen ou long terme. Ces craintes sont confortées par des données épidémiologiques ou histologiques, comme des antécédents de verrues 3 à 7 ans avant l'apparition de CE cutanés. L'association verrues-carcinomes est signalée de façon constante dans certaines études (89, 90). La fréquence des carcinomes varie en fonction des mêmes paramètres que les verrues, ancienneté de la transplantation, exposition au soleil et type de peau claire.

L'apparition de kératoacanthomes chez un greffé annonce à plus ou moins brève échéance les carcinomes ; ceci doit entraîner la même surveillance que celle d'un carcinome, puisqu'il a été rapporté l'évolution métastatique d'une lésion étiquetée kératoacanthome (91).

Ainsi, il existe un faisceau d'arguments cliniques laissant suspecter le rôle des verrues dans l'apparition des carcinomes, le parallélisme épidémiologique verrue-cancer paraissant évident : la topographie (parties découvertes) et les facteurs de risque sont identiques, macroscopiquement on peut souvent constater l'existence de verrues au sein même des carcinomes, et enfin l'analogie de certaines observations avec le modèle incontesté qu'est l'EV.

Ces malades doivent être examinés régulièrement afin de dépister et de traiter les lésions cutanées au stade précoce. L'importance d'une protection solaire bien conduite doit être expliquée aux patients.

2.3.3.2. Dans la population générale :

La présence de PVH en peau saine chez les sujets immunocompétents est relativement fréquente.

D'une façon générale, les PVH sont de plus en plus souvent mis en cause dans la genèse de carcinomes des différents épithéliums malpighiens, en particulier larynx, muqueuse buccale, bronches, œsophage (92).

Au niveau cutané, la transformation maligne des verrues est exceptionnelle chez les sujets normaux et a fait l'objet de très peu de publications (93, 94). Le fait paraît d'autant plus rarissime que les verrues sont extrêmement fréquentes puisque 80% des sujets ont au moins une verrue dans leur vie (95).

Cependant il semblerait que même chez les individus immunocompétents le PVH puisse intervenir. La biopsie systématique de différentes tumeurs cutanées a permis de retrouver sur un certain nombre de prélèvements l'association de signes histologiques de verrue et de dysplasie. Plusieurs auteurs ont rapporté la présence de génome de PVH sur des maladies de Bowen cutanées, des kératoses, des kératoacanthomes et des carcinomes mais leur détection reste rare et les études virologiques de ces tumeurs sont limitées.

Parmi plus de 120 types de PVH répertoriés à l'heure actuelle, on distingue deux grandes familles : les PVH muqueux et les PVH cutanés. Certains PVH muqueux (PVH 16 et 18) sont de puissants agents carcinogènes impliqués, entre autres, dans le développement du cancer du col de l'utérus (96). Les PVH cutanés sont le plus susceptibles d'interagir avec les UV dans le processus de carcinogenèse cutanée (97, 98).

Les différences de prévalence de l'ADN de PVH entre les différentes études sont expliquées par la variété des sondes et des amorces utilisées pour les techniques de biologie moléculaire. Les follicules pileux constituent d'importants réservoirs de PVH. En effet, Boxman *et al.* (1999) ont montré que 45 % des volontaires sains (10/22) présentaient de l'ADN de PVH de type EV dans ces sites (99). Cependant ces auteurs n'ont pas retrouvé d'association significative entre la présence d'ADN de PVH de type EV et le développement de cancers cutanés épithéliaux chez des sujets immunocompétents. En effet, si le spectre des PVH associés aux CE est beaucoup plus étendu (100, 101), la prévalence des PVH n'est pas plus élevée que dans les tissus sains.

La présence de PVH n'est donc pas toujours associée à des lésions bénignes ou malignes et la responsabilité de ces virus dans la carcinogenèse épithéliale des sujets immunocompétents n'est pas établie.

D'autres cofacteurs, tels que les UV ou la réponse immunitaire, jouent vraisemblablement un rôle fondamental (102). Si l'infection des cellules par les PVH n'augmente pas la « mutabilité » par les UV du gène codant p-53, en revanche, il a été montré *in vitro* que les mécanismes de réparation de l'ADN par excision (dépendants de la p-53) sont altérés par la présence de PVH muqueux à haut risque (PVH 16), voire par la simple présence du gène E6 de ce PVH (103).

Il est maintenant bien établi que des épisodes d'irradiation par les UVB diminuent fortement les réponses immunitaires systémiques et locales (104). Ainsi, un défaut de mise en place d'une réponse immunitaire, accompagné de la perte de fonctions immunitaires favoriseront le développement de niches écologiques propices à la colonisation et au développement des PVH. Il est également remarquable de constater que l'infection kératinocytaire par les PVH ne s'accompagne que d'une très faible, voire inexistante réaction inflammatoire. En l'absence de réaction immunitaire, la présentation des protéines virales par les cellules dendritiques épidermiques aux lymphocytes est donc fortement compromise. De plus, les kératinocytes infectés semblent résistants vis-à-vis des lymphocytes T cytotoxiques. Les kératinocytes infectés par les PVH pourraient ainsi représenter un sanctuaire protégé sur le plan immunologique. Stockfleth *et al.* (2002) (105) ont récemment montré que l'application d'un immunomodulateur, l'Imiquimod, entraînait la guérison clinique, histologique et virologique de lésions épithéliales infectées par le PVH. Cet effet bénéfique s'expliquerait par la reconstitution locale d'une réponse immunitaire normale préalablement altérée par les PVH. Ces résultats suggèrent donc un effet immunosuppresseur induit par les protéines virales, qui favoriserait la persistance épidermique de l'infection virale et éventuellement des cellules tumorales, y compris chez les sujets immunocompétents (106).

En 1998, pour Smith EM *et al.* (1998) (107), bien que le PVH soit un virus sexuellement transmissible et qu'il soit directement lié à 95 % des carcinomes cervicaux, sa relation avec les carcinomes cutanés, notamment de la lèvre, est moins certaine. La présence de PVH est évaluée par une étude des cellules obtenues lors d'un rinçage buccal. Un premier groupe est constitué de 93 patients nouvellement diagnostiqués porteurs d'un CE de la cavité buccale et du pharynx, et le deuxième groupe est un groupe contrôle de 205 sujets sans cancer oral. Le

PVH a été identifié chez 15 % des patients du 1^{er} groupe contre 5 % dans le 2^{ème} groupe, et le risque de cancer lié au PVH est indépendant du tabac et de l'alcool.

Cette étude confirme le caractère commun de l'action du PVH et de l'intoxication alcoolotabagique.

Sur une grande série de cas, la présence d'un PVH a pu être démontrée dans une minorité de maladies de Bowen cutanées (2,4 % de positivité, contrastant avec 60 % des maladies de Bowen génitales), de CE (1,9 %), de CBC (1,9 %), et de KA (5,4 %).

Plusieurs articles récents ont rapporté des cas de carcinomes *in situ* ou invasifs localisés au niveau des doigts des mains ou des pieds, en particulier la zone périunguéale. Ces lésions avaient la particularité d'être associées à des PVH oncogènes ayant habituellement un tropisme génital, les PVH 16, 18 et 35.

Enfin, du génome de PVH a été mis en évidence dans les lésions kystiques, le plus souvent situées au niveau de la région plantaire.

Le pourcentage de cancers cutanés associés à un PVH chez les sujets non immunodéprimés est donc faible. On ne peut cependant pas exclure que des types de PVH encore non identifiés soient impliqués dans la survenue de certaines lésions.

De plus, le nombre de copies de virus dans la majorité des lésions peut être plus faible que le taux normalement détectable par PCR, ou bien le virus peut n'être pathogène que chez certains individus.

Le PVH peut également n'être qu'un simple « passager » cutané accidentel, puisque malgré la forte association entre le virus et ces néoplasmes, de l'ADN de PVH est aussi détecté dans la peau saine.

Une récente étude menée par Harwood *et al.* (2004) montre un risque accru de développer un carcinome cutané chez les personnes présentant de l'ADN de PVH de type EV dans leur peau saine (108). Cependant la concordance entre le type d'EV dans la peau saine et dans les lésions est faible. Mais cette découverte permet de se focaliser spécifiquement sur les PVH de type EV en tant qu'agents les plus propices à la transformation cutanée tumorale.

Enfin, une autre étude menée à Rome par Masini C. *et al.* (2003) sur un groupe de sujets atteints de CE confirmé histologiquement et un groupe témoin de sujets sains, a tenté de

mettre en évidence la relation entre l'infection à PVH et les CE cutanés chez les individus immunocompétents (109). Ils ont détecté des sérologies positives pour le PVH 8 associées aux CE, indépendamment des autres facteurs de risque. D'autres variables liées significativement à ces lésions sont retrouvées, telles que les antécédents familiaux de cancer cutané, les rayons UV, la présence de kératoses séborrhéiques à la surface du corps et l'exposition prolongée à des matériaux émettant du radon.

De plus, la présence de dix KA solaires ou plus est fortement associée au CE puisqu'ils sont tous deux identifiés chez les 8 sujets positifs pour PVH 8. Ce résultat n'est pas surprenant et confirme que les KA sont considérées comme des carcinomes *in situ* subissant une longue phase de pré-cancérisation avant le processus invasif du CE.

D'autres virus pourraient agir en synergie avec les PVH, essentiellement le virus Herpès VHS.

2.4. Potentiel oncogène des VHS :

Certains virus du groupe Herpès ont été associés à des cancers humains (lymphomes de Burkitt, carcinome nasopharyngé), mais le rôle du VHS dans le développement de carcinomes cutanés chez l'Homme fut très difficile à démontrer du fait de la fréquence élevée à laquelle le virus est retrouvé dans la population générale et la relative rareté de CE dans cette même population (Rapp et Reed, 1977) (110).

Des analyses scientifiques pour démontrer la nature oncogénique de VHS ont révélé une corrélation positive entre l'infection génitale par ce virus et le développement du carcinome cervical.

Dans le même temps, un médecin anglais dénombra six cas de CE de la lèvre à des sites récurrents d'herpès labial (Wyburn-Mason, 1957) (111). Depuis, de nombreuses voies d'investigation du potentiel oncogénique du VHS ont été suivies.

Une étude sur la réponse immunitaire à VHS 1 suggère que le virus participe à la transformation maligne de la leucoplasie orale (112), appuyée par des études séquentielles à long terme (113).

Une explication possible est que le processus de transformation néoplasique consiste en une série d'événements complexes et que le VHS peut agir de concert avec d'autres facteurs afin d'induire la tumeur.

Une autre étude s'est intéressée au potentiel oncogénique de VHS 2 *in vivo*, utilisant le modèle animal de souris pour analyser l'apparition de carcinome au niveau de la lèvre en combinant l'inoculation du virus, l'exposition aux UV et l'application répétée de Tétradécanoyl-Phorbol-Acétate (TPA) (114).

Des études de transformation oncogénique *in vitro* ont démontré que le pouvoir cytolytique du VHS doit être inactivé pour empêcher la mort de la cellule hôte et donc permettre au virus d'exprimer sa fonction tumorale. En effet les cellules malignes se répliquent de façon incontrôlée, et de leur survie dépend la croissance de la lésion néoplasique. Duff et Rapp (1971) (115) ont été les premiers à utiliser les rayons UV pour inhiber les fonctions cytolytiques du VHS et induire ainsi la transformation de fibroblastes sur des embryons de hamster. De nombreux rapports ont depuis documenté le pouvoir oncogène du VHS avec la transformation biochimique de cellules humaines, de rats, de hamster ou de souris par les UV (Rapp et Li, 1974 ; Takahashi et Yamanishi, 1974) (116, 117).

Malgré plusieurs articles sur le sujet, il n'y a pas de preuve établie impliquant le VHS dans le développement du CE. C'est pourquoi cette étude a été entreprise chez la souris.

Dans ce modèle, l'inoculation répétée du virus au niveau de la lèvre ne permet pas à elle seule d'induire la formation de tumeurs, mais si l'on y ajoute l'irradiation UV de la même zone après infection au VHS, des anomalies microscopiques sont observées. Ces lésions sont de type kératoacanthoses, hyperkératoses et dysplasies.

Le but de l'étude étant de convertir ces anomalies microscopiques en néoplasies macroscopiques, un agent promoteur de tumeur, le TPA, est appliqué de façon répétée après inoculation du VHS puis irradiation UV. Le TPA est un ester diterpénique macrocyclique qui fut couramment utilisé dans des expérimentations ultérieures pour induire l'apparition rapide de tumeurs (Van Duuren, 1969) (118).

Dans cette série, l'application réitérée de TPA seule, tout comme l'inoculation de VHS seule ou l'irradiation UV seule, quelque soit sa concentration ou sa fréquence de pose, n'entraîne pas de formation tumorale au niveau de la lèvre des souris. De même avec l'utilisation de deux de ces trois facteurs, quels qu'ils soient.

Les CE se sont ici développés uniquement sur les lèvres ayant reçu dans l'ordre l'inoculation du VHS, l'irradiation UV puis l'application de TPA. Cela souligne la nature complexe et

multifactorielle de la carcinogenèse, et implique le VHS en tant que cocarcinogène dans le modèle animal. De plus, les souris qui ont développé des papillomes et des CE ont un titre élevé en anticorps anti-VHS par rapport à celles n'ayant pas de tumeur.

Par analogie au modèle classique de carcinogenèse en deux étapes, l'infection par le VHS combinée à l'irradiation UV, lorsque le titre en virus est maximal dans les tissus, est considérée comme initiateur, et l'application de TPA comme promoteur. Selon Parrish (1978) (*119*), les rayons UV agiraient comme agents mutagènes induisant des altérations de l'ADN, et le VHS inhiberait sa réparation par désorganisation de l'ADN de l'hôte, ainsi que le décrit Aurelian (1973) (*120*).

Une autre explication, qui semble plus cohérente avec les résultats de cette étude, serait que les radiations UV détruisent simplement les capacités cytolitiques du VHS et permettent au virus d'exprimer son pouvoir oncogène intrinsèque.

L'augmentation du titre en anticorps neutralisants chez la souris, et la présence d'antigènes viraux au niveau des lésions labiales, laissent donc supposer un lien entre le VHS et la formation tumorale.

En résumé, ces données suggèrent que le VHS contribue de façon positive au développement du CE, suite à un traitement VHS-UV-TPA. Le VHS peut ainsi être considéré comme un agent co-carcinogène.

D'autres études ont mené à cette même conclusion : il semblerait que l'agent viral soit déclenchant du CE (*121, 122*).

2.5. Potentiel oncogène des Cytomégalovirus:

La présence de CMV a été montrée pour la première fois dans une étude menée sur les carcinomes cutanés des greffés rénaux (*123*). Les infections à CMV sont dépendantes de l'immunité cellulaire spécifique (*124, 125*).

Il est probable que la présence de CMV dans les carcinomes cutanés des greffés rénaux soit avant tout un marqueur d'une immunosuppression cellulaire intense car le CMV n'est pas un virus connu pour être oncogène contrairement aux PVH. Par ailleurs des synergies d'actions entre virus ont déjà été montrées et le CMV pourrait favoriser le développement et l'action oncogène du PVH.

2.6. Potentiel oncogène des EBV :

Tout comme pour le CMV, il n'y a que peu d'études qui ont concerné l'EBV et les carcinomes cutanés. Ces études ont donc également été menées sur des greffés.

En 1995, Thomas *et al.* (1995) (**126**) ont rapporté pour la première fois l'association d'un CE de la lèvre et d'une infection à EBV. A l'occasion d'une réactivation de l'infection à EBV, s'est produite une récurrence métastatique du carcinome dont l'exérèse avait été réalisée 12 mois auparavant, entraînant le décès du malade âgé de 33 ans.

Ternesten-Bratel *et al.* (1998) ont montré une incidence élevée (70 %) d'une expression d'EBV au sein des CE d'une cohorte de greffés cardiaques, les témoins étant représentés par la peau saine des malades, recueillie sur les marges d'exérèse (**127**).

CONCLUSION

Il s'agit de la première étude effectuée sur les carcinomes des lèvres et la recherche de séquences d'ADN viraux de type PVH et Herpèsvirus chez l'Homme non immunodéprimé en général.

En effet, dans aucune donnée de la littérature nous n'avons retrouvé une telle étude.

Nous avons donc observé une population majoritairement masculine avec un âge de diagnostic et de survenue de la lésion, inférieur par rapport à celui de la femme.

La plupart des lésions sont localisées au niveau de la lèvre inférieure et sont représentées par le CE.

On retrouve des facteurs de risque tels que le tabac chez près de la moitié des patients, d'autres tumeurs cutanées dans 12 cas, une rechute dans 4 cas, l'alcool chez deux sujets, et trois immunodéprimés.

Environ la moitié des patients portent d'autres lésions cancéreuses cutanées sur le corps, pouvant signifier que ce sont des personnes à risque, dont l'immunité est fragilisée.

Les résultats de l'hybridation *in situ* révèlent de l'ADN viral dans 74 % des lésions, en grande majorité celui de PVH, et plus particulièrement de type 16/18.

Sur les trois cas de l'étude où le carcinome s'est développé sur le site d'un herpès labial récidivant, un seul présente de l'ADN de VHS. On ne peut donc pas conclure à un rôle de l'herpès en tant que facteur de risque des carcinomes de la lèvre.

8 carcinomes présentent de l'ADN de VHS en association avec un autre ADN viral, principalement celui de PVH, notamment de type 16/18. Cependant la relation entre la présence des deux virus et la formation du carcinome à la lèvre n'a pu être établie en raison du nombre trop réduit de cas. De même quant au lien entre les virus du groupe Herpès et les carcinomes de la lèvre, bien que le VHS soit particulièrement bien présent.

D'après les différentes études retrouvées, l'infection virale pourrait agir comme cofacteur dans le développement tumoral, avec certaines prédispositions génétiques, les rayons UV et d'autres expositions environnementales.

Le processus de cancérogenèse comporte plusieurs étapes intermédiaires où l'activation d'oncogènes, la désactivation de gènes suppresseurs de tumeur comme p-53 ou l'inhibition

des mécanismes immunitaires jouent un rôle. Le rôle des UV est essentiel, l'exposition à ses rayons induit des mutations de l'ADN des cellules épidermiques et déprime le système immunitaire et les capacités de l'organisme à reconnaître et éliminer les cellules transformées.

Tous les mécanismes mis en jeu dans la cancérogenèse virale sont loin d'être élucidés. Cependant, des travaux récents permettent de définir les cibles, en particulier les oncoprotéines E6 et E7, des futurs traitements de ces tumeurs. Si elles sont confirmées, ces découvertes pourraient ouvrir de nouvelles perspectives pour les traitements et la prévention des carcinomes cutanés. Il est certain que l'enjeu principal des prochaines années sera le développement de stratégies vaccinales efficaces (*128*).

ANNEXE

<u>Siège</u>	<u>Lésions bénignes</u>	<u>Lésions néoplasiques</u>	<u>Types de PVH</u>
Peau	- Verrues -Epidermodysplasie Verruciforme (EV)	Carcinomes <i>in situ</i> et invasifs (EV)	.1,2,3,4,7,10,26 à 29,41,60 .3,5,8,9,12,14,15, 17,19 à 25,36,38,46,47,49,50 .5,8,14,17,20,36,48
.Vulve, .Pénis, .Anus	Condylomes acuminés Papillomes	-Buschke-Loewenstein -Papulose bowenoïde -Maladie de Bowen -Carcinomes épidermoïdes invasifs	.6,11,55 .6,11,42 .6,11,54 .16,33,34 .16,33 .16,18
.Col utérin, .Vagin	Condylomes acuminés Condylomes plans et certaines dysplasies	-Néoplasies intraépithéliales et CE invasifs -Adénocarcinomes	.6,11 .6,11,42,43,44 .16,18,31,33,35,39,40,45,51, 52,53,56,57,58,59,61,62,63, 64,65,66,67,68 .16,18
Bouche	Hyperplasie épithéliale focale		13,32
Larynx	Papillomatose		6,11
Amygdales		Carcinomes invasifs	16,33

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Carcinomes épithéliaux. Item n°149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Collège des Enseignants de Dermato-vénéréologie de France. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, 2003 ; 130 ; 3§129-3§133.
- 2- Green A. Changing patterns in incidence of nonmelanoma skin cancer. Epithelial Cell Biol, 1992 ; 1 : 47-51.
- 3- Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. JAMA, 1989 ; 262 : 2097-100.
- 4- Gloster HM, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. Dermatology of Surgery, 1996 ; 22 : 217-26.
- 5- Kripke ML. Impact of ozone depletion on skin cancers. J Dermatol Surg Oncol, 1988 ; 14 : 855-7.
- 6- Kelfkens G, de Gruijl FR, van der Leun JC. Ozone depletion and increase in annual carcinogenic ultraviolet dose. Photochem Photobiol, 1990 ; 52 : 819-23.
- 7- Basset-Seguin N., Guilhou JJ. Cancers cutanés épithéliaux: oncogènes, antioncogènes et virus ; Virus et peau, 1994 ; 25-30.
- 8- Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? Int Jour Cancer 1998 ; 78 (2) : 144-8.
- 9- Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics 1990. CA Cancer J Clin, 1990; 40:9-26.

- 10- Harris R, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona. 1985-86. *J Am Acad Dermatol*, 2001 ; 45 : 528-36.
- 11- Hoy WE. Nonmelanoma skin carcinoma in Albuquerque, New Mexico. Experience of a major health care provider. *Cancer*, 1996 ; 77 : 2489-95.
- 12- Marks R, Staples M, Giles GG. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. *Int J Cancer*, 1993 ; 53 : 585-90.
- 13- Ko CB. et coll., *Br J Dermatol*, 1994 ; 130, 269.
- 14- Halna JM, Grandadam M, Buemi A. Epidemiologic study of skin cancers from french population (1988-1996). Report of cancer registration of « Haut Rhin » area. *Nouv Dermatol*, 2000 ; 19(1) : 48-55.
- 15- Zaraa I, Fazaa B, Zeglaoui F, Zermani R, Cribier B, Derbel F, Kamoun F, Ben Sassi M, Ben Jilani S, Kamoun MR. Survenue précoce d'un carcinome basocellulaire de novo (6 cas). *Ann Dermatol Venereol*, 2003 ; 130 : 2 §53-2§167.
- 16- Holme SA, Malinowszky K, Roberts DL. Changing trends in nonmelanoma skin cancer in South Wales 1988-98. *Br J Dermatol*, 2000 ; 143 : 1224-9.
- 17- English DR, Kricger A, Heenan PJ, Randell PL, Winter MG, Armstrong BK. Incidence of non-melanocytic skin cancer in Geraldton, Western Australia. *Int J Cancer*, 1997 ; 73 : 629-33.
- 18- Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol*, 1999 ; 135 : 781-6.
- 19- Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H *et al.* The multicentre south European study 'Helios'. II : Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*, 1996 ; 73(11) : 1447-54.

- 20- Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, *et al.* Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomized controlled trial. *Lancet*, 1999 ; 354 : 723-9.
- 21- Hartevelt MM, Bavinck JNB, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990 ; 49(3) : 506-9.
- 22- Kopf AW. Computer analysis of 3531 basal-cell carcinomas of the skin. *J Dermatol*, 1979 ; 6 : 267-81.
- 23- Sei JF. Marges d'exérèse et reprises dans les carcinomes cutanés. *Ann Dermatol Venereol*, 1997 ; 124 : 421-426.
- 24- Scrivener JN. Evolution des carcinomes basocellulaires à Strasbourg de 1967 à 1996 : étude épidémiologique descriptive. Th. : Méd. : Strasbourg, 1998 ; 95.
- 25- Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 1999 ; 141 : 415-23.
- 26- Rowe DE, Carroll RJ, Day DL. Long term recurrence rates in previously untreated (primary) BCC : implication for patients follow-up. *J Dermatol Surg Oncol*, 1989; 15 : 315-28.
- 27- Sinclair RD, Dawber RPR. Cryosurgery of malignant diseases of the skin : a simple approach. *Austr J Dermatol*, 1995 ; 36 : 133-42.
- 28- Bernardeau K, Derancourt C, Cambie MP, Salmon-Ehr V, Morel M, Cavenelle F, Léonard F, Bernard P. Cryochirurgie des carcinomes basocellulaires : étude de 358 malades. *Ann Dermatol Venereol*, 2000 ; 127 : 175-9.
- 29- Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, Bilodeau E, Kimmel S. Nonmelanoma skin cancer mortality. *Arch Dermatol*, 1991 ; 127 : 1194-7.

- 30-Rigel DS, Robins P, Friedman RJ. Predicting recurrence of basal-cell carcinomas treated by microscopically controlled excision : a recurrence index score. *J Dermatol Surg Oncol*, 1981 ; 7(10) : 807-10.
- 31-Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, Cutmore S, MacNaught A, O'Sullivan B, Siskind V, Van der Woude FJ, Hardie IR. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation*, 1996 ; 61 : 715-21.
- 32-Schreiber MM, Moon TE, Fox SH, Davidson J. The risk of developing subsequent nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol*, 1990 ; 23 : 1114-8.
- 33-Frankel DH, Hanusa BH, Zitelli JA. New primary nonmelanoma skin cancer in patients with a history of squamous cell carcinoma of the skin. Implications and recommendations for follow-up. *J Am Acad Dermatol*, 1992 ; 26 : 720-6.
- 34-Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*, 1988 ; 1 : 795-7.
- 35-Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol*, 1991 ; 127 : 1029-31.
- 36-Giles G, Marks R, Foley P. Incidence of nonmelanocytic skin cancer treated in Australia. *Br Med J*, 1988 ; 269 : 13-7.
- 37-Chuang TY, Popescu NA, Su WP, Chute CG. Squamous cell carcinoma. A population-based incidence study in Rochester, Minn. *Arch Dermatol*, 1990 ; 126(2) : 185-188.
- 38-Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A, McKee PH, Neill SM. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol*, 2000 ; 143(6) : 1217-1223.

- 39- Gomez De La Fuente E, Castano Suarez E, Vanaclocha Sebastian F, Rodriguez-Peralto JL, Iglesias Diez L. Verrucous carcinoma of the penis completely cured with shaving and intralesional interferon. *Dermatology*, 2000 ; 200(2) : 152.
- 40- Dogan G, Oram Y, Hazneci E, Ozen S, Karıncaoglu Y, Ciralik H. Three cases of verrucous carcinoma. *Australas J Dermatol*, 1998 ; 39(4) : 251-254.
- 41- Grosshans E. Epithéliomas spino-cellulaires. *Rev Prat*, 1982 ; 32, 31 : 2111-2116.
- 42- Yoshitatsu S, Takagi T, Ohata C, Kozuka T. Plantar verrucous carcinoma : report of a case treated with Boyd amputation followed by reconstruction with a free forearm flap. *J. Dermatol.* 2001 ; 28(4) : 226-230.
- 43- Casanova D, Abitan R, Jauffret JL, Sayag J, Malagon G. Plantar verrucous carcinoma. A case report and literature review. *Ann Chir Plast Esthet*, 1997 ; 42(1) : 56-60.
- 44- Martin F, Dalac S, Lambert D. le carcinome verruqueux. Situation nosologique, à propos de 4 cas. *Ann Dermatol Venereol*, 1995 ; 122(6-7) : 399-403.
- 45- Morgan MB, Lima-Maribona J, Miller RA, Kilpatrick T, Tannenbaum M. Pigmented squamous cell carcinoma of the skin : morphologic and immunohistochemical study of five cases. *J Cutan Pathol*, 2000 ; 27(8) : 381-386.
- 46- Renaud-Vilmer C. Les marges d'exérèse. *Objectif Peau*, 1999 ; 7 : 248-54.
- 47- Shimm DS, Wong RB, Peters LJ. Radiotherapy for basal and squamous cell skin carcinomas. *Am J Clin Oncol*, 1991 ; 14 : 383-6.
- 48- Sadek H, Azli N, Wendling JL *et al.* Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil and bleomycin. *Cancer*, 1990 ; 66 : 1692-6.
- 49- Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl Jour Med* ; 1993 ; 329 : 1147-51.

- 50- Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubard D, Neldner KH. High sun protection factor (SPF) sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol*, 1995 ; 131 : 170-5.
- 51- El Gnaoui N, Gazzaz B, Khyatti M, Lasky M, Ben Chakroun N, Benider A, Hassar M, Saile R, Benomar H. Typage des Papillomavirus Humains (HPV) par Hybridation in situ et étude séro-épidémiologique des facteurs associés au cancer du col de l'utérus au Maroc.
Disponible sur : http://www.pasteur.ma/symposium_workshop/ELGNAOUI.pdf.
[consulté le 20 Février 2006].
- 52- Carcinomes épithéliaux. Item n°149 : Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Collège des Enseignants de Dermato-vénéréologie de France. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 2003 ; 130 ; 3§134-3§139.
- 53- Sophie COLLOT-TEIXEIRA. Implication de l'herpèsvirus humain de type 6 (HHV-6) dans la lymphomogénèse du lymphome de Hodgkin : Rôle de l'oncogène viral DR7 [thèse en ligne]. Limoges : Faculté des sciences, 12 Novembre 2003.
Disponible sur :
http://www.unilim.fr/theses/2003/sciences/2003limo0017/these_body.html
- 54- Kashima H, Mounts P. Tumors of the head and neck, larynx lung and esophagus and their possible relation to HPV. In *Papillomaviruses and human disease*. Syrjänen K, Gissmann L, Koss LG (Eds) SpringerVerlag, 1987, pp 138-157.
- 55- Barrelier P, Kaluzinski E, Louis Y, Meunier-Guttin-Cluzel A, Clouet JA. Carcinome épidermoïde de la lèvre. Apport de la chirurgie. A propos de 429 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 1991 ; 92(6) : 384-389.
- 56- Zitsch RP, Park CW, Renner GJ, Rea Lee J. Outcome analysis for lip carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995 ; 113(5) : 589-596.
- 57- Barton SE, Maddox PH, Jenkins D *et al*. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity : a mechanism for neoplastic change ? *Lancet*, 1988 ; ii : 652-4.

- 58- Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG *et al.* Cigarette smoking and risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol*, 1992 ;135 : 180-9.
- 59- Baker SR, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1980 ; 88 : 248-51.
- 60- Smith JB, Randle HW. Giant basal cell carcinoma and cigarette smoking. *Cutis*, 2001 ; 67 : 73-5.
- 61- Heller KS, Shah JP. Carcinoma of the lip. *Am J Surg*, 1979 ; 138 : 600-3.
- 62- Baker SR, Krause CJ. Carcinoma of the lip. *Laryngoscope*, 1980 ; 90(1) : 19-27.
- 63- Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum pathol*, 1986 ; 17 : 346-54.
- 64- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 1993 ; 43 : 7-26.
- 65- Bishop JM. Retrovirus and cancer genes. *Adv Cancer Res*, 1982 ; 31 : 1-6.
- 66- Moles JP, Moyret C, Guillot B, *et al.* P-53 gene mutations in human epithelial skin cancers. *Oncogene*, 1993 ; 8 : 583-8.
- 67- Caron De Fromentel C, Soussi T. P53 tumor suppressor gene : a model for investigating human mutogenesis. *Genes, Chromosomes & Cancer*, 1992 ; 4 : 1-15.
- 68- Brash DE, Rudolph JA, Simon YA, *et al.* : A role for sunlight in skin cancer : UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 1991 ; 88 : 1124-8.
- 69- Orth G, Croissant O. Papillomavirus et cancer humain. *Bull Inst Pasteur*, 1988 ; 86, 297-315.
- 70- Howley PM, Schlegel R. Papillomavirus transformation : in Salzman N and Howmey PM (eds) : *The Papoviridae*, vol.2, Plenum Press, New York, 1987 ; pp141-66.

- 71- Münger K, Scheffner M, Huibregtse J, Howley PM. Interactions of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumour suppressor gene products : Cancer Surveys, vol.12, Imperial Cancer Research Fund, 1992 ; pp197-217.
- 72- Orth G, Favre M. Human papillomaviruses : biochemical and biologic properties. Clin Dermatol, 1985 ; 3 : 27-42.
- 73- Orth G. Epidermodysplasia verruciformis : in Salzman N and Howley PM (eds) : The Papoviridae, vol.2, Plenum Press, New York, 1987 ; pp199-243.
- 74- Descamps V, Favre M. Potentiel oncogène des papillomavirus humains ; Virus peau, 1994 ; 37-43.
- 75- Kawashima M, Favre M, Obalek S, et al. Premalignant lesions and cancers of the skin in general population : evaluation of the role of human papillomaviruses. J Invest Dermatol, 1990 ; 95 : 537-42.
- 76- Quan MB, Moy RL. The role of human papillomavirus in carcinoma. J Am Acad Dermatol, 1991 ; 25 : 698-705.
- 77- Kashima H, Mounts P. Tumors of the head and neck, larynx lung and esophagus and their possible relation to HPV. In Papillomaviruses and human disease. Syrjänen K, Gissmann L, Koss LG (Eds) SpringerVerlag, 1987 ; pp 138-157.
- 78- Sheil AGR, Disney APS, Mathew TG, Amiss N, Excell. Malignancy following renal transplantation. Transplant Proc, 1992 ; 5 :1946.
- 79- Hiesse C, Kriaa K, Rieu P, Larue JR, Benoit G, Bellamy J, *et al.* Incidence and type of malignancies occurring after renal transplantation in conventionally and cyclosporine-treated recipients : Analysis of a 20 year period in 1600 patients. Transplant Proc, 1995 ; 27 : 972-4.
- 80- Dreno B, Mansat E, Legoux B, Litoux P. Skin cancers in transplant patients. Adv Nephrol Necker Hosp, 1997 ; 27 : 377-89.

- 81- Barr BB, Benton EC, Mc Laren KM, *et al.* Human papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipient. *Lancet*, 1989 ; 1 : 124-8.
- 82- Stark LA, Arends MJ, Mc Laren KM, Benton EC, Shabidulla H, Hunter JA, *et al.* Prevalence of human papilloma virus in cutaneous neoplasms from renal allograft recipients supports a possible viral role in tumour promotion. *Br J Cancer*, 1994 ; 69 : 222-9.
- 83- Arends MJ, Benton EC, Mc Laren KM, Stark LA, Hunter JA, Bird CC. Renal allograft recipients with high susceptibility to cutaneous malignancy have an increased prevalence of human papillomavirus DNA in skin tumours and a greater risk of anogenital malignancy. *Br J Cancer*, 1997 ; 75 : 722-8.
- 84- Bouwes-Bawinck JN, Berkout RJ. HPV infections and immunosuppression. *Clin Dermatol*, 1997 ; 15 : 427-37.
- 85- Euvrard S, Chardonnet Y, Pouteil-Noble C, Kanitakis J, Chignol MC, Thivolet J, *et al.* Association of skin malignancies with various and multiples carcinogenic and non carcinogenic human papillomaviruses in renal transplant recipients. *Cancer*, 1993 ; 72 : 2199-206.
- 86- Thomas DW, Ramsahoye B, Jasani B, Lim SH. Epstein-Barr virus in squamous cell carcinoma after renal transplantation. *Transplantation*, 1995 ; 60 : 390-2.
- 87- Ternesten-Bratel A, Kjellström C, Ricksten A. Specific expression of Epstein-Barr virus in cutaneous squamous cell carcinomas from heart transplant recipients. *Transplantation*, 1998 ; 66 : 1524-9.
- 88- Chardonnet Y, Viac J, Staquet MJ, Thivolet J. Cell mediated immunity to human papillomavirus. *Clinics in Dermatology*, 1985 ; 3 : 156-166.
- 89- Barr BBB, Benton EC, Mc Laren K, Bunney MH, Smith IW, Blessing K, Hunter JAA. Human papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet*, 1989 ; 1 : 124-129.

- 90- Euvrard S, Chardonnet Y, Hermier C, Viac J, Thivolet J. Verrues et carcinomas épidermoïdes après transplantation rénale. *Ann Dermatol Venereol*, 1989 ; 116 : 201-211.
- 91- Hardie IR, Strong RW, Hartley LCJ, Woodruff PWH, Clunie GJA. Skin cancer in caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery*, 1980 ; 87 : 177-183.
- 92- Euvrard S, Chardonnet Y, Faure M. Les lésions cutanéomuqueuses non génitales liées aux papillomavirus humains. *Les infections génitales à papillomavirus*. B. Blanc Edit, 1989 ; 3-29.
- 93- Goette DK. Carcinoma in situ in verruca vulgaris. *Int J Dermatol*, 1980 ; 19 : 98-101.
- 94- Grussendorf EI, Gahlen W. Metaplasia of a verruca vulgaris into spinocellular carcinoma. *Dermatologica*, 1975 ; 150 : 295-299.
- 95- Lynch PJ. Warts and cancer. The oncogenic potential of human papillomavirus. *Am J Dermatopathol*, 1982 ; 4 : 55-60.
- 96- Mougin C, Bernard B, Lab M. Biologie des infections à papillomavirus. I. Caractéristiques générales. *Ann Biol Clin (Paris)*, 1997 ; 55 : 555-63.
- 97- Harwood CA, Proby CM. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis*, 2002 ; 15 : 101-14.
- 98- De Villiers EM. Human papillomavirus infections in skin cancers. *Biomed Pharmacother*, 1998 ; 52 : 26-33.
- 99- Boxman IL, Mulder LH, Russell A, Bouwes Bavinck JN, Green A, Ter Schegget J. Human papillomavirus type 5 is commonly present in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *Br Jour Dermatol*, 1999 ; 141 : 246-9.

- 100- Pfister H, Ter Schegget J. Role of HPV in cutaneous premalignant and malignant tumors. *Clin Dermatol*, 1997 ; 15 : 335-47.
- 101- Meyer T, Arndt R, Christophers Et, Nindl I, Stockfleth E. Importance of human papillomaviruses for the development of skin cancer. *Cancer Detect Prev*, 2001; 25 : 533-47.
- 102- Storey A. Papillomaviruses : death-defying acts in skin cancer. *Trends Mol Med*, 2002 ; 8 : 417-21.
- 103- Aubin F, Humbey O, Guerrini JS, Mouglin C, Laurent R. Cancers cutanés non mélaniques et papillomavirus humains. *Ann Dermatol Venereol*, 2003 ; 130 : 1131-8.
- 104- Aubin F. Photoimmunologie. *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Dermatologie*, 2002 ; 98-780-A-10, 7 p.
- 105- Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C *et al.* A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5p.100 imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Archives of Dermatology*, 2002; 138 : 1498-502.
- 106- Frazer IH, Thomas R, Zhou J, Leggatt GR, Dunn L, McMillan N *et al.* Potential strategies utilised by papillomavirus to evade host immunity. *Immunology Revue*, 1999 ; 168 : 131-42.
- 107- Smith EM, Hoffman HT, Summersgill KS, Kirchner HL, Turek LP, Haugen TH. Human papillomavirus and risk of oral cancer. *Laryngoscope*, 1998 ; 108(7) : 1098-103.
- 108- Harwood CA, Suretheran T, Sasieni P, Proby CM, Bordea C, Leigh IM, Wojnarowska F, Breuer J, McGregor JM. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *British Journal of Dermatology*, 2004 ; 150 : 949-957.

- 109- Masini C, Fuchs PG, Gabrielli F, Stark S, Sera F, Ploner M, Melchi CF, Primavera G, Pirchio G, Picconi O, Petasecca P, Cattaruzza MS, Pfister HJ, Abeni D. Evidence for the Association of Human Papillomavirus Infection and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunocompetent Individuals. *Arch Dermatol*, 2003 ; 139 : 890-894.
- 110- Rapp F, Reed C. The viral etiology of cancer. *Cancer*, 1977 ; 40 : 419-429.
- 111- Wyburn-Mason R. Malignant change following herpes simplex virus. *British Medical Journal*, 1957 ; 2 : 615-616.
- 112- Lehner T, Wilton JMA, Shillitoe EJ, Ivanyl L. Cell-mediated immunity and antibodies to herpesvirus hominis type 1 in oral leucoplakia and carcinoma. *Brit J Cancer*, 1973 ; 27 : 351-361.
- 113- Lehner T, Shillitoe EJ, Wilton JMA, Ivanyl L. Cell-mediated immunity to herpesvirus type 1 in carcinoma and pre-cancerous lesions. *Brit J Cancer*, 1973 ; 28, Suppl. 1 : 128-134.
- 114- Burns JC, Murray BK. Conversion of Herpetic Lesions to Malignancy by Ultraviolet Exposure and Promoter Application. *J Gen Virol*, 1981 ; 55 : 305-313.
- 115- Duff R, Rapp F. Properties of hamster embryo fibroblasts transformed in vitro after exposure to ultraviolet irradiated herpes simplex virus type 2. *Journal of General Virology*, 1971 ; 8 : 469-477.
- 116- Rapp F, Li J. Demonstration of the oncogenic potential of herpes simplex viruses and human cytomegalovirus. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 1974 ; 39 : 747-763.
- 117- Takahashi M, Yamanishi K. Transformation of hamster embryo and human embryo cells by temperature sensitive mutants of herpes simplex virus type 2. *Virology*, 1974 ; 61 : 306-311.

- 118- Van Duuren B. Tumor promoting agents in two stage carcinogenesis. *Progress in Experimental Tumor Research*, 1969 ; 11 : 33-68.
- 119- Parrish JA. In *UV-A : Biological Effects of Ultraviolet Radiation with Emphasis on Humour response to Long Wave Ultraviolet*, 1978 ; pp: 2-166.
- 120- Aurelian L. Herpes hominis :from latency to carcinogenesis ? *Johns Hopkins Medical Journal (Supplement)*, 1973 ; 2 : 245-266.
- 121- Panis X, Demange L, Nguyen TD. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in women. *Radiother Oncol*, 1988 ; 13(3) : 175-9.
- 122- Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral infections and dental factors in relation to oral cancer: a Swedish case: control study. *Eur J Cancer Prev*, 1998 ; 7(3) : 201-6.
- 123- Parant E, Jumbou O, Dantal J, Hourmant M, Dreno B. Virus impliqués dans les carcinomes cutanés des greffés rénaux. *Ann Dermatol Venereol*, 2001 ; 128 : 871-5.
- 124- Flechner SM, Avey RK, Fischer R, Mastroianni B. Monitoring of CMV infection after renal transplantation : Serology, culture, and viral detection by hybrid capture. *Transplant Proc*, 1999 ; 31 : 1255-7.
- 125- Reusser P, Cathomas G, Attenhofer R, Tamm M, Thiel G. Cytomegalovirus-specific T cell immunity after renal transplantation mediates protection from CMV disease by limiting the systemic virus load. *J Infect Dis*, 1999 ; 180 : 247-53.
- 126- Thomas DW, Ramsahoye B, Jasani B, Lim SH. Epstein-Barr virus in squamous cell carcinoma after renal transplantation. *Transplantation*, 1995 ; 60 : 390-2.
- 127- Ternesten-Bratel A, Kjellström C, Ricksten A. Specific expression of Epstein-Barr virus in cutaneous squamous cell carcinomas from heart transplant recipients. *Transplantation*, 1998 ; 66 : 1524-9.
- 128- Campo MS. Vaccination against papillomavirus. *Cancer cells*, 1991 ; 3 : 421-6.

NOM : BREMONT

Prénom : Virginie

Titre de la thèse : Carcinome de la lèvre et virus.

Résumé de la Thèse :

Il s'agit de la première étude de 27 lésions dysplasiques et malignes situées sur les lèvres de 27 patients, à la recherche des Papillomavirus de type 6/11, 16/18 et 31/33, et des virus herpétiques VHS, CMV et EBV par hybridation *in situ*.

Plusieurs constatations ont été faites :

- la population étudiée est majoritairement masculine et présente des lésions cutanées principalement cancéreuses avec quelques carcinomes basocellulaires (CBC) mais surtout des carcinomes épidermoïdes (CE) sur la lèvre inférieure;
 - 63 % des lésions contiennent du PVH, notamment de type 16/18 dans 52 % des cas ;
 - le VHS est présent dans 10 carcinomes, soit plus d'1/3 des lésions ;
 - l'EBV est trouvé dans 3 CE et le CMV dans 2 CE.
-

MOTS CLES : - CARCINOMES CUTANES - LEVRE
- PAPILOMAVIRUS HUMAINS - VIRUS HERPETIQUES HUMAINS

JURY : **PRESIDENT :** Mme Sylviane BILLAUDEL, Professeur en Virologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Brigitte DRENO, Professeur en Dermatologie
CHU Hôtel DIEU de Nantes

Melle Caroline HILLERITEAU, Pharmacien d'officine
20 rue Auguste Brizeux 44000 NANTES

Adresse de l'auteur : 26 rue de la Petite Levée 45430 BOU