

COLLECTION
**COMPRENDRE
ET AGIR**

Les cancers de la peau

Fondation
pour la **recherche**
sur le **cancer**



Information pour les lecteurs

Ce document a pour objectif de répondre à certaines questions que vous vous posez sur les cancers de la peau, sans remplacer pour autant les temps individuels et personnalisés que vous avez eus/ aurez avec le(s) médecin(s) et le personnel médical. Les paragraphes peuvent être lus indépendamment les uns des autres en fonction des préoccupations et des questions du moment. Ces informations vous aideront à mieux comprendre ce qui vous arrive et peuvent permettre de susciter de nouveaux échanges avec l'équipe médicale.

Une bonne compréhension des informations transmises par l'équipe médicale est donc indispensable pour vous approprier le choix du protocole thérapeutique. Cette brochure est un outil supplémentaire pour vous aider dans cette démarche.

La Fondation ARC pour la recherche sur le cancer édite des publications d'information médicale et scientifique, accessibles à tous. La collection « Comprendre et agir » s'adresse en priorité aux personnes concernées par la maladie et à tous les acteurs de la lutte contre le cancer.



Ce document participe à la protection de l'environnement. Il est imprimé avec des encres à base d'huiles végétales et sur papier issu de forêts gérées durablement.

ÉDITION : AOÛT 2018 – IMPRESSION : FÉVRIER 2023 – CENTR'IMPRIM

Les cancers de la peau

REMERCIEMENTS

*Cette brochure a été
réalisée grâce au
concours du
Pr Caroline Robert,
chef du département
de dermatologie
de Gustave Roussy
(Villejuif) et
du Pr Philippe Saiag,
chef de service de
dermatologie générale
et oncologique
de l'hôpital
Ambroise Paré
(Boulogne-Billancourt).*

*Les mots soulignés
de pointillés sont
définis dans le lexique.*

*Afin de ne pas alourdir
le texte de ce guide,
nous avons employé le
masculin comme genre
neutre, pour désigner
aussi bien les femmes
que les hommes.*

Qu'est-ce qu'un cancer ?
2

Qu'est-ce qu'un cancer
de la peau ?
7

Les facteurs de risque
10

Le dépistage
13

Le diagnostic
15

Les traitements
18

Vivre avec la maladie
29

Les espoirs de la recherche
31

Les contacts
35

Qu'est-ce qu'un cancer ?

Première cause de mortalité en France, les cancers se développent à partir de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée au détriment de l'organisme. La mutation de certains gènes est à l'origine de leur apparition.

Chaque individu est constitué d'environ 50 000 milliards de cellules organisées en sous-ensembles structurés pour assurer une fonction, appelés tissus (tissu conjonctif, épithélial, nerveux, musculaire, adipeux...) qui forment eux-mêmes des organes (cœur, cerveau, poumon, peau...).

Au sein de chaque organe, des milliards de cellules assument donc des fonctions très diverses, propres au tissu auquel elles appartiennent (production d'enzymes digestives, contraction musculaire, conduction de messages nerveux...). D'autres se multiplient (par division cellulaire), et certaines meurent, de façon programmée. Cette répartition des tâches et ce renouvellement constant – mais maîtrisé – permettent d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme.

Dans un tissu donné, les cellules se divisent, meurent, ou assurent leur fonction sans se diviser, parce qu'elles captent des signaux et expriment certains gènes qui les poussent dans une direction plus que dans une autre. Ce « choix » repose sur la position – l'équilibre – de nombreux curseurs. On sait aujourd'hui que cette position est régulée par des milliers de paramètres, dont certains ont un poids plus important que d'autres.

Une orchestration précise qui se dérègle

Pour que la régulation très fine du processus de division cellulaire soit assurée, les cellules comptent sur la bonne fonctionnalité des protéines qu'elles produisent et qui sont les opératrices de ces processus.

En amont, c'est donc l'intégrité des gènes, qui sont les plans de fabrication des protéines, qui est cruciale. Or, sous l'effet du temps, d'agressions extérieures (alcool, tabac, soleil, virus, radiations...), ou encore du fait de prédispositions génétiques, des altérations peuvent survenir sur l'ADN, molécule qui porte l'ensemble du patrimoine génétique. Heureusement, les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies.

La prédisposition génétique au cancer

Parfois, une mutation affectant un gène impliqué dans le développement des tumeurs est présente dans toutes les cellules d'une personne, dès sa naissance. Dans cette situation, une étape du processus tumoral étant franchie	d'entrée, le risque de cancer de cette personne est plus élevé que celui de la population générale. On parle alors de « prédisposition génétique » au cancer. Dans le cancer du sein, elle représente par exemple environ 5% des cas.
--	---

En temps normal, lorsque les mutations sont trop importantes ou nombreuses pour être réparées, la cellule s'autodétruit, par apoptose (un mécanisme de mort cellulaire programmée). Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule continue alors à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées.

Si ces dernières touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule peut rapidement devenir

QU'EST CE QU'UN CANCER ?

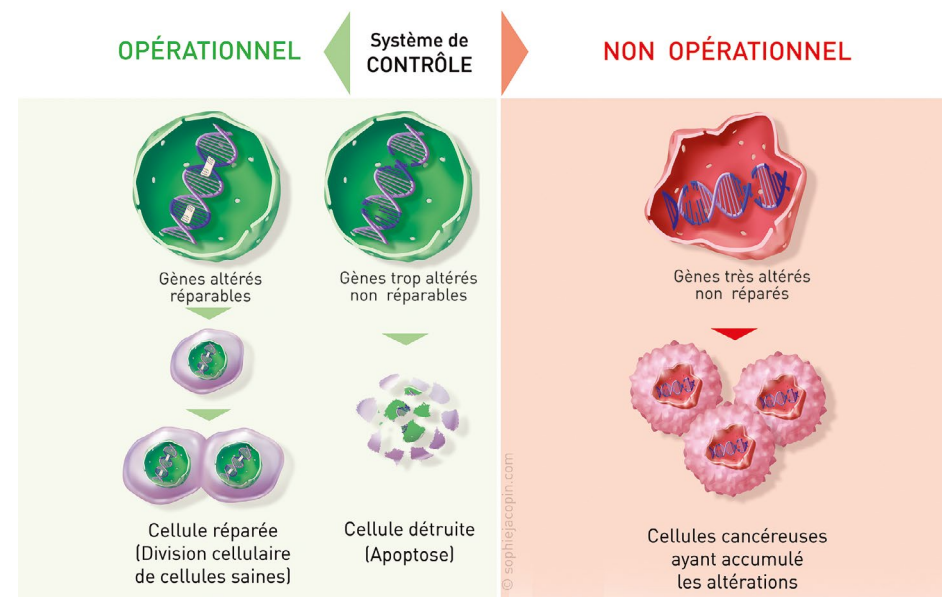
incontrôlable. Elle se multiplie et conduit à la formation d'une tumeur, maligne ou bénigne.

Toutefois, en règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle n'a acquis qu'une ou deux anomalies génétiques. C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui lui confère les propriétés d'une cellule cancéreuse. Cela explique en partie pourquoi la fréquence des cancers augmente avec l'âge et avec la durée ou l'intensité d'exposition à des agents mutagènes.

Quelle est la différence entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne ?

Qu'elles soient bénignes ou malignes (c'est-à-dire cancéreuses), les tumeurs sont formées de cellules qui se multiplient de façon très soutenue. La grande différence est le potentiel métastatique. Les cellules de tumeurs bénignes n'ont pas la capacité d'envahir d'autres organes. À l'inverse, les cellules cancéreuses ont la capacité d'influencer les cellules de leur environnement, par exemple en stimulant la production de vaisseaux sanguins, en modifiant la structure du tissu dans lequel elles se développent ou en

détournant les mécanismes de défenses immunitaires, par exemple. Les cellules cancéreuses peuvent donc donner des métastases. Les tumeurs bénignes sont donc généralement moins dangereuses. Toutefois, lorsqu'elles compriment un organe, certaines tumeurs bénignes doivent être traitées. D'autres peuvent évoluer en cancer : polypes intestinaux, condylome du col utérin... Ces tumeurs bénignes sont dites précancéreuses. Elles doivent être retirées avant que les cellules ne deviennent malignes.



Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :

- **elles se multiplient activement**, sont insensibles aux signaux qui devraient entraîner leur mort ou leur quiescence ;
- **elles n'assurent pas les fonctions** des cellules normales dont elles dérivent : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale ;
- **elles s'accumulent** pour former une tumeur ;
- **elles sont capables de détourner les ressources locales** : les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néo-angiogenèse ;
- **elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires** de l'organisme de les attaquer.

QU'EST CE QU'UN CANCER ?

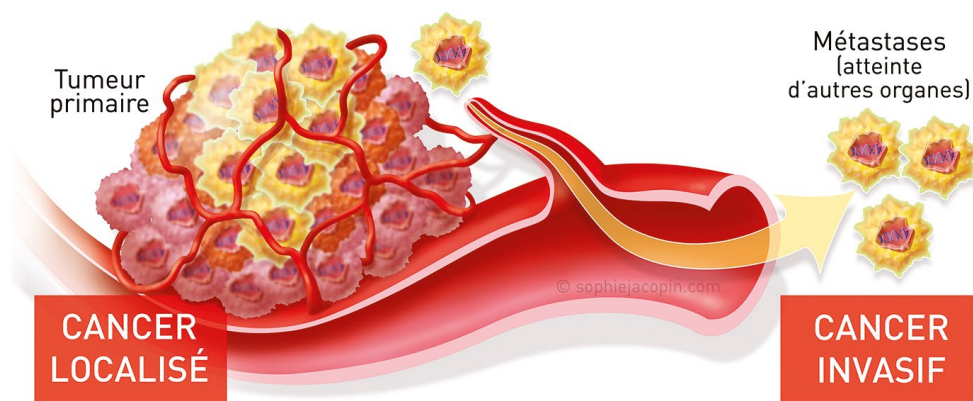
L'évolution d'un cancer au sein de l'organisme

Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses continuent à accumuler des anomalies. Elles acquièrent ainsi de nouvelles propriétés, dont certaines leur permettent de faire s'étendre la tumeur, localement puis plus largement. Les tumeurs finissent par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées, puis par atteindre les tissus voisins : à ce stade, le cancer est dit « invasif ».

Par ailleurs, certaines cellules cancéreuses peuvent devenir mobiles, se détacher de la tumeur et migrer, notamment à travers les systèmes sanguin ou lymphatique, pour former une tumeur secondaire ailleurs dans l'organisme. On parle de métastase.

✚ POUR EN SAVOIR PLUS, CONSULTEZ LA FICHE « COMBATTRE LES MÉTASTASES »

Les décès par cancer sont surtout dus aux dommages causés par les métastases. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer précocement la maladie, avant sa dissémination dans l'organisme.



Qu'est-ce qu'un cancer de la peau ?

Il n'existe pas un mais des cancers de la peau (on parle aussi de « cancers cutanés ») : les mélanomes, les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes.

La peau

La peau forme une barrière protectrice entre l'organisme et l'environnement extérieur. Elle est formée de trois couches de tissus superposées qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

Les cancers cutanés

C'est au niveau de l'épiderme que naissent la plupart des cancers cutanés. Les mélanomes de la peau se développent à partir des mélanocytes, cellules de l'épiderme qui fabriquent la mélanine, un pigment donnant sa coloration à la peau. Dans la mesure où l'on retrouve également ces cellules au niveau de l'œil, il existe aussi des mélanomes oculaires. Les carcinomes se développent, quant à eux, à partir d'un autre type de cellules : les kératinocytes.

Le mélanome est le cancer cutané le plus grave mais le moins fréquent. Dans environ 20 % des cas, la maladie se propage et forme des métastases. Cela peut se produire lorsque des cellules cancéreuses ont franchi la barrière qui sépare l'épiderme du derme. En effet, c'est au niveau du derme, riche en vaisseaux lymphatiques et sanguins, que les cellules de mélanome peuvent migrer vers d'autres organes.

Principalement diagnostiqué après 50 ans (l'âge moyen au diagnostic est de 56 ans chez la femme et 58 ans chez l'homme), il peut apparaître sur n'importe quelle zone du corps, mais est plus fréquent sur les zones exposées au soleil, à partir de la peau « normale » ou d'un grain de beauté.

QU'EST CE QU'UN CANCER DE LA PEAU ?

Derme

C'est dans ce tissu intermédiaire que l'on trouve les terminaisons nerveuses, les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques. Il assure la nutrition de la peau.

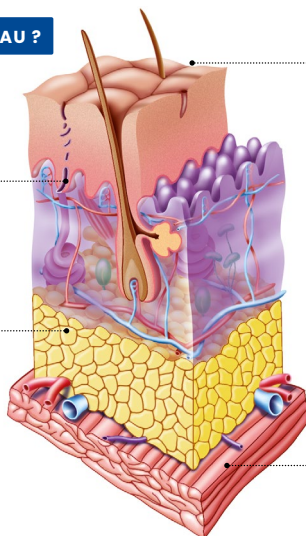
Hypoderme

Il forme la couche la plus profonde de la peau. Il est riche en cellules graisseuses qui assurent un rôle d'isolant thermique.

Épiderme

Il mesure en moyenne un millimètre d'épaisseur (il est plus épais au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds). Majoritairement composé de cellules appelées kératinocytes, il contient également d'autres cellules, les mélanocytes, moins nombreuses, qui protègent la peau contre les rayons néfastes du soleil (les rayons ultraviolets ou UV).

Muscles



**Représentation
en coupe de la peau.**

©sophiejacopin.com

Le carcinome basocellulaire se développe à partir des cellules dans la couche la plus profonde de l'épiderme, c'est-à-dire les kératinocytes de la couche basale. Dans deux cas sur trois, il est localisé au niveau du visage, de la tête ou du cou, mais peut également apparaître sur le tronc, les membres, les pieds et les organes génitaux. Il se développe généralement

sur une peau saine, en prenant l'aspect d'un nodule ferme et rosé d'allure perlée ; il s'agit de la forme la plus commune, appelée nodulaire. Il peut aussi se creuser en son centre et former un ulcère. Sur les membres et le tronc, on trouve plus souvent une forme dite superficielle, plane, rouge et squameuse en surface. Plus rarement observé, le carcinome sclérodermoïde prend l'aspect d'une plaque lisse et brillante, mal délimitée et déprimée en son centre ; il est souvent diagnostiqué plus tardivement. D'une manière générale, le carcinome basocellulaire est une tumeur d'évolution lente, pour laquelle le risque de métastases reste exceptionnel (un cas sur 10 000²). Cependant, lorsqu'elle n'est pas traitée, cette tumeur peut entraîner des délabrements physiques ou fonctionnels importants en s'étendant au derme puis au niveau des tissus sous-jacents, comme l'os ou le cartilage.

Le carcinome épidermoïde (appelé autrefois spinocellulaire) se développe au niveau de la couche intermédiaire de l'épiderme. Il peut être localisé sur n'importe quelle partie du corps, mais apparaît le plus souvent au niveau de zones habituellement exposées au soleil. Il peut aussi atteindre les muqueuses. Souvent, ces tumeurs se développent à partir de lésions préexistantes de la peau : kératoses actiniques (petites lésions épaissies de la peau, liées à l'exposition solaire), ulcères chroniques de jambes, cicatrices de brûlures, petites plaques rouges et squameuses (maladie de Bowen). Leur pronostic est moins bon que celui des carcinomes basocellulaires ; en l'absence prolongée de traitement, les carcinomes épidermoïdes peuvent s'étendre aux ganglions lymphatiques voisins et faciliter la dissémination de métastases. Le nombre de cas de carcinomes est plus élevé chez les hommes.

L'âge moyen au diagnostic est de 66,5 ans chez la femme et de 66,7 ans chez l'homme pour les carcinomes basocellulaires et de 77 ans chez la femme et de 74,4 ans chez l'homme pour les carcinomes épidermoïdes³.

Il existe également un troisième **type de carcinome dit de « Merkel »**, du nom d'un type de cellules présents au niveau de l'épiderme. Avec une incidence de 0,3 pour 100 000 personnes, ce cancer est rare mais agressif ; il touche les personnes âgées à peau claire et se développe préférentiellement dans des zones exposées au soleil. Ces dernières années, une augmentation du nombre de cas est observée avec comme principale cause le vieillissement de la population. Les traitements de ces carcinomes, adaptés au cas par cas, ne sont pas abordés dans cette brochure.

Les cancers de la peau en chiffres

Chaque année, près de 80 000 nouveaux cas de cancers de la peau sont diagnostiqués en France. Les carcinomes basocellulaires représentent 70 % de ces nouveaux cas. Les carcinomes épidermoïdes et les mélanomes comptent

pour environ 20 et 10 % des cas, respectivement. Le vieillissement de la population, la modification des habitudes de loisirs et la mode des peaux hâlées ont fait exploser le nombre de cas de cancers de la peau qui a plus que triplé entre 1980 et 2012.

1. Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Grab JJ. Mélanome. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Dermatologie. Paris : Elsevier-Masson ; 2007

2. Grosshans E. Carcinomes basocellulaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 98-620-A-10, 1999, 8 p.

3. Carcinome épidermoïde (spinocellulaire) et ses précurseurs. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 98-625-A-10, 2011, 18p.

Les facteurs de risque

Certaines caractéristiques individuelles augmentent le risque de survenue de cancers cutanés. Toutefois, la plupart d'entre eux sont évitables ; deux tiers des cancers cutanés seraient ainsi imputables à une exposition au soleil trop importante.

Les rayons ultraviolets (UV)

Les rayons ultraviolets (ou UV) sont des rayons qui provoquent des mutations potentiellement cancérogènes sur le matériel génétique (la molécule d'ADN) des cellules cutanées. Parmi les rayons UV, on distingue les UVA, les UVB et les UVC. Si les UVC sont très dangereux pour l'homme, ils ne pénètrent pas au-delà de la stratosphère (tant que la couche d'ozone est présente). Les UVA et les UVB sont les plus dangereux pour l'homme sur Terre. S'y exposer en restant au soleil ou en utilisant des cabines de bronzage augmente fortement le risque de développer un cancer de la peau. Il est donc primordial de se protéger des ultraviolets, qu'ils soient d'origine naturelle (le soleil) ou artificielle (les cabines de bronzage).

En 2009, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé les rayons UV parmi les agents cancérogènes avérés pour l'homme. En janvier 2013, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a rendu un rapport recommandant au ministère de la Santé d'interdire les cabines de bronzage à usage commercial (écartant les appareils à usage thérapeutique). À l'heure actuelle, la loi n°2016-41 de janvier 2016 a restreint l'usage aux seules personnes majeures et en a interdit la publicité.

Le type d'exposition

Une exposition prolongée au soleil (par exemple, dans le cadre d'une profession exercée en plein air) favorise l'apparition des carcinomes ; une exposition intermittente mais forte provoque des coups de soleil qui, à terme, favorisent le développement des mélanomes. Ce risque est donc important pour les vacanciers.

Le Centre international de recherche sur le cancer a classé les rayons UV parmi les agents cancérogènes avérés pour l'homme.

Le phototype

Soumis à une exposition solaire identique, tous les individus n'ont pas le même risque de développer un cancer cutané. En effet, celui-ci dépend de la façon dont la peau réagit aux rayons UV, ce qu'on appelle son phototype : plus la peau, les yeux et les cheveux d'une personne sont

Pour que le soleil reste un ami

- **Éviter de s'exposer au soleil** durant les heures les plus chaudes de la journée (entre 12 et 16 heures).
- **Porter un chapeau, des vêtements** à manches longues et des lunettes de soleil.
- **Sur les zones découvertes, appliquer une crème solaire** d'indice élevé, appliquée en couche épaisse. Renouveler l'application toutes les deux heures et après une baignade.
- **Ne pas exposer directement les enfants** en bas âge aux rayons du soleil de manière prolongée, même s'ils sont protégés par une crème solaire ou des vêtements.
- **S'équiper de vêtements UV protecteurs.**

LES FACTEURS DE RISQUE

naturellement clairs, plus le risque de cancer cutané est important. Ceci étant dit, quel que soit le phototype, il est indispensable de rester vigilant quant aux heures d'exposition et de se protéger des UV grâce aux vêtements, chapeaux, lunettes de soleil, crèmes solaires...

Les grains de beauté

Les grains de beauté, également appelés *nævus pigmentaires*, sont des tumeurs bénignes (non cancéreuses) développées également à partir des mélanocytes. Le risque de transformation d'un *nævus banal* en mélanome est relativement faible (inférieur à 1 sur 10 000⁴). Cependant, le nombre de *nævus* communs ou atypiques (*nævus* d'aspect hétérogène, à bords irréguliers, de plus de 5 mm) ou la présence de *nævus* de naissance (congénital) notamment géant (> 20 cm) augmente le risque de mélanome.

Les autres facteurs de risque

Certaines maladies génétiques comme le *xeroderma pigmentosum* (aussi appelée la maladie « des enfants de la lune ») ou l'albinisme oculo-cutané favorisent les cancers cutanés.

POUR LES CARCINOMES

La baisse des défenses immunitaires (immunosuppression), utilisée dans le traitement des patients ayant reçu une greffe d'organe, entraîne une augmentation du risque de carcinome. L'immunosuppression peut également être liée à une maladie, comme la leucémie ou l'infection par le VIH. L'exposition excessive et répétée aux rayons ionisants X ou gamma (notamment en imagerie médicale) ou à certains agents chimiques (tels que l'arsenic ou les goudrons) peut également induire l'apparition de carcinomes.

POUR LES MÉLANOMES

Lorsque plusieurs mélanomes sont diagnostiqués au sein d'une même famille, on suspecte une forme familiale avec la transmission d'un gène de prédisposition au mélanome. En France, 10 % des mélanomes sont en effet liés à des gènes de prédisposition (notamment CDK4, CDKN2A) transmis⁵.

Le dépistage

Les modalités du dépistage individuel consistent en la consultation d'un dermatologue, dès l'apparition d'une lésion suspecte. Les personnes à risque doivent avoir un suivi rapproché.

Surveiller sa peau

Il est recommandé à tous de surveiller régulièrement ses grains de beauté. Pour cela, la règle ABCDE peut aider : un *nævus* **A**symétrique (non-circulaire), à **B**ords irréguliers, de **C**ouleur non homogène doit conduire à consulter un spécialiste. Toute augmentation de **D**iamètre (> 5 mm) ou une **É**volution générale d'un grain de beauté nécessite également un avis médical. Un autre très bon indicateur est le signe du « vilain petit canard », c'est-à-dire un grain de beauté différent des autres. Il faut savoir qu'on a tendance à avoir le même type de grain de beauté sur tout le corps. Prendre ses *nævus* en photo, ou les faire photographier dans les parties du corps qu'on ne voit pas, est recommandé afin de faciliter la surveillance évolutive.

Consulter un dermatologue

Qu'elle soit motivée ou non par la présence de lésions suspectes, la consultation de dépistage permet au dermatologue d'évaluer l'aspect des grains de beauté et la présence de lésions anormales de la peau sur l'ensemble du corps et de la tête.

Dans le cas de suspicion de cancer, le dermatologue s'aide en repérant les *nævus* qui ont un aspect différent du profil général des autres *nævus* du patient. Dans tous les cas, il peut utiliser un appareil grossissant pour observer

4. Guillot B. Dépistage et cancers cutanés. Paris : Springer ; 2008.

5. Gaudy-Marqueste C, Monestier S, Grob JJ. Mélanome. Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Dermatologie. Paris : Elsevier-Masson ; 2007



Le dermatologue peut utiliser un dermatoscope pour observer une lésion.

les lésions : c'est le dermatoscope. Il s'agit d'une loupe qui facilite la distinction entre les différentes tumeurs cutanées en visualisant la jonction dermo-épidermique. Le spécialiste peut aussi photographier certaines lésions pour en faciliter la surveillance d'une consultation à l'autre.

1 journée pour sauver sa peau

Chaque année, au mois de mai, le Syndicat national des dermatologues - vénéréologues (SNDV) organise une journée nationale de dépistage des cancers de la peau (voir Les contacts, page 35). Partout en France, des spécialistes offrent un examen de dépistage anonyme et gratuit à toutes les personnes qui le souhaitent. Cette rencontre est aussi l'occasion de sensibiliser la population aux risques liés à l'exposition solaire et de réitérer les recommandations de prévention.

Le diagnostic

Quel que soit le type de cancer cutané, le diagnostic repose essentiellement sur l'analyse anatomopathologique (microscopique) de la lésion.

Une tumeur cutanée n'entraîne pas de symptôme clinique particulier. C'est l'aspect et surtout la biopsie de la lésion qui permettent de confirmer ou non le diagnostic de cancer.

La biopsie : l'examen clé du diagnostic

Il est en général difficile de poser un diagnostic formel de cancer à partir du seul aspect clinique d'une lésion cutanée ou d'un grain de beauté. Certaines lésions bénignes, des maladies de peau ou des anomalies pré-cancéreuses peuvent prendre une forme voisine de celle d'un carcinome.

À l'inverse, certains carcinomes peuvent avoir un aspect très différent des formes typiques et fréquentes. Enfin, les mélanomes à un stade précoce peuvent être très difficiles à distinguer d'un naevus atypique.

Dans les cas de cancers probables, c'est-à-dire quand la lésion a un aspect typique d'un cancer, elle est souvent retirée d'emblée par chirurgie (voir Les traitements, page 18) puis analysée. Dans les autres cas, et surtout si la lésion est étendue en surface, ou avant un traitement par radiothérapie ou cryochirurgie, le diagnostic n'est posé qu'après avoir réalisé une biopsie.

Il s'agit de prélever un petit échantillon de la lésion sous anesthésie locale et d'en faire une analyse anatomopathologique, c'est-à-dire un examen microscopique. L'observation de la nature et de l'organisation des cellules

LE DIAGNOSTIC

de l'échantillon confirme ou non la nature maligne de la lésion et permet donc de poser ou non le diagnostic de cancer. Grâce à cette analyse, le sous-type du carcinome ou du mélanome peut alors être précisé. Cette information apporte à la fois des indices en terme de gravité de la tumeur et de risque de progression. Cette caractérisation précise du cancer permet d'orienter le choix du traitement.

L'évaluation de la gravité du cancer

La gravité d'une tumeur dépend d'un certain nombre de caractéristiques. Dans le cas des cancers cutanés, il s'agit principalement de leur extension locale, locorégionale ou métastatique, et de leur risque de récurrence.

- **Les carcinomes basocellulaires**, pour lesquels le risque de récurrence est le plus bas, sont souvent situés au niveau du tronc ou des membres. Ils ont une taille souvent inférieure à 1 cm et sont de bon pronostic. A contrario, les carcinomes basocellulaires à plus fort risque de récurrence sont ceux de grande taille, situés sur le visage, autour des orifices naturels, ceux histologiquement infiltrants ou sclérodérmoïdes et/ou ceux ayant déjà récidivé. Le risque de métastase restant exceptionnel, la recherche d'une atteinte locorégionale (ganglions lymphatiques) ou à distance (métastases) n'est donc pas systématique.
- **Les carcinomes épidermoïdes de grande taille** (> 2 cm) et situés sur le visage, la paume ou les muqueuses sont de moins bon pronostic que ceux

d'autres localisations. Certaines formes histologiques semblent également plus à risque de récurrence. L'extension aux ganglions lymphatiques voisins ou à des organes à distance étant possible, un bilan doit permettre d'apprécier le degré d'évolution de la maladie. Plus le carcinome est avancé, plus le risque est important pour le patient.

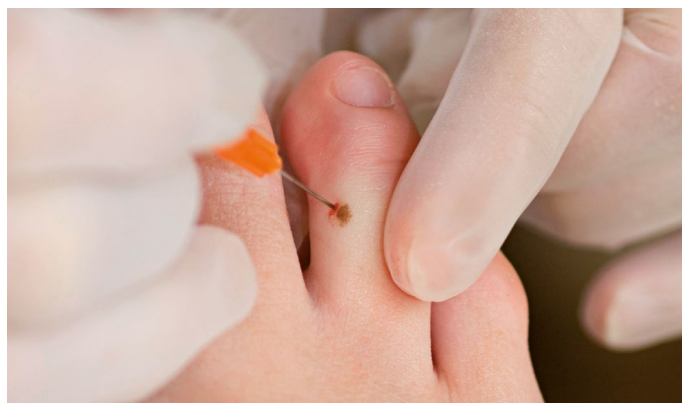
- **Les mélanomes évoluent**, en l'absence de traitement, en touchant progressivement les couches plus profondes de l'épiderme puis du derme. L'indice de Breslow (qui correspond à l'épaisseur de la tumeur en millimètre, mesurée sur la biopsie) indique cette extension. Par la suite, les mélanomes peuvent s'étendre aux ganglions lymphatiques voisins, ainsi qu'aux organes à distance (métastases).

La gravité des mélanomes est étroitement corrélée à ce degré d'évolution.

Les principaux facteurs pronostiques du mélanome

- **L'épaisseur de la tumeur** : plus la tumeur est fine et plus le pronostic est bon.
- **L'ulcération de la tumeur** : une tumeur ulcérée est de moins bon pronostic qu'une lésion qui ne l'est pas.
- **L'envahissement du ganglion sentinelle** : les ganglions lymphatiques sont des organes impliqués dans la défense immunitaire de l'organisme. Ils font partie du système lymphatique qui draine tout le corps. Le ganglion sentinelle est le premier de la chaîne ganglionnaire qui draine la région du mélanome. Si l'analyse du ganglion sentinelle montre la présence de cellules cancéreuses, cela indique un début d'expansion de la tumeur au reste de l'organisme.

C'est en fonction de ces critères pronostiques que le bilan initial, la surveillance et le traitement seront établis.



Quand la lésion a un aspect typique de cancer, elle est souvent retirée d'emblée par chirurgie puis analysée.

Les traitements

Le traitement des cancers cutanés est essentiellement chirurgical pour les stades précoces. Pour les mélanomes les plus évolués, le développement de nouveaux médicaments, rendu possible grâce aux progrès de la recherche, a permis d'améliorer la prise en charge des patients.

Le traitement d'un carcinome

Dans la majorité des cas, les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes restent localisés et peuvent donc être traités par chirurgie sans risque de récurrence s'ils sont ôtés en totalité.

LA CHIRURGIE

L'opération, appelée exérèse chirurgicale, a lieu sous anesthésie locale ou générale, selon la localisation de la lésion. L'opération consiste à retirer la tumeur ainsi que quelques millimètres du tissu sain qui l'entoure. L'objectif est de s'assurer du retrait total des cellules malignes. Après l'opération, une analyse au microscope du tissu retiré (analyse anatomopathologique) permet de savoir si des cellules malades sont susceptibles d'être restées en place et si une nouvelle intervention est nécessaire.

Si la complexité de la tumeur est telle que la probabilité d'une réintervention est forte d'emblée, on effectue une analyse exhaustive de tous les bords de la lésion et parfois, une exérèse en deux temps opératoires : on s'assure d'avoir enlevé le cancer en totalité avant de procéder à la fermeture chirurgicale.

Dans certains cas, quand il faut préserver au maximum l'épaisseur de la peau saine, une chirurgie micrographique de Mohs (CMM) est proposée. Il s'agit de retirer le cancer par petites couches de cellules. Cette technique, qui n'est disponible que dans certains centres, est principalement proposée pour traiter les tumeurs récidivantes, de mau-

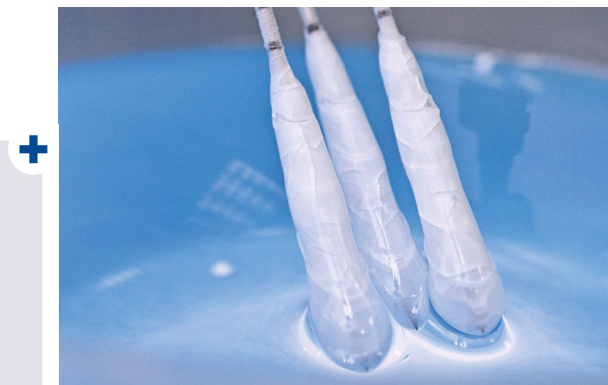
vais pronostic et quand la localisation est délicate (nez, paupière...). La prise en charge nécessite à la fois une équipe chirurgicale et une équipe d'anatomopathologistes chargée de l'analyse histologique immédiate. Dès leur retrait, les tissus sont analysés dans leurs trois dimensions afin d'indiquer en temps réel au chirurgien à quel endroit et comment réintervenir. Les allers-retours entre chirurgiens et anatomopathologistes sont aussi nombreux que nécessaires au cours de l'intervention, jusqu'à l'obtention de bords sains.

LA CRYOTHÉRAPIE ET CRYOCHIRURGIE

Il s'agit de « brûler » les cellules cancéreuses par le froid. On utilise le plus souvent de l'azote liquide ou du protoxyde d'azote.

Pour les lésions superficielles, comme les carcinomes basocellulaires superficiels, on peut utiliser la cryothérapie qui consiste à appliquer de l'azote liquide directement sur la lésion. La brûlure superficielle détruit alors les cellules cancéreuses. Pour les lésions plus évoluées et si la chirurgie n'est pas possible, la cryochirurgie permet d'introduire une sonde réfrigérée au niveau de la tumeur. De même que pour la cryothérapie, la température négative « brûle » les cellules cancéreuses. Cette technique est réalisée sous anesthésie locale, en une ou plusieurs séances. Sa principale limite est d'être réalisée à l'aveugle ; la lésion traitée est détruite et ne peut ainsi pas être analysée après l'opération. En revanche, pratiquée par des professionnels expérimentés, la cryochirurgie peut apporter des résultats comparables à la chirurgie. On la propose souvent aux patients âgés ou dans les cas de carcinomes de bon pronostic, peu étendus.

La cryochirurgie consiste à exposer la tumeur à une sonde à l'azote liquide ; la température négative brûle et détruit les cellules cancéreuses.



©Belmonte/BSip

LES TRAITEMENTS

LA RADIOTHÉRAPIE

Elle vise à détruire les cellules cancéreuses par irradiation locale (rayons X, gamma, photons ou électrons). Elle est surtout intéressante dans le cas de carcinomes récidivants ou étendus localement, et lorsque la chirurgie ou l'anesthésie générale n'est pas possible ou refusée par le patient.

Elle présente, en revanche, plusieurs inconvénients. On ne peut pas vérifier par un examen au microscope que toute la lésion a bien été traitée et elle expose au risque d'effets secondaires immédiats (radiodermite aiguë avec notamment des irritations et des brûlures) et au long cours (radiodermite chronique et risque de survenue de carcinomes des années plus tard). Actuellement, la radiothérapie est donc privilégiée auprès de patients âgés, quand la chirurgie est récusée et chez qui on pense ne pas voir apparaître les effets secondaires tardifs du fait de leur âge déjà avancé.

Il existe d'autres stratégies thérapeutiques efficaces dans certains contextes de bon pronostic pour les carcinomes superficiels :

- **le 5-fluoro-uracile.** C'est un médicament de chimiothérapie qui est appliqué sous forme de crème sur la lésion ;
- **la cryothérapie** (voir plus haut) ;
- **la photothérapie dynamique** qui consiste à exposer la lésion à un certain type de rayons lumineux pendant un temps défini, après avoir appliqué localement un produit photosensibilisant qui augmente l'action des rayons sur les cellules cancéreuses ;
- **l'imiquimod (Aldara®)** est un produit à appliquer localement. Ce produit stimule, au niveau de la lésion, le système immunitaire pour faciliter la mort des cellules tumorales. Il s'agit donc d'une immunothérapie locale.

Ces techniques ne peuvent être proposées que chez les patients qui acceptent d'être régulièrement suivis par une équipe médicale qui peut alors vérifier la disparition des lésions après le traitement et réaliser au moindre doute une biopsie.

Actuellement, la radiothérapie est privilégiée auprès de patients âgés.

Dans le cas de carcinomes basocellulaires évolués ou inopérables ou pour traiter des formes métastatiques rares, le patient peut se voir prescrire :

- **le vismodegib (Erivedge®),** une molécule de thérapie ciblée. Elle bloque un mécanisme essentiel pour le fonctionnement de la cellule cancéreuse et entraîne alors la mort de celle-ci. Ce médicament, qui se prend par voie orale, est très efficace, mais s'accompagne de plusieurs effets secondaires (fatigue, troubles du goût, crampes musculaires), qui rendent son traitement prolongé difficile à supporter.

Sa prescription doit être faite avec une grande prudence en particulier chez les femmes : pris pendant une grossesse, ce médicament expose le fœtus à un risque de malformations.



Si la chirurgie reste le principal traitement proposé en cas de carcinome, d'autres options thérapeutiques peuvent être envisagées.

Le traitement d'un mélanome

Compte tenu de leur gravité et de leur rapidité d'évolution potentielle, les décisions thérapeutiques qui concernent les mélanomes sont prises collégalement entre plusieurs spécialistes du cancer (dermatologues, oncologues, chirurgiens) lors de Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP). Elles sont résumées dans un document, le Programme personnalisé de soins (PPS), qui doit être remis au patient dès le début de sa prise en charge.

LA CHIRURGIE

Elle constitue la première option de traitement envisagée. L'opération se déroule sous anesthésie locale ou générale, lorsque des ganglions lymphatiques doivent être retirés. Elle dure généralement moins d'une heure.

Le chirurgien réalise ce que l'on appelle une exérèse élargie, c'est-à-dire que la lésion est retirée avec une marge de sécurité. La largeur de cette marge est de 5 à 20 millimètres, ce qui permet de s'assurer qu'aucune cellule cancéreuse, légèrement distante du mélanome, ne reste en place et ne favorise ainsi le développement d'une récurrence locale.

Au cours de cette chirurgie, le ganglion sentinelle peut être retiré et analysé. Cette procédure a pour objectif de rechercher la présence éventuelle de cellules cancéreuses au niveau régional, dans les ganglions lymphatiques (on parle de micro-métastases). En pratique, une scintigraphie ganglionnaire précède le geste opératoire. Un produit radioactif est injecté sur le site du mélanome et permet de repérer par imagerie le principal ganglion drainant la région, pour le prélever et l'analyser. Si l'analyse montre la présence de cellules cancéreuses dans ce ganglion, le pronostic du patient est moins bon et la surveillance sera plus étroite.

En revanche, la découverte d'un ganglion sentinelle métastatique n'entraîne plus systématiquement le retrait de l'ensemble de la chaîne ganglionnaire (curage ganglionnaire) ; cette intervention ne change pas le pronostic à long terme. Si l'extension régionale ou le risque de récurrence du mélanome sont importants, des traitements complémentaires (adjuvants) sont proposés.

Chirurgie, cicatrisation et résultats esthétiques

L'ablation d'un mélanome ou d'un carcinome de petite taille laissera généralement une cicatrice discrète, formée rapidement et dont les répercussions esthétiques resteront modérées. Mais ce n'est pas toujours le cas : lorsque la tumeur est de diamètre important ou lorsque l'extension aux tissus sous-jacents est profonde, le chirurgien doit parfois procéder à l'ablation d'un volume de tissu important. La fermeture de la plaie par une suture classique de la peau des berges n'est alors pas possible. Selon l'importance de la lacune de peau à combler, la chirurgie peut proposer différentes techniques :

- une « cicatrisation dirigée » en appliquant un pansement gras spécial qui aide au comblement de la plaie et à sa cicatrisation. Le résultat esthétique de cette technique n'est pas toujours satisfaisant ;

- une cicatrisation par un lambeau de peau vivant.

Prélevé juste à côté de la plaie, ce lambeau est déplacé sur la lésion tout en restant attaché par un côté, ce qui lui permet de rester vivant. Elle donne généralement de bons résultats esthétiques ;

- une greffe de peau, souvent prélevée au niveau de la cuisse, de la fesse ou du dos, est aussi envisageable. Hormis les cas où la cicatrisation est difficile à obtenir, cette greffe est proposée pour optimiser le résultat esthétique. Le prélèvement est fait sur une région où la peau ressemble à celle de la zone à combler (couleur, texture).

Thérapies ciblées et immunothérapies ont profondément transformé la prise en charge des formes avancées de mélanome.

L'INTERFÉRON ALPHA-2A

Il s'agit d'un médicament immunomodulateur, c'est-à-dire qui mobilise les mécanismes de défense de l'organisme aptes à combattre les cellules cancéreuses. Le traitement est injecté régulièrement par voie sous-cutanée pendant plusieurs mois afin de limiter la prolifération des cellules cancéreuses résiduelles. La limite de ce traitement réside dans les importants effets secondaires qu'il induit (voir Les effets secondaires des traitements, page 26). Compte tenu des résultats positifs des immunothérapies et de la combinaison de thérapies ciblées, le recours à l'interféron va disparaître progressivement.

En cas de métastases

L'arrivée des molécules de thérapies ciblées et d'immunothérapies dans l'arsenal thérapeutique a profondément transformé la prise en charge des formes avancées de mélanome depuis le début des années 2010. Aujourd'hui, thérapies ciblées et immunothérapies remplacent progressivement les médicaments de chimiothérapie qui sont souvent plus toxiques et dont l'efficacité est moindre.

L'IMMUNOTHÉRAPIE

Cette stratégie thérapeutique en plein essor consiste à utiliser les défenses naturelles du patient pour lutter contre la tumeur. Les dernières immunothérapies mises au point reposent sur l'utilisation d'anticorps capables de rétablir la capacité d'action des cellules immunitaires susceptibles de reconnaître les cellules cancéreuses et de les détruire.

Il s'agit le plus souvent d'un anticorps reconnaissant la protéine PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), qui peut aussi être associé à un second, un anti-CTLA-4 (ipilimumab). Ce traitement est administré par voie intraveineuse.

Il existe une autre forme d'immunothérapie dont l'action est locale. L'agent utilisé est un virus de l'herpès qui a subi plusieurs modifications génétiques. Il est capable d'infecter spécifiquement les cellules cancéreuses, de s'y multiplier et de les détruire ; s'ensuit alors l'activation du système immunitaire. La présence du virus induit également la production d'une molécule immunostimulante. Le médecin injecte le médicament, le T-VEC (Imlygic®), directement au niveau de la tumeur cutanée.

Cette stratégie thérapeutique, qui exclut certaines localisations où l'on trouve des métastases, s'adresse en particulier aux patients dont le mélanome s'est étendu localement avec peu de métastases profondes. L'immunothérapie locale peut être utilisée également dans le cas de mélanome inopérable.

LES THÉRAPIES CIBLÉES

L'exérèse ou la biopsie d'un mélanome initial ou d'une métastase cutanée permet la réalisation d'une analyse moléculaire (ou typage moléculaire) de la tumeur. Celle-ci vise à identifier des altérations de gènes (*BRAF*, *NRAS* et *CKIT*) responsables d'une hyperactivation de certains mécanismes impliqués dans le développement et la prolifération des cellules cancéreuses. Les molécules de thérapie ciblée ciblent spécifiquement telle ou telle altération.

Aujourd'hui, on sait que la moitié des patients atteints de mélanome est porteuse d'une mutation du gène *BRAF*. Pour eux, il existe désormais des inhibiteurs de BRAF (on parle aussi d'« anti-BRAF » dont le vémurafenib et le dabrafenib), mais aussi des inhibiteurs de MEK (tramétinib, cobimétinib...). Ces molécules doivent être associées pour augmenter l'efficacité du traitement et diminuer le risque de rechute.

Ces thérapies ciblées sont des thérapies orales, le patient prenant des comprimés chaque jour, au domicile. Pour les rares mélanomes avec mutation de *KIT*, on peut proposer des thérapies ciblées anti-KIT comme l'imatinib, mais les réponses thérapeutiques ne sont pas aussi prolongées que la combinaison de thérapies ciblées anti-BRAF / anti-MEK, qui s'adressent aux mélanomes avec mutation de *BRAF*. Enfin, nous ne disposons pas encore de traitement ciblé pour les 15 % de patients dont le mélanome est porteur de mutation de *NRAS*. La mise au point de nouvelles combinaisons de molécules est aujourd'hui un axe fort de la recherche clinique (voir « Les espoirs de la recherche », page 31).

LA CHIMIOTHÉRAPIE

Les médicaments de chimiothérapie sont de moins en moins utilisés. Ils sont néanmoins prescrits en cas d'échec de l'immunothérapie, puis des thérapies ciblées.

LES TRAITEMENTS

LA RADIOCHIRURGIE PAR GAMMA-KNIFE

Les métastases cérébrales sont très fréquentes lorsque le mélanome s'étend. Cette localisation critique nécessite des traitements à effet rapide. L'équipe soignante s'oriente alors le plus souvent vers un traitement par « Gamma-knife » lorsque le nombre de métastases n'est pas trop important. Cette technique de radiochirurgie très focalisée, qui utilise des rayons gamma, est efficace et globalement bien tolérée.

Les effets secondaires des traitements

Avant la prise en charge thérapeutique, le médecin informe le patient des éventuels effets indésirables induits par le traitement. Chaque patient réagit différemment, selon le type de traitement et son intensité. Quoi qu'il en soit, l'équipe médicale est là pour prévenir ou prendre en charge les maux que peut développer le patient.

EN CAS DE CHIRURGIE

Une douleur postopératoire peut être ressentie au niveau de la plaie pendant quelques heures à quelques jours. Une prise d'antalgiques peut la soulager. Dans certains cas exceptionnels, la douleur peut persister plus longtemps. Des œdèmes (gonflements) ou des ecchymoses (« bleus ») peuvent apparaître peu après l'opération, notamment au niveau de certaines zones d'intervention comme le visage. Sans gravité, ils disparaissent généralement après quelques jours. De façon moins spécifique, l'intervention expose aux risques classiques liés à une opération chirurgicale : risque d'infection, hémorragie locale, complication au niveau de la cicatrice...

Dans le cas où la chirurgie a également nécessité le retrait de ganglions sentinelles, un lymphocèle (une poche de liquide lymphatique qui s'accumule près de la zone opérée) peut se former, puis disparaître progressivement.

L'équipe médicale est là pour prévenir ou prendre en charge les maux que peut développer le patient.

Avant la prise en charge thérapeutique, le médecin informe le patient des éventuels effets indésirables induits par le traitement.



©iStock / Sam Edwards

EN CAS DE CRYOCHIRURGIE

Immédiatement après l'opération, une rougeur, un œdème ou une cloque peut apparaître. Parfois, les patients se plaignent de douleurs, d'une sensation de brûlure mais ces manifestations persistent rarement au-delà de quelques jours. La zone traitée forme une croûte qui laissera place à une cicatrice généralement de bonne qualité esthétique.

EN CAS DE PRISE D'INTERFÉRON

L'interféron alpha-2a peut donner de la fièvre (syndrome pseudo grippal), des maux de tête, des nausées, une baisse de tension (hypotension) et des douleurs musculaires (myalgies). Il peut aussi entraîner des états dépressifs.

EN CAS DE PHOTOTHÉRAPIE DYNAMIQUE

Les événements indésirables sont rares et généralement modérés : durant la séance, les patients peuvent ressentir une douleur qui disparaît dès l'arrêt de l'irradiation. À la suite du traitement, la zone traitée devient rouge ; cet érythème peut persister durant quelques jours. Quelquefois, une croûte ou une cloque peut se former transitoirement. L'application de vaseline est alors souvent préconisée.

EN CAS DE PRISE D'IMIQUIMOD

Ce traitement induit principalement une inflammation avec des démangeaisons (prurit), un érythème et des croûtes au niveau du site d'application.

qui peuvent nécessiter de diminuer ou d'interrompre transitoirement le traitement. Il peut aussi avoir des effets plus généraux avec un état pseudo-grippal transitoire.

EN CAS DE RADIOTHÉRAPIE

Les principaux effets secondaires de la radiothérapie varient selon la zone irradiée mais correspondent généralement à une altération transitoire de la peau : rougeur, sécheresse, perte de sensibilité, ulcération. Des lésions chroniques de la peau peuvent survenir des années plus tard, ainsi que des carcinomes cutanés.

EN CAS DE CHIMIOTHÉRAPIE

Selon le médicament utilisé, les effets secondaires sont : fatigue, fièvre, nausées, vomissements, perte de cheveux (alopécie), troubles de la formule sanguine... Un traitement spécifique peut être proposé pour les atténuer.

EN CAS DE PRISE DE THÉRAPIES CIBLÉES

Les effets indésirables dépendent du médicament et/ou de la combinaison prescrit ; les plus fréquemment observés sont la fièvre, les frissons, la diminution de l'appétit, la fatigue, des diarrhées, des nausées, des douleurs articulaires et des réactions cutanées.

EN CAS D'IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie provoque également des effets secondaires qui sont induits par le fait que le système immunitaire est très stimulé⁶. Selon les molécules utilisées, les plus fréquents sont les nausées, la fatigue, des problèmes gastro-intestinaux, des éruptions et des démangeaisons cutanées, des atteintes du foie, des insuffisances hormonales définitives. Le recours de plus en plus fréquent à des combinaisons, qui améliorent l'efficacité du traitement, engendre des effets secondaires plus importants qui peuvent contraindre le patient à suspendre ou arrêter son traitement. Une partie de ces effets secondaires s'apparentent à des réactions auto-immunes, conséquences d'une activation trop intense du système immunitaire. La prise en charge par immunothérapie (anti PD-1/CTLA-4) nécessite un suivi spécifique par une équipe médicale ayant une bonne connaissance de ces effets indésirables potentiels. Certaines de ces manifestations peuvent être soulagées. Il est nécessaire d'en parler à son médecin.

6. Weber et coll., *Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner*, Journal of clinical oncology, vol 33, n°18, pages 2092-2100, juin 2015

Vivre avec et après la maladie

L'annonce d'un cancer constitue un traumatisme pour le patient et ses proches. En parler peut aider à accepter la maladie. Cette étape est essentielle : elle contribue à l'efficacité des traitements et facilite l'apprentissage des nouvelles habitudes qui leur sont consécutives.

Être soutenu pendant et après la maladie

Ne pas perdre pied et éviter les baisses de moral contribuent à l'efficacité des traitements contre le cancer. Pour s'impliquer pleinement dans sa prise en charge, il est précieux que le patient soit entouré de ses proches et de personnel soignant. L'objectif est qu'il puisse exprimer ses inquiétudes et trouver des réponses à ses questions.

Plusieurs dispositifs extérieurs à la famille et à l'équipe soignante peuvent également aider le patient à accepter la maladie et devenir acteur de son combat :

- **les psychologues ou psycho-oncologues** sont présents au sein des services médicaux pour écouter et échanger avec les patients et leur entourage ;
- **les associations de patients** sont très actives.
Il existe des permanences téléphoniques et des groupes d'échange permettant aux patients ou aux proches de dialoguer avec des personnes touchées directement ou indirectement par le cancer (voir Les contacts utiles, page 35).

Le processus de cicatrisation

Pour assurer une cicatrisation complète, les bains sont généralement proscrits et les douches parfois non recommandées, dans les jours qui suivent l'opération, selon la technique chirurgicale. Lorsque c'est nécessaire, une aide infirmière à domicile est proposée. Ensuite, le retrait des points de suture se fait selon le calendrier donné par le médecin, dans les 5 à 15 jours qui suivent ; dans certains cas, des fils bio-résorbables sont utilisés. Pendant les une à deux années qui suivent l'opération, il est important de ne pas exposer la cicatrice au soleil sans protection. La cicatrisation est un phénomène lent de réparation cutanée : il faut en général attendre deux ans pour que la cicatrice prenne son aspect définitif. Si, au terme de cette évolution, le résultat ne devait pas être esthétiquement satisfaisant et devenait gênant pour le vécu du patient, un traitement local pourrait être envisagé (principalement le laser).

Une surveillance et un suivi plus stricts

Un patient ayant déjà eu un mélanome ou un carcinome cutané présente plus de risques de développer un nouveau cancer de la peau qu'une personne n'ayant pas d'antécédent personnel. Par ailleurs, le risque de récurrence de la tumeur traitée ne peut être écarté dans les premières années suivant sa prise en charge.

Toutes les personnes ayant été traitées pour un mélanome ou un carcinome reçoivent plusieurs recommandations de la part de l'équipe médicale :

- **apprendre le principe de l'auto-surveillance** et la pratiquer au moins une fois tous les trois mois (voir Le dépistage, page 15) ;
- **consulter son spécialiste au moins une fois par an** pour les carcinomes ; un suivi plus rapproché est généralement requis dans les premiers temps suivant le traitement d'un mélanome ou lorsque les risques de récurrence d'un carcinome sont particulièrement forts ;
- **adopter systématiquement toutes les recommandations de protection** vis-à-vis de l'exposition solaire (voir Les facteurs de risque, page 10).

Les espoirs de la recherche

Les patients atteints de cancers de la peau ont été les premiers à bénéficier des progrès considérables liés à l'arrivée des thérapies ciblées et de l'immunothérapie. Les essais se poursuivent et nécessitent une contribution active des patients.

Combinaison des molécules

De nombreux essais cliniques évaluent de nouvelles combinaisons de molécules de thérapie ciblée et d'immunothérapie disponibles. Des premiers résultats montrent par exemple que l'ipilimumab (un anti-CTLA4) associé au nivolumab (anti-PD1) permet une augmentation de la survie des patients atteints d'un stade avancé de mélanome⁷. On commence à évaluer des combinaisons entre thérapies ciblées et immunothérapie.

Pour lutter contre les métastases cérébrales, qui sont de mauvais pronostic, deux types de combinaisons de molécules donnent des résultats encourageants : une combinaison d'immunothérapie (ipilimumab + nivolumab) et une combinaison de thérapies ciblées (dabrafenib + tramétinib).

Disposer d'un traitement adjuvant

Après le traitement initial, c'est-à-dire l'ablation de la tumeur et des ganglions métastatiques par chirurgie, l'immunothérapie par anti-PD1 (nivolumab ou pembrolizumab) ou la combinaison de thérapies ciblées (dabrafenib + tramétinib) permettent de diminuer le risque de récurrence. Ces traitements seront probablement bientôt accessibles sur le marché.

7. Wolchok JD et coll, « Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma », NEJM, 377, pages 1345-1356, 2017

Pour lutter contre les métastases cérébrales, deux types de combinaisons de molécules donnent des résultats encourageants

Comprendre les résistances aux thérapies ciblées

Les thérapies ciblées peuvent, chez certains patients, montrer une efficacité impressionnante dès les premières semaines de traitement. Malheureusement cette efficacité n'est souvent que transitoire, la croissance tumorale reprenant alors après quelques semaines ou quelques mois de traitement. Les travaux de recherche fondamentale sont indispensables pour comprendre

la biologie des cellules cancéreuses et identifier les mécanismes responsables de ces phénomènes de résistance. Tout l'enjeu est d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour contrer ou contourner ces résistances, voire d'identifier des leviers plus efficaces. Les mécanismes dans lesquels sont impliquées les protéines BRAF et MEK, des « MAP-kinases » sont évidemment étudiés de près mais n'excluent pas d'autres pistes de recherche.

Identifier des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité des immunothérapies

Si elles sont durablement efficaces chez environ 40 à 50 % des patients, les immunothérapies qui utilisent des anti PD-1 et des anti CTLA-4 ne présentent pas de bénéfice pour la majorité restante. Savoir identifier a priori les patients susceptibles d'en bénéficier est donc un enjeu majeur pour le développement clinique de ces thérapies. En 2017, la Fondation ARC a ainsi fait le choix de soutenir l'étude CHECK'UP dont l'objectif est d'identifier des signatures prédictives d'une réponse positive aux immunothérapies anti-PD-1 et anti PD-L1.

La Fondation ARC et la recherche sur les cancers de la peau

La Fondation ARC soutient des projets de recherche portant sur les mécanismes biologiques impliqués dans l'apparition des différents types de cancers de la peau, l'évolution rapide de certains de ces cancers et leur résistance éventuelle aux traitements actuels. Ces travaux ouvrent la voie au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. De 2013 à 2017, 194 projets en lien avec les cancers de la peau ont reçu le soutien de la Fondation ARC pour un montant de 17,3 millions d'euros.

→ COMPRENDRE LA FORMATION ET LE DÉVELOPPEMENT DES CANCERS DE LA PEAU

LES CANCERS DE LA PEAU : UNE HISTOIRE DE GÈNES

Plusieurs projets soutenus par la Fondation ARC portent sur les mécanismes moléculaires à l'origine des cancers de la peau. Certains d'entre eux s'intéressent au rôle des altérations génétiques : comment apparaissent-elles ? comment entraînent-elles la transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse ?

Une mauvaise réparation des dommages causés à l'ADN, une mauvaise lecture du code génétique ou encore des modifications dites « épigénétiques » de l'ADN font partie des pistes explorées qui peuvent causer un fonctionnement anormal de la cellule.

De nombreuses études cherchent également à identifier les protéines impliquées dans la multiplication incontrôlée des cellules cancéreuses et dans leur résistance aux traitements actuels. La recherche et la caractérisation de nouvelles protéines responsables de la croissance des tumeurs de la peau permettra aussi aux chercheurs de mieux comprendre comment utiliser les thérapies ciblées, ou d'en développer de nouvelles.

LE MICROENVIRONNEMENT TUMORAL

La Fondation ARC soutient également des équipes qui étudient comment les cellules, entourant la tumeur, peuvent favoriser la croissance tumorale et la dissémination des cellules tumorales. De nombreux projets s'intéressent à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins ou lymphatiques à proximité de la tumeur, ou encore à la production par des cellules saines environnantes de molécules favorisant la prolifération ou la migration des cellules cancéreuses.

LE RÔLE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

D'autres travaux portent sur le fonctionnement du système immunitaire et sur son rôle au sein de la tumeur. En effet, lorsque les cellules immunitaires y pénètrent, les chercheurs ont montré que leur capacité à détruire les cellules tumorales était perturbée. Avec l'appui de la Fondation ARC, ils travaillent à mieux comprendre comment réactiver leur pleine capacité anti-tumorale afin de s'en servir d'arme contre la tumeur. Ces travaux devraient contribuer au développement de nouvelles immunothérapies et permettre d'améliorer l'efficacité d'autres traitements comme la chimiothérapie ou la radiothérapie.

→ AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE

Des chercheurs mettent au point grâce au soutien de la Fondation ARC des nouvelles techniques d'imagerie ou des tests sanguins pour mieux suivre la progression de la maladie et évaluer l'efficacité des traitements. Certains explorent de nouveaux marqueurs permettant de prédire l'efficacité des traitements ou d'anticiper des résistances potentielles afin de personnaliser au mieux le traitement de chaque patient. Les chercheurs développent également de nouvelles molécules thérapeutiques et de nouvelles associations de traitements visant à combattre les cancers de la peau.

LES CONTACTS

L'Institut national du cancer (INCa)

propose différents dossiers sur le mélanome cutané.

www.e-cancer.fr

et un service téléphonique anonyme et confidentiel au

0 805 123 124

(service et appel gratuits du lundi au vendredi, de 9h à 19h et le samedi de 9h à 14h).

Le Syndicat national des dermatologues-vénéréologues (SNDV)

organise en mai la journée nationale de prévention et de dépistage des cancers de la peau.

www.syndicatdermatos.org

L'Association mélanome sans angoisse (Amesa)

écoute, soutient psychologiquement et informe les patients et leurs proches.

Permanence téléphonique tous les jeudis de 18 à 22h :

02 40 89 50 56

www.melanome-amesa.com

L'Association Vaincre le mélanome

propose sur son site Internet un dossier d'information sur les mélanomes.

www.vaincrelemelanome.fr

ARCAGY

propose sur son site Internet un dossier d'information sur les cancers de la peau.

www.infocancer.org

Notre objectif : guérir le cancer, tous les cancers

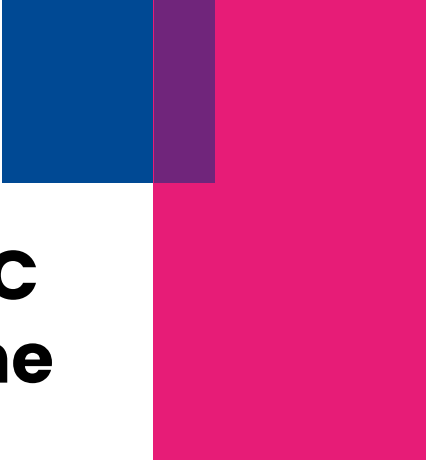


© ERIC M. JENCKE NOIRE/FONDATION ARC

Pour agir aux côtés de la **Fondation ARC**

- Faites un don par chèque ou sur notre site sécurisé :
www.fondation-arc.org
- Organisez une collecte
- Pour toute autre initiative, contactez-nous au :
01 45 59 59 09 ou **donateurs@fondation-arc.org**
- Informez-vous sur les legs, donations et assurances-vie au :
01 45 59 59 62





La Fondation ARC pour la **recherche** sur le **cancer**

**Notre conviction : seule la recherche vaincra le cancer.
Notre ambition : libérer l'extraordinaire potentiel
de la recherche française en cancérologie. Notre objectif :
parvenir un jour à guérir le cancer, tous les cancers !**



Dans un monde où le cancer reste une des premières causes de mortalité, nous avons la conviction que **seuls les progrès de la recherche permettront de guérir les cancers !** C'est pourquoi nous avons mis la recherche au cœur de notre mission, une recherche sur le cancer et pour les individus, une recherche dynamique et positive, accessible au plus grand nombre.

Notre mission au quotidien est de dessiner les orientations stratégiques de la recherche en cancérologie, de soutenir les initiatives les plus innovantes d'aujourd'hui pour demain, d'accélérer les projets les plus prometteurs, de détecter, fédérer et valoriser les meilleurs talents, et de partager avec toutes et tous les connaissances qui permettent d'être mieux armé face à la maladie.

C'est grâce aux découvertes des scientifiques, portés par un **élan de solidarité** des donateurs aux chercheurs, pour les patients et les patientes, qu'aujourd'hui nous contribuons à guérir 60% des cancers. En 2025, nous avons la volonté de porter ce chiffre à 2 cancers sur 3. Demain, nous espérons que nous finirons par remporter la victoire : **parvenir à guérir un jour le cancer, tous les cancers.**



Des publications pour vous informer

DISPONIBLES GRATUITEMENT

→ Sur le site de la Fondation ARC – www.fondation-arc.org

→ Par mail – publications@fondation-arc.org

→ Par courrier à l'adresse suivante :

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer

9 rue Guy Môquet – BP 90003 – 94803 VILLEJUIF cedex

COLLECTION COMPRENDRE ET AGIR

Les brochures

- Cancer et hérédité
- Le cancer
- Le cancer colorectal
- Les cancers de la peau
- Les cancers de la prostate
- Les cancers de la thyroïde
- Les cancers de la vessie
- Les cancers de l'endomètre
- Les cancers de l'estomac
- Les cancers de l'ovaire
- Les cancers des voies aérodigestives supérieures
- Les cancers du cerveau
- Les cancers du col de l'utérus
- Les cancers du foie
- Les cancers du pancréas
- Les cancers du poumon
- Les cancers du rein
- Les cancers du sein
- Les cancers du testicule
- Les cancers professionnels
- Les leucémies de l'adulte

- Les leucémies de l'enfant
- Les lymphomes hodgkiniens
- Les lymphomes non hodgkiniens
- Les myélomes multiples
- Les néphroblastomes
- Les neuroblastomes
- Les sarcomes des tissus mous et des viscères
- Les sarcomes osseux
- Les soins palliatifs
- Personnes âgées et cancer
- Tabac et cancer

Les fiches

- Combattre les métastases
- Participer à un essai clinique en oncologie
- Soigner un cancer par greffe de moelle osseuse
- Soigner un cancer par hormonothérapie
- Soigner un cancer par thérapies ciblées
- Soigner un cancer par radiothérapie
- Soigner un cancer par immunothérapie
- Soigner un cancer par chimiothérapie

LE LEXIQUE

Anatomopathologie

Ensemble de techniques qui permettent d'étudier la structure cellulaire des tissus et des organes.

Biopsie

Prélèvement d'un échantillon de tissu pour conduire les analyses et examens nécessaires.

Derme

Couche médiane de la peau.

Ganglions lymphatiques

Petites structures produisant et drainant les éléments du système immunitaire (dont les globules blancs).

Ganglion sentinelle

Premier ganglion de la chaîne ganglionnaire drainant une tumeur.

Histologie

Étude de la nature et de la composition des tissus biologiques.

Immunomodulateur

Traitement qui permet de moduler les réactions immunitaires.

Métastase

Tumeur secondaire issue de cellules disséminées à distance à partir d'une tumeur initiale.

Nodule

Petite anomalie arrondie et palpable de la peau.

Photosensibilité

Réaction exacerbée de la peau après exposition au soleil due à un médicament.

Phototype

Classification du comportement de la peau sous exposition solaire.

Squameux

Se dit d'une peau qui pèle.

Ulcération

Formation d'une plaie plus ou moins profonde au niveau de la peau.

Ulcère

Plaie ouverte de la peau.