Pratique clinique

Les cancers de la peau
Un enjeu majeur de Santé publique

T. LEFEVBRE[(1)], S. ABED[(2)], L. CHÊNE[(3)], A. VALOIS[(4)], T. BOYÉ[(5)], J.-J. MORAND[(6)]

(1,2,3,4,5,6) Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne, Service de Dermatologie, Toulon

Auteur correspondant : morandjj@aaol.com

Open access DOI
10.17184/eac.8052

Reçu
le 5 juin 2022

Accepté
le 10 octobre 2023

Publié
le 5 décembre 2023

Conflit d'intérêt
Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

Résumé :
Les cancers cutanés sont le type le plus fréquent de cancer. L'augmentation de leur incidence depuis le milieu du XX^{e} siècle est mondiale mais concerne surtout les pays industrialisés à population génétiquement peu pigmentée, dont les militaires.

La progression des mélanomes et des carcinomes de Merkel est quasi-exponentielle. Or, ce sont des cancers à haut risque métastatique qui fort heureusement bénéficient désormais de nouvelles thérapeutiques dont l'immunothérapie. Les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes sont encore les plus fréquents et sont favorisés par l'exposition solaire. Les sarcomes et les lymphomes cutanés constituent un cadre complexe méritant un dépistage plus précoce. La connaissance de ces tumeurs est donc fondamentale pour le médecin militaire.

Mots-clés : Mélanome. Carcinome épidermoïde. Carcinome baso-cellulaire. Carcinome de Merkel. Lymphomes cutanés. Dermato-fibrosarcome. Maladie de Kaposi. Médecine d'armée.

Abstract:
SKIN CANCERS: A MAJOR PUBLIC HEALTH ISSUE
Skin cancers are the most common type of cancer. Since the middle of the 20th century, the incidence of these cancers has risen globally, but mainly in industrialized countries with genetically low-pigmented populations including the military.

Melanomas and Merkel carcinomas are increasing almost exponentially. They are high-risk metastatic cancers that fortunately now benefit from new therapies including immunotherapy. Basal cell carcinomas and epidermoid carcinomas are still the most frequent and are favored by sun exposure. Sarcomas and cutaneous lymphomas constitute a complex

framework deserving of earlier detection. Knowledge of these tumors is therefore fundamental for the military doctor.

Keywords: Melanoma. Epidermoid carcinoma. Basal cell carcinoma. Merkel carcinoma. Cutaneous lymphoma. Dermatofibrosarcoma. Kaposi sarcoma. Military medicine.

Introduction

Les cancers de la peau constituent un enjeu majeur de santé publique : d'une part, car le mélanome et le carcinome de Merkel ont présenté une progression quasi-exponentielle depuis quelques années ; d'autre part, le taux de mortalité était très élevé pour ces tumeurs lorsqu'elles devenaient métastatiques, mais il a été considérablement diminué par l'avènement de nouvelles thérapeutiques initiées en dermatologie notamment l'immunothérapie ; enfin, la diversité des tumeurs malignes cutanées et la multiplicité de leurs diagnostics différentiels rendent indispensable l'expertise des dermatologues tant dans le dépistage que dans la prise en charge médico-chirurgicale puis la surveillance de ces cancers.

1 Épidémiologie

Les cancers cutanés sont le type le plus fréquent de cancer. Aux États-Unis, en 2012, on dénombrait plus de 5,4 millions de nouveaux cas de cancers de la peau non-mélanomes chez plus de 3,3 millions de personnes. La plupart se développaient sur des zones photo-exposées et étaient observés principalement chez des individus à peau claire exposés au soleil soit du fait de leur profession soit en raison de leur loisir.

En France, on rapporte environ 80 000 cancers cutanés chaque année.

On estime dans nos contrées la répartition des divers cancers de la peau à 70 % de carcinomes basocellulaires, 20 % de carcinomes épidermoïdes, 5 % de mélanomes et 5 % d'autres tumeurs. Le registre des cancers du Doubs montre qu'entre 1983 et 2002, l'incidence a été multipliée par 2,3 chez l'homme et par 2,0 chez la femme pour les carcinomes basocellulaires et par 1,7 et 2,7 pour les carcinomes épidermoïdes. L'âge moyen au diagnostic est plus élevé, de près de 10 ans, pour les carcinomes épidermoïdes (74,4 ans chez l'homme et 77 ans chez la femme) que pour les carcinomes basocellulaires (66,7 ans chez l'homme et 66,5 ans chez la femme). Par ailleurs, dans le Haut-Rhin, la majorité des carcinomes basocellulaires (64 % chez les hommes et 58 % chez les femmes) est diagnostiquée entre 60 et 85 ans.

L'augmentation régulière de la fréquence des carcinomes cutanés (basocellulaires et épidermoïdes) en France résulte de l'effet combiné d'une incidence croissante chez les adultes et du vieillissement de la population.

L'augmentation de l'incidence des cancers cutanés depuis le milieu du XX^{e} siècle est mondiale mais concerne surtout les pays industrialisés à population génétiquement

peu pigmentée. Au Danemark, entre 1943 et 2016, l'incidence du mélanome ajustée sur l'âge a bondi de 1,1 à 46,5/100 000 personnes par année chez les hommes et de 1 à 48,5 chez les femmes. Quant à la mortalité par mélanome, elle avait progressé de 1951 à 2016 de 1,4 à 6,7 % par an pour les hommes et de 1,2 à 3,7 pour les femmes. En Nouvelle-Zélande, entre 1948 et 2016, l'incidence du mélanome ajustée sur l'âge s'est elle aussi envolée de 2,7 à 81 (hommes) et de 3,8 à 54,7 (femmes).

Les principaux facteurs intrinsèques de risque sont le phénotype à peau claire (1 et 2), cheveux roux et/ou yeux bleus, l'albinisme oculocutané ou le xeroderma pigmentosum (maladie autosomique récessive liée à des défauts de réparation de l'acide désoxyribonucléique).

De nombreux facteurs extrinsèques sont impliqués dans l'oncogénèse cutanée, certains avérés comme les radiations ultra-violettes ou ionisantes, le voriconazole (antifongique), l'hydroxyurée (antimitotique), l'hydrochlorothiazide (diurétique), le dabrafénib et le vémurafénib (anti-BRAF en monothérapie), l'arsenic, le goudron de houille et ses dérivés, le tabac (dans le carcinome épidermoïde des lèvres), etc.

Les études épidémiologiques confirment que, quelle que soit la région du monde, l'exposition exagérée aux ultra-violets seraient responsables de la très grande majorité des cancers cutanés. La diminution de cette incidence en Australie et en Océanie après l'intensification des mesures de prévention est en faveur de cette causalité.
L'exposition intense (coups de soleil) majore le risque de carcinome baso-cellulaire et de mélanome alors qu'une exposition cumulative importante, augmenterait celui du carcinome spino-cellulaire (épidermoïde). L'utilisation de crème de protection solaire est une mesure ambivalente car elle peut paradoxalement favoriser l'augmentation de la durée d'exposition solaire ou l'absence de protection vestimentaire qui est la mesure la plus performante. De plus, si elle est mal utilisée (indice < 30, application partielle, insuffisante, non renouvelée après la baignade ou après transpiration), elle est peu efficace. La meilleure protection est une exposition en dehors des heures d'ensoleillement le plus intense et l'utilisation d'habits adaptés (chapeaux à larges bords, lunettes de soleil indice 4, etc.).

Toutes les formes d'immunodépression (patients greffés d'organe, SIDA [Syndrome d'immunodéficience acquise], leucémie lymphoïde chronique, traitements immunosuppresseurs – cyclosporine, azathioprine, etc.) facilitent l'apparition de cancers cutanés potentiellement *via* l'action de certains papillomavirus. Il est à noter que les personnes ayant reçu une greffe d'organe sont exposées à un risque de carcinome épidermoïde cutané multiplié par 150. L'oncogénèse d'origine virale est désormais mieux comprise (sarcome de Kaposi et HHV8 [Herpès virus humain], lymphome et rétrovirus ou EBV [Virus d'Epstein-Barr], carcinome de Merkel et poliomavirus).

2 Mélanome

L'exposition solaire plutôt intermittente est le seul facteur de risque environnemental identifié de survenue d'un mélanome. Cependant, le soleil ne peut expliquer de façon directe la survenue de mélanomes palmoplantaires ou muqueux. La présence ou les antécédents de lésions précancéreuses ou cancéreuses d'autre nature (kératoses actiniques, carcinomes spinocellulaires et basocellulaires) ou de « dommages actiniques »

(lentigos solaires, élastose) confèrent un risque plus important. L'existence de nævus cliniquement atypiques est corrélée à une augmentation du risque de mélanome.
Les rares porteurs de mutations *CDKN2A* et *CDK4* développent des mélanomes multiples familiaux (une consultation d'oncogénétique est licite lors de la survenue de deux mélanomes invasifs chez la même personne ou/et chez un apparenté du premier degré, lors d'association à un cancer du rein, du pancréas ou du cerveau). Les variants de certains gènes impliqués dans la mélanogenèse (*MC1R*, *ASIP*, *TYR*) confèrent un risque plus élevé de mélanome mais de type sporadique.

Au total, on considère qu'un sujet est à risque de mélanome lorsqu'il a des antécédents familiaux de mélanome ; qu'il a déjà présenté un mélanome (8 % de malchance d'en développer un second !) ; une peau claire ; des yeux bleus et des cheveux de couleur claire, en particulier des éphélides multiples et des cheveux roux ; un nombre élevé de nævus *a fortiori* de grande taille, des nævus cliniquement atypiques (> 5, risque x 6) ; des expositions solaires intenses avec coups de soleil notamment dans l'enfance.

Plusieurs algorithmes de diagnostic du mélanome ont été élaborés : le plus connu est la règle « ABCDE » (Asymétrie, Bords irréguliers, Couleurs multiples, augmentation de Diamètre > 6 mm, Évolutivité). Le D a perdu de son intérêt depuis l'utilisation du dermoscope qui permet un dépistage plus précoce à des tailles plus faibles.
Ces critères n'ont toutefois pas un bon pouvoir discriminatif car certaines lésions bénignes (nævus, kératoses séborrhéiques) peuvent répondre à ces critères, alors que certains mélanomes y échappent. De ce fait, une approche plus globale prenant en compte l'allure de la lésion comparativement aux multiples diagnostics différentiels et surtout aux autres naevus de l'individu car chaque sujet possède un profil général de nævus qui lui est propre. Une lésion atypique est d'autant plus suspecte qu'elle est différente des autres (« vilain petit canard ») (figure 1).

La dermoscopie ou épiluminescence a permis d'affiner cette sémiologie avec la définition de patrons assez caractéristiques, notamment pour les diagnostics différentiels (kératose séborrhéique, carcinome basocellulaire, angiome, etc.). De nouveaux critères de mélanome sont apparus (flou blanc bleuté, pseudopodes) (figure 2). La microscopie confocale permet de réaliser un examen *in vivo* et a surtout un intérêt dans la cartographie des mélanomes de Dubreuilh.

Le compte-rendu anatomopathologique est fondamental quelle que soit la tumeur, mais tout particulièrement pour le mélanome car son pronostic dépend de son épaisseur (indice de Breslow), de l'existence d'une ulcération et de l'index mitotique.

Le mélanome superficiel extensif (SSM) est le plus fréquent (70 %) ; il se présente sous la forme d'une macule pigmentée s'étendant superficiellement puis, dans un second temps il devient nodulaire (phase plongeante) (figure 3). Il siège surtout sur le tronc (milieu du dos chez l'homme) et les membres (jambe chez la femme).

Le mélanome nodulaire (10 %) se présente d'emblée sous la forme d'un nodule parfois achromique et sa croissance est rapide avec un risque métastatique important (figure 4).

Le mélanome acrolentigineux est rare chez le sujet à peau blanche (5 %) mais constitue la topographie principale chez le sujet à peau génétiquement pigmentée. Typiquement, il siège à la jonction peau claire / peau foncée des plantes (talon) et paumes, au niveau de la matrice unguéale des doigts et orteils (mélanonychie) (figure 5).



FIG. 1 : La méthode cognitive du « vilain petit canard » est souvent plus performante que la méthode analytique ABCDE chez le non-dermatologue. ©JJM

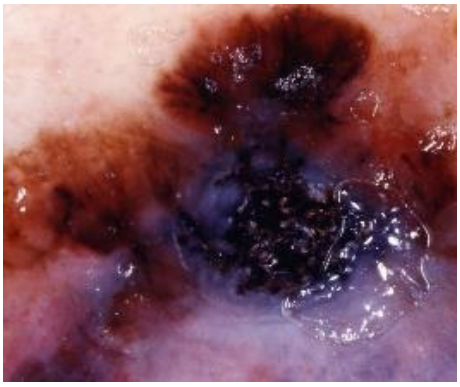


FIG. 2 : La dermoscopie permet une analyse plus fine des lésions cutanées : ici, on voit bien le flou blanc-bleuté et les pseudopodes très évocateurs du mélanome. ©JJM

Le mélanome de Dubreuilh (lentigo malin) (10 %) siège avec prédilection sur les zones photo-exposées (visage, décolleté, avant-bras) et survient chez le sujet âgé (figure 6).

Sa topographie souvent affichante, sa taille volontiers importante et son diagnostic différentiel difficile avec le lentigo actinique, autorisent une biopsie préalable à la chirurgie, qui doivent être guidées par la dermoscopie (figure 7).

Le mélanome des muqueuses (5 %) est de mauvais pronostic car la tumeur reste longtemps méconnue. Il touche la vulve chez la femme âgée, l'anus, les fosses nasales plus rarement la cavité buccale. Le mélanome oculaire concerne plus souvent la choroïde



Fig. 3 : Le mélanome (ici, superficiel en phase plongeante) se reconnaît par son caractère asymétrique, ses bords irréguliers, ses couleurs multiples dont le noir, son diamètre important ; le caractère évolutif s'obtient à l'interrogatoire ou par comparaison avec une photographie antérieure. ©JJM



Fig. 4 : Le mélanome nodulaire est à haut risque métastatique ; or on voit un nodule en transit ! ©JJM



Fig. 5 : Mélanome acro-lentigineux du pouce ; l'extension à la cuticule et à la pulpe signe le retard diagnostique et le mauvais pronostic ! ©JJM

que la conjonctive ou l'iris et son diagnostic est ophtalmologique ; les métastases ont un tropisme hépatique.



FIG. 6 : Mélanome de Dubreuilh de la joue chez une femme âgée ©JJM

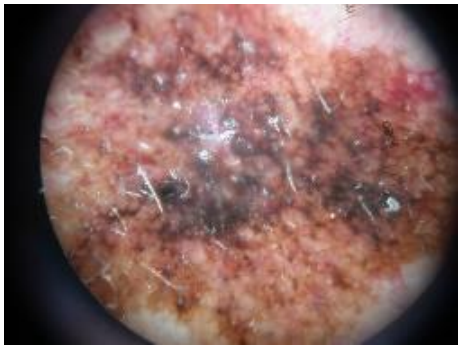


FIG. 7 : Il faut s'aider de la dermoscopie pour évoquer le diagnostic et réaliser une biopsie dans la zone la plus suspecte. ©JJM

La grande majorité des mélanomes est guérie par une chirurgie précoce. Mais il s'agit d'une tumeur à haut risque métastatique, ce qui justifie d'une part des marges de sécurité fonction de l'épaisseur de la tumeur (pour éliminer d'éventuelles cellules tumorales en transit), d'autre part un suivi sur le long terme essentiellement clinique mais comportant également une imagerie en fonction des critères pronostiques.

Jusqu'en 2010, le mélanome métastatique était traité par chimiothérapie avec une efficacité médiocre puisque le médicament standard de l'époque, la dacarbazine, obtenait une survie médiane d'environ neuf mois dans les meilleurs essais cliniques. La mise en évidence dans les cellules de mélanome de mutations du gène BRAF (voie des MAP kinases) et de récepteurs inhibiteurs de la réponse immunitaire antitumorale (PD1, CTLA-4) ont permis l'élaboration de thérapies ciblées et d'immunothérapies

qui ont révolutionné toute la cancérologie. En dix ans, plusieurs molécules ont ainsi obtenu l'autorisation de mise sur le marché : vemurafenib (anti-BRAF) réservé aux malades porteurs d'une mutation V600 de BRAF, puis ipilimumab (anti-CTLA-4) rapidement supplanté par le nivolumab puis le pembrolizumab (anti-PD1) comportant moins d'effets secondaires. Les associations ont ensuite été privilégiées du fait de leur plus grande efficacité nivolumab + ipilimumab et de l'inhibition des effets adverses de l'anti-BRAF par l'anti-MEK dabrafénib + tramétinib puis encorafénib + binimétinib. Des réponses durables et parfois complètes dans 15 % des cas ont ainsi pu être observées : dans un essai de phase III, une survie globale de 38 % (sans progression dans 24 % des cas) a pu être obtenue après sept ans ; avec l'association nivolumab + ipilimumab la survie médiane est de 72 mois. Un vrai bouleversement est aussi venu des traitements adjuvants des mélanomes de stade III et désormais de stade II.
Certes, la gestion de ces molécules est complexe, la toxicité peut être sévère et, pour l'immunothérapie, parfois permanente malgré l'arrêt du traitement. La décision de stopper la thérapeutique en cas de rémission complète n'est toujours pas codifiée et il n'existe pas encore de biomarqueurs permettant de choisir la molécule la mieux adaptée au malade.

3 Carcinome épidermoïde cutané

Le Carcinome épidermoïde cutané (CEC), anciennement appelé « spinocellulaire », a une fréquence élevée et une morbidité importante. Il peut survenir sur des lésions précurseurs comme les kératoses actiniques (KA) ou la maladie de Bowen (MB) (carcinome *in situ* induit par un papillomavirus dans plus de la moitié des cas, notamment pour la zone péri-unguéale) mais peut également apparaître *de novo* ou bien sur une peau irradiée ou des lésions inflammatoires chroniques (épidermolyse bulleuse génétique). Il existe un lien fort entre le taux d'exposition solaire cumulé au cours de la vie et le risque de CEC. Il possède une potentialité métastatique (risque de métastase ganglionnaire estimé autour de 5 %, risque d'évolution métastatique à distance dans près de 2 % des cas), mais la mortalité annuelle ne dépasserait pas 2 % cependant.

Les Kératoses actiniques (KA) constituent désormais un des principaux motifs de consultation dermatologique dans la population à peau claire dans les pays industrialisés. Cliniquement, il s'agit de macules ou papules d'abord jaunes ou brunes en zones photoexposées, d'évolution érythémato-kératosiques parfois un peu squameuses et même prurigineuses surtout au cuir chevelu où elles sont souvent confondues avec un psoriasis, une dermite séborrhéique ou même un eczéma. Assez souvent, elles sont peu visibles et c'est au toucher qu'on perçoit une petite kératose adhérente. La peau péri-lésionnelle est le siège d'autres stigmates d'héliodermie.

Les diagnostics différentiels des KA sont nombreux : papillome verruqueux, kératose séborrhéique et bien entendu carcinome épidermoïde *in situ*. Bien que le risque de transformation d'une KA en CEC soit faible estimé à moins de 0,1 % par an par lésion, il n'est pas négligeable car les patients ont généralement de multiples KA.
L'âge et l'immunosuppression augmentent ce risque. De ce fait, il est recommandé de détruire ces lésions précancéreuses par diverses méthodes : cryothérapie (simple et peu coûteuse), topiques médicamenteux utiles lors de KA multiples et de champs de cancérisation (crème 5-fluorouracile à 5 ou 4 %, imiquimod), Photothérapie dyna-

mique (PDT), laser ablatif type YAG ou CO_2, chirurgie (lors de KA suspectes ou résistantes). Les effets secondaires sont systématiques à type d'irritation cutanée, de brûlure ou d'exfoliation et le patient doit en être bien prévenu.

Le CEC typique se caractérise par une tumeur ulcéro-végétante, infiltrée, irrégulière et comportant de la kératose (figure 8). Initialement elle peut être nodulaire avec un centre kératosique pouvant s'effondrer, cratériforme.



FIG. 8 : Carcinome épidermoïde pariétal ; notez les kératoses actiniques environnantes du « champ de cancérisation ». ©JJM

Le kératoacanthome est une variante du carcinome bien différencié kératinisant infiltrant dont l'évolution est très rapide en deux à trois mois et volontiers régressive spontanément (figure 9).



FIG. 9 : Kératoacanthome évoqué sur la rapidité de progression, l'aspect bien régulier et le cratère kératosique central. ©JJM

Parfois le CEC *a fortiori in situ* est plan érosif, recouvert d'une squame croûte. Le carcinome verruqueux se présente sous forme d'une tumeur exophytique d'évolution lente (figure 10) ; c'est volontiers ce type de CEC qui survient sur une plaie chronique comme cela peut s'observer en Afrique.

Il existe de nombreux autres sous-types de CEC de diagnostic différentiel complexe.



Fig. 10 : Carcinome épidermoïde verruqueux de la jambe : il survient volontiers sur une plaie chronique ancienne. ©JJM

Du fait de leur caractère lymphophile et de leur diagnostic souvent tardif, les carcinomes épidermoïdes des demi-muqueuses (lèvres, verge, vulve, anus) sont de pronostic sévère (figure 11). Ils surviennent dans la plupart des cas sur une lésion précancéreuse préexistante.



Fig. 11 : Carcinome de la lèvre chez un patient traité par hydroxyurée pour une thrombocytémie ©JJM

Le pronostic des CEC et leur prise en charge dépendent de multiples critères (tableau 1).

Le traitement des CEC est avant tout chirurgical avec des marges contrôlées histologiquement allant de 4 à 10 mm selon les critères de risque. La principale alternative est la radiothérapie. Les formes *in situ* peuvent bénéficier des mêmes traitements que les KA, mais avec une surveillance plus rapprochée. Enfin, l'avancée thérapeutique lors d'atteinte métastatique porte surtout sur les immunothérapies anti PD-1 cémiplimab, pembrolizumab et nivolumab. Le cétuximab reste néanmoins le seul traitement ciblé ayant l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) et le remboursement dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Tab. 1 : Critères pronostiques des Carcinomes épidermoïdes cutanés - Société française de dermatologie, 2009

Critères	Groupe 1 : à faible risque	Groupe 2 : à risque significatif
Cliniques		
Primitif versus récidive	Primitif	Récidive
Degré d'infiltration clinique	Absence	Adhérence au plan profond
Symptômes neurologiques d'envahissement	Non	Oui
Statut immunitaire	Immunocompétent	Immunodéprimé
Taille (diamètre) en fonction de la localisation	< 10 mm en zone R+ [a] < 20 mm en zone R– [b]	≥ 10 mm en zone R+ [a] ≥ 20 mm en zone R– [b]
Anatomopathologiques		
Envahissement périnerveux	Non	Oui
Degré de différenciation cellulaire	Bon	Moyen à indifférencié
Formes histologiques	CEC commun, verruqueux, fusiforme (hors zone irradiée) mixte ou métatypique	CEC desmoplastique > mucoépidermoïde > acantholytique
Profondeur (niveau de Clark) Épaisseur	Niveau ≤ III, Épaisseur ≤ 3 mm	Niveau ≥ IV Épaisseur > 3 mm

Notes.

a Zone à haut risque (R+) : périorificielles, non insolées, radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation chronique, ulcère chronique.

b Zone à faible risque (R–) : autres localisations de l'extrémité céphalique, du tronc et membres.

4 Carcinomes basocellulaires (CBC)

Le CBC est le plus fréquent des cancers de la peau ; s'il survient principalement chez les sujets âgés, avec une prédominance masculine et sur les zones photo-exposées, on l'observe désormais chez des sujets de plus en plus jeunes, chez des femmes et dans des topographies inhabituelles comme le pied (rôle des cabines de bronzage ?).

L'évolution naturelle de la maladie est lente et principalement locale. Mais, comme toute tumeur au-delà d'un certain seuil, elle progresse plus rapidement et son exérèse devient plus complexe. La majorité de CBC peut être traitée chirurgicalement mais une faible proportion (1 %) définie comme localement avancée bénéficie désormais de thérapie ciblée ; de même, la prise en charge de la forme génétique ou syndrome de Gorlin (mutation du gène PTCH1), se traduisant par l'apparition de très nombreux CBC diffus (+ kystes odontogéniques des mâchoires), a été transformée par les inhibiteurs de la voie Hedgehog, vismodegib et sonidegib.

Cependant, globalement, le taux de mortalité liée à la tumeur est faible, inférieure à 0,1 %. L'évolution métastatique est plus qu'exceptionnelle et il est possible qu'il s'agisse en fait d'autres types de tumeurs (carcinome métatypique ou trichoblastique).

Il existe plusieurs formes cliniques de CBC. La plus fréquente est la forme nodulaire (2/3) qui se caractérise par une papule ou un nodule ferme, rosé ou translucide parcouru de télangiectasies arborescentes bien visibles en dermoscopie (figure 12).



FIG. 12 : Carcinome basocellulaire typique du front avec nodule perlé et télangiectasies ©JJM

Le CBC superficiel (> ¼) est plus trompeur car il se traduit par une plaque érythémateuse, parfois squameuse, non ou peu infiltrée, avec une bordure bien limitée, pouvant être perlée, prédominant sur le tronc et les membres, de progression lente et parfois de grande taille (figure 13). De ce fait, il est parfois confondu avec une plaque de psoriasis ou même une dermatophytie. Le CBC sclérodermiforme beaucoup plus rare est plus grave car le diagnostic est souvent tardif et l'extension en profondeur ou en périphérie par micro-foyers impose une exérèse large. Il s'exprime par un placard blanc ivoire, infiltré, mal limité, d'évolution parfois ulcérée (figure 14). Tout CBC peut comporter des pigments mélaniques (CBC tatoué) (figure 15) ou une évolution térébrante (figure 16).



FIG. 13 : Carcinome basocellulaire superficiel : il s'agit d'une bonne indication de traitement non chirurgical. ©JJM



FIG. 14 : Carcinome basocellulaire sclérodermiforme : l'exérèse doit être large car la récidive est sinon fréquente. ©JJM



FIG. 15 : Carcinome basocellulaire tatoué, parfois confondu avec un mélanome. ©JJM



FIG. 16 : Carcinome basocellulaire térébrant ©JJM

5 Carcinome de Merkel

Le Carcinome à cellules de Merkel (CM) ou carcinome neuroendocrine cutané est une tumeur cutanée très agressive principalement liée aux rayonnements ultra-violets

et à l'immunodépression. Son incidence reste rare avec un nouveau cas/100 000 habitants/tous les deux ans. Cependant, l'incidence de cette tumeur est en constante augmentation depuis une vingtaine d'années notamment pour la population française avec l'impression qu'elle suit la courbe exponentielle du mélanome ! Elle touche les sujets les plus âgés, avec un âge médian de 79 ans.

L'aspect est variable mais le plus souvent il s'agit d'un nodule, rouge violacé, parfois exulcéré, bien limité, de croissance assez rapide, en quelques semaines, localisé préférentiellement aux membres (figure 17) et à l'extrémité céphalique. Dans 10 % des cas environ, aucune tumeur cutanée primitive n'est retrouvée. Le diagnostic se fait sur une métastase ganglionnaire, voire viscérale.



FIG. 17 : Carcinome de Merkel de la jambe : l'aspect angiomateux est fréquent. ©JJM

Quatre-vingt pour cent des CM sont associés au *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV). La chirurgie est le traitement de première intention : les marges ont été diminuées à 1 cm au profit d'une radiothérapie adjuvante du lit tumoral. Celle des aires ganglionnaires est proposée lors d'atteinte microscopique à l'examen du ganglion sentinelle qui est désormais systématique. L'Avelumab anti-PDL1 a obtenu une AMM européenne dans le traitement en 2e ligne des CM métastatiques après une ligne antérieure par chimiothérapie classique (carboplatine ou cisplatine et étoposide). Le Pembrolizumab est une alternative.

6 Carcinomes annexiels / Maladie de Paget

Les carcinomes annexiels sont rares (moins de 1 % des cancers cutanés), regroupent de nombreuses tumeurs malignes très différentes, dérivant soit des glandes sudorales eccrines et apocrines, soit des follicules pileux ou des glandes sébacées. Pouvant survenir à tout âge, ils touchent préférentiellement les sujets âgés. Leur aspect clinique est rarement spécifique, la distinction avec une tumeur annexielle bénigne ou d'autres cancers notamment basocellulaires n'est pas évidente : c'est l'histopathologie qui permet leur identification précise ce qui est fondamental car certaines tumeurs comportent un risque de dissémination métastatique.

Le porocarcinome est le plus fréquent et se traduit par une tumeur exophytique, souvent exulcérée localisée préférentiellement au pied ou à la jambe (figure 18).

Le carcinome sébacé se développe volontiers dans les zones périoculaires. Les carcinomes trichoblastiques, les pilomatricomes malins, les carcinomes trichilemmaux ou les carcinomes apocrines constituent d'autres entités. La chirurgie est le traitement de première ligne, la radiothérapie est l'alternative.



Fig. 18 : Porocarcinome de la jambe ©JJM

La Maladie de Paget (MP) est un adénocarcinome intraépidermique. La MP mammaire est la plus fréquente et s'associe presque toujours à un cancer du sein imposant une mammographie, une échographie, voire une Imagerie par résonance magnétique (IRM) dans les formes intracanalaires. L'aspect de placard érythémato-squameux et/ou kératosique (figure 19), parfois prurigineux, est particulièrement trompeur et explique la confusion avec un eczéma ou un psoriasis et le fréquent retard de diagnostic. La MP extra-mammaire se localise aux autres zones apocrines (génitales, anale et axillaires) et est souvent confondu avec un intertrigo notamment fongique ; l'unilatéralité doit alerter. L'association à un cancer est moins systématique (le plus souvent adénocarcinome gynécologique, urinaire, prostatique, digestif ou mammaire). L'invasion dermique lors de MP expose aux risques de métastases. Le traitement repose principalement sur la chirurgie mais, en raison de la surface souvent étendue des lésions et des récidives fréquentes, d'autres traitements peuvent être discutés (photothérapie dynamique, radiothérapie, imiquimod).



Fig. 19 : Maladie de Paget mammaire : le cancer du sein sous-jacent est quasi-systématique. ©JJM

7 Sarcome

Les sarcomes cutanés forment un groupe hétérogène de tumeurs.

Le Sarcome de Kaposi (SK) et le Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand (dermatofibrosarcoma protuberans) (DFSP) sont les plus fréquents ; les autres notamment Angiosarcomes (AS), Sarcome épithélioïde (SE), Léiomyosarcome ((LMS), Fibroxanthome atypique (FXA) sont rares.

Les immunomarquages et parfois des analyses moléculaires (pour le DFSP, réarrangement du gène *PDGFB*) sont nécessaires pour affirmer le diagnostic.

Le DFSP survient le plus souvent chez des sujets de 20 à 50 ans ; atteint préférentiellement le tronc ou les membres inférieurs ; est lentement progressif, formant une masse ferme, infiltrée, polylobée, recouverte d'une peau érythémato-violine ou rosée, parfois atrophique souvent confondue avec une cicatrice hypertrophique post-traumatique (figure 20), ce qui explique le fréquent retard de diagnostic. Il s'agit d'une tumeur de malignité intermédiaire mais pouvant se transformer en sarcome plus agressif (fibrosarcome) exposant au risque de métastase essentiellement pulmonaire.



Fig. 20 : Dermatofibrosarcome longtemps confondu avec une cicatrice ©JJM

Le SK est constamment associé à l'*Herpes virus* HHV8. La lésion élémentaire est une macule angiomateuse qui s'infiltre sous forme de placard ou de nodule violine pouvant ensuite s'exulcérer. La forme classique ou méditerranéenne touche majoritairement les sujets masculins âgés, du pourtour méditerranéen (figure 21).

Les lésions siègent sur les membres inférieurs et les pieds, et se compliquent d'un lymphœdème chronique ; les atteintes viscérales sont très rares essentiellement digestives. La forme endémique ou africaine peut se présenter de la même façon ou bien être plus profuse, plus tumorale, envahissant les tissus mous profonds parfois jusqu'à l'os, ou chez l'enfant se traduire par une atteinte poly-adénopathique sans lésion cutanée, de mauvais pronostic. La forme iatrogène se voit chez les malades immunodéprimés (greffe d'organe, immunosuppresseur, chimiothérapie, corticothérapie générale) ; elle peut être diffuse, mais régresse lors de la restauration de l'immunité.
La forme épidémique est associée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elle affectait principalement les hommes homosexuels au stade SIDA mais désormais sa prévalence a chuté grâce à l'avènement des thérapies antirétrovirales ; elle révèle encore parfois la maladie. L'atteinte cutanée est différente, affectant plus volontiers le tronc, le visage et les muqueuses (buccale, génitale, conjonctivale). Les formes viscérales en faisaient toute la gravité (polyadénopathie, syndrome interstitiel pulmonaire,



Fig. 21 : Sarcome de Kaposi méditerranéen : les nodules angiomateux, le lymphoedème sont évocateurs. ©JJM

hémorragies digestives, etc.). Dans les formes sévères, tumorales et disséminées, le traitement repose sur une monochimiothérapie à base de doxorubicine liposomale, étoposide, bléomycine ou taxanes (paclitaxel ou docetaxel), l'immunothérapie par pembrozilumab est en cours d'évaluation. La radiothérapie peut être utile dans les formes tumorales localisées ou en adjuvant pour des lésions volumineuses, notamment de la plante des pieds.

8 Lymphomes cutanés

Les lymphomes cutanés sont un groupe hétérogène regroupant de nombreux sous-types de lymphomes T (75 %) et B (25 %) le plus souvent de faible grade de malignité (tableau 2).

Tab. 2 : Classification simplifiée d'après l'Organisation mondiale de la santé - Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OMS-EORTC), 2018

	Fréquence (%)	Survie à 5 ans (%)
Lymphomes T cutanés		
Mycosis fongoïde (MF)	45	88
Syndrome de Sesary	2	36
Leucémie/Lymphome T de l'adulte (HTLV1)	< 1	0
Lymphoprolifération T CD30 cutanées primitives	20	95
Lymphome T sous-cutané type panniculite	1	87
Lymphomes B cutanés		
Lymphome B cutané de la zone marginale	9	99
Lymphome B cutané centrofolliculaire	12	95
Lymphome B cutané à grandes cellules, type jambe	4	56

Le Mycosis fongoïde (MF) représente près de la moitié de l'ensemble des lymphomes cutanés. Il a une évolution lente chronique, initialement sous forme de plaques érythémateuses, peu infiltrées, plus ou moins squameuses, plus ou moins prurigineuses, à contours bien limités, d'aspect « fripé », avec des zones épargnées (figure 22), qui, dans un second temps, vont s'infiltrer ou comporter des nodules tumoraux notamment lors de transformation (figure 23). Il est très souvent confondu au début avec un psoriasis, un eczéma ou une mycose.



FIG. 22 : Mycosis fongoïde : l'aspect fripé, la préservation de certaines zones sont typiques. ©JJM



FIG. 23 : La transformation du lymphome T épidermotrope se traduit par l'apparition de tumeurs. ©JJM

Les lésions sont situées préférentiellement à la racine des membres, sur le tronc, habituellement dans les zones non photo-exposées. Plusieurs biopsies successives sont généralement nécessaires pour affirmer le diagnostic. Le MF folliculotrope (10 %) se différencie du MF classique par une topographie céphalique, des papules folliculaires, des lésions acnéiformes et une alopécie. Le Syndrome de Sézary (SS) est une forme rare de lymphome cutané, traditionnellement définie par la triade érythrodermie, polyadénopathie et présence de lymphocytes T clonaux au noyau cérébriforme (cellules de Sézary) dans la peau, le sang et les ganglions. Le pronostic est plus sombre.

Les lymphoprolifération T cutanées $CD30^+$ forment un spectre incluant le lymphome T $CD30^+$ primitivement cutané (nodule cutané unique, parfois multiple) et les papuloses lymphomatoïdes (papules ou nodules à évolution nécrotique récurrents ; plusieurs types sont décrits, certains sont bénins, auto-régressifs, d'autres sont évolutifs).

Les lymphomes B cutanés s'expriment plus volontiers par un nodule ou un placard unique érythémato-violine d'évolution parfois ulcérée (figure 24). Les principaux types sont le lymphome B cutané de la zone marginale et le lymphome B cutané centrofolliculaire, plutôt indolents, le lymphome B cutané à grandes cellules de type jambe, plus agressif.



Fig. 24 : Lymphome B de type jambe ©jjm

La stratégie thérapeutique des lymphomes cutanés est complexe. Schématiquement pour le mycosis fongoïde au stade initial, les dermocorticoïdes très forts ou la photothérapie UVB ou UVA sont privilégiés. En cas d'échec ou dans les formes plus évoluées, on discute la chlorméthine topique (pharmacie centrale des hôpitaux), le méthotrexate à faible dose (15 à 25 mg/semaine), le bexarotène (rétinoïde). Au-delà et aussi pour le syndrome de Sezary, la photophérèse extracorporelle, l'électron-thérapie corporelle totale, des chimiothérapies ou une immunothérapie (mogalizumab, brentuximab) sont proposées.

9 Cancérologie cutanée en milieu militaire

On pourrait imaginer que cette problématique est au total assez rare, implique surtout les sujets âgés (en tout cas pour les carcinomes) et que le militaire est finalement peu concerné. Les dépistages que notre service a menés au sein des diverses structures militaires (base aérienne, porte-avions, école militaire, détachements en OPEX) en coopération avec la Caisse nationale militaire de sécurité sociale et la mutuelle UNEO, prouvent le contraire. Une thèse sur le mélanome dans les Armées tendrait à montrer que le risque est même majoré probablement du fait d'un biais de sélection initiale plutôt que d'une exposition secondaire. En effet, le militaire français est souvent plus sportif que la moyenne nationale dès le plus jeune âge, il pratique volontiers des activités nautiques *a fortiori* s'il est basé dans un port ; il a un phototype plus clair que dans l'Armée américaine, par exemple. Beaucoup sont enfants de militaires, ont fait des séjours outre-mer et rapportent des coups de soleil dans l'enfance.

De plus, l'âge de survenue des cancers de la peau a diminué et il n'est plus rare de les dépister chez de jeunes adultes. Enfin, les diagnostics différentiels sont tellement nombreux, que nombre de tumeurs (notamment dermatofibrosarcome, lymphomes) restent longtemps méconnues chez des militaires. Or, la révolution thérapeutique qui permet désormais de guérir des cancers métastatiques auparavant mortels, rend d'autant plus indispensables ce dépistage et cette expertise dermatologique militaire.

On peut ainsi ne plus réformer d'emblée ces malades mais les accompagner dans leur traitement et leur permettre de reprendre ensuite une activité adaptée à leur pathologie et leur suivi. En pratique, pour les cancers de la peau d'évolution non métastatiques facilement opérables (carcinome basocellulaire, par exemple), il n'y a pas d'impact sur l'aptitude (hormis bien entendu le cas où cela s'intègre à une génodermatose) ; l'inaptitude outre-mer est rarement prise mais elle peut être décidée en fonction du phototype du militaire et de l'impossibilité d'appliquer des mesures adaptées de protection solaire. Pour les sarcomes, étant donné le risque de récidive locale, on est plus prudent et le classement G = 3 est souvent choisi. Pour les lymphomes, la diversité est telle que chaque cas doit être discuté. Pour les tumeurs à haut risque métastatique (mélanome, carcinome de Merkel, carcinome épidermoïde grade 2), le classement est G = 3 au minimum et il ne peut revenir à G = 2 qu'après un suivi suffisant (deux ans minimum habituellement). En cas de métastases, les situations sont extrêmement variées et le classement est évidemment fonction du degré d'évolution, des possibilités thérapeutiques et du terrain du malade. Généralement, le sujet est classé au minimum G = 4 inapte outre-mer. En cas de rémission complète avec un recul suffisant (puisque des guérisons sont désormais obtenues), on peut discuter un retour à l'aptitude.

La formation de base de diagnostic des tumeurs cutanées est désormais délivrée aux internes en médecine militaire durant leur cursus et ce numéro spécial de *Médecine et Armées*, complété de fiches diagnostiques, y contribuera certainement.

Remerciements au linguiste relecteur : Mathias Fayolle-Fonseca.

Références bibliographiques

1. Battistella M, Cribier B. Carcinomes annexiels. EMC Dermatologie. 2022 ;24,2 :1-11. doi : 10.1016/S0246-0319(21)61045-2

2. Bequart O, Guillot B. Carcinome épidermoïde cutané et ses précurseurs. EMC Dermatologie. 2019 ;21(4) :1-18. doi : 10.1016/S0246-0319(19)85992-7

3. Donnate C, Ducournau A, Brouillard C, Pouaha J, Cuny JF, Valois A. Evaluation des journées de dépistage des cancers cutanés dans les unités, Ann Dermatol Vénéréol. 2016 ;143(12) :S314-5. doi : 10.1016/j.annder.2016.09.478

4. Garbe C, Keim U, Gandini S, Amaral T, Katalinic A, Hollezcek B, *et al.* Epidemiology of cutaneous melanoma and keratinocyte cancer in white populations 1943-2036. Eur J Cancer. 2021 ;152 :18-25. doi : 10.1016/j.ejca.2021.04.029

5. Grob JJ. Réflexions sur les traitements adjuvants et néoadjuvants du mélanome. Vers une fin du rôle pivot de la chirurgie dans les mélanomes opérables ? Bull Acad Natl Med. 2023 ;207(6) :756-9. doi : 10.1016/j.banm.2023.02.012

6. Jouary T. Carcinome neuroendocrine cutané primitif. EMC Dermatologie. 2018 ;20(1) :1-11. doi : 10.1016/S0246-0319(17)44813-8

7. Ortonne N. Sarcomes cutanés. EMC Dermatologie. 2019 ;21(1) :1-15. doi : 10.1016/S0246-0319(18)69434-8

8. Planchet M. Le mélanome cutané : Taux d'incidence de 2005 à 2007 dans les armées et évaluation des pratiques médicales de dépistage en médecine d'unité incidence et enquête auprès des médecins d'unité [thèse de médecine]. Marseille (FR) : Université d'Aix-Marseille II ; 2009.

9. Robert C. Mélanome métastatique, immunothérapie et survie à long terme : où en sommes-nous ? Bull Acad Natl Med. 2023 ;207(6) :749-55. doi : 10.1016/j.banm.2023.03.020