



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs. Recommandations

Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. Guidelines

Cette fiche synthétique est issue du guide de pratique élaboré sous l'égide de la Société Française de Dermatologie et validé en mai 2009. Ces recommandations professionnelles ont reçu le label conjoint INCA-HAS. Ce label signifie que les recommandations ont été élaborées selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par l'INCA et la HAS. Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès du promoteur.

MOTS CLÉS

Carcinome épidermoïde ;
Carcinome spinocellulaire ;
Kératose actinique ;
Maladie de Bowen ;
Kératoacanthome ;
Guide de pratique ;
Médecine factuelle

KEYWORDS

Squamous cell carcinoma ;
Actinic keratosis ;
Bowen's disease ;
Keratoacanthoma ;
Guidelines ;
Evidence-based medicine

I. Introduction

Les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) ou spinocellulaires regroupent des tumeurs épithéliales malignes cutanées primitives qui expriment une différenciation malpighienne et sont distinctes des carcinomes basocellulaires.

L'incidence annuelle du CEC en France est estimée à 30/100 000 dans la population générale.

L'âge moyen de découverte est de 76 ans. La prévalence et l'incidence du CEC augmentent, du fait du vieillissement de la population et des habitudes d'exposition solaire.

Les CEC peuvent survenir *de novo* ou plus souvent marquer l'évolution de lésions considérées comme des précurseurs non invasifs : les kératoses actiniques (KA) et la maladie de Bowen (MB). Le kératoacanthome est une tumeur spontanément régressive qui partage également avec les CEC une histogenèse et une épidémiologie communes.

Le principal facteur de risque est la dose totale d'ultraviolets (UV) reçue au cours de la vie. Le risque de développer un CEC est influencé par le phototype, qui est déterminé génétiquement. Certains cocarcinogènes sont identifiés : tabac et CE de la lèvre inférieure, papilloma virus humains (PVH) et CEC génitaux ou anaux. Plus rarement, le CEC survient sur une MB, une ulcération chronique, une cicatrice, une inflammation cutanée chronique ou *de novo*.

Le présent guide aborde la prise en charge de ces différentes lésions chez l'adulte immunocompétent.

Les niveaux de preuve et les grades utilisés sont ceux définis par la HAS. L'actualisation de la littérature sur la thérapeutique des CEC et de leurs précurseurs a reposé sur la

recherche d'essais contrôlés. La littérature consacrée aux CEC est habituellement de faible niveau de preuve et, sauf mention contraire, les recommandations figurant dans ce guide de pratique sont de grade C.

Les CEC des ongles et des muqueuses ainsi que les CEC multiples et leurs précurseurs observés précocement dans certaines génophotodermatoses (ex. *xeroderma pigmentosum*) et chez les immunodéprimés (ex. transplantés d'organes) ne sont pas traités dans ce guide.

Les buts principaux du groupe de travail (GT) ont été de dégager les éléments les plus cohérents de la littérature, de façon à :

- clarifier la terminologie et la classification des CEC et de leurs précurseurs ;
- proposer une classification pronostique ;
- recommander une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée au pronostic.

II. Prévention, dépistage

II.1. Prévention primaire

L'exposition solaire pendant l'enfance et l'adolescence joue un rôle important dans l'apparition d'un CEC, ce qui incite à promouvoir la photoprotection à ces âges de la vie. Les programmes de prévention s'adressant aux scolaires et aux adolescents doivent insister plus sur les dommages causés à la peau que sur le risque de cancer.

L'information et les conseils de prudence vis-à-vis du soleil doivent être renouvelés pendant toute la vie, en particulier chez des sujets à risque (phototype clair, exposition solaire professionnelle ou récréative) :

- prudence vis-à-vis du soleil en milieu de journée (60 % de la dose d'ultraviolets (UV) est reçue entre 12 et 16 heures) ;
- privilégier la protection vestimentaire et comportementale ;
- utiliser les produits de protection solaire comme dernière ligne de protection (indice UVB supérieur à 15, étendu le plus possible dans le spectre des UVA) et surtout pas comme un prétexte à d'augmenter la durée d'exposition ;
- limiter l'utilisation des lampes à bronzer.

II.2. Prévention secondaire

Le dépistage systématique dans la population générale n'a pas fait la preuve de la réduction de la morbidité ou de la mortalité. En revanche, les patients qui ont eu un CEC forment un groupe à haut risque d'avoir un autre CEC et 52 % d'entre eux auront un autre cancer cutané dans les 5 ans qui suivent le diagnostic. Il a été montré en Australie que la promotion d'une protection solaire stricte, chez ces sujets, réduit l'apparition des KA et le risque de nouveaux CEC.

La surveillance de ces sujets à risque est recommandée pendant au moins 5 ans. Les données de la littérature ne précisent pas le rythme de la surveillance des groupes à risque, mais indiquent la nécessité de former les médecins à l'examen de la peau.

II.3. Dépistage

Le dépistage du CEC ou de ses précurseurs est recommandé après 50 ans, chez les sujets à risque définis par les critères suivants : phototype clair, exposition solaire ou photothérapie cumulée importante, exposition aux autres carcinogènes cutanés, héliodermie, radiothérapie, ulcération ou inflammation cutanée chronique, transplantation d'organe, antécédent personnel de cancer cutané. Le bénéfice d'un tel dépistage en termes de santé publique n'est pas connu.

L'examen de la peau peut être réalisé à l'occasion de toute consultation médicale. Le rythme optimal de cet examen n'est pas connu.

Devant une lésion cliniquement évocatrice de KA, l'information du patient doit comprendre les éléments suivants :

- cette lésion est un précurseur de CEC, mais le risque de la voir évoluer vers un CEC est faible ;
- cette lésion peut être traitée de façon ambulatoire, simple, peu invasive, peu coûteuse et efficace ;
- la présence de cette lésion indique un risque d'apparition d'un cancer cutané au même site ou en d'autres zones ;
- ceci rend souhaitable l'examen de l'ensemble du tégument pour s'assurer de l'absence de lésion suspecte.

Dans la mesure du possible, le patient doit être éduqué à l'auto-examen, à l'auto-détection d'une nouvelle lésion.

III. Prise en charge des précurseurs des CEC

III.1. Les kératoses actiniques

Le diagnostic de KA est habituellement clinique. Histologiquement, le diagnostic repose sur la présence d'anomalies de l'architecture épidermique et des kératinocytes qui, par définition, n'intéressent pas la totalité de l'épaisseur épidermique.

III.1.1. KA et dysplasies épithéliales des régions génitales : sémantique

Du fait de l'analogie histologique entre KA et lésions de dysplasie du col de l'utérus, certains auteurs ont proposé d'adopter pour les KA (et pour la MB) la dénomination de KIN (*keratinocyte intraepidermal neoplasia*).

Pour le GT, l'intérêt de rapprocher des entités dont l'étiopathogénie et l'aspect clinique sont différents, est discutable. Il n'y a pas de raison de remplacer la dénomination clinique de KA par une dénomination histologique moins explicite pour les praticiens (*accord professionnel*). Il reste loisible pour le pathologiste de grader le niveau de dysplasie épithéliale.

III.1.2. KA : précurseur ou carcinome épidermoïde ?

Cette question a des implications importantes en termes de traitement et de retentissement psychologique et social. Les tenants d'une thèse uniciste considèrent que toute KA est déjà un CEC. Il est cependant établi que l'évolution d'une KA peut relever de 3 modalités : la disparition appa-

rente spontanée, la persistance ou la progression vers un CEC. Le taux d'évolution des KA en carcinome invasif est faible. La KA répond donc bien à la définition clinique d'un précurseur et il y a lieu de conserver la distinction entre KA et CEC (*accord professionnel*).

III.1.3. Notion de champ de cancérisation

Le champ de cancérisation est défini comme une zone péritumorale comportant des anomalies infracliniques, multifocales, pouvant être le lit de récurrences ou de nouvelles lésions néoplasiques. Ces faits sont fréquents dans les zones cutanées photo-exposées et en périphérie des KA et des CEC. Ils peuvent inciter à traiter préventivement toute la surface d'une zone atteinte plutôt qu'à traiter individuellement chaque lésion, mais, à ce jour, l'intérêt d'une telle attitude n'a pas été démontré.

III.1.4. Traitement des kératoses actiniques

L'intérêt de traiter systématiquement toutes les KA pour améliorer la survie spécifique ou la qualité de vie n'est pas démontré. Le groupe de travail estime toutefois qu'un traitement doit être proposé au patient en l'informant des modalités thérapeutiques disponibles. L'abstention théra-

peutique peut se discuter en fonction du souhait exprimé par le patient, de la situation oncogériatrique, voire de l'éloignement géographique.

Présentation des méthodes :

- Chirurgie : toujours possible, mais fortement concurrencée.
- Cryothérapie : rapide, peu coûteuse, accessible. Son efficacité est opérateur-dépendante.
- Laser, curetage électrocoagulation sont des méthodes de destruction possibles, mais mal évaluées.
- Les crèmes 5-FU et imiquimod et la photothérapie dynamique (PDT) sont des méthodes efficaces, aux effets secondaires locaux plus ou moins vifs, mais en général tolérables. Traitements de 1^{re} intention des KA multiples.
- La crème 5-FU a le meilleur rapport coût/efficacité/tolérance :
 - 5-FU et imiquimod : leur efficacité est patient-dépendante,
 - La crème diclofénac est bien tolérée, mais semble moins efficace que les précédents,
 - La PDT : coûteuse, non remboursable, peu accessible,
 - Imiquimod : à utiliser prudemment si un traitement immunosuppresseur est en cours (transplantés).

Options thérapeutiques (tableau 1)

Tableau 1. Récapitulatif des options thérapeutiques en fonction des caractéristiques du malade et des lésions. (Les choix exprimés sont des propositions par le groupe de travail, basées sur le type de situation et sur l'évaluation de l'efficacité, de la facilité d'utilisation, des effets secondaires et du coût des traitements.)			
	1 ^{re} intention	2 ^e intention	Commentaires
Caractéristiques des KA			
KA isolée ou en petit nombre	Cryothérapie	5-FU, imiquimod, diclofénac ou PDT	Classement par coût : diclofénac, PDT non remboursés
KA multiples ou confluentes	5-FU imiquimod ou PDT		Cryothérapie souvent mal tolérée
KA hypertrophiques	Biopsie recommandée	Cryothérapie, si suivi possible ; biopsie si échec	
Échec traitement bien conduit	Biopsie recommandée		
Localisations			
Vertex, oreilles, nez, joues, front	Cryothérapie, 5-FU	Imiquimod, PDT	
Zones périorbitaires	Diclofénac ou cryothérapie	Autres topiques	Œdème inflammatoire avec une majorité de traitements
KA confluentes du vertex	5-FU	Imiquimod ou PDT	
Caractéristiques du patient			
Patient peu autonome	Cryothérapie	5-FU, imiquimod, ou PDT, si soins infirmiers disponibles	Suivi et soins à réaliser par une équipe paramédicale
Éloignement	Cryothérapie	5-FU, diclofénac, imiquimod	Surveillance souhaitable

III.2. La maladie de Bowen (MB)

La MB est un carcinome épidermoïde intra-épithélial (*in situ*). La population la plus concernée est la 7^e décennie et le sexe féminin. Les formes génitales sont fortement liées aux papillomavirus humains (PVH).

Sur le plan anatomopathologique, l'épiderme est désorganisé et constitué sur toute son épaisseur de kératinocytes atypiques, mais qui, par définition, ne franchissent pas la membrane basale.

La progression vers un carcinome invasif se traduit cliniquement par l'apparition sur le placard plan d'une tumeur souvent ulcérée. La fréquence de cette progression n'est pas connue avec précision.

Traitement de la maladie de Bowen et des carcinomes *in situ*

- Lésion de petite taille : 2 options :
 - exérèse avec contrôle anatomopathologique,
 - cryothérapie « agressive » (durée optimale de congélation : 10, 20, 40 sec ?), à 3 conditions :
 - o éviter de traiter les jambes et les zones à trophicité précaire,
 - o vérification du diagnostic par biopsie,
 - o possibilité de suivi ultérieur.
- Si la chirurgie et la cryothérapie semblent difficiles (lésions étendues ou multiples ou zones cicatrisant mal) : chimiothérapie locale : 5-FU, PDT, imiquimod à 2 conditions : vérification diagnostique par biopsie préalable et surveillance après traitement.

IV. Prise en charge des CEC infiltrants

Les CEC peuvent être responsables de métastases locales, régionales ou à distance entraînant le décès.

La dissémination par voie lymphatique est responsable de 80 % des localisations métastatiques.

Le risque métastatique (apprécié grossièrement dans la littérature par le rapport nombre de métastases/nombre de cas décrits) est évalué à 2,3 % à 5 ans et à 5,2 % après un suivi supérieur à 5 ans pour les CEC en peau photo-exposée.

La survenue d'une rechute ou de métastases et la mortalité liées aux CEC sont le plus souvent en rapport avec une prise en charge initiale tardive ou inadaptée de la tumeur ou en rapport avec des formes anatomocliniques agressives.

IV.1. La place de la biopsie

Effectuée au bistouri ou à l'emporte-pièce (punch n° 4)

- **Recommandée (accord professionnel)**
 - si le diagnostic clinique est incertain,
 - si un traitement non chirurgical est envisagé,
 - pour confirmation diagnostique préopératoire avant une intervention extensive.
- Elle peut permettre aussi
 - un début d'évaluation histopronostique (sous-type histologique, profondeur),

- une cartographie de l'extension d'une tumeur mal limitée cliniquement (par biopsies multiples).

IV.2. Classification pronostique des CEC infiltrants

IV.2.1. Onze facteurs de risque de rechute ont été pris en compte

6 facteurs cliniques

1 - La localisation de la tumeur primitive

Localisations à **risque faible** : zones photo-exposées (en dehors de lèvre et oreille).

Localisations à **risque plus élevé** : zones péri-orificielles, zones non insolées, CEC sur radiodermite, cicatrice de brûlures, ulcère et inflammation chroniques.

2 - La taille de la tumeur (diamètre dans sa plus grande dimension)

Dans les séries rétrospectives, les tumeurs de taille supérieure à 2 cm ont 2 fois plus de risque de récidiver et 3 fois plus de métastaser que celles de taille inférieure, mais les taux de récurrence et de métastase à 5 ans des CEC au-dessous de ce seuil sont respectivement de 7,4 et de 9,1 % (tous types et toutes localisations confondus).

Pour le GT : ces chiffres indiquent que le seuil de 2 cm est significatif, mais qu'il ne définit cependant pas le seuil de sécurité. Il propose donc de fixer ce seuil à 1 cm pour les CEC des zones à risque et à 2 cm pour les autres zones.

3 - L'infiltration en profondeur (adhérence au plan profond) et **4 - Les signes neurologiques d'invasion** décrits dans les CEC de la face : neuropathie carcinomateuse intracrânienne symptomatique du trijumeau ou du facial. Ces symptômes indiquent un niveau élevé d'invasion et définissent le **stade T4 de la classification TNM** : invasion des « structures profondes », sous-hypodermiques.

5 - La récurrence locale constitue un facteur de risque important de métastase ganglionnaire ou à distance (taux de métastases élevé après récurrence).

6 - L'immunodépression est hors champ de ce guide de pratique, mais constitue un facteur de risque majeur. Les études de cohortes de transplantés montrent un risque de cancer cutané à 5 ans (hors mélanome et CBC) × 100, lié au degré d'immunosuppression iatrogène au long cours.

L'agressivité des CEC du transplanté est supérieure à celle des CEC de l'immunocompétent.

5 facteurs histopronostiques

1 - Le type histologique

Des 16 variantes histologiques décrites, le groupe de travail a retenu les formes semblant avoir à la fois une identité histologique et pronostique, classées en fonction de leur degré d'agressivité :

4 formes à risque faible (≤ 3 %)

- CEC commun (majorité des cas de CEC ⊕ 70 %).
- Carcinome verruqueux et ses variantes régionales : papillomatose orale floride (bouche, pharynx), Buschke-Löwenstein (zone génitale et péri-anale) et carcinome cuniculatum (jambe, pied).
- Carcinomes métatypique (intermédiaire) et mixte (*basosquamous*) : rattachés au CEC plutôt qu'au CBC.
- CEC à cellules fusiformes en zone non irradiée.

3 formes vraisemblablement plus agressives :

- CE acantholytique : 2 à 4 % des CEC, tête et cou.
- CE muco-épidermoïde (*adenosquamous*) : très rare.
- CE desmoplastique : assez fréquent à condition de l'identifier.

2 - Le degré de différenciation cytologique

Évalué dans la pratique selon une classification « approximative » en bien, peu ou non différencié dont la reproductibilité demanderait à être évaluée.

3 et 4 - L'épaisseur de la tumeur et la profondeur (Clark) de l'invasion :

2 critères importants, souvent absents du compte rendu anatomopathologique, qui, de ce fait, ne sont pas pris en compte dans nombre d'études, mais dont la valeur prédictive est élevée. Les seuils retenus par les auteurs n'étant pas homogènes, une incertitude persiste sur le seuil classant idéal :

- les tumeurs d'épaisseur ≤ 2 (ou 3) mm ou de niveau de Clark \leq III ne métastasent qu'exceptionnellement ;
- les tumeurs d'épaisseur > 2 (ou 3) mm et ≤ 4 ou 5 mm sont à risque modéré (3 à 6 % de métastases) ;
- au-dessus de 5 (ou 6) mm et du niveau de Clark \geq V le risque peut dépasser 15 % et atteindre 45 %.

5 - L'invasion périnerveuse :

Sa prévalence est estimée de 2,5 à 14 % selon les séries. Elle donne lieu à des taux de récurrence et de métastase élevés.

IV.2.2. Proposition de classification pronostique

Les 6 critères cliniques et 5 critères histologiques retenus n'ayant fait l'objet : ni d'une étude de leur valeur

prédictive, ni d'une étude multivariée de leur caractère indépendant, le GT propose un classement provisoire des CEC en 2 groupes :

1 : Le groupe 1 de CEC à très faible risque = n'ayant aucun des critères de mauvais pronostic.

Leur traitement est facile à codifier et peut être décidé hors Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

2 : Le groupe 2 autres CEC à risque significatif de récurrence et/ou de métastases

Un seul critère de la colonne « à risque significatif » est suffisant pour faire classer le CEC dans ce groupe, mais il faut souligner que **ce groupe est très hétérogène en termes de pronostic**, car :

– d'une part, le risque induit par chacun de ces critères est variable. Cinq d'entre eux (immunodépression, récurrence, adhérence au plan profond témoignant d'un niveau d'invasion élevé, symptômes cliniques et/ou histologique d'envahissement périnerveux ont un caractère intrinsèquement péjoratif. Pour chacun des 6 autres, le risque induit demande à être évalué en fonction de la situation de chaque cas.

– d'autre part, l'association de plusieurs critères indépendants augmente vraisemblablement le risque.

Au total : les critères pronostiques des CEC de ce groupe demandent à être évalués individuellement sur une échelle allant de « risque moyen » à « très haut risque ». Ceci justifie que la conduite à tenir en matière d'explorations et de traitement se discute en RCP.

Tableau 2. Classification pronostique des CEC.		
Critères	Groupe 1 : à faible risque	Groupe 2 : à risque significatif
Cliniques		
Primitif vs récurrence	Primitif	Récurrence
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+ < 20 mm en zone R-	\geq 10 mm en zone R+ \geq 20 mm en zone R-
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 > muco-épidermoïde > acantholytique
Profondeur (niveau de Clark) et épaisseur tumorale	Niveau \leq III Épaisseur \leq 3 mm	Niveau \geq IV Épaisseur > 3 (ou 4 ou 5) mm

Zone à risque (R+) : zones péri-orificielles (nez, lèvres, oreille externe, paupière) et le cuir chevelu ; zones non insolées (périnée, plante des pieds, ongle) ; radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation ou ulcère chroniques.

Zone à risque bas (R-) : autres localisations de l'extrémité céphalique, du tronc et des membres.

Le groupe de travail, conscient de la relative faiblesse du niveau de preuve de cette proposition, appelle de ses vœux le recueil systématique, par les cliniciens et les anatomopathologistes, des facteurs pronostiques ci-dessus, en vue d'études ultérieures plus concluantes.

IV.3. Bilan initial

Il est motivé par la nécessité d'avoir connaissance de l'extension locorégionale et à distance de la maladie.

– **Pour les carcinomes *in situ* et les CEC à faible risque (groupe 1)**, aucun examen paraclinique n'est justifié (*accord professionnel*). L'examen clinique doit comporter au minimum l'inspection de la totalité du tégument (recherche d'un deuxième cancer), l'évaluation du phototype et de l'héliodermie, la palpation des aires ganglionnaires de drainage.

– **Pour les carcinomes primitifs à risque significatif de récurrence ou de métastase (groupe 2)**

L'examen clinique doit en outre comporter la recherche de localisations métastatiques. Une échographie locorégionale de la zone de drainage (étude de l'échogénicité du hile) peut être proposée. Tout autre examen n'est justifié que devant des signes cliniques d'appel ou par une décision prise en RCP du fait de l'accumulation de critères de mauvais pronostic.

La procédure du ganglion sentinelle peut être envisagée dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation.

– **Bilan gérontologique**

Le CEC et ses précurseurs atteignant majoritairement les sujets âgés, il est important de faire une évaluation globale de ces sujets avant instauration d'un traitement anticancéreux. Cette évaluation doit prendre en compte :

- les comorbidités (risque de décompensations viscérales) ;
- l'autonomie physique et psychique, les possibilités de déplacement, liées à l'autonomie motrice et à l'environnement social et familial, pouvant affecter la compliance aux traitements ;
- l'existence de troubles cognitifs ;
- l'état nutritionnel et le statut biologique (hypo-albuminémie, anémie).

Elle permet d'individualiser 3 groupes de patients :

- des patients au vieillissement harmonieux, autonomes, dont les réserves fonctionnelles sont intactes. Ces patients sont les plus à même de bénéficier d'une prise en charge proche de celle de l'adulte jeune (groupe I) ;
- des patients « fragiles », aux réserves fonctionnelles très diminuées, ayant une espérance de vie plus faible que celle de leur classe d'âge et un fort risque de mauvaise tolérance médicamenteuse, dont le traitement doit se limiter à des objectifs de confort et de qualité de vie (groupe III) ;
- un groupe intermédiaire de patients « vulnérables » (groupe II).

La mise en œuvre et l'intérêt des différentes modalités thérapeutiques des CEC dans les deux derniers groupes de patients demandent à être évalués, si besoin, avec le concours d'un gériatre.

IV.4. Moyens de traitement des CEC infiltrants

L'efficacité des traitements médicaux topiques est insuffisante pour les CEC, lésions potentiellement métastatiques. L'utilisation de ces traitements est formellement déconseillée dans cette indication (*accord professionnel*).

IV.4.1. Traitement chirurgical

La chirurgie est le traitement de référence, auquel les autres traitements doivent être comparés.

Préalables et principes

L'information du patient doit précéder tout acte chirurgical au cours d'une consultation préopératoire qui doit répondre aux critères d'une **consultation d'annonce** si le diagnostic est déjà connu.

Évaluation (soigneuse) de la tumeur :

- recherche des signes fonctionnels, examen des aires ganglionnaires ;
- palpation, mensuration de la lésion, marquer les limites, dessiner les marges ;
- apprécier les critères de faisabilité : liés à l'équipement local et à l'opérateur.

Les impératifs à respecter sont au nombre de 3 : **carcinologique** (exérèse complète sans souci initial de la réparation), **fonctionnel et esthétique**. Cette exigence d'une exérèse *in sano* suivie d'une reconstruction à la fois esthétique et fonctionnelle est particulièrement marquée au niveau de la face, et notamment pour les lésions proches des orifices naturels.

Les marges d'exérèse « de sécurité »

Marges latérales

Les recommandations classiques reposent sur le travail de Brodland et Zitelli indiquant qu'une marge de 4 mm suffit à éradiquer 95 % des CEC de moins de 2 cm de diamètre, tandis qu'une marge > 6 mm est nécessaire pour obtenir le même résultat pour les tumeurs de diamètre > 2 cm.

Considérant que la taille de la tumeur n'est qu'un reflet approximatif de l'agressivité tumorale, le groupe de travail préconise :

- une marge standardisée de 4 à 6 mm pour les tumeurs du groupe 1, avec examen histologique et échantillonnage macroscopique le plus informatif possible ;
- une marge élargie, ≥ 6 mm, voire 10 mm ou plus, pour les tumeurs du groupe 2, en particulier lorsqu'il existe plusieurs facteurs de risque d'extension infraclinique.

Marge profonde

L'exérèse doit intéresser l'hypoderme en respectant l'aponévrose, le périoste ou le périchondre, à condition que ces structures ne soient ni au contact, ni envahies par la tumeur.

IV.4.2. Radiothérapie

Modalités

La radiothérapie externe : utilise des photons X de faible énergie (contact thérapie), des photons X de forte énergie, des rayons gamma (télécobalt) ou des faisceaux d'électrons (accélérateurs linéaires).

Une marge de sécurité de 1 à 1,5 cm autour de la tumeur est préconisée du fait des incertitudes de repositionnement du patient. Elle nécessite en moyenne 10 à 30 séances étalées sur 3 à 6 semaines : cette précision peut avoir son importance s'agissant d'un sujet âgé et/ou grabataire.

Les effets secondaires aigus à type d'épidermite sont réversibles en quelques jours ou semaines. Les effets tardifs (plusieurs mois ou années) sont irréversibles : atrophie, dyschromie, sclérose cutanée, risque d'un second cancer sur la zone irradiée.

La curiethérapie interstitielle consiste à implanter dans la tumeur, généralement sous anesthésie locale, des gaines plastiques permettant le chargement de fils d'iridium 192 (Ir^{192} émetteur principal γ).

Durant le traitement, le patient est hospitalisé en moyenne 3-4 jours dans un service spécialisé. Cette donnée doit également être prise en compte chez les personnes âgées.

Impératifs

Tous les CEC traités par radiothérapie doivent avoir préalablement une confirmation diagnostique histologique.

Quand l'indication de la radiothérapie est posée, elle doit être adaptée et modulée selon la localisation et la taille du CEC, mais aussi l'âge, l'autonomie et l'éloignement géographique du patient.

La radiothérapie n'est pas recommandée comme traitement de première intention :

- si une chirurgie d'exérèse simple peut être réalisée ;
- sur certaines zones : mains, pieds, jambes, organes génitaux (à l'exception de la curiethérapie des CEC du pénis). Elle est contre-indiquée en cas de maladie génétique prédisposant aux cancers cutanés (*xeroderma pigmentosum*, etc.).

IV.4.3. Chimiothérapie systémique des CEC

Elle n'a qu'une place limitée, réduite aux échecs de la chirurgie et de la radiothérapie. La littérature sur le sujet est très pauvre et les seules études contrôlées portent sur des CE de la tête et du cou (bouche, pharynx, larynx) qui ne peuvent être assimilés totalement aux CEC.

Le cisplatine est la molécule de référence.

Chimioréduction préopératoire (néoadjuvante)

Elle a pu être utilisée, sans succès probant, dans des tumeurs très volumineuses.

La thermo-chimiothérapie sur membre isolé a été proposée en traitement néoadjuvant ou à visée palliative dans des CEC évolués des membres. Cette méthode est lourde sur le plan technique, elle comporte des risques non négligeables et parfois graves. Les taux de réponse obtenus sont élevés, mais il n'a pas été démontré d'impact sur la survie.

Chimio-radiothérapie adjuvante

Les résultats des traitements combinés radiothérapie + chimiothérapie sont variables, mais ont pu montrer un bénéfice par rapport à la radiothérapie seule. Il n'est pas possible d'émettre des recommandations relatives à ces traitements pour le CEC.

Chimiothérapie et chimio-radiothérapie palliatives

Elles sont réservées aux formes inopérables d'emblée et aux formes métastatiques, à condition que l'état général souvent très compromis des patients le permette.

Diverses associations ont obtenu des résultats sans démontrer d'augmentation de la survie par rapport au cisplatine seul.

Nouvelles thérapeutiques : cetuximab

Cet anticorps monoclonal présente une forte affinité pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et inhibe la maturation cellulaire. Deux études incluant des CE muqueux et une troisième dans les CEC montrent une activité significative (réponses partielles). Le cetuximab peut représenter une option intéressante, en particulier chez les sujets chez lesquels une chimiothérapie n'est pas envisageable, mais sa place dans le traitement demande encore à être précisée.

IV.5. Étude anatomopathologique des prélèvements

L'étude histologique peut être réalisée à partir de fragments biopsiques ou de pièces d'exérèse que le chirurgien aura orientés par tous moyens (fil repère, encrage, schéma) avec indication, pour les exérèses, de la **marge clinique** pratiquée. L'échantillonnage macroscopique dépend, dans le cadre d'une chirurgie classique, de la taille des prélèvements et doit chercher à être le plus informatif possible.

IV.5.1. Le contrôle des marges

Le contrôle histologique classique peut être extemporané ou retardé, sur coupes fixées. L'examen extemporané a une bonne valeur s'il est orienté par le chirurgien, mais ne permet l'examen que d'un faible pourcentage des marges. Il doit être suivi d'une étude sur pièce fixée et inclusion en paraffine du fragment examiné extemporanément et du reste de la pièce opératoire, qui permet un contrôle plus précis que l'examen des coupes congelées.

Les chirurgies micrographiques associent une exérèse de la tumeur à un contrôle histologique de 100 % des berges péritumorales, soit extemporanément (chirurgie micrographique de Mohs, CMM), rendant la reconstruction possible dans le même temps opératoire, soit de façon différée : CMM avec inclusion en paraffine (*slow Mohs*) ou similaires (Breuninger et autres).

Il n'existe aucune étude prospective contrôlée comparant chirurgie conventionnelle et chirurgie micrographique, mais cette dernière obtient les meilleurs taux de guérison de CEC à haut risque, dans les séries rapportées.

Ces techniques seraient adaptables à la pratique des dermatologues, chirurgiens et pathologistes français à condition que ces actes, consommateurs en temps médical, infirmier et technique, soient, à l'avenir, mieux valorisés par la nomenclature. Le groupe de travail regrette que la faible rémunération de la procédure empêche son utilisation dans les cas où elle serait la plus utile, c'est-à-dire le traitement des CEC du groupe 2 et notamment dans les situations où le respect de marges standardisées pose un problème de reconstruction (*accord professionnel*).

La meilleure alternative à ces techniques est la chirurgie d'exérèse en deux temps avec contrôle des marges sur pièce opératoire soigneusement repérées et échantillonnage macroscopique le plus informatif possible.

IV.5.2. Compte rendu d'anatomie pathologique

Il doit mentionner tous les éléments permettant de déterminer le pronostic de la tumeur, en particulier :

- La méthode d'échantillonnage macroscopique des prélèvements.
- Le statut des marges latérales et profondes sur les plans de coupes examinés et eux seuls.
- La taille de la tumeur (grand et petit axes).
- Le type histologique.
- Le degré de différenciation.
- L'épaisseur tumorale sur coupe histologique.
- La profondeur d'invasion selon les niveaux de Clark.
- L'existence d'images d'invasion périnerveuse et d'embolies lymphatiques microscopiques.

IV.6. Recommandations thérapeutiques pour les CEC primitifs

Différentes situations cliniques ont été individualisées :

IV.6.1. CEC ayant les critères cliniques de groupe 1 (*accord professionnel*)

L'avis d'une RCP n'est pas nécessaire (**dossier présenté mais non discuté**).

La biopsie n'est recommandée qu'en cas de diagnostic clinique incertain.

Exérèse chirurgicale : **marges latérales standardisées à 4-6 mm des limites cliniques** et marge profonde hypodermique.

Réparation chirurgicale immédiate.

Contrôle anatomopathologique classique des berges de la pièce opératoire, sur pièce orientée.

En cas de **marges positives** (exérèse incomplète), la reprise est indispensable : reprise chirurgicale dans les mêmes conditions (marge de 4-6 mm) ou recours à une chirurgie micrographique si elle est disponible.

En cas de mise en évidence sur la pièce opératoire d'un **histopronostic de groupe 2** : l'observation doit être discutée en RCP pour complément éventuel du traitement.

IV.6.2. CEC ayant les critères cliniques de groupe 2 (*accord professionnel*)

Les critères pronostiques sont à évaluer au cas par cas : échelle allant de risque moyen à très haut risque.

Une biopsie préalable (punch \geq 4 mm) est recommandée en cas de doute diagnostique.

L'exérèse chirurgicale est le traitement de référence. En l'absence de critère clinique péjoratif, on adoptera des marges standardisées \geq 6 mm (si possible 10 mm ou plus) associées à un contrôle anatomopathologique extemporané et/ou retardé (chirurgie en 2 temps) avant tout geste de reconstruction complexe tel qu'un lambeau.

Le recours à une chirurgie micrographique est possible si celle-ci est disponible.

L'avis de la RCP est indispensable. Il peut être sollicité soit en préopératoire pour décider du geste thérapeutique, soit après l'intervention (et après les résultats de l'histologie) pour validation de l'attitude pratiquée. En cas de critère péjoratif de pronostic, une discussion en RCP est recommandée pour statuer sur la méthode de contrôle histologique des berges, le type de reconstruction, la nécessité ou non d'un traitement complémentaire et les modalités du suivi. Les méthodes de contrôle exhaustif des berges seront privilégiées si elles sont disponibles.

IV.6.3. Chirurgie impossible (contre-indication médicale ou refus du patient)

L'information du patient sur les avantages et les inconvénients des options thérapeutiques fera suite à la discussion de l'observation en RCP.

Les options thérapeutiques sont les suivantes (*accord professionnel*) :

- radiothérapie externe de haute énergie (électron thérapie),
- curiethérapie interstitielle à l'iridium 192 dans les zones à géométrie complexe : CEC péri-orificiels (lèvres, paupières), sillon nasogénien, sillon rétro-auriculaire...,
- traitement combiné par radio-chimiothérapie,
- thermo-chimiothérapie sur membre isolé en traitement néoadjuvant ou palliatif.

IV.6.4. Risque chirurgical d'induction de troubles fonctionnels et/ou morphologiques majeurs du fait de la localisation et de la taille du CEC

Les CEC péri-orificiels du visage, des lèvres et des oreilles, et les CEC avec invasion péri-neurale doivent être pris en charge après avis d'une RCP, dès lors qu'il y a une difficulté à respecter les marges standardisées sans grever le pronostic esthétique et fonctionnel (exemples : amputation nasale, chirurgie du canthus interne, CEC facial étendu avec perte de substance ou sacrifice du nerf facial, etc.) (*accord professionnel*).

Une information détaillée du patient sur les avantages, les risques de récurrence et les complications de la chirurgie et des **options thérapeutiques listées dans le paragraphe précédent** est indispensable avant d'écarter la chirurgie qui reste le traitement de référence.

Les autres options thérapeutiques seront discutées en RCP.

IV.6.5. CEC avec reliquat tumoral ou faible probabilité de contrôle complet de la lésion par la chirurgie

Exemples : exérèse microscopiquement incomplète sans possibilité de reprise chirurgicale, engainement périnerveux, non accessible chirurgicalement.

Il convient de s'assurer d'abord qu'une reprise chirurgicale n'est pas possible.

Le traitement complémentaire est à discuter en RCP :

- radiothérapie adjuvante,
 - chimiothérapie de réduction tumorale (5-FU, platines), puis chirurgie et/ou radiothérapie, cetuximab (hors AMM).
- Dans tous les cas, le curage ganglionnaire systématique n'est pas recommandé** (*accord professionnel*).

IV.7. Surveillance post-thérapeutique

La majorité des patients traités pour un CEC est guérie par le traitement primaire. Les risques évolutifs auxquels le patient est exposé après le diagnostic initial de CEC sont de deux ordres :

- récurrence locale, ou métastases en transit, régionales ou à distance,

– survenue d'un autre CEC ou d'une autre tumeur cutanée (carcinome basocellulaire, mélanome).
L'hypothèse selon laquelle la surveillance d'un CEC à haut risque conduit à une meilleure survie n'a jamais été démontrée.

IV.7.1. Valeur diagnostique des méthodes d'investigation

La performance de l'examen clinique dans la détection des métastases ganglionnaires est limitée et sa sensibilité est inférieure à celle des méthodes d'imagerie.

L'échographie est l'examen le moins coûteux et se montre supérieure en sensibilité et spécificité à l'examen clinique. Ses performances sont dépendantes de l'opérateur.

Les études comparatives entre échographie, TDM, IRM et TEP aboutissent à des résultats variables en fonction des tissus ou du type de lésions explorés. La mise en œuvre de ces techniques sera décidée en fonction des signes d'appel.

La procédure du ganglion sentinelle permet le diagnostic des métastases infracliniques avec peu de faux négatifs et une morbidité faible. Son intérêt en termes de survie n'est pas démontré. Elle peut être envisagée dans le cadre d'essais contrôlés.

Accord professionnel

En l'absence de données sur la stratégie de surveillance optimale et sur la définition des patients susceptibles de bénéficier de cette surveillance ni sur sa nature et son rythme, il n'est pas possible de fonder des conclusions formelles.

Carcinomes in situ et CEC du groupe 1

Le patient doit être éduqué à l'auto-examen, à l'auto-détection d'une récurrence et à la photoprotection.

Un examen clinique une fois par an est préconisé pendant une durée d'au moins 5 ans.

Aucun examen biologique ou d'imagerie complémentaire n'est nécessaire, en dehors de signes cliniques d'appel.

CEC du groupe 2

Un examen clinique est préconisé tous les 3 à 6 mois, selon les critères de pronostic, pendant 5 ans, puis sur une durée à évaluer en fonction des critères de gravité.

Le patient doit être éduqué à l'auto-examen, à l'auto-détection d'une récurrence et à la photoprotection.

Une échographie locorégionale de la zone de drainage est préconisée tous les 6 mois pendant 5 ans, pour les CEC du groupe 2 à haut risque, identifiés en RCP. Tout autre examen n'est justifié que devant des signes cliniques d'appel.

IV.8. Prise en charge des CEC métastatiques

IV.8.1. Métastases locales (en transit)

La présence de métastases cliniquement observables autour de CEC primitifs ou récidivés justifie une exérèse chirurgicale si le nombre, la taille, l'extension et la localisation des lésions sont compatibles avec l'obtention de marges cliniques saines.

Une radiothérapie adjuvante est à discuter (cf. infra).

IV.8.2. Atteinte ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire est le fait de CEC à haut risque déjà définis. Elle est à rechercher systématiquement en préopératoire d'un CEC de mauvais pronostic.

Une suspicion clinique de métastase ganglionnaire impose un examen échographique et/ou tomodensitométrique.

Toute adénomégalie suspecte, clinique ou décelée par les techniques d'imagerie, doit être contrôlée histologiquement par une biopsie chirurgicale.

– CEC N- : l'attitude choisie par le GT est le refus du curage ganglionnaire de principe si le bilan d'extension clinique est négatif.

Options pouvant être envisagées en RCP pour les CEC à haut risque :

- la technique du ganglion sentinelle, dans le cadre d'essais contrôlés ;
- un curage sélectif en cas de positivité du ganglion sentinelle.

– CEC N+ : le traitement curatif est le curage ganglionnaire complet, suivi d'un examen histologique de tous les ganglions repérés macroscopiquement sur la pièce opératoire. Le compte rendu doit indiquer : le nombre total de ganglions examinés et 2 facteurs importants du pronostic :

- le nombre et taille des ganglions envahis ;
- l'existence ou non de rupture(s) capsulaire(s).

Une irradiation adjuvante est une option à discuter en RCP après avoir pris connaissance du compte rendu anatomopathologique du curage :

- si l'envahissement métastatique est modéré (micrométastase ou macrométastase unique), sans rupture capsulaire : pas de traitement complémentaire au curage complet.
- si l'envahissement métastatique est important et/ou si le curage réalisé semble incomplet ou douteux une radiothérapie adjuvante sur le relais ganglionnaire est indiquée.

IV.8.3. Métastase à distance

Un traitement palliatif est à discuter en RCP. Il peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, une mono ou polychimiothérapie, le cetuximab.

V. Prise en charge du kératoacanthome

Le diagnostic de kératoacanthome repose classiquement sur l'association de critères cliniques évolutifs et histopathologiques :

- tumeur d'apparition et de croissance rapides, centrée par un cratère kératosique ;
- organisation générale symétrique autour du cratère central occupé par de la kératine ;
- raccordement « en bec » de la tumeur à l'épiderme voisin, de part et d'autre de ce cratère ;
- grands kératinocytes à cytoplasme clair ;
- faible index mitotique ;
- régression spontanée en 2 à 4 mois.

La nature du kératoacanthome et sa parenté avec le CEC font l'objet de discussions, nombre d'auteurs considérant

le kératoacanthome comme une forme particulière de CEC, habituellement régressive.

CEC et kératoacanthome ont en effet en commun les facteurs épidémiologiques, l'âge d'apparition et la topographie. De plus, un petit nombre de tumeurs, d'abord considérées comme des kératoacanthomes, ont évolué par la suite comme des CEC, alors que l'aspect anatomo-clinique de départ semblait caractéristique.

Ces faits restent trop rares pour nier l'existence du kératoacanthome et son bon pronostic, mais un certain nombre d'arguments doit être pris en compte dans l'attitude thérapeutique :

- la durée d'évolution spontanée peut être supérieure à 4 mois ;
- une évolution ulcéreuse extensive est possible, surtout au niveau du nez et des paupières ;
- les cicatrices présentes après régression spontanée sont souvent inesthétiques ;
- la distinction histologique entre kératoacanthome et CEC d'architecture cratériforme peut être difficile sur des biopsies ou des résections partielles et nécessite l'examen de la totalité de la lésion.

Le groupe de travail préconise donc que le pathologiste ne porte le diagnostic de kératoacanthome que s'il a pu apprécier sur le prélèvement l'architecture de la totalité de la lésion. Il estime que dans les cas atypiques, une exérèse carcinologique est justifiée. Dans les cas typiques, l'exérèse chirurgicale est préférable à l'attitude attentiste classique.

V.1. Chirurgie

Le geste chirurgical conseillé après un diagnostic clinique de kératoacanthome est l'exérèse complète. Dans les cas atypiques, cliniquement (infiltration profonde, ulcération centrale ou absence de régression) ou histologiquement, le doute justifie une exérèse carcinologique (*cf. supra*).

V.2. Traitements médicaux

Bien que des essais d'injections intralésionnelles de 5-FU, d'interféron $\alpha 2$ et surtout de méthotrexate aient pu obtenir des succès, avec pour ce dernier l'obtention, sur des lésions de zones sensibles (nez, lèvres), de résultats esthétiques de qualité, les données actuelles sont insuffisantes pour recommander une chimiothérapie locale du kératoacanthome.

Le groupe de travail déconseille les traitements du kératoacanthome qui ne permettent pas le contrôle histologique, lorsque tous les critères cliniques du diagnostic ne sont pas réunis.

Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts pour cet article.

*Ces recommandations professionnelles ont reçu le label conjoint INCA-HAS.
Ce label signifie que les recommandations ont été élaborées selon les procédures
et les règles méthodologiques préconisées par l'INCA et la HAS.
Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès du promoteur.*



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



Les sociétés savantes dont les noms suivent ont été sollicitées pour l'élaboration de ce guide :

Association française des chirurgiens maxillo-faciaux
Collège national des généralistes enseignants
Société française de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Société française de dermatologie
Société française de gériatrie
Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou
Société française de pathologie
Société française de radiothérapie oncologique
Société française de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale

L'ensemble du travail a été coordonné par le Dr Ludovic Martin et le Pr Jean-Jacques Bonerandi, présidents respectifs du comité d'organisation et du groupe de travail.

La méthode de travail utilisée a été la méthode ADAPTE, décrite sur le site web de la Haute Autorité de Santé.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Julie Brugneaux, documentaliste au CHR d'Orléans.

La Société française de dermatologie tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail et du groupe de relecture qui ont participé à ce travail.

Comité d'organisation

Pr Claude Beauvillain, Chirurgien ORL, Nantes
Mme Julie Brugneaux, Documentaliste, Orléans
Pr Jean-François Chassagne, Chirurgien maxillo-facial, Nancy
Pr Pierre Clavère, Radiothérapeute, Limoges
Pr Jean-Louis Grolleau, Chirurgien plasticien, Toulouse
Dr Maggy Grossin, Pathologiste, Colombes
Dr Ludovic Martin, * Dermatologue, Angers, Président du comité d'organisation
Dr Jean-François Sei, * Dermatologue, Saint-Germain-en-Laye

*Association Recommandations en Dermatologie

Groupe de travail

Pr Jean-Jacques Bonerandi, Dermatologue, Marseille
Président du groupe de travail
Dr Ludovic Caquant, Chirurgien maxillo-facial, Saint-Etienne
Dr Véronique Chaussade, Dermatologue, Boulogne-Billancourt
Dr Christophe Desouches, Chirurgien plasticien, Marseille
Pr François Garnier, Généraliste enseignant, Angers
Dr Alain Jourdain, Chirurgien ORL, Laval
Dr Jean-Yves Lemonnier, Gériatre, Orléans
Dr Hervé Maillard, Dermatologue, Le Mans
Dr Nicolas Ortonne, Pathologiste, Créteil
Dr Emmanuel Rio, Radiothérapeute, Nantes
Dr Etienne Simon, Chirurgien maxillo-facial, Nancy

Groupe de lecture

Dr Jean-Michel Amici, Dermatologue, Cenon
Pr Marie-Françoise Avril, Dermatologue, Paris
Dr Emmanuel Babin, Chirurgien ORL, Caen
Dr Brigitte Balme, Pathologiste, Lyon
Pr Jean-Pierre Bessède, Chirurgien ORL, Limoges
Pr Jean-Marc Boivin, Généraliste, Laxou
Dr Philippe Boudard, Chirurgien plasticien, Bordeaux
Pr Pierre Breton, Chirurgien ORL, Lyon
Dr Patrick Bui, Chirurgien plasticien, Paris
Dr Brice Châtelain, Chirurgien maxillo-facial, Besançon
Dr Brigitte Chouvet, Pathologiste, Lyon
Dr Thierry Clerici, Pathologiste, Paris
Dr Philippe Cornet, Généraliste, Paris
Dr Philippe Courville, Pathologiste, Rouen
Pr Bernard Cribier, Dermatologue, Strasbourg
Dr Stéphane Dalle, Dermatologue, Lyon
Pr Vincent Darsonval, Chirurgien plasticien, Angers
Pr Danièle Dehesdin, Chirurgien ORL, Rouen
Dr Cédric d'Hauthuille, Chirurgien maxillo-facial, Nantes
Pr Brigitte Dréno, Dermatologue, Nantes
Dr Christine Dufour, Dermatologue, Angers
Dr François Dumel, Généraliste, Audincourt
Dr Didier Ernenwein, Chirurgien maxillo-facial, Paris
Dr Eric Estève, Dermatologue, Orléans

Dr Christophe Ferron, Chirurgien ORL, Nantes
Dr Magali Fleury, Gériatre, Orléans
Dr Sylvie Fraitag, Pathologiste, Paris
Dr Angélique Girod, Chirurgien maxillo-facial, Paris
Pr Jean-Jacques Grob, Dermatologue, Marseille
Dr Bernard Guennoc, Dermatologue, Toulon
Pr Bernard Guillot, Dermatologue, Montpellier
Pr Hervé Guyot, Généraliste, Joué-lès-Tours
Dr Franck Jegoux, Chirurgien ORL, Rennes
Dr Thomas Jouary, Dermatologue, Bordeaux
Dr Delphine Kerob, Dermatologue, Paris
Dr Christian Le Clec'h, Dermatologue, Angers
Pr Marie-France Le Goaziou, Généraliste, Lyon
Dr Sandra Ly, Dermatologue, Gradignan
Pr Olivier Malard, Chirurgien ORL, Nantes
Dr Ewa Mansat, Dermatologue, Nantes
Pr Jean-Jacques Mazon, Radiothérapeute, Paris
Dr Christophe Meyer, Chirurgien maxillo-facial, Besançon
Pr Jean-Michel Mondié, Chirurgien maxillo-facial, Clermont-Ferrand

Dr Laurent Mortier, Dermatologue, Lille
Dr Aimad Ourahmoune, Méthodologiste et Qualiticien, Marseille
Dr Pierre Pabot du Chatelard, Radiothérapeute, Angers
Dr Luc Rethers, Pathologiste, Orléans
Dr Georges Reuter, Dermatologue, Strasbourg
Pr Marie-Aleth Richard, Dermatologue, Marseille
Pr Philippe Saiag, Dermatologue, Boulogne-Billancourt
Pr José Santini, Chirurgien ORL, Nice
Dr Xavier Sastre-Garau, Pathologiste, Paris
Dr Grégory Staub, Chirurgien plasticien, Paris
Dr Arnold Tchakerian, Chirurgien plasticien, Paris
Pr Luc Thomas, Dermatologue, Lyon
Dr Franck Thouveny, Radiothérapeute, Montauban
Pr Béatrice Vergier, Pathologiste, Bordeaux
Pr Jean-Luc Verret, Dermatologue, Angers
Dr Olivier Verola, Pathologiste, Paris
Dr Janine Wechsler, Pathologiste, Créteil
Pr Michel Zanaret, Chirurgien ORL, Marseille
Dr Narcisse Zwetyenga, Chirurgien maxillo-facial, Bordeaux