



Interview du Pr. Dr. BAURAIN Jean-François, M.D., Ph.D.- Oncologie médicale - Cliniques universitaires Saint-Luc – Bruxelles.



De manière générale pensez-vous que le public mesure à quel point un cancer cutané peut être dangereux pour la santé ou la vie?

Pr. Dr Baurain: Je ne le pense pas et c'est assez logique en fait. D'une part, parce qu'il est difficile de croire, que de petits points présents sur la peau et qui ont un aspect a priori insignifiant (taches pigmentées, petits nodules) puissent, un jour, conduire au décès de quelqu'un. Et d'autre part, les cancers cutanés qui sont assez mal connus du public, sont en grande majorité des cancers qui ne sont pas mortels. Les plus fréquents, les cancers basocellulaires et spinocellulaires ne conduisent en effet qu'exceptionnellement au décès. Ils se traitent par des opérations

chirurgicales parfois lourdes, mais guérissent dans plus de 99% des cas. Il n'est donc pas étonnant que le public n'ait pas bien conscience de ces dangers.

Cependant à côté des cancers les plus fréquents, il existe des formes de cancers cutanés beaucoup plus rares qui peuvent être mortelles.

L'une d'elles commence à être bien connue du public, c'est le **mélanome**. Et pour peu que les mélanomes soient diagnostiqués à un stade précoce, ils peuvent en grande majorité être traités et guéris. Seules les formes tardives peuvent conduire au décès des patients, malgré les nouvelles approches thérapeutiques apparues ces dernières années.

Enfin, une autre forme de cancer cutané, que l'on pourrait qualifier de « dernier né » de la famille et qui est pratiquement inconnue du public est le **Carcinome à Cellules de Merkel (CCM)**. Il n'est pas nouveau, mais il est mis en lumière parce qu'il existe de nouveaux traitements efficaces. Il est heureusement un des cancers cutanés les plus rares, mais est aussi proportionnellement le plus redoutable. Et à l'instar de tous les cancers cutanés, il connaît lui aussi, une augmentation croissante.

Cette augmentation des cancers cutanés tient en fait à deux choses : d'une part à notre **exposition aux rayons UV du soleil** qui ne fait qu'augmenter et d'autre part au **vieillissement de la population**. Comme on vit plus longtemps, il est normal d'avoir plus de chance de rencontrer un cancer cutané dans sa vie vu que, dans la majorité des cas, ils sont liés à une accumulation de mutations dans nos cellules cutanées suite à l'exposition aux UV. Les carcinomes basocellulaires, spinocellulaires et le carcinome de Merkel, touchent d'ailleurs singulièrement les personnes âgées.

Néanmoins, dans le carcinome à cellules de Merkel, il est clair que l'**immunosuppression** est une autre composante qui intervient de façon plus marquée. Chez les personnes âgées, elle peut être liée à certaines formes de leucémies chroniques (des cancers assez inoffensifs) qui conduisent à un dysfonctionnement du système immunitaire. Elle peut aussi être induite par le traitement de certaines pathologies chroniques (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn), des transplantations, etc. Ce qui explique en partie l'augmentation des cancers cutanés y compris celle du carcinome à cellules de Merkel.



La sensibilisation à la prévention des cancers cutanés est régulièrement présente depuis une vingtaine d'années en Europe. Cela explique sans doute pourquoi le public connaît mieux les mélanomes aujourd'hui. On entend, par contre, très peu parler du cancer à cellules de Merkel. Faudrait-il en parler davantage au public ?

Pr. Dr Baurain: Probablement, mais il est inutile de faire peur ! En réalité, il existe peu de chance d'y être confronté un jour dans sa vie. Il est évident qu'il faut continuer à informer sur la nécessité de **limiter l'exposition aux rayons du soleil** et redire l'importance de **protéger efficacement sa peau des UV**. Néanmoins, chez une personne âgée, la probabilité d'avoir un cancer cutané lié au soleil se situe plutôt du côté des cancers basocellulaires et spinocellulaires (qui représentent 90% des cancers cutanés). Des cancers rarement mortels mais qui peuvent parfois défigurer ou laisser des cicatrices importantes lorsque la chirurgie est conduite à un stade avancé suite à un diagnostic tardif. La problématique réside souvent chez les personnes âgées dans la méconnaissance de l'agressivité locale de ces cancers et c'est ce qui conduit aux diagnostics tardifs. **Ce n'est pas parce qu'une personne est âgée qu'il faut croire qu'il est normal qu'elle ait des taches ou des lésions sur la peau.** Or, il arrive souvent qu'on se demande s'il est vraiment nécessaire de consulter ou de s'inquiéter pour une petite tache ou un petit nodule cutané. Ces lésions sont donc souvent minimisées d'autant que certains pensent que leur évolution est souvent lente chez la personne âgée. Et c'est tout à fait regrettable puisque c'est cela qui mène à des diagnostics tardifs qui impliquent, dans le cas du carcinome de Merkel, un traitement très agressif. La prise en charge devient donc vite compliquée chez des personnes très âgées... parfois très fragiles aussi.

Il est peut-être intéressant d'insister ici sur les différents stades de développement de ce carcinome de Merkel. Car au plus on va réagir vite face à une lésion suspecte, au plus on va augmenter les chances d'efficacité d'un traitement adéquat.

Pr. Dr Baurain: Dans le carcinome de Merkel, il y a rarement de bons stades malheureusement. Dans le mélanome, il faut que ce dernier ait une certaine épaisseur (> 0,8 mm) pour que l'on recherche un envahissement à distance en réalisant un bilan d'extension (CT-scan) et une atteinte ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle. **Dans le carcinome de Merkel, vu son agressivité, il faut d'office faire un bilan d'extension et rechercher l'atteinte ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle, car il y a des risques de métastases.** Donc dès le début, la prise en charge de ce cancer est complexe et multidisciplinaire. En effet, après l'intervention chirurgicale il y a souvent une indication de radiothérapie au niveau du site de résection de la lésion initiale et au niveau du site du ganglion sentinelle s'il y a un envahissement ganglionnaire. Cette radiothérapie permet de diminuer le risque de récurrence car heureusement c'est un cancer très radiosensible.

A quel stade interviennent les traitements d'immunothérapie ?

Pr. Dr Baurain: Cependant, même en faisant tout cela, il y a parfois des récurrences. Il arrive que des patients présentent d'emblée des maladies « non opérables ». C'est ce qu'on appelle les fameux cancers métastatiques de stade 4. Pour ces cancers inopérables, on dispose aujourd'hui de nouvelles armes thérapeutiques telles que l'immunothérapie. Auparavant les patients se



voyaient proposer une chimiothérapie. Ce qui était souvent problématique car cette chimiothérapie présentait de grosses toxicités (hématologiques et autres), ce qui rendait l'administration entière du traitement difficile à une dose optimale. De plus, tous les patients ne présentaient pas une réponse à ce traitement et la majorité d'entre eux allaient récidiver. Donc... finalement personne ne guérissait !

Aujourd'hui, grâce aux nouveaux traitements d'immunothérapie, il est possible d'administrer un traitement beaucoup moins toxique qui sera bien toléré même chez la personne âgée. Ce qui est déjà un premier grand changement. De plus, tous les patients sont quasiment éligibles à ce type de traitement et le taux de réponses est relativement important. Environ un patient sur 2 répond au traitement par immunothérapie et il semble que ces réponses soient durables !

Rappelons peut-être que le concept de l'immunothérapie consiste à aider la personne à renforcer ses propres défenses immunitaires pour attaquer de façon ciblée les cellules cancéreuses. C'est donc un traitement qui agit tout à fait différemment des autres traitements contre le cancer. Et c'est ce qui est génial dans l'immunothérapie !

Les thérapies systémiques ciblées agissent sur le cancer lui-même en empêchant la division des cellules cancéreuses ou en agissant sur les signaux qui disent à la cellule qu'elle doit se multiplier. **Avec l'immunothérapie, le système immunitaire du patient est stimulé pour l'aider à détruire le cancer.** On stimule en fait des lymphocytes T (un type de globules blancs) capables de reconnaître quelque chose à la surface de la cellule tumorale (un antigène). Les études montrent que l'immunothérapie fonctionne très bien chez des patients qui ont beaucoup de mutations telles que certaines formes du cancer du côlon, ou de l'endomètre ou les mélanomes (mutations dues au UV) ou encore les cancers du poumon ou de la vessie (chez les patients qui fument) et également dans les cas de cancer induits par des virus, comme par exemple les cancers du col de l'utérus ou les cancers de la tête et du cou liés aux virus HPV (Human Papillomavirus). Or, dans le cancer de Merkel, on sait qu'il y a d'une part beaucoup de mutations dues aux UV, et d'autre part l'influence d'un virus, **le Merkelcellpolyomavirus**. Ce cancer présente donc de nombreuses cibles pour le système immunitaire. Et c'est la raison pour laquelle l'immunothérapie fonctionne aussi bien dans le traitement du Carcinome à cellules de Merkel.

N'est-il pas surprenant que l'immunothérapie fonctionne aussi bien chez les personnes âgées ? A priori on pourrait penser que leur système immunitaire soit moins répondant ou moins performant car plus fragilisé avec le temps ?

Pr. Dr Baurain: C'est effectivement souvent ce que l'on pense dans la population. Quand un patient est plus âgé, il a forcément un moins bon système immunitaire ! Mais c'est totalement faux. Les personnes âgées réagissent en fait aussi bien que les autres. Exceptés les patients, heureusement pas si nombreux, qui présentent cette forme de leucémie lymphoïde chronique qui apparaît avec l'âge et qui, eux, vont moins bien répondre à l'immunothérapie. Mais ce n'est pas la majorité heureusement.

Peut-on dire aujourd'hui que le CCM est sous-diagnostiqué ?

Pr. Dr Baurain: Je ne pense pas qu'il soit sous-diagnostiqué dans sa globalité, mais il est peut-être sous-dépisté à un stade précoce. Et pour améliorer les choses, il semble utile de faire passer le message suivant : « *Même chez une personne âgée, une lésion qui apparaît sur la peau doit faire l'objet d'un examen par un médecin ou un dermatologue de préférence car, en cas de doute, il faut enlever la lésion par voie chirurgicale* ».



L'auto-examen régulier de la peau et une consultation annuelle chez le dermatologue sont des réflexes à acquérir ? Surtout à partir de 50 ans ?

Pr. Dr Baurain: Il est en effet utile de faire une sorte de self-check régulier de sa peau, mais c'est parfois compliqué pour les personnes âgées (elles sont moins souples, voient moins bien, vivent souvent seules, etc). La majorité des cancers cutanés commencent aux alentours de 50 ans et un pic est observé vers 70 ans. Il faut donc redoubler de prudence dans ces tranches d'âge en faisant examiner sa peau, au moins une fois par an, par son généraliste. Et en cas de doute ou de lésion suspecte, il faut absolument consulter un dermatologue. Cependant, comme le carcinome de Merkel évolue très rapidement, il a très peu de chance d'être repéré dans ce type de check. Ce qui supposerait d'arriver au bon moment. Ces mesures de prévention sont surtout vraies pour les cancers basocellulaires, spinocellulaires et les mélanomes débutants mais pour les cancers de la peau très agressifs, comme le CCM, il convient surtout de **réagir vite, en consultant un dermatologue, dès que quelque chose d'anormal apparaît au niveau cutané.**

Le CCM touche davantage les hommes ou les femmes ?

Pr. Dr Baurain: Il touche davantage les hommes à la peau claire qui ont beaucoup été au soleil. Or, beaucoup d'hommes rechignent souvent à se protéger du soleil parce qu'ils n'aiment pas appliquer les protections solaires jugées trop grasses, trop collantes, difficiles à étaler à cause des poils, etc. Il faut pourtant appuyer l'importance de ce geste d'autant qu'il existe aujourd'hui des crèmes solaires faciles à appliquer et agréables à porter. Il y a donc moyen de protéger sa peau avec des produits solaires confortables, même d'indice de protection un peu plus faibles mais en les appliquant plus souvent. Il faut oublier cette image de « sardine à l'huile » durant tout l'été (rires). Les produits ont fortement évolué.

On a évoqué le lien avec le polyomavirus dans le CCM, mais il n'est pas systématique ?

Pr. Dr Baurain: C'est une des controverses du CCM. Il semble que ce polyomavirus soit présent dans beaucoup de cellules de notre peau. Le peu d'études qui existent à ce sujet suggèrent qu'il pourrait y avoir une prévalence importante de ce virus dans les cellules de la peau chez 80% de la population générale. Il semble aussi qu'il apparaisse tôt au cours de la vie. Sa présence dans la peau est déjà observée chez les adolescents. Ce qui veut dire qu'on le contracte assez tôt, mais on ignore encore comment. La fréquence du CCM est heureusement bien inférieure à la prévalence du virus. Ce qui suppose que sa seule présence ne suffit pas à expliquer l'origine du cancer à cellules de Merkel. Contrairement à l'HPV qui est clairement impliqué dans la genèse du cancer du col de l'utérus.

Le polyomavirus joue sans doute un rôle et est surtout une cible pour notre système immunitaire, puisque l'immunothérapie fonctionne bien dans les formes du cancers à cellules de Merkel où le polyomavirus est présent. Mais certaines formes de CCM ne sont pas liées à ce virus. Peut-être existe-t-il un lien avec les UV et l'accumulation de mutations comme dans le mélanome ? Peut-être y a-t-il un double mécanisme qui doit se mettre en place ? A moins qu'il faille l'intervention d'un troisième élément, comme une immunosuppression ou une immunodépression, pour que la maladie se déclenche. Pour l'heure, il est difficile d'établir la causalité de ce polyomavirus dans la maladie.



Le CCM est un cancer de mieux en mieux connu. L'éventail thérapeutique pour sa prise en charge est plus large. Cela signifie-t-il que le pronostic d'un patient atteint d'un CCM est meilleur aujourd'hui qu'il y a 10 ou 20 ans?

Pr. Dr Baurain: Il est sans doute difficile de le prouver, mais je pense que oui ! Comme pour tous les cancers cutanés, Il faut bien sûr se protéger de l'exposition aux UV, c'est le b.a.-ba, mais la prise en charge est aujourd'hui assez carrée et standardisée. Si elle est faite comme il se doit, elle est assurément un gage d'amélioration du pronostic pour le patient. Pour ce faire, il est impératif qu'elle soit pluridisciplinaire et effectuée par des équipes entraînées à cette pathologie pour ne manquer aucune étape. Le diagnostic doit être précoce et cela suppose que tous les médecins - médecins traitants et dermatologues - aient conscience de l'importance d'agir dans une population âgée face à une lésion suspecte qui apparaît sur la peau. Et dans les cas les plus avancés qui auront soit échappé à un traitement bien conduit soit auront été détectés à un stade métastatique, il faut savoir qu'il existe des options qui permettent d'améliorer la qualité de vie des patients en étant bien tolérées et qui augmentent l'espérance de vie chez une majorité de patients et qui pourraient même un jour... en guérir certains.

Quel est le suivi à faire en post traitement d'un CCM ?

Pr. Dr Baurain: Dans les stades précoces, après une chirurgie et une radiothérapie, nous recommandons un suivi régulier chez le dermatologue et l'oncologue pendant plusieurs années. Les patients métastatiques sous immunothérapie reçoivent ce traitement toutes les 3 semaines. Le seul piège de cette immunothérapie se situe au niveau des complications auto-immunes sévères qui surviennent chez plus ou moins 15% des patients. Parmi elles, il existe aussi des complications qui peuvent être fatales et qui ne peuvent pas être « loupées » (cardiaques, neurologiques, digestives, etc.). Heureusement, on ne les rencontre que chez un pourcentage minime de patients.

En réalité, l'immunothérapie se passe bien chez la grande majorité des patients, mais comme le système immunitaire est stimulé, il arrive qu'on active aussi des lymphocytes contre des tissus normaux de l'organisme chez le patient. Les patients qui sont sous traitement d'immunothérapie, doivent faire des bilans oncologiques (CT-scan) tous les 3 mois. Il n'est pas prévu de durée minimale ou maximale à ce traitement. Cependant, les experts réfléchissent à stopper le traitement après deux ans si le patient est en réponse complète par analogie avec ce qui se fait dans le mélanome. Dans ce cas, on prévoit un suivi oncologique classique trimestriel pour s'assurer qu'il n'y aura pas de récurrence. Il n'existe en fait pas de ligne de conduite mais dans les centres spécialisés, nous suivons les patients tous les 3 mois jusqu'à 3 ans après l'arrêt de leur traitement et ensuite nous faisons un bilan tous les 6 mois jusqu'à la 5ème année et puis nous voyons les patients une fois par an.

Quel est votre message à propos du CCM et des cancers en général ?

Pr. Dr Baurain: Mon message global est « prenons soin de notre peau » !

- En évitant les expositions aux moments indus (12h00-15h00)
- En protégeant notre peau des UV dès l'enfance et tout au long de notre vie
- En encourageant les hommes à oser montrer leur peau chez le dermatologue à partir de 50 ans
- En combattant les croyances : « Ce n'est pas parce que les personnes sont âgées, qu'il faut négliger leur peau, au contraire! »



- En invitant une personne âgée qui a une lésion suspecte à voir absolument un médecin généraliste ou un dermatologue pour faire un diagnostic
- En véhiculant tous ces messages dans l'entourage des personnes âgées (médecins, soignants, personnel des maisons de repos, famille, proches, etc.). Pour que le réflexe de consulter à la moindre lésion cutanée suspecte s'inscrive dans nos habitudes.

On ne le répétera jamais assez : « *un diagnostic précoce dans les tumeurs cutanées est toujours garant d'un meilleur pronostic et d'une guérison !* »

Et je dirais en conclusion : « *nous avons deux yeux pour regarder les autres, se regarder soi et alerter. Les cancers cutanés sont visibles contrairement aux autres cancers, alors ne les ratons pas !* »

