



**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

**ANNEE 2013**

**THESE N°**

**PLACE DE LA CRYOCHIRURGIE DANS LA PRISE EN CHARGE  
DES CARCINOMES BASOCELLULAIRES OCULO-NASaux :  
ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU DE LIMOGES 2000-2010**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*Présentée et soutenue publiquement le 31 mai 2013*

**PAR**

**LONGUEVILLE Claire**

Née le 14 Janvier 1983 à SAINT CERÉ

EXAMINATEURS DE LA THESE :

**Monsieur le Pr BEDANE ..... Président**

**Madame le Pr AUBRY ..... Juge**

**Monsieur le Pr ROBERT ..... Juge**

**Madame le Dr DOFFOEL HANTZ..... Membre invité**

**UNIVERSITE de LIMOGES**  
**FACULTE de MEDECINE**

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES

<b>ABOYANS</b> Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
<b>AUBRY</b> Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service
<b>BERTIN</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
<b>BONNAUD</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE

<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
<b>COGNE</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
<b>DANTOINE</b> Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
<b>DARDE</b> Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service
<b>ESSIG</b> Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE

	Responsable de service
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>FEISS</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>FEUILLARD</b> Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
<b>FUNALOT</b> Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAINANT</b> Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
<b>LACROIX</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
<b>LASKAR</b> Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

	ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
<b>MAGY</b> Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
<b>MATHONNET</b> Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
<b>MERLE</b> Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MONTEIL</b> Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
<b>MOULIES</b> Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
<b>PARAF</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE

	Responsable de service
<b>SALLE</b> Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
<b>SAUTEREAU</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
<b>STURTZ</b> Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie- Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
<b>VIDAL</b> Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE
<b>VIGNON</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
<b>VINCENT</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
<b>VIROT</b> Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
<b>WEINBRECK</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

	MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
<b>YARDIN</b> Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service
<b>BUCHON</b> Daniel	Professeur des Universités MEDECINE GENERALE
<b>BUISSON</b> Jean-Gabriel	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
<b>DUMOITIER</b> Nathalie	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
<b>PREVOST</b> Martine	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>ANTONINI</b> Marie-Thérèse	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE Responsable de service
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>MARIN</b> Benoît	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION



<b>MOUNIER</b> Marcelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
<b>PICARD</b> Nicolas	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TERRO</b> Faraj	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>MENARD</b> Dominique	Maître de Conférences associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie	Professeur des Universités Emérite
<b>DENIS</b> François	Professeur des Universités Emérite
<b>SAUVAGE</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités Emérite
<b>VANDROUX</b> Jean-Claude	Professeur des Universités Emérite

LE 15 JANVIER 2013

## REMERCIEMENTS

**A notre Maître et Président de thèse**

**Monsieur le Professeur Christophe BEDANE,**

Professeur des Universités de Dermatologie et Vénérologie

Praticien Hospitalier, Responsable de service de Dermatologie et Vénérologie

Vous nous faites le très grand honneur de présider cette thèse.

Je vous remercie pour la formation que vous m'avez dispensé et pour la confiance accordée tout au long de mon internat.

Je vous remercie pour votre disponibilité, pour avoir toujours répondu à mes questions et pour votre aide précieuse dans la résolution de cas de patients compliqués. Votre soutien au cours de ce travail et au cours de mon internat a été précieux.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## **A nos Maîtres et Juges**

### **Madame le Professeur Karine AUBRY**

Professeur des Universités d'ORL

Praticien Hospitalier

Nous vous remercions de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Nous sommes honorés de votre présence dans notre jury de thèse.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Pierre-Yves ROBERT**

Professeur des Universités d'Ophtalmologie

Praticien Hospitalier et responsable de service d'Ophtalmologie

Nous vous remercions de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

Nous sommes honorés de votre présence dans notre jury de thèse.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Madame le Docteur Valérie DOFFOEL-HANTZ**

Dermatologue

Ancienne Chef de Clinique du CHU de Limoges

Je te remercie pour ton soutien et ton aide précieuse dans ce travail et tout au long de mon internat, pour tous tes conseils professionnels et extraprofessionnels. Merci de m'avoir transmis tes connaissances dermatologiques au fils des années. Tu as toujours été disponible pour répondre à mes questions ou pour venir voir des patients avec moi que se soit à mon arrivée dans le service quand j'étais perdue ou en fin d'internat. J'apprécie et j'admire tes qualités humaines et ton perfectionnisme dans ton travail.

## **Je dédie ce travail,**

**A mes parents** : tout simplement merci, sans vous je ne serai pas là aujourd'hui, je n'y serai jamais arrivé. J'ai beaucoup de chance de vous avoir, vous avez toujours cru en moi. Vous m'avez toujours encouragé et soutenu dans mes choix même si cela n'était pas toujours évident, vous avez toujours été à mes côtés dans les bons comme les mauvais moments. Vous avez su me transmettre l'amour de la famille et les valeurs simples de la vie et je vous en suis sincèrement reconnaissante.

**A Franck** : ma moitié, l'homme de ma vie. Merci d'être tel que tu es au quotidien, toujours de bonne humeur, souriant, drôle, rassurant et optimiste, c'est tellement agréable et facile de vivre avec toi. Merci de croire en moi et de supporter au quotidien mes petits sauts d'humeur (assez nombreux en ce moment !) et mes angoisses. Tu sais toujours trouver les mots qu'il faut pour que je retrouve rapidement le sourire et confiance. Merci d'être le père que tu es avec Clémence et d'attendre avec impatience à mes côtés l'arrivée prochaine de notre deuxième fille.

**A ma petite Clémence** : tu me combles tellement de bonheur mon bébé, j'adore entendre tes petits dadadada et voir tous les matins tes petits sourires.

**A mon frère Damien** : je suis si fière d'être ta sœur. Tu es vraiment quelqu'un en or sur qui je peux compter. Tu es tellement généreux, drôle et bon vivant, que c'est toujours un plaisir d'être à tes côtés. J'adore cette bonne humeur communicative que tu dégages. Merci de m'avoir supporté tout au long de mes études, je sais que tu n'as pas toujours compris mon « stress » des études et des exams, et oui on ne se refait pas. Nous avons passé de si bons moments à la maison quand nous étions petits à faire les quatre cent coups. Et les soirées camping avec les potes au bord de la Dordogne, à Toulouse, à Bordeaux et la Guinguette, tu te souviens... Bonne route à toi frangin.

**A mamie Jacky, papi Paul et mamie Marthou :** je suis fière d'être votre petite fille. Merci pour tout votre amour, merci de m'avoir transmis votre amour de la famille, vous êtes tellement généreux. Quel bonheur d'être tous réunis.

**A papy Guy :** j'espère que tu es fière de moi de là où tu es. Ta présence va manquer en ce jour.

**A toute ma belle famille :** merci de m'avoir accueilli avec tant d'enthousiasme dans votre famille, j'ai beaucoup de chance. Merci pour votre soutien et vos conseils si précieux.

**A mes oncles, tantes et cousins/cousines :** merci pour vos encouragements tout au long de mes études. Ça y est, j'arrive enfin au bout !

**A ma petite Alice :** ça y est enfin !!!! Et dire que tu aurais pu être avec moi ! Merci, pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir soutenue tout au long de ces années (c'est loin les résultats de la P1, tu te rappelles ?) Tu as toujours été à mes côtés nous avons partagé tellement de choses toutes les deux que je ne saurais par où commencer. Tu es vraiment quelqu'un d'extraordinaire, toujours de bonne humeur, pétillante, rigolote, on ne s'ennuie jamais avec toi, et ce malgré les étapes que tu as traversées, je suis vraiment admirative, surtout ne change rien !!!

**A Nini et Emilie :** bon tout d'abord ma Nini quel plaisir d'avoir partagé ce moment avec toi, ça m'a rappelé le bon temps des révisions d'examen sauf que cette fois c'est fini après. Que de bons moments passés avec vous les filles sur les bancs de la fac, nos petites soirées tisanes/révisions, que de rigolades, et ce n'est pas fini !!! J'ai de la chance d'avoir deux supers copines comme vous.

**A Julie :** ma petite Julie, une belle amitié est née de notre rencontre en dermatologie. Merci pour tes conseils avisés professionnels et personnels. Tu es une fille extra, toujours à 200 %, tu fais tellement de choses, j'admire ! Merci pour ton aide précieuse dans ce travail. Je suis sereine pour l'avenir, c'est bien parti.

**A Claire :** ma clairette, j'ai beaucoup aimé travailler avec toi, merci pour ton accueil chaleureux et tes conseils si précieux à mon arrivée dans le service et tout au long de mon internat. Tu as été une super co-interne. Merci pour ton amitié.

**A Ioana :** ma Ioana, je regrette de ne pas avoir pu travailler à tes côtés ! J'admire ton courage, ta persévérance, tu as une telle volonté. Merci pour ton amitié. J'espère que tu nous reviendras vite.

Bien sûr, **à tous mes amis du Lot et de Limoges.** Merci à vous pour tous les bons moments passés ensemble.

**Au Professeur Bonnetblanc et au Dr Sparsa** : je vous remercie pour l'enseignement de la dermatologie prodigué au long de mon internat, merci de m'avoir fait découvrir et aimer cette belle spécialité. Je vous suis reconnaissante.

**Et à toute l'équipe de dermatologie** (médicale, paramédicale et du secrétariat) avec une mention spéciale pour Catherine et Sylvie qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail, merci les filles pour votre participation. Merci à tous pour votre accueil à mon arrivée dans le service en 2008. Merci d'avoir été si indulgents et patients avec moi, notamment quand je galérais avec tous les pansements à mon arrivée, pas facile... Un grand bravo à tous pour les soins que vous prodiguez au quotidien aux patients. Vous allez me manquer. Bonne route à vous tous.

Christelle, Brigitte, Sandrine et Nicole, merci pour votre amitié, quel plaisir d'avoir travaillé avec vous, toujours dans la bonne humeur, toujours le mot pour rire, j'en garde un excellent souvenir.

A toute l'équipe de Rhumatologie de Limoges avec qui j'ai débuté en tant qu'interne.

A toute l'équipe des Maladies Infectieuses de Limoges, un vraie belle rencontre avec une équipe dynamique, motivée et compétente.

A toute l'équipe de gériatrie du 5<sup>ème</sup> étage de Rebeyrol à Limoges.

A toute l'équipe de Dermatologie, Médecine Interne et Maladies Infectieuses du CHU de Pointe-à-Pitre, pour votre accueil très chaleureux, merci pour ces six mois passés ensemble. Un souvenir inoubliable et de belles amitiés. Bravo pour le travail fourni, et pour cette volonté d'aider des patients pas toujours si faciles et avec peu de moyens.

A tous les internes et CCA avec qui j'ai eu la chance de travailler au cours de mon internat.

# **SOMMAIRE**

## **INTRODUCTION**

## **CARCINOME BASOCELLULAIRE ET CRYOCHIRURGIE : REVUE DE LA LITTERATURE**

- I. GENERALITES**
- II. LE CARCINOME BASOCELLULAIRE : EPIDEMIOLOGIE**
- III. ETIOLOGIES ET MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES**
- IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES**
- V. ASPECTS DERMATOSCOPIQUES**
- VI. FORMES HISTOLOGIQUES**
- VII. EVOLUTION**
- VIII. BILAN D'EXTENSION**
- IX. FACTEURS PRONOSTICS**
- X. MOYENS THERAPEUTIQUES**
- XI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**
- XII. SUIVI**
- XIII. LA CRYOCHIRURGIE**

## **ETUDE DESCRIPTIVE D'UNE COHORTE DE CARCINOMES BASOCELLULAIRES OCULO-NASaux TRAITES PAR CRYOCHIRURGIE**

- I. MATERIEL ET METHODES**
- II. RESULTATS**

## **DISCUSSION**

- I. ANALYSE DE LA SURVIE SANS RECIDIVE**
- II. FACTEURS ASSOCIES A LA RECIDIVE**
- III. ANALYSE DES RESULTATS COSMETIQUES**

## **CONCLUSION**



# **INTRODUCTION**

Le carcinome basocellulaire (CBC) est le cancer cutané le plus fréquent chez l'homme. Le traitement consiste le plus souvent en une exérèse chirurgicale, mais cette dernière peut être délicate dans certaines régions anatomiques et n'est pas toujours adaptée à certains patients.

La cryochirurgie est une des techniques de traitement des CBC qui utilise la congélation pour détruire un volume tumoral cible. Il s'agit d'une technique facile à réaliser, en ambulatoire, qui permet de traiter des lésions multiples et qui n'est pas contre-indiquée chez les patients âgés ou sous anticoagulants.

Le but de notre étude est d'évaluer le taux de rémission sans récurrence des CBC de localisation oculaire et nasale après traitement par cryochirurgie. Nous nous sommes également intéressés aux différents facteurs prédictifs de récurrence ainsi qu'aux résultats cosmétiques et fonctionnels faisant suite au traitement.

**CARCINOME BASOCELLULAIRE ET  
CRYOCHIRURGIE  
REVUE DE LA LITTERATURE**

## I. GENERALITES

Le carcinome basocellulaire anciennement dénommé épithélioma basocellulaire est une tumeur maligne d'origine épithéliale. Il s'agit non seulement du plus fréquent des cancers cutanés, mais aussi du plus fréquent de tous les cancers chez les hommes à peau blanche. En France il représente 15 à 20 % de tous les cancers, mais sa fréquence est sous évaluée principalement à cause de l'absence de prise en compte dans les registres des cancers. L'incidence en France est d'environ 70/100 000 habitants. Le taux de mortalité est très faible mais difficile à apprécier pour des raisons épidémiologiques. Le risque métastatique reste exceptionnel. Ainsi, il s'agit d'une tumeur à malignité essentiellement locale mais qui par sa fréquence et sa morbidité entraîne des dépenses de santé importantes.

Les CBC peuvent prendre différents aspects cliniques. Les principales formes cliniques décrites sont : le CBC superficiel, le CBC nodulaire et le CBC sclérodermiforme. Soixante-dix à 85 % des CBC siègent sur le visage et le cou, la localisation la plus fréquente étant le nez (25 à 30 % des CBC). D'un point de vue histologique, quatre formes principales de CBC sont décrites : la forme nodulaire, la forme superficielle, la forme sclérodermiforme et la forme infiltrante.

Différentes options thérapeutiques sont disponibles afin de traiter les CBC ; l'enjeu étant d'obtenir un résultat carcinologique et cosmétique satisfaisant avec un minimum de désagrément pour le patient et à faible coût. Le traitement doit être choisi en fonction des caractéristiques propres à la tumeur et au patient. En pratique, il existe deux grands principes de traitement : soit la tumeur est enlevée, soit elle est détruite in situ. Pour cela plusieurs techniques sont à disposition : la chirurgie standard ou la chirurgie micrographique de Mohs (CMM) et ses techniques dérivées (slow Mohs, histo 3D), la radiothérapie, la cryochirurgie, le laser CO<sub>2</sub>, des chimiothérapies locales ou des topiques immunomodulateurs, la photothérapie dynamique (PDT) et exceptionnellement des chimiothérapies systémiques. Le traitement de référence reste la chirurgie.

La cryochirurgie fait donc partie des options thérapeutiques dans la prise en charge des CBC. Elle consiste à détruire un volume tumoral cible, préalablement bien défini, par congélation avec de l'azote liquide. Cette technique est très intéressante de par sa rapidité de réalisation, ses rares contre-indications, son faible coût et sa réalisation en ambulatoire. Entre des mains expérimentées et après une sélection rigoureuse de la tumeur à traiter, elle offre de très bons résultats en termes de récurrence et de cosmétique, comme nous allons le voir dans ce travail. Enfin, le CBC étant le cancer cutané le plus fréquent des personnes âgées, cette technique de traitement trouve là toute sa place, puisque sa réalisation chez des personnes âgées polypathologiques, polymédiquées souvent sous anticoagulants est tout à fait aisée.

## II. LE CARCINOME BASOCELLULAIRE : EPIDEMIOLOGIE

### A. INCIDENCE

Le CBC est le plus fréquent des cancers cutanés, cependant son incidence et sa prévalence exactes sont difficiles à évaluer car la plupart des registres des cancers ne le prennent pas en compte dans leurs études. D'après le registre des cancers du Haut-Rhin (un des seuls registres français à comptabiliser les CBC) le taux d'incidence standardisée est d'environ 75/100 000 habitants chez les hommes et de 60/100 000 habitants chez les femmes (1). Ces taux d'incidence varient considérablement en fonction de la latitude et du phototype des patients, ainsi dans certains pays comme l'Australie l'incidence est évaluée à 788/100 000 (2) alors qu'elle est de 1/100 000 habitants en Afrique (3). Les données issues du registre des cancers du Haut-Rhin objectivent une augmentation de l'incidence annuelle au cours des dernières années, ce qui est également retrouvé en Suisse (4) et en Angleterre (augmentation de 238 % en 14 ans) (5). Cette augmentation est liée d'une part au vieillissement de la population et d'autre part aux habitudes comportementales vis-à-vis des expositions solaires. En 2012, 560 CBC ont été enregistrés en Haute Vienne et 1214 en Limousin ; ces données sont issues du registre Rohlim (Réseau d'Oncologie-Hématologie du Limousin).

### B. AGE AU DIAGNOSTIC

L'incidence des CBC augmente de manière linéaire avec l'âge, notamment après 40 ans. L'apparition d'un CBC avant 40 ans est rare, inférieure à 5 % (3) et doit faire rechercher un facteur prédisposant notamment génétique. Cependant, il semblerait que l'incidence des CBC augmente chez les sujets jeunes, en particulier les femmes. *Scrivener* rapporte un âge moyen au diagnostic de 65 ans (6).

### C. SEX RATIO

Il n'y a pas de différence significative selon le sexe d'après *Scrivener*, le sex-ratio homme/femme étant de 0.92 dans son étude (6).

### III. ETIOLOGIES ET MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'intrication de facteurs génétiques et environnementaux favorise l'apparition de CBC. L'exposition solaire ayant un rôle central dans le processus de cancérogenèse.

#### A. LA GENETIQUE

##### 1. Les maladies génétiques

Certaines anomalies génétiques peuvent favoriser l'apparition de CBC notamment chez des patients jeunes. Différentes pathologies sont ainsi identifiées :

Le xeroderma pigmentosum : c'est une photodermatose d'origine génétique, autosomique récessive caractérisée par une sensibilité pathologique aux ultraviolets (UV), liée à un déficit des enzymes de réparation des lésions d'ADN (acide désoxyribonucléique) UV-induites. C'est une maladie rare dont l'incidence en Europe est de 1/1 000 000 naissances (7). Cette affection se manifeste par l'apparition précoce (dès les premiers jours de vie) de lésions actiniques : lésions vésiculobulleuses des zones découvertes, suivi d'un état poikilodermique et vers l'âge de 5-6 ans de premiers carcinomes cutanés (CBC ou carcinomes épidermoïdes CE). Il n'existe pas de traitement curatif actuellement et seule la photoprotection permet de diminuer le risque de cancérisation cutanée. La chirurgie est le principal traitement des tumeurs cutanées malignes et elle doit être le plus précoce possible afin de limiter le préjudice esthétique (7).

La naevomatose basocellulaire ou syndrome de Gorlin : syndrome à transmission autosomique dominante avec une faible pénétrance et une expressivité variable, qui est lié à une mutation du gène *Patched* du chromosome 9. Cette maladie associe des anomalies cutanées, osseuse, nerveuse et/ou endocrinienne. Sur le plan cutané, on retrouve :

- Des hamartomes basocellulaires multiples qui apparaissent tôt à l'âge de la puberté, dans la deuxième ou troisième décennie ou dès l'âge de 2 ans. Il s'agit de petites tumeurs translucides, lisses, fermes et télangiectasiques ressemblant aux perles de CBC ou mimant des *mollusca contagiosa*. Les lésions siègent principalement sur la face et le thorax, elles se multiplient jusqu'à l'âge adulte et évoluent inéluctablement vers des CBC.
- Des puits palmo-plantaires inconstants mais caractéristiques.
- Fréquemment des comédons, des kystes épidermiques, des grains de milium, des *mollusca pendula* et des taches « café au lait ».

Parmi les manifestations extra cutanées on retrouve :

- Des kystes maxillaires
- Des anomalies costales, des malformations vertébrales et métacarpophalangiennes
- Des calcifications de la faux du cerveau, méningiomes, médulloblastomes, agénésie du corps calleux, pseudo-hypoparathyroïdie et troubles oculaires et sexuels

L'albinisme : leucodermie généralisée avec un nombre normal de mélanocytes, se transmettant sur un mode autosomique récessif. Des manifestations oculaires sévères (iris translucide, photophobie, nystagmus, baisse de l'acuité visuelle) s'associent à la dépigmentation cutanée. Il existe à ce jour un grand polymorphisme génétique de ces albinismes. On retrouve chez ces patients, une sensibilité très forte à la lumière solaire avec inaptitude au bronzage et risque accru de carcinomatose cutanée multiple.

Le syndrome de Bazex et Dupré : affection de transmission autosomique dominante liée à l'X qui est caractérisée par des CBC, une hypertrichose, une hypohydrose, des dépressions ponctuées du dos des mains et des pieds, une atrophodermie folliculaire et quelques fois une kératose pileuse et des troubles pigmentaires. C'est le principal diagnostic différentiel du syndrome de Gorlin.

Le syndrome de Muir et Torre : affection de transmission autosomique dominante, liée à une mutation des gènes hMLH1 (human MutL Homolog 1) ou hMLH2 qui sont impliqués dans la correction des misappariements post-réplicatifs de l'ADN. Il associe de multiples tumeurs sébacées, des kératoacanthomes, des CBC et des tumeurs viscérales notamment rénales de faible malignité. Dans ce cas les CBC forment des lésions papulo-nodulaires translucides de coloration jaunâtre.

Le naevus sébacé de Jadassohn : est un hamartome congénital qui se présente sous la forme d'une plaque jaune marron présente à la naissance et qui reste quiescente pendant l'enfance. Il touche préférentiellement le cuir chevelu, mais aussi la face, le cou, et plus rarement le tronc et les membres. La lésion augmente progressivement de taille pendant la puberté et chez 10 à 20 % des patients elle évolue vers un CBC. L'excision est donc recommandée avant la puberté (8).

*L'hamartome basocellulaire linéaire unilatéral et l'épidermodysplasie verruciforme* sont d'autres pathologies qui prédisposent également aux CBC.

## 2. Le phénotype

Plus de 99 % des CBC surviennent chez des sujets à peau claire (9). Le risque de CBC est plus élevé chez les patients de phototype clair avec des éphélides et ne bronzant pas (phototypes 1 et 2 de la classification de Fitzpatrick : annexe 1) que chez les sujets à peau noire. Dans

l'étude européenne Helios, étude multicentrique de type cas-témoins de *Zanetti*, les cheveux clairs et à moindre degré les yeux clairs sont identifiés comme étant des facteurs de risque de CBC, de même que l'incapacité à bronzer (10).

## **B. L'ENVIRONNEMENT**

L'irradiation solaire a un rôle majeur dans la survenue de CBC comme en témoigne :

- la forte incidence des CBC dans les pays ensoleillés (Australie par exemple)
- l'apparition quasi constante de CBC dans des affections héréditaires où le rôle des UV est prédominant (xeroderma pigmentosum, albinisme)
- la localisation préférentielle des CBC sur les zones photo-exposées (tête, cou), touchant tout particulièrement le nez et les paupières (atteinte préférentielle de la paupière inférieure) (11) (12).

Des études épidémiologiques ont montré que les CBC sont fréquemment associés à des expositions solaires courtes mais répétées pendant les vacances ou lors d'activités sportives (13). D'après la méta-analyse de *Bauer*, le risque de développer un CBC est augmenté de 40 % chez des personnes travaillant en extérieur sous une exposition UV, comparativement à des personnes non exposées (14). D'autres facteurs environnementaux comme les radiations ionisantes (rayons X délivrés après irradiation thérapeutique ou lors d'examens radiologiques répétés) ou une exposition chronique à des substances chimiques comme l'arsenic et les hydrocarbures polycycliques peuvent favoriser l'apparition de CBC.

## **C. L'IMMUNODEPRESSION**

Les CBC sont plus fréquents chez les patients immunodéprimés, et ce quel que soit le type de déficit immunitaire (cellulaire ou humorale). Dans l'étude de cohorte hollandaise d'*Hartevelt et al*, l'incidence globale des CBC est dix fois plus importante dans la population de patients greffés rénaux par rapport à la population générale (15). Néanmoins, l'apparition de CBC dans un contexte d'immunodépression est nettement moins fréquente que celle de carcinomes épidermoïdes. Des cas ont également été rapportés au cours du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).



## D. LA CANCEROGENESE

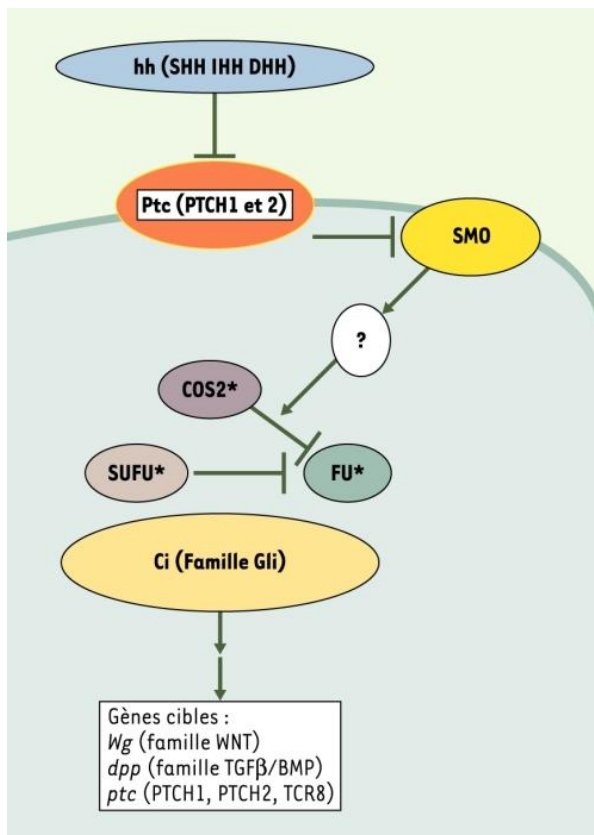
Les rayonnements UV ont un rôle essentiel dans le processus de carcinogénèse. En effet l'exposition aux UV induit des mutations de l'ADN des cellules épidermiques, déprime le système immunitaire et altère les capacités de l'organisme à éliminer les cellules transformées. Ainsi sous l'action des UV plusieurs mutations génétiques peuvent apparaître et favoriser l'émergence de CBC.

Le gène *p53* est fréquemment muté dans les cancers cutanés et dans les CBC en particulier (plus de 50 % des cas) (16) (17) (18) (19).

La voie de signalisation *Patched/Sonic Hedgehog* impliquée dans le contrôle du développement embryonnaire et de la prolifération cellulaire apparaît également capitale dans l'oncogénèse des CBC. Cette voie de signalisation est impliquée dans la survenue de CBC dans le syndrome de Gorlin et de CBC sporadiques. La protéine *Patched* codée par le gène *Patched* est un récepteur membranaire composé de douze segments transmembranaires et de deux larges segments extracellulaires requis pour la liaison du ligand *Sonic Hedgehog*. Le troisième acteur de cette voie est la protéine *Smoothed* codée par le gène *Smo* ; activateur de la voie *Sonic Hedgehog*, *Smo* se comporte comme un proto oncogène. En l'absence de *Sonic Hedgehog*, *Patched* se lie à *Smo* et forme un complexe inactif. La liaison de *Sonic Hedgehog* à *Patched* libère *Smo* du complexe et lui permet de transduire le signal vers le noyau. La cible est représentée par l'activation du facteur de transcription Gli. Des mutations inhibitrices de *Patched* sont retrouvées dans 30-50 % des CBC sporadiques (19), il s'agit dans plus de 50% des cas de mutations UVB-induites (20) et dans 70% de mutations stop entraînant la synthèse d'une protéine tronquée (21). Ces mutations lèvent l'inhibition de *Patched* sur *Smo*, entraînant ainsi l'activation permanente de la voie *Sonic Hedgehog*.

Les mutations UV-induites des gènes de la famille *Ras* sont moins fréquentes dans les CBC.

## Voie Patched/Sonic Hedgehog



### Légende

Hh : Hedgehog

SHH : Sonic Hedgehog

IHH : Indian Hedgehog

DHH : Desert Hedgehog

PTCH : Patched

SMO : Smoothened

COS 2 : protéine costal 2

FU : protéine Fused

SUFU : facteur supprimeur de fused

\* démontré chez la drosophile seulement

## IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Compte tenu du grand polymorphisme clinique des CBC, de nombreuses formes cliniques ont été décrites dans la littérature. D'après les recommandations de l'ANAES de 2004, trois formes cliniques principales sont retenues: la forme superficielle, nodulaire et sclérodermiforme du CBC. Les CBC prédominent sur le visage mais ils peuvent siéger sur tout le tégument, ils sont cependant plus rares sur la vulve, le scrotum et les zones dépourvues de follicules pilosébacés comme les paumes et plantes. Ils ne siègent jamais en regard des muqueuses.

## A. FORMES DEBUTANTES

Le CBC débute le plus souvent *de novo* sur une peau apparemment saine et de manière insidieuse. Il n'y a pas de précurseur cutané comme pour le CE. Les lésions débutantes sont souvent peu caractéristiques et le diagnostic de CBC à ce stade n'est pas évident. Le contexte clinique est dans ce cas souvent évocateur et oriente le clinicien vers ce diagnostic : patient de phototype clair aux antécédents d'exposition solaire qui présente une lésion cutanée persistante, récidivante sans tendance à la guérison. La croissance des lésions est lente. Cliniquement il s'agit de grains millimétriques rosées ou grisâtres, fermes qui peuvent être télangiectasiques, de petites lésions érosives superficielles, de lésions érythématosquameuses ou hyperkératosiques peu infiltrées qui peuvent saigner au contact. Au moindre doute une biopsie cutanée est réalisée afin d'étayer le diagnostic.



Lésion croûteuse de l'oreille ne guérissant pas



Petite papule télangiectasique de la nuque et de l'apex nasal

## B. FORMES CLINIQUES CLASSIQUES

### 1. Le carcinome basocellulaire superficiel

Anciennement dénommé CBC pagétoïde ou CBC érythémateux par certains auteurs, le CBC superficiel représente environ 15 % des CBC (6). Il se présente sous la forme d'une plaque

érythémateuse plane peu épaisse, bien limitée, à extension centrifuge qui peut parfois être recouverte de petites squames ou de croûtes. La bordure perlée caractéristique est souvent difficile à voir à l'œil nu. Ce type de CBC a plusieurs caractéristiques qui lui sont propres : il prédomine sur les zones de peau couvertes comme le tronc ou les membres, il apparaît à un âge plus jeune et principalement chez des sujets de sexe masculin (6). Les CBC superficiels sont souvent multiples d'emblée ou apparaissent successivement formant ainsi des placards disséminés de taille variable.



Plaque bien limitée  
érythématosquameuse

## 2. Le carcinome basocellulaire nodulaire

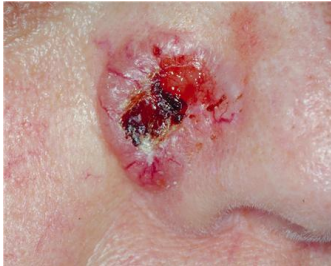
Sous ce terme sont regroupées les anciennes dénominations de CBC plan à bordure perlée décrit par *Degos* et de CBC plan cicatriciel. Le CBC nodulaire représente environ 80 % des CBC (6) il se présente sous la forme d'une papule ou d'un nodule lisse, translucide, grisâtre et télangiectasique constituant la lésion élémentaire appelée perle. La lésion croît progressivement et atteint une taille variable avec une périphérie faite d'une succession de perles. Une ulcération centrale avec des hémorragies récidivantes est possible. Quelques fois, il peut être très pigmenté (forme tatouée). Assez souvent, il se ramollit totalement ou partiellement devenant dépressible du fait d'une désintégration pseudo kystique. Cette forme de CBC nodulaire siège plus fréquemment sur le visage du sujet âgé.



Perle grisâtre avec télangiectasies du  
canthus interne



Nodule télangiectasique de l'aile  
du nez



Nodule télangiectasique ulcéro-  
croûteux du sillon naso-génien

### 3. Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme

Cette variété de CBC est assez rare, environ 5 % des cas (6) et elle se distingue des autres formes par l'intensité de la sclérose dermique qui lui confère un aspect si particulier. Le CBC sclérodermiforme se présente sous la forme d'une plaque dure, brillante, mal limitée et déprimée souvent difficile à voir en l'absence d'ulcération et qui ressemble à une cicatrice blanche. Les limites de la tumeur sont très difficiles à préciser et l'étendue de la lésion est souvent beaucoup plus importante que ne le laisse prévoir l'examen clinique (en moyenne plus de 7 mm). Ce type de CBC évolue très lentement de façon centrifuge, les lésions peuvent rester longtemps méconnues et devenir très étendues. La capacité de ces CBC à synthétiser une collagénase de type IV pourrait expliquer leur agressivité. Une des caractéristiques de ces CBC est leur capacité à récidiver après traitement, même après une exérèse chirurgicale large.



Plaque indurée brillante  
croûteuse

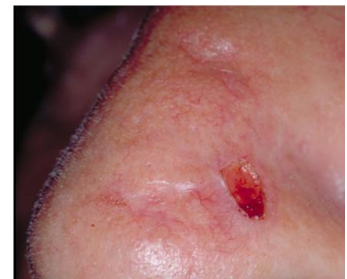
Au cours de leur évolution, toutes les formes de CBC peuvent se pigmenter ou s'ulcérer sans que cela ne confère habituellement de profil évolutif particulier.

Les CBC peuvent être pigmentés soit de manière uniforme, mimant ainsi des mélanomes, soit de manière ponctuée.

L'*ulcus rodens* est une forme particulière de CBC ulcéré. Il s'agit d'une ulcération à l'emporte-pièce dont les bords ne sont ni indurés ni surélevés et dont l'infiltration est variable. L'ulcération a une évolution extensive et destructrice, avec envahissement des tissus mous sous-jacents, du cartilage et de l'os : c'est la forme térébrante. Le pronostic de ce type de tumeur peut être redoutable de part les délabrements occasionnés par l'ulcération, avec un risque hémorragique important, et ce malgré l'absence habituelle de métastases. Le traitement est difficile et les récurrences fréquentes.



Ulcus rodens



### C. FORMES METASTATIQUES

L'apparition de métastases au cours de l'évolution d'un CBC est exceptionnelle (0.0028 % à 0.1 %) (9) et le taux de mortalité est très faible (0.088/100 000 habitants) d'après la série de *Weinstock* au Rhode Island entre 1979 et 1987 (22). La diffusion métastatique peut se faire par voie sanguine ou lymphatique. Les principales localisations métastatiques étant le poumon, l'os et les ganglions ; les métastases ganglionnaires étant les plus fréquentes. Le décès en raison de métastases pulmonaires ou ganglionnaires est possible, mais rarissime (23). Pour certains, l'existence même de métastases de CBC est controversée, le CBC ayant besoin de son stroma pour survivre.

## D. FORME CLINIQUE PARTICULIERE : la tumeur fibro-épithéliale de Pinkus

Cette tumeur rare peut évoluée plus ou moins tardivement vers un CBC plus typique. Elle est à l'heure actuelle considérée comme une variante de CBC. Les lésions sont uniques ou multiples, habituellement groupées et siègent le plus souvent dans la région lombosacrée. Il s'agit soit de petites tumeurs sessiles ou pédiculées, soit de placards bien limités un peu surélevés, soit de micropapules lichénoïdes confluentes qui sont toutes lisses, rosées et fermes.

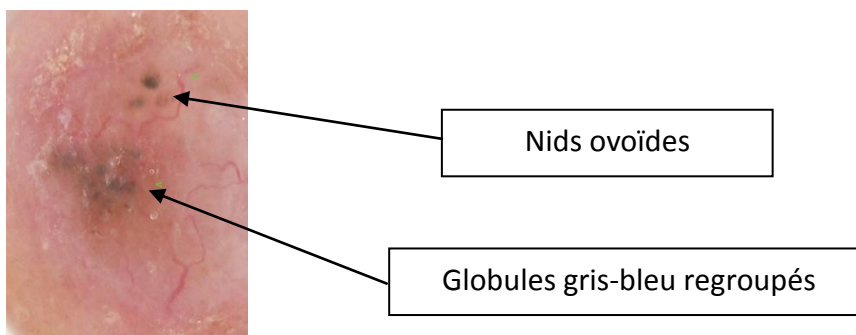
## V. ASPECTS DERMATOSCOPIQUES

La dermatoscopie est un outil diagnostique actuellement largement utilisé pour étayer le diagnostic de CBC. En effet il s'agit d'une technique facile et rapide d'utilisation.

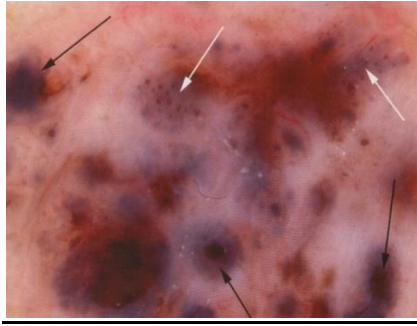
Plusieurs critères dermoscopiques orientent vers le diagnostic de CBC. En premier lieu il faut éliminer une lésion d'origine mélanocytaire reconnaissable facilement si au moins l'une des structures suivantes est présente : un réseau pigmenté, des globules agrégés, des stries ramifiées ou un pseudo réseau pigmenté.

Une fois le diagnostic de lésion mélanocytaire écarté, les structures suivantes doivent être recherchées pour conforter le diagnostic de CBC :

- **Les nids ovoïdes** : structures ovales ou ovoïdes bien délimitées, confluentes et pigmentées. Leur présence est en faveur d'un CBC pigmenté.
- **Les globules gris-bleu** : structures de plus petite taille que les nids ovoïdes. Ils doivent être nombreux et regroupés pour évoquer le diagnostic de CBC.

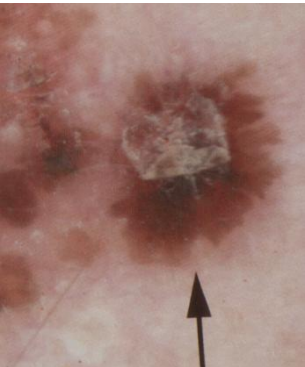






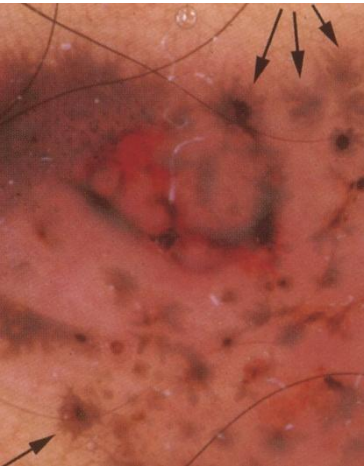
Nids ovoïdes (flèches noires)  
 Globules gris bleuté (flèches blanches)

- **Les structures digitiformes dites en forme de feuilles d'érable** : il s'agit de plusieurs structures de couleur brune à gris bleu ressemblant à une feuille d'érable, la distribution rappelle les doigts d'une main. Leur présence est également en faveur d'un diagnostic de CBC pigmenté.



CBC superficiel pigmenté  
 Structure digitiforme « en feuille »  
 (flèches noire)

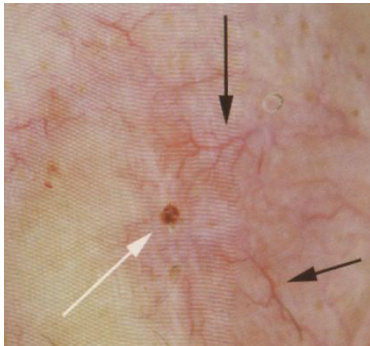
- **Les structures en formes de roue dentée** : il s'agit de projections radiaires bien limitées de couleur brune à gris-brun qui partent toutes d'une structure ronde centrale.



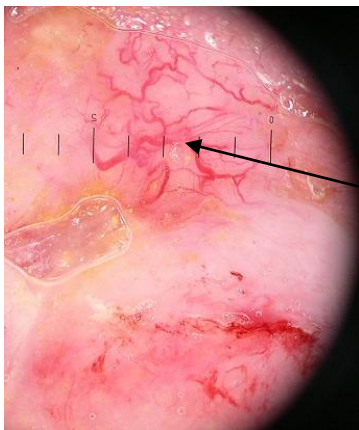
CBC pigmenté  
 Structure en forme de roue  
 dentée (flèches noires)



- **Les ulcérations** : signes très précoces et assez spécifiques de CBC précoce. Cependant elles sont retrouvées dans d'autres tumeurs malignes notamment les mélanomes mais à des stades avancés.
- **Les télangiectasies en tronc d'arbre** : vaisseaux nets et bien limités ramifiés comme les branches d'un arbre qui permettent de faire un diagnostic de CBC devant une lésion achromique.



CBC non pigmenté du nez  
 Télangiectasies en « tronc d'arbre sec »  
 (flèches noires)  
 Micro-ulcération (flèche blanche)



Télangiectasies en forme de  
 tronc d'arbre sec

## **VI. FORMES HISTOLOGIQUES**

Les recommandations de l'ANAES de 2004 ont permis d'individualiser 4 sous-types histologiques de CBC.

### **A. LE CBC NODULAIRE**

Il est défini par la présence dans le derme d'un ou plusieurs massifs ou lobules larges et bien circonscrits, constitués de cellules basaloïdes dont les noyaux sont agencés en palissade en périphérie. Des artéfacts de rétraction sont habituellement présents.

### **B. LE CBC SUPERFICIEL**

Il est défini par la présence d'un nid tumoral appendu à l'épiderme et/ou aux follicules pileux. Ce foyer tumoral est constitué de cellules basaloïdes dont les noyaux sont disposés parallèlement et agencés en palissade en périphérie. Des artéfacts de rétraction sont également habituellement présents et séparent les cellules tumorales du stroma. Les foyers tumoraux paraissent multiples le plus souvent, séparés par des intervalles de peau saine. Il est aussi appelé CBC « pagétoïde ».

### **C. LE CBC INFILTRANT**

On distingue le CBC infiltrant trabéculaire et le CBC infiltrant micronodulaire.

Le CBC infiltrant trabéculaire est défini par la présence de foyers tumoraux de petite taille, mal limités, intradermiques ou dermohypodermiques. Ces foyers qui sont peu cellulaires, ont une architecture variée en îlots irréguliers ou en travées. L'agencement palissadique des noyaux périphériques est souvent discret ou absent. La prolifération tumorale s'étend dans le derme avec des limites floues selon un mode très infiltrant.

Le CBC infiltrant micronodulaire est défini par une multitude de foyers tumoraux de petite taille formant des lobules bien limités. L'agencement palissadique des noyaux en périphérie est parfois discret.

## **D. LE CBC SCLERODERMIFORME**

Dans cette forme, on retrouve une infiltration particulière du derme. Les foyers tumoraux sont des cordons effilés, quelques fois représentés par une seule assise cellulaire. Les cellules tumorales sont peu différenciées et l'agencement palissadique périphérique est absent. La tumeur infiltre un stroma tumoral très scléreux. Les éléments tumoraux occupent habituellement toute la hauteur du derme, allant parfois jusqu'à l'hypoderme.

Ces différents sous-types histologiques peuvent s'associer. On retiendra le sous-type de la composante de plus mauvais pronostic.

## **E. FORMES PARTICULIERES**

### **1. Le CBC métatypique**

Il est défini comme un CBC qui comporte une différenciation malpighienne carcinomateuse. Cette forme reste controversée.

### **2. Le carcinome mixte ou composite**

Il est défini par l'association d'un CBC et d'un CE.

### **3. La tumeur fibro-épithéliale de Pinkus**

Cette lésion a longtemps été considérée comme une lésion précancéreuse, maintenant elle est reconnue comme une variante de CBC. Dans cette forme, les cellules tumorales sont regroupées en cordons anastomosés appendus à l'épiderme réalisant un réseau avec un stroma qui est lâche. La tumeur est souvent assez superficielle et bien limitée en profondeur.

## **VII. EVOLUTION**

### **A. EXTENSION LOCOREGIONALE**

Les CBC ont une agressivité locale. La tumeur va se développer le long des tissus de moindre résistance (24). L'atteinte osseuse, du cartilage et musculaire n'est pas habituelle. Lorsque le CBC rencontre ces structures, il s'étend le long du périoste, du périchondre ou du fascia (25). Ce mode d'extension tumorale explique en partie la difficulté de prise en charge et le taux élevé de récurrence des CBC des paupières, des oreilles, du nez et du scalp. Par exemple, un CBC de la pointe du nez va s'étendre le long du périchondre jusqu'à ce qu'il atteigne une zone de jonction cartilagineuse et s'étend alors massivement dans cette zone de jonction qui est de moindre densité tissulaire. De même, les zones de fusions embryonnaires, régions de moindre résistance, localisés au niveau des zones pré et rétro-auriculaires, paranasales et du canthus interne, favoriseraient l'extension tumorale de façon perpendiculaire. La partie « immergée » du CBC est plus importante dans les zones du canthus interne, du philtrum, du milieu de la lèvre inférieure, du sillon nasolabial et de la zone pré et rétro-auriculaire (24). Le derme réticulaire réalise également une frontière à la pénétration tumorale. Les CBC du dos s'étendent de façon superficielle probablement à cause de l'épaisseur cutanée importante au niveau du dos (24).

### **B. RECIDIVE**

Du fait des plans d'extension du CBC, le taux de récurrence est plus important au niveau du canthus interne, de la base de la narine, du sillon naso-génien, de la paupière inférieure et des zones pré et rétro-auriculaires. Les récurrences sur ces zones sont également problématiques car la tumeur peut atteindre facilement le crâne et les structures profondes (24).

## VIII. BILAN D'EXTENSION

Le risque métastatique étant exceptionnel, aucun bilan d'extension systémique n'est recommandé.

Face à une suspicion d'envahissement locorégional ou profond, certains examens complémentaires peuvent être réalisés : des radiographies, échographies, tomodensitométries ou imageries par résonnance magnétique.

## IX. FACTEURS PRONOSTICS

Le critère objectif d'évaluation du pronostic est le risque de récurrence après traitement.

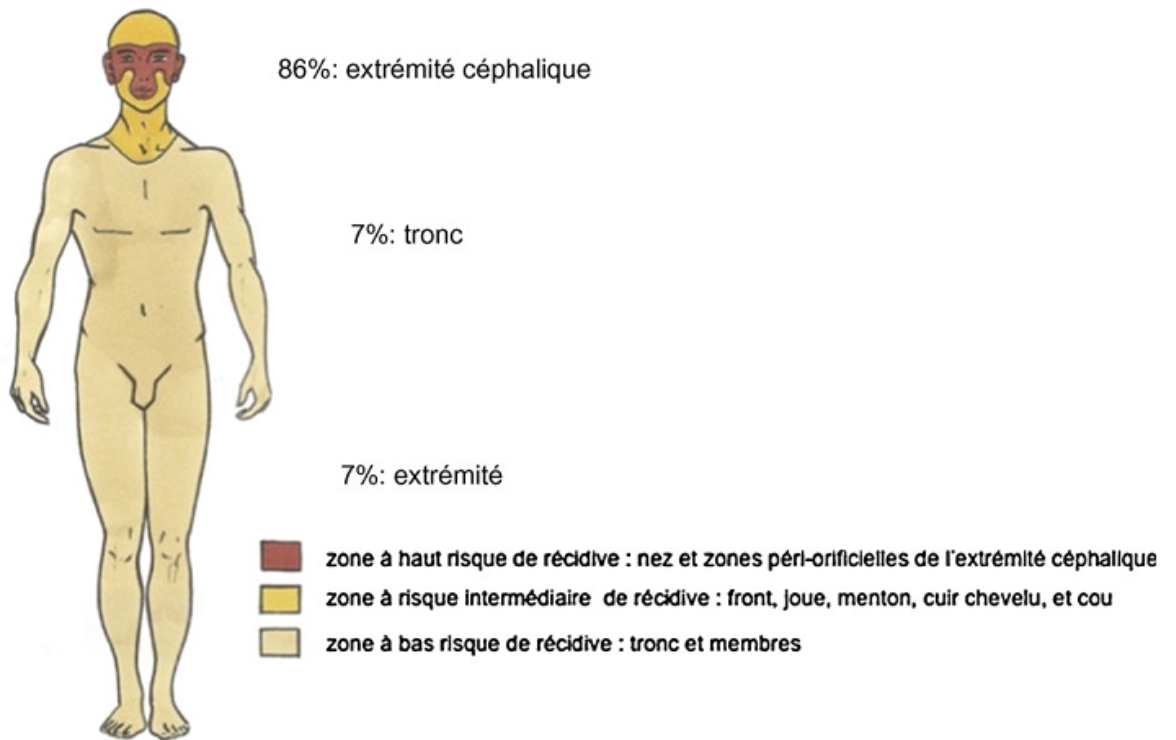
D'après les recommandations de l'ANAES de mars 2004 sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des CBC, plusieurs facteurs conditionnant le taux de récurrence des CBC ont été identifiés.

### A. FACTEURS CLINIQUES

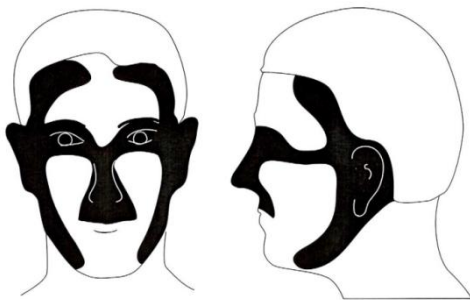
#### 1. La localisation

Trois zones à risque de récurrence ont été retenues :

- Une zone à bas risque de récurrence : le tronc et les membres
- Une zone à risque intermédiaire de récurrence : le front, les joues, le menton, le cuir chevelu et le cou.
- Une zone à haut risque de récurrence, la zone « H » : le nez et les zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique.



Localisation du carcinome baso-cellulaire sur l'ensemble du corps humain et définition des différentes zones à risque de récurrence (24).



Zone « H » de la face : zone à haut risque de récurrence pour les CBC (26).

## 2. La taille

Le plus grand diamètre de la tumeur à partir duquel le risque de récurrence peut être considéré comme augmenté varie en fonction de la topographie.

- Supérieur à 1 centimètre (cm) pour les zones à haut risque de récurrence
- Supérieur à 2 centimètres pour les zones à bas risque et risque intermédiaire de récurrence.

### **3. La forme clinique**

Les formes cliniques mal limitées et sclérodermiformes sont à haut risque de récurrence. De même que les formes récidivées.

Il faut noter que l'âge, la durée d'évolution, et le sexe ne sont pas des facteurs de risque de récurrence. Actuellement les données objectives sont insuffisantes pour déterminer si l'immunosuppression et la radiothérapie antérieure sont des facteurs de risque de récurrence. Mais par analogie aux carcinomes épidermoïdes, le principe de précaution justifie peut être de considérer l'immunosuppression comme un facteur de moins bon pronostic.

## **B. FACTEURS HISTOLOGIQUES**

Les formes histologiques agressives qui sont les plus à risque de récurrence sont :

- Les formes sclérodermiformes et infiltrantes de CBC ainsi que l'ulcus rodens.
- Les formes métatypiques.

En cas d'association de différentes formes histologiques, le pronostic global dépend de la composante de plus mauvais pronostic.

Dans l'étude de *Wavreille et al* portant sur l'analyse des facteurs de risque de récurrence des CBC de la face (étude 184 tumeurs), l'engainement périnerveux apparaît comme un facteur d'agressivité. En effet les tumeurs qui présentent un engainement périnerveux ont une épaisseur ( $p=0.001$ ) et une taille ( $p=0.003$ ) plus importantes. Le risque de récurrence est augmenté dans l'étude mais de manière non significative ( $p=0.16$ ) (27).

## **C. GROUPES PRONOSTIQUES DES CBC**

Trois groupes pronostiques ont ainsi été définis en fonction du risque de récurrence, du risque d'envahissement local et de la difficulté de prise en charge thérapeutique en cas de récurrence. Cela permet de guider les différents choix thérapeutiques.

## **1. Le groupe de mauvais pronostic**

Ce groupe comprend :

- Les formes cliniques sclérodermiformes ou mal limitées.
- Les formes histologiques agressives.
- Les formes récidivées, quel que soit le type de CBC, à l'exception des CBC superficiels.
- Les CBC nodulaires de la zone à haut risque de récurrence et > 1 cm.

## **2. Le groupe de bon pronostic**

Ce groupe comprend :

- Tous les CBC superficiels primaires.
- La tumeur de Pinkus.
- Les CBC nodulaires primaires, bien limités, < 1 cm sur les zones à risque intermédiaire de récurrence et < 2 cm sur les zones à bas risque de récurrence.

## **3. Le groupe de pronostic intermédiaire**

Ce groupe comprend :

- Les CBC superficiels récidivés.
- Les CBC nodulaires < 1 cm sur les zones à haut risque de récurrence, > 1 cm sur les zones à risque intermédiaire de récurrence et > 2 cm sur les zones à bas risque de récurrence.

# **X. MOYENS THERAPEUTIQUES**

## **A. LA CHIRURGIE**

### **1. Exérèse chirurgicale classique**

C'est le traitement habituel des CBC. Il permet d'obtenir d'emblée une exérèse complète de la lésion avec un contrôle histologique des bords latéraux et profonds. Cette exérèse doit être carcinologique. Nous verrons plus tard que les marges d'exérèse recommandées varient en fonction de la forme de CBC, de la taille de la tumeur et de sa localisation.



Le type de reconstruction est choisi par le chirurgien. Le plus souvent une reconstruction par excision suture simple est préférée. Mais quelques fois cela est impossible ; une greffe cutanée ou un lambeau seront alors discutés selon la topographie et la perte de substance occasionnée.

### ***a) Revue de la littérature***

*Thissen et al* (28) ont réalisé en 1999 une revue systématique des études rapportant les taux de récurrence des CBC primaires après différents traitements. Ainsi, ont été étudiées 18 études prospectives publiées entre 1970 et 1997 ayant inclus au moins 50 tumeurs ou patients suivis pendant au moins 5 ans. Ils retrouvent un taux de récurrence actuariel moyen à 5 ans de 5.3 % pour l'ensemble des techniques d'excision chirurgicales classiques à l'exclusion des techniques avec examen extemporané des berges (29). Les auteurs proposent un traitement chirurgical classique de première intention excepté pour les CBC de grande taille situés dans la zone faciale à haut risque de récurrence et pour les CBC de sous-type histologique agressif ; dans ces cas, la chirurgie de micrographie de Mohs (CMM) est préférable.

*Rowe et al* (30) ont publié deux revues systématiques rapportant les taux de récurrence après traitement de CBC primaires et récurrents. Il ressort de l'analyse de 106 études (prospectives et rétrospectives) portant sur des CBC primaires, un taux de récurrence moyen à 5 ans de 10.1 % pour la chirurgie classique (contre 7.5 % pour la cryochirurgie mais une seule étude analysée, 7.7 % pour le curetage-électrocoagulation et 8.7 % pour la radiothérapie). Le taux étonnamment élevé de récurrence pour la chirurgie classique pourrait traduire un biais d'indication. Ainsi les taux de récurrence à long terme de la chirurgie classique sont comparables aux alternatives thérapeutiques. Cela à l'exception de la CMM qui offre des taux de récurrence à 5 ans nettement inférieurs (1 %). Pour les tumeurs récurrentes (analyse de 38 études), le taux de récurrence moyen à 5 ans pour la chirurgie classique est de 17.4 % contre 9.8 % pour la radiothérapie et 40 % pour le curetage-électrocoagulation. La cryochirurgie n'a pas été analysée. Là encore, la CMM offre des taux de récurrence à 5 ans inférieurs (5.6 %). Ainsi les auteurs recommandent pour les CBC récurrents la CMM ou la chirurgie classique.

*Silverman* (31) (32) avec sa cohorte rétrospective confirme l'efficacité de la chirurgie pour les CBC primaires (n=723) avec un taux de récurrence actuariel par analyse de survie à 5 ans de 4.8 %. Le taux de récurrence actuariel à 10 ans est de 7 %. Comparativement aux autres techniques (radiothérapie et curetage-électrocoagulation), les taux de récurrence avec la chirurgie sont inférieurs, cependant la comparaison est difficile du fait de l'absence d'appariement des différents facteurs pronostiques. Pour les tumeurs récurrentes, le taux de récurrence actuariel à 5 ans est plus élevé (11.6 %).

Globalement, les taux de récurrence à 5 ans des CBC après chirurgie classique varient entre 5 et 10 % pour les CBC primaires et entre 10 et 20 % pour les CBC récidivants.

### ***b) Recommandations***

D'après les recommandations de l'ANAES de 2004 la chirurgie reste le traitement de choix des CBC. Elle permet un taux de guérison élevé notamment par contrôle histologique des marges. Plusieurs études confirment la supériorité de la chirurgie en termes de rémission et de résultats cosmétiques comparativement aux autres techniques.

Les marges d'exérèse chirurgicales recommandées sont :

- Pour les tumeurs du groupe de bon pronostic : une marge latérale de 3 à 4 mm.
- Pour les tumeurs du groupe de pronostic intermédiaire : une marge latérale stricte de 4 mm minimum.
- Pour les tumeurs du groupe de mauvais pronostic : la marge latérale varie entre 5 mm pour les tumeurs bien limitées et 10 mm ou plus pour les CBC récidivants et certains CBC sclérodermiformes. Si pour des raisons fonctionnelles ces marges ne peuvent pas être respectées, il est recommandé de réaliser un examen extemporané ou une chirurgie en 2 temps pour s'assurer que la marge est saine.

Dans tous les cas, les marges d'exérèse en profondeur sont situées dans le tissu graisseux sous-cutané et doivent atteindre en les respectant (sauf si envahissement) l'aponévrose (pour le front), le périost (pour l'oreille et le nez) et le périoste (pour le cuir chevelu). Pour les CBC superficiels, ces marges en profondeur peuvent être moins profondes.

### ***c) Examen extemporané***

L'examen extemporané combine un examen macroscopique et histologique dans des conditions bien particulières, de part la nécessité d'une réponse immédiate. Il nécessite un durcissement rapide du tissu qui est obtenu par congélation (ce qui n'assure pas une parfaite conservation des détails cellulaires mais permet un examen architectural). Cet examen extemporané est réservé au traitement de certaines tumeurs de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire. Il n'a de valeur que si la pièce opératoire est correctement orientée par le chirurgien sur une ou plusieurs zones à risque d'envahissement. La réponse doit toujours être complétée par un examen en paraffine post-opératoire complémentaire du fragment examiné de manière extemporanée et du reste de la pièce opératoire.

Dans la méta-analyse de la *Cochrane Library* publiée par *Bath et al* en 2003 (33). Ces derniers rapportent un essai randomisé qui a comparé la chirurgie avec examen extemporané à la radiothérapie dans la prise en charge des CBC primaires de la face et de taille < 4 cm (34). Les CBC étudiés mesuraient pour la plupart moins de 2 cm (94 %) souvent moins de 1 cm (51 %) et correspondaient à des sous-types cliniques ulcérés, nodulaires et superficiels (96 %) ; les CBC sclérodermiformes de mauvais pronostic ont été exclus. Cent soixante quatorze patients ont été traités par chirurgie d'exérèse avec contrôle per opératoire des marges. Cent soixante treize patients ont été traités par radiothérapie selon 3 protocoles différents : curiethérapie interstitielle à l'iridium (n=95), radiothérapie de contact 50 kV (kilovolt) (n=57) uniquement pour les CBC de taille < 2 cm et radiothérapie conventionnelle (n=21). Le taux de récurrence actuariel à 4 ans est de 0.7 % (intervalle de confiance [IC] 95 % 0.1-3.9) dans le groupe exérèse chirurgicale contre 7.5 % (IC 95 % 4.2-13.1) dans le groupe radiothérapie ; cette différence étant statistiquement significative ( $p=0.003$ ). Les résultats cosmétiques à 4 ans ont également été analysés et sont meilleurs dans le groupe exérèse chirurgicale (87 % de bons résultats pour les patients et 79 % pour le dermatologue) comparativement au groupe radiothérapie (67 % de bons résultats pour les patients et 49 % pour le dermatologue). Ainsi pour les auteurs, la chirurgie avec examen extemporané est supérieure à la radiothérapie dans le traitement de CBC de la face < 4 cm. Cependant, il faut préciser que les CBC traités dans cette étude étaient pour la plupart des CBC de petite taille, de type clinique à priori non agressif et donc de meilleur pronostic. Dans cet essai, le taux de récurrence après chirurgie avec examen extemporané est proche du taux de récurrence après CMM.

Dans l'étude d'*Avril et al* (34), 158 CBC, pour la plupart de bon pronostic, étaient soumis à une chirurgie d'exérèse avec examen extemporané des limites latérales et profondes d'exérèse. Le taux de récurrence à 4 ans était de 0.7 % (la aussi, le taux de récurrence est proche de celui obtenu avec la CMM).

Dans l'étude rétrospective sur 10 ans de *Bentkover* (35) où 557 CBC de la tête et du cou ont été analysés. Le taux de récurrence à 5 ans était de 2.1 % dans le groupe chirurgie avec examen extemporané. Aucune récurrence à 10 ans n'était observée dans le groupe CMM.

#### ***d) Chirurgie d'exérèse en deux temps***

Cette technique est une alternative à l'examen extemporané qui permet un contrôle des marges en paraffine avant fermeture. La morphologie cellulaire est mieux respectée, cependant cette technique ne semble pas supérieure à l'examen extemporané. Elle est réservée aux fermetures difficiles qui nécessitent une greffe cutanée ou un lambeau et qui rendent la reprise chirurgicale délicate en cas de récurrence. La pièce opératoire doit toujours être orientée par le chirurgien sur une ou plusieurs zones suspectes d'invasion.

## 2. La chirurgie micrographique de Mohs

### a) *Technique*

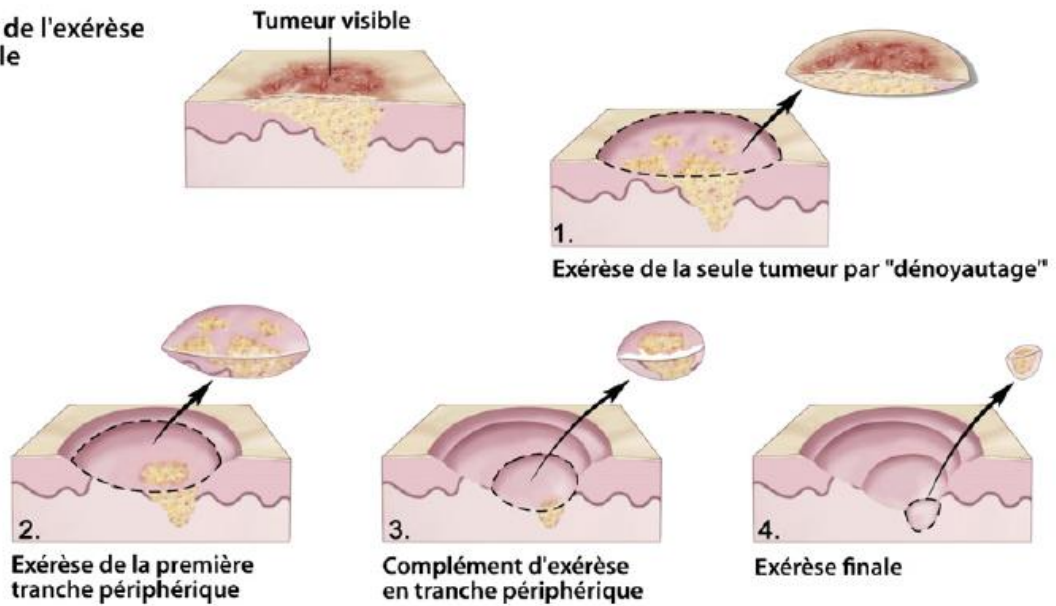
Le principe de la CMM est de permettre l'étude de 100% des marges chirurgicales, latérales et profondes et de préciser le caractère complet d'une exérèse. Le Docteur *Frederic E. Mohs* (1910-2002) a mis au point cette technique novatrice en 1936 aux Etats-Unis. Les avantages de cette méthode sont multiples (36) :

- le caractère complet de l'exérèse est validé immédiatement.
- le sacrifice des tissus sains est minimal (les marges de sécurité étant réduites).
- la réparation de la perte de substance peut être réalisée immédiatement.

La technique nécessite une bonne coordination de l'acte chirurgical et de l'examen microscopique extemporané. Elle se réalise sous anesthésie locale, les limites tumorales sont dessinées et la tumeur est enlevée avec de très faibles marges latérales et profondes, c'est ce que certains appellent le « dénoyautage » ou « debulking » (36). Cette masse tumorale est ensuite analysée par le pathologiste afin de confirmer le diagnostic souvent préalablement formulé sur une biopsie cutanée. La recherche du caractère complet de l'exérèse n'est pas réalisée sur la masse tumorale mais sur chacune des tranches fines périphériques. Ainsi, l'exérèse est ensuite complétée par de minces recoupes horizontales. La première recoupe est enlevée sur l'ensemble de la surface de la perte de substance, elle mesure 1 à 2 mm et elle est repérée et orientée puis transmise à l'anatomopathologiste pour un examen extemporané sur coupes congelées. La recoupe étant de faible épaisseur, elle est facilement aplatie permettant ainsi au pathologiste d'examiner en un seul plan les trois dimensions cutanées : la partie périphérique correspond à l'épiderme latéral de la lésion, la partie centrale correspond au derme et à l'hypoderme sous jacent à la tumeur. Lors de l'examen extemporané des premières recoupes, si aucun reliquat tumoral n'est mis en évidence la marge est considérée comme saine en totalité, dans le cas contraire les foyers tumoraux sont repérés afin d'orienter la reprise. Les recoupes sont répétées jusqu'à avoir des marges saines. La réparation de la perte de substance est alors envisagée.

La CMM est la technique pour laquelle les taux de récurrence sont les plus faibles retrouvés dans la littérature tout particulièrement pour les CBC à haut risque de récurrence.

**CMM :**  
les étapes de l'exérèse  
chirurgicale



Etapes d'exérèse chirurgicale d'une tumeur cutanée en vue d'une analyse micrographique de Mohs (36).

**b) Revue de la littérature**

Dans la revue de *Thissen et al* (28) les taux de récurrence à 5 ans après une CMM pour des CBC primaires sont de 0.8 % pour les taux bruts et de 1.1 % pour les taux stricts.

Dans la revue de *Rowe et al* (30), le taux de récurrence à 5 ans après CMM pour les CBC primaires est de 1 % et de 5.6 % pour les CBC récidivants.

Dans l'étude suédoise de *Wennberg* (37) le taux de récurrence à 5 ans de CBC primaires à haut risque de récurrence traités par CMM a été évalué. Il s'agit d'une étude rétrospective qui a étudié 228 CBC à haut risque de récurrence (87 CBC primaires et 141 récidivants) chez 221 patients, les CBC étant de sous-type histologique agressif (sclérodermiforme avec limites imprécises). Le taux de récurrence à 5 ans pour les CBC primaires est de 6.5 % et de 10 % pour les récidivants.

Une étude anglaise (38), rétrospective récente a recensé 104 patients traités par CMM pour un CBC périoculaire entre janvier 2003 et juillet 2008. Soixante trois interventions (62 %) concernaient des CBC primaires et 25 (25 %) des CBC récidivants ou des tumeurs résiduelles. Soixante quatre pourcent des CBC étaient des formes nodulaires. Le suivi moyen était de 28 mois (1 à 85 mois). Six récurrences ont été identifiées. Le taux de récurrence après CMM pour les CBC primaires était de 1.6 % (soit un patient) et de 20 % (soit 5 patients) pour les CBC récidivants ou résiduels. Le délai moyen de récurrence était de 39 mois (16 à 71 mois). Les auteurs concluent que la CMM est très intéressante, avec des récurrences extrêmement

faibles pour les CBC primaires mais que les taux de récurrence augmentent significativement pour les tumeurs déjà récidivantes ou résiduelles situées en région périoculaire. Cependant ces résultats ne sont pas représentatifs de l'ensemble des CBC car les auteurs se sont intéressés seulement aux CBC périoculaires qui sont effectivement situés sur une zone à haut risque de récurrence.

Dans une étude australienne (39), prospective, multicentrique non comparative de *Leibovitch* en 2005, le taux de récurrence des CBC, toutes localisations confondues, après traitement par CMM était de 1.4 % à 5 ans pour les tumeurs primaires et de 4% pour les tumeurs récidivantes.

Un essai réalisé aux Pays-Bas (26) (40), prospectif, randomisé a comparé la CMM et la chirurgie classique comme traitement des CBC primaires et récidivants de la face et a mis en évidence des taux de récurrence plus faibles avec la CMM dans tous les cas. Les CBC inclus dans cette étude étaient des CBC à haut risque de récurrence (taille > 1 cm, localisation sur la « zone H », sous type histologique agressif). Pour les CBC primaires le taux de récurrence était de 2 % après CMM et de 3 % après chirurgie classique à 30 mois du suivi et de 2.5 % et 4.1 % respectivement à 5 ans. Cette différence n'était pas significative. De même il n'y avait pas de différence significative concernant le résultat cosmétique perçu par le patient après les deux techniques chirurgicales. Pour les CBC récidivants, le taux de récurrence était de 0 % après CMM et 3 % après chirurgie classique à 18 mois du suivi et de 2.6 % et 12.7 % respectivement à 5 ans. Cette différence était statistiquement significative ( $p=0.018$ ) à 5 ans. Le coût total de l'intervention avec la CMM était significativement plus élevé que se soit pour les CBC primaires et les récidivants.

Ainsi, la CMM offre les taux de récurrence les plus bas que se soit pour le traitement des CBC primaires ou récidivants et ce comparativement à la chirurgie classique, la radiothérapie, la cryochirurgie, au laser et aux traitements topiques. Les taux varient globalement entre 1% et 8 % pour les CBC primaires et entre 2.6 % et 10 % pour les CBC récidivants.

### ***c) Recommandations***

D'après les recommandations de l'ANAES de 2004, la CMM doit être réservée aux CBC de mauvais pronostic. Cette technique offre les taux de récurrence les plus faibles rapportés dans la littérature.

Mais, la CMM reste une technique coûteuse en raison du temps d'immobilisation du ou des opérateurs (chirurgiens et pathologistes). Elle requiert également une organisation particulière avec une équipe spécialisée et bien coordonnée. Peu d'équipes entraînées réalisent cette technique en France contrairement aux Etats-Unis où cette technique est très répandue.

Actuellement, ses indications sont limitées aux CBC primaires de la face à haut risque de récurrence ou aux CBC récurrents. Les CBC présentant les critères suivants sont éligibles à un traitement par CMM (41) :

- localisation centro-faciale, sur le nez, les lèvres, les oreilles et en région périorbitaire
- taille variable mais généralement > 2 cm
- sous type histologique agressif (sclérodermoïde, infiltrant, mixte)
- impossibilité de définir cliniquement les marges de la tumeur
- tumeur récurrente
- invasion péri-neurale ou péri-vasculaire

## **B. LA RADIOTHERAPIE**

### **1. Technique**

La radiothérapie est une méthode de traitement non invasive qui permet de traiter de nombreux CBC y compris ceux de grande taille ou de localisation difficile. Les deux principales modalités sont la radiothérapie externe, utilisant des rayons X de basse énergie ou des électrons de haute énergie préférentiellement, et la curi-thérapie. Cependant, elle présente des effets secondaires qui doivent être connus. Les effets secondaires aigus surviennent environ 2-3 semaines après le début de la radiothérapie et sont réversibles en quelques semaines après la fin du traitement. Ils sont caractérisés essentiellement sur le plan cutané par une épidermite avec un érythème puis une desquamation sèche et des ulcérations superficielles pouvant aller jusqu'à la nécrose, et sur le plan oculaire par une irritation conjonctivale et un syndrome sec. Les effets secondaires tardifs surviennent après plusieurs mois ou années et sont irréversibles. Ils sont caractérisés par une atrophie cutanée, une perte de la pilosité et de la sudation, des troubles pigmentaires (hypo ou hyperpigmentation), des télangiectasies, de la fibrose sous cutanée et rarement des ulcérations par radionécrose. L'irradiation en périoculaire expose au risque de kératite (par irradiation directe de la cornée ou après sclérose palpébrale supérieure post radique), de cataracte, de syndrome sec ou au contraire d'œil larmoyant permanent, mais aussi au risque de rétinopathie et de neuropathie optique avec perte d'acuité visuelle. La radiothérapie augmente également le risque de second cancer sur la zone irradiée. Elle est contre-indiquée dans les syndromes génétiques qui prédisposent aux cancers cutanés du type naevomatose baso-cellulaire ou xeroderma pigmentosum.

Les facteurs qui peuvent influencer les résultats cosmétiques de la radiothérapie sont : le type de rayonnement, le volume et la surface traitée, la dose totale, le fractionnement,

l'étalement, la localisation anatomique, le degré de destruction tissulaire par la tumeur et la susceptibilité individuelle.

## 2. Revue de la littérature

D'après la série de *Silverman* retenue dans la revue de *Thissen* (28), la radiothérapie ne devrait pas être utilisée en première intention chez des patients jeunes.

Dans la revue de *Rowe* (42), le taux de récurrence moyen à 5 ans est de 8.7 % après un traitement par radiothérapie de CBC primaires. Pour les tumeurs récidivantes le taux de récurrence à long terme est de 9.8 % (30).

Dans l'étude rétrospective de *Silverman* (32), qui porte sur 1093 CBC traités par radiothérapie (882 primitifs et 211 récidivants), le taux de récurrence actuariel à 5 ans est respectivement de 7.4 % et 9.5 %. Les résultats cosmétiques à long terme sont bons dans seulement 63 % des cas.

Enfin, nous avons déjà vu avec la méta-analyse de la Cochrane Library publiée par *Bath* en 2003 (33), la supériorité de la chirurgie avec examen extemporané sur la radiothérapie dans le traitement des CBC primaires de la face de taille inférieure à 4 cm, que se soit en terme de récurrence ou de résultats cosmétiques (34).

Ainsi, le taux de récurrence à 5 ans des CBC primaires après un traitement par radiothérapie varie globalement entre 6 et 9 % et est d'environ 10 % pour les CBC récidivants.

## 3. Recommandations

D'après les recommandations de l'ANAES de 2004.

La radiothérapie est une technique qui donne de bons résultats en termes de contrôle local dans de nombreuses formes cliniques et histologiques de CBC. Elle impose avant de réaliser le traitement d'avoir une confirmation histologique de la tumeur.

La radiothérapie n'est pas recommandée :

- Comme traitement de première intention si une chirurgie d'exérèse est réalisable.
- Chez des patients de moins de 60 ans.
- Comme traitement des CBC sclérodermiformes.
- Sur certaines zones : oreilles, organes génitaux principalement et de manière plus aléatoire les mains et les pieds.



La radiothérapie est réservée aux cas pour lesquels la chirurgie n'est pas possible (contre-indication chirurgicale, difficulté de la chirurgie, refus du patient). Les meilleures indications de la radiothérapie étant :

- Les CBC d'exérèse incomplète.
- Les CBC récidivés.
- Les CBC nodulaires > 2 cm de l'extrémité céphalique.
- Les CBC avec envahissement osseux ou cartilagineux.

Les marges minimales recommandées de sécurité sont de 5 à 10 mm au niveau du volume irradié par rapport au volume tumoral.

## **C. LA CRYOCHIRURGIE**

### **1. Technique**

La cryochirurgie est une technique de destruction tissulaire par le froid qui est contrôlée, fiable et reproductible. Le but étant de détruire un volume cible tumoral.

La technique est très variable d'une équipe à l'autre. Le cryogène utilisé est le plus souvent l'azote liquide, ou plus rarement le protoxyde d'azote. Les Anglo-Saxons utilisent principalement les sprays, pulvérisant ainsi l'azote liquide sur la surface cible à détruire (=la tumeur et la marge de sécurité définie). Les sprays peuvent être ouverts ou fermés ; dans ce cas l'azote liquide est projeté dans des cônes de sécurité en néoprène dont la taille est adaptée à la cible. Cette technique est souvent précédée d'un curetage de la tumeur ce qui permet d'avoir dans le même temps une preuve histologique. Un ou plusieurs cycles de congélation-décongélation de la tumeur peuvent être réalisés, en principe avec cette technique 2 cycles sont effectués. L'autre technique, plus utilisée en France consiste à appliquer l'azote au moyen de cryodes fermées (=sortes de cylindres) dont la taille varie selon le volume cible à traiter. En principe avec cette technique le curetage n'est pas réalisé et un seul cycle de congélation-décongélation est effectué. Un contrôle de la température intra tissulaire à l'aide d'aiguilles par thermocouple ou par impédancemétrie est possible mais en pratique cela est rarement pratiqué par les auteurs. Pour apprécier la destruction tissulaire du volume cible à traiter, on utilise le halo de congélation périphérique et le temps de congélation-décongélation.

Il s'agit d'une technique simple à réaliser, qui peut être faite en ambulatoire, qui permet de traiter des lésions multiples dans un même temps et qui n'est pas contre-indiquée chez les patients sous anticoagulants.

L'évolution de la cryonécrose se fait sur plusieurs semaines avec des pansements quotidiens, la cicatrisation est obtenue en environ 6 semaines.

## 2. Revue de la littérature

Dans la revue de *Thissen* en 1999, 4 séries rapportant 798 patients avec des CBC primaires traités par cryochirurgie sont retenues. Le taux de récurrence brut moyen à 5 ans est de 3 % et le taux de récurrence strict moyen à 5 ans est de 4.3 % (28).

Dans la revue de la littérature de *Rowe* en 1989, on retrouve 14 séries de CBC primaires traités par cryochirurgie, 13 à court terme (soit 2462 CBC) et 1 à long terme (soit 269 CBC). Les taux de récurrence sont de 3.7 % à court terme (c'est-à-dire avec un suivi inférieur à 5 ans) et 7.5 % à long terme (c'est-à-dire avec un suivi supérieur à 5 ans) (42). Les taux de récurrence sont plus élevés pour les tumeurs récidivantes avec un taux de récurrence à court terme de 13 % (pour 261 CBC) (30). Le taux de récurrence à long terme n'est pas connu du fait d'un manque de données.

Dans l'étude rétrospective de *Bernardeau et al* (43) en 2000, qui est la plus importante série française de CBC traités par cryochirurgie, portant sur 395 CBC primaires, le taux de récurrence estimé par la méthode actuarielle à 5 ans est de 9 %.

Dans l'étude prospective de *Nordin* en 2002 (44) englobant 70 CBC primaires et 7 CBC récidivants de l'oreille traités par cryochirurgie (technique avec curetage préalable, cône et double cycles de congélation-décongélation) et suivis pendant au moins 5 ans, le taux de récurrence strict est de 2.5 % avec des résultats cosmétiques jugés bons par les malades et les médecins.

*Kokoszka et Scheinfeld* (45) ont réalisé en 2003, une revue des études qui évaluaient l'efficacité carcinologique et cosmétique de la cryochirurgie dans le traitement des CBC. Treize séries prospectives non contrôlées et 4 essais randomisés comparatifs ont été retenus. Le tableau ci-dessous résume les résultats des 13 études prospectives avec des taux de récurrence compris entre 1 et 8.2 %.

Year	Study	Location	Size	Number of Patients		Recurrence Rate %	Cosmesis	Follow-Up Years
				Entered	Completed			
2002	Buschmann <sup>22</sup>	Eyelid	<6 mm thick	221	220	6.8	Excellent	3–5
2000	Joramillo-Ayerbe et al. <sup>13</sup>	Any	<10 cm	171	84	8.2	Good	>5
1999	Nordin <sup>9</sup>	Ext ear	0.5–7 cm	39	All	2.5	Good	5
1997	Lindgren and Larks <sup>10</sup>	Eyelid	0.3–2.5 cm	222	All	0	Good	5–10
1997	Kuflik and Gage <sup>12</sup>	Any	0.6–4.4 cm	56	14	3.6	Good	5–10
1997	Goncalves <sup>23</sup>	Eyelid	10–24 mm	20	19	4/19	Excellent	5–9
1996	Nordin et al. <sup>11</sup>	Nose	1–2.6 cm	61	50	2	Good	5–13
1991	Kuflik and Gage <sup>24</sup>	Any	<2 cm	628 (3,340)	All	1	Good	5
1990	Biro and Price <sup>25</sup>	Eyelid	<1 cm	135	112	3	Acceptable	~5–10
1984	Fraunfelder et al. <sup>26</sup>	Eyelid	<1 cm	164	All	3–6	NE*	5
1983	Zacarian <sup>27</sup>	Any	<2 cm	3,869	?	3–4	Good	1–10
1982	Biro et al. <sup>28</sup>	Eyelid/nose	?	242	All	Very low	Excellent	~0.5–5
1981	Kuflik <sup>29</sup>	Nose	<3 cm	18	All	1/18	Good	1–5

Randomized.  
\*Not evaluated.

*Tuppurainen* a publié en 1994 (46), une série finlandaise de 166 CBC des paupières et périoculaires traités par cryochirurgie (2 cycles de congélation avec une cryode) avec un suivi moyen de 5 ans. Douze tumeurs ont récidivé au cours du suivi (7.6 %). Le taux de récurrence des tumeurs  $\geq 10$  mm est de 20 % et celui des tumeurs  $< 10$  mm est de 4 %.

*Kuflik* (47) rapporte un taux de guérison de 98.6 % avec un recul de 30 ans dans le traitement par cryochirurgie de cancers cutanés. Dans son étude, 4406 cancers cutanés survenus chez 2932 patients entre 1971 et 2001 furent inclus. On retrouvait 3937 CBC, 446 CE et 23 carcinomes mixtes. Les auteurs ont évalué au sein même de l'étude 552 cancers cutanés (413 CBC, 134 CE et 5 carcinomes mixtes) traités entre 1990 et 1996 parmi lesquels, 506 étaient des CBC primaires et 46 des CBC récidivants. Au sein de ce groupe, le taux de guérison à 5 ans est de 99 % : 5 récurrences sont survenues dans le groupe CBC, aucune récurrence n'ayant été notée dans les deux autres groupes.

Ainsi, la cryochirurgie entre des mains expérimentées et après une sélection rigoureuse de la tumeur à traiter, offre de bons résultats en termes de rémission dans le traitement des CBC avec des taux de récurrence à 5 ans globalement inférieurs à 10 %. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec la chirurgie classique, hormis dans l'étude prospective et comparative d'*Avril* en 1997 qui retrouve un taux de récurrence à 0.7 % à 4 ans après exérèse chirurgicale avec examen extemporané des marges (34). D'après *Rowe*, le taux de récurrence à court terme semble majoré dans le groupe des CBC récidivants (13 % de récurrence) (30).

### 3. Recommandations

D'après les recommandations de l'ANAES de 2004, la cryochirurgie est une technique qui donne des résultats satisfaisants en terme de récurrence dans des conditions optimales de pratique et en sélectionnant de façon rigoureuse les indications. Une biopsie cutanée avant traitement est indispensable.

Ainsi, la cryochirurgie est une alternative à la chirurgie lorsque celle-ci n'est pas réalisable pour :

- Les CBC superficiels localisés sur la zone à faible risque de récurrence.
- Les CBC nodulaires, bien limités < 1 cm quelle que soit la localisation.

Cette technique de traitement est peu utilisée pour les membres inférieurs, du fait d'un retard de cicatrisation.

## **D. LE CURETAGE-ELECTROCOAGULATION**

### **1. Technique**

Le curetage-électrocoagulation est une technique de destruction des CBC qui se base sur la différence de consistance entre le tissu tumoral et le tissu sain adjacent. Cette technique sera efficace si le tissu tumoral est mou et friable et le tissu péri-tumoral ferme. La curette ne progressant pas lorsqu'elle atteint le derme péri-tumoral normal, l'opérateur peut ainsi différencier le tissu tumoral du tissu sain. Cependant, cette technique n'est pas appropriée si le CBC atteint le derme profond et l'hypoderme, si le tissu tumoral est ferme et cicatriciel et sur les paupières, lèvres ou organes génitaux car le tissu sous cutané est trop lâche. En principe 1 à 3 cycles de curetage sont réalisés suivi de l'électrocoagulation de la base.

Cette technique est rapide, peu coûteuse et peu être réalisée chez des patients sous anticoagulants. Les résultats cosmétiques sont aléatoires et imprévisibles. Il s'agit d'une technique à l'aveugle, la confirmation histologique sera réalisée seulement sur les copeaux de curetage.

### **2. Revue de la littérature**

Dans la revue de *Thissen* (28) il rapporte 6 séries de CBC traités par curetage électrocoagulation (=4212 CBC), avec un taux de récurrence actuariel allant de 5.7 % à 18.8 %. Ces taux sont largement supérieurs à ceux obtenus avec la chirurgie.

Dans la revue de *Rowe*, on retrouve 22 études sur des CBC primaires traités par curetage-électrocoagulation, 12 à court terme (=3664 CBC) et 10 à long terme (=3573 CBC). Les taux de récurrence sont respectivement de 4.7 % et 7.7 % (42). Ils sont comparables avec ceux obtenus avec la chirurgie d'exérèse simple, la radiothérapie et la cryochirurgie. Pour les formes récidivantes, le taux de récurrence à court terme est de 33 % contre 40 % à long terme (30).

Dans l'étude rétrospective de *Silverman* (32) qui porte sur 2314 CBC primaires et 66 CBC récidivants, les taux de récurrence actuariels à 5 ans sont respectivement de 13.2 % et 18.1 %. Mais la période de traitement de 1955 à 1963 apparaît comme un facteur pronostique indépendant du fait des améliorations apportées au geste technique avec le temps. Ainsi, le taux de récurrence est passé de 17 % sur la période 1955-1963 à 7.3 % entre 1973-1982. Pour cette dernière période les taux de récurrence pour les CBC < 5 mm sur les zones à haut risque étaient de 4.5 % ce qui est comparable aux taux de récurrence de CBC de même taille situés dans les zones à faible risque ou à risque intermédiaire (taux de récurrence de 4.6 %). Le taux de récurrence des CBC > 6 mm dans les zones à haut risque étaient de 17.6 %. Pour l'auteur, les CBC < 5 mm peuvent être traités efficacement par curetage-électrocoagulation quelle que soit la localisation, de même que les CBC localisés sur les zones à faible risque quelle que soit leur taille. Les résultats cosmétiques étaient jugés bons dans 76 % et excellents dans 91 % des cas après 1 an et 10 ans ou plus.

### **3. Recommandations**

D'après les recommandations de l'ANAES de 2004, le curetage-électrocoagulation est une technique de traitement des CBC qui n'est pas recommandée vu l'existence d'autres traitements possible. Cette technique reste envisageable sur la zone à faible risque de récurrence pour les CBC nodulaires de taille < 2 cm et les CBC superficiels.

Il s'agit d'une technique aveugle qui nécessite un diagnostic clinique certain, une confirmation histologique sur le curetage et surtout un opérateur entraîné.

## **E. LASER ET PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE**

### **1. Laser**

Les lasers sont rarement utilisés dans le traitement des CBC. Le plus utilisé étant le laser à dioxyde de carbone CO<sub>2</sub>. Sa longueur d'ondes de 10 600 nm lui permet de délivrer une intensité de chaleur permettant une vaporisation tissulaire et un effet de coupe.

Le laser CO<sub>2</sub> peut être utile pour traiter des CBC superficiels étendus et multiples du tronc, mais les études bibliographiques manquent. Ce traitement n'est donc pas actuellement recommandé.

## 2. Photothérapie dynamique

### a) Technique

La photothérapie dynamique (PDT) est une méthode physico-chimique qui est destinée à détruire des tissus pathologiques. Le principe est basé sur l'activation d'une substance photosensibilisante par un rayonnement mono ou polychromatique (48). Ce produit photosensibilisant est activé par une source lumineuse de longueur d'onde adaptée au spectre d'absorption du photosensibilisant et suffisamment pénétrante en profondeur. Le photosensibilisant doit être capté et métabolisé préférentiellement par les cellules tumorales, son activation entraîne alors une destruction sélective de ces cellules en respectant les tissus sains adjacents. Cette destruction se fait principalement par l'intermédiaire de dérivés réactifs de l'oxygène. Plusieurs agents photosensibilisants peuvent être utilisés ; en Europe, le plus utilisé est l'aminolévulinate de méthyle (Metvixia®), qui est appliqué sous occlusif 3 heures avant l'illumination. La principale source lumineuse est un laser à colorant de 635 nm.

Il s'agit d'un traitement ambulatoire des CBC qui permet de traiter des lésions multiples en une seule séance. Les séances peuvent être répétées et être réalisées chez des patients sous anticoagulants. Il se produit une réaction locale immédiate douloureuse et des soins locaux avec des pansements sont réalisés quotidiennement.

### b) Revue de la littérature

*Rhodes et al* ont publié en 2007 (49), une étude randomisée, prospective, multicentrique dans laquelle ils comparaient le taux de récurrence de CBC primaires nodulaires après traitement par PDT avec application préalable d'aminolévulinate de méthyle et par chirurgie classique. Dans cette étude, 53 CBC ont été traités par PDT et 52 par chirurgie. A 3 mois, 49 CBC traités par PDT et 52 par chirurgie avaient totalement régressé, ces derniers ont été suivis à long terme. A 5 ans, on retrouve 7/49 récurrences dans le groupe PDT soit 14 % [IC 95 % : 6-27] et 2/52 récurrences dans le groupe chirurgie soit 4 % [IC 95 % : 1-13] ( $p=0.09$ ). Ainsi, pour les auteurs, la chirurgie semble être supérieure à la PDT dans le traitement de CBC primaires nodulaires. En revanche, les résultats cosmétiques sont meilleurs dans le groupe PDT avec 87 % [IC 95 % : 70-96] vs 54 % [IC 95 % : 37-71] de résultats jugés bons ou excellents ( $p=0.007$ ).

En 2001, *Wang et al* (50) ont comparé l'efficacité d'un traitement par PDT avec application préalable d'acide-5-aminolévulinique et par cryochirurgie dans la prise en charge de CBC nodulaires et superficiels. Le taux de récurrence clinique à 5 ans est de 5 % dans le groupe PDT

et de 13 % dans le groupe cryochirurgie, ce qui est sous estimé puisque le taux de récurrence histologique à 5 ans est de 25 % dans le groupe PDT vs 15 % dans le groupe cryochirurgie. Les auteurs concluent que les taux de récurrence après PDT et cryochirurgie sont comparables, cependant des séances complémentaires de traitement sont plus souvent nécessaires avec la PDT. Cette dernière offre néanmoins de meilleurs résultats cosmétiques.

En 2008, *Basset-Séguin et al* (51) ont réalisé une étude prospective multicentrique randomisée qui a comparé le traitement par PDT avec application préalable d'aminolévulinate de méthyle et par cryochirurgie dans le traitement de CBC primaires superficiels. Soixante patients avec 114 CBC ont été traités par PDT et 58 patients avec 105 CBC ont été traités par cryochirurgie (2 cycles de congélation-décongélation). Les CBC inclus présentaient des tailles comprises entre 6 et 15 mm en regard de la face et du scalp, entre 6 et 20 mm en regard des extrémités et entre 6 et 30 mm en regard du tronc. Les formes tatouées, infiltrées et sclérodermiformes ont été exclues, de même que les CBC survenant sur un terrain de gènodermatose. Les patients pour lesquels les lésions étaient incomplètement traitées à 3 mois ont eu un deuxième cycle de traitement par PDT (2 séances à 7 jours d'intervalle) (n=20) ou par cryochirurgie (n=16). A la fin des cycles de traitement, 100 lésions traitées par PDT et 93 par cryochirurgie avaient complètement régressé à 3 mois et étaient ainsi évaluables à 5 ans. Le taux de récurrence à 5 ans était de 20 % dans le groupe cryochirurgie vs 22 % dans le groupe PDT (p=0.86), cette différence n'étant pas statistiquement significative. Les résultats cosmétiques sont meilleurs dans le groupe PDT. En effet, à 3 mois, 30 % des patients du groupe PDT [IC 95 % : 18.3-44.3] versus 4 % des patients du groupe cryochirurgie [IC 95 % : 0.5-14] avaient des résultats cosmétiques jugés excellents (p=0.0005) et à 5 ans du suivi, 60 % des patients du groupe PDT [IC 95 % : 38.7-78.9] versus 16 % des patients du groupe cryochirurgie [IC 95 % : 6.2-32] avaient des résultats cosmétiques jugés excellents (p=0.00078). Au total, 73 % et 79 % des patients traités par PDT et cryochirurgie respectivement ont rapporté des effets secondaires.

### ***c) Recommandations***

La PDT ne fait pas partie des recommandations de traitement des CBC dans le rapport de l'ANAES de 2004. L'autorisation de mise sur le marché de la PDT avec l'utilisation du photosensibilisant Metvixia® (aminolévulinate de méthyle) date de septembre 2006.

Les indications retenues sont les suivantes :

- Traitement du CBC superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou. Après une première séance, les lésions traitées sont réévaluées à trois mois ; si le traitement est insuffisant, deux séances à une semaine d'intervalle peuvent être répétées.

- Traitement des kératoses actiniques fines ou non hypertrophiques, et non pigmentées du visage, du cuir chevelu. Après la réalisation d'une première séance, les lésions traitées sont réévaluées à trois mois, une seconde séance peut être réalisée si besoin.
- Traitement du carcinome épidermoïde intra-épidermique (maladie de Bowen) non pigmenté lorsque la chirurgie est impossible, chez le sujet immunocompétent. Deux séances à une semaine d'intervalle sont réalisées. Après une réévaluation à trois mois, deux nouvelles séances peuvent être réalisées si besoin.

Ainsi, la PDT est un bon traitement des CBC primaires superficiels et un traitement raisonnable des CBC nodulaires primaires à faible risque de récurrence (41). Mais, elle reste un mauvais choix de traitement pour les CBC à haut risque de récurrence incluant les CBC sclérodermiformes (52).

## **F. TRAITEMENTS CHIMIQUES**

### **1. Le 5 fluoro-uracil**

Le 5 fluoro-uracil (5 FU) topique est une chimiothérapie locale qui est utilisée dans le traitement des kératoses actiniques, des condylomes génitaux, de l'érythroplasie de Queyrat et de la maladie de Bowen lorsque la chirurgie est impossible.

Ce traitement n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France dans le traitement des CBC.

### **2. L'imiquimod**

L'imiquimod topique (=Aldara®) est une molécule immunomodulatrice qui est utilisée dans le traitement des condylomes génitaux-anaux et des kératoses actiniques non hypertrophiques du visage et du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent.

Cette molécule est également indiquée dans le traitement des CBC superficiels de moins de 2 cm, au rythme d'une application par jour, cinq jours par semaine pendant six semaines.

L'immunocryochirurgie est une technique qui combine un traitement par imiquimod et par cryochirurgie. En effet l'association des deux traitements semble majorer l'efficacité de ces deux techniques de traitement prises séparément.



Dans l'étude de *Gaitanis et al*, 21 CBC ont été traités initialement par imiquimod 5 % une fois par jour pendant 2 à 5 semaines (en moyenne 3) puis par cryochirurgie (spray ouvert, 2 cycles de 10 à 20 secondes). L'imiquimod était ensuite continué 2 à 12 semaines (en moyenne quatre). Une seule rechute a été observée à 18 mois de suivi, le taux de rechute était de 5 % avec un suivi moyen de 21 mois [18-24] (53). Il semblerait que le schéma : début du traitement par imiquimod puis réalisation de la cryochirurgie (environ deux semaines après) soit plus efficace que la réalisation de la cryochirurgie avant de débiter le traitement par imiquimod (54).

### **3. L'interféron**

Les interférons ont des propriétés antivirales, antitumorales, antiprolifératives et immunomodulatrices.

Actuellement ces molécules ne sont pas recommandées dans le traitement des CBC compte tenu des nombreux effets secondaires et d'une efficacité limitée.

### **4. Le vismodégib**

Il s'agit d'une nouvelle thérapie ciblée indiquée dans le traitement des CBC localement avancés ou métastatiques pour lesquels aucune option satisfaisante n'existe (chirurgie et radiothérapie impossibles ou contre-indiquées).

Une étude de phase II multicentrique, internationale, non randomisée a été réalisée (55). Parmi les 33 patients atteints d'un CBC métastatique, le taux de réponse était de 30 % ([IC 95 % : 16-48] ;  $p=0.001$ ), cependant il ne s'agissait que de réponses partielles. Parmi les 63 patients ayant un CBC localement avancé le taux de réponse était de 43 % ([IC 95 % : 31-56] ;  $p<0.001$ ), avec une réponse complète pour 13 patients (21 %). La durée moyenne de la réponse était de 7.6 mois pour les deux cohortes. Les effets secondaires survenus dans plus de 30 % des cas étaient : des spasmes musculaires, une alopecie, une dysgueisie, une perte de poids et de la fatigue. Des effets secondaires sérieux ont été notés dans 25 % des cas et sept décès sont survenus à priori non imputés au traitement.

## **XI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte dans la décision thérapeutique d'un CBC.

Cette stratégie thérapeutique s'appuie sur les recommandations de l'ANAES de mars 2004.

### **A. FORMES PRIMAIRES DE CBC**

#### **1. Groupe des CBC de bon pronostic**

- Le traitement de première intention repose sur la chirurgie avec des marges de 3 à 4 mm sans examen extemporané.
- Le traitement de deuxième intention repose sur la cryochirurgie ou la radiothérapie.
- Le traitement de troisième intention repose le curetage-électrocoagulation.

#### **2. Groupe des CBC de mauvais pronostic**

- Le traitement de première intention est la chirurgie classique avec des marges de 5 à 10 mm ou plus, ou la chirurgie en deux temps, ou la chirurgie avec examen extemporané des marges ou la CMM si la réalisation est possible.
- Le traitement de deuxième intention est la radiothérapie

Toutes les autres techniques étant contre-indiquées.

#### **3. Groupe des CBC de pronostic intermédiaire**

- Le traitement de première intention est la chirurgie avec une marge stricte de 4 mm minimum. Si cette marge ne peut être respectée, une chirurgie avec examen extemporané ou une chirurgie en deux temps seront réalisées.
- Le traitement de deuxième intention est la radiothérapie ou la cryochirurgie.

#### **4. Exérèse incomplète**

En cas d'exérèse incomplète, une reprise thérapeutique immédiate est recommandée car le risque de récurrence est d'environ 50 % dans ces formes avec un pronostic plus péjoratif.

- En cas d'exérèse incomplète d'un CBC de mauvais pronostic, les traitements recommandés sont : la chirurgie avec examen extemporané, la chirurgie d'exérèse en deux temps ou la CMM. Si la chirurgie n'est pas réalisable, la radiothérapie est alors le traitement de deuxième intention.
- En cas d'exérèse incomplète d'un CBC de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire, le traitement recommandé est la chirurgie sans examen extemporané. Si la chirurgie est impossible, la radiothérapie est alors le traitement de deuxième intention. Pour les formes de bon pronostic une surveillance simple est acceptable.

### **B. FORMES RECIDIVANTES DE CBC**

- Le traitement de première intention est la chirurgie avec examen extemporané, la chirurgie en deux temps ou la CMM. Pour les CBC superficiels la chirurgie classique avec une marge de 4 mm est suffisante.
- Le traitement de deuxième intention est la radiothérapie.

Le curetage-électrocoagulation et la cryochirurgie ne sont pas recommandés dans le traitement des CBC récidivants, exceptés pour les formes superficielles.

### **C. AUTRES FACTEURS DE DECISION THERAPEUTIQUE**

La décision thérapeutique ne repose pas seulement sur les caractéristiques de la tumeur et des différents groupes pronostics.

D'autres éléments doivent ainsi être pris en compte comme :

- Le choix du patient
- Les enjeux fonctionnel et cosmétique
- L'état général et l'espérance de vie
- Les traitements et pathologies associés
- La disponibilité des techniques
- La compétence du praticien

## XII. SUIVI

Une surveillance clinique simple au moins une fois par an pendant au moins 5 ans et au mieux à vie est recommandée.

Cette surveillance a pour objectif de dépister une récurrence du CBC traité, de dépister un nouveau CBC (risque de 33 à 70 % à 3 ans) ou un carcinome épidermoïde (risque de 1 à 20 % à 3 ans) et de dépister un mélanome (incidence multipliée par deux).

## XIII. LA CRYOCHIRURGIE

### A. HISTORIQUE

La cryochirurgie dite « moderne » se développe à partir des années soixante, mais le froid est utilisé comme traitement médical depuis plus de 4000 ans. Ainsi, les égyptiens utilisaient déjà le froid en 2500 avant Jésus Christ pour diminuer l'inflammation et pour traiter les blessures (56) et *Hippocrate* en 460 avant Jésus Christ l'utilisait comme traitement antalgique (57). A l'époque de Napoléon le froid était utilisé comme moyen d'hémostase après les amputations. Au 19<sup>ème</sup> siècle, *James Arnott*, un physicien londonien a été le premier à utiliser le froid localement à très basse température (-24°C) afin de détruire des tumeurs chez des patients en situation palliative avec en parallèle l'obtention d'une analgésie et une diminution du risque hémorragique (57). A New York, au début du 20<sup>ème</sup> siècle, *White* utilise un coton-tige afin de traiter des lésions cutanées comme des verrues, des kératoses, des naevus et certains cancers cutanés (58). En 1907, *Whitehouse* (59) développe un dispositif sous forme de spray qui deviendra le prototype du spray d'azote liquide portable développé par *Zacarian* et *Adham* en 1960 (60). Le dioxyde de carbone était le principal cryogène utilisé en cryochirurgie jusqu'à la première partie du 20<sup>ème</sup> siècle, jusqu'à l'introduction de l'azote liquide appliquée sur un coton-tige par *Allington* en 1948 (61).

Les années soixante furent un tournant pour la cryochirurgie, d'une part avec le développement d'une unité de cryochirurgie fiable, portable par *Zacarian* et d'autre part avec le développement d'une technique plus fiable utilisant le spray d'azote liquide par *Torre* (62).

## B. MECANISME D'ACTION

Le froid va entraîner une destruction des tissus via une cristallisation de l'eau tissulaire associée à des thromboses vasculaires.

La cristallisation de l'eau extracellulaire provoque une deshydratation létale par hyperosmolarité ; cette formation de microcristaux s'étend également en intracellulaire entraînant une altération principalement des protéines membranaires et enzymatiques (63).

La cryosensibilité est très variable d'une cellule à l'autre :

- Les mélanocytes sont fragiles car ils sont détruits à  $-3^{\circ}\text{C}$ , cela explique la dépigmentation des cicatrices après traitement.
- Les cellules des annexes sont détruites à  $-10^{\circ}\text{C}$ .
- Les kératinocytes sont détruits à  $-30^{\circ}\text{C}$ .
- Les cellules tumorales sont détruites entre  $-30$  et  $-50^{\circ}\text{C}$ .
- Les fibroblastes et le tissu conjonctif sont cryorésistants, d'où la grande qualité des cicatrices.

Une congélation lente entraîne une cristallisation extra cellulaire seulement, pour obtenir une cristallisation intra cellulaire il faut une congélation rapide. Une décongélation lente est nécessaire afin de poursuivre ces dommages (64). Les thromboses vasculaires induisent un infarctus ischémique qui se traduit par une nécrose sèche. Ces cryothromboses se produisent principalement pour des congélations profondes et elles viennent compléter l'action de la cristallisation (65) (66).

Ainsi les dommages tissulaires s'opèrent durant toute la phase de réfrigération et se prolongent pendant le réchauffement tissulaire. Des phénomènes d'apoptose ont également été mis en évidence en périphérie de la zone de congélation avec une efficacité persistante plusieurs heures après la congélation (67) (68). Il y a plusieurs années, la température cible à atteindre pour détruire une tumeur maligne était de  $-20^{\circ}\text{C}$  (60) (69) (70) (71) (72), actuellement cette température est recommandée seulement pour détruire des tumeurs bénignes (73). Pour traiter des tumeurs malignes (CBC par exemple), il faut des températures qui atteignent  $-50^{\circ}\text{C}$  (73) (74) (75) (76) (77).

## **C. MATERIEL ET TECHNIQUE**

### **1. Matériel**

Tout d'abord, plusieurs cryogènes ont été utilisés en cryochirurgie : l'azote liquide, le dioxyde de carbone, l'oxyde nitrique et le chlorodifluorométhane (78) (79) (80). L'azote liquide est de loin le cryogène actuellement le plus utilisé en dermatologie car c'est le cryogène le plus froid (-196°C) et le plus versatile. De plus il permet de détruire un large volume de tissu, ce qui rend le traitement des tumeurs malignes plus efficace (64).

Pour appliquer le cryogène, plusieurs instruments et techniques sont disponibles.

#### ***a) Le bâtonnet ou coton-tige***

Le coton-tige est imbibé dans une cupule contenant de l'azote liquide puis appliqué sur la lésion à traiter. Plusieurs applications sont nécessaires jusqu'à l'obtention de la congélation voulue. Cette technique est utilisée préférentiellement pour traiter des lésions bénignes comme des verrues, des lentigos ou des kératoses actiniques du fait d'une congélation maximale en profondeur de 2 à 3 mm (64). De plus, avec cette technique il faut bien utiliser une dose d'azote liquide différente pour chaque patient pour minimiser le risque de transmission d'infections virales d'un patient à un autre avec de l'azote contaminé (81) (82).

#### ***b) Le spray ouvert***

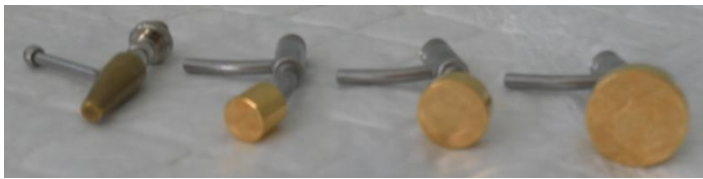
La technique du spray est très utilisée en dermatologie pour traiter différentes tumeurs bénignes et malignes. Un embout permettant la pulvérisation du cryogène est placé sur un réservoir d'azote liquide, l'unité la plus connue est le Cry-Ac®. L'azote est ainsi pulvérisée sur la lésion à traiter à une distance d'environ 1 à 2 cm avec un angle de 90°, un spray intermittent est préférable (64). Il n'y a pas de risque de transmission d'infection avec cette méthode. Des cônes en néoprène de différentes tailles, placés directement sur la zone à traiter peuvent être utilisés, cela permet de confiner le spray uniquement à la zone cible en limitant la congélation latérale, ce qui est intéressant sur des zones délicates à traiter. Avec l'utilisation de ces cônes, une congélation en profondeur est obtenue plus rapidement (64).



Spray ouvert « Cry Ac »

### c) Les cryodes

Les cryodes sont des cylindres métalliques, fixées sur le réservoir d'azote liquide qui sont directement appliquées sur la lésion à traiter et qui sont refroidies par le cryogène. Différentes tailles et formes existent ce qui permet de traiter un grand nombre de lésions.



Cryodes de différentes tailles et formes

## 2. Techniques de cryodestruction

Il est nécessaire de déterminer la quantité et la profondeur de tissu congelé.

En cryochirurgie on parle de temps de congélation, de décongélation et de halo de congélation périphérique (=distance entre la délimitation de la tumeur faite au feutre chirurgical et le bord externe du cercle de congélation).

### **a) Lésions bénignes**

Le temps de congélation varie entre 3 et 60 secondes avec la technique du spray ouvert (83) ; ce temps est 2 à 3 fois plus long avec l'utilisation d'une cryode. Le temps de décongélation est 2 à 3 fois plus long que le temps nécessaire à la congélation. Le halo de congélation périphérique varie de 2 à 3 mm (64) (73). En principe un seul cycle de congélation-décongélation est suffisant. La température cible à atteindre est de -20°C (73).

### **b) Lésions précancéreuses**

Le temps de congélation est plus long, (83) un seul cycle de congélation-décongélation est suffisant (64).

### **c) Lésions malignes**

Le temps de congélation est d'environ 45 secondes pour une tumeur de 1 cm avec la technique du spray ouvert et 2 à 3 fois plus long avec l'utilisation d'une cryode (64). Le temps de décongélation est toujours équivalent à 2 à 3 fois le temps de congélation, souvent plus. Le halo de congélation périphérique est compris entre 3 et 5 mm (84) (85) (64). La température cible à atteindre est de -50°C (74) (75) (76) (77) (73).

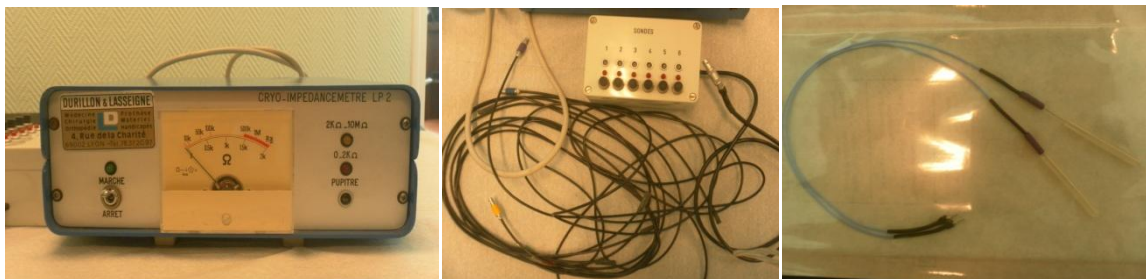
Pour *Torre et al*, afin de bien évaluer la congélation d'une tumeur maligne il faut regarder le temps nécessaire pour obtenir le halo de congélation qui est compris entre le versant externe de la zone congelée et la limite de la tumeur faite au feutre chirurgical. Ce temps doit être au minimum de 60 secondes pour que la congélation soit efficace (77) (86) et au mieux d'une durée de 90 secondes (58).

Pour *Kuflik, Gage et Zacarian* il est recommandé de réaliser deux cycles de congélation-décongélation (87) (64) (58) alors que pour *Graham* et *Torre* un seul cycle est suffisant notamment pour les tumeurs de moins de 3 mm de profondeur avec un temps de décongélation d'au moins 90 secondes (58).

De même, pour *Graham*, le curetage préalable de la tumeur avant le traitement par cryochirurgie serait intéressant en terme de rémission (83), cependant il ne détaille pas ses résultats. Ainsi, pour certains auteurs la séquence curetage-cryochirurgie est une option thérapeutique intéressante (88) alors que pour *Kuflik* et *Gage* cela est une question de préférence personnelle et n'influence en aucun cas le taux de rémission (87).



Il est possible de contrôler la réfrigération soit en mesurant la chute thermique (=thermocouple), technique peu utilisée en France, soit par impédancemétrie, technique préférée en France (64). Le principe repose sur le calcul de la résistance tissulaire opposée au froid (89). L'impédance est quasiment proportionnelle à la résistance du milieu extracellulaire, qui dépend elle-même de sa richesse en ions. Elle est donc un bon reflet de la cristallisation et de la destruction tissulaire. La destruction est totale pour une impédance de 500 kilo-ohm (K $\Omega$ ) (58), ce qui correspond à une température de -50°C. La mesure se fait via des couples d'aiguilles implantées en périphérie du volume cible à détruire (c'est le mode bipolaire) ou par une mesure de surface entre une électrode incorporée dans la sonde et une plaque de référence. Le mode monopolaire devrait supplanter la méthode par aiguilles de part sa plus grande maniabilité notamment pour certaines localisations, la stérilisation plus facile du matériel et une meilleure reproductibilité.



Impédancemètre avec aiguilles



Impédancemètre avec plaque

## D. INDICATIONS

La cryochirurgie est indiquée en dermatologie dans le traitement de différentes lésions bénignes et précancéreuses et pour certaines tumeurs malignes bien sélectionnées. Ce traitement est adapté pour des tumeurs peu profondes dont le diagnostic histologique est connu et pour lesquelles la destruction ne nécessite pas un contrôle histologique impératif

de l'ensemble de la zone détruite. Sont également à prendre en compte dans la décision thérapeutique : le siège de la tumeur à traiter et les caractéristiques propres au patient.

## **1. Type de tumeur**

### ***a) Lésions bénignes et précancéreuses***

De multiples lésions bénignes et précancéreuses peuvent être traitées par cryochirurgie (64) :

- Tumeurs épithéliales bénignes : kératoses séborrhéiques, papillomes viraux, hamartomes verruqueux et adénomes sébacés.
- Lésions mélanocytaires : lentigos actiniques.
- Tumeurs vasculaires : angiomes séniles, angiokératomes, lymphangiomes.
- Tumeurs mésenchymateuses : dermatofibrome, chéloïdes, pseudokystes mucoïdes.
- Pseudotumeurs inflammatoires : prurigo nodulaire, granulome facial, granulome annulaire.
- Lésions précancéreuses : kératoses actiniques, leucoplasie, érythroplasie de Queyrat, kératoacanthome.

### ***b) Lésions malignes***

Seulement certaines lésions malignes bien sélectionnées peuvent être traitées par cryochirurgie. Le CBC étant la meilleure indication de traitement par cryochirurgie.

- CBC en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, pour des tumeurs nodulaires, bien limitées, < 1 cm quelle que soit la localisation d'après les recommandations ANAES de 2004.
- CBC superficiels localisés sur la zone à faible risque de récurrence.
- CBC multiples.
- La cryochirurgie n'est pas actuellement recommandée dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes infiltrants. Selon les recommandations ANAES de 2009, elle reste une option thérapeutique dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes in situ à trois conditions : ne pas traiter les jambes ou les zones à trophicité précaire, faire une biopsie cutanée préalable pour avoir une confirmation histologique du diagnostic et s'assurer de la possibilité du suivi ultérieur du patient. Il faut réaliser un traitement dit « agressif ». Le temps de congélation optimal n'est pas défini.
- Maladie de Kaposi : intérêt dans le traitement des lésions localisées, de taille peu importante (< 2 cm), pouvant être gênantes sur le plan esthétique (90) (91).

Il faut que ces tumeurs aient des bords bien limités pour pouvoir prétendre à ce traitement.

La cryochirurgie est intéressante pour traiter des tumeurs multiples en un seul temps avec un résultat cosmétique intéressant.

## **2. Sites à traiter**

La cryochirurgie est particulièrement indiquée pour les localisations où l'exérèse-suture n'est pas réalisable facilement. Les difficultés se posent surtout avec la région centrofaciale (92) où les problèmes de réparation sont maximums. Les contraintes chirurgicales sont majeures au niveau de l'apex nasal et des ailes du nez, qui représentent donc une excellente indication de cryochirurgie (93). Il faut noter que la cryorésistance du cartilage permet la réalisation de cette technique sans entraîner de déformations inesthétiques. Les tumeurs qui siègent dans les sillons naso-géniens ne sont pas une bonne indication de cryochirurgie d'une part car ces tumeurs sont souvent difficiles à délimiter et d'autre part car le résultat cosmétique est moins satisfaisant avec une déformation du sillon à type d'encoche (58). Le CBC du canthus interne de l'œil est également une excellente indication de cryochirurgie, tout en respectant le canal lacrymal qui n'est pas détruit avec cette technique (94) (92). Il ne faut pas oublier de protéger l'œil avec un cache et d'essayer d'étirer le CBC sur une zone osseuse avec une pince. Enfin, les tumeurs auriculaires peuvent être aussi facilement traitées par cryochirurgie toujours avec une préservation des structures anatomiques.

Ainsi, les tumeurs siégeant sur la zone centrofaciale, la pyramide nasale, l'apex nasal, les paupières (particulièrement le canthus interne) et les oreilles sont d'excellentes indications de traitement par cryochirurgie.

En revanche, cette technique de traitement n'est pas recommandée sur les jambes du fait d'un problème de cicatrisation (58).

Cependant il n'y a aucune contre-indication absolue de siège : il faut tenir compte toutefois de l'alopecie définitive qui suit le traitement dans les zones pileuses et de l'aspect moins esthétique de la cicatrice dans les localisations extracéphaliques. Le résultat cosmétique sera meilleur sur des zones osseuses, cartilagineuses avec une peau fine que sur des zones plus grasses (58) (64).

## **3. Patient**

Des caractéristiques propres au patient viennent également influencer le choix de cette technique de traitement.

La cryochirurgie est un traitement qui peut être proposé à des patients âgés, sous traitement anticoagulant, ayant un trouble de la coagulation, avec un pace maker ou de multiples comorbidités, ces derniers étant souvent récusés sur le plan chirurgical (64). La rareté des contre-indications, la pratique en ambulatoire sous anesthésie locale, la compatibilité avec tous les traitements, la simplicité et la rapidité du geste en font une méthode de traitement appropriée à la population âgée, fragile à haut risque chirurgical principalement concernée par ce type de pathologie tumorale.

Compte tenu d'une hypopigmentation constante des cicatrices, cette technique de traitement n'est pas recommandée chez les patients de phototype foncé (58), entraînant des cicatrices inesthétiques.

Cette alternative thérapeutique est également intéressante chez les patients qui refusent une prise en charge chirurgicale ou chez certains patients qui ont déjà été traité par radiothérapie et pour lesquels une chirurgie reconstructrice est souvent difficile.

#### **4. Opérateur**

Il est nécessaire d'avoir un clinicien entraîné à la pratique de la cryochirurgie afin de réaliser ce traitement dans de bonnes conditions avec une cryodestruction optimale. Le contrôle impédancemétrique n'est pas nécessaire pour tous les auteurs, ne diminuant pas le risque de récurrence tumorale comme il est question dans l'étude rétrospective de *Bernardeau et al* portant sur 395 CBC traités par cryochirurgie ; aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe de patients avec contrôle impédancemétrique et celui sans, en terme de récurrence tumorale (43). Ainsi pour certains auteurs, le monitoring de la température de congélation n'est pas nécessaire quand la cryochirurgie est réalisée par un opérateur expérimenté qui respecte des durées de congélation suffisante (95) (96) (97).

### **E. CONTRE-INDICATIONS**

#### **1. Liées au patient**

Elles sont rares et comprennent surtout toutes les pathologies induites au froid pouvant entraîner des nécroses cutanées ou des réactions systémiques.

Ainsi la cryochirurgie ne sera pas réalisée dans les cas suivant : urticaire au froid, cryopathies (cryoglobulinémie ou cryofibrinogénémie), syndrome de Raynaud, maladies auto-immunes,

agammaglobulinémie (98) (99) (100). L'allergie au produit anesthésiant est également une contre-indication du fait de la réalisation du traitement sous anesthésie locale.

Les patients de phototype foncé ne sont pas de bons candidats pour la cryochirurgie du fait de séquelles cicatricielles hypochromiques inesthétiques.

Chez les patients jeunes cette technique de traitement n'est pas à privilégier, on préférera une exérèse chirurgicale.

## **2. Liées à la tumeur**

Les CBC sclérodermiformes, mal limités, infiltrants, de grande taille (> 1 cm ou 2 cm selon la zone à risque de récurrence) ne seront pas traités par cryochirurgie du fait d'un haut risque de récurrence après traitement. De même pour les CBC récidivants, exceptées pour les formes superficielles (recommandations ANAES 2004). Les tumeurs infiltrantes atteignant les structures osseuses ou cartilagineuses ne seront pas traitées par cette technique.

## **3. Liées à la localisation tumorale**

Comme nous l'avons déjà vu, certaines localisations tumorales ne sont pas de bonnes indications de traitement par cryochirurgie : le sillon naso-génien et les jambes. Se sont des contre-indications relatives.

## **4. Liées à l'opérateur**

Tout opérateur inexpérimenté à la pratique de la cryochirurgie devra réaliser ce traitement sous contrôle impédancemétrique sous peine d'une cryodestruction inadaptée.

## **F. LA CRYOCHIRURGIE EN PRATIQUE**

Une fois l'indication de la cryochirurgie posée, une feuille d'explications concernant le traitement avec le déroulement et les effets secondaires est remise au patient ; ce dernier est alors convoqué en ambulatoire afin de réaliser le traitement.

Le volume cible à détruire est repéré à l'inspection et à la palpation de la tumeur puis marqué au crayon dermographique afin de bien délimiter les bords. Une marge de sécurité au-delà de la tumeur, comprise entre 3 et 5 mm est également dessinée.

Une anesthésie locale est réalisée utilisant de la xylocaïne adrénalinée® ou non adrénalinée® selon les localisations, en décollant les plans profonds, permettant ainsi d'obtenir un capiton.

Selon la taille de la tumeur, la localisation et l'habitude du cryochirurgien le spray (avec ou sans cône en néoprène) ou la cryode seront utilisés afin de réaliser la congélation.

Un contrôle impédancemétrique de la température de congélation sera également réalisé en fonction des habitudes et de l'expérience du cryochirurgien ; le but étant d'atteindre une température de  $-50^{\circ}\text{C}$  soit 500 k $\Omega$ .

De plus, toujours selon les habitudes des différentes équipes, un ou deux cycles de congélation rapide avec décongélation lente et un curetage préalable des lésions seront réalisés : en principe avec le spray on réalisera 2 cycles et un curetage préalable et avec la cryode un seul cycle sans curetage préalable. Les lésions nodulaires épaisses peuvent être curetées avant traitement.

Un antalgique de palier 1 pourra être proposé au patient selon les douleurs ressenties.

Selon les équipes une crème antibiotique (pour limiter les complications infectieuses) ou corticoïde (101) (pour limiter l'œdème) pourra être prescrite à la sortie. Certains prescrivent une courte corticothérapie orale afin de réduire l'œdème notamment dans la région orbitaire (102).

Des pansements secs quotidiens voire biquotidiens au début seront réalisés.

Une première consultation de suivi est réalisée en principe au troisième mois afin de juger de l'efficacité du traitement et de la qualité de la cicatrisation.

L'évolution clinique normale après une cryochirurgie est la suivante :

- Dans les premières heures : céphalées et douleurs.
- Premier jour : œdème (plus marqué au niveau des paupières) et bulle.
- Entre le deuxième et le neuvième jour : exsudation avec suintement séreux.
- Vers le quinzième jour : formation de la croûte.
- Entre la deuxième et troisième semaine : élimination de la croûte
- En 1 mois : cicatrisation au niveau du visage.
- En deux mois : cicatrisation sur le tronc et les membres.



1<sup>ère</sup> semaine après cryochirurgie

3<sup>ème</sup> semaine après cryochirurgie



CBC avant traitement

CBC à 3 mois

CBC à 1 an

## G. EFFETS SECONDAIRES

### 1. Court terme

Ils sont marqués habituellement par des douleurs dans les premières heures et des céphalées comme nous l'avons vu. Les principales aires douloureuses étant : les paupières, les oreilles, les lèvres, les extrémités et les plantes des pieds. Classiquement, apparaissent rapidement une bulle plus ou moins hémorragique, un œdème et un gonflement important de la zone traitée notamment sur l'extrémité céphalique (région orbitaire) (73).

Plus rarement, on peut avoir des effets systémiques à type d'urticaire ou de syncope chez des patients ayant une sensibilité au froid (73) ou des hémorragies après curetage ou biopsie.

## 2. Moyen terme

Se sont souvent des accidents techniques à type d'insufflation ou d'inhalation de l'azote liquide (principalement avec le spray et à proximité des orifices), cela est extrêmement rare (73). On peut voir également, des nécroses profondes, des ruptures de tendons suite à de fortes congélations sur les faces d'extension des doigts, des hémorragies après chute de la croûte, des surinfections locales, des granulomes pyogéniques sur cicatrices (73) (58) (64).

## 3. Long terme

La complication habituelle et quasi constante est l'hypopigmentation (qui peut être limitée par une congélation de durée inférieure à 30 secondes) (73). On peut voir également des problèmes d'hypo ou d'anesthésie régressifs en 3 à 6 mois (cela implique une certaine prudence en regard des gros troncs nerveux) (73), une hyperpigmentation en halo, des brides fibreuses après de fortes congélations, des cicatrices hypertrophiques après de fortes congélations sur des zones à haut risque comme les oreilles ou les paupières, une hyperplasie pseudo épithéliomateuse, des microkystes, une dépilation, des encoches (narines et lèvres), des ectropions, une paralysie faciale (rare) et un retard de cicatrisation (sur les jambes aggravé en cas d'insuffisance veineuse ou d'artérite) (64) (58).



Cicatrice hypochromique

Hyperplasie pseudo  
épithéliomateuse

## 4. Selon la topographie

Certains effets secondaires sont propres à certaines localisations.

- Le cuir chevelu : alopecie et récives plus fréquentes.
- Le bord libre des paupières : ectropion.



- L'angle de la mâchoire : troubles neurologiques.
- Les lèvres : cicatrices à type d'encoche, nécroses plus fréquentes.
- Le sillon naso-génien : cicatrices à type d'encoche.
- Zones pré et rétro-auriculaire : plus à risque de récurrence.
- Le sourcil : alopecie.

## **H. EFFICACITE DE LA CRYOCHIRURGIE**

L'efficacité de la cryochirurgie a déjà été abordée préalablement dans la partie sur la prise en charge des CBC.

## **I. AVANTAGES DE LA CRYOCHIRURGIE**

La cryochirurgie présente certains avantages qui la rendent intéressante comme alternative thérapeutique vis-à-vis des autres traitements habituellement utilisés dans la prise en charge des CBC ; ces derniers peuvent être résumés en 10 points (64).

1. Technique ambulatoire : peut être réalisée au cabinet ou en maison de retraite par exemple.
2. Technique de traitement peu onéreuse.
3. Réalisation sous anesthésie locale.
4. Pas d'anesthésie générale.
5. Peu de matériel nécessaire.
6. Procédure simple à réaliser, sûre et d'apprentissage rapide.
7. Pas de limitation des activités après traitement (pas de restriction en termes d'activités professionnelles et sportives).
8. Résultats cosmétiques excellents.
9. Utilisation possible chez les femmes enceintes, les patients sous anticoagulants et ayant un pace maker.
10. Utilisable en cas de contre-indication chirurgicale ou chez des patients qui refusent une chirurgie.

**ETUDE DESCRIPTIVE D'UNE COHORTE DE  
CARCINOMES BASOCELLULAIRES  
OCULO-NASaux TRAITES PAR  
CRYOCHIRURGIE**

# **I. MATERIEL ET METHODES**

## **A. BUT DE L'ETUDE**

Le but de l'étude était de décrire l'évolution des carcinomes basocellulaires des régions oculaire et nasale traités par cryochirurgie au centre hospitalier universitaire (CHU) de Limoges entre janvier 2000 et décembre 2010.

### **1. Objectif principal de l'étude**

L'objectif principal de l'étude était d'étudier l'efficacité du traitement par cryochirurgie des CBC de localisation oculaire et nasale. L'efficacité étant jugée en terme de rémission ou de récurrence. Le but étant d'évaluer le taux de survie sans récurrence à 5 ans.

### **2. Objectifs secondaires de l'étude**

Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

- d'étudier les facteurs de risque cliniques ou démographiques pouvant être liés à la récurrence tumorale dans le sous-groupe des CBC récurrents.
- d'évaluer le résultat cosmétique après traitement par cryochirurgie. Le critère de jugement étant l'évaluation de la cicatrice à 6 mois.

## **B. METHODE**

### **1. Schéma de l'étude**

Nous avons étudié de façon rétrospective les dossiers de 173 patients (soit 200 CBC) traités par cryochirurgie dans le service de dermatologie du CHU de Limoges entre janvier 2000 et décembre 2010. Il s'agissait d'une étude descriptive, régionale, monocentrique.

## **2. Population étudiée**

### ***a) Recrutement***

Entre janvier 2000 et décembre 2003 les patients traités par cryochirurgie ont été recrutés sur les dossiers d'archive de la consultation de dermatologie avec sélection secondaire des CBC de localisation oculaire et nasale.

Entre janvier 2004 et décembre 2010, les patients ont été recrutés à l'aide du codage PMSI correspondant aux codes QZNPO14/QZNP022 (=cryochirurgie) ou seul les patients présentant des CBC des régions oculaire et nasale ont été retenus.

L'ensemble des données ont été recueillies dans le dossier médical papier et/ou informatisé.

Seuls les patients répondant aux critères suivants ont été retenus dans notre étude :

- Diagnostic clinique de CBC
- Age > 18 ans
- Présence de CBC primaires ou récidivants localisés sur les paupières (paupière supérieure, inférieure, canthus interne et externe) ou le nez (ailes du nez, arête nasale, apex, faces latérales, glabella)
- Traitement par cryochirurgie

Dans ce travail, nous n'avons pas retenu : les lésions cutanées traitées par cryochirurgie siégeant en dehors de la région oculo-nasale, les tumeurs bénignes et malignes (autre que les CBC), les CBC atteignant le bord libre de la paupière que se soit sur le versant cutané ou conjonctival et les dossiers mal renseignés.

## **C. RECUEIL DE DONNEES**

De l'ensemble des dossiers ont été recueillies les données suivantes :

### **1. Caractéristiques socio-démographiques**

- Age des patients au moment du traitement
- Sexe des patients

## **2. Caractéristiques cliniques et histologiques relatives à la tumeur**

- Forme clinique de CBC (nodulaire, superficiel, sclérodermiforme, présence ou non d'ulcérations, forme tatouée ou non)
- Réalisation d'une biopsie cutanée
- Taille de la tumeur : définie en fonction taille de la cryode utilisée pour le traitement (5 mm, 10 mm, 15 mm, 20 mm, 25 mm, 30 mm, 35 mm, 40 mm)
- Localisation de la tumeur : paupière supérieure et inférieure, canthus interne et externe, glabella, arête nasale, aile du nez, apex nasal et faces latérales du nez
- Forme primitive ou récidivante de CBC

## **3. Caractéristiques relatives à la cryochirurgie**

- Date de réalisation de la cryochirurgie : nous avons retenu la date de fin du 1<sup>er</sup> cycle de traitement. Un cycle correspond à l'ensemble des séances de cryochirurgie consécutives nécessaires à la régression tumorale complète à 3 mois
- Nombres de séances réalisées
- Identification de l'opérateur

## **4. Caractéristiques cosmétiques**

- Evaluation subjective par le praticien de la cicatrice à 6 mois
- La cicatrice a été définie comme étant satisfaisante si les termes suivants (employés par le praticien) apparaissaient dans les dossiers : cicatrisation correcte, de bonne qualité, satisfaisante.
- Les anomalies cicatricielles retenues étaient celles retranscrites dans les dossiers

## **5. Evaluation de l'efficacité du traitement**

- Evaluation clinique (présence d'une rémission ou d'une récurrence sur cicatrice) à 6 mois, 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans
- Date d'apparition de la première récurrence
- Définitions :

- la guérison clinique était définie par la régression complète de la lésion traitée préalablement par cryochirurgie, objectivée par le clinicien.
  - la récurrence clinique était définie par la réapparition du CBC sur la cicatrice après régression complète. Lors de la consultation à 3 mois, la présence d'une lésion était considérée comme un CBC persistant ou insuffisamment traité et non comme une récurrence.
- Durée totale du suivi
  - Nombre de perdu de vue
  - Décès

## **6. Caractéristiques des autres traitements**

- Traitements antérieurs à la cryochirurgie avant et pendant la période de l'étude.

## **D. TECHNIQUE DE REALISATION DE LA CRYOCHIRURGIE DANS NOTRE ETUDE**

Les patients étaient vus en consultation au préalable afin de poser le diagnostic de CBC et l'indication du traitement par cryochirurgie. Une biopsie cutanée n'a pas été faite de manière systématique, celle-ci étant réalisée qu'en cas de diagnostic clinique de CBC incertain.

Lors de cette consultation, le patient était informé du déroulement de la cryochirurgie, des modalités de cicatrisation et du risque de récurrence. Son consentement était recueilli de manière orale puis retranscrit dans le dossier. Pour les patients présentant un déficit cognitif, l'information était délivrée à la famille puis leur consentement oral était recueilli également.

Le volume tumoral cible était défini après un examen clinique attentif et les limites de la tumeur étaient dessinées au crayon dermatographique. Le geste était précédé d'une anesthésie locale cutanée avec de la xylocaïne adrénalinée® ou non (2 ml) selon les localisations. Dans l'étude, 3 opérateurs expérimentés différents sont intervenus. Plusieurs appareils de cryochirurgie de marque CRY AC ou ERBE fonctionnant avec de l'azote liquide ont servi au traitement. Une cryode de contact en cuivre a été utilisée, le diamètre étant adapté à la taille de la tumeur dans son plus grand axe. Un seul cycle de congélation-décongélation était réalisé sans curetage préalable. Il n'y a pas eu de contrôle de la congélation par impédancemétrie du fait de l'expérience des différents opérateurs dans la réalisation de cette technique. La cryochirurgie était poursuivie jusqu'à l'obtention d'un halo

de congélation de 3 mm débordant du bord externe de la cryode. Les tumeurs de grande taille étaient divisées et traitées successivement suivant les mêmes modalités au cours de la même séance.

Concernant les tumeurs de la région oculaire, certaines particularités du traitement sont à préciser. D'une part, un cache oculaire en Bakélite était utilisé afin de protéger le globe oculaire et un collyre anesthésiant d'oxybuprocaine (unidose) était instillé dans l'œil à traiter. D'autre part, dès que la cryode commençait à adhérer à la tumeur, la paupière et la tumeur étaient tirées avec la cryode, le tout étant amené sur un contact osseux quand cela était possible, afin de minimiser le risque de congélation du globe oculaire.

Les soins post-interventionnels comportaient : une désinfection biquotidienne avec un antiseptique type Biseptine® suivie de l'application quotidienne d'un antibiotique local type Fucidine crème® et de la prise d'un antalgique de palier 1 type Doliprane® selon les douleurs ressenties. Il n'y a pas eu de prescription de corticothérapie orale dans les suites du traitement.



Appareils de cryochirurgie utilisés dans l'étude



Cryodes de taille et de forme différentes utilisées au cours de l'étude



Caches oculaires

## **E. METHODE STATISTIQUE**

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyses statistiques Statview (SAS Institute V5.0) et SAS V9 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Les variables quantitatives sont exprimées en nombre, moyenne, médiane, écart-type, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage. L'analyse de la survie sans récurrence a été effectuée par la méthode de Kaplan Meier et l'analyse du taux de récurrence entre les groupes au moyen de tests du Logrank. Le seuil de significativité retenu a été fixé à 5%.

## **II. RESULTATS**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, descriptive portant sur l'analyse de 200 carcinomes basocellulaires primaires et récidivants chez 173 patients, traités par cryochirurgie entre janvier 2000 et décembre 2010 au CHU de Limoges. Dans la présentation de nos résultats nous avons tenu à raisonner en termes de tumeurs et non de patients.



## A. ETUDE DESCRIPTIVE DE 200 CARCINOMES BASOCELLULAIRES

### 1. Etude démographique

Nous avons étudié sur l'ensemble des 200 CBC répartis chez 173 patients.

#### a) Répartition selon le sexe

Notre étude comportait 173 patients, répartis en 93 femmes (53.8 %) et 80 hommes (46.2 %) avec un sex-ratio H/F de 0.86.

#### b) Répartition des âges au traitement

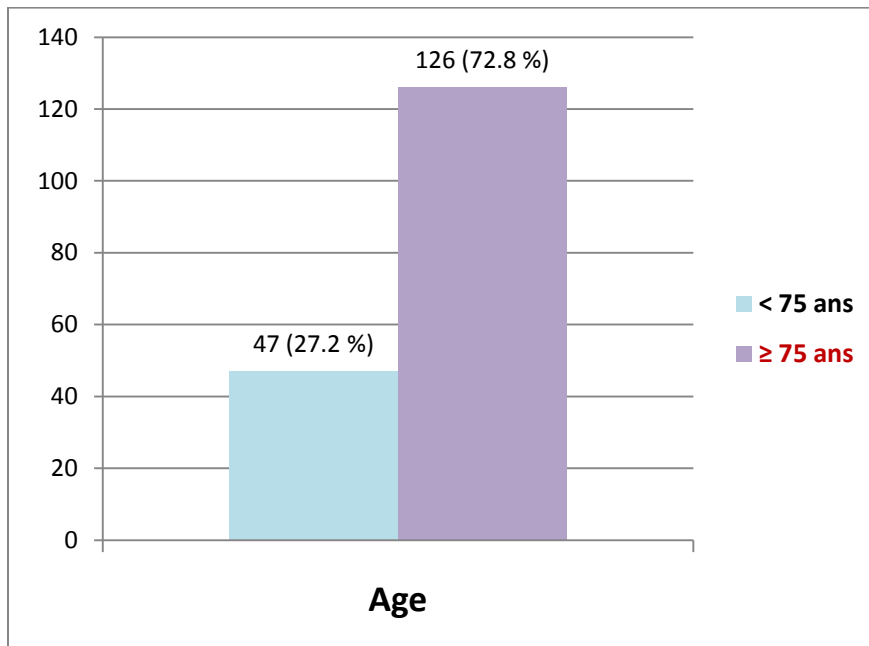
L'âge moyen lors du traitement était de  $80 \pm 11.79$  ans et la médiane à 82 ans [23-100]. La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre 81 et 90 ans avec 64 patients soit 37 %. La tranche d'âge la moins représentée était celle des  $\leq 50$  ans avec 4 patients soit 2.3 %.

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'âge lors du traitement

Age au traitement	$\leq 50$ ans	4 (2.3 %)
	51-60 ans	6 (3.5%)
	61-70 ans	20 (11.6%)
	71-80 ans	51 (29.5%)
	81-90 ans	<b>64 (37%)</b>
	> 90 ans	28 (16.2 %)
<b>TOTAL</b>		173 (100%)

La population âgée de 75 ans ou plus était la plus représentée avec 126 patients soit 72.8 %, ce qui est en accord avec les données décrites dans la première partie, les CBC étant des tumeurs de la personne âgée.

Figure 1 : Distribution des patients traités selon l'âge (< 75 ans vs ≥ 75 ans)



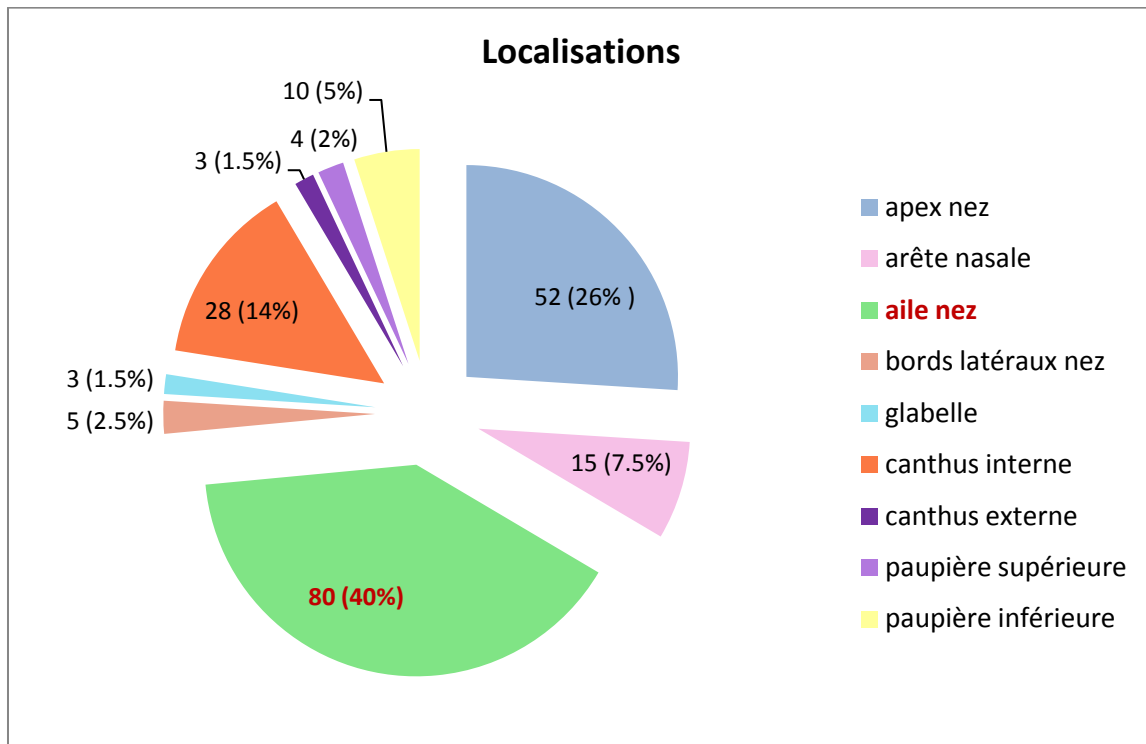
## 2. Etude clinique et histopathologique

### a) Caractéristiques cliniques

#### (1) Localisations cliniques des CBC

L'atteinte des ailes du nez était la plus fréquente, trouvée dans 40 % des cas, suivie par l'atteinte de l'apex nasale dans 26 % et l'atteinte du canthus interne dans 14 %. D'autres localisations étaient moins fréquentes comme l'atteinte de l'arête nasale, des paupières inférieures, des faces latérales du nez, des paupières supérieures et du canthus externe et de la glabella avec respectivement 7.5 %, 5 %, 2.5 %, 2 % et 1.5 % des cas.

Figure 2 : Répartition des CBC selon les localisations



Les CBC que nous avons traités par cryochirurgie étaient majoritairement localisés sur le nez avec 155 tumeurs soit 77.5 % vs pour les yeux 45 tumeurs soit 22.5 %.

## (2) Taille des CBC

La plupart des CBC ont des tailles comprises entre 6 et 10 mm avec 84 cas soit 42 % suivis par les CBC de taille comprise entre 0 et 5 mm avec 61 cas soit 30.5 %. Les tumeurs de plus grande taille sont rares avec seulement 2 CBC > 20 mm. La taille moyenne était de  $10.39 \pm 5.02$  mm (5-35).

Tableau 2 : Taille des CBC

Taille CBC	0-5 mm	61 (30.5 %)
	6-10 mm	<b>84 (42 %)</b>
	11-15 mm	38 (19 %)
	16-20 mm	15 (7.5 %)
	21-25 mm	0
	26-30 mm	1 (0.5 %)
	> 30 mm	1 (0.5 %)
<b>TOTAL</b>		<b>200 (100 %)</b>

### **(3) CBC primaires ou récidivants**

Dans notre étude nous avons traités majoritairement des CBC primaires (179 cas soit 89.5 %). On comptait 21 CBC récidivants soit 10.5 %.

#### ***b) Caractéristiques histopathologiques***

##### **(1) Biopsie cutanée**

Parmi les 200 tumeurs seulement 37 (soit 18.5 %) ont été biopsiées avec une histologie en faveur d'un diagnostic de CBC. Les 163 tumeurs restantes (81.5 %) étant des CBC de diagnostic clinique évident, ces dernières n'ont pas été biopsiées.

##### **(2) Formes clinico-histologiques des CBC**

Nous avons trouvé une précision clinique ou histologique du type de CBC pour 42/200 tumeurs, 158/200 étant non renseignées sur la forme du CBC. La plus représentée est la forme nodulaire avec 37 cas soit 18.5 % suivie par la forme sclérodermiforme et la forme superficielle avec respectivement 4 et 1 cas, soit 2 et 0.5 %.

Nous avons également identifié deux sous-groupes cliniques de CBC, en distinguant les formes tatouées et ulcérées. Ainsi, vingt formes ulcérées (soit 10 %) et une forme tatouée (soit 0.5 %) ont été recensées. Pour les tumeurs restantes cela n'était pas précisé dans les dossiers.

### **3. Etude du traitement par cryochirurgie**

#### ***a) Généralités***

Pour la plupart des tumeurs (n=181/200 soit 90.5 %) une seule séance de traitement par cryochirurgie a été réalisée (en moyenne 1.12 séance). Si la tumeur était incomplètement traitée lors de l'évaluation clinique à 3 mois, une nouvelle séance de traitement était réalisée. Ainsi, seize tumeurs (8 %) ont reçu 2 séances, 2 (1 %) en ont reçu 3 et 1 seule (0.5 %) en a reçu 4. Toutes ces séances étaient comprises dans un premier cycle de traitement, ce dernier étant destiné à traiter la tumeur initiale.

### ***b) Traitements antérieurs des tumeurs récidivantes***

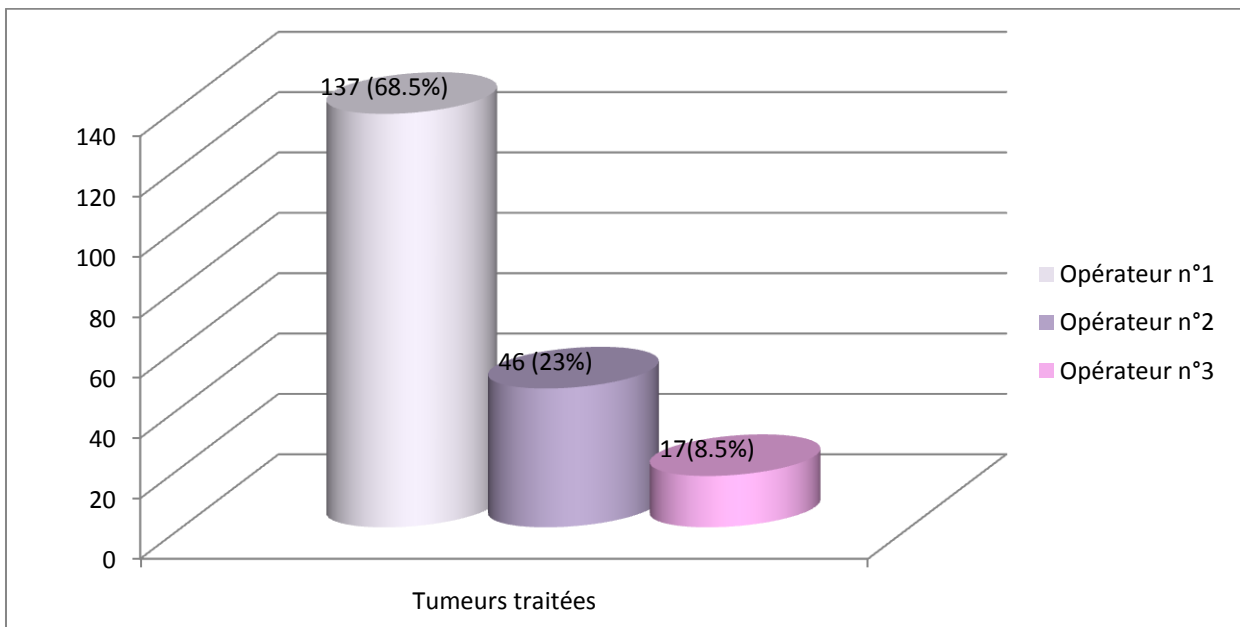
Dans notre étude, 21 tumeurs récidivantes ont été traitées par cryochirurgie, les 179 autres tumeurs étant naïves de tout traitement.

Parmi les 21 CBC récidivants, la majorité (11 soit 52.4 %) ont été traités antérieurement par chirurgie seule, 1 (soit 4.8 %) a été traité par laser CO2 seul et 5 (soit 23.8 %) ont été traités par cryochirurgie seule mais avant la période de notre étude. Quatre tumeurs récidivantes (soit 19 %) ont eu plusieurs traitements antérieurs : 1 a été traitée par laser CO2 puis chirurgie, 1 par cryochirurgie, électrocoagulation puis chirurgie et 2 par chirurgie puis cryochirurgie.

### ***c) Opérateurs***

Au total pour traiter les 200 CBC, trois opérateurs différents, expérimentés et entraînés à la cryochirurgie sont intervenus. Plus de la moitié des tumeurs, plus précisément 137 CBC (soit 68.5 %) ont été traités par le même opérateur.

*Figure 3 : Répartition des différents opérateurs intervenus dans le traitement des CBC*



## **B. ETUDE DE L'EFFICACITE DE LA CRYOCHIRURGIE SUR 200 CBC DES PAUPIERES ET DU NEZ**

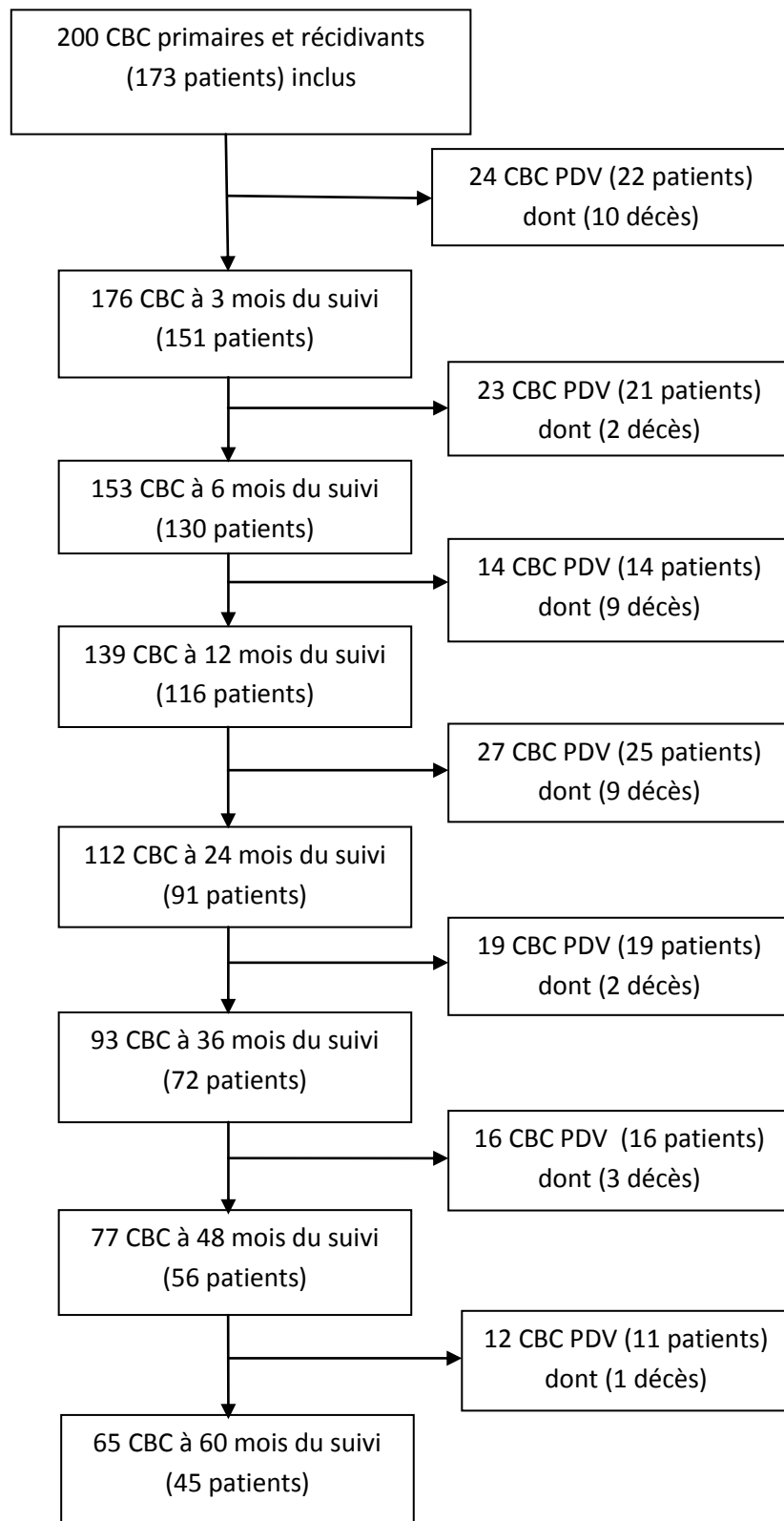
### **1. Répartition des patients inclus et exclus au cours de l'étude**

Dans notre étude 200 CBC primaires et récidivants, répartis chez 173 patients, siégeant en région oculaire ou nasale et traités par cryochirurgie entre 2000 et 2010 ont été inclus. Nous avons retenu ces deux zones anatomiques d'une part car elles sont à haut risque de récurrence et d'autre part car un geste chirurgical est plus souvent difficile dans ces localisations surtout dans une population gériatrique.

Nous avons tenu à suivre les patients pendant 5 ans après le traitement par cryochirurgie, quand cela était possible. Le but du suivi étant, dans un premier temps d'évaluer l'efficacité du traitement en termes de rémission ou de récurrence et dans un second temps le résultat cosmétique. Pour cela les patients ont soit été revus en consultation de dermatologie soit contactés par téléphone (pour ceux qui ne s'étaient pas présentés aux différents rendez-vous de consultation). Si ces derniers n'étaient pas joignables, nous avons contacté des membres de leur famille ou la maison de retraite de résidence. Durant le suivi, de nombreux patients (128) ont été perdus de vue (PDV) et ont donc été sortis de l'étude (figure 4), ainsi, 135 tumeurs ont été PDV (soit 67.5 %). Il s'agissait de patients qui ne se s'étaient pas présentés aux différents rendez-vous de suivi et qui étaient restés injoignables, ces derniers ayant soit changé de coordonnées soit étant décédé.

Nous avons pu recenser 41 décès au cours de l'étude. Trente six décès ont été répertoriés au cours des 5 années de suivi (figure 4) et 5 au-delà de 5 ans. Tous les décès rapportés étaient secondaires à des pathologies intercurrentes indépendantes du carcinome cutané.

Figure 4 : Répartition des CBC inclus évaluables et PDV durant l'étude



## 2. Suivi des tumeurs

Tableau 3 : Suivi des tumeurs

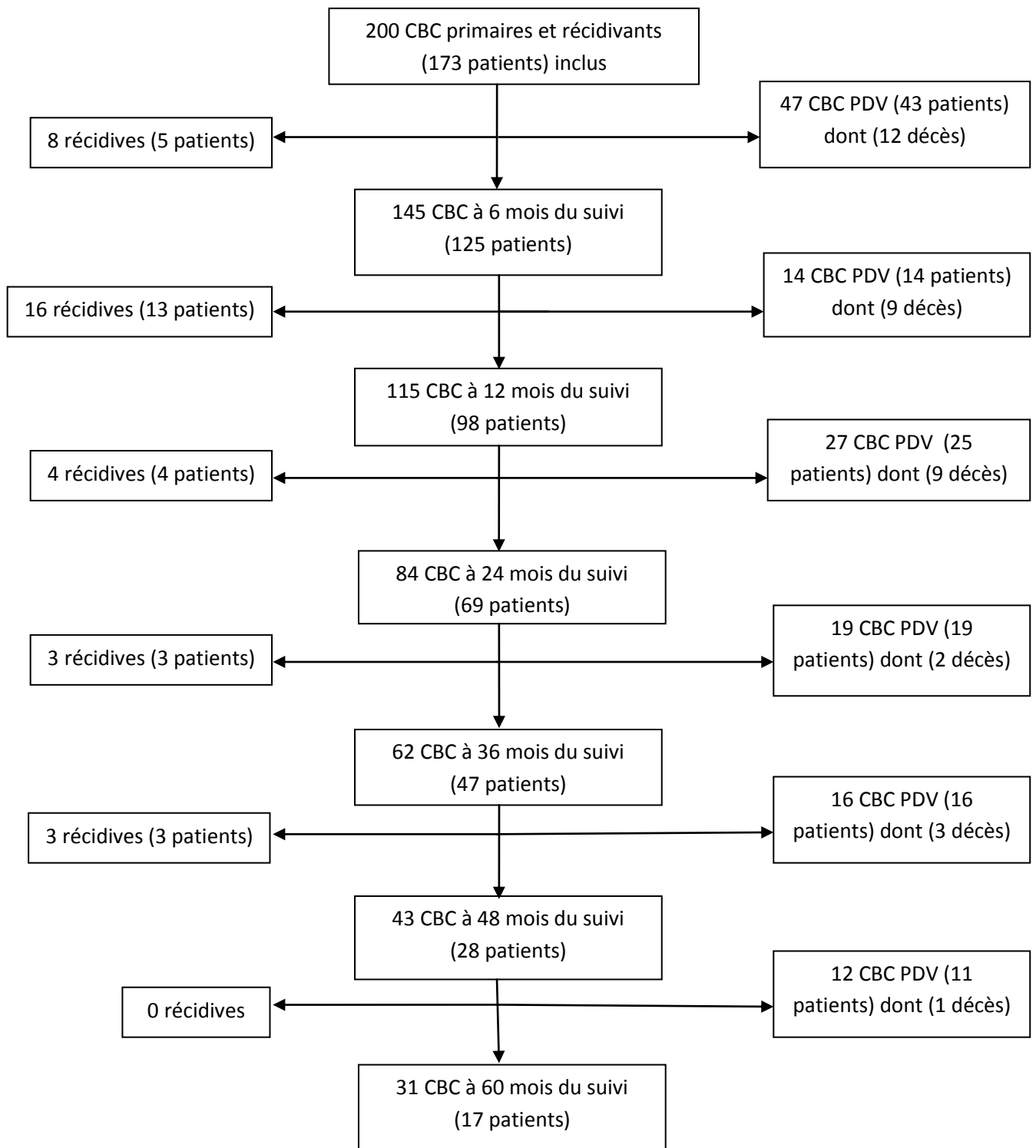
Délai de suivi	Effectif suivi (CBC)	Pourcentage de CBC (%)
≤ 6 mois	58	29 %
> 6 mois et ≤ 12 mois	37	18.5 %
>12 mois et ≤ 24 mois	30	15 %
>24 mois et ≤ 36 mois	19	9.5 %
>36 mois et ≤ 48 mois	20	10 %
>48 mois et ≤ 60 mois	10	5 %
> 60 mois	26	13 %
TOTAL	200	100 %

Le suivi moyen des tumeurs dans notre étude était de  $24.8 \pm 25.2$  mois avec une médiane à 13 mois [0-129].



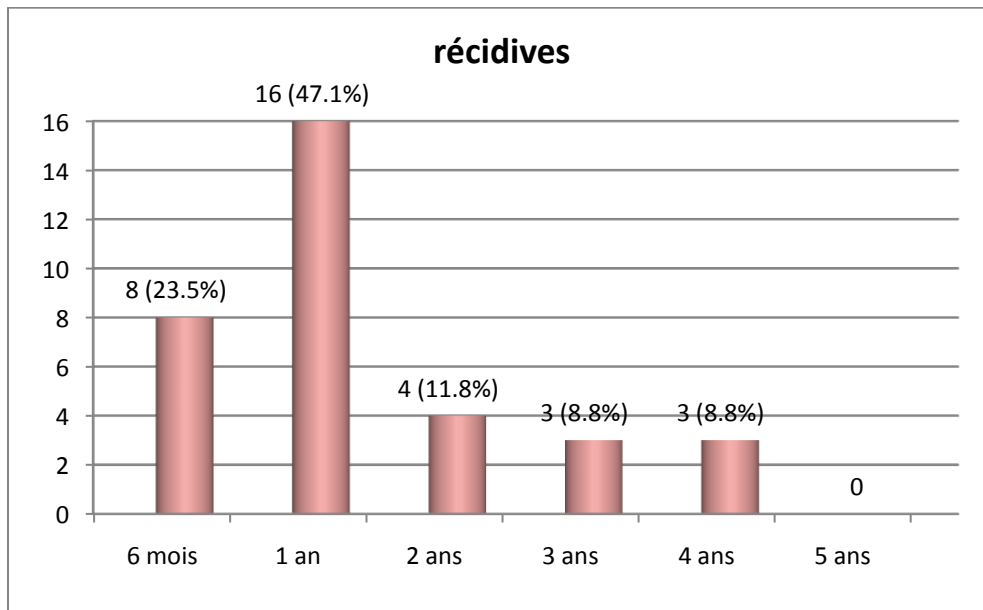
### 3. Evaluation de la récurrence des CBC après traitement

Figure 5 : répartition des CBC suivis dans l'étude en termes de récurrence/ rémission/PDV



Parmi les 200 tumeurs incluses, 34 ont récidivé sur les 5 années de suivi avec un délai moyen de 18 mois après la cryochirurgie [5-50]. Les récurrences sont apparues majoritairement dans la première année du suivi (n=24/34 soit 70.6 %). Aucune récurrence tumorale n'a été répertoriée à 5 ans du suivi ou au-delà.

Figure 6 : proportion de récurrence au cours du suivi

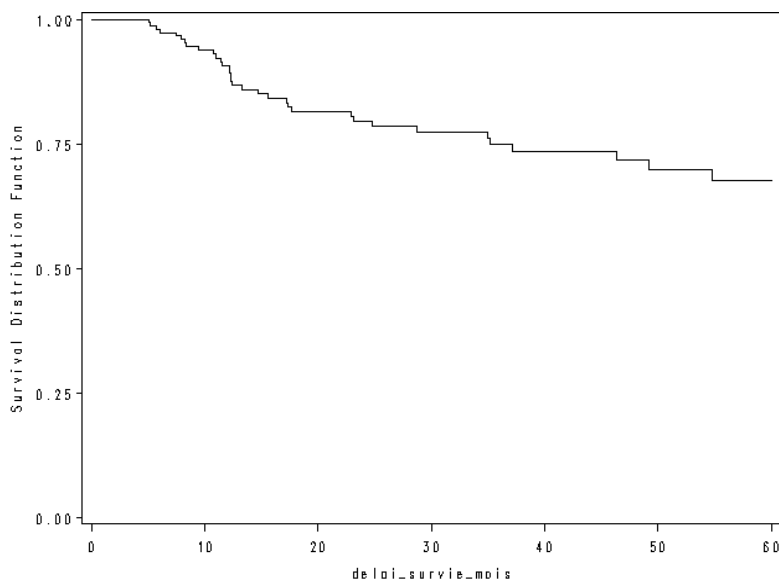


#### 4. Courbe de survie sans récurrence

L'étude de la survie sans récurrence a permis d'obtenir la courbe de survie suivante selon la méthode de Kaplan Meier. Le taux de survie sans récurrence a été estimé à 75 % à 3 ans et à 67.5 % à 5 ans.

La médiane de survie n'étant pas atteinte, il était donc possible de présenter le délai pour 25 % des sujets, ce dernier était de 35.16 mois.

Figure 7 : Courbe de survie sans récurrence selon la méthode de Kaplan Meier



## C. ETUDE DES CBC RECIDIVANTS AU COURS DE L'ETUDE

### 1. Etude démographique

#### a) Répartition selon le sexe

Dans notre étude les 34 tumeurs récidivantes étaient réparties chez 28 patients à savoir 15 hommes (53.6 %) et 13 femmes (46.4 %). On ne retrouvait pas de différence statistiquement significative en termes de récurrence selon le sexe.

#### b) Répartition des âges au traitement

L'âge moyen lors du traitement des tumeurs récidivantes était de  $77 \pm 13.44$  ans et la médiane à 77 ans [44-95]. Les tranches d'âges les plus représentées étant dans les mêmes proportions celles comprises entre 71-80 ans et 81-90 ans avec respectivement 8 patients chacune soit 28.6 %.

Tableau 4 : Age des patients ayant récidivé

<b>Age au diagnostic</b>	<b>≤ 50 ans</b>	2 (7.1 %)
	<b>51-60 ans</b>	1 (3.6 %)
	<b>61-70 ans</b>	4 (14.3 %)
	<b>71-80 ans</b>	<b>8 (28.6 %)</b>
	<b>81-90 ans</b>	<b>8 (28.6 %)</b>
	<b>&gt; 90 ans</b>	5 (17.9 %)
<b>TOTAL</b>		28 (100 %)

La majorité des patients (60.7 %) était âgée de 75 ans ou plus. Nous n'avons pas objectivé de différence statistiquement significative en termes de récurrence en fonction de l'âge des patients.

## 2. Etude clinique et histopathologique

### a) *Caractéristiques cliniques*

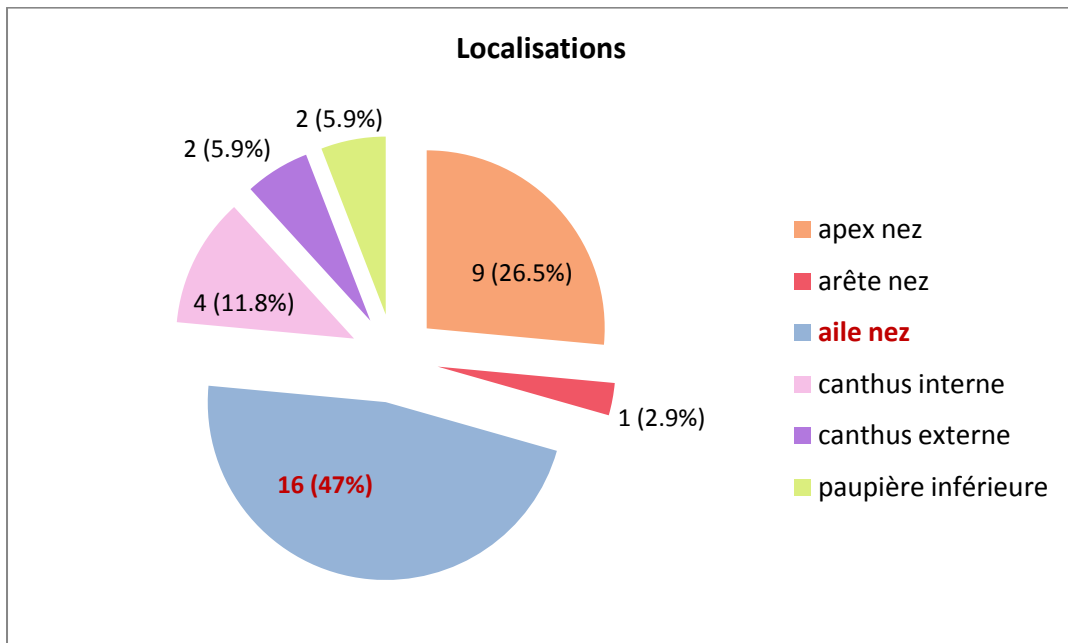
#### (1) **Localisations cliniques des CBC**

L'atteinte des ailes du nez était la plus fréquente, trouvée dans 47 % des cas, suivie par l'atteinte de l'apex nasale dans 26.5 % et l'atteinte du canthus interne dans 11.8 % des cas. Ces résultats étaient relativement similaires à ceux obtenus avec l'ensemble des tumeurs.

Les autres sites étaient moins fréquemment atteints, on retrouvait par ordre de fréquence : le canthus externe et la paupière inférieure avec 5.9 % des cas respectivement puis l'arête nasale avec 2.9 % des cas.

Aucune atteinte de la glabella, de la paupière supérieure ou des faces latérales du nez n'a été concernée par cette étude.

Figure 8 : Distribution des CBC récidivants en fonction des localisations oculo-nasales



La majorité des CBC récidivants étaient localisés sur le nez avec 26 tumeurs soit 76.5 % des cas vs 8 tumeurs soit 23.5 % pour les yeux.

Nous n'avons pas objectivé de différence statistiquement significative en termes de récurrence selon la localisation des CBC. Ainsi, nos résultats ne nous permettent pas de conclure quant à un risque accru de récurrence selon la localisation oculaire ou nasale du CBC.

## (2) Taille des CBC

Là encore, la plupart des CBC récidivants avaient des tailles comprises entre 6 et 10 mm avec 17 cas soit 50 % suivis par les CBC de taille comprise entre 0 et 5 mm avec 10 cas soit 29.4 %. Les tumeurs de plus grande taille étaient plus rares, on retrouvait 5 CBC ayant une taille comprise entre 16 et 20 mm. La taille moyenne était de  $10.3 \pm 4.91$  mm [5-20]. Ces résultats étaient superposables à ceux obtenus pour l'ensemble des tumeurs.

La majorité des tumeurs récidivantes (70.6 %) avaient un diamètre  $\geq 10$  mm, (groupe  $\geq 10$  vs  $< 10$  mm) ou  $< 20$  mm (85.3 %) dans le groupe  $\geq 20$  mm vs  $< 20$  mm.

Tableau 5 : Taille des CBC récidivants (< 10 vs ≥ 10 mm et < 20 vs ≥ 20 mm)

Taille	< 10 mm	≥ 10 mm	< 20 mm	≥ 20 mm
		10 (29.4 %)	<b>24 (70.6 %)</b>	<b>29 (85.3 %)</b>
<b>Total</b>	34 (100 %)		34 (100 %)	

Là encore, on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative en termes de récurrence selon la taille des tumeurs. Ainsi, d'après nos résultats, la taille des CBC ne semblerait pas influencer les récurrences tumorales.

### (3) CBC primaires ou récidivants

Tableau 6 : Forme initialement primaire ou récidivante des CBC récidivants

	Population initiale de CBC	CBC récidivants au cours de l'étude	Pourcentage de CBC de la population initiale qui récidivent
<b>CBC primaires</b>	179 (89.5 %) : 21 PDV	24 (70.6 %)	15.2 %
<b>CBC récidivants</b>	21 (10.5 %) : 3 PDV	10 (29.4 %)	<b>55.6 %</b>
<b>TOTAL</b>	200 (100 %) : 24 PDV	34 (100 %)	19.3 %

Dans notre étude, 34 CBC ont récidivé, 24 étaient des CBC primaires et 10 des CBC déjà récidivants. Par rapport à notre population initiale analysable de CBC, 15.2 % des CBC primaires ont récidivé avec un délai médian de 13 mois et 55.6 % des CBC récidivants ont de nouveau récidivé dans un délai médian de 12 mois, le risque relatif calculé (RR) était de 3.233, [IC 0.95 : 1.545-6.765], p=0.0001. Ainsi, les CBC récidivants auraient un risque de récurrence plus élevé que les CBC primaires, cela de manière significative.

#### b) Formes clinico-histologiques des CBC récidivants

Nous avons retrouvé une précision clinique ou histologique du type de CBC pour 5/34 tumeurs récidivantes, 29/34 (85.3 %) étant non renseignées sur la forme du CBC. La plus représentée était la forme nodulaire avec 4 cas soit 11.8 % suivie par la forme sclérodermiforme avec 1 cas, soit 2.9 %.

On retrouvait 6 formes ulcérées (17.7 %) et aucune forme tatouée parmi les tumeurs récidivantes. Pour les 28 tumeurs restantes cela n'a pas été précisé dans les dossiers.

### 3. Traitement par cryochirurgie

#### a) Traitements antérieurs des CBC récidivants

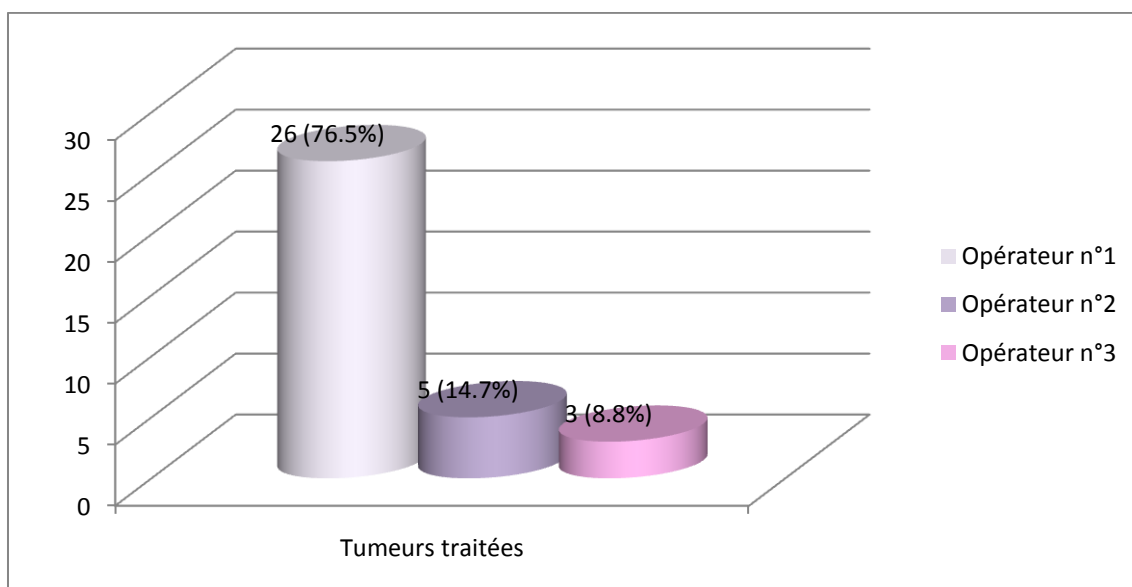
Dans notre étude, parmi les 34 récurrences recensées, 10 étaient déjà des tumeurs récidivantes, 24 étaient naïves de tout traitement lors de la cryochirurgie.

Parmi les 10 CBC déjà récidivants, la majorité (6/10 soit 60 %) avaient été traités antérieurement par chirurgie seule, 2 (soit 20 %) avaient été traités par cryochirurgie seule mais avant la période de notre étude. Deux tumeurs (soit 20 %) avaient eu des traitements antérieurs multiples, l'une par chirurgie puis cryochirurgie et pour l'autre par chirurgie, électrocoagulation et cryochirurgie.

#### b) Opérateurs

Parmi les 34 tumeurs récidivantes, la majorité (26 tumeurs soit 76.5 %) ont été traitées par l'opérateur n°1.

Figure 9 : Répartition des différents opérateurs intervenus dans le traitement des CBC récidivants



#### 4. Etude des facteurs associés à la récurrence en termes de délai de récurrence

Des analyses de comparaison de courbes de survie (test du logrank) ont été réalisées afin d'essayer de mettre en évidence si certaines caractéristiques cliniques ou démographiques relatives aux CBC pouvaient influencer le délai de récurrence.

Ainsi ont été étudiés :

- Le sexe : homme/femme
- L'âge des patients traités : < 75 ans ou  $\geq 75$  ans
- Le caractère primaire ou récurrent des CBC traités
- La taille des CBC : < 10 mm ou  $\geq 10$  mm et < 20 mm et  $\geq 20$  mm
- La localisation des CBC : paupières ou nez

Les comparaisons de la survie, en fonction du sexe, de l'âge et de la localisation des CBC récurrents, ont montré que les courbes n'évoluaient pas de façon proportionnelle et qu'elles se croisaient (les tendances s'inversent à certains moments). Les courbes n'étant pas interprétables nous ne pouvons donc pas conclure quant à un éventuel impact du sexe, de l'âge ou de la localisation des CBC sur le délai de récurrence.

Concernant la taille des tumeurs, on ne retrouvait pas de différence significative sur le délai de récurrence entre les tumeurs  $\geq 10$  mm et celles < 10 mm ( $p=0.644$ ), les courbes étaient relativement superposables (figure 10). La courbe de survie des tumeurs  $\geq 20$  mm objectivait un délai de récurrence plus rapide que celui des tumeurs < 20 mm (figure 11), cependant cette différence n'était pas significative ( $p=0.0533$ ).

Figure 10 : Courbe de survie selon la taille  $\geq 10$  mm vs < 10 mm

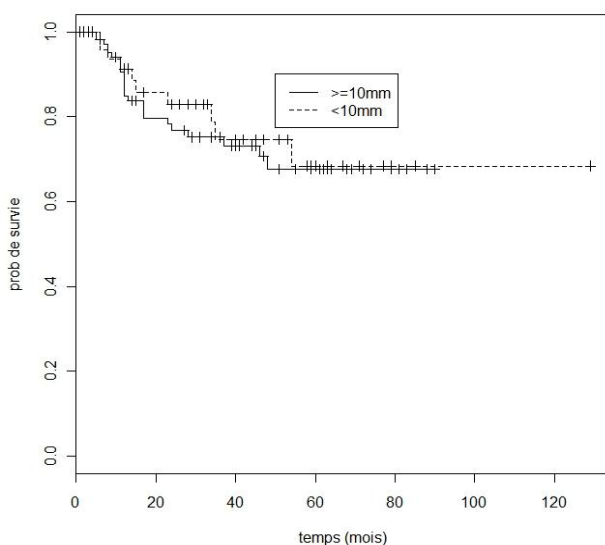
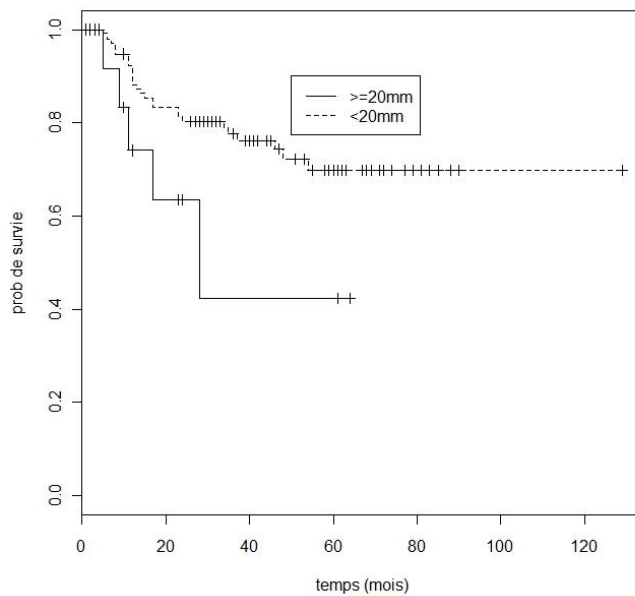


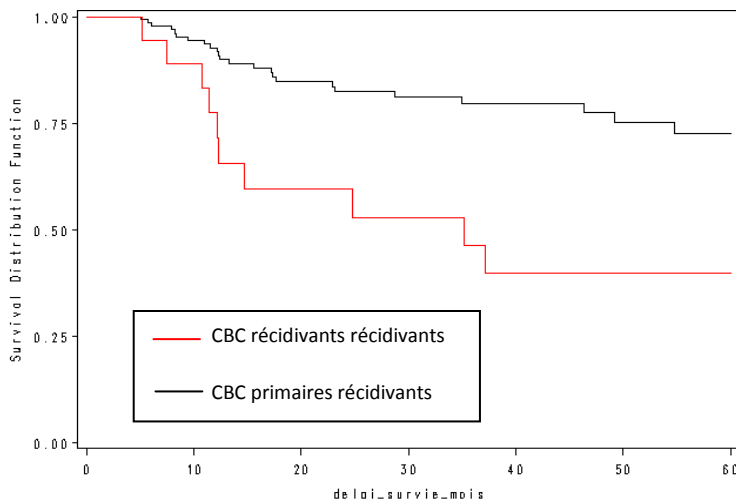


Figure 11 : Courbe de survie selon la taille  $\geq 20$  mm vs  $< 20$  mm



En revanche, concernant le caractère initialement primaire ou récidivant des CBC qui ont récidivé au cours de l'étude, l'analyse de la comparaison des courbes de survie (figure 12), a permis de mettre en évidence que les CBC déjà récidivants récidivaient plus rapidement que les CBC primaires de façon significative ( $p=0.001$ ). Dans le groupe des CBC primaires récidivants, la médiane de survie n'était pas atteinte, le délai de récurrence pour 25 % des tumeurs était de 54.8 mois vs 12.2 mois dans le groupe des CBC récidivants récidivants.

Figure 12 : Courbe de survie selon le caractère primaire ou récidivant des tumeurs récidivantes.



Au total, dans notre étude, les tumeurs récidivantes traitées par cryochirurgie récidivaient plus rapidement que les primaires, de manière significative. En revanche, pas de différence significative mise en évidence pour le sexe, l'âge des patients, la localisation ou la taille tumorale. Néanmoins, les tumeurs  $\geq 20$  mm semblaient récidiver plus rapidement que celles  $< 20$  mm mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

## D. RESULTATS COSMETIQUES ET COMPLICATIONS

Un des objectifs secondaires de notre étude était d'évaluer la cicatrisation après traitement par cryochirurgie en termes de résultat cosmétique et fonctionnel. La cicatrisation était obtenue entre 4 et 8 semaines après la cryochirurgie. L'évaluation était faite, en moyenne 6 mois après le traitement, par le clinicien qui avait effectué initialement la cryochirurgie.

Sur les 153 cicatrices de CBC évaluables à 6 mois, 134 (87.6 %) ont été jugées satisfaisantes sur le plan cosmétique et fonctionnel sans séquelle cicatricielle significative. Nous avons recensé par ailleurs, 4 cas de cicatrices hypopigmentées (2.6 %), 3 cas de grain de milium (2 %), 3 cas de cicatrices hypertrophiques (2 %) et 1 cas d'ectropion (0.7 %). Huit tumeurs (5.2 %) avaient déjà récidivé à 6 mois.

Aucune complication majeure après le traitement n'a été noté au cours de l'étude. Aucune intervention chirurgicale correctrice n'a été réalisée.

# **DISCUSSION**

Nous rapportons une série importante de CBC traités par cryochirurgie au CHU de Limoges pendant 10 ans. La cryochirurgie est une technique de traitement des CBC qui est très utilisée dans le service de dermatologie à Limoges pour plusieurs raisons :

- Facilité d'utilisation et opérateurs entraînés dans le service
- Faible coût
- Peu d'équipement nécessaire
- Technique de traitement utilisable en ambulatoire
- Rapidité d'exécution (moins de 15 min au total)
- Intérêt sur notre population gériatrique de CBC en Limousin (moyenne d'âge dans l'étude 80 ans) qui est souvent contre-indiquée sur le plan chirurgical
- Pas d'arrêt des traitements anticoagulants
- Bonne efficacité carcinologique
- Résultats cosmétiques et fonctionnels satisfaisants
- Rares effets secondaires graves

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés particulièrement aux CBC des paupières et du nez d'une part car il s'agit d'une localisation très fréquente de CBC et qui est à haut risque de récurrence (« zone H ») et d'autre part car la prise en charge chirurgicale dans ces zones est plus délicate, notamment chez des patients âgés poly pathologiques et polymédiqués qui sont plus souvent contre-indiqués sur le plan chirurgical. Les CBC traités dans l'étude sont donc tous situés sur une zone à haut risque de récurrence ; si on prend en compte la taille moyenne des tumeurs dans l'étude, qui est de 10.4 mm on peut dire que les CBC que nous avons traités appartiennent au groupe de mauvais pronostic d'après les recommandations ANAES de 2004. De plus, dans notre étude, tous les types histologiques de CBC ont été inclus y compris les sclérodermiformes, mais le nombre de données manquantes sur les caractéristiques histologiques des tumeurs traitées rend l'analyse et la définition des différents groupes histologiques difficiles dans notre étude. De nombreux auteurs considèrent que les CBC sclérodermiformes sont une mauvaise indication de cryochirurgie (103) (46) compte tenu de la notion de récurrence plus fréquente, ce qui est d'ailleurs confirmé dans les recommandations de l'ANAES de 2004 ; ainsi les CBC sclérodermiformes sont souvent exclus des études. Enfin, les CBC récidivants, également connus comme étant à haut risque de récurrence ont également été inclus dans notre travail. La population que nous avons étudié peut donc être définie comme étant à haut risque de récurrence.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la survie sans récurrence à 5 ans de CBC de localisation oculaire ou nasale après traitement par cryochirurgie ; les objectifs secondaires étaient d'étudier les facteurs de risque cliniques ou démographiques pouvant être liés à la récurrence tumorale dans le sous-groupe des CBC récidivants et d'évaluer le résultat cosmétique et fonctionnel à 6 mois du traitement par cryochirurgie.

Les résultats obtenus avec ce travail rétrospectif sont difficiles à interpréter du fait du nombre important de patients qui ont été perdus de vue durant l'étude (128 patients avec

135 tumeurs soit 67.5 % des tumeurs), ce qui biaise en partie nos résultats, ces derniers étant donc à prendre avec précaution. La population étudiée étant âgée (moyenne d'âge de 80 ans), avec un risque de décès plus important, cela peut en partie expliquer la forte proportion de patients PDV. Nous avons pu recenser 41 décès au cours de l'étude, ce qui est très probablement sous estimé compte tenu de l'âge moyen de nos patients. Selon les données de l'INSEE, le taux de mortalité annuel en France métropolitaine était de 8.8 pour 1000 habitants en 2012 et de 12.1 pour 1000 habitants en 2011 en Limousin (taux le plus élevé parmi toutes les régions de France). On pourrait penser que les patients qui ne se sont pas présentés aux différentes consultations de suivi ne présentaient pas de récurrence du CBC traité.

La comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature est difficile car la plupart des études sont anciennes avec une analyse statistique souvent peu rigoureuse (pas de courbe de survie à 5 ans mais seulement une analyse de survie globale) et des délais de suivi souvent courts. De plus les séries ne sont pas toujours homogènes (inclusion de CBC +/- CE, de différentes formes histologiques de CBC, de CBC primaires ou récidivants), les zones traitées diffèrent d'une étude à une autre et la technique de réalisation de la cryochirurgie est également très variable selon les études (pour certains utilisation du spray ouvert, pour d'autre de la cryode et ce avec ou sans impédancemétrie, variation également du nombre de cycles de congélation-décongélation et pour certaines équipes réalisation d'un curetage préalable). La plupart des séries de CBC des paupières ou du nez traités par cryochirurgie ont été publiées dans les pays nordiques. Tous ces critères gênent la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature.

## **I. ANALYSE DE LA SURVIE SANS RECIDIVE**

Dans notre étude la survie sans récurrence des CBC à 3 ans est de 75 % et diminue à 67.5 % à 5 ans. Ces résultats sont inférieurs à ceux rapportés dans la littérature où globalement la survie sans récurrence à 5 ans après cryochirurgie est aux alentours de 90-95 %. Dans notre étude, 34 CBC ont récidivé dans un délai moyen de 18 mois, la plupart (70.59 %) ayant récidivé au cours de la première année du suivi. Dans la littérature, les récurrences après cryochirurgie sont rapportées principalement dans les deux premières années du suivi (43) (104) (92) mais il faut garder à l'esprit que des récurrences tardives même au-delà de 5 ans sont toujours possibles (42), d'où l'intérêt d'un suivi d'au moins 5 ans.

Deux explications possibles face à ces résultats. D'une part, les CBC de notre étude appartiennent au groupe de mauvais pronostic (CBC de la « zone H » avec une taille moyenne de 10.4 mm, inclusion des formes sclérodermiformes et des CBC récidivants) et sont donc considérés comme à haut risque de récurrence ; ces derniers étant plus difficiles à

traiter par cryochirurgie. D'autre part, le nombre important de patients perdus de vue au cours de l'étude biaise nos résultats, les sous estimant probablement.

L'étude de *Bernardeau et al* (43), est la plus importante série française de CBC traités par cryochirurgie et une des plus récentes publiée. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée au CHU de Reims au cours de laquelle 395 tumeurs primaires (358 patients) ont été inclus. La population étudiée était plus jeune que la nôtre (moyenne d'âge de 72 ans +/- 24.5 [32.5-103] vs 80 ans en moyenne dans notre travail). Les tumeurs siégeaient en région cervico-faciale dans 93 % des cas (majoritairement en regard du nez 39 % ce qui rejoint nos résultats) et sur le dos dans 7 % des cas. A la différence de notre étude les CBC de toutes localisations ont été inclus. La taille moyenne des CBC était de 17 mm. Sur le plan histologique, les CBC nodulaires étaient les plus représentés avec 43 % des tumeurs ; on retrouvait 11 % de CBC sclérodermiformes. Les auteurs ont utilisé une technique d'impédancemétrie pour contrôler la température de congélation, principalement au début de l'étude. Cette dernière était arrêtée lorsqu'une impédance de 500 kilo-ohm était atteinte. Un seul cycle de congélation-décongélation a été réalisé avec une cryode. Cent onze CBC ont eu un suivi supérieur ou égal à 5 ans. Au total 22 récurrences ont été notées survenues dans un délai moyen de 2.5 ans après la cryochirurgie. Le taux de rémission calculé par la méthode actuarielle était plus élevé que dans notre étude, il était de 94.5 % à 3 ans et de 91.5 % à 5 ans.

*Tuppurainen et al* (46), se sont intéressés uniquement aux CBC siégeant sur les paupières et en région péri-orbitaire. Ils ont inclus sur une période de 7 ans 153 patients avec 146 CBC qui siégeaient en regard des paupières et 20 en région péri-orbitaire. La moyenne d'âge des patients traités était de 67.9 +/- 12.6 ans. La plupart des tumeurs (79 %) étaient inférieures à 10 mm de diamètre (à la différence de notre étude) et étaient localisées sur la paupière inférieure (58 %). Quatre CBC sclérodermiformes (2.4 %) ont été inclus dans l'étude alors que les tumeurs atteignant la partie conjonctivale du bord libre de la paupière ont été exclues. La technique d'impédancemétrie a été utilisée afin de contrôler la congélation et deux cycles de congélation-décongélation avec une cryode ont été réalisés. Sept patients avec 8 CBC sont décédés lors de la première année du suivi et ont été exclus. Le suivi moyen était de 5 ans +/- 1 an et 11 mois ; 12 récurrences soit 7.6 %, parmi les 158 tumeurs analysables, ont été observées durant cette période. Aucune courbe de survie n'a été réalisée dans cette étude.

*Nordin et al* (104), se sont eux intéressés aux CBC siégeant en regard du nez traités par curetage puis cryochirurgie afin d'évaluer si la cryochirurgie pouvait être une alternative à la CMM. Soixante et un patients présentant 61 CBC primaires du nez et de taille  $\geq 10$  mm ont été inclus. Les formes sclérodermiformes ont été exclues. L'âge moyen des patients était de 73 ans. La technique du spray avec l'utilisation d'un cône en néoprène a été utilisée, 2 cycles de congélation rapide et décongélation lente ont été réalisés, cette technique diffère de celle utilisée dans notre travail. La cryochirurgie a été précédée dans tous les cas d'un

curetage préalable de la lésion. Le suivi était d'au moins 5 ans (5-13 ans), 1 récurrence (1.7 %) est survenue à 2 ans du suivi (pas de courbe de survie réalisée). Les auteurs concluent que la cryochirurgie peut être une technique de traitement alternative à la CMM pour les CBC primaires non sclérodermiformes du nez, quand la CMM n'est pas réalisable par manque de moyens.

*Biro et al (92)*, ont réalisé une étude prospective dans laquelle des CBC siégeant en regard des paupières et du nez ont été inclus sur une période de 5 ans. Les formes histologiques sclérodermiformes ont été exclues de l'étude. La taille des tumeurs était < 15 mm (pas de détail des tailles). Un contrôle de la congélation à l'aide d'aiguilles par thermocouple a été réalisé. D'une part, 87 CBC des paupières chez 85 patients ont été traités, la moyenne d'âge était de 64 ans (15 patients avaient moins de 50 ans), ce qui est relativement jeune. Les tumeurs atteignant le bord libre de la paupière sur le versant conjonctival ou non ont été exclues. Pour traiter ces CBC des paupières, différentes techniques ont été utilisées (le spray ouvert avec et sans cône en néoprène et la cryode). Trois récurrences sont survenues la première année, parmi lesquelles deux ont de nouveau été traitées par cryochirurgie sans récurrence par la suite avec un recul de 3 ans. Dans ce groupe, seulement 13 tumeurs ont été suivies au-delà de 3 ans. D'autre part, 155 CBC localisés sur le nez (147 patients) ont été inclus, l'âge moyen était de 70 ans. Les lésions siégeaient principalement sur l'arête nasale et sur les faces latérales. Quatre récurrences ont été observées au cours des deux premières années de suivi. Dans ce groupe, seuls 14 CBC ont eu un suivi au-delà de 3 ans. Dans cette étude, les taux de rémission n'ont pas été calculés compte tenu du court suivi des tumeurs, en effet un tiers des CBC a été suivi moins de 2 ans. Là encore, les auteurs n'ont pas réalisé de courbe de survie.

*Buschmann (105)* a publié en 2002 une étude dans laquelle il s'est intéressé aux CBC primaires des paupières traités par cryochirurgie. L'étude s'est déroulée sur deux périodes (1979-1988) puis (1989-1995). Nous avons retenu les résultats de la première période (effectif plus important). Les CBC inclus avaient une épaisseur limite de 6 mm. Les tumeurs adhérentes au plan osseux ou au fascia et les formes sclérodermiformes furent exclues. Si le diagnostic clinique de CBC était douteux, une biopsie avant traitement était réalisée. Le matériel utilisé était différent sur les deux périodes (spatules pour la première période et cryodes plus performantes pour la seconde). Trois cycles de congélation rapide et décongélation lente ont été réalisés sur la tumeur suivis de deux à trois cycles sur la zone conjonctivale atteinte. La température de congélation a été contrôlée. Deux cent vingt et un patients ont été traités et 220 ont été analysés (=220 CBC). Quinze récurrences (6.8 %) ont été recensées indépendamment du suivi, sur la première période. Cent cinquante sept patients (=157 CBC) ont pu être suivis 5 ans ou plus, avec 8 récurrences (5.1 %) répertoriées durant cette période. Les récurrences sont survenues dans les premières années du suivi.

*Lindgren et al (103)*, ont réalisé une étude prospective dans laquelle 222 CBC (219 patients) furent traités avec un suivi allant jusqu'à 10 ans ; on retrouvait 214 formes primaires et 8

formes récidivantes. Les CBC inclus siégeaient sur les paupières, ils atteignaient le canthus interne ou le bord libre des paupières. Les formes sclérodermiformes ont été exclues. L'âge moyen des patients lors du traitement était de 71 ans, la taille moyenne des tumeurs était de 8.5 mm. La technique du spray a été utilisée avec un cône en néoprène, l'œil était protégé par un cache. La paupière avec la tumeur était déplacée, quand cela était possible, afin que la tumeur repose sur un contact osseux pour le traitement. Si cela n'était pas réalisable, la congélation était contrôlée par impédancemétrie. Deux cycles de congélation-décongélation ont été réalisés avec une décongélation lente de 1 à 2 minutes. Sur les tumeurs les plus épaisses, un curetage préalable a été réalisé. Sur l'ensemble des tumeurs traitées et avec un suivi allant jusqu'à 10 ans, aucune récurrence n'a été mise en évidence dans cette étude. Quarante-deux patients (93 CBC) furent suivis 5 ans et plus.

Dans toutes les études citées, les résultats obtenus sont meilleurs que les nôtres en termes de survie sans récurrence mais il faut préciser que les CBC qui ont été traités dans toutes ces études étaient sélectionnés rigoureusement, excluant le plus souvent les CBC sclérodermiformes et récidivants ou traitant des CBC de petite taille. De plus, à la différence de notre travail, les auteurs rapportent dans ces différentes études, un faible nombre de patients perdus de vue, ce qui est surprenant pour des travaux rétrospectifs ; cela montre la limite de ces études.

Dans la littérature, les taux de récurrence après cryochirurgie sont relativement bas (entre 5 et 10 %), proches de ceux obtenus après chirurgie classique (28) (29) (30) (31) (32). Nos résultats en termes de rémission obtenus à 5 ans sont décevants quand on les compare à ceux de la littérature. Cela pourrait venir confirmer le fait que la cryochirurgie est une technique de traitement qui doit être réservée à des CBC préalablement bien sélectionnés et de bon pronostic comme cela est recommandé dans le rapport de l'ANAES de 2004. Mais, le nombre important de patients perdus de vue au cours de l'étude limite l'interprétation de nos résultats, ces derniers étant donc à prendre avec précaution. Il faut garder à l'esprit que nous traitons des patients avant tout et pas seulement des tumeurs, de ce fait les indications de cryochirurgie (comme elles sont mentionnées dans le rapport de l'ANAES) ne sont pas toujours adaptées au profil des patients traités. En effet, ces dernières sont à moduler en fonction des caractéristiques propres au patient (âge, état général, antécédents et traitements en cours, possibilité de traitement chirurgical ou de radiothérapie, désir du patient), ainsi des tumeurs de mauvais pronostic peuvent être traitées par cryochirurgie faute d'autre possibilité thérapeutique, cela d'autant plus que la population traitée va être âgée (comme dans notre étude) ; les options de traitement étant plus limitées dans ce cas.



## II. FACTEURS ASSOCIES A LA RECIDIVE

Un des objectifs secondaires de notre étude était d'étudier les facteurs de risque cliniques ou démographiques pouvant être liés à la récurrence tumorale dans le sous-groupe des CBC récidivants.

Nous n'avons pas retrouvé d'impact des facteurs sexe et âge des patients ou de la localisation tumorale (nez vs région oculaire) sur la récurrence tumorale que se soit en termes de délai de récurrence ou de proportion globale de récurrence. Les données de la littérature ne permettent pas de définir le sexe ou l'âge des patients comme des facteurs de risque de récurrence, et ce quel que soit le traitement utilisé (43) (30) (32) (106) (107), ces facteurs n'ont pas été retenus dans les recommandations ANAES de 2004 en tant que facteurs de risque de récurrence des CBC. La localisation tumorale est en revanche un facteur important à prendre en compte dans la récurrence tumorale ; la zone centro-faciale étant considérée comme à haut risque de récurrence. *Roenigk et al* ont rapporté les données du registre des cancers cutanés de la *Cleveland Clinic Foundation*, 1620 CBC (1090 patients) étaient concernés. Ils ont évalué l'influence de la localisation sur la récurrence tumorale, tous traitements confondus. Il en ressort que les tumeurs récidivantes sont significativement plus fréquentes sur le nez et significativement moins fréquentes sur le tronc, les membres supérieurs, le cou/cuir chevelu avec respectivement 24 % de tumeurs récidivantes pour le nez vs 4 %, 2 % et 9 % pour les autres localisations (108). Entre la zone orbitaire et le nez aucune différence significative en terme de récurrence après cryochirurgie, n'a été rapportée dans l'étude de *Bernardeau* (43) ce qui rejoint nos résultats.

Dans notre étude, les CBC déjà récidivants à l'inclusion ont récidivé plus vite après cryochirurgie que ceux qui étaient naïfs de tout traitement, ce résultat étant statistiquement significatif ( $p=0.001$ ). Ainsi, 25 % des CBC déjà récidivants à l'inclusion avaient de nouveau récidivé à 12.2 mois vs 54.8 mois pour 25 % des CBC primaires. Nous avons également pu démontrer que les CBC récidivants récidivaient plus après cryochirurgie que les primaires (55.6 % vs 15.2 %) avec un  $RR=3.233$ , [IC0.95 : 1.545-6.765], ce résultat étant statistiquement significatif ( $p=0.0001$ ). Ces données sont en accord avec celles de la littérature. Dans l'étude de *Rowe* en 1989, le taux de récurrence à court terme, après traitement des CBC primaires par cryochirurgie était de 3.7 % contre 13 % dans le groupe des CBC récidivants (42) (30). De plus, il est admis dans les recommandations ANAES de 2004 que quel que soit le traitement employé, les formes récidivantes de CBC sont plus à risque de récurrence.

Concernant la taille des CBC, nous n'avons pas trouvé de différence significative en terme de récurrence entre les tumeurs  $\geq 10$  mm et  $< 10$  mm et entre celles  $\geq 20$  mm et  $< 20$  mm, que ce soit pour la proportion de récurrence ou pour le délai de récurrence. Cependant, il semble d'après nos résultats que les tumeurs  $\geq 20$  mm récidivent plus rapidement que celles de diamètre  $< 20$  mm mais cette différence n'est pas statistiquement significative, probablement du fait

d'un effectif tumoral trop faible. De plus, nous avons retrouvé dans l'étude une plus grande proportion de tumeurs de diamètre  $\geq 10$  mm (70.6 %) parmi les CBC récidivants, là encore, ce résultat n'est pas statistiquement significatif. *Bernardeau* dans son étude n'avait pas trouvé d'impact significatif de la taille sur la récurrence des CBC traités par cryochirurgie (43). En revanche, selon *Tuppurainen*, les tumeurs de diamètre  $\geq 10$  mm traitées par cryochirurgie récidivent plus que celles dont le diamètre est inférieur à 10 mm (20 % vs 4 %) mais aucune analyse statistique ne permet de l'affirmer (46). D'après les recommandations de l'ANAES la taille influence le risque de récurrence en fonction de la localisation tumorale, ainsi, il est admis actuellement que les CBC  $> 10$  mm situés sur les zones à haut risque et que les CBC  $> 20$  mm situés sur les zones de bas risque et de risque intermédiaire de récurrence sont à risque accru de récurrence.

Nous n'avons pas pu analyser l'impact du facteur histologique sclérodermiforme sur la récurrence des CBC traités au cours de l'étude. En effet, notre effectif de CBC sclérodermiformes était trop faible (2 %), la plupart des CBC n'étant pas renseigné sur leur forme histologique (79 %). *Bernardeau* dans son étude n'avait pas objectivé de différence significative en terme de récurrence après cryochirurgie entre les CBC sclérodermiformes et les autres formes clinico-histologiques (43). En revanche pour *Tuppurainen*, les formes sclérodermiformes récidivent plus après cryochirurgie, puisqu'il retrouve 50 % de récurrence dans son étude (mais pas d'analyse statistique qui permet d'affirmer ce résultat) (46). Dans les recommandations ANAES de 2004, les CBC sclérodermiformes appartiennent au groupe des CBC de mauvais pronostic et sont donc à haut risque de récurrence, la cryochirurgie étant contre indiquée pour traiter ces formes de CBC. Selon *Roenigk et al*, les formes superficielles ou nodulaires de CBC sont de meilleur pronostic que les formes sclérodermiformes avec respectivement 6 et 15 % de tumeurs récidivantes versus 37 % (108).

Dans notre étude, le contrôle de la congélation par impédancemétrie n'a pas été réalisé, car le traitement était réalisé par des opérateurs expérimentés. Dans son étude, *Bernardeau* n'a pas montré de différence statistiquement significative en terme de récurrence entre les groupes « contrôle impédancemétrie » et « absence de contrôle » (43). En effet, pour certains, le contrôle de la température de congélation n'est pas une nécessité, à condition que la cryochirurgie soit réalisée par un opérateur expérimenté et que des durées de congélation suffisantes soient respectées (95) (96) (97).

### **III. ANALYSE DES RESULTATS COSMETIQUES**

Le second objectif secondaire de notre étude était d'évaluer le résultat cosmétique et fonctionnel après cryochirurgie.

Ce dernier était évalué six mois après la cryochirurgie, par le clinicien qui avait effectué initialement le traitement ; il s'agissait d'une évaluation subjective. Les résultats obtenus

étant jugés satisfaisants dans 87.6 % des cas, sans séquelle cicatricielle ou fonctionnelle significative. Dans la littérature les résultats cosmétiques et fonctionnels après cryochirurgie sont également jugés « bons » voire « excellents » et ce quelle que soit la zone traitée ; les régions orbitaire et nasale étant considérées comme d'excellentes indications de cryochirurgie (43) (46) (105) (103). Nous avons recensé seulement 4 cas de cicatrices hypopigmentées (2.6 %) ce qui est très probablement sous estimé car les troubles pigmentaires notamment à type d'hypochromie sont constants après cryochirurgie (les mélanocytes étant très sensibles au froid comme nous l'avons vu). Dans la littérature, les cicatrices hypochromiques sont rapportées dans 10 (43) à 22 % (46) des cas. Des cas de cicatrices hypertrophiques ou de cicatrices atrophiques sont également décrits (43) ; nous rapportons 3 cas de cicatrices hypertrophiques.

Aucune complication majeure notamment infectieuse n'a été recensée dans l'étude. Les effets secondaires immédiats, connus classiquement (œdème, suintement et croûte), n'ont pas été retenus compte tenu de leur survenue habituelle après cryochirurgie et de leur résolution rapide. Aucune intervention chirurgicale correctrice n'a été nécessaire notamment pour corriger un problème d'ectropion.

Plus particulièrement, si l'on s'intéresse à la région orbitaire, les complications les plus fréquemment rapportées, hormis les troubles pigmentaires, sont la perte quasi constante des cils en regard de la zone traitée, une hyperplasie conjonctivale et des ectropions, ces derniers pouvant nécessiter une correction chirurgicale (46) (103) (105) (92). Dans notre étude, 1 cas d'ectropion a été répertorié sans nécessité de correction chirurgicale, nous n'avons pas noté de cas de perte de cils ou d'hyperplasie conjonctivale. Les tumeurs des paupières que nous avons traité n'atteignaient pas le bord libre des paupières que se soit sur le versant cutané ou conjonctival, ce qui peut en partie expliquer la faible proportion d'effets secondaires rapportée. Classiquement, la fonctionnalité du canal lacrymal n'est pas altérée après cryochirurgie (109). Aucune atteinte du canal lacrymal n'a été recensée au cours de notre étude, ces résultats rejoignent ceux de *Tuppurainen* (46) et *Biro* (92).

Concernant la région nasale, les complications les plus fréquemment rencontrées sont là encore les troubles pigmentaires. Par ailleurs, des encoches narinaires ou des cicatrices déprimées en regard de l'apex nasal ont été rapportées dans l'étude de *Biro* (92). Pour l'auteur, les résultats cosmétiques sont plus mauvais sur le nez qu'en regard des paupières (92). Pour *Nordin*, les résultats cosmétiques sont meilleurs sur les zones concaves du nez comparativement aux zones convexes (104).

Ainsi, d'après nos résultats, la cryochirurgie semble être d'une part, une technique de traitement relativement sûre compte tenu de la rareté des effets secondaires rencontrés et de l'absence de complications majeures faisant suite au traitement, et d'autre part, une technique qui offre un résultat cosmétique et fonctionnel extrêmement satisfaisant en regard des paupières et du nez.

# **CONCLUSION**

La cryochirurgie est une alternative intéressante à une chirurgie classique dans le traitement des CBC oculo-nasaux, avec des taux de récurrence dans la littérature relativement bas (5 à 10 %). Dans notre étude rétrospective réalisée sur 10 ans au CHU de Limoges, nous rapportons un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 67.5 % après traitement. Ce résultat, certes décevant quand on le compare à la littérature, est difficilement interprétable compte tenu du nombre important de patients perdus de vue ; cela pouvant être expliqué par un âge moyen au traitement élevé (80 ans) et par un recueil rétrospectif des données. De plus, la grande hétérogénéité des études et leur manque de puissance rend la comparaison des résultats difficile. Il faut souligner également que les CBC traités dans notre étude étaient à haut risque de récurrence de part la localisation et la taille moyenne des tumeurs et de part l'inclusion des formes sclérodermiformes et récidivantes. Les données de notre étude sont concordantes avec les celles de la littérature, à savoir que la cryochirurgie dans le traitement CBC à haut risque offre de moins bons résultats en termes de récurrence. Ces données étant néanmoins à nuancer car avant de poser l'indication d'un traitement par cryochirurgie, il faut certes prendre en compte les caractéristiques propres à la tumeur mais également celles propres au patient, ainsi certaines tumeurs de mauvais pronostic pourront tout de même être traitées par cryochirurgie en fonction du profil du patient.

Un des objectifs secondaires de ce travail était d'étudier les facteurs de risque cliniques ou démographiques pouvant être liés à la récurrence tumorale dans le sous-groupe des CBC récidivants. Nous avons pu objectiver de manière significative que les CBC déjà récidivants avant cryochirurgie récidivaient plus et plus rapidement que ceux qui étaient naïfs de tout traitement. Ainsi, il semblerait que les CBC déjà récidivants ne soient pas une excellente indication de traitement par cryochirurgie. En revanche aucune différence significative en termes de récurrence n'a été mise en évidence concernant le sexe et l'âge des patients ou la localisation et la taille tumorale. Le second objectif secondaire de ce travail était d'évaluer le résultat cosmétique et fonctionnel à 6 mois du traitement par cryochirurgie. Ce dernier a été jugé satisfaisant dans 87.6 % des cas sans séquelle cicatricielle significative, aucune complication majeure après traitement n'a été répertoriée. Cela fait de la cryochirurgie un traitement sûr qui offre des résultats cosmétiques et fonctionnels très satisfaisants voire excellents pour certains.

Le CBC étant le cancer cutané le plus fréquent de la personne âgée, la cryochirurgie trouve là toute sa place car il s'agit d'une part d'un traitement rapide et facile à réaliser, rarement contre-indiqué (traitement utilisable notamment chez des patients sous anticoagulants) et d'autre part d'un traitement qui offre des résultats carcinologiques et cosmétiques satisfaisants. En Limousin, eu égard à une population très âgée, cette technique de traitement est très intéressante et largement utilisée en dermatologie.

Une étude prospective menée au CHU de Limoges serait intéressante à mettre en place d'une part pour limiter les biais inhérents au recueil rétrospectif des données, notamment le biais de suivi, et d'autre part pour établir un protocole d'inclusion des tumeurs à traiter

avec des critères précis d'inclusion selon la taille, la localisation, la forme primaire ou récidivante et la forme histologique des CBC ; une biopsie cutanée systématique avant traitement serait alors indispensable. Une évaluation plus objective de la cicatrice avec support photographique serait également intéressante.

## **ANNEXE 1**

### **LA CLASSIFICATION DE FITZPATRICK**

Méthode standardisée pour classifier les types de peau, en fonction de leur couleur et de leur réponse (bronzage et coups de soleil) lors d'une exposition solaire.

- **I** : peau blanche, très sensible ; toujours brûlé, jamais bronzé.
- **II** : peau blanche, très sensible ; toujours brûlé, un peu bronzé.
- **III** : peau blanche, sensible ; peu de coups de soleil, bronzage léger et uniforme.
- **IV** : peau mate, modérément sensible ; peu de coups de soleil, bronzage facile.
- **V** : peau mate, ne brûle pas, bronzage facile (méditerranéens bruns, asiatiques, arabes).
- **VI** : peau noire, insensible ; aucun coup de soleil.

# **BIBLIOGRAPHIE**



1. Halna JM, Grandadam M, Buemi A. Etude épidémiologique des cancers cutanés basée sur la population d'un département français de 1988 à 1996. Résultats du registre des cancers du Haut-Rhin. *Nouv Dermatol.* 2000;19:48-55.
2. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *Int J Cancer.* 1998;78:144-8.
3. Nseir A, Esteve E. Carcinomes basocellulaires. *Presse Med.* 2008;37:1466-73.
4. Levi F, Franceschi S, Te VC et al. Trends of skin cancer in the Canton of Vaud, 1976-92. *Br J Cancer.* 1995;72:1047-53.
5. Ko CB, Walton S, Keczkes K et al. The emerging epidemic of skin cancer. *Br J Dermatol.* 1994;130:269-72.
6. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002;147:41-7.
7. Xéroderma pigmentosum-protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. HAS 2007.
8. Jones EW, Heyl T. Naevus sebaceus. A report of 140 cases with special regard to the development of secondary malignant tumours. *Br J Dermatol.* 1970;82:99-117.
9. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:1-13.
10. Zanetti R, Rosso S, Martinez C et al. The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1440-6.
11. Hauben DJ, Zirkin H, Mahler D et al. The biologic behavior of basal cell carcinoma: Part I. *Plast Reconstr Surg.* 1982;69:103-9.
12. Fraunfelder FT, Zacarian SA, Limmer BL et al. Cryosurgery for malignancies of the eyelid. *Ophthalmology.* 1980;87:461-5.
13. Rosso S, Zanetti R, Martinez C et al. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1447-54.
14. Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol.* 2011;165:612-25.
15. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation.* 1990;49:506-9.
16. Moles JP, Moyret C, Guillot B et al. p53 gene mutations in human epithelial skin cancers. *Oncogene.* 1993;8:583-8.
17. Basset-Seguin N, Moles JP, Mils V et al. TP53 tumor suppressor gene and skin carcinogenesis. *J Invest Dermatol.* 1994;103:1025-6S.
18. Rees JL. p53 and the origins of skin cancer. *J Invest Dermatol.* 1995;104:883-4.
19. Basset-Seguin N, Soufir N. Voie Patched/Sonic Hedgehog et carcinomes basocellulaires. *Med Sci.* 2004;20:899-903.
20. Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ et al. The role of the human homologue of *Drosophila patched* in sporadic basal cell carcinomas. *Nat Genet.* 1996;14:78-81.
21. Aszterbaum M, Rothman A, Johnson RL et al. Identification of mutations in the human PATCHED gene in sporadic basal cell carcinomas and in patients with the basal cell nevus syndrome. *J Invest Dermatol.* 1998;110:885-8.
22. Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M et al. Nonmelanoma skin cancer mortality. A population-based study. *Arch Dermatol.* 1991;127:1194-7.

23. Robinson JK, Dahiya M. Basal cell carcinoma with pulmonary and lymph node metastasis causing death. *Arch Dermatol.* 2003;139:643-8.
24. Pinatel B, Mojallal A. Prise en charge diagnostique et therapeutique du carcinome cutané basocellulaire - Analyse des recommandations. *Ann Chir Plast Esthet.* 2012;57:92-105.
25. Mohs FE. Chemosurgery : microscopically controlled surgery for skin cancer--past, present and future. *J Dermatol Surg Oncol.* 1978;4:41-54.
26. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU and al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face : randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1766-72.
27. Wavreille O, Martin De Lassalle E, Wavreille G et al. Facteurs de risques histologiques des carcinomes basocellulaires de la face : a propos d'une serie de 184 cas. *Ann Chir Plast Esthet.* 2012;57:542-8.
28. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1999;135:1177-83.
29. Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH et al. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al].* 2000;26:759-64.
30. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:424-31.
31. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1 : Overview. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17:713-8.
32. Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4 : X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18:549-54.
33. Bath FJ, Bong J, Perkins W et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003:CD003412.
34. Avril MF, Auperin A, Margulis A et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer.* 1997;76:100-6.
35. Bentkover SH, Grande DM, Soto H et al. Excision of head and neck basal cell carcinoma with a rapid, cross-sectional, frozen-section technique. *Arch Facial Plast Surg.* 2002;4:114-9.
36. Petit F, Betcher KE, Petit T. La chirurgie micrographique de Mohs : pourquoi ? Pourquoi pas ? *Ann Chir Plast Esthet.* 2012;57:164-8.
37. Wennberg AM, Larko O, Stenquist B. Five-year results of Mohs' micrographic surgery for aggressive facial basal cell carcinoma in Sweden. *Acta Derm Venereol.* 1999;79:370-2.
38. Litwin AS, Rytina E, Ha T et al. Management of periocular basal cell carcinoma by Mohs micrographic surgery. *J Dermatolog Treat.* 2012.
39. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D and al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:452-7.
40. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face : a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol.* 2008;9:1149-56.
41. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159:35-48.

42. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma : implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:315-28.
43. Bernardeau K, Derancourt C, Cambie M et al. Cryochirurgie des carcinomes basocellulaires: etude de 358 malades. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127:175-9.
44. Nordin P, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery for 100 consecutive auricular non-melanoma skin cancers. *J Laryngol Otol.* 2002;116:893-8.
45. Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al].* 2003;29:566-71.
46. Tuppurainen K. Cryotherapy for eyelid and periocular basal cell carcinomas : outcome in 166 cases over an 8-year period. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995;233:205-8.
47. Kuflik EG. Cryosurgery for skin cancer : 30-year experience and cure rates. *Dermatol Surg : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al].* 2004;30:297-300.
48. Salomon D. La phototherapie dynamique en dermatologie, un nouvel outil therapeutique. *Rev Med Suisse.* 2005;1:1094-8.
49. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2007;143:1131-6.
50. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas : results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol.* 2001;144:832-40.
51. Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma : a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol.* 2008;18:547-53.
52. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1 : treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol : JEADV.* 2012.
53. Gaitanis G, Nomikos K, Vava E et al. Immunocryosurgery for basal cell carcinoma : results of a pilot, prospective, open-label study of cryosurgery during continued imiquimod application. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1427-31.
54. Gaitanis G, Alexopoulos EC, Bassukas ID. Cryosurgery is more effective in the treatment of primary, non-superficial basal cell carcinomas when applied during and not prior to a five week imiquimod course : a randomized, prospective, open-label study. *Eur J Dermatol.* 2011;21:952-8.
55. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2171-9.
56. Sguazzi A, Bracco D. A historical account of the technical means used in cryotherapy. *Minerva Med.* 1974;65:3718-22.
57. Cooper SM, Dawber RP. The history of cryosurgery. *J R Soc Med.* 2001;94:196-201.
58. Graham GF. Cryosurgery in the management of cutaneous malignancies. *Clin Dermatol.* 2001;19:321-7.
59. HH W. Liquid air in dermatology : its indications and limitations. *JAMA.* 1907:371-7.
60. Zacarian SA, Adham MI. Cryotherapy of cutaneous malignancy. *Cryobiology.* 1966;2:212-8.
61. Allington HV. Liquid nitrogen in the treatment of skin diseases. *Calif Med.* 1950;72:153-5.

62. Torre D. New York, cradle of cryosurgery. *N Y State J Med.* 1967;67:465-7.
63. Graham G BK. Cryosurgery. *Curr Probl Dermatol.* 2003;15:223-50.
64. Kuflik EG. Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:925-44.
65. Zacarian SA, Stone D, Clater M. Effects of cryogenic temperatures on microcirculation in the golden hamster cheek pouch. *Cryobiology.* 1970;7:27-39.
66. Lefebvre JH, Folke LE. Effects of subzero temperatures on the microcirculation in the oral mucous membrane. *Microvasc Res.* 1975;10:360-72.
67. Clarke DM, Hollister WR, Baust JG et al. Cryosurgical Modeling: Sequence of Freezing and Cytotoxic Agent Application Affects Cell Death. *Mol Urol.* 1999;3:25-31.
68. Baust JG, Gage AA. The molecular basis of cryosurgery. *BJU Int.* 2005;95:1187-91.
69. Cooper IS. Cryogenic Surgery for Cancer. *Fed Proc.* 1965;24:237-40.
70. Spiller WF. Cryosurgery in dermatologic office practice with special reference to basal cell carcinoma. *Tex Med.* 1972;68:84-8.
71. Miller D. Cryosurgery as a therapeutic modality in treatment of tumours of the head and neck. *Proc R Soc Med.* 1974;67:69-72.
72. Holden HB, McKelvie P. Cryosurgery in the treatment of head and neck neoplasia. *Br J Surg.* 1972;59:709-12.
73. Wetmore SJ. Cryosurgery for common skin lesions. Treatment in family physicians' offices. *Can Fam Physician.* 1999;45:964-74.
74. Neel HB, 3rd, Ketcham AS, Hammond WG. Requisites for successful cryogenic surgery of cancer. *Arch Surg.* 1971;102:45-8.
75. Gage AA. What temperature is lethal for cells? *J Dermatol Surg Oncol.* 1979;5:459-60, 64.
76. Torre D. Cryosurgery of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:917-29.
77. Torre D. Depth dose in cryosurgery. *J Dermatol Surg Oncol.* 1983;9:219-25.
78. Hall AF. Advantages and limitations of liquid nitrogen in the therapy of skin lesions. *Archives of dermatology.* 1960;82:9-16.
79. Zacarian SA, Adham MI. Cryogenic temperature studies of human skin. Temperature recordings at two millimeter human skin depth following application with liquid nitrogen. *J Invest Dermatol.* 1967;48:7-10.
80. Torre D. Alternate cryogens for cryosurgery. *J Dermatol Surg.* 1975;1:56-8.
81. Burke WA, Baden TJ, Wheeler CE et al. Survival of herpes simplex virus during cryosurgery with liquid nitrogen. *J Dermatol Surg Oncol.* 1986;12:1033-5.
82. Jones SK, Darville JM. Transmission of virus particles by cryotherapy and multi-use caustic pencils : a problem to dermatologists? *Br J Dermatol.* 1989;121:481-6.
83. Graham GF. Cryosurgery. *Clin Plast Surg.* 1993;20:131-47.
84. Torre D. Understanding the relationship between lateral spread of freeze and depth of freeze. *J Dermatol Surg Oncol.* 1979;5:51-3.
85. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 1987;123:340-4.
86. Torre D. Cryosurgical instrumentation and depth dose monitoring. *Clin Dermatol.* 1990;8:48-60.
87. Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:1002-4.
88. Sonnex TS, Jones RL, Weddell AG et al. Long term effects of cryosurgery on cutaneous sensation. *Br Med J.* 1985;290:188-90.

89. Gage AA, Baust JG. Cryosurgery - a review of recent advances and current issues. *Cryo Letters*. 2002;23:69-78.
90. Tappero JW, Berger TG, Kaplan LD et al. Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma (KS) associated with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) : a phase II trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1991;4:839-46.
91. Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF et al. Kaposi's sarcoma. Epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:371-95.
92. Biro L, Price E, Brand A. Cryosurgery for basal cell carcinoma of the eyelids and nose : five-year experience. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:1042-7.
93. Boullie MC, Lauret P. La cryochirurgie des carcinomes cutanés. *Ann Dermatol Venereol*. 1987;114:761-5.
94. Bullock JD, Beard C, Sullivan JH. Cryotherapy of basal cell carcinoma in oculoplastic surgery. *Am J Ophthalmol*. 1976;82:841-7.
95. Guidelines of care for cryosurgery. American Academy of Dermatology Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:648-53.
96. Kuflik EG. Cryosurgery for cutaneous malignancy. An update. *Dermatol Surg* : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 1997;23:1081-7.
97. Holt PJ. Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Br J Dermatol*. 1988;119:231-40.
98. Stewart RH, Graham GF. Cryo corner: a complication of cryosurgery in a patient with cryofibrinogenemia. *J Dermatol Surg Oncol*. 1978;4:743-4.
99. Page EH, Shear NH. Temperature-dependent skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18:1003-19.
100. Shelley WB, Caro WA. Cold erythema. A new hypersensitivity syndrome. *JAMA*. 1962;180:639-42.
101. Hindson TC, Spiro J, Scott LV. Clobetasol propionate ointment reduces inflammation after cryotherapy. *Br J Dermatol*. 1985;112:599-602.
102. Kuflik EG, Webb W. Effects of systemic corticosteroids on post-cryosurgical edema and other manifestations of the inflammatory response. *J Dermatol Surg Oncol*. 1985;11:464-8.
103. Lindgren G, Larko O. Long-term follow-up of cryosurgery of basal cell carcinoma of the eyelid. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:742-6.
104. Nordin P, Larko O, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery of selected large primary basal cell carcinomas on the nose : an alternative treatment in a geographical area underserved by Mohs' surgery. *Br J Dermatol*. 1997;136:180-3.
105. Buschmann W. A reappraisal of cryosurgery for eyelid basal cell carcinomas. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:453-7.
106. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2 : Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol*. 1991;17:720-6.
107. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3 : Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18:471-6.
108. Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL et al. Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986;12:860-5.
109. Liu D, Natiella J, Schaefer A et al. Cryosurgical treatment of the eyelids and lacrimal drainage ducts of the rhesus monkey. Course of injury and repair. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:934-9.

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>17</b>
<b>CARCINOME BASOCELLULAIRE ET CRYOCHIRURGIE : REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>19</b>
<b>I. GENERALITES .....</b>	<b>20</b>
<b>II. LE CARCINOME BASOCELLULAIRE : EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>21</b>
A. INCIDENCE .....	21
B. AGE AU DIAGNOSTIC .....	21
C. SEX RATIO .....	21
<b>III. ETIOLOGIES ET MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES .....</b>	<b>22</b>
A. LA GENETIQUE .....	22
1. Les maladies génétiques .....	22
2. Le phénotype .....	23
B. L'ENVIRONNEMENT .....	24
C. L'IMMUNODEPRESSION .....	24
D. LA CANCEROGENESE.....	25
<b>IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....</b>	<b>26</b>
A. FORMES DEBUTANTES.....	27
B. FORMES CLINIQUES CLASSIQUES .....	27
1. Le carcinome basocellulaire superficiel.....	27
2. Le carcinome basocellulaire nodulaire .....	28
3. Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme.....	29
C. FORMES METASTATIQUES.....	30
D. FORME CLINIQUE PARTICULIERE : la tumeur fibro-épithéliale de Pinkus.....	31
<b>V. ASPECTS DERMATOSCOPIQUES .....</b>	<b>31</b>
<b>VI. FORMES HISTOLOGIQUES.....</b>	<b>34</b>
A. LE CBC NODULAIRE .....	34
B. LE CBC SUPERFICIEL .....	34

C.	LE CBC INFILTRANT .....	34
D.	LE CBC SCLERODERMIFORME .....	35
E.	FORMES PARTICULIERES.....	35
1.	Le CBC métatypique .....	35
2.	Le carcinome mixte ou composite .....	35
3.	La tumeur fibro-épithéliale de Pinkus.....	35
<b>VII.</b>	<b>EVOLUTION.....</b>	<b>36</b>
A.	EXTENSION LOCOREGIONALE .....	36
B.	RECIDIVE .....	36
<b>VIII.</b>	<b>BILAN D'EXTENSION.....</b>	<b>37</b>
<b>IX.</b>	<b>FACTEURS PRONOSTICS .....</b>	<b>37</b>
A.	FACTEURS CLINIQUES .....	37
1.	La localisation.....	37
2.	La taille .....	38
3.	La forme clinique.....	39
B.	FACTEURS HISTOLOGIQUES.....	39
C.	GROUPES PRONOSTIQUES DES CBC .....	39
1.	Le groupe de mauvais pronostic .....	40
2.	Le groupe de bon pronostic .....	40
3.	Le groupe de pronostic intermédiaire .....	40
<b>X.</b>	<b>MOYENS THERAPEUTIQUES .....</b>	<b>40</b>
A.	LA CHIRURGIE .....	40
1.	Exérèse chirurgicale classique .....	40
a)	<i>Revue de la littérature</i> .....	41
b)	<i>Recommandations</i> .....	42
c)	<i>Examen extemporané</i> .....	42
d)	<i>Chirurgie d'exérèse en deux temps</i> .....	43
2.	La chirurgie micrographique de Mohs.....	44
a)	<i>Technique</i> .....	44
b)	<i>Revue de la littérature</i> .....	45
c)	<i>Recommandations</i> .....	46
B.	LA RADIOTHERAPIE.....	47

1.	Technique.....	47
2.	Revue de la littérature .....	48
3.	Recommandations .....	48
C.	LA CRYOCHIRURGIE .....	49
1.	Technique.....	49
2.	Revue de la littérature .....	50
3.	Recommandations .....	51
D.	LE CURETAGE-ELECTROCOAGULATION .....	52
1.	Technique.....	52
2.	Revue de la littérature .....	52
3.	Recommandations .....	53
E.	LASER ET PHOTOTHERAPIE DYNAMIQUE .....	53
1.	Laser .....	53
2.	Photothérapie dynamique .....	54
F.	TRAITEMENTS CHIMIQUES .....	56
1.	Le 5 fluoro-uracil .....	56
2.	L'imiquimod .....	56
3.	L'interféron .....	57
4.	Le vismodégib .....	57
<b>XI.</b>	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>58</b>
A.	FORMES PRIMAIRES DE CBC.....	58
1.	Groupe des CBC de bon pronostic .....	58
2.	Groupe des CBC de mauvais pronostic.....	58
3.	Groupe des CBC de pronostic intermédiaire .....	58
4.	Exérèse incomplète.....	59
B.	FORMES RECIDIVANTES DE CBC .....	59
C.	AUTRES FACTEURS DE DECISION THERAPEUTIQUE .....	59
<b>XII.</b>	<b>SUIVI .....</b>	<b>60</b>
<b>XIII.</b>	<b>LA CRYOCHIRURGIE.....</b>	<b>60</b>
A.	HISTORIQUE .....	60
B.	MECANISME D'ACTION.....	61
C.	MATERIEL ET TECHNIQUE.....	62



1.	Matériel.....	62
a)	<i>Le bâtonnet ou coton-tige</i> .....	62
b)	<i>Le spray ouvert</i> .....	62
c)	<i>Les cryodes</i> .....	63
2.	Techniques de cryodestruction.....	63
a)	<i>Lésions bénignes</i> .....	64
b)	<i>Lésions précancéreuses</i> .....	64
c)	<i>Lésions malignes</i> .....	64
D.	INDICATIONS.....	65
1.	Type de tumeur.....	66
a)	<i>Lésions bénignes et précancéreuses</i> .....	66
b)	<i>Lésions malignes</i> .....	66
2.	Sites à traiter.....	67
3.	Patient.....	67
4.	Opérateur.....	68
E.	CONTRE-INDICATIONS.....	68
1.	Liées au patient.....	68
2.	Liées à la tumeur.....	69
3.	Liées à la localisation tumorale.....	69
4.	Liées à l'opérateur.....	69
F.	LA CRYOCHIRURGIE EN PRATIQUE.....	69
G.	EFFETS SECONDAIRES.....	71
1.	Court terme.....	71
2.	Moyen terme.....	72
3.	Long terme.....	72
4.	Selon la topographie.....	72
H.	EFFICACITE DE LA CRYOCHIRURGIE.....	73
I.	AVANTAGES DE LA CRYOCHIRURGIE.....	73

**ETUDE DESCRIPTIVE D'UNE COHORTE DE CARCINOMES BASOCELLULAIRES OCULO-NASaux  
TRAITES PAR CRYOCHIRURGIE .....74**

**I. MATERIEL ET METHODES .....75**

A. BUT DE L'ETUDE..... 75

1. Objectif principal de l'étude ..... 75

2. Objectifs secondaires de l'étude..... 75

B. METHODE ..... 75

1. Schéma de l'étude..... 75

2. Population étudiée..... 76

a) *Recrutement*..... 76

C. RECUEIL DE DONNEES..... 76

1. Caractéristiques socio-démographiques ..... 76

2. Caractéristiques cliniques et histologiques relatives à la tumeur ..... 77

3. Caractéristiques relatives à la cryochirurgie..... 77

4. Caractéristiques cosmétiques..... 77

5. Evaluation de l'efficacité du traitement ..... 77

6. Caractéristiques des autres traitements..... 78

D. TECHNIQUE DE REALISATION DE LA CRYOCHIRURGIE DANS NOTRE ETUDE ..... 78

E. METHODE STATISTIQUE ..... 80

**II. RESULTATS.....80**

A. ETUDE DESCRIPTIVE DE 200 CARCINOMES BASOCELLULAIRES ..... 81

1. Etude démographique ..... 81

a) *Répartition selon le sexe* ..... 81

b) *Répartition des âges au traitement* ..... 81

2. Etude clinique et histopathologique..... 82

a) *Caractéristiques cliniques* ..... 82

(1) Localisations cliniques des CBC..... 82

(2) Taille des CBC ..... 83

(3) CBC primaires ou récidivants ..... 84

b) *Caractéristiques histopathologiques*..... 84

(1) Biopsie cutanée..... 84

(2)	Formes clinico-histologiques des CBC.....	84
3.	Etude du traitement par cryochirurgie .....	84
a)	<i>Généralités</i> .....	84
b)	<i>Traitements antérieurs des tumeurs récidivantes</i> .....	85
c)	<i>Opérateurs</i> .....	85
B.	ETUDE DE L'EFFICACITE DE LA CRYOCHIRURGIE SUR 200 CBC DES PAUPIERES ET DU NEZ	86
1.	Répartition des patients inclus et exclus au cours de l'étude .....	86
2.	Suivi des tumeurs .....	88
3.	Evaluation de la récurrence des CBC après traitement .....	89
4.	Courbe de survie sans récurrence .....	90
C.	ETUDE DES CBC RECIDIVANTS AU COURS DE L'ETUDE .....	91
1.	Etude démographique .....	91
a)	<i>Répartition selon le sexe</i> .....	91
b)	<i>Répartition des âges au traitement</i> .....	91
2.	Etude clinique et histopathologique.....	92
a)	<i>Caractéristiques cliniques</i> .....	92
(1)	Localisations cliniques des CBC.....	92
(2)	Taille des CBC .....	93
(3)	CBC primaires ou récidivants .....	94
b)	<i>Formes clinico-histologiques des CBC récidivants</i> .....	94
3.	Traitement par cryochirurgie .....	95
a)	<i>Traitements antérieurs des CBC récidivants</i> .....	95
b)	<i>Opérateurs</i> .....	95
4.	Etude des facteurs associés à la récurrence en termes de délai de récurrence .....	96
D.	RESULTATS COSMETIQUES ET COMPLICATIONS.....	98
	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>99</b>
I.	<b>ANALYSE DE LA SURVIE SANS RECIDIVE</b> .....	<b>101</b>
II.	<b>FACTEURS ASSOCIES A LA RECIDIVE</b> .....	<b>105</b>

<b>III. ANALYSE DES RESULTATS COSMETIQUES.....</b>	<b>106</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>108</b>
<b>ANNEXE 1 : CLASSIFICATION DE FITZPATRICK .....</b>	<b>111</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>112</b>

## **LEXIQUE**

**CBC** : carcinome basocellulaire

**CMM** : chirurgie micrographique de Mohs

**PDT** : photothérapie dynamique

**UV** : ultraviolets

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**CE** : carcinome épidermoïde

**hMLH1** : human MutL Homolog 1

**hMLH2** : human MutL Homolog 2

**SIDA** : syndrome d'immunodéficience acquise

**cm** : centimètre

**KV** : kilovolt

**IC** : intervalle de confiance

**nm** : nanomètre

**vs** : versus

**5 FU** : 5 fluoro uracil

**°C** : degré celsius

**KΩ** : kilo-ohm

**CHU** : centre hospitalier universitaire

**H** : homme

**F** : femme

**DS** : déviation standard

**PDV** : perdus de vue

**RR** : risque relatif

**INSEE** : institut national de la statistique et des études économiques

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

