

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTE DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 159

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. de Dermatologie et vénéréologie

PAR

Morgane SCHAEFFER

Née le 19 janvier 1997 à Strasbourg

TUMEURS MALIGNES DÉVELOPPÉES SUR NÆVUS SÉBACÉ :

ÉTUDE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

Président et Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Bernard CRIBIER



FACULTÉ DE MÉDECINE,
MAJENTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Édition DÉCEMBRE 2021
Année universitaire 2022-2023

- Président de l'université
- Président de la faculté
- Doyen de la faculté
- Doyen des études : 01 42 17 10 00
- Doyen de la recherche : 01 42 17 10 01
- Doyen de la santé publique : 01 42 17 10 02
- Doyen de la médecine : 01 42 17 10 03
- Doyen de la pharmacie : 01 42 17 10 04
- Doyen de la dentaire : 01 42 17 10 05
- Doyen de la sage-femme : 01 42 17 10 06
- Doyen de la psychologie : 01 42 17 10 07
- Doyen de la biologie : 01 42 17 10 08
- Doyen de la physique : 01 42 17 10 09
- Doyen de la chimie : 01 42 17 10 10
- Doyen de la géographie : 01 42 17 10 11
- Doyen de la langues : 01 42 17 10 12
- Doyen de la lettres : 01 42 17 10 13
- Doyen de la philosophie : 01 42 17 10 14
- Doyen de la sciences humaines : 01 42 17 10 15
- Doyen de la droit : 01 42 17 10 16
- Doyen de la économie : 01 42 17 10 17
- Doyen de la sociologie : 01 42 17 10 18
- Doyen de la psychologie : 01 42 17 10 19
- Doyen de la biologie : 01 42 17 10 20
- Doyen de la physique : 01 42 17 10 21
- Doyen de la chimie : 01 42 17 10 22
- Doyen de la géographie : 01 42 17 10 23
- Doyen de la langues : 01 42 17 10 24
- Doyen de la lettres : 01 42 17 10 25
- Doyen de la philosophie : 01 42 17 10 26
- Doyen de la sciences humaines : 01 42 17 10 27
- Doyen de la droit : 01 42 17 10 28
- Doyen de la économie : 01 42 17 10 29
- Doyen de la sociologie : 01 42 17 10 30
- Doyen de la psychologie : 01 42 17 10 31
- Doyen de la biologie : 01 42 17 10 32
- Doyen de la physique : 01 42 17 10 33
- Doyen de la chimie : 01 42 17 10 34
- Doyen de la géographie : 01 42 17 10 35
- Doyen de la langues : 01 42 17 10 36
- Doyen de la lettres : 01 42 17 10 37
- Doyen de la philosophie : 01 42 17 10 38
- Doyen de la sciences humaines : 01 42 17 10 39
- Doyen de la droit : 01 42 17 10 40
- Doyen de la économie : 01 42 17 10 41
- Doyen de la sociologie : 01 42 17 10 42
- Doyen de la psychologie : 01 42 17 10 43
- Doyen de la biologie : 01 42 17 10 44
- Doyen de la physique : 01 42 17 10 45
- Doyen de la chimie : 01 42 17 10 46
- Doyen de la géographie : 01 42 17 10 47
- Doyen de la langues : 01 42 17 10 48
- Doyen de la lettres : 01 42 17 10 49
- Doyen de la philosophie : 01 42 17 10 50
- Doyen de la sciences humaines : 01 42 17 10 51
- Doyen de la droit : 01 42 17 10 52
- Doyen de la économie : 01 42 17 10 53
- Doyen de la sociologie : 01 42 17 10 54
- Doyen de la psychologie : 01 42 17 10 55
- Doyen de la biologie : 01 42 17 10 56
- Doyen de la physique : 01 42 17 10 57
- Doyen de la chimie : 01 42 17 10 58
- Doyen de la géographie : 01 42 17 10 59
- Doyen de la langues : 01 42 17 10 60
- Doyen de la lettres : 01 42 17 10 61
- Doyen de la philosophie : 01 42 17 10 62
- Doyen de la sciences humaines : 01 42 17 10 63
- Doyen de la droit : 01 42 17 10 64
- Doyen de la économie : 01 42 17 10 65
- Doyen de la sociologie : 01 42 17 10 66
- Doyen de la psychologie : 01 42 17 10 67
- Doyen de la biologie : 01 42 17 10 68
- Doyen de la physique : 01 42 17 10 69
- Doyen de la chimie : 01 42 17 10 70
- Doyen de la géographie : 01 42 17 10 71
- Doyen de la langues : 01 42 17 10 72
- Doyen de la lettres : 01 42 17 10 73
- Doyen de la philosophie : 01 42 17 10 74
- Doyen de la sciences humaines : 01 42 17 10 75
- Doyen de la droit : 01 42 17 10 76
- Doyen de la économie : 01 42 17 10 77
- Doyen de la sociologie : 01 42 17 10 78
- Doyen de la psychologie : 01 42 17 10 79
- Doyen de la biologie : 01 42 17 10 80
- Doyen de la physique : 01 42 17 10 81
- Doyen de la chimie : 01 42 17 10 82
- Doyen de la géographie : 01 42 17 10 83
- Doyen de la langues : 01 42 17 10 84
- Doyen de la lettres : 01 42 17 10 85
- Doyen de la philosophie : 01 42 17 10 86
- Doyen de la sciences humaines : 01 42 17 10 87
- Doyen de la droit : 01 42 17 10 88
- Doyen de la économie : 01 42 17 10 89
- Doyen de la sociologie : 01 42 17 10 90
- Doyen de la psychologie : 01 42 17 10 91
- Doyen de la biologie : 01 42 17 10 92
- Doyen de la physique : 01 42 17 10 93
- Doyen de la chimie : 01 42 17 10 94
- Doyen de la géographie : 01 42 17 10 95
- Doyen de la langues : 01 42 17 10 96
- Doyen de la lettres : 01 42 17 10 97
- Doyen de la philosophie : 01 42 17 10 98
- Doyen de la sciences humaines : 01 42 17 10 99
- Doyen de la droit : 01 42 17 10 100



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

NOM : ... Pr. ...

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (IUF)

NOM : ... Pr. ...

A3 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PH-CH)

NOM	Pr	Service	Pr
ABADIE Pierre	001	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	001
ABADIE Pierre	002	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	002
ABADIE Pierre	003	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	003
ABADIE Pierre	004	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	004
ABADIE Pierre	005	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	005
ABADIE Pierre	006	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	006
ABADIE Pierre	007	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	007
ABADIE Pierre	008	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	008
ABADIE Pierre	009	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	009
ABADIE Pierre	010	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	010
ABADIE Pierre	011	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	011
ABADIE Pierre	012	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	012
ABADIE Pierre	013	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	013
ABADIE Pierre	014	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	014
ABADIE Pierre	015	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	015
ABADIE Pierre	016	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	016
ABADIE Pierre	017	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	017
ABADIE Pierre	018	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	018
ABADIE Pierre	019	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	019
ABADIE Pierre	020	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	020
ABADIE Pierre	021	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	021
ABADIE Pierre	022	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	022
ABADIE Pierre	023	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	023
ABADIE Pierre	024	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	024
ABADIE Pierre	025	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	025
ABADIE Pierre	026	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	026
ABADIE Pierre	027	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	027
ABADIE Pierre	028	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	028
ABADIE Pierre	029	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	029
ABADIE Pierre	030	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	030
ABADIE Pierre	031	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	031
ABADIE Pierre	032	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	032
ABADIE Pierre	033	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	033
ABADIE Pierre	034	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	034
ABADIE Pierre	035	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	035
ABADIE Pierre	036	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	036
ABADIE Pierre	037	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	037
ABADIE Pierre	038	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	038
ABADIE Pierre	039	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	039
ABADIE Pierre	040	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	040
ABADIE Pierre	041	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	041
ABADIE Pierre	042	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	042
ABADIE Pierre	043	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	043
ABADIE Pierre	044	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	044
ABADIE Pierre	045	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	045
ABADIE Pierre	046	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	046
ABADIE Pierre	047	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	047
ABADIE Pierre	048	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	048
ABADIE Pierre	049	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	049
ABADIE Pierre	050	Service de Neurologie / Unité de Neurologie	050

01 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (M-CU-PH)

NOM DE L'UNIVERSITÉ	SPÉ	Services Hospitaliers ou Unités/Unités de Recherche	Recherche(s) Actuelle(s) (Méthodes) en Développement
UNIVERSITÉ DE BRUXELLES		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de diagnostic moléculaire
UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES		• Pathologie • Unité de Pharmacologie - Biologie des cellules et des molécules	43.01 - Pharmacologie fondamentale / pharmacologie clinique / pathologie 43.02 - Pharmacologie fondamentale / pharmacologie clinique / pathologie / microbiologie / immunologie
UNIVERSITÉ DE LIÈGE		• Pathologie • Service de Neurologie, Neurochirurgie et GEC	43.02 - Neurologie
UNIVERSITÉ DE LA ROCHE		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.04 - Génétique humaine et génétique
UNIVERSITÉ DE BORDEAUX		• Pathologie • Service de Maladies Infectieuses et Maladies Tropicales	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE CLERMONT		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE COCOTTE		• Pathologie • Service de Maladies Infectieuses et Maladies Tropicales	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE GRENOBLE		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE LA MÉDITERRANÉE		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE LAUSANNE		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE LILLE		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE LONDRES		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE LYON		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE MARSEILLE		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE NANTES		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE NICE		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE NÎMES		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE PARIS		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE PARIS-SACLAY		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE PERPIGNAN		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE POITIERS		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE RENNES		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE STRASBOURG		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE TOULOUSE		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE VALENCIENNES		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE VILLENEUVE		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie
UNIVERSITÉ DE VITRÉ		• Pathologie • Unité de maladies infectieuses et maladies tropicales (MUTIT)	43.01 - Méthodes de microbiologie / microbiologie clinique / immunologie

<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR KHARABIAZIAN</p>	<p>titre</p> <p>Recherche en génie chimique</p> <p>- Génie chimique</p> <p>- Recherche en génie chimique (Processus de séparation)</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.01 Option: Biotechnologie (niveau de licence)</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>titre</p> <p>Recherche en génie chimique</p> <p>- Laboratoire de génie chimique et des procédés</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.01 Biotechnologie (niveau de licence)</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>titre</p> <p>Recherche en génie chimique</p> <p>- Génie chimique et des procédés</p> <p>- Laboratoire de génie chimique et des procédés</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>titre</p> <p>Recherche en génie chimique</p> <p>- Génie chimique et des procédés</p> <p>- Laboratoire de génie chimique et des procédés</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>titre</p> <p>Recherche en génie chimique</p> <p>- Génie chimique et des procédés</p> <p>- Laboratoire de génie chimique et des procédés</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>titre</p> <p>Recherche en génie chimique</p> <p>- Génie chimique et des procédés</p> <p>- Laboratoire de génie chimique et des procédés</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>titre</p> <p>Recherche en génie chimique</p> <p>- Génie chimique et des procédés</p> <p>- Laboratoire de génie chimique et des procédés</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>titre</p> <p>Recherche en génie chimique</p> <p>- Génie chimique et des procédés</p> <p>- Laboratoire de génie chimique et des procédés</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>titre</p> <p>Recherche en génie chimique</p> <p>- Génie chimique et des procédés</p> <p>- Laboratoire de génie chimique et des procédés</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monopartement)

<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR KHARABIAZIAN</p>	<p>titre</p> <p>Recherche en génie chimique</p> <p>- Génie chimique</p> <p>- Recherche en génie chimique (Processus de séparation)</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.01 Option: Biotechnologie (niveau de licence)</p>
---	--	--

B2 - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monopartement)

<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR KHARABIAZIAN</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.01 Option: Biotechnologie (niveau de licence)</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.01 Option: Biotechnologie (niveau de licence)</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.01 Biotechnologie (niveau de licence)</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.01 Biotechnologie (niveau de licence)</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>
<p>nom de l'enseignant</p> <p>DR MANSOURI</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>	<p>numéro de la conférence</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p> <p>43.02 Option: génie chimique</p>

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise 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.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Bernard Cribier,

Vous m'avez fait l'honneur de présider cette thèse et de me confier un sujet qui vous passionne. Je vous remercie pour votre grande disponibilité, vos conseils minutieux et vos encouragements. Je tiens également à vous exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect pour vos enseignements et votre investissement au sein de cette grande Ecole de la Dermatologie.

Monsieur le Professeur Dan Lipsker,

Vos enseignements et votre savoir sont d'une valeur inestimable pour l'apprentissage que j'ai pu mener depuis le début de mon internat. Je souhaite vous exprimer toute ma gratitude pour votre pédagogie et votre bienveillance, et mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Cédric Lenormand,

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Je tiens également à t'exprimer ma reconnaissance pour ta grande pédagogie, tes conseils avisés et ta disponibilité.

A mes maîtres de stage, Monsieur le Professeur Antoine Mahé, Madame le Professeur Anne Sophie Korganow et Madame le Docteur Laure Droy-Dupré,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour votre accueil et vos enseignements lors des semestres réalisés dans vos services.

Monsieur le Docteur Yannis Scrivener,

Je te remercie pour ton savoir, ta disponibilité et ton humour qui m'ont beaucoup apporté lors du semestre passé en Hôpital De Jour.

A ma **maman**, merci de m'avoir transmis ta tendresse, ton humanité et ton envie de prendre soin des autres. Sans toi je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Tu m'apportes tant au quotidien, tu es et resteras pour toujours mon modèle.

A mon **papa**, je sais que tu serais fier de moi aujourd'hui. Ton soutien infailible et ton infinie gentillesse m'ont guidé vers ce chemin. Tu me manqueras toujours mais je sais que tu veilles sur moi.

A **Nathalie**, ma sœur adorée. J'ai la chance de t'avoir, une deuxième maman qui me protège depuis le premier jour. Nous avons tant partagé ensemble, merci d'être un rayon de soleil dans ma vie.

A mes grands-parents, **Raymond et Christiane**. Vous m'avez tant apporté par votre bienveillance et votre gentillesse depuis que je suis enfant. Merci d'avoir été mes premiers patients lorsque je jouais à l'apprentie docteur avec mon stéthoscope en plastique !

A **Inès**, tu es plus une petite sœur qu'une nièce vu notre histoire et le lien qui nous unit. Je suis fière de la personne que tu es, j'espère que tu seras épanouie dans ce merveilleux métier que nous partagerons bientôt toutes les deux.

A **Liam**, mon neveu. Tu es déjà un si grand garçon, merci pour ta gentillesse et ton humour.

A **Romain**, ma moitié. Nous partageons notre vie depuis bientôt 8 ans mais j'ai l'impression de t'avoir toujours connu. Merci de rendre ma vie si belle au quotidien, je t'aime de tout mon cœur.

A mes beaux-parents, **Ben et Sabine**. Vous êtes ma deuxième famille, merci de m'avoir accueillie ainsi et de me soutenir au quotidien.

A ma famille, **Pascal et Esperanza, Valérie et Maxime, Guy et Frédérique**, merci pour votre bienveillance et votre présence depuis toujours.

A mes formidables cointernes qui embellissent toutes les journées que j'ai la chance de partager avec elles, parmi lesquelles je citerai :

Sixtine, ma fidèle acolyte d'hospitalisation, tu as illuminé mon stage par ta gentillesse, ta solidarité et ton humour sans faille.

Claire, mon mentor, tu m'as beaucoup appris et soutenue, toujours disponible pour un petit karaoké au Bunny's !

Syna, notre as du bistouri, merci pour ton humour constant, ta curiosité et les pauses cafés bien méritées.

Clara, j'ai beaucoup apprécié les trois mois passés ensemble en polyclinique, tu es toujours disponible et rassurante, merci pour ta gentillesse.

A **Antoine**, merci pour ton écoute, ta disponibilité et ton humour qui rendent toutes nos journées plus tendres. Tu as été toujours été là pour moi et je t'en remercie du fond du cœur. Merci de pimper nos vies !

A **Gaëlle**, je te remercie pour ta tendresse et ta gentillesse, d'une qualité rare, et pour tes conseils avisés qui m'ont beaucoup apporté.

Et à mes incroyables chefs, **Flavie et Alice** qui m'ont tant appris,

A l'équipe d'anatomopathologie de Colmar, qui m'a beaucoup apporté dans l'apprentissage de la dermatopathologie,

A toute l'équipe soignante et de secrétaires qui m'épaule chaque jour.

A mes exceptionnels amis du lycée qui m'ont toujours soutenu,

A mes amis de l'externat pour tous les supers moments passés ensemble,

A mes amies d'enfance qui sont toujours là pour moi.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX	20
GLOSSAIRE.....	22
I. INTRODUCTION.....	23
A. Qu'est ce qu'un nævus sébacé ?	23
1. Terminologie et définition.....	23
2. Epidémiologie et clinique.....	24
3. Histopathologie	25
4. Génétique	25
B. Tumeurs secondaires sur nævus sébacé : un sujet historiquement controversé.....	26
C. Objectif	28
II. MATERIEL ET METHODES	29
A. Type d'étude et revue de la littérature	29
B. Recueil et analyses de données	30
III. RESULTATS	31
A. Données générales	32
1. Données épidémiologiques	32

2.	Données sur les nævus sébacés	32
3.	Données sur les tumeurs malignes	34
B.	Tumeurs métastatiques.....	49
1.	Epidémiologie et données sur les nævus sébacés.....	49
2.	Présentation des tumeurs malignes primitives	50
3.	Données histopathologiques.....	50
4.	Description des cas métastatiques	51
5.	Prise en charge thérapeutique des cas métastatiques	57
6.	Décès	58
C.	Principales différences entre cas métastatiques et cas non métastatiques	58
IV.	DISCUSSION	60
A.	Synthèse des connaissances actuelles sur les tumeurs malignes développées sur nævus sébacés.....	60
B.	Proposition de conduite à tenir.....	62
C.	Comparaison avec l'épidémiologie des carcinomes annexiels.....	62
D.	Quels critères semblent être associés à une évolution métastatique en comparaison aux cas localisés ?	64
E.	Force et limites de l'étude.....	64
V.	CONCLUSIONS	66

VI. ANNEXE..... 69

VII. REFERENCES 70

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures :

Figure 1 : Nævus sébacé du nourrisson.....	25
Figure 2 : Pautrier LM. Le nævus sébacé de la face et du cuir chevelu. L'épithélioma sébacé. Ann. Derm. Syph. 1936, 7ème série, tome 7, 897 – 938	27
Figure 3 : Diagramme de flux.	31
Figure 4 : Un nævus sébacé géant avec carcinome apocrine, carcinome sébacé et carcinome basocellulaire.....	33
Figure 5 : Un carcinome sébacé sur un nævus sébacé du cuir chevelu.....	37
Figure 6 : Volumineux carcinome sébacé sur nævus sébacé	37
Figure 7 : Trois carcinomes sébacés synchrones (encadrés en noir) sur nævus sébacé, d'évolution métastatique	38
Figure 8 : Un carcinome apocrine sur nævus sébacé : clinique et histopathologie.....	39
Figure 9 : Un carcinome épidermoïde sur nævus sébacé chez un homme de 28 ans.....	40
Figure 10 : Un carcinome épidermoïde sur nævus sébacé d'évolution métastatique ganglionnaire à 3 mois post-opératoire	41
Figure 11 : Un carcinome basocellulaire sur nævus sébacé chez une femme de 75 ans.....	42
Figure 12 : Un carcinome trichoblastique sur nævus sébacé chez une femme de 38 ans	43
Figure 13 : Un fibroxanthome atypique sur nævus sébacé chez un homme de 46 ans	45
Figure 14 : Un mélanome sur nævus sébacé chez un homme de 68 ans.....	46
Figure 15 : Photographies des cas pédiatriques de tumeurs malignes sur NS.....	47

Figure 16 : Données histopathologiques des tumeurs métastatiques. 50

Tableaux :

Tableau 1 : Diagnostic histopathologique des tumeurs malignes. 35

Tableau 2 : Description des caractéristiques des cas métastatiques..... 53

Tableau 3 : Comparaison des données entre cas non métastatiques et cas métastatiques 59

GLOSSAIRE

NS : nævus sébacé

TB : trichoblastome

SCAP : syringocystadénome papillifère

CBC : carcinome basocellulaire

I. INTRODUCTION

A. Qu'est ce qu'un nævus sébacé ?

1. Terminologie et définition

En 1995, *Happle* définit le nævus comme une « lésion cutanée ou muqueuse bénigne, visible, durable mais pas forcément définitive, circonscrite, ne comportant pas de prolifération néoplasique (hormis certains nævus mélanocytaires) et reflétant un mosaïcisme génétique » (1). Ce mosaïcisme indique la « présence, chez un même individu, de deux ou plusieurs populations cellulaires génétiquement différentes mais dérivant d'un même zygote génétiquement homogène. Cette différence peut concerner un seul gène, un groupe de gènes ou encore un ou plusieurs chromosomes entiers » (2). En opposition au mosaïcisme ponctuel survenant de façon aléatoire et systématique au cours du vieillissement sous l'effet de facteurs mutagènes (UV, tabac, ...), il existe un mosaïcisme issu d'un accident mutationnel survenant au sein de cellules progénitrices à un stade précoce de la vie embryonnaire et qui sera remarquable s'il représente un facteur délétère. Il s'agit du mosaïcisme post-zygotique, mécanisme semblant être, entre autres, à l'origine des nævus non mélanocytaires. Au niveau dermatologique, l'existence d'un mosaïcisme au sein des cellules cutanées peut être suspectée par la distribution et l'arrangement de lésions suivant des trajets reconnaissables, dits segmentaires (3).

Josef Jadassohn décrit pour la première fois le nævus sébacé (NS) en 1895 comme une excroissance d'aspect nævoïde composée principalement de glandes sébacées. C'est pour cela qu'il est aussi dénommé « nævus de Jadassohn » (4). Il fait partie de la famille des nævus épidermiques, des hyperplasies circonscrites, souvent blaschkolinéaires, de constituants épithéliaux physiologiques de la peau. On distingue deux types de nævus épidermiques : les

nævus épidermiques kératinocytaires et les nævus épidermiques dits « organoïdes » ou annexiels, développés à partir de l'épithélium des annexes cutanées (5). Le sujet de ce propos se concentre sur les NS, un exemple de nævus annexiel, et les tumeurs malignes qui y ont été décrites dans la littérature.

2. Epidémiologie et clinique

Le NS est une entité non rare que tout médecin sera amené à rencontrer dans sa pratique. Sa prévalence chez les nouveau-nés est inférieure à 1% (6). A visée illustrative, la fréquence du NS était de 0,68% sur une série de 22000 prélèvements cutanés réceptionnés dans un institut d'histopathologie dermatologique entre 1956 et 1967 au St John's Hospital For Diseases Of The Skin (7).

Cliniquement, le NS est caractérisé par une plaque, plus rarement une papule ou un nodule, de couleur jaunâtre, rosée voire orangée, de surface lisse ou mamelonnée, siégeant quasiment exclusivement à l'extrémité céphalique, notamment au cuir chevelu et au visage. L'alopécie y est souvent évocatrice. Constaté en général dès la naissance, il est congénital et sa configuration est plus ou moins linéaire, hormis les cas de taille extrême. En effet, lorsqu'il est de petite taille, le caractère blaschkolinéaire n'est pas évident, la lésion se limitant à une plaque ovalaire bien circonscrite. Les NS de grande taille peuvent comporter des zones de peau saine blaschkolinéaires, suggérant ainsi la possibilité d'un mosaïcisme inversé au sein de ces lésions (5). Avec l'âge, notamment lors de la puberté, la lésion devient classiquement surélevée et sa surface, mamelonnée voire verruqueuse.



Figure 1 : Nævus sébacé du nourrisson (8).

3. Histopathologie

En surface, l'épiderme est caractérisé par une acanthose et une papillomatose, comme dans les nævus épidermiques kératinocytaires. Chez l'enfant, la lésion est composée de petits follicules pilo-sébacés anormaux et en nombre réduit. Dans la forme constituée de l'adulte, sous l'effet des hormones sexuelles, les glandes sébacées sont hyperplasiques et ont généralement des canaux excréteurs anormaux. Les follicules pileux sont de type lanugineux (comme le duvet ou le lanugo) et en nombre réduit. Il s'y associe des glandes apocrines hétérotopiques, situées dans le derme superficiel (5).

4. Génétique

Un mosaïcisme somatique, correspondant à une modification du contenu génétique acquise au cours de la vie d'un individu et ne concernant pas la ligne germinale, a été mis en évidence au sein des kératinocytes lésionnels siégeant dans le NS. Il implique des mutations activatrices

de la voie RAS, faisant de cette affectation une forme mosaïque de RASopathie. Les gènes impliqués sont majoritairement HRAS et KRAS, dont les mutations activatrices engendrent une activation constitutive des voies PI3K-AKT-mTOR et RAF-MEF-ERK. Ces cascades moléculaires entraînent une prolifération cellulaire. La mutation la plus fréquente, c.37G>C (p.Gly13Arg) dans HRAS, est présente dans plus de 90% des NS. Ces mutations sont absentes des fibroblastes sous-jacents au NS, de la peau péri-lésionnelle et du sang (9,10). Ces mutations sont aussi retrouvées dans les cas de NS où se développent des tumeurs secondaires, sans que d'autres mutations ou évènements génétiques supplémentaires spécifiques n'aient été mis en évidence jusqu'à présent (11).

Le phénotype final dépend de la mutation spécifique survenant au niveau des gènes HRAS et KRAS, mais également du moment du développement où cette dernière a lieu. Par exemple, le syndrome de Noonan et le syndrome cardiofaciocutané, authentiques RASopathies, ne comptent pas de NS dans leur spectre. A contrario, le syndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims est un mosaïcisme avec mutation autosomique létale dans laquelle on retrouve ces mutations et est à l'origine de NS systématisés de disposition blaschkolinéaire, associés à des anomalies neuro-ophtalmologiques et osseuses (3,5).

B. Tumeurs secondaires sur nævus sébacé : un sujet historiquement controversé

Dès les prémices de la dermatologie, on publiait déjà des cas de tumeurs associées aux NS, comme sur cette photographie spectaculaire de Pautrier datant de 1936 montrant un trichoblastome (TB) associé à un sébacéome sur un NS, et non pas un carcinome sébacé comme l'annonce le titre.

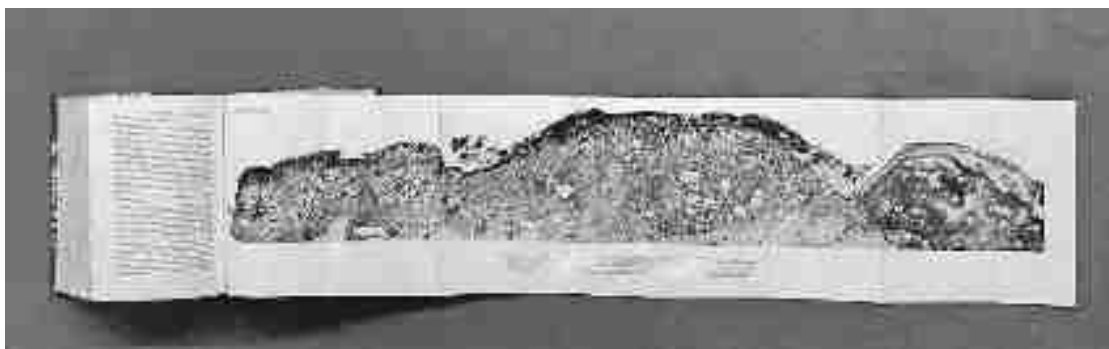


Figure 2 : Pautrier LM. Le nævus sébacé de la face et du cuir chevelu. L'épithélioma sébacé. Ann. Derm. Syph. 1936, 7ème série, tome 7, 897 – 938 (12).

De nombreuses tumeurs secondaires ont été décrites en association avec les NS et la crainte de leur caractère malin a suscité une intense réflexion sur la conduite à tenir face à un NS, compte tenu de sa fréquence chez des enfants par ailleurs en bonne santé et de son éventuel potentiel dégénératif. Les critères diagnostiques pour différencier le caractère bénin ou malin ont longuement été débattus. En effet, jusque dans les années 1990, de nombreux auteurs considéraient ces tumeurs comme des carcinomes basocellulaires (CBC). Entre 1962 et 1985, l'incidence des CBC sur NS était estimée entre 6 et 50% (13). C'est pourquoi l'excision prophylactique des NS était recommandée par la plupart des dermatologues, imposant les risques liés à une intervention chirurgicale chez des enfants très jeunes (14–16). Ce courant de pensée, encore parfois dans l'esprit des dermatologues, a été remis en question par plusieurs dermatopathologistes ayant remarqué les particularités histopathologiques de ces tumeurs.

En 1988, *Alessi et al* ont décrit à partir de 52 spécimens une liste de tumeurs développées sur des NS, en différenciant des tumeurs « basaloïdes » de différenciation sébacée, folliculaire, ou sudorale (16). Leur caractère bien limité, symétrique et leur petite taille plaident en faveur de la bénignité. L'absence de fente de rétraction et de caractère infiltrant allaient contre le diagnostic de CBC.

En 1994, *Stefen et Ackermann* évoquent pour la première fois le fait que ces tumeurs basaloïdes sont en réalité des TB, une tumeur bénigne d'origine folliculaire dont les caractéristiques histopathologiques se rapprochent du CBC. Ce concept a ensuite été suivi par plusieurs auteurs comme *Chun et Vazquez* en 1995 qui ont reclassé les tumeurs sur NS listées par *Alessi et al* en TB, syringocystadénome papillifère (SCAP) et cystadénomes apocrines (17).

C'est dans les années 2000 avec *Cribier et al* puis *Jacqueti et al* que la prévalence des tumeurs malignes sur NS peut être réellement appréciée grâce des séries histopathologiques de grande échelle. Sur une série de 596 NS, *Cribier et al* ne mettent en évidence que 5 cas de CBC, soit 0,8% de l'ensemble des cas (18). *Jaqueti et al* n'ont trouvé aucune tumeur maligne sur une série de 155 cas (19).

Un biais de sélection expliquant des différences de prévalence entre les époques doit néanmoins être souligné : les cas de NS les plus anciens étaient essentiellement excisés pour suspicion de malignité, alors que les cas les plus récents l'étaient en grande partie pour une raison esthétique. De plus, avec le temps une meilleure connaissance des tumeurs annexielles a vu le jour, permettant notamment de différencier CBC et TB. Néanmoins de véritables cas de carcinomes ont été décrits, certains ayant donné lieu à des métastases.

C. Objectif

Nous avons réalisé une revue narrative de la littérature afin de préciser l'état des connaissances actuelles sur les tumeurs malignes développées sur des NS, afin d'en préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histopathologiques.

II. Matériel et méthodes

A. Type d'étude et revue de la littérature

Nous avons réalisé une revue narrative de la littérature. Une recherche bibliographique a été faite dès le 20 octobre 2021, avec une dernière mise à jour le 4 avril 2023, par un seul investigateur dans la banque de données MEDLINE via le moteur de recherche PubMed®. Elle a été effectuée à l'aide des mots clés : (nævus OR nevus) AND (sebaceus OR sebaceous) en sélectionnant tous les articles en anglais, en français ou en allemand concernant les tumeurs malignes décrites sur des NS. Tous les résumés ont été lus.

Ont d'abord été sélectionnés les articles décrivant de possibles tumeurs malignes en se basant sur le titre ou le résumé. Les cas étant hors sujet ont été d'emblée exclus. Toutes les photos anatomopathologiques fournies des cas éligibles ont été analysées afin d'en assurer la classification exacte. Les informations mises à disposition étaient discutées avec le Professeur Cribier afin de valider le possible diagnostic de tumeur maligne ou de rejeter l'observation pour les raisons suivantes : diagnostic impossible avec les documents présentés, classement erroné, méconnaissance de tumeurs telles que le trichoblastome et le sébacéome ayant fait poser à tort le diagnostic de malignité. Outre les éléments cliniques de certitude (adénopathies ou métastases viscérales), le diagnostic de malignité a été retenu sur les critères histologiques classiques : architecture (asymétrie, invasion profonde, infiltration) et cytologiques (atypies et mitoses).

Nous avons ensuite classé les cas en tumeurs malignes en se basant sur la description clinique et anatomopathologique. Les articles non accessibles, manquant de données, dont le caractère bénin était évident, dont le caractère malin était douteux ou finalement hors sujet ont ensuite

été exclus. Par définition, nous n'avons pas inclus les cas de kératoacanthomes. Il n'était pas possible de définir le type histopathologique pour certains cas de carcinome, que nous avons choisi de nommer « carcinomes indifférenciés ».

Nous avons également étudié la description clinique et histologique des NS et des tumeurs malignes dans plusieurs ouvrages dermatologiques de référence (20–24).

B. Recueil et analyses de données

Nous avons recueilli l'ensemble des données descriptives disponibles concernant les tumeurs malignes associées à des NS, selon un formulaire standardisé disponible en **Annexe 1**. Il est divisé en 3 grandes parties : données épidémiologiques, données sur les NS, données sur les tumeurs malignes.

Nous avons réalisé des analyses statistiques descriptives entre les cas métastatiques et non métastatiques :

- pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et les médianes.
- pour les variables qualitatives, nous avons comptabilisé les effectifs et calculé les fréquences, à partir de l'effectif connu ou de l'effectif total.

Des tests du Chi 2 ont été utilisés pour les données comparant le sexe et l'ulcération clinique.

Des tests exacts de Fischer ont été utilisés pour la localisation de la tumeur maligne, la présentation clinique nodulaire, son caractère hémorragique, le sous-type histologique et l'infiltration histologique. Enfin, des tests de Mann Whitney ont été réalisés pour l'âge, la taille tumorale et la durée d'évolution jusqu'au diagnostic.

Le recueil et l'analyse de données ont été réalisés par un seul investigateur.

III. Résultats

Notre recherche bibliographique a permis d'identifier 80 tumeurs malignes, à partir de 60 articles inclus, réparties en 52 cas isolés et 28 cas décrits à partir de séries histopathologiques.

(voir diagramme de flux **Figure 3**).

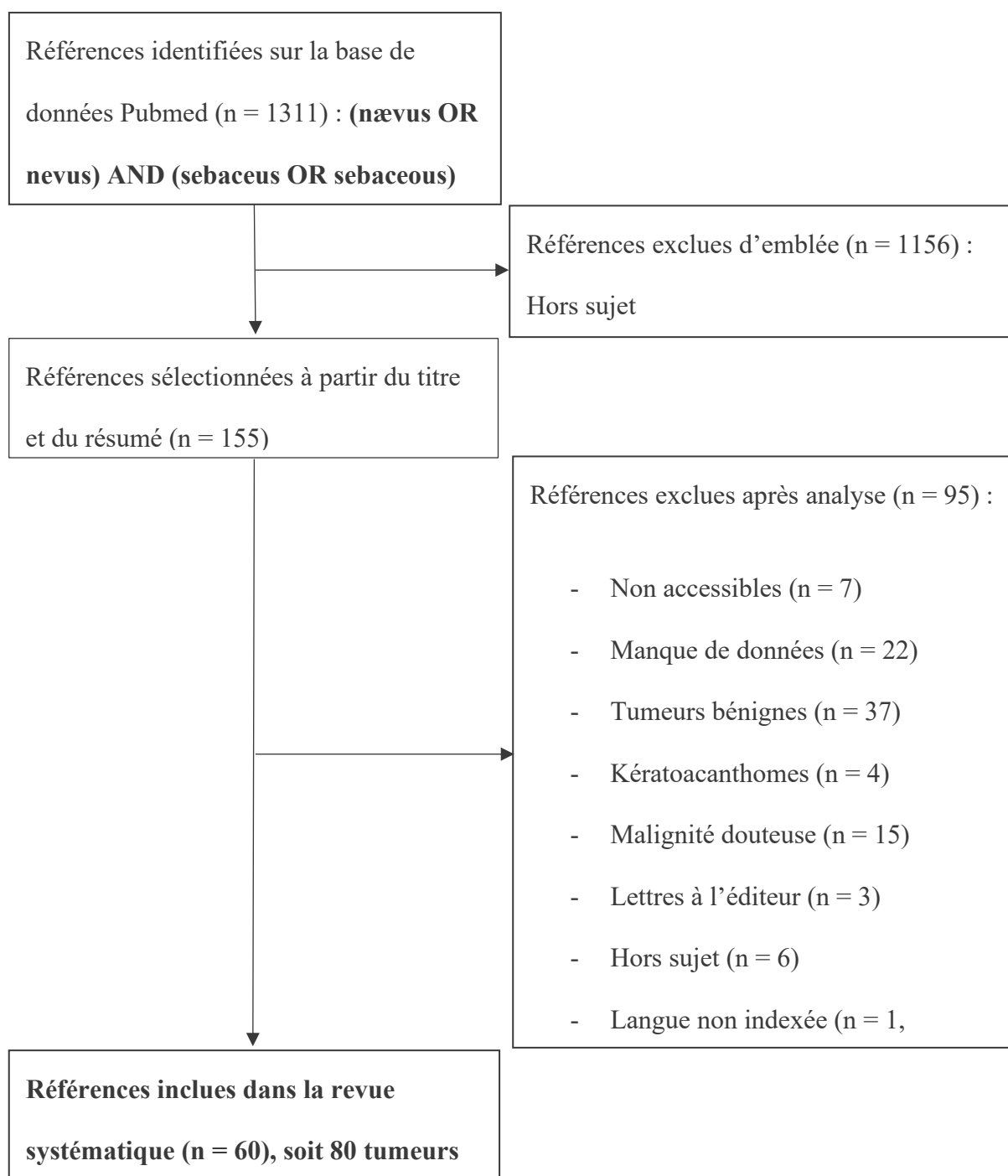


Figure 3 : Diagramme de flux.

Il s'agissait majoritairement de cas isolés. Nous avons choisi de présenter en premier lieu les résultats sur l'ensemble de la population, puis secondairement ceux des tumeurs avec métastases. Enfin, nous avons comparé les données entre les tumeurs localisées et les tumeurs métastatiques.

A. Données générales

1. Données épidémiologiques

Le sexe était connu dans 68 cas et était équilibré (sex ratio = 1). L'âge moyen au diagnostic de tumeur maligne était de 53,7 ans et l'âge médian de 54,6 ans. Chez les hommes, la tumeur était diagnostiquée en moyenne à 52,2 ans et chez les femmes à 49,9 ans. Trois cas pédiatriques de 9, 11 et 16 ans ont été retenus (25–27). L'âge maximal était de 80 ans (28).

2. Données sur les nævus sébacés

a. Distribution

La distribution du NS était connue dans 67 cas, il était localisé majoritairement au cuir chevelu (n = 45, 67%). Suivaient ensuite les localisations au visage (n = 19, 28%), au tronc (n = 2) et au cou (n = 1). Un cas de NS recouvrait toute la zone entre la région pariétale du cuir chevelu et la face latéralo-cervicale gauche (29). Un patient avait 2 NS non contigus (un à la joue, un au front) (30).

b. Présentation clinique

Le NS était décrit cliniquement dans 51 cas, il correspondait à une plaque (n = 44, 86,2%), un semis de papules (n = 4) ou encore un nodule (n = 3). La lésion était verruqueuse dans 29 cas et alopecique dans 24 cas. Elle était congénitale dans 33 cas. Un volumineux NS était décrit comme une kératose séborrhéique géante, d'aspect hyperpigmenté et érythémateux (29). Des

symptômes étaient signalés sur le NS, préalablement à toute tumeur secondaire, dans 3 cas : prurit (n = 2) et sécrétions malodorantes (n = 1).

c. Taille

La taille exacte des NS n'était pas souvent précisée (n = 24). Les NS mesuraient en moyenne 7,7 cm et la taille médiane était de 5 cm. La majorité avait une taille inférieure à 5 cm (n = 11) et entre 5 et 10 cm (n = 7). Deux patients avaient une lésion de taille supérieure à 15 cm.

Un cas de NS géant chez un homme de 57 ans a été décrit, sur lequel un nodule péri-orbitaire gauche ulcéré et hémorragique était apparu. Finalement un carcinome apocrine, un carcinome sébacé et un carcinome basocellulaire ont été identifiés sur la pièce d'exérèse. Il n'y a pas eu de récurrence observée lors des 4 années de suivi post-opératoire.



Figure 4 : Un nævus sébacé géant avec carcinome apocrine, carcinome sébacé et carcinome basocellulaire (29).

3. Données sur les tumeurs malignes

Au total, 80 tumeurs malignes ont été retenues dans l'analyse parmi les 60 articles retenus. Quatre séries histopathologiques ayant analysé plus de 1000 de NS au total n'ont mis en évidence aucune tumeur maligne dans leurs effectifs (13,17,19,31).

a. Présentation clinique

La lésion primaire des tumeurs malignes sur NS était dans la majorité des cas un nodule (n = 56, 88,9%) parmi les 63 descriptions cliniques disponibles. Il pouvait rarement s'agir de plaque (n = 6) ou de papule (n = 1). Le reste des lésions élémentaires n'était pas renseigné (n = 17), notamment dans les descriptions cliniques issues des séries. Les lésions étaient souvent ulcérées (n = 22) et saignaient au contact (n = 23). Ces tumeurs n'étaient que très rarement symptomatiques : 4 patients avaient rapporté des symptômes parmi lesquels étaient décrits un prurit (n = 3), une douleur (n = 2) et un écoulement purulent (n = 1).

La taille était précisée dans 53 cas. Les tumeurs mesuraient en moyenne 2,8 cm et la taille médiane était de 2,1 cm. La majorité des tumeurs mesuraient moins de 5 cm (n = 46), et le reste entre 5 et 10 cm (n = 6) et entre 10 et 15 cm (n = 1).

b. Durée d'évolution

En moyenne, 11,6 mois séparaient le début des signes cliniques et le diagnostic pathologique, mais la durée médiane d'évolution jusqu'au diagnostic était de seulement 4 mois.

c. Diagnostic histopathologique

La tumeur était caractérisée sur le plan histologique dans tous les cas, les données sont détaillées dans le **Tableau 1**.

Diagnostic pathologique	Effectifs (% de 80 tumeurs malignes)
Carcinome annexiel Carcinome sébacé Carcinome apocrine Carcinome trichoblastique Carcinome annexiel microkystique Porocarcinome Autres tumeurs sudorales*	49 (61,3) 22 (27,5) 13 (16,3) 3 (3,8) 2 (2,5) 1 (1,2) 8 (10)
Carcinome épidermoïde <i>Dont : A cellules fusiformes</i> <i>Acantholytique</i> <i>Carcinome basosquameux</i>	11 (13,7) 3 (3,8) 1 (1,3) 1 (1,3)
Carcinome basocellulaire	15 (18,7)
Tumeur atypique à cellules fusiformes de type carcinosarcome ou fibroxanthome atypique	3 (3,8)
Mélanome nodulaire	2 (2,5)

Tableau 1 : Diagnostic histopathologique des tumeurs malignes.

**Les autres tumeurs sudorales comportaient les carcinomes indifférenciés (ne rencontrant pas tous les critères de différenciation sudorale), les adénocarcinomes et le carcinome mucoépidermoïde.*

Il y avait 4 cas où deux tumeurs malignes étaient associées de façon synchrone (carcinome sébacé et carcinome apocrine, carcinome sébacé et carcinosarcome, carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde, carcinome basocellulaire et adénocarcinome).

Les caractéristiques histopathologiques des tumeurs étaient semblable à celles qui se développent indépendamment des NS.

Une ulcération du revêtement épidermique a été constatée dans 31 cas (38,8%). La tumeur infiltrait le derme dans 67 cas (84,8%) et l'hypoderme dans 12 cas (15,2%), un cas associé à des métastases ne mentionnait pas le degré d'infiltration du primitif.

d. Données cliniques des carcinomes les plus fréquents

i. Carcinome sébacé

Les carcinomes sébacés sont des tumeurs rares, dont la prévalence en population générale doit être inférieure à 0,1%, avec une incidence estimée de 1 à 2 pour 1 million de personnes années (32).

Le carcinome sébacé était la tumeur maligne la plus fréquemment observée sur NS avec 22 tumeurs décrites. Il s'agissait quasiment toujours de nodules (n = 20, 95,2%), ulcérés dans un tiers des cas et saignant au contact dans 42,9% des cas. Leur taille moyenne était de 3,2 cm et leur médiane à 2,5 cm.



Figure 5 : Un carcinome sébacé sur un nævus sébacé du cuir chevelu (33).

Un cas de taille remarquable mesurant 11 cm de grand axe a été décrit chez une femme de 53 ans, d'origine japonaise, dont la croissance avait été constatée environ 13 ans plus tôt. L'exérèse étendue à la parotide superficielle et aux ganglions sous-mandibulaires, qui n'étaient pas envahis, avait permis une guérison complète, sans récurrence à 2 ans post-opératoire (34).



Figure 6 : Volumineux carcinome sébacé sur nævus sébacé (34).

La durée d'évolution moyenne était relativement longue, de 21,9 mois. L'âge moyen au diagnostic était de 54,9 ans. Il y avait une nette prédominance féminine avec 16 cas contre 4 cas chez les hommes, il y avait 2 cas où le sexe n'était pas connu. Dix-sept cas sur 22 étaient ulcérés lors de l'analyse histopathologique et tous les cas infiltraient uniquement le derme. Il y avait 7 TB et 5 SCAP décrits en association, ainsi que 4 sébacéomes et un porome.

Vingt-et-un cas sur 22 étaient localisés au diagnostic et ont été excisés chirurgicalement, dont un cas sus-cité attenant la parotide qui a également été traité par parotidectomie superficielle et curage ganglionnaire sous-mandibulaire, sans infiltration tumorale. Aucune récurrence n'a été constatée pendant le suivi de 18,9 mois en moyenne.

Il y avait un cas d'emblée métastatique ganglionnaire, hépatique, pulmonaire et osseux chez une femme de 67 ans, décédée une semaine après le diagnostic. Il s'agissait de 3 carcinomes sébacés synchrones identifiés sur un même NS (auxquels s'associait aussi un CBC) dont la lésion la plus supérieure avait grandi, sans données sur la durée d'évolution exacte. Aucune donnée de biologie moléculaire n'était disponible (35).

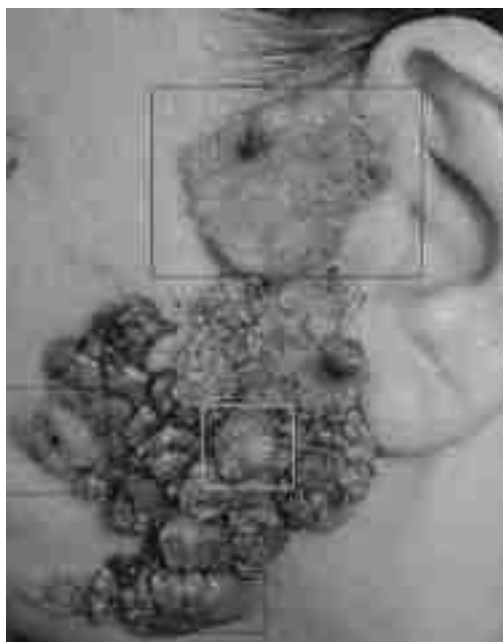


Figure 7 : Trois carcinomes sébacés synchrones (encadrés en noir) sur nævus sébacé, d'évolution métastatique (35).

ii. Carcinome apocrine

Les carcinomes apocrines sont tumeurs très rares, la prévalence en population générale est probablement bien inférieure à 0,1%, l'incidence étant estimée de 0,049 à 0,17 pour 1 million de personnes années (36).

Le carcinome apocrine était la deuxième tumeur annexielle la plus fréquemment décrite avec 13 cas observés. La clinique était connue dans 11 cas et était toujours nodulaire. La tumeur était ulcérée dans un tiers des cas et saignait au contact dans 29,4%. Leur taille moyenne était de 2,8 cm pour une médiane à 2,6 cm.

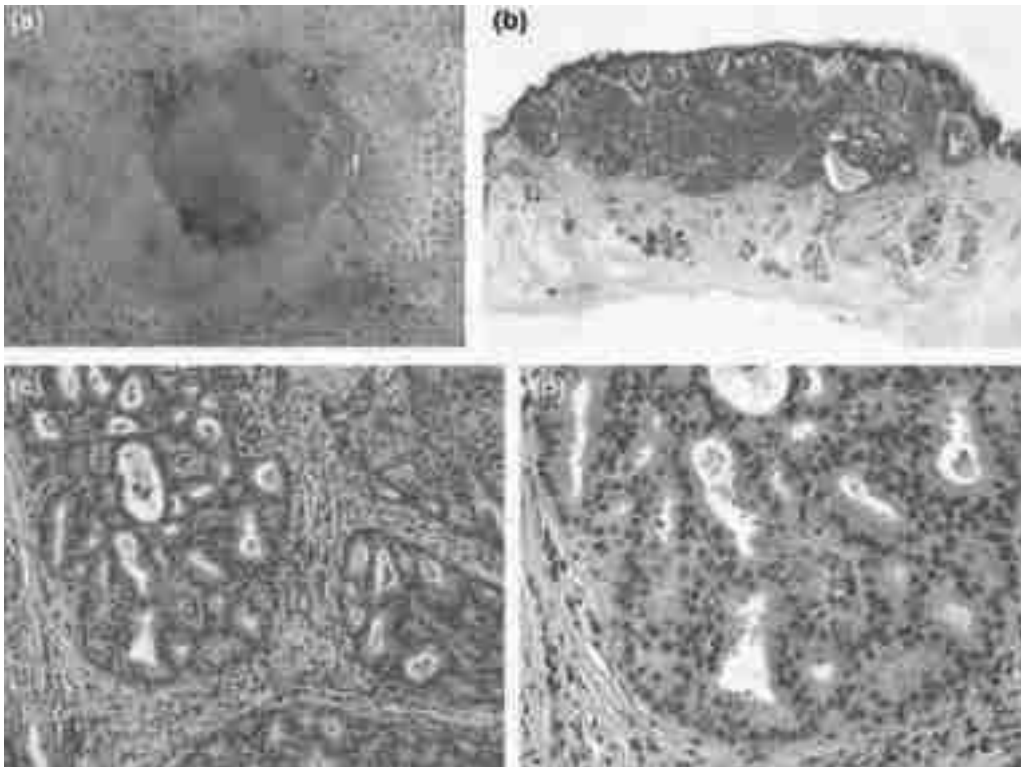


Figure 8 : Un carcinome apocrine sur nævus sébacé : clinique et histopathologie (37).

La durée d'évolution moyenne était nettement plus courte avec 2,4 mois en moyenne séparant les premiers symptômes du diagnostic histopathologique. Le diagnostic était posé à 62,4 ans en moyenne. Il y avait deux fois plus d'hommes que de femmes, avec 8 cas masculins contre

4 cas féminins, le sexe n'étant pas précisé dans un cas. Neuf cas infiltraient le derme, dont un cas associé à des images d'embolies vasculaires et 4 cas infiltraient l'hypoderme. Il y avait 5 TB et 4 SCAP associés à ces tumeurs, ainsi qu'un sébacéome et 2 trichilemmomes.

Sept cas étaient localisés et ont été excisés chirurgicalement, sans aucune récurrence lors du suivi moyen de 15,3 mois.

Il y avait 6 cas métastatiques dont 4 ont été diagnostiqués secondairement lors du suivi post-opératoire. La lésion primitive était toujours nodulaire et mesurait 3,9 cm en moyenne, la moitié des cas était ulcéré et hémorragique. La croissance était particulièrement rapide, de seulement 1,4 mois en moyenne. Il y avait toujours une prédominance masculine avec 4 hommes et 2 femmes, l'âge moyen était de 62,3 ans. Un décès a été rapporté.

iii. Carcinome épidermoïde

Des carcinomes épidermoïdes ont été décrits dans 11 cas. Il s'agissait de nodules dans 7 cas et de larges plaques dans 2 cas, la clinique n'était pas précisée dans 2 cas. Un peu plus de la moitié était ulcérée (n = 6, 66,6%) mais seulement un cas était hémorragique. La taille moyenne était de 2,9 cm pour une médiane à 1,7 cm.



Figure 9 : Un carcinome épidermoïde sur nævus sébacé chez un homme de 28 ans (38).

La durée d'évolution était de 10,3 mois pour une médiane à 4 mois seulement. L'âge moyen au diagnostic était plus jeune, de 49 ans. Il y avait 6 hommes pour 3 femmes, le sexe était inconnu dans 2 cas. Dix cas infiltraient le derme et un seul cas l'hypoderme. Un TB, 2 SCAP et un sébacéome ont été décrits association.

Neuf tumeurs étaient localisées, 8 ont été excisées chirurgicalement, le traitement n'était pas décrit dans un cas. Il n'y a eu aucune récurrence lors du suivi ayant duré 17,4 mois en moyenne.

Deux cas métastatiques chez des hommes de 73 et 55 ans ont été décrits. La tumeur primitive mesurait en moyenne 5 cm après une croissance courte de 3,5 mois. Les localisations secondaires ganglionnaires ont été observées respectivement d'emblée au diagnostic et lors du suivi post-opératoire 3 mois d'une exérèse simple. Un décès a été rapporté et dans l'autre cas les données de suivi étaient manquantes.



Figure 10 : Un carcinome épidermoïde sur nævus sébacé d'évolution métastatique ganglionnaire à 3 mois post-opératoire (39).

iv. Carcinome basocellulaire

Contre toute attente, les CBC n'étaient pas les tumeurs les plus fréquemment décrites, avec 15 cas de CBC vrais retenus après analyse des photographies d'histopathologie. Les données étaient principalement issues de séries histopathologiques, il y avait donc de nombreuses données manquantes. La présentation clinique n'était par exemple connue que dans 7 cas et était toujours nodulaire. L'âge moyen au diagnostic était 51,2 ans. Les 15 tumeurs ont été excisées chirurgicalement, sans notion de récurrence mais peu de données de suivi étaient disponibles.



Figure 11 : Un carcinome basocellulaire sur nævus sébacé chez une femme de 75 ans (40).

e. Types tumoraux moins fréquents

Il y a eu 3 carcinomes trichoblastiques, chez deux femmes de 38 et 68 ans et un homme de 74 ans. Il s'agissait de 2 nodules ulcérés et d'une ulcération au sein d'un NS très exophytique, évoluant depuis 1 mois, 6 mois et 2 ans, pour lequel un sujet avait décrit un prurit et des douleurs de novo. Les nodules mesuraient 2,2 et 1,5 cm de grand axe, la taille de l'ulcère n'était pas spécifiée. Ces trois tumeurs infiltraient le derme. L'exérèse était complète pour les 3 cas, le suivi à 10 ans post-opératoire chez un cas était sans particularités (41–43).



Figure 12 : Un carcinome trichoblastique sur nævus sébacé chez une femme de 38 ans (43).

Les carcinomes annexiels microkystiques étaient au nombre de 2, chez un garçon de 16 ans et un homme de 62 ans. La particularité clinique de cette tumeur était caractérisée par l'absence complète de tumeur visible sur le NS, qui avait uniquement tendance à grandir, et dont un cas avait rapporté l'apparition récente d'un prurit. L'analyse histopathologique avait mis en évidence des foyers de carcinome annexiels microkystiques dans le derme, sous une forme

endophytique, qui étaient surmontés par le NS en superficie, ce qui explique probablement l'absence d'anomalie clinique franche. Des engainements péri-nerveux étaient visibles dans les deux cas, comme c'est habituellement le cas pour ces tumeurs. Un cas infiltrait le derme et l'autre focalement l'hypoderme. En l'absence d'anomalie cliniquement décelable, les marges étaient atteintes ou très limitées et avaient mené à une reprise chirurgicale, cette fois-ci complète. Il n'y avait pas de récurrence à 2 ans post-opératoire dans un cas, dans l'autre cas le suivi n'était pas renseigné (27,44).

Un porocarcinome eccrine a été décrit chez un homme de 45 ans devant un nodule ulcéré, hémorragique évoluant depuis plusieurs mois et mesurant 7 cm de grand axe. Une récurrence post-opératoire à 6 mois de l'exérèse avait été constatée par des adénopathies rétro-auriculaire associées à une extension tumorale sous-cutanée. Un curage ganglionnaire emportant l'extension tumorale a été réalisé, sans suivi ultérieur (45).

Les autres tumeurs sudorales correspondaient à un groupe hétérogène de tumeurs, des carcinomes indifférenciés pour la plupart, ne rencontrant pas tous les critères de différenciation sudorale, issus en majorité de 3 séries datant de 1963, 1970 et 1979 (14,46,47). Elles intéressaient des sujets âgés en moyenne de 44,6 ans et leur taille moyenne était de 2,5 cm, après une croissance qui allait d'un mois à plusieurs années. Six tumeurs infiltraient le derme et deux autres l'hypoderme. Deux carcinomes indifférenciés étaient métastatiques, un d'emblée et l'autre après exérèse du primitif (46,47), tandis que le seul carcinome mucoépidermoïde de l'étude a été associé à des métastases (30), décrits plus précisément dans le chapitre dédié aux cas métastatiques.

Trois tumeurs appartenaient au groupe des tumeurs atypiques à cellules fusiformes, correspondant au groupe des fibroxanthomes atypiques et des carcinosarcomes. Trois hommes âgés de 46, 54 et 67 ans avaient remarqué l'apparition d'un nodule ulcéré, de croissance

rapide dans deux cas (4 cm en 1 mois). Ces deux cas infiltraient le derme. Un cas ayant fait suite à 2 ans de croissance infiltraient l'hypoderme et a connu deux récurrences locales chacune à 2 mois post-opératoire, ce qui avait motivé une radiothérapie du lit tumoral. Huit mois après la radiothérapie, il n'y avait pas de récurrence constatée. Les deux cas infiltrant le derme n'avaient pas eu de récurrence à 12 et 15 mois après la chirurgie (48–50).



Figure 13 : Un fibroxanthome atypique sur nævus sébacé chez un homme de 46 ans (49).

Enfin, deux mélanomes ont été diagnostiqués chez une femme de 47 ans et un homme de 68 ans. Il s'agissait de nodules, l'un de couleur rosée de 0,7 cm et l'autre hyperpigmenté, ulcéré et hémorragique de 2,5 cm. Ces tumeurs grandissent depuis un an et quelques mois respectivement. L'exérèse a mis en évidence un mélanome nodulaire d'indice de Breslow à 4 mm et un mélanome dermique sans contingent épidermique, tous deux constitués de cellules fusiformes. Une reprise chirurgicale à 2 cm de marges jusqu'à l'aponévrose crânienne a été réalisée pour le premier cas, encadré par une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante de

dacarbazine, nimustine, vincristine et interferon beta. Il n'y avait pas de signes de récurrence 9 ans après cette prise en charge. L'autre sujet n'avait pas eu d'exérèse et a développé quelques mois plus tard une métastase sous-cutanée abdominale. Le décès, dont la cause exacte n'est pas connue, est survenu avant qu'une double immunothérapie par ipilimumab et nivolumab n'ait pu commencer (51,52).



Figure 14 : Un mélanome sur naevus sébacé chez un homme de 68 ans (52).

f. Cas pédiatriques

Trois cas pédiatriques ont été décrits. Deux carcinomes épidermoïdes concomitants ont été observés chez une fille de 11 ans à partir de deux lésions de 0,5 et 1 cm respectivement, après une croissance notable en l'espace de 3 mois (25). Un autre carcinome épidermoïde a été noté chez une fille de 9 ans devant une papule ulcérée de 0,7 x 0,5 cm qui avait grandi rapidement en 2 à 3 semaines (26). Enfin un cas a été décrit chez un garçon de 16 ans avec une présentation clinique particulière : il avait noté que son NS avait tendance à grandir progressivement depuis un an alors que sa taille avait été stable jusqu'alors et était soudainement devenu prurigineux. Aucune lésion suspecte clinique ou dermoscopique n'a été constatée. Devant le prurit invalidant et persistant, l'exérèse a été réalisée et a mis en évidence un carcinome annexiel microkystique avec invasion périnerveuse ce qui explique probablement le prurit résistant que décrivait le patient (27).



Figure 15 : Photographies des cas pédiatriques de tumeurs malignes sur NS (25–27)*.

* De gauche à droite, deux carcinomes épidermoïdes concomitants chez une fille 11 ans (flèches noires) ; un carcinome épidermoïde chez une fille de 9 ans ; un NS sans lésion suspecte décelable associé à un carcinome annexiel microkystique chez un garçon de 16 ans.

g. Association aux tumeurs bénignes

Nous avons compté 188 tumeurs bénignes associées aux tumeurs malignes développées sur NS. Au total, 62 SCAP (33%) , 61 TB (32,4%), 22 sébacéomes (11,7%) et 22 trichilemmomes (11,7%) ont été rapportés. Les autres tumeurs étaient rares (porome, cystadénome apocrine, adénome sébacé, trichoadénome, tumeur de l'infundibulum pileaire, prolifération basaloïde, hidrocystome apocrine, trichilemmome desmoplastique, syringome).

h. Traitement et pronostic de tumeurs non métastatiques

Toutes les tumeurs non métastatiques (n = 66) ont été excisées chirurgicalement. Dans les cas où les marges cliniques étaient spécifiées, elles variaient entre 1 et 2 cm autour de la tumeur (n = 5 pour 1 cm, n = 3 pour 1,5 cm, n = 2 pour une excision avec reprise à 2 cm dans un cas de mélanome et un cas de carcinome annexiel microkystique) (27,51). Les marges étaient fixées à 5 mm autour du NS pour un carcinome trichoblastique (dont la taille s'approchait de la taille du NS) et un carcinome sébacé (sans explications données pour expliquer l'exérèse du NS en entier) (33,43). Des chirurgies micrographiques de Mohs ont été réalisées dans 3 cas avec exérèse complète de la tumeur et du NS. Il s'agissait d'un carcinome épidermoïde proche du canthus externe chez une enfant de 9 ans, d'un carcinome sébacé en région sous-palpébrale apparu pendant une grossesse chez une patiente de 23 ans, qui avait eu une exérèse partielle de son NS à l'âge de 9 ans, et d'un carcinome sébacé en région temporale chez un patient de 47 ans (26,53,54).

Un curage ganglionnaire cervical associé à une parotidectomie superficielle a été réalisé en association à l'exérèse du primitif dans un cas de carcinome sébacé volumineux, qui venait au contact de la parotide, sans adénopathie décelable en clinique ou à l'imagerie ; il n'a pas montré d'infiltration tumorale (34).

La reprise chirurgicale à 2 cm d'un mélanome nodulaire d'indice de Breslow à 4 mm avait été

encadrée par chimiothérapie néoadjuvante (1 cycle) et adjuvante (2 cycles) par dacarbazine, nimustine, vincristine et interféron bêta (51).

Soixante-quatre cas soit 97% de ces tumeurs localisées n'ont pas récidivé, la durée moyenne de suivi post-opératoire était de 26,6 mois.

Seulement 2 cas de tumeurs agressives ont récidivé localement, chacune 2 mois après l'exérèse. Pour l'une, il s'agissait d'une tumeur maligne à cellules fusiformes qui avait récidivé localement, nécessitant une reprise chirurgicale et une radiothérapie post-opératoire, ce qui avait permis une guérison (48). Pour l'autre, cela concernait un carcinome indifférencié du front, de croissance particulièrement rapide, ayant atteint une taille de 7 x 5 cm en un mois. Malgré la reprise d'exérèse, une récurrence cutanée infiltrant l'os frontal avait été objectivée, et le décès a eu lieu 4 mois après le diagnostic, malgré une radiothérapie adjuvante (47).

B. Tumeurs métastatiques

Nous avons dénombré 14 cas de patients ayant développé des métastases, soit 17,5% de l'ensemble des tumeurs malignes. Toutes les métastases ont été confirmées par ponction biopsie ou curage ganglionnaire, à l'exception d'un cas de mélanome (52).

1. Epidémiologie et données sur les nævus sébacés

Il y avait 10 hommes et 4 femmes. L'âge moyen au diagnostic était de 58,4 ans et l'âge médian de 60 ans. L'âge s'étendait de 38 ans à 77 ans.

La présentation clinique du NS, connue dans 9 cas, était une plaque dans 7 cas et un nodule dans 2 ; tous étaient congénitaux. Un de ces NS avait été à l'origine de sécrétions malodorantes avant que la tumeur n'apparaisse. Le NS était localisé dans 11 cas au cuir chevelu et dans 3 cas au visage.

2. Présentation des tumeurs malignes primitives

Les tumeurs malignes correspondaient à un nodule dans 11 cas et une plaque dans 2 cas, accompagnées d'une ulcération dans 9 cas et d'un saignement au contact dans 7 cas. La croissance était considérée comme rapide d'après les auteurs dans 9 cas. La taille moyenne au diagnostic était de 3,6 cm et la médiane de 3 cm (sur 11 cas) ; huit tumeurs mesuraient moins de 5 cm et 3 cas entre 5 et 10 cm. Il n'y avait pas de douleur ni de prurit. L'aspect clinique n'était pas décrit dans un cas.

La durée d'évolution de la tumeur primitive jusqu'à la consultation et au diagnostic était en moyenne de 3,3 mois, avec une médiane de 2 mois (sur 8 cas).

3. Données histopathologiques

Les caractéristiques histopathologiques des tumeurs métastatiques sont renseignées dans la **Figure 16**.

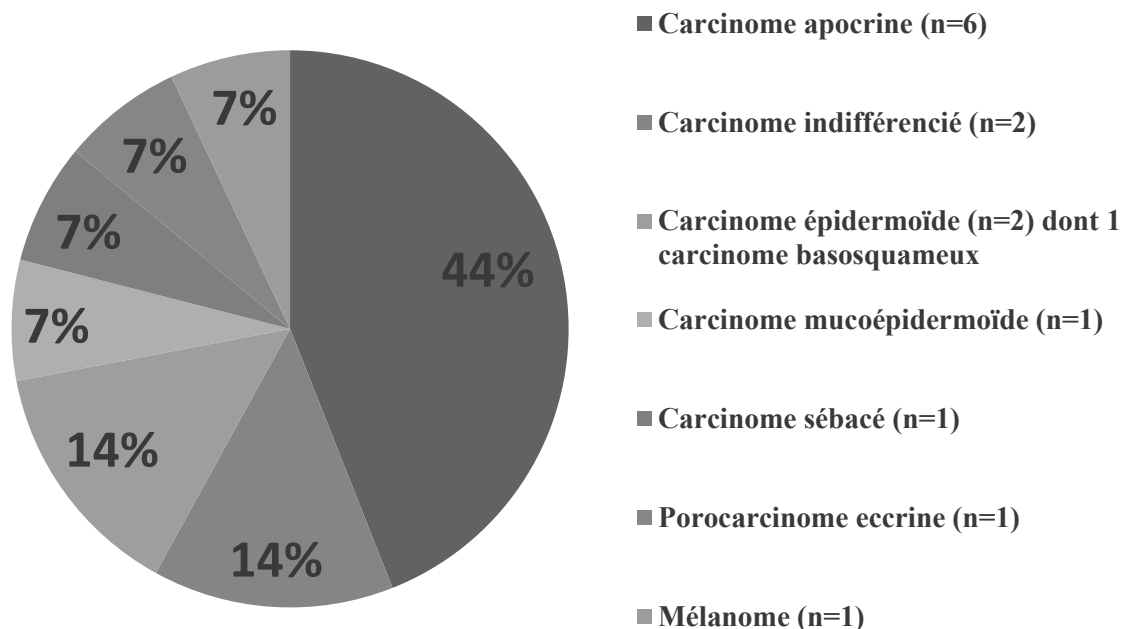


Figure 16 : Données histopathologiques des tumeurs métastatiques.

4. Description des cas métastatiques

a. Présentation de chaque cas

Les caractéristiques des cas métastatiques sont précisées dans le **Tableau 2**.

Diagnostic histologique du primitif, localisation et durée d'évolution avant diagnostic	Localisation(s) secondaire(s)	Durée entre diagnostic et métastase (mois)	Traitement et efficacité, suivi	Décès (durée entre diagnostic et décès en mois)	Référence
Carcinome apocrine, cuir chevelu, « croissance rapide »	Ganglionnaire latéro-cervicale	7	Chirurgie du primitif, puis traitement de la récurrence par curage ganglionnaire Pas de suivi	Non	(55)
Carcinome apocrine, cuir chevelu, 1 mois	Ganglionnaire latéro-cervicale	0	Chirurgie du primitif et curage ganglionnaire Pas de récurrence à 2 mois post-opératoire	Non	(56)
Carcinome apocrine, cuir chevelu, 2 mois	Ganglionnaire latéro-cervicale	0	Chirurgie du primitif et curage ganglionnaire Pas de récurrence à 10 mois post-opératoire	Non	(57)
Carcinome apocrine, cuir chevelu, 1,5 mois	Ganglionnaire cervicale	6	Chirurgie du primitif, puis traitement de la récurrence par curage ganglionnaire Récurrence 18 mois plus tard	Non	(47)

Carcinome apocrine, cuir chevelu, 1 mois	- Ganglionnaires rétroauriculaire, cervicale, supraclaviculaire - Osseuses	6 15	Chirurgie du primitif, puis radiothérapie des localisations secondaires ganglionnaires puis osseuses	Oui (20 mois)	(47)
Carcinome apocrine, cuir chevelu, durée inconnue	Ganglionnaire occipitale	11	Chirurgie du primitif, puis traitement de la récurrence par curage ganglionnaire et parotidectomie superficielle Pas de suivi	Non	(58)
Carcinome indifférencié, cuir chevelu, 12 mois	Ganglionnaire latéro-cervicale	0	Radiothérapie néoadjuvante puis chirurgie du primitif avec curage ganglionnaire Pas de suivi	Non	(46)
Carcinome indifférencié, visage (front), 2 mois	- Ganglionnaire périparotidienne, associé à la récurrence du primitif - Sous-cutanée, Pulmonaire, extension du primitif jusqu'à la dure-mère	1,5 5,5	Chirurgie du primitif, puis curage ganglionnaire et radiothérapie de la localisation ganglionnaire et de la récurrence cutanée. Reprise chirurgicale avec excision partielle de l'os frontal de la lésion récidivante cutanée frontale.	Oui (11 mois)	(47)
Porocarcinome eccrine, cuir chevelu, quelques mois	Ganglionnaire cervicale périparotidienne	6	Chirurgie du primitif, puis traitement de la récurrence par curage ganglionnaire Pas de suivi	Non	(45)

Carcinome muco-épidermoïde, front, « quelques années »	Ganglionnaire péri-parotidienne	2	Chirurgie du primitif, puis traitement de la récurrence par parotidectomie superficielle Pas de suivi	Non	(30)
Carcinome sébacé, joue, durée inconnue	- Ganglionnaire sus et sous diaphragmatique - Pulmonaire - Hépatique - Osseux	0	Radiothérapie (pas de précision)	Oui (1 semaine)	(59)
Carcinome épidermoïde associé à CBC, cuir chevelu, 5 mois	- Ganglionnaire rétro-auriculaire - Pulmonaire	3 8	Chirurgie du primitif, puis traitement de la récurrence par curage ganglionnaire et radiothérapie ganglionnaire	Oui (15 mois)	(39)
Carcinome basosquameux, cuir chevelu, 2 ans	- Sous cutanée - Ganglionnaire latéro-cervicale - Ganglionnaire rétro-auriculaire	0 2	Chirurgie du primitif et curage ganglionnaire, chimiothérapie par paclitaxel et immunothérapie par sintilimab Récurrence ganglionnaire à 2 mois post-opératoire	Non	(60)
Mélanome, cuir chevelu, durée inconnue	Sous cutanée abdominale	Quelques mois	Refus du traitement par chirurgie, puis décès avant début de l'immunothérapie par ipilimumab et nivolumab	Oui (quelques mois)	(52)

Tableau 2 : Description des caractéristiques des cas métastatiques.

b. Description selon la localisation des métastases

Les métastases étaient majoritairement ganglionnaires (n = 13, 93%). Elles étaient isolées dans 8 cas et associées à d'autres localisations viscérales dans 5 cas. Les autres localisations viscérales étaient :

- osseuses dans un cas de carcinome apocrine
- sous-cutanées et pulmonaires dans un cas de carcinome indifférencié
- pulmonaire dans le carcinome épidermoïde
- hépatiques, pulmonaires et osseuses dans le cas de carcinome sébacé
- sous-cutanée dans le cas de carcinome basosquameux

Un seul cas n'était pas associé à des métastases ganglionnaires. Il s'agissait d'un mélanome développé sur un NS du cuir chevelu associé à l'apparition d'une métastase sous-cutanée abdominale isolée objectivée sur un PET Scanner. Le mélanome, initialement localisé, devait être excisé avec 2 cm de marges et une procédure du ganglion sentinelle était indiquée, mais le patient avait refusé la prise en charge. Le suivi n'avait pu être réalisé par le patient en raison de la pandémie de la COVID-19 et d'un syndrome coronarien aigu traité par triple pontage coronarien avec une longue période de convalescence. C'est à l'issue de ces quelques mois qu'une métastase sous-cutanée abdominale a été mise en évidence. Le patient est décédé avant qu'une double immunothérapie par ipilimumab et nivolumab n'ait pu commencer (52).

c. Description selon la chronologie

i. Tumeurs métastatiques après exérèse du primitif

Neuf cas ont connu une évolution métastatique uniquement dans les suites de l'exérèse de la tumeur qui était d'abord localisée.

Les localisations secondaires étaient exclusivement ganglionnaires lors du premier diagnostic

de récurrence métastatique pour 8 cas. Il s'agissait de carcinomes apocrines (n = 4), d'un carcinome indifférencié, d'un carcinome mucoépidermoïde, d'un carcinome épidermoïde et d'un porocarcinome eccrine. Les tumeurs primitives avaient eu une durée d'évolution variable avant l'exérèse qui pouvait aller de 1 mois à quelques années.

Ce sont deux carcinomes apocrines, le carcinome indifférencié et le carcinome épidermoïde qui avaient eu les durées d'évolution les plus courtes avant l'exérèse, entre 1 et 5 mois, pour une moyenne de 2,4 mois. Après la chirurgie, la récurrence ganglionnaire survenait en moyenne à 4,1 mois. Par rapport aux premiers signes cliniques ayant fait suspecter une néoplasie, la durée moyenne jusqu'à l'évolution métastatique était de 6,5 mois.

Parmi ces mêmes cas, 3 cas ont connu secondairement une nouvelle récurrence métastatique viscérale (métastases osseuses dans un carcinome apocrine, sous-cutanées et pulmonaires dans un carcinome indifférencié, pulmonaires dans un carcinome épidermoïde). En moyenne ces métastases viscérales survenaient 9,5 mois après l'exérèse du primitif et 6 mois après la première récurrence ganglionnaire.

Les 4 autres cas avaient soit une durée d'évolution « rapide » (carcinome apocrine), soit inconnue (un carcinome apocrine), soit une durée de quelques mois (porocarcinome eccrine) ou quelques années d'évolution (carcinome mucoépidermoïde). Après la chirurgie, la récurrence ganglionnaire survenait en moyenne à 6,5 mois.

Sur l'ensemble des cas d'évolution métastatique après exérèse du primitif, la durée moyenne entre l'exérèse de la tumeur localisée et la récurrence métastatique ganglionnaire était en moyenne de 5,3 mois et la médiane à 6 mois.

A part, il y avait un cas de mélanome d'évolution métastatique sous-cutanée après plusieurs mois d'évolution du primitif, sans qu'une exérèse n'ait pu être réalisée (52).

ii. Tumeurs d'emblée métastatiques

Dans 5 cas, les tumeurs étaient d'emblée métastatiques au diagnostic. Il s'agissait de carcinomes apocrines (n = 2), d'un carcinome indifférencié, d'un carcinome basoquameux et d'un carcinome sébacé.

Dans les 2 cas de carcinome apocrine, la durée entre le début des symptômes et l'apparition d'une métastase était courte, respectivement de 1 mois et 2 mois. Ces métastases étaient ganglionnaires. Il n'y avait pas eu de récurrence au suivi à 2 mois et 10 mois respectivement après exérèse du primitif et curage ganglionnaire.

Pour le carcinome indifférencié et le carcinome basoquameux, l'évolution avant l'apparition de métastases était prolongée, respectivement de 1 an et 2 ans, associés tous les deux à des métastases ganglionnaires, et en plus à des métastases sous-cutanées pour le carcinome basoquameux. Le suivi n'était pas précisé pour le carcinome indifférencié. Une récurrence post-opératoire précoce ganglionnaire a été constatée pour le carcinome basoquameux 2 mois après la chirurgie du primitif qui avait été associée au curage ganglionnaire et à un traitement systémique par paclitaxel et sintilimab. La suite de la prise en charge n'a pas été précisée (60).

La durée d'évolution n'était pas connue dans le carcinome sébacé, qui était associé à de multiples métastases ganglionnaires, hépatiques, pulmonaires et osseuses.

iii. Données globales

Sur les 9 cas où les durées d'évolution des tumeurs primitives étaient précisées dès les premiers signes, la durée moyenne entre les premiers signes cliniques constatés et l'évolution métastatique était de 8 mois.

d. Selon les données histopathologiques

Parmi les tumeurs qui infiltraient l'hypoderme (n = 4), il y avait deux cas de carcinome apocrine localisés qui avaient eu une récurrence ganglionnaire respectivement à 6 mois à 7 mois post-opératoire, un carcinome apocrine d'emblée métastatique ganglionnaire, un carcinome basosquameux d'emblée métastatique sous-cutané et ganglionnaire. Un autre carcinome apocrine, d'emblée métastatique ganglionnaire, était associé à une image d'angioinvasion sur la pièce d'exérèse du primitif.

5. Prise en charge thérapeutique des cas métastatiques

Le traitement était majoritairement chirurgical et associait la chirurgie d'exérèse de la lésion primitive au curage ganglionnaire, les localisations secondaires étant principalement ganglionnaires.

Parmi les cas où les métastases étaient apparues secondairement après exérèse du primitif (n = 8), les métastases ganglionnaires avaient été traitées par :

- curage ganglionnaire seul (n = 4)
- parotidectomie superficielle (n = 1)
- curage ganglionnaire suivi d'une radiothérapie ganglionnaire adjuvante (n = 2) dont une avec radiothérapie du lit opératoire où une récurrence était suspectée conjointement à la récurrence ganglionnaire
- radiothérapie ganglionnaire seule (n = 1)

Parmi les cas d'emblée métastatique (n = 5), le traitement correspond à une exérèse du primitif associé d'emblée au curage ganglionnaire (n = 4), dont un cas avait été suivi d'une chimiothérapie adjuvante par paclitaxel et immunothérapie adjuvante par sintilimab (carcinome basosquameux). Le traitement d'un de ces cas avait été précédé d'une

radiothérapie ganglionnaire néoadjuvante (carcinome indifférencié). Le carcinome sébacé d'emblée multimétastatique avait été traité par quelques séances de radiothérapie à visée symptomatique.

Le patient atteint de mélanome avait refusé la chirurgie, et après quelques mois de réflexion et devant l'évolution métastatique, une immunothérapie par ipilimumab et nivolumab devait débiter mais le patient est décédé avant de pouvoir débiter ce traitement.

6. Décès

Au total, 5 décès ont été dénombrés. Les tumeurs correspondaient à un carcinome apocrine, un carcinome indifférencié, un carcinome sébacé, un carcinome épidermoïde et un mélanome. La durée moyenne entre le diagnostic de tumeur maligne et le décès était de 11,6 mois pour les 4 cas où cette donnée était disponible. Un décès était survenu après « plusieurs mois » pour le cas de mélanome avec métastase sous-cutanée isolée, qui avait également eu un syndrome coronarien aigu quelques mois auparavant, la cause exacte du décès n'est pas connue.

C. Principales différences entre cas métastatiques et cas non métastatiques

Les différentes caractéristiques cliniques et histologiques entre les cas métastatiques et cas non métastatiques sont détaillés dans le **Tableau 3**.

Données	Cas non métastatiques	Cas métastatiques	p-value
Sex-ratio (H/F)	24/30 = 0,8	10/4 = 2,5	0,07
Age moyen (années)	52,5	58,4	0,24
Cas pédiatriques	3	0	/
Cuir chevelu (%)	42/59 (71,1)	11/14 (78,6)	0,74
Visage (%)	14/59 (23,7)	3/14 (21,4%)	
Tumeur nodulaire (%)	45/50 (90)	11/13 (84,6)	1,00
Ulcération clinique (%)	20/50 (40)	9/13 (69,2)	0,04
Saignant au contact (%)	15/50 (30)	7/13 (53,8)	0,10
Taille moyenne (cm)	2,6	3,6	0,04
Durée d'évolution moyenne (mois)	13	3,3*	0,07
Croissance moyenne (cm/mois)	0,2	1	0,84
Carcinome apocrine (%)	7/66 (10,6)	6/14 (42,9)	0,01
Carcinome sébacé (%)	21/66 (31,8)	1/14 (7,1)	0,05
Carcinome basocellulaire (%)	15/66 (22,7%)	0	0,03
Carcinome épidermoïde (%)	9/66 (13,6)	2/14 (14,2)	1,00
Infiltration derme (%)	50/58 (86,2)	10/14 (71,4)	0,23
Infiltration hypoderme (%)	8/59 (13,6)	4/14 (28,6)	

Tableau 3 : Comparaison des données entre cas non métastatiques et cas métastatiques.

**Seuls 8 cas sur 14 précisait spécifiquement la durée d'évolution exacte.*

IV. Discussion

A. Synthèse des connaissances actuelles sur les tumeurs malignes développées sur nævus sébacés

Les résultats de cette revue de la littérature ont permis de caractériser plus précisément les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histopathologiques des tumeurs malignes décrites sur NS. Leur prévalence et leur incidence ne sont pas calculables car notre échantillon n'est pas représentatif de la population générale, mais même si on retenait les cas de malignité douteuse (n = 15), nous arriverions à moins 100 cas décrits dans la littérature.

La clinique des tumeurs malignes sur NS se résume essentiellement à un nodule mesurant quasiment toujours plus de 1 cm, ayant tendance à grandir, parfois ulcéré ou hémorragique. La taille allait de 0,6 cm à 11 cm, mais la majorité des cas se situaient entre 1 et 4 cm. Il y a autant de cas chez les hommes que chez les femmes. Il s'agit de tumeur apparaissant à l'âge adulte, avec un âge moyen au diagnostic de 53,7 ans. Il y avait 3 cas pédiatriques dont l'âge allait de 9 à 16 ans, où la clinique était inquiétante pour les carcinomes épidermoïdes qui avaient une croissance notable et un était ulcéré. Le carcinome annexiel microkystique n'était pas visible cliniquement, comme c'est habituellement le cas car il s'agit d'une lésion en général non ulcérée, de croissance lente pendant plusieurs années et dont l'invasion périnerveuse est classique, à l'origine de brûlures, prurit ou paresthésies comme c'était le cas chez ce patient.

Le NS lui-même n'avait pas à la base de caractéristiques indiquant la possibilité d'une transformation. Les carcinomes sébacés étaient les tumeurs les plus fréquentes, avec une prédominance féminine et une croissance en général lente. A contrario, les carcinomes apocrines prédominaient chez les hommes, avec une croissance plus rapide.

L'accès aux antécédents des patients était très limitée et hétérogène selon les sources, ils n'ont donc pas été développés dans les résultats. Nous avons retenu un antécédent de cancer du sein chez une patiente âgée de 67 ans qui a développé 4 ans plus tard un carcinome sébacé sur NS. Les données sur le suivi post-opératoire de ces tumeurs sont rassurantes : l'exérèse chirurgicale des tumeurs permet en règle générale la guérison, les données de suivi étant disponibles dans la moitié des cas avec une durée moyenne de suivi de plus 2 ans. Cependant une surveillance régulière semble nécessaire lors du suivi post-opératoire des carcinomes apocrines, qui ont été associés à des récurrences métastatiques ganglionnaires (n = 4). Les récurrences sous la forme métastatique étaient majoritairement constatées dans les 6 mois et toujours dans l'année après l'exérèse du primitif.

Les métastases étaient très rares, faisaient suite à des tumeurs d'agressivité variable, plus souvent ulcérées, avec une prédominance de carcinomes apocrines. Ces carcinomes étaient les tumeurs les plus agressives, caractérisées par une croissance rapide, et étaient quasiment les seules tumeurs associées à des critères histopathologiques de mauvais pronostic (angioinvasion, infiltration de l'hypoderme). Il n'y a jamais eu de cas pédiatrique métastatique. La plupart des données de suivi pour les cas métastatiques n'était pas disponible ou sur une période trop courte après le traitement des métastases, ce qui a pu sous-estimer le nombre de décès.

L'association des carcinomes à des tumeurs bénignes ne diffère pas de celle classiquement décrites sur NS, les TB et SCAP étant l'association lésionnelle majoritaire. La biologie moléculaire n'était pas réalisée en routine.

B. Proposition de conduite à tenir

Jusqu'à récemment, la crainte de la dégénérescence maligne des NS avait amené à de multiples exérèses à visée prophylactique chez des enfants, sans même qu'une tumeur ne soit suspectée. Or, seulement trois tumeurs malignes sur NS ont été décrites avant l'âge de 18 ans, faisant de ce cas de figure une situation d'une extrême rareté. La fréquence des tumeurs malignes sur NS est également très faible jusqu'à l'âge de 40 ans. La fréquence est ensuite plus importante avec 10 à 15 cas par décennie à partir de 40 ans. C'est pourquoi une attitude au cas par cas semble plus pertinente : ainsi, un nodule ulcéré ou ayant tendance à grandir doit faire évoquer la malignité et indique la réalisation d'une biopsie cutanée et d'une excision le cas échéant. La rareté de ces tumeurs malignes, la durée d'évolution moyenne jusqu'au diagnostic de pratiquement un an et la guérison quasiment systématique après une exérèse chirurgicale simple ne plaident pas en faveur d'une exérèse complète « prophylactique » d'un nævus sébacé.

C. Comparaison avec l'épidémiologie des carcinomes

annexiels

Les carcinomes annexiels sont parmi les tumeurs cutanées les plus rares, avec moins de 3% de prévalence sur l'ensemble des tumeurs cutanées. Ils touchent autant l'homme que la femme et sont habituellement localisés à la tête et au cou d'après une grande série japonaise (61). Les carcinomes annexiels les plus fréquents sont les carcinomes sudoraux avec une majorité de porocarcinomes, carcinomes annexiels microkystiques et hidradénocarcinomes, suivis par les carcinomes pilaires de type trichoblastique. On trouve ensuite les carcinomes sébacés (62,63). Dans notre étude, les carcinomes annexiels étaient les tumeurs malignes les plus fréquentes sur NS, parmi lesquelles on retrouvait les carcinomes sébacés en première position, suivis par

les carcinomes apocrines. Cela correspond aux deux composantes essentielles du NS, qui sont sébacées bien sûr mais aussi apocrines dans la majorité des cas.

Les carcinomes sébacés représentaient plus d'un quart de tous les cas de notre étude. Leur fréquence parmi les carcinomes annexiels en population générale varie entre la première place aux États-Unis avec 43% de prévalence et la dernière place dans la série du réseau français CARADERM avec 11% de prévalence (63,64). La prédominance féminine de notre étude est retrouvée dans les formes péri-oculaires d'après une grande série américaine de 811 cas alors qu'il existe une prédominance masculine dans les formes extra-oculaires. L'âge au diagnostic est par contre beaucoup plus tardif entre 68 et 73 ans (65). Les métastases sont présentes dans 8 à 14% des cas, ce qui est proche de nos résultats ($n = 1/22$ soit 4,5% des carcinomes sébacés) (66).

Les carcinomes apocrines sont nettement plus rares, avec une prévalence allant de 2,7 à 8% parmi les carcinomes annexiels (63,64). Ils surviennent préférentiellement dans les zones riches en glandes apocrines et peuvent survenir sur des tumeurs bénignes de différenciation apocrine ou encore sur des NS (67,68). Ce sont classiquement des tumeurs de croissance lente, mais des carcinomes apocrines peu différenciés peuvent avoir une évolution rapide en quelques mois (69). Dans notre étude, les carcinomes apocrines avaient une durée d'évolution particulièrement rapide de 2,4 mois en moyenne. Tous cas confondus, les métastases ganglionnaires synchrones ou métachrones ne sont pas rares (entre 16 et 50%), ce qui rejoint les données de notre étude avec quasiment la moitié des cas qui avaient des métastases ($n = 6$) (36). A contrario, les carcinomes basocellulaires et les carcinomes épidermoïdes ne semblent pas plus fréquents sur NS que dans la population générale ; bien entendu, aucune comparaison objective ne peut être réalisée puisque dans les séries, près de 50% des patients étaient des mineurs.

Seuls rares cas de tumeurs malignes à cellules fusiformes et de mélanome ont été décrits.

Le rôle des mutations de la voie RAS dans la carcinogénèse des contingents sudoraux et sébacés est une hypothèse. La biologie moléculaire à l'origine de la tumorigénèse des carcinomes annexiels n'est pas bien établie et semble multifactorielle. Un cas intéressant de carcinome apocrine métastatique ganglionnaire et osseux avec des mutations au sein des gènes PIK3CA et KRAS a été décrit. Après progression sous chimiothérapie, une réponse partielle persistante a été sous évérolimus, un inhibiteur de mTOR (70).

D. Quels critères semblent être associés à une évolution métastatique en comparaison aux cas localisés ?

Dans la population de cas métastatiques, il n'y avait pas de différence significative selon le sexe, l'âge, la localisation du NS et la présentation clinique nodulaire des tumeurs par rapport aux tumeurs localisées. Aucun cas pédiatrique n'a été décrit. En revanche, ces tumeurs étaient plus souvent ulcérées. La croissance était plus rapide et il y avait plus souvent une infiltration de l'hypoderme, mais sans différence significative. Alors que les carcinomes sébacés sont plus fréquents que les apocrines, ils donnent moins souvent lieu à des métastases. Etant donné le faible nombre de cas, il faut rester prudent dans l'interprétation de ces données.

E. Force et limites de l'étude

Cette étude est la première revue de la littérature portant sur plus de 4000 cas de NS et intégrant des cas isolés et des séries histopathologiques. Cette étude a cependant plusieurs limites. Il s'agit d'une étude narrative réalisée par un seul investigateur. Les données cliniques et thérapeutiques ne sont évidemment pas standardisées et il y a beaucoup de données manquantes.

Malgré le biais de publication majeur (un auteur publie un cas isolé de tumeur maligne mais jamais les dizaines de NS classiques qu'il a excisé), le nombre total de cas reste très faible. Plus les séries augmentent dans le temps, plus on se rend compte finalement que la fréquence des cas malins était surestimée : notre vision est totalement biaisée car on ne publie que ce qui est rare. Toutes les tumeurs dont le caractère malin était certain ont été prises en compte ; notre sélection a éliminé une quarantaine de cas insuffisamment décrits. Même si on les ajoutait à l'effectif total, on reste à moins de 150 cas, donc une extrême rareté. La prévalence des tumeurs malignes est impossible à estimer, mais la transformation est clairement un événement extrêmement rare, ce qui n'avait jamais été précisé jusqu'à présent.

V. Conclusions

Les tumeurs malignes se développant sur nævus sébacé sont des situations classiquement évoquées par tous les dermatologues. Leur fréquence a été sans doute largement surestimée dans les années 1960, où des séries recensaient de nombreuses tumeurs considérées à tort comme des carcinomes basocellulaires, avec des prévalences pouvant atteindre 50%.

L'exérèse prophylactique des nævus sébacés était alors recommandée. Avec la meilleure connaissance des tumeurs annexielles, ces tumeurs ont été reclassées en trichilemmomes et sébacéomes essentiellement. Néanmoins, d'authentiques tumeurs malignes ont été décrites, dont certaines avec une évolution métastatique. Nous avons réalisé une revue narrative de la littérature sur l'ensemble des cas de tumeurs malignes sur nævus sébacé afin d'en déterminer les caractéristiques cliniques et histopathologiques, notamment celles des cas métastatiques.

La recherche a été faite sur la base de données MEDLINE à partir des mots clés (nævus OR nevus) AND (sebaceous OR sebaceous) sur l'ensemble des cas de nævus sébacés décrits, à visée exhaustive. Il y avait une très large majorité d'articles (n = 1156) qui ne décrivaient aucune malignité. Parmi les 155 articles restants, nous avons éliminé après analyse histopathologique de l'iconographie les cas finalement bénins, de malignité douteuse ou comportant des données manquantes, mais ces cas de figure étaient finalement rares (95 cas).

Notre recherche a donc abouti à un total de 80 tumeurs malignes sur nævus sébacé, ce qui en fait un évènement rarissime, même si l'on prenait en compte les cas de malignité douteuse (n = 15). Notre recherche a permis de constater que les tumeurs malignes sur nævus sébacé ont une présentation clinique suspecte : ce sont majoritairement des nodules entre 1 et 4 cm ayant tendance à grandir progressivement, avec des disparités selon le sous-type histologique. Un tiers étaient ulcérées et hémorragiques, mais toutes étaient indolores. Elles touchent autant les hommes que les femmes, à un âge moyen de 53,7 ans ; seulement trois cas pédiatriques ont

été décrits (de 9 à 16 ans). Les nævus sébacés sous-jacents n'avaient aucune particularité clinique. L'exérèse des tumeurs localisées en marges saines a permis quasiment toujours la guérison, avec une durée de surveillance notable de 25 mois en moyenne lorsque les données étaient disponibles (au moins un an de suivi chez 23 patients sur 31). Une précaution particulière concernant les carcinomes apocrines est à souligner en raison de leurs fréquentes métastases, souvent diagnostiquées au cours du suivi post-opératoire de tumeurs initialement localisées. Il y a une nette prédominance de carcinomes annexiels (49 cas, 61%), avec 22 carcinomes sébacés et 13 carcinomes apocrines, ces derniers ayant une croissance plus rapide et une durée d'évolution plus courte (2,4 mois en moyenne) que les autres tumeurs. Le reste était des carcinomes épidermoïdes et basocellulaires (26 cas, 32%), 2 mélanomes et 3 tumeurs fusocellulaires. Nous avons identifié 14 cas métastatiques (17,5% de l'ensemble), ce qui est inférieur aux taux de cas métastatiques de la plupart des carcinomes annexiels. Dans ces cas, les tumeurs primitives étaient plus souvent ulcérées et avaient une croissance cinq fois plus rapide (1 cm/mois en moyenne). Il s'agissait majoritairement de carcinomes apocrines (n = 6) avec une croissance rapide de 1 à 5 mois jusqu'au diagnostic, ce qui représente la moitié des carcinomes apocrines de la série. Ces chiffres sont proches des prévalences de métastases des carcinomes apocrines publiés (16 à 50%). Quasiment tous les cas avaient des métastases ganglionnaires ; il s'y associait dans moins d'un tiers des cas des métastases viscérales. La majorité des cas métastatiques était des tumeurs localisées, avec métastases ganglionnaires en post-opératoire précoce (5,3 mois en moyenne). Les tumeurs d'emblée métastatiques étaient moins fréquentes et concernaient notamment 2 carcinomes apocrines d'évolution rapide en 1 et 2 mois. Les autres tumeurs avaient une évolution lente en 1 à 2 ans, ou inconnue. Le traitement était essentiellement chirurgical, avec curage ganglionnaire, rarement une radiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ou une chimiothérapie néoadjuvante. Cinq décès ont été comptabilisés au total, mais avec un suivi court ou non connu.

Les tumeurs malignes sur nævus sébacé sont donc exceptionnelles. La présentation est en général clairement suspecte, chez des adultes après 40 ans. Devant un nodule ulcéré, hémorragique ou bien ayant tendance à grandir chez un adulte, il faut évidemment faire une biopsie-exérèse. Ces données confirment le fait qu'il n'y a aucun lieu de faire des exérèses « prophylactiques », a fortiori chez les très jeunes enfants. Une surveillance simple est tout à fait raisonnable.

D'exceptionnelles métastases ont été décrites (surtout des carcinomes apocrines), souvent après une tumeur de croissance très rapide, mais jamais chez des enfants.

Cette revue narrative est la plus exhaustive de la littérature, même si les cas publiés ont souvent des données manquantes. Une nouvelle étude sera maintenant réalisée à partir de la collection du laboratoire de Dermatopathologie de Strasbourg de 1999 à 2023 en se concentrant sur les cas malins, en complément de la série précédemment publiée sur tous les spécimens de nævus sébacés de 1932 à 1998. L'étude du réseau CARADERM à paraître abordera le risque métastatique des carcinomes annexiels, qu'on pourra comparer à ceux développés sur nævus sébacé.

Vu et approuvé
Strasbourg, le 16 AOUT 2023
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Chirurgie et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



VU
Strasbourg, le 11/8/23...
Le président du jury de thèse
Professeur Bernard CRIBIER
UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Service de Dermatologie
1 Place de l'Hôpital
67000 STRASBOURG Cedex

VI. Annexe

Caractéristiques épidémiologiques
Sexe
Âge
Origine
Antécédents
Caractéristiques du NS
Distribution
Présentation clinique
Taille
Caractéristiques des tumeurs malignes
Présentation clinique
Taille
Vitesse d'évolution
Type histologique
Métastases
Décès
Traitement
Récidives lors du suivi
Tumeurs bénignes associées

Annexe 1 : Questionnaire standardisé de recueil des données.

VII. Références

1. Happle R. What is a nevus? A proposed definition of a common medical term. *Dermatology*. 1995;191(1):1-5.
2. Boeckler P, Happle R, Lipsker D. Mosaïcisme. *EMC - Dermatol*. 2006;1(2):1-12.
3. Lenormand C, Lipsker D. Mosaïcisme. *EMC - Dermatol*. 2017;13(1):1-10.
4. Jadassohn J. Bemerkungen zur Histologie der systematisirten Naevi und über ‘‘Talgdrüsen-Naevi’’. *Arch Für Dermatol Syph*. 1895;33(1):375-372.
5. Lenormand C, Happle R, Lipsker D. Chapitre 7-7 : Nævus (hamartomes) épidermiques. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 6th edition. Elsevier Masson; 2017. p. 357.
6. Rosen H, Schmidt B, Lam HP, Meara JG, Labow BI. Management of Nevus Sebaceous and the Risk of Basal Cell Carcinoma: An 18-Year Review. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(6):676-81.
7. 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(2):99-117.
8. Cribier B, Battistella M. Chapitre 13 : Tumeurs et kystes cutanés - Tumeurs sébacées bénignes - Naevus sébacé. *Dermatologie De la clinique à la microscopie*. Elsevier Masson; 2015. p. 275-6.
9. Groesser L, Herschberger E, Ruetten A, Ruivenkamp C, Lopriore E, Zutt M, et al. Postzygotic HRAS and KRAS mutations cause nevus sebaceous and Schimmelpenning syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(7):783-7.
10. Levinsohn JL, Tian LC, Boyden LM, McNiff JM, Narayan D, Loring ES, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Somatic Mutations in HRAS and KRAS , which Cause Nevus Sebaceous. *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):827-30.
11. Aslam A, Salam A, Griffiths CEM, McGrath JA. Naevus sebaceus: a mosaic RASopathy. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(1):1-6.
12. Pautrier LM. Le naevus sébacé de la face et du cuir chevelu. L’épithélioma sébacé. *Ann Derm Syph*. 7ème série. 1936;897-938.
13. Santibanez-Gallerani A, Marshall D, Duarte AM, Melnick SJ, Thaller S. Should Nevus Sebaceous of Jadassohn in Children be Excised? A Study of 757 Cases, and Literature Review: *J Craniofac Surg*. 2003;14(5):658-60.
14. Jones EW, Heyl T. Naevus sebaceus : a report of 140 cases with special regard to the development of secundary malignant tumours. *Br J Dermatol*. 1970;82(2):99-117.
15. Morioka S. The natural history of nevus sebaceus. *J Cutan Pathol*. 1985;12(3-4):200-13.

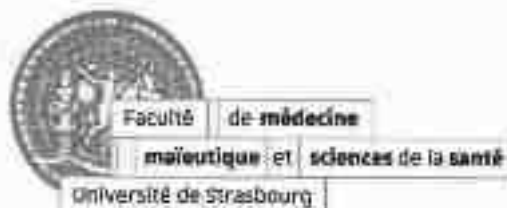
16. Serpas De López RME, Hernández-Pérez E. Jadassohn's Sebaceous Nevus. *J Dermatol Surg Oncol*. 1985;11(1):68-72.
17. Chun K, Vázquez M, Sánchez JL. Nevus sebaceus: clinical outcome and considerations for prophylactic excision. *Int J Dermatol*. 1995;34(8):538-41.
18. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(2):263-8.
19. Jaqueti G, Requena L, Yus ES. Trichoblastoma Is the Most Common Neoplasm Developed in Nevus Sebaceus of Jadassohn: A Clinicopathologic Study of a Series of 155 Cases. *Am J Dermatopathol*. 2000;22(2):108-18.
20. Cribier B, Battistella M. Chapitre 13 : Tumeurs et kystes cutanés - Tumeurs folliculaires bénignes - Trichoblastome. *Dermatologie De la clinique à la microscopie*. Elsevier Masson; 2015. p. 268-70.
21. Cribier B, Battistella M. Chapitre 13 : Tumeurs et kystes cutanés - Tumeurs sudorales apocrines bénignes - Syringocystadénome papillifère. *Dermatologie De la clinique à la microscopie*. Elsevier Masson; 2015. p. 281-2.
22. Cribier B, Battistella M. Chapitre 13 - Tumeurs et kystes cutanés - Carcinomes basocellulaires. *Dermatologie De la clinique à la microscopie*. Elsevier Masson; 2015. p. 292-5.
23. Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM. Chapitre 12-1 : Hamartome ou naevus : clarification terminologique. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 6th ed. Elsevier Masson; 2017. p. 623.
24. Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM. Chapitre 12 - 5 : Carcinomes basocellulaires. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 6th edition. Elsevier Masson; 2017. p. 653-6.
25. Belhadjali H, Moussa A, Yahia S, Njim L, Zakhama A, Zili J. Simultaneous occurrence of two squamous cell carcinomas within a nevus sebaceus of Jadassohn in an 11-year-old girl. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(2):236-7.
26. Taher M, Feibleman C, Bennett R. Squamous cell carcinoma arising in a nevus sebaceus of Jadassohn in a 9-year-old girl: treatment using Mohs micrographic surgery with literature review. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2010;36(7):1203-8.
27. Hashem R, Tynngård N, Lundmark K, Falk L. Microcystic Adnexal Carcinoma Originating in a Nevus Sebaceus: A Case Report of a 16-year-old Boy. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(12):1182-3.
28. Alhumidi A. Acantholytic squamous cell carcinoma arising in a nevus sebaceus: A case report. *Int J Health Sci*. 2013;7(3):343-6.
29. Hihara M, Mitsui T, Kakudo N, Kuro A, Kusumoto K. Giant sebaceous nevus occupying half of the head associated with sebaceous carcinoma, apocrine adenocarcinoma, and basal cell carcinoma: A case report. *JPRAS Open*. 2022;32:88-92.

30. Manonukul J, Omeapinyan P, Vongjirad A. Mucoepidermoid (adenosquamous) carcinoma, trichoblastoma, trichilemmoma, sebaceous adenoma, tumor of follicular infundibulum and syringocystadenoma papilliferum arising within 2 persistent lesions of nevus sebaceous: report of a case. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(7):658-63.
31. Kamyab-Hesari K, Seirafi H, Jahan S, Aghazadeh N, Hejazi P, Azizpour A, et al. Nevus sebaceous : a clinicopathological study of 168 cases and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2016;55(2):193-200.
32. Wu A, Rajak SN, Chiang C, Lee W, Huilgol SC, Selva D. Epidemiology of cutaneous sebaceous carcinoma. *Australas J Dermatol.* 2021;62(1):57-9.
33. Jo MS, Kwon KH, Shin HK, Choe J, Jang TJ. Sebaceous carcinoma arising from the nevus sebaceous. *Arch Plast Surg.* 2012;39(4):431-3.
34. Matsuda K, Doi T, Kosaka H, Tasaki N, Yoshioka H, Kakibuchi M. Sebaceous Carcinoma Arising in Nevus Sebaceous. *J Dermatol.* 2005;32(8):641-4.
35. Bostanci S, Akay BN, Erdem C, Okcu Heper A, Farabi B. Sebaceous carcinoma and basal cell carcinoma arising within nevus sebaceous on the face-A rare entity with dermatoscopic findings. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13576.
36. Hollowell KL, Agle SC, Zervos EE, Fitzgerald TL. Cutaneous apocrine adenocarcinoma: Defining epidemiology, outcomes, and optimal therapy for a rare neoplasm. *J Surg Oncol.* 2012;105(4):415-9.
37. Tanese K, Wakabayashi A, Suzuki T, Miyakawa S. Immunoexpression of human epidermal growth factor receptor-2 in apocrine carcinoma arising in naevus sebaceous, case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2010;24(3):360-2.
38. Wu ZW, Shi W min, Sun Y, Li XJ, Song J. Cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma in nevus sebaceous. *Int J Dermatol.* 2010;49(12):1429-31.
39. Arshad AR, Azman WS, Kreetharan A. Solitary sebaceous nevus of Jadassohn complicated by squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *Head Neck.* 2008;30(4):544-8.
40. Mikoshiba Y, Minagawa A, Sano T, Okuyama R. Pink nodule accompanied with clustered yellow globules at the periphery. *JAAD Case Rep.* 2017;3(4):351-3.
41. Misago N, Narisawa Y. Tricholemmal Carcinoma in Continuity With Trichoblastoma Within Nevus Sebaceous: *Am J Dermatopathol.* 2002;24(2):149-55.
42. Liu Y, Valdebran M, Chen J, Elbendary A, Wu F, Xu M. Nevus Sebaceous of Jadassohn With Eight Secondary Tumors of Follicular, Sebaceous, and Sweat Gland Differentiation. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(11):861-6.
43. Kim JT, Lee SH, Cho PD, Shin HW, Kim HS. Trichoblastic Carcinoma Arising from a Nevus Sebaceous. *Arch Plast Surg.* 2016;43(3):297-9.
44. Lountzis N, Junkins-Hopkins J, Uberti-Benz M, Elenitsas R. Microcystic adnexal carcinoma arising within a nevus sebaceous. *Cutis.* 2007;80(4):352-6.

45. Tarkhan II, Domingo J. Metastasizing eccrine porocarcinoma developing in a sebaceous nevus of Jadassohn. Report of a case. *Arch Dermatol.* 1985;121(3):413-5.
46. Schirren CG, Pfirstinger H. On the development of squamous cell carcinoma based on Jadassohn's nevus sebaceous. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 1963;14:397-401.
47. Domingo J, Helwig EB. Malignant neoplasms associated with nevus sebaceous of Jadassohn. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1(6):545-56.
48. Premalata CS, Kumar RV, Malathi M, Shenoy AM, Nanjundappa N. Cutaneous leiomyosarcoma, trichoblastoma, and syringocystadenoma papilliferum arising from nevus sebaceous. *Int J Dermatol.* 2007;46(3):306-8.
49. Tronnier M, Vogelbruch M. Atypical fibroxanthoma arising in an area of syringocystadenoma papilliferum associated with nevus sebaceous: positivity of the atypical fibroxanthoma component for CD31. *J Cutan Pathol.* 2007;34(1):58-63.
50. Chou CY, Chen WY, Wang KH, Chen TC. Carcinosarcoma derived from nevus sebaceous. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):719-21.
51. Abe S, Yamamoto Y, Uno S ichi, Andou M, Akasaka T, Mihm MC. Malignant melanoma arising in a sebaceous nevus of the scalp. *Br J Plast Surg.* 2003;56(2):171-3.
52. Kimball KM, Craig E, Barrick C, Usmani A. Malignant Melanoma Arising in a Prolific Nevus Sebaceous With Colonization of Trichoblastoma. *Am J Dermatopathol.* 2023;45(3):196-200.
53. Crandall M, Satter EK, Hurt M. Extraocular sebaceous carcinoma arising in a nevus sebaceous during pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):111-113.
54. Wu W, Modi GM, Mir MR, Srivastava D. Sebaceous Carcinoma Arising Within a Nevus Sebaceous Excised by Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg.* 2017;43(9):1181-4.
55. Seco Navedo MA, Fresno Forcelledo M, Orduña Domingo A, Junco Petrement P, Soler Sanchez T. Syringocystadenoma papilliferum with malignant evolution. Presentation of a case. *Ann Dermatol Venereol.* 1982;109(8):685-9.
56. Satter E, Grady D, Schlocker CT. Syringocystadenocarcinoma papilliferum with locoregional metastases. *Dermatol Online J.* 2014;20(4):22335.
57. Parekh V, Guerrero CE, Knapp CF, Elmets CA, McKay KM. A Histological Snapshot of Hypothetical Multistep Progression From Nevus Sebaceous to Invasive Syringocystadenocarcinoma Papilliferum. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(1):56-62.
58. Kantrow SM, Ivan D, Williams MD, Prieto VG, Lazar AJ. Metastasizing Adenocarcinoma and Multiple Neoplastic Proliferations Arising in a Nevus Sebaceous. *Am J Dermatopathol.* 2007;29(5):462-6.
59. Bostanci S, Akay BN, Erdem C, Okcu Heper A, Farabi B. Sebaceous carcinoma and basal cell carcinoma arising within nevus sebaceous on the face—A rare entity with dermatoscopic findings. *Dermatol Ther.* 2020;33(4).

60. Ye Q, Shen X, Wang J, Li FZ, Fang S. Metastasis of a basosquamous carcinoma arising in a nevus sebaceus. *J Cutan Pathol.* 2023;50(4):306-9.
61. Ogata D, Namikawa K, Nakano E, Fujimori M, Uchitomi Y, Higashi T, et al. Epidemiology of skin cancer based on Japan's National Cancer Registry 2016–2017. *Cancer Sci.* 2023;114(7):2986-92.
62. Tripathi R, Ezaldein HH, Scott JF, Bordeaux JS. Trends in the incidence and survival of eccrine malignancies in the United States: A SEER population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(6):1769-71.
63. Battistella M, Balme B, Jullie ML, Zimmermann U, Carlotti A, Crinquette M, et al. Impact of expert pathology review in skin adnexal carcinoma diagnosis: Analysis of 2573 patients from the French CARADERM network. *Eur J Cancer.* 2022;163:211-21.
64. Gibbs DC, Yeung H, Blalock TW. Incidence and trends of cutaneous adnexal tumors in the United States in 2000-2018: A population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):226-8.
65. Liszewski W, Amon G, Blanchette D, Maher IA. Survival and demographic differences of periocular and nonperiocular sebaceous carcinomas. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):224-7.
66. Cicinelli MV, Kaliki S. Ocular sebaceous gland carcinoma: an update of the literature. *Int Ophthalmol.* 2019;39(5):1187-97.
67. Nishikawa Y, Tokusashi Y, Saito Y, Ogawa K, Miyokawa N, Katagiri M. A Case of Apocrine Adenocarcinoma Associated with Hamartomatous Apocrine Gland Hyperplasia of Both Axillae: *Am J Surg Pathol.* 1994;18(8):832-6.
68. Edgar N, Schuering RA, Esguerra D, Miller RA, van der Kooi K. Primary cutaneous apocrine carcinoma arising within a nevus sebaceus. *Cutis.* 2018;102(4):291-4.
69. Chamberlain RS, Huber K, White JC, Travaglino-Parda R. Apocrine Gland Carcinoma of the Axilla: Review of the Literature and Recommendations for Treatment. *Am J Clin Oncol.* 1999;22(2):131-5.
70. Libertini M, Oneda E, Di Biasi B, Savelli G, Zaniboni A. Cutaneous Adnexal Carcinoma with Apocrine Differentiation: A Challenging Diagnosis and Personalized Treatment with mTOR Inhibitor in a Very Rare Disease. *Case Rep Oncol.* 2020;13(3):1091-6.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : SCHNEIDER Prénom : Najane

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale : 

À Strasbourg le 05/08/2023

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ

Introduction. La prévalence des tumeurs malignes sur nævus sébacé a été surestimée des années 1960 à 1990, conduisant à l'exérèse prophylactique de nombreux nævus sébacés en l'absence de toute suspicion clinique de malignité. Avec la meilleure connaissance des tumeurs annexielles, leur fréquence a été revue à la baisse mais le nombre de cas malins et de cas métastatiques ainsi que leurs caractéristiques n'avaient pas encore été estimés dans la littérature.

Matériel et Méthodes. Nous avons réalisé une étude narrative de la littérature de l'ensemble des cas décrits de tumeurs malignes sur nævus sébacé afin de mieux caractériser cette entité. Notre étude a permis d'identifier 80 tumeurs malignes sur nævus sébacé publiées après 1963.

Résultats. Les tumeurs malignes sur nævus sébacé sont des nodules parfois ulcérés et/ou hémorragiques survenant quasiment exclusivement chez des adultes de plus de 40 ans et dont la rapidité de croissance varie selon le type histologique. Trois cas pédiatriques ont été observés au total. Les carcinomes annexiels sont les tumeurs malignes les plus fréquentes, avec une prédominance de carcinomes sébacés, suivis par les carcinomes apocrines qui avaient une croissance plus rapide que les autres tumeurs. L'exérèse chirurgicale en marges saines semble permettre la guérison à l'exception de certains carcinomes apocrines. Quatorze cas métastatiques ont été décrits à partir de tumeurs agressives, de croissance rapide, plus souvent ulcérées, avec une prédominance de carcinomes apocrines. Aucune métastase n'a été décrite chez des mineurs.

Discussion. La présence d'un nodule qui semble grandir chez un adulte de plus de 40 ans, a fortiori ulcéré ou hémorragique, sur nævus sébacé impose la réalisation d'une biopsie-exérèse. L'exérèse prophylactique des nævus sébacés chez des patients mineurs n'est pas appropriée et une surveillance clinique semble suffisante. En cas de carcinome apocrine sur nævus sébacé, le suivi doit être régulier en raison de l'association fréquente de métastases.

Conclusions. Les tumeurs malignes sur nævus sébacés sont des situations rarissimes où la suspicion clinique de malignité est souvent évidente. La plupart des cas sont localisés au diagnostic et les formes métastatiques sont exceptionnelles.

Rubrique de classement : Dermatologie et Vénérologie

Mots-clés : nævus sébacé, tumeurs malignes

Président : Monsieur le Professeur Bernard CRIBIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Dan LIPSKER

Monsieur le Docteur Cédric LENORMAND

Adresse de l'auteur : 14 rue de l'Angle, 67800 BISCHHEIM