

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 12 novembre 2014  
Par Céline Delattre**

---

**Naevus mélanocytaires, Impact des rayonnements UV et  
prévention contre le mélanome**

---

**Membres du jury :**

**Président : M. SIEPMANN Juergen**

Professeur de Pharmacotechnie à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur : M. KARROUT Youness**

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Membres extérieurs : Docteur BONNEVALLE Annie**

Dermatologue et praticien attaché en photodermatologie au  
CHRU de Lille

**Melle CLAY Céline**

Docteur en pharmacie - Saint-Omer





## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2  
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03 20 96 40 40 - 📠 03 20 96 43 64

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Patrick PELAYO  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Monique CAPRON  
Professeur Salem KACET  
Madame Stéphanie DAMAREY  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Damien CUNY  
Assesseurs : Mme Nadine ROGER  
Professeur Philippe CHAVATTE  
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique

M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire

Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

## Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

## Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

## Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France  
Pôle de Recherche  
et d'Enseignement Supérieur



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# **Remerciements**

## ***A Monsieur Juergen Siepmann,***

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Veuillez, recevoir l'expression de mon profond respect.

## ***Au Docteur Annie Bonnevalle,***

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse, merci de m'avoir accueillie dans votre service, de m'avoir guidée et de m'avoir apporté de précieux conseils. Veuillez trouver, à travers cette thèse, l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon admiration.

## ***A Madame Florence Siepmann,*** ma conseillère de thèse,

Merci d'avoir accepté de me suivre dans l'élaboration de ma thèse, merci pour votre écoute, votre soutien et votre gentillesse.

## ***A Monsieur Youness Karrouf,***

Merci de pouvoir vous compter parmi les membres de mon jury.

## ***A Mesdames Céline Clay et Corinne Moulière,*** docteurs en pharmacie, ainsi qu'à toute l'équipe de la pharmacie du Haut-Pont,

Merci de m'avoir transmis vos savoirs tout au long de ces années où j'ai pu exercer dans votre officine, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis de devenir le pharmacien que je suis aujourd'hui. Je garderai d'excellents souvenirs de mon expérience à la pharmacie du Haut-Pont.

## ***A toute l'équipe de la pharmacie Beniac et Labbe à Haubourdin,***

Merci de m'avoir accueillie et de m'avoir apporté, chacune à votre façon, vos connaissances qui ont été pour moi, un réel enrichissement durant mon stage de 6ème année.

## ***A Émilie, Lauriane, Louise et Pauline,*** mes voisines d'amphis mais surtout de véritables amies..

Inséparables, (comme cinq doigts de la main), nous avons affronté toutes ces heures de cours, de TP et d'ED ensemble mais nous y sommes arrivées finalement !!

Merci d'avoir pu partager ces belles années avec vous et merci de toujours pouvoir compter sur vous encore aujourd'hui.

***A mes amis de toujours,***

Celles et ceux avec qui j'ai franchi toutes les étapes de la vie collégienne puis lycéenne puis étudiante et qui, malgré nos diverses orientations, font encore partie de ma vie aujourd'hui. La liste serait trop longue mais merci en particulier à Fanny, Michou, Marie, Angèle, Amandine, Lina, Laure et Marine ;  
Merci d'avoir accepté certains de mes sacrifices, de m'avoir épaulée quand j'en avais besoin et surtout merci d'être toujours là..

***A Agnès et Alexia,***

Merci de faire partie de mes plus belles rencontres au cours de ces années, merci pour ces bons moments passés avec vous et pour les conseils avisés que vous m'avez apportés en tant que pharmacien.

***A mes parents,***

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir aidée et soutenue tout au long de mon cursus.

***A Cyril,***

Merci pour ta patience et ta compréhension durant ces derniers mois. Merci pour le soutien que tu m'apportes dans tout ce que j'entreprends et merci pour tous ces bons moments passés avec toi.

***A ma sœur, Marion,***

Merci pour ta confiance, ta bonne humeur et tous ces moments de folie que nous seules pouvons comprendre ! Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans tes études.

***A mon frère,***

***A toute ma famille,***

***A mes collègues,***

***A tous mes amis,***

# Table des matières

Remerciements.....	8
Introduction.....	13
Partie 1 : Une anomalie pigmentaire : le naevus.....	14
I.La peau.....	15
<i>I.1. Structure</i> .....	15
I.1.1.L'épiderme.....	15
I.1.2. Le derme.....	17
I.1.3. L'hypoderme.....	18
I.1.4. Les annexes cutanées.....	18
<i>I.2. Fonctions</i> .....	19
I.2.1. Rôle de protection.....	19
I.2.2. Rôle d'échanges.....	20
I.2.3. Rôle de thermorégulation.....	21
I.2.4. Rôle de perception.....	21
I.2.5. Rôle métabolique.....	21
<i>I.3.Mélanogenèse</i> .....	22
I.3.1.Synthèse de la mélanine .....	22
I.3.2.Régulation de la mélanogenèse .....	23
II.Naevus mélanocytaire.....	24
<i>II.1.Définition et épidémiologie</i> .....	24
<i>II.2.Facteurs de risque</i> .....	25
II.2.1.Facteur génétique.....	25
II.2.2.Exposition solaire.....	26
II.2.3.Autres facteurs.....	26
<i>II.3.Types et formes cliniques</i> .....	26
II.3.1. Naevus commun.....	27
II.3.1.a. Origine physiopathologique .....	27
II.3.1.b. Aspect clinique .....	27
II.3.2.Naevus congénital.....	31
II.3.2.a. Origine physiopathologique .....	31
II.3.2.b. Aspect clinique.....	32
II.3.3.Naevus atypique.....	33
II.3.4.Différentes formes cliniques.....	35
III.Suivi et complications.....	40
<i>III.1.Surveillance des naevi</i> .....	40
<i>III.2.Complications cutanées</i> .....	42
III.2.1.Folliculites.....	42
III.2.2.Hémorragies sous naeviques.....	42
III.2.3.Eczématisation ou phénomène de Meyerson.....	42
III.2.4.pseudomélanome d' Ackerman.....	43
<i>III.3.Traitements</i> .....	43
III.3.1.Objectifs.....	43
III.3.2.Techniques d'exérèse.....	45

III.3.2.a. Techniques chirurgicales.....	45
III.3.2.b. Techniques dermatologiques.....	46
Partie 2 : Les effets du soleil sur la peau.....	47
I.Rayonnements UV.....	48
I.1.Nature du spectre .....	48
I.2.Facteurs de variations du rayonnement UV .....	50
I.2.1.La latitude .....	50
I.2.2.L'altitude.....	50
I.2.3.L'heure.....	50
I.2.4.La saison.....	50
I.2.5.La nature du sol .....	50
I.2.6.Les conditions atmosphériques.....	51
II.Risques des UV sur la peau.....	51
II.1.Les risques à court et moyen terme .....	51
II.1.1.Pigmentation immédiate .....	51
II.1.2.Erythème actinique .....	52
II.1.3.Photosensibilisation .....	53
II.1.3.a. Phototoxicité.....	53
II.1.3.b. Photoallergie.....	55
II.2.Les risques à long terme.....	58
II.2.1.Le vieillissement de la peau ou héliodermie .....	58
II.2.2.Les cancers de la peau .....	60
II.2.2.a. Le carcinome basocellulaire.....	61
II.2.2.b. Le carcinome spinocellulaire ou épidermoïde.....	63
III.Du naevus au mélanome.....	64
III.1.Généralités.....	64
III.1.1.Définition et épidémiologie .....	64
III.1.2.Développement du mélanome.....	65
III.1.2.a. Prédilection et facteurs de risque .....	65
III.1.2.b. Transformation tumorale .....	67
III.2.Classification et formes cliniques.....	68
III.2.1.Le mélanome superficiel extensif ou Superficial Spreading Melanoma (SSM) .....	68
III.2.2.Le mélanome de Dubreuilh ou lentigo malin (LMN) .....	69
III.2.3.Le mélanome acro-lentigineux (ALM) .....	70
III.2.4.Le mélanome nodulaire .....	71
III.3.Stades de la maladie et pronostic .....	72
III.3.1.Caractéristiques de la tumeur primaire: paramètre T.....	72
III.3.2.L'atteinte des ganglions lymphatiques et la présence de métastases en transit: paramètre N .....	75
III.3.3.La présence de métastases à distance: paramètre M.....	75
III.4.Prise en charge.....	80
III.4.1.Les traitements.....	80
III.4.1.a. La chirurgie.....	80
III.4.1.b. L'immunothérapie .....	83
III.4.1.c. La radiothérapie externe .....	83
III.4.1.d. La chimiothérapie .....	84
III.4.1.e. Les nouveaux traitements .....	85

III.4.2.Prise en charge par stade.....	87
III.4.2.a. Au stade du mélanome localisé ou primitif .....	88
III.4.2.b. Au stade des ganglions lymphatiques ou des métastases en transit .....	88
III.4.2.c. Au stade métastatique .....	89
Partie 3: Prévention contre le mélanome et conseils à l'officine.....	90
I.Dépistage .....	91
II.Photoprotection.....	94
II.1.La protection physique ou vestimentaire .....	94
II.2.La photoprotection topique.....	95
II.2.1.Les écrans .....	96
II.2.2.Les filtres .....	97
II.2.2.a. Les filtres à UVB .....	97
II.2.2.b. Les filtres à large spectre .....	100
II.2.2.c. Les filtres à UVA .....	102
II.2.2.d. Les filtres d'origine naturelle .....	103
II.2.3.Les antioxydants ou pièges à radicaux libres .....	103
II.3.Les limites de la photoprotection topique.....	104
II.3.1.Toxicité locale .....	104
II.3.2.Toxicité systémique .....	105
II.4.Formes galéniques des photoprotecteurs .....	106
II.4.1.Les huiles.....	106
II.4.2.Les émulsions.....	107
II.4.3.Les gels aqueux.....	107
II.4.4.Les sticks.....	107
II.5.Détermination de l'efficacité d'un produit de protection solaire.....	108
II.5.1.Indices de protection, facteur de protection solaire .....	108
II.5.2.Efficacité dans le domaine UVA .....	109
II.5.3.Photostabilité du produit .....	110
II.5.4.Résistance à l'eau et rémanence .....	110
II.6.Conditions d'étiquetage .....	111
III. Place du pharmacien, Conseils à l'officine.....	112
III.1.Éducation des patients .....	112
III.2.Règles d'exposition au soleil.....	113
III.2.1.Chez l'adulte .....	114
III.2.2.Chez l'enfant .....	115
III.3.Critères de choix de la protection solaire.....	117
III.3.1.Le phototype .....	117
III.3.2.Les conditions d'ensoleillement .....	118
III.3.3.Autres critères de choix .....	120
III.4.Lutte contre les idées reçues .....	120
III.4.1.Le danger des cabines UV .....	121
III.4.2.Quelques idées reçues .....	122
Conclusion.....	123
ANNEXES.....	124
Bibliographie.....	128

## Introduction

La peau, organe complexe et essentiel à l'organisme, est dotée de nombreuses vertus et représente l'élément clé de notre apparence. Si sa composition permet une protection idéale vis à vis des agressions extérieures, elle n'en demeure pas moins fragile. Ses imperfections que nous pouvons observer au quotidien en sont la preuve. La plus courante d'entre elles est la présence de naevus mélanocytaires plus connus sous le terme de grains de beauté.

Les naevus mélanocytaires sont des tumeurs bénignes de la peau d'apparence variée qui ne présentent, la plupart du temps, aucun risque. Malheureusement, ces tumeurs peuvent s'avérer être de véritables bombes à retardement et entraîner de graves complications comme le mélanome.

Le soleil, source de bien être, est en grande partie responsable de ces risques cutanés. Évidemment, il apporte de nombreux effets bénéfiques pour l'homme, mais il est aussi largement impliqué dans la constitution d'altérations plus ou moins graves de la peau.

Pour prévenir ces risques, il est essentiel d'éduquer la population sur les bons gestes à suivre et sur les comportements à risque qu'il faut éviter notamment vis à vis du soleil.

Dans une première partie, nous décrivons la peau dans son ensemble et nous nous intéresserons plus particulièrement aux différents types de naevus mélanocytaires ainsi qu'à leur surveillance.

La deuxième partie concernera les effets néfastes des UV sur la peau et la prise en charge du mélanome.

Enfin dans une troisième partie, nous présenterons les moyens de photoprotection ainsi que les actions de prévention à mettre en œuvre à l'officine.

## **Partie 1 : Une anomalie pigmentaire : le naevus**

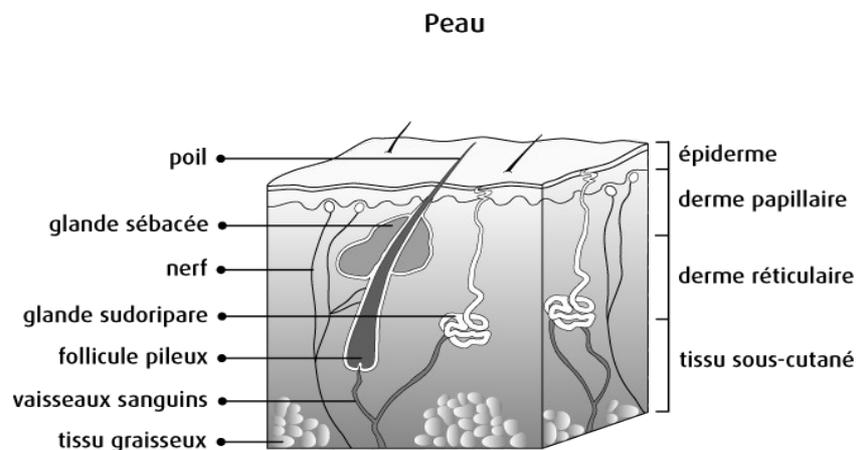
# I. La peau

## I.1. Structure (1–6)

La peau est un des organes les plus essentiels de notre corps. Il peut atteindre jusqu'à 2 mètres carré de surface et représente environ 4 kg du corps, mais varie en fonction de la taille et du poids des individus. La peau est également constituée de nombreuses annexes et elle est très vascularisée.

Outre son rôle principal de "barrière", la peau possède de multiples fonctions indispensables à l'organisme.

Elle se décompose en 3 parties superposées: l'épiderme, le derme et l'hypoderme.



**Figure 1: Schéma d'une coupe de peau (7)**

### I.1.1. L'épiderme

D'une épaisseur moyenne de 0,10 mm (allant de 50µm au niveau des paupières à 1000 µm au niveau des paumes des mains), l'épiderme représente la couche de protection par excellence car il est directement en contact avec les agressions extérieures. En revanche, il n'est ni vascularisé, ni innervé, il a donc majoritairement un rôle de barrière.

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié et kératinisé, constitué à la fois, d'une couche "vivante" et d'une couche "morte".

La couche "vivante" correspond à la partie la plus profonde de l'épiderme. Elle est composée de l'intérieur vers l'extérieur: de la jonction-dermo-épidermique (autrefois appelée lame basale), la couche basale (ou germinative), la couche épineuse (ou stratum spinosum plus souvent appelé corps muqueux de Malpighi) et la couche granuleuse (ou stratum granulosum).

D'une épaisseur de 30 à 40 nm, la jonction dermo-épidermique correspond à l'interface entre le derme et l'épiderme. Cette jonction est constituée principalement de nombreux kératinocytes mais également de collagènes et de fibres d'ancrage lui permettant d'assurer plusieurs fonctions fondamentales.

C'est seulement au niveau de la couche germinative que se produisent les mitoses cellulaires indispensables à la régénération de la peau.

Enfin, on trouve la couche "morte" composée de la couche claire et de la couche cornée.

Cette couche morte correspond à la dernière zone de transformation des cellules. Elle est essentiellement composée de cornéocytes (cellules ayant perdu leur noyau et leurs organites) et de kératine filamenteuse.

Ces cellules sont régulièrement desquamées ce qui permet l'élimination des microbes et des corps étrangers.

La couche cornée est également constituée de lipides intercellulaires, de sébum et de sueur formant un film hydrolipidique imperméable à l'eau, aux grosses molécules et aux bactéries.

Elle représente donc un véritable mur à la surface de la peau.

Quatre grands types de cellules composent l'épiderme:

➤ **Les kératinocytes**, qui représentent 80% des cellules de l'épiderme. Ils produisent la kératine et ont un *rôle de soutien* pour les autres cellules.

Ils garantissent également le renouvellement continu de l'épiderme. On parle de *turn over*. La transformation des cellules de la couche basale à la couche cornée chez un individu normal est d'environ 21 à 28 jours. Ils ont donc un état de kératinisation différent en fonction de la profondeur. Les cellules sont à l'origine cubiques puis s'aplatissent au fur et à mesure qu'elles remontent vers la couche cornée.

➤ **Les mélanocytes**, beaucoup moins nombreux. Ils sont situés uniquement au niveau de la couche basale. Ils résultent de la migration de précurseurs, les mélanoblastes, des crêtes neurales embryonnaires. Ils s'intercalent entre les kératinocytes par des prolongements dendritiques.

Les mélanocytes renferment des grains de mélanine appelés mélanosomes. C'est cette mélanine qui donne la pigmentation de la peau et permet de définir le phototype d'un individu. En effet, selon les individus, le nombre de mélanosomes est variable. Chez les populations noires par exemple, les mélanosomes sont très nombreux et persistent jusque la couche cornée.

De même, la qualité de la mélanine permet elle aussi de préciser le phototype d'une personne. Il faut pour cela, distinguer la phaéomélanine qui donne une pigmentation jaune orangée et l'eumélanine qui donne une pigmentation plutôt brune-noire. La variabilité entre individus dépend de la proportion de ces deux pigments dans l'épiderme.

Les mélanocytes ont essentiellement un *rôle de pigmentation* et de *photoprotection*.

➤ **Les cellules de Langerhans**, qui représentent 3 à 8% des cellules de l'épiderme.

Elles sont présentes au nombre de 700 au mm<sup>2</sup> principalement dans le stratum spinosum.

Comme les mélanocytes, elles n'ont pas de desmosomes et possèdent des dendrites qui contiennent des organites spéciaux appelés granules de Birbeck.

Elles sont sans cesse renouvelées à partir de la moelle osseuse d'où elles vont migrer pour acquérir leur fonctionnalité au sein de l'épiderme.

Ces cellules ont un rôle *immunitaire*, elles sont mobiles et elles présentent les antigènes aux lymphocytes T CD4+.

➤ **Les cellules de Merckel** qui sont nombreuses au niveau des lèvres et des doigts. Elles sont essentiellement situées dans la couche basale de l'épiderme. Ce sont des cellules neuro-endocrines qui constituent les récepteurs du tact. Elles sont donc en relation avec les terminaisons nerveuses libres.

## I.1.2. Le derme

Le derme est la partie qui confère la **solidité** et l'**élasticité** de la peau. Bien plus épais que l'épiderme, il mesure 1 à 4 mm de profondeur. Il est composé d'un tissu conjonctif comprenant une substance fondamentale, des cellules et des fibres. Cette substance fondamentale est caractérisée par la présence de glycoprotéines, des protéoglycanes ainsi que des fibres (collagène et élastine) formant ce qu'on appelle la matrice extra-cellulaire.

D'autre part, on distingue deux types de cellules: les fibroblastes qui sont des cellules fixes et qui permettent le phénomène de cicatrisation, et les cellules mobiles telles que les macrophages, les mastocytes ou encore les leucocytes qui participent à la défense de l'organisme.

Il convient de distinguer le derme dit **superficiel** (ou papillaire) du derme **profond** (ou réticulaire).

Ce dernier représente les 4/5 de l'épaisseur totale du derme. Il est très dense en fibres de collagènes et en cellules. Il est très vascularisé et innervé par de nombreuses veinules, artérioles et nerfs et comprend les annexes cutanées.

Le derme réticulaire est le véritable tissu de soutien de l'épiderme.

Le derme papillaire est plus lâche, formé de nombreux capillaires, de fibres de collagènes et d'élastine. La substance fondamentale y est aussi riche en substance fondamentale.

Le derme papillaire permet la plasticité et la nutrition des cellules épidermiques.

### **I.1.3. L'hypoderme**

C'est la dernière couche de la peau, elle est donc essentiellement conçue pour amortir les pressions exercées. L'hypoderme est constitué d'un tissu conjonctif lâche et très vascularisé composé de nombreux lobules graisseux remplis de cellules graisseuses appelées adipocytes.

L'hypoderme comprend 50 à 80 milliards d'adipocytes formant ce qu'on appelle le pannicule adipeux. Il a une épaisseur variable selon la localisation du corps( il est plus épais notamment au niveau des fesses et quasi inexistant au niveau des paupières par exemple) et selon le sexe (répartition androïde chez l'homme et répartition gynoïde chez la femme).

Outre sa fonction de "matelas", l'hypoderme constitue le manteau thermique de l'organisme. Grâce à sa composition, il contribue à protéger les organes profonds et représente un véritable réservoir énergétique et nutritif.

### **I.1.4. Les annexes cutanées**

Dans le derme, on distingue deux structures qui participent au maintien de l'intégrité de la peau.

#### ◆ *Les glandes sudoripares ou sudorales*

Deux types de glandes sudoripares sont à dissocier: les glandes apocrines et les glandes eccrines.

Les glandes eccrines sont présentes sur toute la surface de la peau sauf au niveau des lèvres et des zones génitales. On en compte 100 à 200/cm<sup>2</sup> en moyenne soit deux à cinq millions. Ce nombre diminue avec l'âge.

Ce sont des glandes exocrines, tubuleuses simples, pelotonnées d'une longueur de 5mm, élaborées pour évacuer la sueur eccrine directement à la surface cutanée. La sueur est un liquide salé, acide et limpide qui contient 99% d'eau et environ 1% d'électrolytes notamment des sels minéraux et organiques.

Elle peut contenir également des substances exogènes telles que des médicaments, des toxiques, que l'organisme veut éliminer. Elle permet surtout d'humidifier la peau et de refroidir l'organisme à la suite d'un effort physique ou d'une forte chaleur.

Elle a donc une importance vitale chez l'homme.

Les glandes apocrines sont plus grosses et plus profondes que les glandes eccrines. Elles sont moins nombreuses et sont localisées à des endroits bien précis notamment dans les creux axillaires et dans les régions ano-génitales.

Ce sont des glandes en tube souple, dilatées à la zone de sécrétion, qui s'ouvrent dans le follicule pileux pour déverser la sueur apocrine. Cette substance est laiteuse, épaisse et composée essentiellement d'acides gras aromatiques ce qui lui confère une odeur caractéristique quand elle est oxydée à la surface de la peau. Cette

sécrétion n'a pas un rôle déterminant pour l'organisme, elle permet plutôt une reconnaissance olfactive à caractère sexuel chez les animaux. Chez l'homme, elle n'est qu'un vestige de ce caractère.

La sécrétion sudoripare est régulée par le système nerveux et par les hormones.

### ◆ *Les follicules pilo-sébacés*

Ces follicules sont constitués du follicule pileux, du muscle arrecteur et de la glande sébacée.

Le follicule pileux correspond à l'ensemble de la cavité où se forme le poil. Il comprend des gaines folliculaires qui vont accompagner le trajet du poil, une tige pileuse et un bulbe pileux qui permet le renouvellement permanent des poils.

Le muscle arrecteur est un muscle lisse et très innervé. Il permet le redressement des poils à la suite d'une contraction déclenchée par le froid ou la peur.

La glande sébacée est une glande exocrine, acineuse en grappe, présente sur tout le corps sauf aux plantes et aux paumes. Elle est reliée au follicule pileux dans lequel elle répand une sécrétion de type holocrine appelée sébum. Ce sébum est exclusivement formé de lipides et permet de lubrifier le poil, de maintenir de l'eau dans la couche cornée et de protéger la peau des rayonnements du soleil et des micro-organismes.

## ***1.2. Fonctions (2,4,6)***

La peau est un organe vital qui possède de nombreuses propriétés indispensables pour l'organisme. On lui confère six grandes fonctions.

### **1.2.1. Rôle de protection**

Le rôle majeur de la peau est la protection contre les agressions extérieures. En effet, la peau est un véritable bouclier sur le plan physique, chimique, biologique et immunologique.

Elle est en permanence soumise à des chocs mécaniques qu'ils soient accidentels ou volontaires. C'est pourquoi, la peau assure l'amortissement de ces agressions en impliquant chaque partie.

L'hypoderme fait office de "coussin", il protège l'organisme des pressions exercées, le derme confère à la peau une bonne élasticité et compressibilité, quant à l'épiderme, il assure une résistance à la traction de la couche cornée par sa forte extensibilité.

La peau va également empêcher l'attaque des agents chimiques par la présence de kératine, composant très résistant de la couche cornée, et grâce au pouvoir tampon du film hydrolipidique.

D'autre part, la peau va aussi assurer une protection thermique. En effet, l'hypoderme est un très bon isolant du froid mais le derme met également en jeu des mécanismes de thermorégulation, sans oublier l'épiderme qui, par l'action des cellules de Merckel, active le phénomène de retrait grâce aux récepteurs du toucher.

L'épiderme va garantir la protection contre les rayonnements ultraviolets. Grâce au film hydrolipidique, les UV vont être filtrés et sélectivement absorbés. La couche cornée va réfléchir les rayonnements et elle va pouvoir s'épaissir à chaque exposition solaire.

L'irradiation par les UV va également induire le phénomène de bronzage, ce qui correspond à la stimulation de la mélanogenèse et donc à l'augmentation de la mélanine. Cela diminue les chances d'apparition d'un coup de soleil.

La mélanine joue un rôle majeur dans cette protection solaire car elle absorbe et réfléchit près de 90% des ultraviolets qui franchissent la couche cornée.

La peau est également la première barrière pour protéger l'organisme des micro-organismes. A nouveau, c'est la couche cornée et son film hydrolipidique qui assurent la défense. La peau est imperméable aux agents microbiens tant sur le plan mécanique grâce à l'architecture des cellules, que sur le plan chimique grâce à l'acidité de la sueur et du sébum.

De plus, si la première ligne de défense est dépassée, le derme va induire une réponse inflammatoire avec l'intervention des polynucléaires et des macrophages et les cellules de Langerhans vont déclencher une réponse immunitaire. Ainsi, les antigènes vont être très rapidement interceptés.

### **I.2.2. Rôle d'échanges**

La couche cornée ne s'arrête pas au simple fait de protéger des agressions extérieures. En effet, elle représente aussi une zone d'échanges entre la peau et l'environnement.

Elle empêche la fuite de l'eau contenue dans l'épiderme. Cela permet d'éviter la déshydratation cellulaire et assure le maintien de l'intégrité de la peau.

Elle empêche également la fuite des électrolytes et des protéines.

En revanche, certains produits appliqués sur la peau peuvent diffuser jusqu'aux vaisseaux dermiques et à l'inverse, les déchets issus du métabolisme des cellules sont éliminés dans l'atmosphère.

L'épaisseur, la surface et l'intégrité de la couche cornée module cette fonction d'échanges.

### **I.2.3. Rôle de thermorégulation**

L'homme est sans cesse soumis à des variations de température, il est donc indispensable pour l'organisme, de mettre en œuvre des mécanismes qui assurent le maintien de la température corporelle. C'est ce qu'on appelle la thermorégulation.

Chaque changement de température va entraîner une réaction au niveau de la peau. La chaleur provoque une vasodilatation dermique ce qui signale une augmentation de la température de la peau. Les glandes sudoripares vont alors déverser une quantité élevée de sueur afin de refroidir le corps. Le froid entraîne l'apparition de frissons ce qui stimule les cellules musculaires provoquant ainsi la production de chaleur. C'est ce qu'on appelle la thermogénèse.

Celle-ci peut être stimulée par le phénomène d'horripilation, c'est à dire par le redressement des poils ou encore par l'exercice musculaire ou la vasoconstriction dermique.

### **I.2.4. Rôle de perception**

La peau est l'organe clé d'un des cinq sens, le toucher. Cette fonction va permettre à l'homme de réagir rapidement et de s'adapter à l'environnement pour tout ce que nous faisons au quotidien.

Cette fonction est possible grâce aux récepteurs du tact présents sur les cellules de Merkel, reliés aux terminaisons nerveuses libres.

### **I.2.5. Rôle métabolique**

La peau possède deux fonctions métaboliques:

- Elle couvre les besoins énergétiques de l'organisme grâce aux phénomènes de lipogénèse et de lipolyse.
- Elle permet la synthèse de la vitamine D. Cette synthèse se fait sous l'influence des UVB à partir d'un précurseur alimentaire: le 7-déhydrocholestérol.

## I.3.Mélanogenèse

### I.3.1.Synthèse de la mélanine (6,8,11)

Notre phototype est caractérisé par la coloration de notre peau ainsi que par sa capacité à pigmenter. Celle-ci est variable d'un individu à l'autre et dépend de la production d'un pigment naturel: la mélanine.

La mélanine est synthétisée en plusieurs étapes dans des organites intracytoplasmiques appelés mélanosomes contenus dans les mélanocytes différenciés.

Cette synthèse porte le nom de *mélanogenèse*.

Elle donne la pigmentation de la peau mais c'est aussi la protection naturelle la plus efficace contre les rayonnements ultraviolets.

La mélanogenèse se déroule en plusieurs étapes et met en jeu des enzymes qui vont activer les réactions aboutissant à la formation de la mélanine dans les mélanosomes. Ces enzymes, présentes dans la paroi des mélanocytes, sont la Tyrosinase, la TRP 1 (Tyrosinase Related Protein 1) et la TRP 2 (Tyrosinase Related Protein 2).

Ces trois enzymes ont une structure proche mais, étant codées par des gènes différents, elles possèdent une fonction catalytique qui leur est propre.

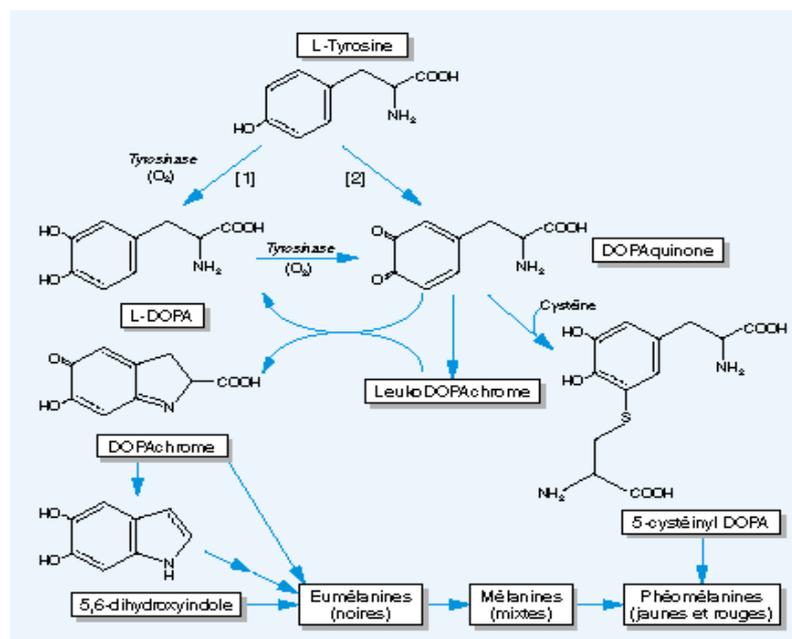


Figure 2: Schéma illustrant les voies de synthèses des mélanines (10)

C'est la Tyrosinase qui entre en jeu la première en hydroxylant un acide aminé, la tyrosine, en Dopa (Dihydroxyphénylalanine) puis, en oxydant la Dopa en Dopaquinone. A cette étape, deux voies de synthèse sont possibles selon qu'il s'agisse de la formation des eumélanines ou des phaéomélanines. (**Figure 2**)

La TRP 1 et la TRP 2 participent à la production des eumélanines : La TRP 2 isomérisé la dopachrome en acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA) et participe à la détoxification des mélanosomes. La TRP 1 permet l'oxydation du DHICA en acide indole-5,6 quinone-2-carboxylique et rend possible l'entrée des tyrosinases dans les mélanosomes.

La synthèse de phaéomélanines quant à elle, fait intervenir des composés soufrés tels que le glutathion ou la cystéine.

Lors d'une exposition aux UV, les phaéomélanines peuvent former des radicaux libres nocifs pour les mélanocytes. Elles peuvent donc être plus néfastes que protectrices d'autant plus si on s'expose beaucoup au soleil.

Les eumélanines vont plutôt former des blocs de protection au-dessus des noyaux des cellules protégeant ainsi l'ADN des agressions. Elles ont donc un rôle majeur lors d'une exposition solaire.

### **1.3.2.Régulation de la mélanogénèse (11,12)**

De nombreux facteurs régulent la mélanogénèse et principalement le rayonnement solaire.

- Les UV et plus particulièrement les UVB, vont venir agir sur les mélanocytes et les kératinocytes en augmentant leur nombre et leur taille. Les UVB activent un facteur de transcription, l' USF-1 ce qui permet de stimuler la prolifération des mélanocytes et d'améliorer leur activité.

Les UV stimulent également la production d'hormones kératinocytaires: l'alpha mélanocyte stimulating hormone (MSH) et l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui sont les plus puissants activateurs de la mélanogénèse.

Les UV sont responsables de la pigmentation **facultative**.

- D'autres facteurs interviennent dans la régulation de la synthèse de mélanines. Des facteurs chimiques tels que le monoxyde d'azote ou encore l'ion cuivre, indispensable à la tyrosinase mais aussi, des facteurs de croissance comme le stem cell growth factor (SCF), l'hepatocyte growth factor (HGF), l'endothéline-1 (ET1) et certaines prostaglandines.
- L'âge est également un facteur déterminant de la mélanogénèse. En effet, le nombre de mélanocytes diminue avec l'âge ce qui entraîne une perturbation de la pigmentation à la vieillesse entraînant l'apparition de petites taches.

Ces autres facteurs permettent la pigmentation dite **constitutive**.

## II.Naevus mélanocytaire

### *II.1.Définition et épidémiologie (13–17)*

La mélanine est un élément très important dans la protection de l'organisme, cependant, il arrive que sa production devienne anarchique et aboutisse à des anomalies de pigmentation. L'anomalie la plus connue étant l'apparition de naevus mélanocytaire, plus connue sous le nom de grain de beauté.

Les naevus mélanocytaires anciennement appelés naevus ou naevi pigmentaires résulte d'une augmentation de mélanocytes à la jonction dermo-épidermique de la peau, qui se regroupent en amas, formant ainsi des taches le plus souvent ovales, planes ou surélevées. On parle de tumeurs mélanocytaires bénignes.

On observe différents types de naevus qui se différencient par leur forme clinique, histologique, ou encore leur caractère pathogénique.



**Figure 3 : Naevus commun de taille normale (18)**

Les nævi ou naevus mélanocytaires apparaissent durant les vingt à trente premières années de la vie. Pratiquement tous les êtres humains possèdent des grains de beauté.

En moyenne, on compte vingt à trente naevus par personne. Très souvent, ces anomalies cutanées surviennent pendant l'embryogenèse.

On peut observer l'apparition de naevus dits congénitaux et donc présents dès la naissance. Ils sont considérés comme des dysembryoplasies.

Moins de 1% des enfants naissent avec un naevus et les naevus congénitaux de grande taille (c'est-à-dire supérieur à 20cm de diamètre prédictible à la taille adulte) sont très rarement rencontrés.

Le plus souvent, c'est à partir de 6 à 12 mois que les premiers naevus se forment, puis se multiplient au cours de l'enfance et de l'adolescence. On parle alors de naevus acquis.

Leur nombre croît jusqu'à la fin de l'adolescence puis se stabilise avant de régresser progressivement avec le vieillissement. Ils sont très rares après 80 ans.

Quand les naevus se multiplient, au niveau du tronc, ils sont plutôt élargis et peu nombreux, en revanche, ceux de la face et des membres, sont plus nombreux et plus petits.

Certains naevus disparaissent, d'autres changent de morphologie, ce qui nécessite une surveillance particulière.

Pendant la grossesse, il est possible que les naevus grossissent notamment au niveau de l'abdomen.

On note aussi que les individus de race caucasienne présentent beaucoup plus de naevus que les individus de race noire.

## ***II.2.Facteurs de risque (13–15)***

De nombreux facteurs favorisent l'apparition de naevus mais les deux principaux sont la génétique et l'exposition solaire.

### **II.2.1.Facteur génétique**

Les facteurs génétiques qui caractérisent la peau d'un individu sont liés au nombre et au type de naevus.

On sait que chez les personnes de type caucasiens, les naevus sont plus fréquents que chez les noirs ou les asiatiques.

De même, chez les sujets aux cheveux blonds ou roux, aux yeux et à la peau claire, possédant de nombreux éphélides (taches de rousseur) et présentant une forte disposition aux coups de soleil, on observera une proportion plus importante de naevus.

On remarque aussi une plus grande similitude de répartition des lésions naeviques chez les jumeaux monozygotes que dizygotes. De plus, un enfant a de fortes chances d'apparition d'un grand nombre de naevus si ses parents en possèdent également un nombre important.

Il se peut que cette transmission génétique soit plus néfaste et s'applique à un phénomène exceptionnel tel qu'un naevus atypique conduisant à un risque de mélanome.

## **II.2.2.Exposition solaire**

Comme pour la production de mélanine, l'exposition solaire est un facteur déclenchant à la formation de naevus. Après chaque été, de nombreuses personnes constatent l'apparition de nouveaux grains de beauté.

La répétition prolongée et l'heure des expositions contribuent à augmenter le nombre de naevus. Les expositions de forte intensité influencent sur les naevus de grande taille.

C'est sur les zones les plus photo-exposées qu'on remarque une plus forte densité de naevus.

## **II.2.3.Autres facteurs**

La dépression immunitaire serait également un facteur prépondérant à la formation de naevus, notamment chez les greffés, chez les séropositifs au VIH, chez les sujets sous chimiothérapie ou autre traitement immunosuppresseur (par exemple sous anticorps monoclonaux).

Chez un individu immunodéprimé, les nouvelles lésions vont plutôt apparaître au niveau des paumes et des plantes.

Un traitement par hormone de croissance pourrait être aussi prédisposant à la naevogenèse.

## **II.3.Types et formes cliniques (15–17,19–21)**

Il est difficile de donner une classification commune des naevus étant donné leur grande diversité clinique, histologique, pathogénique et chronologique. On peut donc classer les naevus selon plusieurs critères.

De manière générale, on distingue trois grands types de naevus :

- Naevus commun ou acquis
- Naevus congénital
- Naevus atypique

## **II.3.1. Naevus commun**

### **II.3.1.a. Origine physiopathologique (13,14,22)**

Les naevus communs ou acquis sont les naevus les plus fréquents, présents chez tous les individus. Ils n'apparaissent pas à la naissance.

Ce sont des tumeurs bénignes, acquises et ubiquitaires formées à partir de mélanocytes qui se regroupent et forment des thèques s'intercalant dans l'épiderme et /ou le derme.

Il existe plusieurs hypothèses quant à l'origine des naevus mélanocytaires.

Les naevus mélanocytaires acquis pourraient provenir de mutations tardives et être constitués à partir de mélanocytes matures. Ils proviendraient de la mutation oncogénique de B-Raf ayant stimulé la prolifération active des mélanocytes normaux et qui s'est terminée prématurément par l'induction d'une protéine p16 qui permet une entrée en sénescence des mélanocytes. Ainsi, les mélanocytes ne se multiplient plus mais restent actifs.

De plus, la perte d'adhésion avec les kératinocytes adjacents permettrait la formation de thèques de mélanocytes dans l'épiderme, le derme ou les deux.

Selon la répartition des cellules naeviques, on observera différents types de naevus mélanocytaires acquis.

S'ils sont situés dans la couche inférieure de l'épiderme, on parle de naevus jonctionnels, s'ils sont situés dans l'épiderme et le derme, ce sont des naevus composés ou mixtes et quand les mélanocytes se détachent de la membrane basale pour rejoindre le derme, on parle de naevus dermiques.

Le critère âge est à prendre en compte lorsqu'on se trouve devant un naevus.

En effet, l'activité jonctionnelle est réduite pendant la vieillesse alors qu'elle est maximale pendant l'enfance.

Une autre hypothèse a été mise en avant pour l'origine des mélanocytes naeviques dermiques et épidermiques. Ils proviendraient du derme profond et dériveraient des cellules de Schwann devant la ressemblance histologique. Les cellules de Schwann sont des cellules permettant la formation des gaines de myéline autour des axones. Les naevus semblent suivre une progression qui va de l'épiderme au derme profond. Les naevus les plus récents étant jonctionnels, ils finissent par devenir composés puis dermiques pour finalement prendre un aspect « neuroïde » (c'est-à-dire disposé en sorte de faisceaux).

### **II.3.1.b. Aspect clinique (15,17,19)**

Les naevus communs sont des papulonodules généralement hyperpigmentés. Ils présentent une grande variabilité clinique mais le plus souvent, ils sont de petite taille, souvent inférieure à 5mm et de couleur homogène. Ils sont ovales ou arrondis et leur taille est plutôt stable chez un même individu.

En revanche, d'une personne à une autre, il y a une grande diversité du nombre de naevus et de leur aspect clinique.

Malgré ces variantes, le diagnostic de ces lésions est assez facile.

Dans les naevus communs, on rencontre deux types cliniques :

- **Les naevus tubéreux**, présents plutôt sur le visage, localisés dans le derme. Ces naevus sont peu ou pas pigmentés, de consistance molle et forment un petit dôme plus ou moins verruqueux.
- **Les naevus en taches**, pigmentés d'une couleur brune. Ils ont une taille inférieure à 10mm et présente une surface plane ou bombée de type mollusciforme ou verruqueuse.



**Figure 4: Naevus tubéreux (23)**



**Figure 5: Naevus en tache (24)**

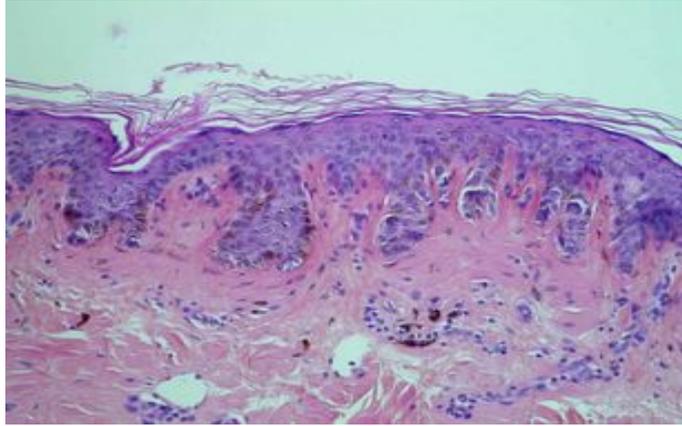
Comme nous l'avons vu précédemment, selon leur localisation dans les différentes couches de la peau, on distinguera trois types de naevus communs.

## 1 Le naevus jonctionnel

Le naevus jonctionnel est retrouvé dans la couche basale de l'épiderme (**Figure 6**) principalement chez les enfants ou sur les zones palmoplantaires ou génitales. C'est le naevus le plus régulier en terme de taille et de symétrie. Il est plan ou en relief et présente une pigmentation allant du marron clair au noir avec accentuation de la coloration en son centre.

Sur le plan dermoscopique, on observe un réseau pigmenté fin et homogène. Au niveau de la jonction dermo-épidermique, la lésion est symétrique et les mélanocytes, regroupés en thèques, sont réguliers tant dans leur taille que dans leur localisation.

Ces naevus évoluent au cours du temps, c'est pourquoi ils sont rarement rencontrés chez les personnes âgées.



**Figure 6: Coupe histologique d'un naevus jonctionnel (19)**

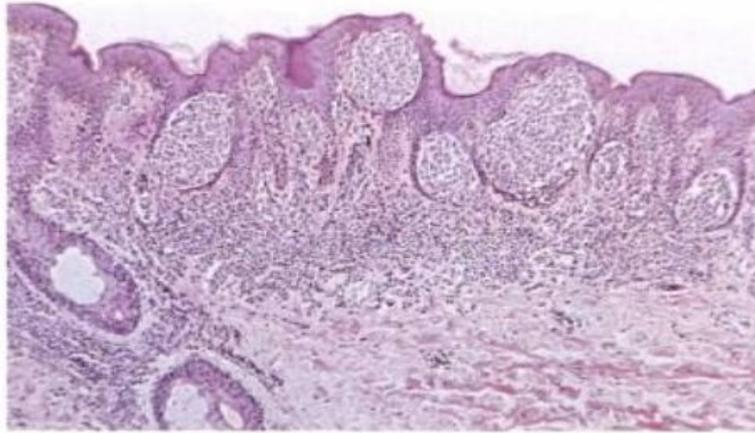
## 2 Le naevus composé ou mixte

Un naevus mixte présente à la fois une composante épidermique et dermique (**Figure 7**).

On peut dissocier trois sous-types de naevus composé.

- ➔ Le naevus classique, de surface plane ou papuleuse. Sa position dermique est limitée au niveau papillaire ou à la partie superficielle du derme réticulaire. Il est caractérisé par son diamètre supérieur à son épaisseur.
- ➔ Le naevus de Unna, de forme papillomateuse. Les mélanocytes de ce type de naevus sont présents au niveau de la jonction dermo-épidermique et du derme papillaire uniquement. On les retrouve principalement au niveau du dos et des plis.
- ➔ Le naevus de Miescher en forme de dôme. A la différence des autres, il est présent sur l'ensemble du derme réticulaire (ou derme profond). Il est faiblement pigmenté au niveau de la partie superficielle de la lésion uniquement voir non pigmenté. Il s'étend essentiellement dans le derme, sa partie jonctionnelle est peu étendue. On les retrouve principalement au niveau de la face.

Ces naevus composés s'épaississent et changent de couleur au cours de l'adolescence.



**Figure 7: Coupe histologique d'un naevus composé (25)**

### 3 Le naevus dermique

Ce naevus est composé de mélanocytes présents uniquement dans le derme. On observe parfois des cellules au niveau de la jonction mais elles sont isolées.

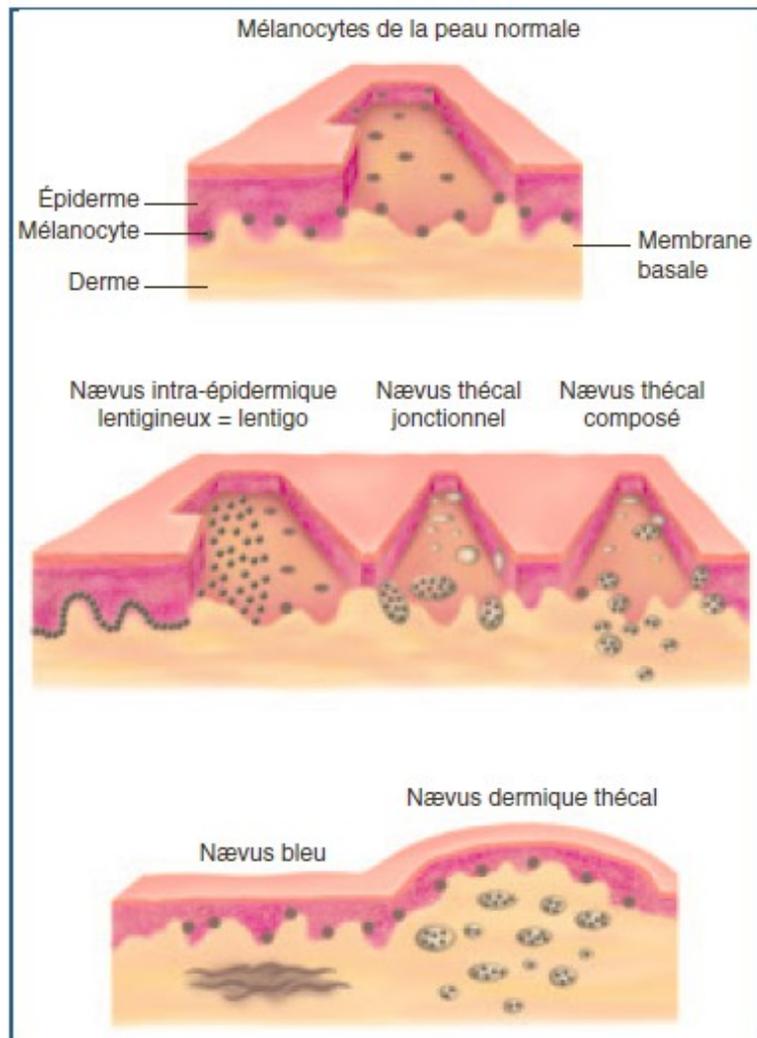
Les naevus dermiques sont en forme de dômes sessiles ou pédiculés, papillomateux ou mous. Ils peuvent être pigmentés ou non, parfois traversés par un poil qui sera alors plus épais que ceux présents sur la peau saine.

On les trouve chez les adultes, essentiellement sur le visage.

Sur le plan dermoscopique, on n'observe pas de réseau pigmenté mais plutôt un « pseudoréseau » composé de globules de couleur et de taille homogène.

La prolifération mélanocytaire s'effectue donc dans le derme au sein duquel il y a une maturation cellulaire en profondeur.

On dit que les mélanocytes de ces naevus sont en phase de quiescence.



**Figure 8: Représentation schématique des structures histologiques des principaux naevus (16)**

## II.3.2. Naevus congénital

### II.3.2.a. Origine physiopathologique (13)

On entend par naevus congénital tout naevus présent dès la naissance. Ce sont des anomalies qui se constituent pendant l'embryogenèse mais elles ne sont pas d'origine génétique.

Les mélanocytes sont formés à partir de précurseurs: les mélanoblastes. Ces mélanocytes vont subir une étape de migration d'environ 6 semaines puis une étape de différenciation pour atteindre enfin l'épiderme et le derme.

Il arrive que la différenciation s'effectue trop rapidement dans le derme ou l'hypoderme. La migration peut également être bloquée au niveau du derme ou de l'hypoderme. Ces phénomènes entraîneraient le regroupement des cellules naeviques et expliqueraient aussi l'apparition de naevus congénitaux géants.

Des mutations autosomiques au cours de l'embryogenèse pourraient expliquer cette anomalie.

### **II.3.2.b. Aspect clinique**

On peut rencontrer des naevus congénitaux de petite, moyenne ou grande taille. Les petits naevus congénitaux mesurent moins de 1,5 cm et se rencontrent fréquemment. On compte 1 naevus pour 100 naissances.

Les naevus congénitaux sont qualifiés de grandes tailles quand ils mesurent environ 20 cm (prédictible à la taille adulte), ce sont des anomalies rares qu'on observe chez une naissance pour 2000 à 10000.

On parle aussi de naevus congénital géant si la surface est supérieure à 30 % de la surface corporelle totale. Ils sont présents surtout au niveau du tronc.

Précisons cependant que tous les grands naevus ne sont pas forcément congénitaux.



**Figure 9: Naevus congénital de taille moyenne (26)**

Sur le plan clinique, les petits naevus congénitaux présentent peu de différences avec les naevus communs. Il est difficile de distinguer les deux à l'œil nu.

Les naevus congénitaux touchent n'importe quelle partie du corps. Les grands forment des lésions en nappe, le plus souvent, ils sont asymétriques et de pigmentation non homogène. Leur surface est irrégulière, mamelonnée voire verruqueuse.

Ils ont une coloration qui va du brun clair au noir et sont souvent recouverts de longs poils épais.

Les naevus congénitaux géants sont quelquefois associés à des pathologies comme des mélanoses leptomeningées ou encore des neurofibromatoses s'ils sont situés au niveau du cou ou au sommet du crâne.

Pour diagnostiquer ces complications, il est important de surveiller toute apparition de signes neurologiques comme des épilepsies, une hydrocéphalie ou encore des retards mentaux.

Ces naevus évoluent de manière proportionnelle avec la partie atteinte. Souvent, ils s'épaississent et leur couleur varie.

Les grands naevus congénitaux demandent une surveillance accrue car ils présentent un risque non négligeable d'évolution maligne. Ce sont des anomalies extrêmement dangereuses qui nécessitent une prise en charge spécifique.

En revanche, les moyens et les petits naevus présentent le même risque que les naevus communs.

Histologiquement, les naevus congénitaux sont étendus dans les deux tiers du derme réticulaire et les tissus sous-jacents, ce qui les distingue des naevus communs. Pour les petits naevus, c'est la seule différence.

En revanche, les grands forment des hamartomes complexes (malformations tissulaire d'aspect tumoral). Ils peuvent aussi s'étendre sur d'autres tissus comme les tissus osseux, musculaires ou encore méningés, ce qui augmente le risque de malformations.



**Figure 10: Naevus congénital géant (26)**

### **II.3.3. Naevus atypique**

Autrefois appelé naevus de Clark ou naevus dysplasique, le naevus atypique est sans doute le naevus devant lequel il faut être le plus méfiant. On qualifie ces lésions de NCA (Naevus Cliniquement Atypique).

Ils apparaissent entre 10 et 20 ans, sont souvent présents en grand nombre, principalement au niveau du tronc, de l'abdomen ou les extrémités. Chez certaines personnes, la présence de ces NCA est héréditaire.

Ils se distinguent des naevus communs par leurs caractères opposés sur le plan clinique.

En effet, ils répondent aux critères ABCDE même ces derniers ne permettent pas de faire la distinction avec un mélanome c'est pourquoi une vigilance accrue s'impose.

A	Asymétrique
B	Bords irréguliers
C	Couleur non homogène
D	Diamètre supérieur à 6mm
E	Evolutivité

**Figure 11: Tableau de critères ABCDE**

Tous les naevus atypiques ne répondent pas en tout point à cette classification et tous les naevus atypiques n'entraînent pas un mélanome. Ils sont très variés et ne se ressemblent pas. Ces critères ne sont donc pas des caractéristiques absolues mais plutôt une méthode de dépistage

Les sujets possédant ce type de naevus doivent faire surveiller ces lésions d'autant plus si elles sont nombreuses car elles représentent un facteur de risque de mélanome. Plus le nombre de NCA est grand, plus le risque est important.

Parmi les personnes atteintes de mélanome, 17% possèdent un ou plusieurs naevus atypiques.

De plus, étant donné que les critères de reconnaissance sont semblables à ceux d'un mélanome, il sera plus difficile de remarquer l'apparition de celui-ci en présence de NCA. Si un naevus présente ces critères mais qu'il reste stable dans le temps, il ne s'agira sûrement pas d'un mélanome.

Sur le plan histologique, les naevus atypiques présentent une dysplasie mélanocytaire non continue à la jonction dermo-épidermique, avec présence de gros noyaux. Ce sont des naevus jonctionnels ou composés caractérisés par une fusion des thèques qui les composent.



**Figure 12: Naevus atypique (27)**

### II.3.4. Différentes formes cliniques

Il existe différents types de naevus s'incorporant ou non dans ces trois catégories et se distinguant par leur forme clinique.

#### → Le naevus de Spitz (15,16,28)

C'est une lésion nodulaire peu pigmentée, d'apparition rapide développée plutôt chez les enfants. Ils sont assez rares (moins de 1% des naevus de l'enfant) et sont habituellement solitaires. Ils apparaissent majoritairement avant 20 ans.

Ils ont une surface lisse, pédiculée ou verruqueuse, leur taille est le plus souvent inférieure à 0,6 cm mais peut aller jusqu'à 1,5 cm dans quelques cas. Ils peuvent être jonctionnels, dermiques ou plus souvent, composés.

Chez les enfants, ils ont une couleur rosée et se localisent principalement au niveau du cou et des joues. Chez les adultes, ils prennent une apparence plus foncée et se retrouvent plutôt sur les jambes ou le tronc.

Bien qu'habituellement asymptomatique, quand un naevus de Spitz apparaît, il est inquiétant car il peut être facilement confondu avec un mélanome.

De même, l'apparition de signes cliniques tels qu'un saignement, un prurit ou encore une ulcération, doit alerter la personne concernée.

Sur le plan histologique, le naevus de Spitz est composé de cellules fusiformes et/ou épithélioïdes de grandes tailles, présentant un abondant cytoplasme éosinophile et regroupées en thèques, ce qui lui donne un aspect symétrique.

Dans la dernière couche de l'épiderme, on trouve des corps ronds appelés corps de Kamino. Ils ne sont pas spécifiques de ces naevus mais peuvent être considérés comme un critère différentiel du mélanome.

De même, on constate la présence de séparation entre les thèques et les kératinocytes adjacents, ce qui n'est pas observé dans le mélanome.

Même avec un examen dermopathologique du naevus, considérer celui-ci comme bénin reste très difficile surtout devant la présence d'atypies nucléaires souvent observées dans ces lésions.



**Figure 13: Naevus de Spitz chez un enfant (29)**

→ Le halo naevus de Sutton (13,15,16,17)

Il s'agit d'un naevus pigmenté autour duquel se développe sur plusieurs jours, un halo dépigmenté circulaire, régulier et d'aspect vitiligoïde. Sa taille ne dépasse pas 3mm en général.

C'est un phénomène évolutif fréquent à l'adolescence et souvent localisé au niveau du tronc qui aboutit à la disparition progressive et totale du naevus. Dans 50% des cas, ces lésions sont multiples sur un même individu.

C'est un naevus de type composé, souvent acquis et caractérisé par un infiltrat inflammatoire composé de nombreux lymphocytes et de mélanocytes au niveau dermique. Au centre de la lésion, la coloration peut devenir rouge ou rosée. Il s'agirait d'un processus auto-immun.

Sur le plan histologique, on observe une disparition des mélanocytes au niveau de la zone dépigmentée ainsi que de nombreux infiltrats mélanocytaires et lymphocytaires. Le diagnostic de ce type de naevus est très facile.

C'est une lésion bénigne dont l'exérèse n'est pas justifiée sauf si la dépigmentation débute après 40ans et devient irrégulière.



**Figure 14: Halonaevus de Sutton (13)**

→ Le naevus unguéal (15)

Il s'agit d'un naevus situé dans la matrice de l'ongle se traduisant par une bande pigmentée sur la tablette de l'ongle donnant un aspect de mélanonychie en bande. Il peut apparaître à tout âge mais plus il apparaît tardivement plus il a un risque de dégénérescence.

Ils sont assez fréquents chez les individus de peau noire. Le plus souvent, les bandes pigmentées sont multiples et présentent un caractère bénin.

En revanche, si l'on se trouve devant un naevus unguéal formant une bande unique ou qui évolue, il faut suspecter un mélanome unguéal.

Devant un naevus unguéal, le choix de l'exérèse est parfois proposé en cas de suspicion de mélanome. Dans les autres cas, on se limite à une surveillance renforcée.

→ Le naevus spilus (15,30)

Encore appelé naevus lentigineux moucheté ou naevus sur naevus, le naevus spilus est une macule de couleur café au lait mesurant 1 à 10 cm de diamètre pour la plupart et comprenant des petites macules ou papules plus foncées à l'intérieur. Il existe aussi des naevus spilus zoniforme et géant s'ils mesurent plus de 20 cm.

Ce naevus apparaît plutôt pendant l'enfance ou à la naissance et prédomine sur les zones du dos et des membres.

On les rencontre chez 2% des adultes.

Il s'agit d'une hyperplasie mélanocytaire lentigineuse comprenant des cellules naeviques regroupées en thèques ce qui donne l'aspect de petites tâches foncées. C'est un naevus bénin qui ne nécessite pas d'exérèse sauf devant une évolution atypique de la lésion.



**Figure 15: Naevus spilus**

→ Les naevus bleus (13,15)

Généralement regroupés sous le terme de taches naeviques bleues, les naevus bleus peuvent être divisés en plusieurs catégories.

Tous ces naevus bleus ont en commun d'avoir une pigmentation localisée en profondeur dans le derme donnant une couleur bleue, et d'être organisés de cellules d'aspect fusiforme.

- **Le naevus bleu commun**

Il s'agit d'un nodule ou d'une papule bleue foncée ou noire, retrouvée essentiellement aux extrémités telles que sur les paumes des mains et des pieds ou au niveau du visage. Il mesure moins de 10mm de diamètre et il est souvent solitaire.

Il apparaît plutôt à l'âge adulte sous forme d'une lésion plane ou en relief.

Le naevus bleu commun ne possède pas de réseau pigmenté mais plutôt des zones bleues diffuses sans réseau avec des bords flous.

- **Le naevus bleu cellulaire**

Celui-ci est plus grand, il mesure 1 à 3 cm et prédomine au niveau des fesses et de la région sacrococcygienne.

Histologiquement, il est semblable au naevus bleu commun avec cependant la présence de larges cellules d'organisation neuroïde.

Il existe un naevus bleu combiné qui n'est autre qu'un naevus bleu associé à un naevus mélanocytaire commun. (**Figure 16**)



**Figure 16: Naevus bleu cellulaire(13)**

- **La tache bleue mongolique**

Celle-ci est présente à la naissance en particulier chez des enfants de type mongoloïde ou négroïde (environ 90% contre 1% chez des enfants caucasiens).

Il s'agit d'une tache souvent unique de couleur bleu-gris située dans la région sacro-lombaire ou dans de rares cas, au niveau des lombes, des cuisses, ou des épaules. Elle mesure environ 10cm de diamètre et disparaît progressivement pendant l'enfance.

A l'âge adulte, il est très rare de rencontrer une lésion de ce type. (**Figure 17**)

Elle découle d'une migration incomplète des mélanoblastes s'achevant au niveau du derme moyen et profond. Ces taches sont totalement bénignes.

- **Le naevus de Ota et de Ito**

Le naevus d'Ota et le naevus de Ito ne se distinguent que par leur localisation.

Le naevus de Ota se rencontre sur le visage au niveau frontopalpebrotemporal et sur la conjonctive (**Figure 18**), alors que le naevus de Ito atteint le moignon de l'épaule, le cou et les aires supraclaviculaires.

Dans 50% des cas, ils sont congénitaux et prédominent à 80% chez les enfants asiatiques de sexe féminin.

Il s'agit d'une lésion pigmentée allant du noir au pourpre atteignant dans 70% des cas le globe oculaire et induisant une coloration de la conjonctive, de la cornée, de l'iris...

Cela n'entraîne aucun désagrément sur la vision.

Sur le plan histologique, ces naevus sont composés de mélanocytes fusiformes, bipolaires et étoilés, présents dans le derme réticulaire autour des vaisseaux, des glandes sébacées et sudorales.

Ces deux naevus sont bénins, cependant toute évolution de la lésion ou toute modification de la fonction visuelle, nécessite une surveillance car cela peut témoigner d'une évolution vers un mélanome ou une autre forme invasive telle qu'une méningoencéphalite.



**Figure 17: Tache bleue mongolique (31)**



**Figure 18: Naevus d'Ota (33)**

## III. Suivi et complications

### III.1. Surveillance des naevi (17,34,35)

Les naevus, bien qu'apparemment inoffensifs, doivent faire l'objet d'une surveillance spéciale.

Plus un individu en possède, plus il s'expose à un risque cutané et donc plus il doit prêter attention à ces lésions.

L'autosurveillance est le point clé pour éviter de passer à côté de toute dégradation d'un naevus et notamment d'un mélanome. Il faut apprendre à repérer des lésions suspectes et le plus tôt possible. En pratiquant régulièrement cet examen, on se familiarise avec sa peau et il devient facile de repérer l'apparition de nouvelles lésions ou des changements dans ses grains de beauté pré-existants.

Cette autosurveillance repose sur des critères d'évaluation du naevus plus connus sous le sigle ABCDE.

Ce sont les mêmes critères qui permettent de diagnostiquer un naevus atypique à la différence qu'ici, on repère plutôt un changement d'aspect clinique et non pas une forme initialement atypique.

Ces critères permettent d'alerter un patient dès lors qu'il se trouve face à une évolution suspecte comme un élargissement ou une asymétrie de la lésion, un changement de couleur ou encore des contours devenus irréguliers.

Des campagnes de prévention ont été organisées afin de sensibiliser les patients. L'INCa (institut national du cancer) a notamment organisé des modules de formation auprès des professionnels de santé et distribué des dépliants permettant aux patients de s'autoévaluer. (**Figure 19**)

L'autosurveillance doit être effectuée de manière méthodique et complète.

Après s'être entièrement déshabillé, il faut d'abord examiner le visage et les oreilles, puis le cuir chevelu à l'aide d'un peigne ou d'un sèche-cheveux.

Ensuite, on regarde les mains (plantas, paumes et ongles) et les avant-bras. Puis, on remonte vers les bras, les coudes et les aisselles.

A l'aide d'un miroir, on peut examiner le cou et la poitrine dans un premier temps puis, la nuque, les épaules et le dos pour finir par les fesses et les cuisses.

Enfin, en position assise, on finira l'examen par les jambes, les parties génitales et les pieds en prenant soin de n'oublier aucune zone de peau.



**Figure 19: Support d'autoévaluation dans la prévention contre le mélanome par l'INCa (36)**

Si on se trouve devant une de ces anomalies, il est nécessaire de consulter un spécialiste le plus rapidement possible.

De même, si on observe un naevus qui saigne, des croûtes qui se forment ou encore l'apparition d'un nouveau naevus atypique, cela doit faire l'objet d'un contrôle.

Il existe aussi le concept du « vilain petit canard ». Il s'agit de l'apparition d'un nouveau naevus qui ne correspond à aucun de ces critères mais qui est totalement différent des autres naevus d'un même individu. Cette différence est suspecte et nécessite d'être surveillée.

Plus le nombre de ces critères est élevé, plus le risque de se trouver devant un mélanome est élevé.

La surveillance est d'autant plus importante chez des patients à risque. Ces patients sont ceux qui présentent plus de 50 naevus sur le corps, qui ont un phototype à risque (c'est-à-dire une peau claire, des yeux clairs, des cheveux blonds ou roux ...), qui prennent facilement des coups de soleil, qui pratiquent des séances d'UV régulièrement ou qui ont des antécédents familiaux de cancer de la peau.

Chez ces personnes, l'autosurveillance doit être réalisée environ tous les trois mois et doit s'accompagner d'une visite médicale régulière (au moins une fois par an) au cours de laquelle, un examen plus approfondi des lésions pourra être effectué.

L'examen anatomopathologique réalisé par un spécialiste, est le seul examen permettant de donner un diagnostic efficace sur la nature bénigne ou maligne d'un naevus.

Les patients doivent apprendre à vivre avec leurs naevus sans pour autant les négliger.

### **III.2.Complications cutanées (15,37)**

Bien entendu, la principale préoccupation qu'évoque la présence d'un naevus, est l'apparition d'un mélanome.

Si on surveille autant la peau, c'est pour prévenir cette pathologie qui est la forme la plus grave des complications d'un naevus. Nous reviendrons plus en détail sur cette pathologie.

Il existe cependant d'autres complications moins conséquentes mais plus fréquentes.

#### **III.2.1.Folliculites**

Rencontrée principalement au niveau du visage, la folliculite est une inflammation transitoire d'un naevus, déclenchée par un traumatisme (souvent l'ablation d'un poil) ou un kyste de l'appareil pilo-sébacé.

La lésion devient ferme, sensible, érythémateuse et augmente de volume. Généralement, l'inflammation n'excède pas une dizaine de jours.

#### **III.2.2.Hémorragies sous naeviques**

Il s'agit d'une réaction qui entraîne le durcissement et le gonflement rapide d'un naevus.

Ce phénomène se produit à la suite d'un traumatisme d'un naevus pédiculé.

#### **III.2.3.Eczématisation ou phénomène de Meyerson**

C'est une réaction d'ordre inflammatoire, eczématiforme autour d'un naevus, associée à des démangeaisons et des desquamations.

On rencontre le plus souvent cette complication autour des naevus composés ou atypiques. Elle régresse spontanément ou peut être traitée par des dermocorticoïdes.

Ce phénomène rare est à surveiller et peut faire l'objet d'une exérèse.



**Figure 20: Naevus de Meyerson (25)**

### **III.2.4.pseudomélanome d' Ackerman**

C'est une lésion qui apparaît plutôt chez le sujet jeune à la suite de l'ablation incomplète d'un naevus le plus souvent dermique.

Il s'agit d'une tâche plane, très pigmentée et irrégulière traduisant une prolifération mélanocytaire intra-épidermique faisant penser à un mélanome. Il est totalement bénin.

## **III.3.Traitements (15–17,38,39)**

### **III.3.1.Objectifs**

Un naevus n'est pas une pathologie en soi. La plupart des gens en possèdent, pourtant rares sont ceux qui sont contraints de les enlever.

Tous les naevus ne sont pas pré-cancereux, leur exérèse n'est donc pas systématique.

Contrairement aux idées reçues, les naevus situés sur des zones de friction ou les plus exposés au soleil, ne sont pas plus dangereux, de même pour les naevus situés aux extrémités et les naevus atypiques ne présentant aucune évolutivité suspecte. Leur présence n'induit donc pas forcément une ablation.

L'exérèse d'un naevus peut être envisagée pour deux raisons.

- **Soit à la demande du patient pour des raisons esthétiques ou de gêne corporelle.** Dans ce cas, l'exérèse est discutée en fonction de la localisation car il y a un risque de cicatrisation disgracieuse.
- **Soit dans un but de diagnostic ou de prévention devant un naevus suspect.**

Comme on l'a vu, il est très difficile d'affirmer la bénignité d'un naevus simplement au regard de celui-ci. L'analyse histologique est le seul moyen pour s'en assurer d'où la nécessité d'une exérèse devant un cas suspect.

Plus rarement, l'ablation peut être réalisée à la suite de récurrences fréquentes de folliculites.

Quelle qu'en soit la raison, une exérèse est pratiquée sous anesthésie locale avec un bistouri, en laissant une marge de 1 à 2 mm pour qu'elle soit la plus complète possible.

La pièce d'exérèse est ensuite analysée.

Il existe un cas où la prise en charge est décidée d'emblée. C'est le cas des naevus congénitaux de grande taille ou géants (c'est-à-dire dont le diamètre est supérieur à 20 cm). En effet, ils présentent un risque non négligeable de dégénérescence en mélanome (environ 5%).

Le problème est qu'en pratique, ils sont très difficiles à retirer en raison de leur localisation et de leur extension en profondeur. L'exérèse complète est quasi impossible à obtenir.

Il existe d'autres traitements pour ces naevus congénitaux comme la dermabrasion, le laser, le curetage. Ces alternatives doivent être proposées très rapidement à la naissance car après la sixième semaine de vie, elles sont beaucoup plus compliquées à réaliser.

Les naevus congénitaux de petite ou de moyenne taille présentent le même risque que les petits naevus communs, ils ne nécessitent donc pas une ablation systématique. Celle-ci peut être discutée en fonction de leur localisation ou pour des raisons esthétiques à la demande du patient. Dans ce cas, l'exérèse sera simple et complète.

### III.3.2. Techniques d'exérèse

#### III.3.2.a. Techniques chirurgicales

Ce sont des techniques ayant pour but de retirer la totalité du naevus. Plusieurs méthodes sont utilisées.

- L'excision suture simple : c'est une technique très simple qui consiste à retirer le naevus puis à refermer immédiatement la peau sans tension. Si la plaie est importante, on peut utiliser des lambeaux.
- Le shaving : c'est une exérèse à marge réduite avec formation d'une cupule visant à réduire la cicatrice. C'est une méthode que l'on n'utilise pas en cas de suspicion de mélanome car elle est souvent incomplète.

Ces deux techniques sont utilisées pour l'ablation des naevus de taille habituelle. Les suivantes sont uniquement choisies dans la prise en charge du naevus congénital de grande taille ou géants.

- L'excision itérative ou sériée : cette technique est réalisée en deux étapes. D'abord on cherche à réduire la taille du naevus puis après 6 mois environ, on retire totalement la zone restante.
- L'expansion avec prothèse : Cette pratique repose sur l'utilisation d'un ballon ou extenseur, contenant une valve de remplissage qu'on va placer sous la peau saine et gonfler une à deux fois par semaine avec du sérum physiologique.

On utilise cette prothèse afin de faciliter la fermeture de la plaie d'exérèse quand la peau à elle seule n'est plus assez relâchée. (**Figure 21**)



**Figure 21: Photo d'un patient avec une prothèse d'expansion cutanée (38)**

- La greffe de peau totale : elle est pratiquée quand il y a déformation des tissus voisins. La peau totale désigne l'épiderme et le derme.
- La greffe de peau mince avec derme artificiel : il s'agit toujours d'une greffe mais cette fois, on utilise une peau mince c'est-à-dire l'épiderme. Cette technique est utilisée quand la surface de peau saine n'est pas suffisante pour réaliser une greffe de peau totale. On utilise donc un deuxième élément, le derme artificiel. Il est connu sous les noms de spécialités Matriderm® et Integra®. Ce derme remplace le naevus sur toute son épaisseur puis est recouvert par la peau mince.

### **III.3.2.b. Techniques dermatologiques**

Elles sont uniquement utilisées dans le traitement des naevus congénitaux de grande taille ou géants. A la différence des techniques chirurgicales, elles permettent simplement de réduire le naevus. On les utilise quand l'excision chirurgicale est impossible.

Trois techniques peuvent être pratiquées.

- La dermabrasion : C'est l'excision de la couche supérieure du derme. Elle est utilisée pour les zones périphériques du corps.

- Le curetage : C'est un « ponçage » de la peau. Il est utilisé pour les naevus situés sur la partie centrale du corps.

- Le laser CO2

Ces alternatives permettent d'obtenir un résultat esthétique satisfaisant mais incomplet sur le plan médical. Elles ne réduisent pas le risque de transformation en mélanome.

Elles sont envisagées en fonction de l'impact qu'elles entraînent autant sur le plan social que psychologique mais n'ont pas prouvé un quelconque intérêt.

## **Partie 2 : Les effets du soleil sur la peau**

# I. Rayonnements UV

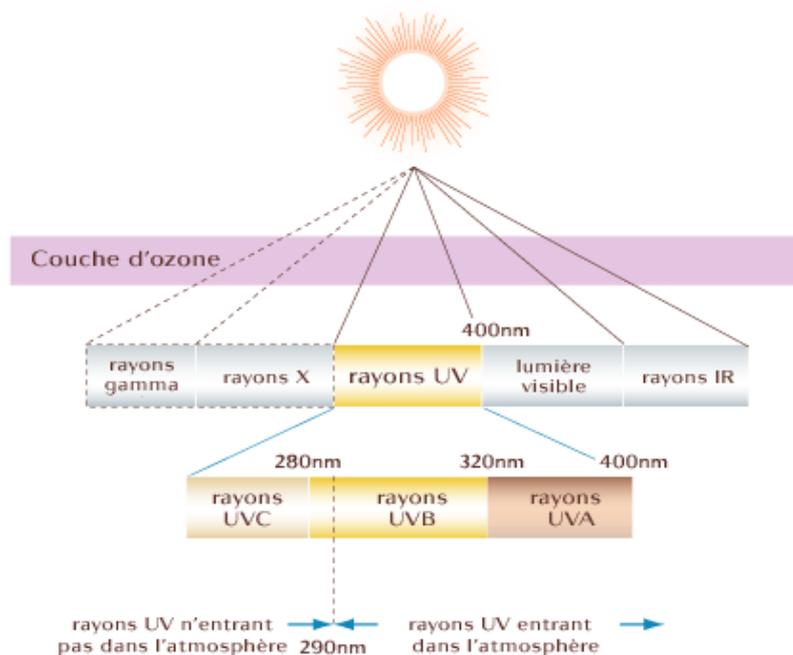
## I.1. Nature du spectre (3,5,40 41)

Le soleil, source de vie sur terre, est un élément complexe constitué de 70% d'hydrogène et de 30% d'hélium. Il émet de manière continue des rayonnements électromagnétiques formés à partir de particules chargées en énergie appelées photons.

Ces rayonnements sont définis en fonction de leur longueur d'onde.

On distingue trois domaines de radiations.

- Les ondes radio et les infrarouges (de 5000 à 800nm)
- Le rayonnement visible (de 400 à 800nm)
- Les ultraviolets (de 200 à 400nm)



**Figure 22: Spectre des radiations électromagnétiques du soleil (42)**

Seulement 2/3 des rayonnements solaires atteignent la surface terrestre et parmi eux seuls 20% pénètrent la peau.

Compte tenu de leur faible longueur d'onde, les ultraviolets pénètrent moins en profondeur que les autres radiations, cependant ils sont responsables des effets délétères du soleil c'est pourquoi ils sont les plus dangereux pour la peau.

Les ultraviolets se divisent en trois catégories : les ultraviolets A (UVA), les ultraviolets B (UVB) et les ultraviolets C (UVC) qui sont les plus néfastes.

**Les UVC** couvrent le domaine de longueur d'onde situé entre 200 et 290 nm. Ils sont très dangereux et peuvent provoquer des problèmes de santé importants. Heureusement pour nous, ils sont stoppés par la couche d'ozone et ne posent donc aucun souci.

**Les UVB** (entre 290 et 320nm) sont générés en continu mais n'atteignent la surface de la terre qu'en été à la différence des UVA qui sont présents toute l'année. Ils sont arrêtés par le verre, très peu filtrés par les nuages et absorbés en grande partie par la couche cornée grâce au film hydrolipidique.

Ils ont des effets bénéfiques pour la santé. Ils permettent notamment la production de vitamine D à partir des stérols de la peau. La vitamine D est source de bien être et permet la prévention de certaines pathologies comme l'ostéoporose ou encore le cancer.

Les UVB présentent aussi un risque sur la peau, le plus fréquent étant l'érythème actinique et le plus dangereux étant le risque de cancers cutanés.

**Les UVA** (entre 300 et 400nm) pénètrent plus profondément la peau (jusqu'au derme). Ils sont responsables de la pigmentation immédiate d'une part et du vieillissement de la peau par destruction des fibroblastes, du collagène et de l'élastine.

Ils n'entraînent pas directement d'érythème mais constituent un facteur aggravant des UVB particulièrement en fin d'après-midi.

Les UVA peuvent être aussi à l'origine d'une carcinogénèse.

Les rayonnements infrarouges, quant à eux, sont responsables d'une vasodilatation au niveau de l'hypoderme et provoquent un réchauffement de la peau ainsi que l'apparition d'un érythème. Les signes cliniques induis par les infrarouges constituent un signal d'alarme à la surexposition solaire.

## **I.2.Facteurs de variations du rayonnement UV (3,5,40,43)**

### **I.2.1.La latitude**

Plus le trajet des UV est court, plus l'intensité est forte. Ainsi, sous les tropiques, l'indice UV sera maximale alors qu'aux pôles, l'intensité sera la plus faible.

### **I.2.2.L'altitude**

Pour la même raison, le rayonnement solaire est plus dangereux en haute altitude notamment en montagne car le chemin des UV à travers l'atmosphère est plus court. L'intensité augmente de 10% tous les 1000 mètres.

### **I.2.3.L'heure**

Quand le soleil est à son point culminant, c'est-à-dire au zénith, les UV sont plus agressifs. En France, il s'agit de la période entre midi et 16h sous latitude en été.

### **I.2.4.La saison**

L'inclinaison de la Terre a pour conséquence une non homogénéité des rayonnements à la surface du globe. Quand l'hémisphère nord est le plus exposé, le trajet des UV est moins long, l'intensité est donc plus forte. Ce sera alors l'été au Nord et l'hiver au Sud.

L'énergie des rayons UV en hiver, est faible surtout pour les UVB.

### **I.2.5.La nature du sol**

La réflexion des UV varie en fonction du sol. Elle est maximale pour la neige (70 à 80%) et les surfaces blanches (20 à 40%). Elle est assez importante aussi pour le sable (15 à 20%).

Elle est plus modeste pour l'eau (5 à 10%) et les sols sombres (par exemple pour l'herbe 3%).

Selon le lieu où l'on se trouve, il faudra redoubler de vigilance pour éviter un coup de soleil. Par exemple, au cours d'un sport d'hiver, la peau n'est plus préparée au soleil, mais est sans cesse exposée aux UV réfléchis par la neige.

## **I.2.6.Les conditions atmosphériques**

Le rayonnement diffusé par le ciel est variable selon les conditions climatiques et la pollution.

Les nuages atténuent légèrement l'énergie des UV grâce aux particules d'eau en suspension. Ils réduisent davantage les infrarouges ce qui supprime le « signal de danger » de surexposition et donc augmente le risque de coup de soleil.

La pollution est un effet atmosphérique engendré par la présence de particules en suspension.

Ces particules représentent à la fois un obstacle dans la trajectoire des rayonnements mais également un facteur aggravant pour l'exposition car la pollution a un effet délétère sur la couche d'ozone.

Si cette couche d'ozone est dégradée, elle filtre moins les rayons et constitue un danger.

## **II.Risques des UV sur la peau**

Aussi agréable soit-il , le soleil est responsable de nombreux désagréments qu'il faut éviter. Ils sont plus ou moins graves et peuvent apparaître précocement ou dans un laps de temps plus long se comptant en mois voire en année.

### **II.1.Les risques à court et moyen terme**

#### **II.1.1.Pigmentation immédiate (41,44)**

C'est la première réaction de l'organisme qui se déclenche à la suite d'une exposition.

On l'appelle aussi Phénomène de Meirowski. Elle est induite par les UVA qui oxydent la mélanine pré-formée contenues dans les kératinocytes et les mélanocytes.

Elle apparaît en 10 à 15 minutes et persiste quelques heures. Il s'agit d'une forme de bronzage immédiat mais n'a rien à voir avec le véritable phénomène de bronzage qui persiste pendant plusieurs jours.

Cette réaction n'est pas dangereuse mais ne protège pas contre les UVB.

## II.1.2.Erythème actinique (5,44,45)

Communément appelé « coup de soleil », l'érythème actinique est une réaction phototoxique induite par les UVB à la suite d'une exposition prolongée. Les UVA peuvent également déclencher l'apparition d'un coup de soleil mais à une dose 1000 fois plus importante. Ils vont plutôt agir en aggravant les effets induits par les UVB car la quantité d'UVA reçue est constante toute la journée à la différence des UVB.

Cela va entraîner l'apparition de signes cliniques de gravité variable selon la durée et l'heure d'exposition. Ces signes sont la conséquence d'une vasodilatation dermique et de la présence de cellules dyskératosiques (cellules nécrotiques en apoptose).

On peut observer quatre degrés d'intensité qui vont du simple érythème rose pâle (1er degré) à la formation de phlyctènes (cloques) et/ou de desquamations de la peau témoignant d'une brûlure consécutive (4ème degré).

Ces brûlures sont très douloureuses et entraînent le renouvellement de la peau endommagée par une peau fragile et quasiment dépourvue de protection contre les UV.

Parfois, ces symptômes s'accompagnent de vertiges, de maux de tête, de fièvre et/ou de nausées.

	1 <sup>er</sup> degré	2e degré	3e degré	4e degré
Érythème	Rosé	Rouge vif	Cyanique	Cyanique
Signes associés	-	Légèrement douloureux	Œdèmes, douleurs	Phlyctènes
Signes généraux	-	-	-	Fièvre 40 °C, malaise
Délai d'apparition	6-24 heures	2-12 heures	2-6 heures	6-12 heures
Durée	1-2 jours	2-3 jours	4 jours	4-6 jours
Desquamation	-	±	++	+++
Pigmentation		+ (transitoire)	++	0

**Figure 23 : Tableau présentant les caractéristiques des érythèmes actiniques en fonction de leur degré d'intensité (45)**

Un érythème surviendra toujours environ 4h après l'exposition et son intensité sera au maximum 24h après son apparition. Il sera renforcé lors d'un contact avec une source de chaleur, par exemple sous la douche. C'est aussi pourquoi il est préférable de ne plus se surexposer au soleil le temps de la guérison.

Pour soulager un coup de soleil, on peut employer diverses méthodes.

Après s'être retiré à l'ombre, il est possible d'appliquer des compresses imbibées d'eau sur les zones touchées, cela va réduire la surchauffe de la peau.

Il est recommandé d'utiliser des produits hydratants après soleil pour atténuer l'érythème. La biafine permet de diminuer la sensation de brûlure mais ne réduit pas l'érythème.

Il faudra éviter la toilette avec du savon détersif pour la peau.

En cas de décollements de la peau, il ne faut pas toucher les lésions. Il est possible d'appliquer des pansements qui vont maintenir un milieu humide et propice à la cicatrisation. On pourra utiliser notamment du tulle gras.

### **II.1.3. Photosensibilisation (5,41,46)**

La photosensibilisation est une réaction pathologique liée à la présence d'une substance photoréactive associée à des rayonnements lumineux.

Ces molécules peuvent être endogènes ou exogènes et peuvent déclencher deux types de mécanisme : la phototoxicité et la photoallergie.

#### **II.1.3.a. Phototoxicité**

Elle est la conséquence de la présence d'un chromophore (phototoxique) dans la peau qui, en contact avec une quantité suffisante de lumière, endommage les cellules cutanées.

Cette réaction n'est pas immunologique et peut apparaître chez tout individu sans prédisposition génétique. Elle se produit le plus souvent suite à la prise d'un médicament ou à l'application d'un produit cosmétique contenant des molécules réactives au soleil.

A chaque exposition au soleil, la peau va réagir de manière exagérée. On pourra observer l'apparition d'érythèmes simples ou oedémateux, localisés uniquement sur les zones exposées et contenant la substance photosensibilisante.

Ces deux composantes doivent être complémentaires pour que la réaction ait lieu. Si on les évite, l'évolution sera en faveur d'une disparition de l'érythème en quelques jours, suivi d'une desquamation et d'une pigmentation persistante.

Parmi les réactions phototoxiques les plus rencontrées, on trouve :

#### **➤ La dermatite des prés**

Elle est déclenchée par la présence de furocoumarines dans les végétaux. Elle est rencontrée plutôt au printemps après une exposition au soleil sur l'herbe. Elle est favorisée par l'humidité.

Après quelques heures, on observera une éruption érythématovésiculeuse parfois associée de bulles. Les lésions vont prendre la forme de la plante responsable formant ainsi des tracés caractéristiques. (**Figure 24**)

Il faudra toujours trois facteurs : l'humidité, l'ensoleillement et le contact avec un végétal.

Les plantes responsables sont principalement les ombellifères et les rutacées par exemple, le céleri, la carotte, le fenouil, l'artichaut, le persil ou encore la moutarde. Le bouton d'or et la primevère contiennent également des substances phototoxiques.



**Figure 24: Éruption photo-toxique de Dermatite des prés (25)**

#### ➤ **La dermite aux parfums ou dermite pigmentaire**

De nombreux parfums contenus dans des produits cosmétiques (eau de toilette, eau de Cologne, lotions ..) contiennent des phototoxiques.

L'utilisation de ces produits peut entraîner une pigmentation cutanée suite à une exposition solaire.

Ce sont souvent l'application d'essence de Bergamote ou d'autres furocoumarines à l'origine de ces réactions.

Les signes qui en découlent sont la présence d'un discret érythème suivi de l'apparition de plaques brunes en gouttes ou en coulées, délimitées aux zones d'application, le plus souvent au niveau du visage ou du cou.

Cette pigmentation peut persister plusieurs années après le contact.

### ➤ **Phototoxicité d'origine iatrogène**

Les médicaments sont aussi des acteurs de la photosensibilisation. Qu'ils soient systémiques ou locaux, ils peuvent entraîner diverses réactions au contact de rayonnements solaires.

Certains antibiotiques notamment les cyclines, exposent à des risques de photodermatoses, le plus souvent après un traitement de plus de 8 jours. Certaines cyclines peuvent entraîner l'apparition de brûlures ou de photo-onycholyses.

Les fluoroquinolones sont également responsables de réactions phototoxiques. L'acide nalidixique, une quinolone de première génération peut être à l'origine d'éruptions bulleuses.

La chlorpromazine et l'amiodarone sont aussi responsables de dyschromies dues à l'accumulation de produits dans la peau. Ces dyschromies apparaissent seulement pour des traitements au long cours.

Le methotrexate induit le phénomène de photoréactivation. Il s'agit de l'apparition d'un érythème après injection du produit, sur une zone non exposée, mais qui a déjà été agressée antérieurement par le soleil par exemple avec un coup de soleil. Il est possible de rencontrer cette réaction avec certains antibiotiques comme la cefazoline, la tobramycine ou la gentamicine mais le délai d'apparition est plus long.

Le 5 fluorouracile est également à l'origine de rougeurs, voire d'érosions de la peau sur des zones de peau déjà touchées par des expositions antérieures.

Il existe bien d'autres médicaments responsables de phototoxicité (**voir Annexe 2**)

#### **II.1.3.b. Photoallergie**

A la différence du phénomène de phototoxicité, la photo-allergie met en jeu des mécanismes immunitaires qui vont infiltrer la peau.

Cette réaction va donc se caractériser par la présence d'une substance photosensibilisante qui va agir comme un antigène et informer les cellules immunitaires.

Lors de sa réintroduction dans l'organisme et durant une exposition solaire, il y aura hypersensibilité. Cette hypersensibilité se manifeste par un érythème oedémateux et vésiculeux de type eczématiforme ou urticarien.

L'éruption débute sur les zones exposées mais peut s'étendre aux zones couvertes. Après l'éviction du photo-antigène, la régression de l'éruption est assez longue et les récurrences sont fréquentes.

Ici, la réaction est indépendante de la dose de produits administrée et ne se produit que chez des personnes prédisposées.

Ce sont les médicaments les premiers responsables de ces photo-allergies. Les principaux étant les sulfamides, les neuroleptiques phénothiazidiques, la chloroquine et les quinidiques. Plus récemment, c'est le ketoprofène qui a été pointé du doigt pour ses réactions de photosensibilisation.

Les photosensibilisants sont nombreux et la liste ne cesse d'augmenter (**voir Annexe 2**) d'où la nécessité pour le pharmacien et le médecin d'être vigilant dans les prescriptions surtout pendant la période estivale.

La lucite est une forme de photosensibilisation de type photo-allergie pour laquelle on ne connaît pas l'étiologie. Il y a donc bien un mécanisme immunitaire mais le facteur photosensibilisant est inconnu.

On distingue plusieurs formes de lucites :

➤ *Les lucites chez l'enfant*

– **L'éruption printanière des oreilles ou « Spring Juvenile eruption »**

C'est une lucite qui, comme son nom l'indique apparaît au début du printemps. Elle touche principalement les garçons de 5 à 12 ans et les adolescents. Elle est déclenchée par le froid.

Il s'agit d'une éruption vésiculeuse parfois associée à la présence de papules et d'œdèmes, localisée sur le bord des oreilles, plus rarement sur les mains, et qui disparaît spontanément au bout de deux semaines.

C'est une réaction bénigne mais qui peut récidiver à chaque printemps.

– **Le prurigo actinique**

C'est une réaction rare qui touche le plus souvent les enfants mais qu'on peut retrouver aussi chez l'adulte. Il s'agit d'une éruption de type eczématiforme caractérisée par des lésions de grattage pouvant éventuellement être associée à des chéilites. Ces lésions peuvent s'étendre sur les le nez et les fesses, ce qui permet de confirmer le diagnostic.

– **L'hydroa vacciniforme**

C'est une dermatose rare touchant les enfants de moins de 10 ans qui survient quelques heures après une exposition intense. Il s'agit de vésicules érythémateuses laissant apparaître une ombilication et une forte impression de brûlure cutanée. Ces lésions peuvent saigner et donner des croûtes à l'origine de cicatrices disgracieuses. L'évolution est chronique et les récurrences surviennent par poussée en fonction des expositions solaires.

➤ *Les lucites chez l'adulte*

– **La lucite estivale bénigne**

C'est la dermatose idiopathique la plus rencontrée. On la connaît plutôt sous le nom d'allergie solaire. Elle se produit lors des premiers jours d'ensoleillement de l'été, elle est due aux UVA. Elle touche principalement les femmes jeunes.

Elle est très prurigineuse, ce qui constitue souvent un motif de consultation. Elle atteint surtout le décolleté, peut s'étendre au niveau des membres mais épargnera le visage dans la plupart des cas.

Sur le plan clinique, il s'agit de petites papules rouges acuminées associées ou non à des vésicules groupées qui disparaissent en une dizaine de jours avec le bronzage mais récidivent en général tous les ans. (**Figure 25**)



**Figure 25: Lucite estivale bénigne (47)**

– **La lucite polymorphe**

C'est une dermatose qui apparaît le plus souvent au printemps, aux premiers rayons du soleil. La sensibilité est également due aux UVA mais contrairement à la lucite estivale, elle atteint pratiquement toujours le visage.

L'éruption apparaît 10 minutes à 24 heures après l'exposition et persiste sur plusieurs jours. Elle est souvent précédée de démangeaisons et s'étend aux zones photo-exposées.

Cliniquement, il y a plusieurs types morphologiques. Il peut s'agir de papules plus ou moins grosses, de vésicules érythémateuses, le plus souvent en plaques mais on peut trouver des formes en cocarde ou en piqûre d'insecte, d'où le terme « polymorphe ».

L'éruption peut persister pendant plusieurs semaines même sans exposition. De plus, la récurrence est fréquente et s'aggrave chaque année pendant 10 ans environ.

### – L'urticaire solaire

Elle atteint le plus souvent les femmes de 20 à 40 ans. Elle se manifeste principalement sous l'action des UVA environ 15 minutes après le début d'une exposition.

Il s'agit d'une urticaire extrêmement prurigineuse localisée sur des zones exposées mais habituellement protégées (épaules, tronc). Plus l'exposition est longue, plus l'éruption sera importante. Elle régresse en une demi-heure environ à l'ombre mais la peau reste sujette à des poussées à chaque exposition.

### – La dermatite actinique

C'est une forme chronique d'eczéma qui est déclenchée une première fois lors de la prise de médicament ou l'application d'un photosensibilisant contenu dans une plante ou un cosmétique, associée à un contact avec des rayonnements UV. Puis, la réaction récidive sur les zones photo-exposées même en l'absence du facteur sensibilisant.

On parle d'intolérance sévère au soleil, ce qui peut conduire dans les formes sévères, à l'éviction solaire définitive.

## **II.2. Les risques à long terme**

Au fil des années, la peau subit de nombreuses agressions par les rayonnements du soleil. Celles-ci entraînent des dommages qui peuvent rester latents ou se manifester plus ou moins brutalement.

### **II.2.1. Le vieillissement de la peau ou héliodermie (5,6,48)**

Le vieillissement photo-induit ou actinique est un phénomène inévitable provoqué par des expositions solaires chroniques, contribuant au vieillissement biologique de l'organisme et responsable de signes cliniques d'altération de la peau observés principalement sur les zones photo-exposées (visage, mains, avant-bras).

Son évolution est déterminée par des facteurs génétiques et des habitudes environnementales.

Les signes du vieillissement cutané sont variables en fonction du phototype des individus et s'amplifient avec l'âge.

Chez une personne de phototype clair, on observe l'apparition d'un grand nombre de télangiectasies (petits vaisseaux dilatés ou éclatés) et d'éphélides sur un peau rougeâtre, alors que pour un phototype plus foncé, la peau devient plutôt jaunâtre et des rides plus profondes apparaissent (peau citreine de Milian).

Ces rides témoignent du dessèchement cutané. C'est généralement le signe qu'on observe en premier. Il s'agit de la perte progressive des fibres élastiques et du collagène qui induit une diminution de la souplesse cutanée.

L'apparition de troubles pigmentaires constitue également un des signes du vieillissement cutané. Cela se traduit par une hypo ou une hyperpigmentation caractérisée par la présence d'éphélides, de lentigos ou encore de taches blanches en gouttes sur les jambes (hypomélanose).

L'altération de l'appareil pilo-sébacé entraîne l'apparition de kystes jaunâtres et de comédons caractéristiques au niveau du visage (élastoïdose).

Des petits « points rouges » appelés angiomes, sont localisés sur les zones photo-exposées.

Au niveau de la nuque, la peau peut former des figures géométriques par la présence de grosses rides. C'est ce qu'on appelle la nuque rhomboïdale de Jadasshon. (**Figure 26**)

Des dyskératoses peuvent apparaître au niveau des mains.

Tous ces signes témoignent d'une altération de l'épiderme et du derme induite par les UVB et surtout les UVA lors des expositions solaires.

En effet, ils induisent des lésions au niveau de l'ADN entraînant un stress oxydant et une diminution de la capacité de régénération cutanée.

Au niveau du derme, c'est la dégénérescence du collagène, l'accumulation importante d'un tissu élastique anormal et la présence d'un infiltrat inflammatoire qui sont responsables des modifications cutanées.

Au niveau de l'épiderme, il y a réduction des cellules de Langerhans et des mélanocytes et présence de cellules atypiques, ce qui fragilise davantage la peau .

Aucun traitement ne peut stopper le vieillissement cutané. C'est un phénomène normal qui touche tous les individus.

En revanche, il est possible de prévenir l'héliodermie grâce à la photoprotection puisque c'est le soleil qui en est le coupable.

De nombreuses mesures préventives liées à l'exposition solaire comme la non-exposition aux heures les plus chaudes, permettent de ralentir le vieillissement cutané.

Des traitements médicamenteux et des produits cosmétiques sont aussi utilisés dans

la lutte contre l'héliodermie notamment l'acide rétinoïque.



**Figure 26: Signes de photo-vieillesse : à droite, nuque rhomboïdale ; à gauche : rides et élastoïdose (18)**

## **II.2.2. Les cancers de la peau (5,49,50)**

Les cancers de la peau sont les cancers que l'on rencontre le plus fréquemment et dont l'incidence ne cesse d'augmenter.

Il y a deux types de cancers cutanés: les carcinomes épithéliaux qui se développent à partir des kératinocytes, et les mélanomes qui touchent les mélanocytes. L'exposition aux rayonnements UV constitue le principal facteur de survenue de ces cancers. En effet, ils sont responsables de la **photocarcinogénèse**.

Les UV interviennent à toutes les étapes de la photocarcinogénèse en produisant des espèces réactives de l'oxygène, en créant des dégâts de l'ADN et donc du matériel génétique.

Quand ces lésions sont réparées, l'organisme n'est pas perturbé et le cycle cellulaire suit son cours. Il arrive que le système n'arrive plus à effectuer ces réparations correctement tant le nombre de lésions est importants. C'est à ce moment que des mutations apparaissent et sont à l'origine de cancers.

De plus, l'exposition chronique aux UV entraîne la multiplication de ces cellules mutées

Ceci est la conséquence d'une mutation sur le *gène p53*. En effet, ce gène permet non seulement de bloquer la division cellulaire en cas de mutations des cellules afin de réparer les anomalies, mais aussi d'éliminer les cellules qui n'ont pas pu être réparées. Donc, ce gène est un acteur important dans la protection contre la cancérisation. Une fois muté, il n'arrive plus à protéger l'organisme et le risque de développer un cancer devient considérable.

Enfin, les UV sont responsables d'une photo-immunosuppression qui entraîne une diminution importante des cellules immunitaires. Ce phénomène réduit donc le contrôle des cellules et la prolifération des cellules tumorales n'est pas bloquée.

Touchant environ 1 personne sur 5, les carcinomes épithéliaux sont les cancers les plus répandus en France mais sont aussi les moins dangereux. Ils se développent principalement sur les zones photo-exposées par modification des kératinocytes.

Ils s'installent toujours en plusieurs étapes et de manière successive. Il y aura d'abord une phase d'initiation au cours de laquelle l'action des UV provoque la formation d'une mutation, puis une phase de promotion, pendant laquelle, les cellules mutées vont proliférer si l'exposition chronique perdure. Après le passage par ces deux étapes, les cellules disposent d'un matériel génétique transformé qui les rendent cancéreuses.

Il faut de nombreuses années pour que ces étapes se réalisent, c'est pourquoi il est très rare de rencontrer des carcinomes chez des patients âgés de moins de 50ans. De plus, ce sont des cancers qui guérissent facilement et qui ne donne pas de métastases dans la majorité des cas.

### **II.2.2.a. Le carcinome basocellulaire**

C'est le carcinome le plus fréquent (15 à 20% des cancers) mais c'est aussi le cancer pour lequel le taux de mortalité est le plus faible (inférieur à 1 pour 1000). On le rencontre surtout chez les hommes âgés de plus de 50 ans. Environ 7 cas sur 10000 sont diagnostiqués par an et compte-tenu du vieillissement de la population ce chiffre est en hausse.

Dans 75% des cas, le carcinome basocellulaire atteint le visage notamment, le front, les tempes, les paupières, le nez ou les joues. Il ne se développe jamais sur les muqueuses et n'a rien à voir avec les kératoses fréquemment présents sur les mains des personnes âgées.

C'est une tumeur qui touche presque exclusivement les individus à peau claire surtout les sujets vivants dans des zones très ensoleillées.

Sur le plan clinique, on observe un petit grain rosé, infiltré, localisé sur peau saine ou autour d'une ulcération qui constitue le centre de la tumeur. C'est souvent cet aspect en « coup d'ongle » qui attire l'attention. (**Figure 27**)

Il évolue lentement sur plusieurs années. Le problème est que les gens consultent tardivement car ils ne sont pas interpellés par la lésion qui évolue si lentement.

Parfois, il peut prendre la forme d'un ou plusieurs nodules sur le visage.

Souvent, il est associé à des télangiectasies, cela permet de différencier la lésion avec un simple kyste.

En cas de doute, un examen à la loupe ou une analyse histologique de la biopsie permettent de poser le diagnostic.

Il existe des formes plus évoluées si le carcinome n'est pas traité à temps:

- Le carcinome basocellulaire **sclérodermiforme** : il se présente sous la forme d'une plaque indurée et infiltrée blanche à jaunâtre, de taille variable.

Etant donné la difficulté pour l'estimation des délimitations et de la profondeur, cette forme est difficile à enlever en totalité et le nombre de récives après traitements est important.

- Le carcinome basocellulaire **ulcéreux** ou **térébrant** : il s'étend profondément dans les tissus. Au début, on observe simplement une ulcération avec plus ou moins des bords en relief. Puis, il forme des cratères nécrotiques pouvant attaquer les os et les vaisseaux. C'est une évolution très rare mais qui peut entraîner la mort du patient par une méningite ou une hémorragie.

Un patient sur deux récidive après un traitement chirurgical dans la mesure où celui-ci peut encore être effectué.

Le traitement qu'on utilise pour un carcinome basocellulaire est l'exérèse chirurgicale mais il existe d'autres alternatives comme la radiothérapie, le curetage, la cryothérapie ou la chimiothérapie.



**Figure 27: Photos d'un carcinome basocellulaire (51)**

### **II.2.2.b. Le carcinome spinocellulaire ou épidermoïde**

Il est beaucoup moins fréquent mais plus invasif que le carcinome basocellulaire. Il touche principalement les personnes âgées avec une prédominance masculine mais aussi les personnes immunodéprimées.

Il apparaît spontanément ou, très souvent il survient sur une kératose actinique ou une lésion des muqueuses au niveau buccal ou génital.

Même si l'atteinte est plus importante, le risque de mortalité est aussi très faible.

Il existe des formes compliquées présentant un risque non négligeable de métastases qui nécessitent une prise en charge plus lourde.

Il s'agit d'une plaque rouge, squameuse localisée sur une zone exposée.

Le plus souvent, il se situe au niveau de la joue, des tempes ou du cou. Il peut présenter des lésions bourgeonnantes avec ulcération de la peau, c'est la forme dite « ulcéro végétante ». (**Figure 28**)

Parfois, d'autres signes sont associés comme des démangeaisons, des saignements, l'apparition de nodules avec des croûtes. Ces signes doivent alerter le patient.

Sur les muqueuses, le carcinome spinocellulaire se présente comme une ulcération et/ou une induration.

Les traitements sont les mêmes que pour le carcinome basocellulaire.



**Figure 28: Photo de carcinome spinocellulaire (52)**

Même si ces cancers nécessitent une surveillance particulière car ils peuvent être mortels, ils sont pour la plupart, facile à prendre en charge.

Le cancer dont il faut le plus se méfier étant donné sa forte agressivité est sans nul doute le mélanome.

## III. Du naevus au mélanome

### III.1. Généralités

#### III.1.1. Définition et épidémiologie (16,35,53,54)

Le mélanome est une tumeur maligne développée à partir de cellules de la peau, les mélanocytes, qui se sont transformés et ont proliféré de manière anormale.

C'est une maladie qui touche plus de 9000 nouvelles personnes chaque année en France, soit environ 1 cas pour 10 000 habitants par an, avec une légère prévalence chez les femmes (53% des cas).

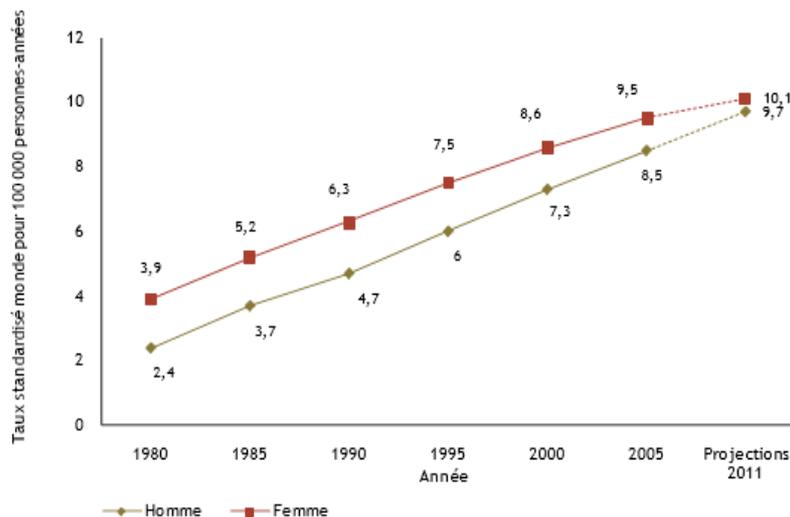
Le mélanome se place au 9ème rang des cancers en France. Le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter (environ 10% chaque année depuis 30 ans), en particulier chez les personnes de 30 à 50 ans. (**Figure 29**).

Ce sont les mélanomes de faible épaisseur qui sont en pleine recrudescence, les mélanomes les plus invasifs restent plutôt stables.

D'autre part, l'incidence du mélanome est nettement supérieure chez les sujets blancs par rapport aux sujets noirs ou asiatiques. Elle atteint des records en Australie allant jusqu'à 6 cas pour 10 000 habitants par an.

C'est une pathologie grave puisqu'elle entraîne le décès du patient après 5ans du diagnostic dans 13 % des cas en moyenne, 30 % pour les patients âgés de plus de 75ans, et 80% si il y a présence de métastases. On compte plus de 1500 décès par an au cours des dernières années et ce chiffre est en hausse. En 2011, on a estimé à 1620 le nombre de décès par mélanome cutané.

Il y a donc un réel enjeu à lutter et à prévenir cette maladie.



**Figure 29: Évolution de la prévalence du mélanome en France au cours des vingt dernières années (55)**

### III.1.2. Développement du mélanome

#### III.1.2.a. Prédisposition et facteurs de risque (16,35,53,56)

La plupart des mélanomes se développent à partir d'une zone sans particularités cutanées. On dit qu'il apparaît de novo.

Cependant, même si on ne connaît pas les chiffres exacts, selon les études, 5 à 70% des mélanomes naissent de la transformation d'un naevus. On estime que ce chiffre s'élève à 20% en moyenne.

Le risque de transformation d'un naevus banal est estimé à 1 cas sur 30 000 à 200 000. En revanche, les grands naevus congénitaux présentent à eux seuls, un risque de 5 à 15 % de développer un mélanome, ce qui est non négligeable.

Certaines caractéristiques phénotypiques permettent d'évaluer le risque de mélanome. (**Figure 30**)

La présence d'un nombre important de naevus de plus de 6mm de diamètre est un facteur de risque de transformation même si le mélanome se développe sur une zone de peau saine. C'est sans doute le facteur de risque le plus important.

La présence de naevus atypiques doit également faire redouter l'apparition d'un mélanome, d'autant plus si le patient possède des antécédents personnels ou familiaux de mélanomes ou de naevus atypiques.

En effet, l'apparition de ces naevus atypiques est parfois considérée comme une prédisposition familiale. On estime que 10% des mélanomes sont liés à un antécédent familial.

Deux gènes principaux ont été identifiés : **CDKN2A** situé au niveau du locus 9p21 et **CDK4** situé au niveau du locus 12q13.

CDKN2A permet la synthèse de deux protéines (p16 et p14) qui inhibent les kinases cyclines dépendantes et sont capables de réguler la réplication cellulaire.

CDK4 code une protéine jouant un rôle dans le contrôle du cycle cellulaire.

Ces deux gènes entraîneraient un risque majeur de mélanome chez certaines familles.

On peut également citer le gène **MC1R** codant le récepteur à la mélocortine, qui est impliqué dans le phénotype roux. Certains variants de ce gène sont à risque de mélanome.

Il y a d'autres facteurs de risques d'apparition de mélanome. Ce sont en outre, les mêmes facteurs de risque d'apparition des naevus dont le principal est l'exposition solaire.

65 à 95% des mélanomes cutanés sont causés par l'exposition au soleil.

De fortes expositions intermittentes et de nombreux coups de soleil durant l'enfance représentent un risque majeur dans la survenue d'un mélanome et principalement le mélanome superficiel extensif.

Une exposition chronique est plutôt responsable du mélanome de Dubreuilh qui survient sur des zones exposées continuellement.

L'augmentation de la prévalence du mélanome est principalement liée à ces surexpositions.

Enfin, le phototype des individus constitue un facteur modulant la défense contre les rayons du soleil.

En effet, le mélanome touche principalement les sujets de phototype clair. Ils synthétisent moins de mélanines qui sont des pigments photo-protecteurs et donc sont plus sensibles aux effets des UV sur la peau.

Les sujets les plus à risque sont les phototypes I et II. Il s'agit des individus ayant une peau blanche ou très claire, des cheveux blonds ou roux, des yeux clairs (bleus ou verts) et présentant des taches de rousseur. Ces individus auront plus de difficultés à bronzer et donc seront moins protégés lors des expositions.

Antécédent personnel ou familial de mélanome	Plus de 100 nævus ou Plus de 20 nævus > 5 mm ou Plus de 10 nævus atypiques ou Plus de 50 nævus dont plus de 5 sont > 5 mm ou atypiques	Peau lactée ou Éphélides ou Cheveux roux, ou blond vénitien, ou auburn	Évaluation du risque
Oui	Oui	Oui ou Non	Risque majeur
	Non	Oui ou Non	Haut risque
Non	Oui	Oui	Risque moyen
		Non	Risque moyen
	Non	Oui	Risque moyen
		Non	Peu de risque

**Figure 30 : Tableau présentant l'évaluation des risques d'apparition de mélanome en fonction des facteurs de risque d'un individu (16)**

### III.1.2.b. Transformation tumorale (22,35,57,58)

Le mélanome survient à la suite de transformation d'une cellule impliquée dans la production de pigments mélaniques : le mélanocyte.

Cette transformation engendre alors une tumeur agressive responsable des 80% de décès par cancer cutané.

Ce sont des modifications épigénétiques et génétiques qui sont à l'origine du développement de la tumeur.

En effet, ces modifications entraînent l'activation des voies de signalisation permettant la prolifération et la survie des cellules. C'est l'activation de la voie **MAPK/ERK** qu'on rencontre le plus souvent. Elle est la conséquence de mutations oncogéniques des **N-Ras** (10 à 30%) et **B-Raf** (40 à 60%), tous deux impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire.

Suite à ces mutations, les mélanocytes transformés se développent et se multiplient de manière anarchique. (58)

D'autre part, on retrouve des gènes suppresseurs de tumeur dont l'activité a été supprimée.

C'est le cas du gène codant la protéine **p16**. Cette protéine est exprimée dans les nævus mélanocytaires et joue un rôle dans la sénescence des mélanocytes.

Les nævus résultent de la prolifération des mélanocytes mais au bout d'un moment, ces derniers arrêtent de se multiplier sans mourir pour autant. C'est ce qu'on appelle l'état de sénescence. La perte de la protéine p16 conduit donc à la sortie de la sénescence, ce qui amène au développement du mélanome.

De plus, p16 permet de contrôler la progression de l'invasion tumorale.

Les premières cellules cancéreuses qui apparaissent sont limitées et sont localisées à la surface de la peau. Au début, la lésion ne s'étend pas vers le bas. Hormis le mélanome nodulaire qui s'étend directement vers les couches profondes, les mélanomes se développent de manière horizontale, en nappe, au-dessus de la jonction dermo-épidermique dans l'épiderme.

A ce stade, on parle de mélanome *in situ* ou intra-épidermique.

Puis, si la tumeur n'a pas été enlevée, elle va proliférer et atteindre le derme et l'hypoderme. L'invasion dans le derme superficiel correspond à la **phase de croissance radiale** (ou phase micro-invasive) puis lorsqu'elle atteint le derme en profondeur, on parle de **phase de croissance verticale**.

On dit alors que le mélanome est *invasif*.

A partir de ce moment-là, il y a un risque majeur d'évolution métastatique.

A mesure que la tumeur se développe, les cellules vont pouvoir se détacher et migrer vers d'autres organes ou tissus en passant par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques.

Les cellules peuvent également rejoindre des ganglions situés à proximité de la tumeur.

Dès lors que les cellules cancéreuses se propagent, on dit que le mélanome est **métastatique**. Tous les organes peuvent contenir des métastases, les plus fréquents étant la peau, les ganglions lymphatiques, les poumons, le foie et le cerveau.

Une fois que le mélanome est arrivé au stade métastatique, il devient quasiment impossible à traiter et la médiane de survie des patients concernés est de 6 mois.

## **III.2. Classification et formes cliniques**

Les mélanomes sont variés et présentent diverses caractéristiques anatomopathologiques qui permettent de les différencier. A partir de l'aspect histologique de la tumeur en phase horizontale et en phase invasive, on peut facilement classer les mélanomes.

On distingue quatre grands types.

### **III.2.1. Le mélanome superficiel extensif ou Superficial Spreading Melanoma (SSM) (16,35,53,59)**

C'est la forme la plus fréquente des mélanomes. Il est rencontré dans 70% des cas. Il est souvent lié aux nombreux coups de soleil attrapés pendant l'enfance chez les personnes de phototypes I et II.

Il se situe principalement au niveau du dos chez les hommes et au niveau des membres inférieurs chez la femme.

D'abord en phase horizontale dans l'épiderme (croissance radiale), il s'étend ensuite dans le derme profond (croissance verticale) sur plusieurs mois voire plusieurs années.

Sur le plan clinique, il s'agit d'abord de macules pigmentées irrégulières qui vont s'altérer progressivement. Ces lésions sont souvent associées à un prurit, des douleurs, des sensations de brûlures.

Dépisté précocement, il présente un bien meilleur pronostic que le mélanome nodulaire.

15 à 40% de ces mélanomes se développent à partir de lésions pré-existantes, en particulier des naevus jonctionnels ou composés.

La règle de l'ABCD est donc ici un excellent moyen de repérer la survenue de ce type de mélanome.



**Figure 31: Mélanome superficiel extensif de la peau (60)**

### **III.2.2. Le mélanome de Dubreuilh ou lentigo malin (LMN) (53,61,62)**

C'est un mélanome lentigineux. Il représente 5 à 10% des mélanomes diagnostiqués. Il apparaît souvent suite à une exposition chronique du soleil. On le rencontre plutôt chez les personnes de plus de 60 ans, principalement chez les femmes.

Il survient sur des zones photo-exposées en particulier sur le visage ou le décolleté. Il s'agit de macules brunes, mal limitées qui évoluent en nappe pigmentée sur laquelle peuvent apparaître des petites taches de couleur variable en cas de régression.

L'évolution in situ s'étend sur plusieurs années, avant que le mélanome devienne invasif et se présente sous la forme d'un nodule témoignant l'envahissement du derme.

Comme pour le mélanome superficiel extensif, l'évolutivité prolongée favorise un dépistage précoce, cependant une fois que le stade invasif est atteint le pronostic est très mauvais.



**Figure 32: Mélanome de Dubreuilh : à gauche, en phase initiale, à droite en phase invasive (32,63)**

### **III.2.3. Le mélanome acro-lentigineux (ALM) (53,62,64)**

C'est une des formes les plus rares des mélanomes caucasiens. Elle représente 2 à 10% des cas. En revanche, il est rencontré chez les sujets noirs, asiatiques ou hispaniques dans 30 à 60% des cas. Il survient principalement entre 50 et 60 ans.

On l'appelle aussi mélanome des extrémités car il apparaît le plus souvent au niveau des paumes, des plantes, des doigts et en dessous de l'ongle.

Il s'agit d'une macule brune ou noire inhomogène dont le centre est surélevé et les bords mal délimités, qui évolue sur plusieurs mois à plusieurs années avant de devenir invasif. Des nodules peuvent alors se former au centre de la tumeur provoquant souvent une ulcération.

Parfois, la lésion est achromique ce qui rend difficile le diagnostic.

De même, la localisation particulière de ce type de mélanome rend parfois la prise de conscience plus longue. Au niveau de la plante des pieds, la lésion peut être confondue avec une verrue plantaire, l'apparition de taches peut faire penser à un traumatisme notamment au niveau des mains et des pieds.

Il faut être vigilant avec ce type de lésions.



**Figure 33: Mélanomes acro-lentigineux : mélanome unguéal à gauche et mélanome plantaire à droite (65,66)**

### **III.2.4. Le mélanome nodulaire (53,62,67)**

C'est la forme la plus dangereuse car elle se développe très rapidement de manière verticale en quelques semaines. Il a donc un potentiel métastatique déjà très marqué au début de son évolution. Il est impératif de la diagnostiquer rapidement.

On le rencontre dans 10 à 15% des cas de mélanomes, principalement chez les personnes âgées de 50 à 60 ans avec une prévalence supérieure chez les hommes.

Il se développe le plus souvent, sur le tronc, la tête ou le cou.

Il est caractérisé par la présence d'un nodule de couleur bleue ou noire en dôme, pouvant s'accompagner d'une ulcération ou de saignements témoignant de l'agressivité de la tumeur.



**Figure 34: Mélanome nodulaire (68)**

### III.3. Stades de la maladie et pronostic (35)

Une fois le diagnostic du mélanome posé, il convient d'analyser la tumeur pour déterminer à quel stade d'évolution elle se situe. L'évaluation du pronostic de la maladie repose principalement sur des facteurs histologiques mais aussi sur l'âge, le sexe et la localisation de la lésion.

Pour définir le stade de la tumeur, on utilise trois critères:

#### III.3.1. Caractéristiques de la tumeur primaire: paramètre T

Plusieurs paramètres marqueurs sont utilisés pour définir ce paramètre T

- **L'indice de Breslow (14)**

La mesure de l'épaisseur tumorale selon Breslow est le meilleur indicateur de pronostic.

Cela consiste à mesurer sur une coupe histologique standard, la lésion entre la partie la plus haute de la couche granuleuse de l'épiderme jusqu'à son point d'extension le plus profond en prenant compte des îlots tumoraux séparés du corps principal.

Cette mesure est corrélée avec le délai moyen de survie car plus l'épaisseur de la tumeur est importante moins les chances de survie sont bonnes.

Par exemple, pour une épaisseur de 1mm, la survie à 10 ans est de plus de 90%, alors qu'elle est de 50% pour une épaisseur de 4mm.

	Risque de récurrence	Risque d'être décédé 5 ans plus tard	Risque d'être décédé 10 ans plus tard
Mélanome primitif, après exérèse			
Intraépidermique	0%	—	—
Breslow : 0,20–0,75 mm	< 10%	< 5%	< 5%
Breslow : 0,75–1,5 mm	20%	10%	15%
Breslow : 1,5–4 mm	40%	30%	40%
Breslow : > 4 mm	70%	40%	50%
Mélanome régional, après curage			
1 adénopathie +	70%	50%	> 60%
> 4 adénopathies +	> 80%	> 70%	> 80%

**Figure 35: Évaluation du risque de décès ou de récurrences en fonction de l'indice de Breslow (56)**

### • L'ulcération (53)

Elle se définit par la destruction des cellules de l'épiderme à la surface du mélanome. Sa présence témoigne d'une agressivité de la lésion et a une valeur péjorative de pronostic.

L'ulcération et l'indice de Breslow sont les deux paramètres les plus intéressants pour définir le pronostic.

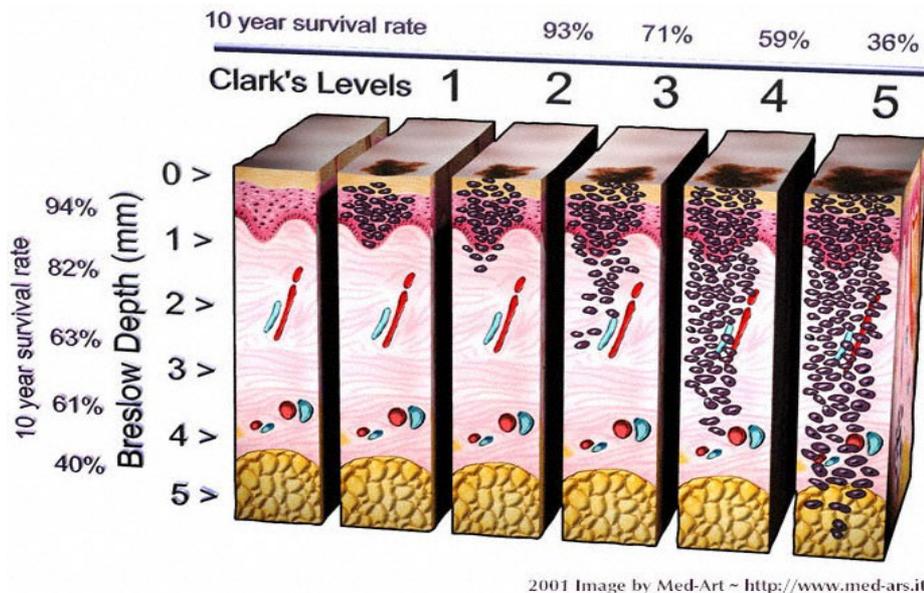
### • Les niveaux d'invasion de Clark et Mihm (16)

Ces niveaux reposent sur le franchissement de barrières anatomiques, c'est-à-dire l'extension de la tumeur primitive dans les différentes couches de la peau. Plus le niveau est élevé, plus le mélanome a envahi de couches de peau et plus le pronostic est mauvais.

Il y a cinq niveaux d'invasion (53) :

- *Niveau I* : mélanome intra-épidermique
- *Niveau II* : invasion discontinue du derme papillaire.
- *Niveau III* : invasion de la totalité du derme papillaire jusqu'au plan des plexus veineux sous-papillaires.
- *Niveau IV* : atteinte du derme réticulaire.
- *Niveau V* : extension à l'hypoderme.

Ce paramètre est de moins en moins utilisé, d'autant plus qu'il est parfois difficile de distinguer deux niveaux. Il est encore recherché à titre informatif, pour les mélanomes de faible épaisseur.



**Figure 36: Indice de Breslow et niveaux de Clark illustrés schématiquement, associés aux chances de survie après 10ans du diagnostic (69)**

- **L'index mitotique (70,71)**

C'est un facteur de pronostic récemment ajouté pour déterminer la classification TMN. Il s'agit du nombre de mitoses par millimètre carré de surface tumorale.

La mesure doit débuter à l'endroit où l'activité mitotique est la plus importante dans la tumeur au niveau dermique puis continuer sur les champs voisins pour atteindre une surface de 1mm<sup>2</sup>.

Cet index permet d'apprécier la vitesse de croissance de la tumeur. On l'utilise pour les mélanomes de faible épaisseur (inférieure à 1mm).

- **La régression (70,72)**

Elle témoigne d'une bonne défense immunitaire.

Cliniquement, elle est marquée par une zone amincie de l'épiderme présentant un aspect inflammatoire, des télangiectasies et la formation de tissus fibreux. Cette zone de la tumeur est dépourvue de croissance mélanocytaire.

Elle est décrite comme étant absente ou présente et quand elle est présente on évalue le degré.

- **Les satellites microscopiques (70)**

Ces lésions sont des nodules tumoraux localisés dans le derme réticulaire, le tissu adipeux ou les vaisseaux et séparés du corps principal de la tumeur par du tissu sain. Leur présence augmente le risque de récurrences.

- **La présence de lymphocytes ou Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) (72)**

Le nombre de lymphocytes infiltrant la tumeur est également un élément informatif du pronostic car il est signe de plus ou moins bonne immunité.

On parle de réponse immunitaire intense, faible à modérée, ou absente. L'augmentation de ces TIL dans la tumeur serait bénéfique pour le pronostic.

### **III.3.2.L'atteinte des ganglions lymphatiques et la présence de métastases en transit: paramètre N (16,35,56)**

A ce stade, la tumeur a déjà fortement évolué et le délai de récurrence est très court (environ 1 an en moyenne).

Les cellules cancéreuses qui se détachent de la tumeur primitive peuvent circuler vers les ganglions lymphatiques les plus proches pour y former de nouvelles tumeurs cutanées ou sous cutanées appelées métastases en transit.

A nouveau, ce sont les facteurs histologiques qui permettent d'estimer le pronostic.

Le nombre de ganglions métastatiques et l'existence d'une rupture capsulaire sont des marqueurs péjoratifs.

### **III.3.3.La présence de métastases à distance: paramètre M (56)**

On parle du paramètre M quand les cellules tumorales ont envahi d'autres organes que les ganglions lymphatiques.

A ce stade, le pronostic est très mauvais. Le temps de survie moyen est de 6 à 9 mois. Cependant, le taux sérique de LDH et l'invasion viscérale ou non des métastases font varier le pronostic.

En effet, si les métastases sont cutanées ou ganglionnaires et si le taux de LDH est normal, l'évolution sera moins agressive.

A partir de tous ces critères, on peut définir une classification TNM (« Tumor, Nodes, Metastasis ») qui permet de déterminer le stade de la maladie.

C'est la classification pTNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) qui est actuellement utilisée. La dernière édition a été révisée en 2009.

Classifi- cation	Epaisseur (mm)	Ulcération/mitoses	
<b>T</b>			
<b>Tis</b>	Mélanome in situ	NA	
<b>T1</b>	≤ 1	A: sans ulcération et mitoses < 1/mm <sup>2</sup> B: avec ulcération ou mitoses ≥ 1/mm <sup>2</sup>	
<b>T2</b>	1,01-2	A: sans ulcération B: avec ulcération	
<b>T3</b>	2,01-4	A: sans ulcération B: avec ulcération	
<b>T4</b>	> 4	A: sans ulcération B: avec ulcération	
<b>N</b>	Nombre de ganglions métastatiques	Charge métastatique ganglionnaire	
<b>N0</b>	0	NA	
<b>N1</b>	1	A: micrométastase* B: macrométastase**	
<b>N2</b>	2-3	A: micrométastase* B: macrométastase** C: métastases en transit ou satellites sans ganglions métastatiques	
<b>N3</b>	≥ 4 ganglions lymphatiques métastatiques ou métastases en transit ou satellites avec ganglions lymphatiques métastatiques		
<b>M</b>	Site	LDH sérique	
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance	NA	
<b>M1a</b>	Métastases à distance de la peau, du tissu sous-cutané ou d'un ganglion	Normal	
<b>M1b</b>	Métastases pulmonaires	Normal	
<b>M1c</b>	• Toute autre métastase viscérale • Toutes métastases à distance	Normal Elevé	
<p>NA: non applicable; LDH: lactate déshydrogénase; TNM: tumor, node, metastase.  * Les micrométastases sont diagnostiquées avec la technique du ganglion sentinelle.  ** Les macrométastases sont définies comme ganglions métastatiques cliniquement décelables et confirmés histologiquement.</p>			

**Figure 37: Classification TNM du mélanome ( 7ème édition) (70)**

Il y a quatre stades dans le mélanome cutané (73) :

**Stade I** : Le mélanome a moins de 1 mm d'épaisseur et ne présente pas d'ulcération. Il n'envahit pas les ganglions lymphatiques et il n'y a pas de métastases.

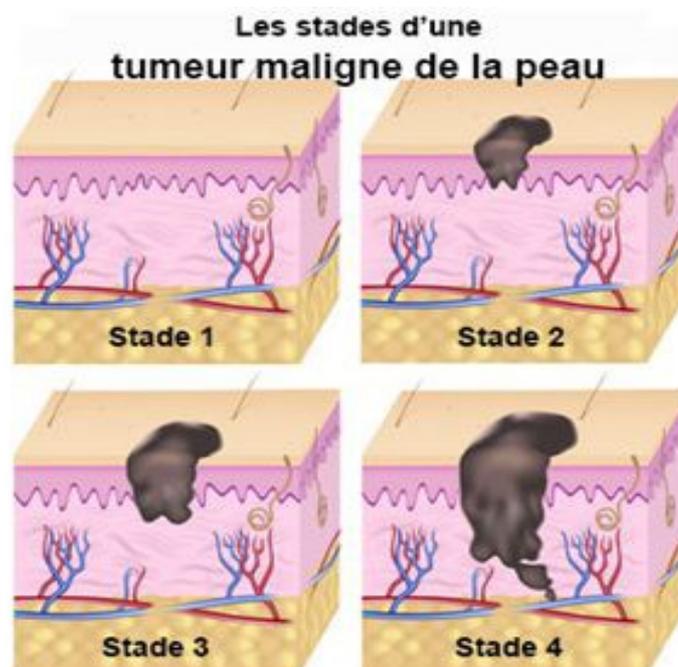
**Stade II** : Le mélanome a une épaisseur comprise entre 1,01 et 4mm et/ou présente une ulcération. Les ganglions ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastases

**Stade III** : Le mélanome est de n'importe quelle épaisseur, est plus ou moins ulcéré.

Il y a atteinte des ganglions ou des vaisseaux lymphatiques et/ ou métastases en transit.

**Stade IV** : Le mélanome s'est propagé vers d'autres organes que les ganglions lymphatiques de proximité. C'est le stade métastatique.

La détermination du stade de la maladie est importante pour le choix des thérapeutiques à mettre en place.



**Figure 38: Schéma présentant les différents stades du mélanome cutané (74)**

Classification clinique*				Classification histologique**			
	T	N	M		T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0	<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1a	N0	M0	<b>IA</b>	T1a	N0	M0
<b>IB</b>	T1b	N0	M0	<b>IB</b>	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
<b>IIA</b>	T2b	N0	M0	<b>IIA</b>	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
<b>IIB</b>	T3b	N0	M0	<b>IIB</b>	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>III</b>	Tout T	N > N0	M0	<b>IIIA</b>	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				<b>IIIB</b>	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				<b>IIIC</b>	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Tout T	N3	M0
<b>IV</b>	Tout T	Tout N	M1	<b>IV</b>	Tout T	Tout N	M1

\* Défini cliniquement et radiologiquement.

\*\* Défini après la pathologie du ganglion sentinelle ou du curage ganglionnaire.

**Figure 39: Classification par stade ou groupes de staging (clinique et histologique) défini par l'UICC et l'AJCC (7ème édition) (70)**

### **III.4.Prise en charge**

Le choix du traitement à mettre en place dépend des caractéristiques du mélanome. C'est pourquoi il est primordial de déterminer son type, son degré d'agressivité et son stade.

De même, des facteurs comme l'âge, les antécédents médicaux et l'état général du patient sont à prendre en compte lors de la décision des thérapeutiques à utiliser. Quel que soit le traitement envisagé, l'opinion et le consentement du patient sont indispensables.

Les objectifs de cette prise en charge sont variables selon les cas :

- retirer la tumeur et/ ou les métastases
- limiter l'expansion et la croissance tumorale
- réduire le risque de récurrences
- Réduire au maximum les symptômes causés par le cancer de manière à préserver une qualité de vie correcte. C'est pourquoi il faudra évaluer la balance bénéfique/risque vis-à-vis du malade avant de commencer un traitement.

Les deux traitements qu'on utilise le plus souvent sont la **chirurgie** et **l'immunothérapie**.

#### **III.4.1.Les traitements**

##### **III.4.1.a. La chirurgie**

###### **i. L'exérèse élargie (14,35,53,76)**

Elle se déroule en deux temps. D'abord, on pratique un exérèse dite de diagnostic qui permet de confirmer le diagnostic posé. Elle sera toujours la plus complète possible. Puis, on réalise l'exérèse élargie proprement dite.

Elle a lieu dans un délai de 4 à 6 semaines suivant la confirmation du diagnostic. Les marges latérales d'excision sont fonction de l'épaisseur de la tumeur déterminée grâce à l'indice de Breslow et doivent atteindre l'hypoderme en profondeur. Ces marges correspondent à des zones de peau saines situées autour de la tumeur qu'on retire par sécurité.

L'importance de ces marges sont encore aujourd'hui, l'objet de nombreux débats entre les auteurs.

Les recommandations actuelles les plus appliquées sont reprises dans le tableau suivant :

<i>Épaisseur selon Breslow</i>	<i>Marges chirurgicales conseillées</i>
Mélanome in situ	0,5 cm
0-1 mm	1 cm
1,01-2 mm	1-2 cm
2,01-4 mm	2 cm
> 4 mm	2-3 cm

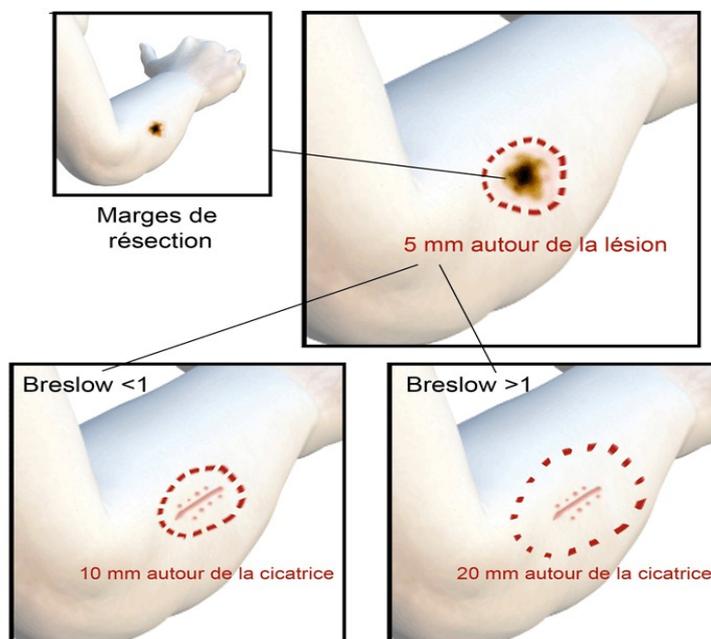
**Figure 40: Marge d'exérèse recommandées pour les mélanomes primitifs en fonction de l'indice de Breslow (75)**

Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, on recommande une marge de sécurité de 1 cm.

Pour les mélanomes du visage, des pieds et des mains, ces marges de 1 à 2 cm peuvent être disgracieuses, il faudra évaluer le résultat fonctionnel et esthétique adapté au malade.

Le mélanome intra-épidermique unguéal nécessite une exérèse complète de l'appareil unguéal suivie d'une greffe mais souvent, il entraîne une amputation partielle enlevant la dernière phalange et l'articulation interphalangienne adjacente.

#### Marges de sécurité lors de la chirurgie du mélanome



**Figure 41: Illustrations présentant les marges de résection en fonction de l'indice de Breslow (77)**

Quand l'exérèse est terminée, le chirurgien va refermer la peau par une technique appropriée telle que la suture simple, la cicatrisation dirigée voir la greffe de peau si l'exérèse est trop imposante pour réaliser une autre méthode.

## ii. L'exérèse du ganglion sentinelle (14,35,75,77)

Cette technique n'est pas toujours pratiquée car elle présente un risque significatif de lymphœdème secondaire.

D'après la FNCLCC (**Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer**) et la SFD (**Société française de dermatologie**), cette pratique est recommandée chez les patients atteints de mélanome cutané sans envahissement ganglionnaire cliniquement décelable.

Lorsqu'elle a lieu, elle est généralement pratiquée en même temps que l'exérèse élargie.

Elle consiste à repérer les ganglions sentinelles en injectant un produit radioactif et colorant au voisinage de la lésion afin de les retirer à l'aide d'une petite incision. Généralement, on en retire un ou deux.

Ces ganglions sont ensuite envoyés au laboratoire pour rechercher la présence de cellules cancéreuses.

Si le ganglion ne contient pas de micrométastases, on dit qu'il est **négatif**. Dans ce cas, il y a peu de chances que des micrométastases soient localisées dans d'autres ganglions et le risque évolutif est faible.

Si en revanche, on retrouve des micrométastases dans le ganglion, on dit qu'il est **positif**. Le risque de récurrence est alors très élevé et des examens complémentaires sont demandés. On proposera au patient un curage ganglionnaire total.

## iii. Le curage ganglionnaire total (35)

Cette technique est utilisée pour retirer les ganglions lymphatiques les plus proches de la tumeur contenant des métastases de mélanome.

Il est uniquement réalisé à la suite d'un ganglion positif ou lorsqu'on constate une atteinte des ganglions une fois que les traitements mis en place sont terminés.

On sélectionne les ganglions à retirer en fonction de la localisation de la tumeur.

Si elle se situe sur les membres supérieurs ou sur le haut du tronc, on enlève les ganglions de l'aisselle (axillaires).

Si elle se situe sur un membre inférieur ou sur la partie inférieure du tronc, on retire les ganglions de l'aîne (inguinaux).

### **III.4.1.b. L'immunothérapie (14,35,78,79,80)**

L'immunothérapie est un traitement adjuvant qui consiste à stimuler les défenses immunitaires pour aider l'organisme à détruire les cellules cancéreuses.

Depuis la découverte des cytokines et les avancées de recherches géniques, de nombreux traitements ont vu le jour dans la prise en charge du mélanome, avec notamment la mise sur le marché des interférons et de l'interleukine 2.

Ces deux produits sont capables d'induire une stabilisation de la maladie voir une rémission à long terme.

C'est l'interféron alpha qui est le plus utilisé pour traiter le mélanome.

Il y a plusieurs protocoles d'immunothérapie :

*Dans le stade du mélanome primitif*, l'interféron est utilisé à des faibles doses (3 millions UI) trois fois par semaine en sous cutané sur une période de 18 mois. On utilise par exemple INTRON-A ou ROFERON®

*Dans le stade d'envahissement locorégional*, on administre une dose de 20 millions UI/m<sup>2</sup> de peau en intraveineux 5 jours sur 7 pendant un mois puis 10 millions UI/m<sup>2</sup> en sous-cutanée trois fois par semaine pendant 11 mois.

Pour le mélanome nodal, on utilise un peginterféron alpha 2b, le Sylatron®.

Avec ce produit, on injecte 8 doses fortes par voie sous-cutanée, suivies par 5 injections de doses plus faibles (qui peuvent être données une fois par semaine). La dose est ajustée selon le poids du patient.

Même si à faible dose, la tolérance est meilleure, l'immunothérapie par interféron alpha entraîne de nombreux effets indésirables tels que de la fièvre, une perte d'appétit, une fatigue, un syndrome dépressif, des troubles digestifs, un dysfonctionnement hépatique et une neutropénie. Ces effets sont variables d'un individu à l'autre et sont plus importants au début du traitement. Le patient devra vraiment être impliqué dans son traitement de devra prendre conscience de tous les inconvénients que cela impliquera dans sa vie familiale et professionnelle. C'est pourquoi à ce stade, l'immunothérapie n'est proposée qu'en option.

### **III.4.1.c. La radiothérapie externe (35,79,80)**

C'est une technique qui utilise des rayons ionisants générés par un accélérateur de particules, qui vont venir endommager les cellules cancéreuses pour les empêcher de se multiplier dans la zone concernée. Ces rayons touchent également les cellules saines ce qui explique l'apparition d'effets secondaires.

Dans le traitement du mélanome, la radiothérapie est peu employée. On l'utilise surtout dans le stade métastatique mais elle peut être discutée quand il y a envahissement loco-régional des ganglions ou présence de métastases en transit.

Au stade locorégional, l'objectif de la radiothérapie est de traiter les ganglions lymphatiques après une chirurgie pour diminuer le risque de récives. Il pourra être proposé chez les patients:

- qui présentent des signes microscopiques d'extension extraganglionnaire du cancer
- qui présentent des signes résiduels de la tumeur dans les ganglions lymphatiques
- dont l'atteinte ganglionnaire est étendue et pour laquelle la chirurgie n'est pas suffisante
- qui présentent des ganglions lymphatiques très volumineux, de diamètre supérieur à 3 cm qui ont été retiré
- dont au moins 3 ganglions lymphatiques contiennent des micrométastases

Au stade métastatique, l'objectif est de limiter les douleurs et les symptômes liés à la progression du mélanome.

Les doses utilisées sont fonction du stade de la maladie et de l'état du patient. Elles se calculent en Gray.

L'irradiation dirigée vers la zone atteinte est invisible et indolore. Cependant, en fonction de la zone irradiée et de la dose, des effets indésirables apparaissent.

Les principaux effets secondaires sont un érythème et/ou des démangeaisons, des œdèmes, une perte d'audition, des maux de tête, une perte de cheveux, un état de fatigue.

#### **III.4.1.d. La chimiothérapie (14,16,35,82,83)**

La chimiothérapie est un traitement systémique (c'est-à-dire qui agit dans tout le corps) utilisant des médicaments anticancéreux appelés cytotoxiques qui permettent de détruire les cellules cancéreuses qui se sont échappées de la tumeur primitive.

Il existe aussi une chimiothérapie dite régionale utilisée en cas de métastases en transit au niveau des extrémités ou du foie.

La molécule de référence est la dacarbazine (Deticène) utilisée en intraveineuse. Cette molécule est plutôt bien tolérée d'autant plus qu'elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

Elle présente une grande efficacité surtout au niveau des métastases cutanées et ganglionnaires. Son taux de réponse est de l'ordre de 14 à 25%.

Le temozolomide est un dérivé proche de la dacarbazine qui donne des résultats équivalents en terme de réponses. La différence est qu'il passe la barrière méningée et est utilisé par voie orale, ce qui rend plus facile l'observance du traitement et donc préserve mieux la qualité de vie du patient. Il ne dispose cependant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

La molécule la plus efficace sur les métastases du système nerveux central est la fotémustine.

C'est une nitroso-urée qui passe la barrière hémato-encéphalique et qui est utilisée en intraveineux seule ou avec la dacarbazine. Son taux de réponse est de 25%,

cependant elle présente une toxicité importante notamment au niveau plaquettaire.

Enfin, le cisplatine et les alcaloïdes de la pervenche: la vindésine et la vinblastine peuvent être utilisés mais pas en première intention. Ils présentent d'assez bons résultats mais sont légèrement moins efficaces que les molécules précédentes.

Afin d'améliorer le taux de réponses, on met en place des polychimiothérapies, c'est-à-dire des combinaisons de deux voire trois cytotoxiques. On trouvera par exemple l'association dacarbazine-fotémustine ou encore dacarbazine-vindésine.

Cependant, cette thérapeutique ne doit pas être décidée d'emblée car elle entraîne plus d'effets indésirables et la qualité de vie des patients en est réduite. De plus, aucune étude n'a montré l'amélioration de la survie grâce à ces polychimiothérapies.

Quelle que soit la ou les molécules utilisées, la dose administrée et le rythme des cures dépendent des caractéristiques du cancer et du patient concerné. Il n'y a donc pas un protocole de prise universel.

Tous ces produits ont des effets secondaires non négligeables, en particulier sur les cellules du sang. On parle de myélotoxicité. Cela peut entraîner une neutropénie, une thrombocytopénie, ou une anémie responsable d'une grande fatigue, d'un risque d'infection et de saignements à répétition.

Avant chaque cure de chimiothérapie, des examens sanguins doivent être réalisés pour vérifier d'une part, que l'état du patient rend possible l'initiation de la cure et aussi pour confirmer la poursuite du traitement en fonction de la numération de formule sanguine. Si on observe une baisse trop importante des globules rouges, des globules blancs et/ou des plaquettes, le traitement doit être interrompu.

Des transfusions de globules rouges ou de plaquettes sont parfois nécessaires.

Parmi les principaux effets indésirables rencontrés, on a l'apparition des nausées et des vomissements. On arrive de plus en plus, à réduire ce problème grâce à des médicaments anti-émétiques appelés « sétrons » comme le Zophren®.

De plus, les patients apprennent à limiter ces effets en changeant leurs habitudes alimentaires.

La perte d'appétit est aussi un problème souvent rencontré. Le risque étant que le patient perde des forces, ce qui rend plus difficile la lutte contre son cancer. Un suivi alimentaire est donc souvent proposé aux patients afin d'adapter leur alimentation.

Il existe d'autres effets indésirables liés à la chimiothérapie comme la perte des cheveux, les troubles digestifs, les troubles hépatiques .. , mais ils sont un peu moins fréquents.

#### III.4.1.e. Les nouveaux traitements

La recherche a permis une avancée considérable dans la lutte contre le mélanome. Deux nouveaux traitements ont vu le jour ces dernières années : une **thérapie ciblée** et d'une **immunothérapie** qui pourraient être des alternatives efficaces contre le mélanome métastatique. Il s'agit de l'ipilimumab et du vemurafenib.

◆ L'ipilimumab( Yervoy®)(88,89)

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal anti-CTLA-4 qui réactive les lymphocytes T empêchant la neutralisation de l'activité du système immunitaire et favorisant ainsi la destruction des cellules cancéreuses.

Cette immunothérapie a obtenu l'AMM en 2011 dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patient adultes ayant déjà reçu un traitement en situation métastatique. Il est administré par voie intraveineuse.

L'ipilimumab aurait un impact réel sur les chances de survie des patients. En effet, des études ont montré que les personnes sensibles à ce traitement, pouvaient espérer vivre encore cinq ans et pour huit patients sur dix ayant survécu après trois ans de traitements, les chances de vivre plus de sept ans sont considérables.

Le problème est qu'il existe peu de répondeurs et que les effets indésirables de ce traitement sont loin d'être négligeables. La réactivation du système immunitaire peut déclencher des réactions auto-immunes telles que des colites caractérisées par des selles sanglantes ou goudroneuses et des douleurs abdominales importantes. Des rash cutanés, des vomissements, des nausées ou des étourdissements, de la fièvre sont assez souvent rencontrés.

◆ Le vemurafenib ( Zelboraf®) (58,89,90,91)

Le vemurafenib est un inhibiteur sélectif des kinases bloquant la forme mutée du gène BRAF, V600E BRAF, retrouvée dans plus de la moitié des mélanomes. Ce gène muté est responsable de la suppression de la voie de signalisation RAS-RAF qui intervient dans le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire.

Le vemurafenib a obtenu une ATU le 12 février 2012 pour le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E. C'est une thérapie ciblée qui permet de limiter le risque de décès et de prolonger la survie des patients.

Un test devra toujours être effectué au préalable pour confirmer la présence de cette mutation.

En règle générale, sa posologie est de 960mg deux fois par jour mais elle peut être modifiée en fonction du patient et des effets secondaires.

Sur l'ensemble des patients qui expriment la mutation, environ 48,4% sont répondeurs et le délai de réponse est court.

D'après une étude menée en 2012, la médiane de survie globale des patients sous vemurafenib est d'environ 12,5 mois et 25% des patients traités sont encore en vie à 3 ans, ce qui confirme l'efficacité du traitement.

Comme toute thérapie ciblée, le vemurafenib a des effets indésirables, en particulier des effets cutanés. Dans 30 à 40% des cas, on observe des rashes cutanés de type maculo-papuleux et une photosensibilisation. Dans 20% des cas, le vemurafenib déclenche l'apparition d'un carcinome épidermoïde, ce qui est loin d'être négligeable.

Des hyperkératoses et des modifications au niveau capillaires sont aussi fréquemment rencontrées au cours du traitement.

◆ L'avenir des thérapies ciblées (86,92,93,94)

De nouveaux traitements pourraient bientôt arriver sur le marché et élargir le choix des thérapeutiques dans le traitement du mélanome.

Deux thérapies ciblées visant la voie de signalisation BRAF et MEK, peuvent améliorer la survie des patients. La FDA a approuvé leur commercialisation même s'ils sont encore en cours d'évaluation. Leurs résultats sont d'ores et déjà prometteurs.

Il s'agit du **trametinib** et du **dabrafenib**.

Le dabrafenib est, comme le vemurafenib, un inhibiteur de BRAF muté. Il a donc la même indication et présentent les même caractéristiques.

Le trametinib est quant à lui, un inhibiteur sélectif des protéines MEK 1 et MEK 2 (Mitogen-activated Extracellular-signal-regulated Kinase ), impliquées dans la voie de signalisation BRAF.

Il est indiqué chez les patients exprimant les mutations BRAF V600E et V600K. C'est le premier traitement représentant la classe des anti MEK.

Il améliore la survie globale et la survie sans progression (4,8 mois contre 1,4) dans le mélanome métastatique ou avancé.

Il n'est pas indiqué chez les patients ayant reçu un traitement inhibiteur de BRAF auparavant.

Ces deux nouveaux traitements représentent un nouvel espoir dans la prise en charge du mélanome. La combinaison des deux molécules est en cours d'évaluation, elle permettrait d'améliorer l'efficacité du traitement et de lutter contre les résistances.

### **III.4.2.Prise en charge par stade**

Comme nous l'avons mentionné, le traitement est choisi en fonction du type de mélanome et du stade au moment du diagnostic.

Quand le mélanome est déjà à un stade avancé, une proposition de traitements est établie par des médecins d'au moins trois spécialités différentes (dermatologue, chirurgien, oncologue...) au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les traitements envisagés sont alors proposés et expliqués au patient lors d'une consultation, puis seront décrits, après accord de celui-ci, dans un programme personnalisé de soins (PPS).

#### **III.4.2.a. Au stade du mélanome localisé ou primitif (16,35)**

La **chirurgie** est le traitement de première intention. Elle permet à la fois, de confirmer un diagnostic et de retirer la tumeur.

##### **L'immunothérapie**

A ce stade, elle est envisagée après la chirurgie quand l'épaisseur de la tumeur est supérieure à 1,5mm. Elle est cependant contre-indiquée chez les malades immunodéprimés et les patients dépressifs ou psychotiques.

Dans de rares cas, la **radiothérapie**, la **cryothérapie** ou le **laser** peuvent être utilisés, par exemple si le sujet est très âgé ou encore dans le mélanome de Dubreuilh pour lequel la radiothérapie donne d'assez bons résultats.

#### **III.4.2.b. Au stade des ganglions lymphatiques ou des métastases en transit (35,79)**

A ce stade, la **chirurgie** est toujours le traitement de première intention.

L'**immunothérapie** peut être utilisée à nouveau en option pour réduire le risque de récurrences si on a découvert un envahissement des ganglions lymphatiques.

Ici le protocole d'immunothérapie n'est plus le même puisqu'on utilise des fortes doses quand les ganglions sont envahis.

C'est un traitement plus lourd qui induit des effets indésirables plus conséquents compte tenu de la forte dose administrée, mais qui a fait ses preuves quant à l'amélioration de la survie globale et de survie sans récurrence.

La **radiothérapie** peut être envisagée à ce stade.

Il s'agit d'un traitement adjuvant qui n'est utilisé, après une RCP, que chez les personnes présentant un risque important de récurrences.

La **chimiothérapie** est proposée pour traiter les mélanomes qui ne sont pas opérables, ce sera une chimiothérapie régionale.

Les **thérapies ciblées** sont utilisées pour les mêmes raisons.

L'agent chimiothérapeutique ciblé utilisé est le vémurafénib (Zelboraf®) et l'agent de chimiothérapie le plus administré est le Melphalan®.

### **III.4.2.c. Au stade métastatique (14,16,35,96)**

A ce stade, les traitements envisagés prennent plutôt en compte les besoins du patient. Il s'agit de soins palliatifs choisis en fonction de l'âge, de l'état général et des désirs du patient.

**L'exérèse chirurgicale** peut être envisagée, si le développement du mélanome est lent et si c'est encore envisageable.

Elle est envisagée d'emblée quand il s'agit d'une lésion unique ou en petit nombre chez un patient dont l'état général est bon.

La **chimiothérapie** est proposée pour contrôler le développement de la maladie et aider à prolonger la survie du patient. Mais elle permet aussi de soulager les symptômes quand le mélanome est déjà bien avancé. La chimiothérapie est alors dite palliative.

La **radiothérapie** peut être utilisée en particulier pour traiter les métastases osseuses.

En effet, elle va permettre de réduire les symptômes liés à la compression ou la douleur déclenchée par les métastases osseuses.

Elle est aussi efficace contre les métastases cérébrales quand elles sont de petite taille ou en nombre réduit. Elle est utilisée seule ou après une première exérèse.

Quand les métastases sont trop nombreuses, l'objectif n'est plus de guérir mais de préserver au mieux la qualité de vie du patient en ralentissant au maximum la progression de la maladie.

L'**immunothérapie** est encore discutée à ce stade de la maladie mais continue d'être utilisée surtout depuis l'apparition d'un nouveau produit : l'ipilimumab.

## **Partie 3: Prévention contre le mélanome et conseils à l'officine**

Avec l'arrivée des congés payés en 1936, la mode du bronzage explose. Paradoxalement, être bronzé signifie être en bonne santé et témoigne d'une bonne situation sociale, en dépit des risques qu'engendrent la surexposition solaire.

Devant l'augmentation constante des cas de mélanome, il est primordial de mettre en place des campagnes de prévention afin de sensibiliser les gens au mélanome et les inciter à suivre des comportements responsables vis à vis de leur peau.

## **I. Dépistage (35,97,98,101)**

Avant toute chose, il faut éviter de passer à côté d'une lésion visible.

Le dépistage du mélanome est le seul moyen d'éviter de graves complications. S'il est détecté précocement, les chances de guérison sont meilleures. En quelques mois voire quelques semaines, la tumeur peut devenir agressive, il convient donc d'agir vite et pour cela, il est impératif de surveiller sa peau.

L'auto-surveillance est recommandée une fois tous les trois mois et particulièrement chez les personnes présentant des facteurs de risque de mélanome. C'est un examen très facile à faire, qui ne prend que quelques minutes et qui permet de dépister près de deux tiers des cas de mélanome, d'où l'importance de le faire régulièrement en particulier après 40ans.

Cet examen comprend d'une part la surveillance des naevus comme on l'a vu précédemment mais aussi la détection d'une anomalie suspecte apparue subitement et/ou évoluant de manière douteuse. Ces anomalies peuvent être un bouton qui tarde à guérir, une lésion qui saigne spontanément, une tache sombre qui s'étend de plus en plus. Toute anomalie cutanée que l'on n'aurait jamais remarqué auparavant doit alerter le patient.

La règle ABCDE est également un très bon moyen d'estimer le type d'évolution qu'il faut savoir repérer.

Si on ne prend pas le temps de connaître sa peau, on aura beaucoup plus de mal à remarquer une anomalie.

Pour éviter de passer à côté d'une lésion, il est préférable de s'aider d'un miroir ou de demander l'assistance d'un proche.

Devant toute lésion suspecte, il est impératif de consulter un dermatologue. Il pratiquera un examen plus poussé de la peau à l'aide d'un dermatoscope et pourra décider d'une exérèse ou non de la lésion.



**Figure 42: Photo montrant un dermatologue pratiquant un examen de la peau à l'aide d'un dermatoscope (100)**

Chez les personnes possédant de nombreux grains de beauté, il peut être utile de les prendre en photo et de comparer les clichés plusieurs fois dans l'année. Il sera plus facile de détecter l'évolution des naevus et cela évitera des exérèses inutiles.

De plus, à l'occasion de la journée nationale de prévention et de dépistage des cancers de la peau organisée par le syndicat des dermatologues, il est possible de se faire consulter gratuitement et anonymement par des bénévoles pour détecter d'éventuelles lésions suspectes.

Le dépistage permet réellement de sauver des vies.

**JEUDI  
22 MAI  
2014**

**JOURNÉE NATIONALE  
DE PRÉVENTION ET DE DÉPISTAGE DES  
CANCERS DE LA PEAU**  
● MÉLANOME DAY ●



Dépistage anonyme et gratuit  
sur tout le territoire français.  
**[www.dermatos.fr](http://www.dermatos.fr) ou au 0800 11 2014**

© C. P. / S. - Th. / S. - 2014

**SE PROTÉGER**

**Appli SoleilRisk**  
téléchargement gratuit  
sur Apple Store  
et Android Market



**DIALOGUER**



[facebook.com/Dermatos](https://facebook.com/Dermatos)



@sndv\_dermatos

**COMMUNIQUER**



Avec Alexandre Caizergues,  
Champion du monde  
de Kitesurf  
en scannant le code ci-contre



AN-SNDV-0460-0114-A-03002 1

© Le Journal d'Abbeville

**Figure 43 : Affiche de campagne de prévention diffusée à l'occasion de la journée nationale de dépistage contre les cancers de la peau (102)**

## II. Photoprotection

Comme nous l'avons vu, l'exposition aux UV constitue la principale cause d'apparition du mélanome. Notre organisme est capable de fournir une photoprotection naturelle, à savoir le bronzage, cependant, celui-ci n'est pas assez efficace pour nous protéger correctement des rayons du soleil.

Il convient donc d'utiliser une photoprotection dite externe pour contrer efficacement les effets des UV.

### *II.1. La protection physique ou vestimentaire (5,104–107)*

C'est une méthode très simple et très efficace de protection solaire mais qui présente quelques lacunes. En effet, tous les vêtements ne protègent pas totalement des rayons UV, il faut un tissu adapté à l'exposition solaire.

Afin de connaître le degré de protection des vêtements, des études ont été menées et un facteur d'évaluation a été créé. Plus connu sous le sigle **UPF** (ultra-violets protection factor), il équivaut au coefficient de protection ou facteur de protection solaire (SFP) des produits solaires (**Figure 44**)

Pour déterminer cet UPF, on utilise la spectrophotométrie qui permet de mesurer la transmission UV des vêtements.

On peut également le déterminer in vivo, à l'aide de la DEM (dose erythémale minimale) nécessaire pour déclencher une rougeur après un certain délai d'exposition avec et sans vêtements. Cette méthode est peu utilisée car elle est plus longue et plus chère.

Les UPF varient selon :

- le tissage
- la couleur
- le degré d'humidité
- l'étirement
- l'usure du tissu.

En effet, plus les mailles d'un vêtement seront serrées, plus la protection sera efficace et plus un vêtement sera de couleur foncée, plus les UV seront bloqués.

De même, plus le degré d'humidité est élevé, plus l'UPF est faible. Cela signifie par exemple, qu'à la plage, porter un T-shirt mouillé offre une moins bonne protection que de porter un T-shirt sec. La nature de la fibre est également un critère de transmission des UV. Par exemple, le polyester protégera bien mieux des UVB que le coton mais sa perméabilité vis à vis des UVA est plus grande.

Les tissus reconnus comme étant les meilleurs photoprotecteurs sont le coton, la soie, le polyester et l'élasthanne (Lycra®).

En été, il est donc plus judicieux de porter des vêtements colorés, à mailles serrées et de laver préalablement un vêtement neuf avant de le porter afin de resserrer ses mailles et augmenter la protection anti-UV.

UPF	Type de protection	% de rayons UV bloqués
15,20	bonne	93,3-95,9 %
25,30,35	Très bonne	96-97,4 %
40,45,50,50+	excellente	97,5% et plus

**Figure 44: Tableau présentant l'évaluation de la protection solaire par facteurs de protection aux ultra-violets (106)**

Même si les UV ne sont pas arrêtés en totalité, la photoprotection vestimentaire reste le moyen le plus sûr de protection en dehors de l'éviction solaire, en particulier chez les enfants qui possèdent une peau très fragile.

De plus, contrairement aux crèmes solaires, le fait de porter un vêtement n'entraîne à priori, aucun effet secondaire.

Pour qu'il soit le plus efficace possible, il faut bien sûr que le vêtement recouvre le maximum de surface.

Il existe d'autres moyens physiques de protection associés à la photoprotection vestimentaire.

Il s'agit des chapeaux, des gants, des foulards, des lunettes de soleil mais aussi des accessoires tels que les parasols dont l'effet protecteur n'est pas négligeable.

## ***II.2.La photoprotection topique***

Cette photoprotection correspond aux produits anti-solaires ou photoprotecteurs.

Ce sont des substances composées de un ou plusieurs principes actifs capables de filtrer les UV, souvent associées à des additifs tels que des conservateurs ou des colorants et incorporées à un produit galénique qui est le plus souvent une huile ou une émulsion.(108)

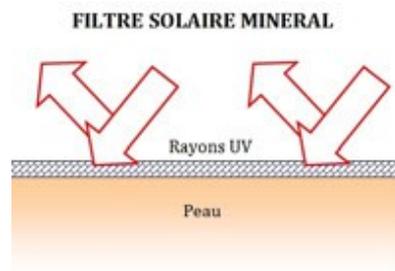
Ces photoprotecteurs doivent être utilisés, de manière systématique lors d'une exposition solaire, selon les bonnes règles d'utilisation.

Il existe trois types de produits anti-solaires :

- les écrans minéraux
- les filtres (chimiques et naturels)
- les anti-radicaux libres

### II.2.1. Les écrans (3,104)

Ce sont des poudres minérales inertes qui réfléchissent et dispersent les rayons du soleil.



**Figure 45: Schéma présentant l'action des écrans minéraux sur la peau (109)**

Parmi les plus utilisés, on peut citer le dioxyde de titane, l'oxyde de Zinc, le talc ou encore les oxydes de fer.

Autrefois, ces poudres étaient peu appréciées sur le plan cosmétique à cause de l'aspect blanchâtre de la peau qu'elles provoquaient.

Grâce à de nouvelles techniques telles que la micronisation, on a pu réduire la taille des particules (à 20 – 50 microns) améliorant ainsi l'acceptabilité du produit.

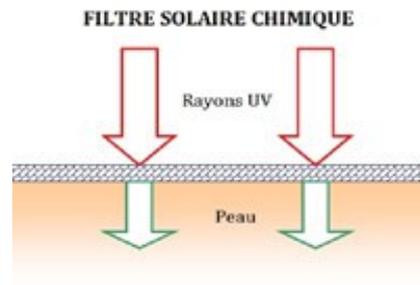
Le dioxyde de titane et l'oxyde de Zinc sont largement utilisés seuls ou en association avec des filtres chimiques. Cette association permet d'améliorer la protection dans l'UVA et le visible.

Les avantages de ces écrans minéraux sont qu'ils n'induisent quasiment pas d'allergie et ne passent pas ou peu la barrière transcutanée ce qui explique leur utilisation courante que ce soit chez des enfants ou chez des personnes photoallergiques.

Cependant, des controverses ont eu lieu à ce sujet. En effet, les nanoparticules de dioxyde de titane et l'oxyde de Zinc pourraient être à l'origine de modifications délétères de l'ADN et notamment en cas de lésions cutanées.

## II.2.2. Les filtres (41,104)

Les filtres solaires sont des composés chimiques chromophores qui absorbent l'énergie des rayonnements UVA et UVB. Leur action est possible grâce au passage d'un état fondamental à un état excité.



**Figure 46: Schéma présentant l'action des filtres chimiques vis-à-vis des UV (109)**

Ces filtres doivent être **photostables**, c'est à dire qu'ils ne doivent pas se dégrader avec la lumière.

L'annexe VII de la XXVI ème directive 2002/34 portant adaptation au progrès de la directive 76/768/CE modifiée établit une liste de 27 filtres que peuvent contenir les produits de protection solaire et fixe les concentrations maximales autorisées et les conditions d'emploi pour chacun d'entre eux. (110)

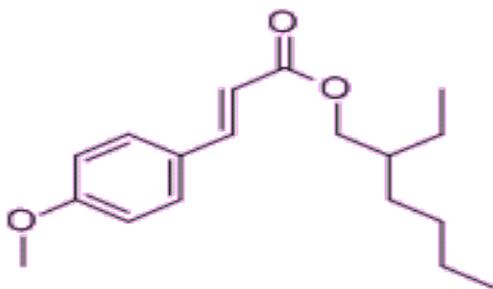
Plus le filtre sera concentré, plus la protection sera efficace.

Ils sont classés en fonction de leur absorption. (voir **Annexe 1**)

Contrairement aux écrans physiques, chaque filtre n'absorbe que certaines longueurs d'onde.

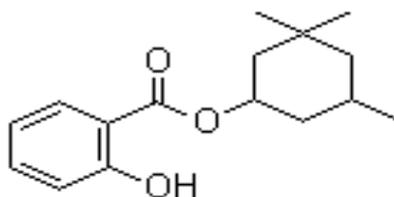
### **II.2.2.a. Les filtres à UVB (41,104,110)**

– **Les cinnamates** : ils sont beaucoup utilisés en Europe. Ce sont des produits efficaces qui absorbent près de 90% des UVB à 308-310nm. Ils sont très bien tolérés. L'octyl methoxycinnamate (Parsol MCX) est le principal représentant de cette famille.



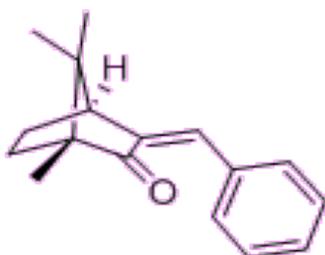
**Figure 47: Structure de l'octyl methoxycinnamate (111)**

- **Les salicylates** : ils possèdent un faible pouvoir absorbant et requièrent une forte concentration pour obtenir un résultat convenable (au moins 8%). Ils sont donc moins utilisés. On peut les trouver dans des produits de faible protection (SPF de 2 à 4). Les trois plus connus sont l'homosalate, la trolamine salicylate et l'ethylhexyl salicylate qui est le plus actif (utilisé à des concentrations de 3 à 5%)



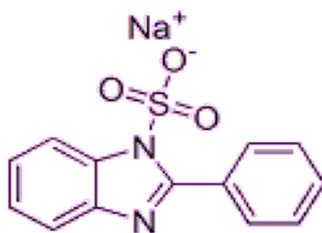
**Figure 48: Structure de l'homosalate (trimethylcyclohexyl salicylate) (112)**

- **Les dérivés du benzylidène-camphre** : le plus utilisé est le methylbenzylidène-camphre (Eusolex 6300). Ils sont surtout reconnus en Europe. Ils présentent une bonne stabilité et sont bien tolérés.



**Figure 49: Structure du Benzylidene camphor (111)**

- **Les dérivés du Benzimidazole** : Ce sont de très bons filtres hydrosolubles, utilisés à de faibles concentrations (environ 4 %) et qui arrêtent 100% des UVB sur l'ensemble des longueurs d'onde des UVB (280 à 320nm) . Le plus utilisé est le phenylbenzimidazole-sulfonique (Eusolex 232)

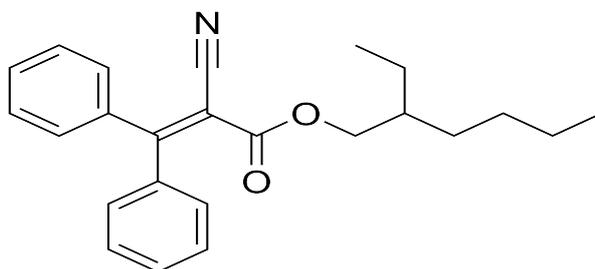


**Figure 50: Structure du phenylbenzimidazole-sulfonique (111)**

- **Les dérivés de l'acide para-amino-benzoïque (PABA)** : le PABA est une des plus vieille molécule utilisée dans la photoprotection. Aujourd'hui, il a été retiré de la liste européenne autorisée car, en plus de son caractère déshydratant et allergisant, son niveau d'absorption est fonction du pH du milieu. De plus, il tache les vêtements et sa bonne application est difficile à cause de sa formulation.

On utilise donc plutôt les **esters** du PABA qui sont beaucoup plus résistants et ne tachent pas. Le PEG-25 PABA et l'octyl-diméthyl PABA sont les plus courants. Ils provoquent beaucoup moins de photosensibilités et sont résistants au lavage. D'une manière générale, ces dérivés sont quand même rarement utilisés en Europe.

- **L'octocrylène** : c'est un dérivé de l'acide acrylique qui est de plus en plus utilisé en Europe. Il absorbe à 303nm mais son spectre se prolonge dans les UVA courts. C'est un produit liposoluble qui potentialise l'action des cinnamates. Il est utilisé à la concentration maximale de 10%.



**Figure 51: Structure de l'octocrylène (111)**

– **Le dimethicodiethyl benzylmalonate** ou Polysiloxane-15: c'est le premier filtre solaire polymérique. En plus d'avoir une texture agréable, il n'est pas allergisant et présente une bonne photostabilité. De plus, il stabilise le Parsol 1789, ils sont donc toujours associés. On peut également ajouté de l'oxyde de titane pour obtenir un indice de protection élevé.

### **II.2.2.b. Les filtres à large spectre (3,41,110,113)**

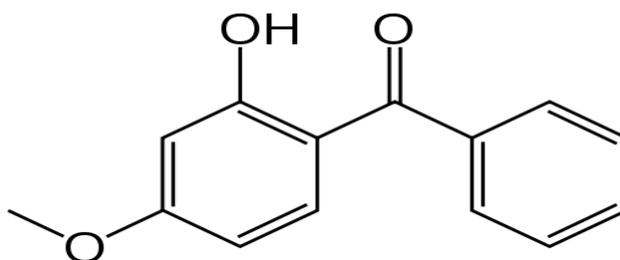
On l'a vu, ces filtres absorbent à la fois les UVB et les UVA.

– **Les benzophénones** : Il existe de nombreuses benzophénones mais seulement 3 sont commercialisées et utilisées en photoprotection : les benzophénones 3,4 et 5.

Elles possèdent deux pics d'absorption : vers 300 et 350nm. Elles peuvent être utilisées seules ou en association. Ce sont des filtres efficaces mais qui confèrent des propriétés allergisantes notamment avec l'oxybenzone (benzophénone- 3). Des accidents d'allergie de contact, de photoallergie ou de phototoxicité ont conduit à ne plus utiliser l'oxybenzone .

La benzophénone-4 et la benzophénone-5 sont hydrosolubles et leur concentration maximale d'utilisation est de 5%.

Ces substances absorbent à la fois les UVB et une partie des UVA mais sont plus efficaces sur les UVA que les UVB, c'est pourquoi on les retrouve le plus souvent, associées à des filtres à spectre étroit.



**Figure 52: Structure de l'oxybenzone (111)**

– **Les phenylbenzotrioles** : ce sont des nouveaux filtres qui protègent efficacement des UVB, du visible et des UV courts. Parmi eux, on retrouve le Mexoryl XL (drométrizole trisiloxane) agréé depuis 1998. Le Mexoryl-XL possède deux pics d'absorption, l'un dans l'UVB, l'autre dans l'UVA, centré à 303 et 344 nm. Il est également efficace, photostable et bien toléré.

Plus récemment, on note l'apparition d'un filtre organique, le Tinosorb M, pigment dispersible dans l'eau. Il est caractérisé par sa grande photostabilité. Pour améliorer sa protection vis-à-vis des UVA et des UVB, le Tinosorb M a été associé avec des écrans minéraux (dioxyde de titane et oxyde zinc). Il s'agit du **MPI-Sorb**. C'est le premier écran organo-minéral qui protège à la fois des UVB et UVA longs et courts. On retrouve le Tinosorb M dans presque toutes les marques.



**Figure 53: Exemples de produits de protection solaire (114–116)**

- **La triazine** ou Tinosorb S : elle présente les mêmes caractéristiques que le Meroxyl XL mais elle est utilisée à une concentration maximale de 10% contre 15% avec le Meroxyl XL. C'est aussi un pigment mais il se disperse dans l'huile et non dans l'eau.

### II.2.2.c. Les filtres à UVA (104,110)

- **Les dérivés du Benzoylméthane** : ils sont représentés par le butyl-méthoxy-dibenzoylméthane (Parsol 1789) qui offre une photoprotection dans les UVA courts et longs avec une absorption jusqu'à 370 nm et un pic à 356 nm. Il est toujours associé à des filtres UVB, le plus souvent à l'octocrylène, qui le stabilise.

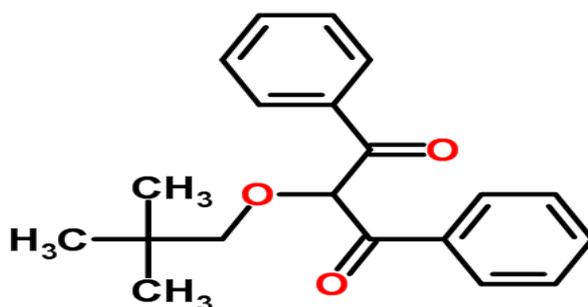


Figure 54: Structure du butyl-méthoxy-dibenzoylméthane (Parsol 1789) (117)

- **Le diethylamino hydroxybenzoyl hexylbenzoate** (DHHB): c'est une molécule photostable, qui pénètre très peu la peau. Son pic d'absorption se situe vers 355nm. C'est un produit très efficace qui n'est ni phototoxique, ni allergisant. On le retrouve sous la dénomination Uvinul A Plus.

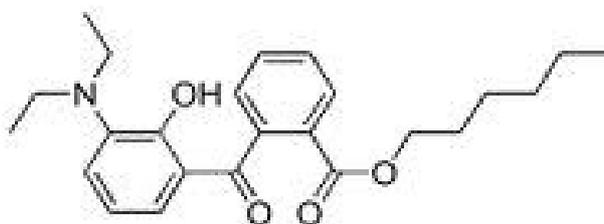


Figure 55: Structure du diethylamino hydroxybenzoyl hexylbenzoate (111)

– **Le teraphalydène dicamphor sulfonic acid** (Meroxyl SX) C'est un produit très stable utilisé à la concentration maximale de 10%, contenu dans la partie aqueuse (formée d'eau) des produits solaires. Breveté en 1982, il est encore très utilisé aujourd'hui en Europe.

#### **II.2.2.d. Les filtres d'origine naturelle (41,110,114)**

Ils sont surtout utilisés en tant qu'adjuvants aux filtres chimiques car leur pouvoir de photoprotection est relativement faible.

Ce sont des extraits végétaux utilisés par exemple à base d'huile.

Ces huiles confèrent aux mélanges de filtres, une meilleure viscosité et une meilleure adhérence.

Parmi les plus courants, l'huile de coco et l'huile d'olive absorbent près de 23% des UVB, l'huile de coton, 26% et l'huile de sésame, 39% à une longueur d'onde proche de 300nm.

D'autres extraits végétaux comme les extraits d'aloès, de camomille ou encore de Millepertuis ont également un pouvoir modeste de photoprotection. Ces deux derniers se comportent comme des pièges à radicaux libres.

La propolis quant à elle présente une capacité d'absorption bien meilleure que les autres extraits. Elle est composée de plusieurs molécules comme l'acide caféique ou l'acide coumarinique, capables de bloquer les UVA et les UVB.

On l'utilise principalement dans les sticks antisolaires.

Un produit très à la mode aujourd'hui, le Monoï, est un mélange d'huile de coco et d'huiles essentielles de fleurs de tiaré. S'il est de plus en plus utilisé, il faut avoir conscience du risque d'érythème que son usage encourt car, contrairement à l'idée générale, il est dépourvu de toute propriété filtrante. Utilisé seul, le Monoï ne possède qu'une action surgraissante et une action protectrice de l'eau de mer. Il n'est pas conseillé notamment chez les phototypes clairs lors d'une exposition au soleil.

#### **II.2.3. Les antioxydants ou pièges à radicaux libres (104,113)**

Ce sont des produits ajoutés à des filtres antisolaires, qui atténuent les effets des radiations qui n'ont pas été filtrées, en particulier des UVA. Ils sont également utilisés en complément des filtres dépourvus de protection anti-UVB.

On trouve notamment :

- la vitamine E ou tocophérol
- les tocotriénols
- le  $\beta$  carotène
- les flavonoides
- la N-acetyl-cystéine
- l'ubiquinone

Certains extraits végétaux possèdent aussi cette propriété comme le Gingko Biloba, le Rosmarinus officinalis ou l'Echinaceae.

### ***II.3.Les limites de la photoprotection topique***

#### **II.3.1.Toxicité locale (118,120)**

Même si l'efficacité des photoprotecteurs topiques a été prouvée depuis leur arrivée sur le marché, ils ne sont pas dépourvus de toute toxicité.

En effet, les filtres chimiques peuvent être à l'origine de problèmes cutanés et notamment de dermatite de contact et de réactions photo-allergiques. Les signes de ces réactions sont très évocateurs : des picotements, un prurit, une rougeur plus ou moins œdémateuse voire l'apparition de vésicules suivie d'un suintement au niveau des zones photo-exposées.

Plusieurs filtres ont causé des réactions de ce type, les plus incriminés étant les benzophénone , le butylméthoxydubenzoylméthane, le méthylbenzylidène camphre et le PABA. Leur utilisation est donc de plus en plus limitée voire supprimée dans les préparations antisolaires. C'est le cas du PABA

L'octocrylène a récemment été mis sur la sellette à cause de son risque de sensibilisation. On a observé des cas d'eczéma de contact chez des enfants ainsi qu'une aggravation de réactions eczématiformes chez des adultes ayant des antécédents de photo-allergies au kétoprofène.



**Figure 56: Résultats d'un patch-test montrant une photo-allergie à l'Eusolex 8020® et au Parsol 1789® en UVA (120)**

### **II.3.2.Toxicité systémique (118,120,121,122,123)**

La question du passage transcutané des filtres solaires inquiète beaucoup les utilisateurs.

En effet, depuis plusieurs années, des études sont menées afin de déterminer quels sont les risques de ces filtres sur le plan systémique.

Le passage transcutané est fonction du filtre, du type de préparation utilisé, de l'interaction entre différents filtres, de la surface d'application, de l'état de la peau et de l'âge de l'individu (la pénétration est beaucoup plus importante chez un nourrisson ou un enfant que chez un adulte).

Les filtres qui seraient les plus absorbés par la peau sont le 3-4-méthylbenzylidène-camphre (4-MBC) et le 3-benzylidène-camphre (3BC). Après plusieurs expériences menées in vivo sur des rats et in vitro, ces deux filtres chimiques entraîneraient des perturbations endocriniennes. En effet, un retard de croissance au niveau des organes sexuels ainsi que des perturbations du caractère sexuel ont été observés.

Le 4-MBC aurait également un effet néfaste au niveau du cerveau et de la thyroïde perturbant ainsi leur développement.

L'oxybenzone (benzophénone-3) est également pointée du doigt. En plus de son caractère allergisant, elle pénètre très facilement la peau et présenterait elle aussi, un risque concernant la reproduction et un effet perturbateur endocrinien.

Une évaluation des risques liés à l'utilisation de ce produit a été menée et les recommandations actuelles sont de ne pas utiliser chez les enfants de moins de dix ans, la benzophénone-3 à la concentration de 6% dans les produits cosmétiques.

Quant aux filtres minéraux, qui semblaient dénués de toute toxicité, ils ont été soumis à des évaluations portant sur la génotoxicité et la cancérogenèse pour deux molécules : le dioxyde de titane et l'oxyde de Zinc. Depuis qu'ils sont utilisés sous forme de nanoparticules, ces produits ont beaucoup plus de chances de franchir la barrière cutanée d'autant plus si la peau est lésée, et pourraient être à l'origine de modifications délétères de l'ADN.

Les recommandations actuelles sont donc: «de ne pas utiliser de produit cosmétique, notamment PPS, contenant du TiO<sub>2</sub> sous forme nanoparticulaire sur la peau lésée, par exemple après un coup de soleil, sur le visage et dans des locaux fermés lorsque les nanoparticules sont contenues dans des «sprays» aérosol».

## ***II.4. Formes galéniques des photoprotecteurs (124,125,129)***

Les produits solaires se retrouvent sous de nombreuses formes galéniques. Le choix de ces formes dépend de plusieurs facteurs à savoir :

- le niveau de protection recherché
- le type de personne ciblée : s'il s'agit d'un enfant ou d'un adulte par exemple.
- l'usage auquel il est destiné : vacances à la mer ou à la montagne,...
- le conditionnement: choix des matériaux, ...

On peut donc trouver les formes suivantes :

### **II.4.1. Les huiles**

C'est la toute première forme qui a été utilisée. C'est un véhicule simple, monophasique, dans laquelle les filtres sont dispersés en solution.

L'inconvénient de ces huiles est qu'elles présentent un risque d'incompatibilités physico-chimiques avec les matériaux du conditionnement qui les contiennent, en particulier le plastique.

Aujourd'hui, la plupart des huiles utilisées sont des huiles sèches. Ces huiles ne laissent pas de sensation de gras au toucher tout en apportant une bonne hydratation cutanée.

Elles sont obtenues le plus souvent, à partir d'huiles naturelles par chauffage à 110°C.

## **II.4.2.Les émulsions**

Ce sont des crèmes constituées de deux phases : une phase externe et une phase interne. Il en existe deux types : les émulsions Huile dans Eau (H/E) et les émulsions Eau dans Huile (E/H).

Les émulsions H/E sont des crèmes hydrophiles dont la phase externe est aqueuse et la phase interne est huileuse. Ces émulsions ont un faible pouvoir graissant et produisent un effet rafraîchissant. De plus, on peut les utiliser pour tous les niveaux de protection.

L'inconvénient est qu'elles résistent peu à l'eau et aux frottements. Il faut donc appliquer une plus grosse quantité ou ajouter un substantif qui permet de fixer le filtre sur la peau.

Les émulsions E/H sont des crèmes hydrophobes dont la phase externe est huileuse et la phase interne aqueuse. Celles-ci possèdent un fort coefficient d'absorption (entre 40 et 80), et donc un très bon pouvoir protecteur.

Les composants de ces émulsions E/H sont à peu près les mêmes que pour les émulsions H/E.

Grâce à ses deux phases, l'émulsion est la forme la plus protectrice car elle permet d'incorporer à la fois des filtres hydrophiles et lipophiles.

Il existe des émulsions en spray contenues sous forme de petites particules (inférieures au micromètre). Elles sont très fluides, ce qui leur confère une facilité d'utilisation soit à l'aide d'un gaz pulseur soit par d'autres systèmes utilisant l'air ou non.

## **II.4.3.Les gels aqueux**

Ils sont utilisés pour leur caractère transparent sur la peau. Le problème réside dans le fait qu'ils ne peuvent contenir que des filtres hydrosolubles ce qui limite l'efficacité de ces produits.

## **II.4.4.Les sticks**

Ce sont des formes solides contenant des huiles et des cires qui fondent très facilement sur la peau. L'utilisation de ces sticks est idéale sur des petites surfaces comme les lèvres, le nez ou des cicatrices par exemple.

Ils sont très résistants à l'eau et garantissent une forte protection solaire.

## ***II.5.Détermination de l'efficacité d'un produit de protection solaire***

### **II.5.1.Indices de protection, facteur de protection solaire (110,120,126,129)**

L'indice de protection aux UV est une des caractéristiques les plus déterminantes pour classer les produits de protection solaires.

On parle d'indice de protection solaire (IPS) ou de facteur de protection solaire (FPS ou SPF *Sun Protection Factor*).

Ce facteur de protection solaire permet d'évaluer la capacité d'une crème solaire à empêcher l'apparition de coups de soleil.

Les méthodes de détermination des indices de protection peuvent être mises en œuvre in vivo ou in vitro mais ne s'appuient pas sur les mêmes phénomènes.

La méthode in vivo, très largement utilisée en Europe, repose sur une méthode de calcul internationale, recommandée par le COLIPA (association européenne des cosmétiques), qui correspond au rapport de la *dose érythémateuse minimale* sur peau protégée par le produit à la *dose érythémateuse minimale* sur peau non protégée.

$$\text{Soit, } \mathbf{SPF = DEM_p / DEM_{np}}$$

La DEM calculée en milliJoule par centimètre carré (mJ/cm<sup>2</sup>), correspond à la plus petite dose de rayonnement UV qui déclenche l'apparition d'un érythème.

En outre, le FPS revient à estimer l'effet retardant du produit par rapport à l'agression des UVB. Plus le FPS sera élevé, plus la photoprotection sera efficace et longue. La valeur du FPS est, en quelque sorte, un coefficient multiplicateur du temps d'exposition solaire avant l'apparition d'un érythème entre une personne protégée et une autre non protégée. Par exemple, un sujet qui attrape un coup de soleil en 30 minutes aurait pu rester théoriquement 300 minutes sans érythème s'il avait appliqué sur lui une crème solaire dont le FPS est 10.

Il s'agit cependant d'un ordre d'idée car on ne prend pas en compte le phototype des individus et on estime que le produit a été appliqué dans les conditions de bon usage.

Dans les conditions de d'expérimentation, le produit est appliqué à raison de 2mg/cm<sup>2</sup> pour avoir un étalement homogène et reproductible.

En pratique, cela pose problème car les quantités appliquées spontanément par les consommateurs sont environ trois fois plus faibles, ce qui diminue nettement le FPS réel.

La méthode in vitro repose sur le principe de la loi de Beer-Lambert. Il s'agit de mesurer par spectrophotométrie de transmission le spectre d'absorption du filtre en solution ou du produit appliqué sur un substrat mimant le relief de la peau.

En 2006, la commission européenne a décidé de regrouper les différentes valeurs de

FPS afin de définir 8 valeurs de référence inscrites sur l'étiquette du produit. (**Figure 57**)

L'étiquetage des produits d'indice de protection d'une valeur de 8 et de 40 n'a pas été retenu.

Catégorie	Facteur de protection solaire (FPS)
Faible protection	6
	10
Protection moyenne	15
	20
	25
Haute protection	30
	50
Très haute protection	50+

**Figure 57: Tableau présentant les différents seuils de FPS ainsi que le type de protection auxquels ils correspondent (128)**

Le choix d'un produit de protection solaire devra avant tout prendre en compte les conditions d'expositions et le phototype du sujet.

## **II.5.2.Efficacité dans le domaine UVA (104,110,126)**

La détermination de l'indice de protection contre les UVA a été standardisée en Europe en 2006 même si elle n'est pas obligatoire.

Il existe des méthodes in vitro et in vivo de détermination. Selon les recommandations européennes, la préférence doit être accordée aux méthodes d'essai in vitro.

La méthode in vivo, très peu utilisée en Europe, repose sur l'observation et la mesure de la pigmentation immédiate (IPD) ou persistante (PPD) en réponse aux UVA.

Cette méthode est similaire au calcul du FPS. Le facteur de protection IPD ou PPD

est calculé grâce au rapport entre les doses nécessaires pour obtenir une pigmentation avec et sans protection solaire sur la peau, soit 30 minutes après la fin de l'irradiation pour l'IPD soit 2 heures après la fin de l'irradiation pour le PPD.

La méthode in vitro repose sur la spectrophotométrie de la transmission UVA du produit (loi de Beer Lambert). On détermine le pourcentage d'UVA stoppé par le produit appliqué sur la peau ou sur une plaque de quartz. C'est une méthode facile mais qui ne reflète pas la réalité.

### **II.5.3. Photostabilité du produit (110,126,129)**

La stabilité du produit est un critère indispensable pour assurer l'efficacité de la protection solaire.

Si un produit se dégrade lors d'une exposition, il n'assurera pas une bonne photoprotection et l'exposition aux UV sera dangereuse pour l'individu.

On évalue cette stabilité en déterminant la variation de quantité de filtre lors d'une exposition par une méthode de spectrophotométrie.

Il faut bien sûr prendre en compte tous les constituants d'un même filtre car ils peuvent interagir entre eux, limitant ou améliorant leur efficacité.

Par exemple, l'octocrylène permet d'améliorer la stabilité des cinnamates. De même, les écrans minéraux utilisés seuls n'auront pas la même stabilité que s'ils sont utilisés en mélange car la formation d'agrégats diminue le pouvoir photoprotecteur.

### **II.5.4. Résistance à l'eau et rémanence (110,129)**

La rémanence d'un produit solaire désigne sa capacité à préserver son pouvoir photoprotecteur dans les conditions normales d'utilisation.

Elle dépend avant tout de la formulation du produit mais on l'évalue par l'étude de la résistance à l'eau.

Pour cette étude, on utilise une méthode in vivo (COLIPA) reposant sur des mesures du FPS et de l'indice de protection UVA avant et après plongeon dans un bain ou un jacuzzi.

La FDA recommande 2 ou 4 bains de 20 minutes à une température comprise entre 23 et 32 °C, interrompus par des périodes de séchage à l'abri des UV.

On compare ensuite le FPS avant et le FPS après immersion.

Si la diminution du FPS est inférieure à 50% après 2 bains, on dit que le produit est

résistant à l'eau et si elle est inférieure à 50% après 4 bains, on dit que le produit est très résistant à l'eau ou waterproof.

## II.6. Conditions d'étiquetage (130)

Les produits de protection solaire sont soumis à des règles d'étiquetage mises à jour et rendues publiques en janvier 2006 par la Commission Européenne et dont le but est *d'harmoniser l'étiquetage des produits et de clarifier les méthodes de détermination des indices de protection.*

Il est recommandé :

- D'indiquer des allégations précisant l'efficacité des produits de protection solaire de manières simples, non ambiguës, claires et fondées sur des critères normalisés reproductibles.
- De ne faire des allégations indiquant la protection UVB et UVA que si la protection est égale ou supérieure aux niveaux indiqués dans la figure 58.
- D'indiquer l'efficacité du produit sur l'étiquette par une référence telle que « faible », « moyenne », « haute », « très haute » protection, et chaque catégorie doit être équivalente à un niveau normalisé de protection contre les UVB et les UVA.
- D'indiquer la catégorie du produit de protection solaire au moins aussi visiblement que le facteur de protection solaire.

Catégorie indiquée	Facteur de protection solaire indiqué	Facteur de protection solaire mesuré [mesuré conformément aux principes recommandés au point 10) a)]	Facteur de protection UVA minimal recommandé [mesuré conformément aux principes recommandés au point 10) b)]	Longueur d'onde critique minimale recommandée [mesurée conformément aux principes recommandés au point 10) c)]
«Faible Protection»	«6»	6 - 9,9	1/3 du facteur de protection solaire indiqué sur l'étiquette	370 nm
	«10»	10 - 14,9		
«Protection Moyenne »	«15»	15 - 19,9		
	«20»	20 - 24,9		
	«25»	25 - 29,9		
«Haute protection»	«30»	30 - 49,9		
	«50»	50 - 59,9		
«Très haute protection»	«50 +»	60 ≤		

**Figure 58: Gamme de facteurs de protection et allégations correspondantes (130)**

- d'indiquer des conseils sur les précautions à prendre en plus de leur utilisation (par exemple: d'éviter la surexposition au soleil)
- d'indiquer que le produit de protection solaire ne garantit pas une protection à 100%
- d'indiquer des conseils d'utilisation pour obtenir l'efficacité recherchée (par exemple: Renouvelez fréquemment l'application pour garantir au mieux la protection)
- d'indiquer des instructions concernant la quantité suffisante à appliquer afin d'obtenir l'efficacité revendiquée notamment, à l'aide de photos ou de pictogrammes.
- D'indiquer les risques encourus en cas d'application d'une quantité insuffisante.

### III. Place du pharmacien, Conseils à l'officine

#### **III.1.Éducation des patients (131,132)**

La prévention contre les cancers cutanés, en particulier le mélanome, est le moyen le plus efficace pour limiter leur apparition. Pourquoi en arriver à des thérapeutiques lourdes et contraignantes, alors qu'en pratiquant des gestes simples et accessibles à tous, nous pourrions réduire considérablement l'incidence de ces cancers.

C'est dans ce cadre de santé publique que le pharmacien a rôle important à jouer. Il a un devoir d'éducation aux patients.

Il est vrai que de plus en plus de campagnes de prévention et de spots publicitaires sont mis en place. La population est plus sensibilisée qu'autrefois. D'après une étude, le niveau de connaissance diminue avec l'âge et il est le plus faible pour les sujets de plus de 60 ans. Cela montre bien que les nouvelles générations sont mieux informées mais ce n'est pas encore satisfaisant.

Afin d'évaluer l'impact des campagnes de prévention contre les méfaits du soleil et d'estimer les attentes et les besoins de la population en terme de prévention, j'ai réalisé une petite enquête sur un panel de 80 personnes adultes habitant le Nord-Pas-de-Calais. Les personnes volontaires ont pu répondre à diverses questions portant sur leur connaissance et leurs habitudes vis-à-vis de l'exposition solaire. (voir **Annexe 3**)

D'une manière générale, j'ai pu constater que les gens connaissent plutôt bien les risques liés au soleil et savent qu'il est important de se protéger du soleil lors d'une exposition.

95% affirment appliquer de la crème solaire en cas d'exposition.

Seulement, ils n'évaluent pas toujours l'enjeu que cela représente.

Environ 45% des personnes interrogées ignorent que la majorité des mélanomes

résulte d'une surexposition au soleil et/ou n'ont aucune idée des causes d'apparition d'un mélanome. 14% ne savent pas ce qu'est un mélanome.

D'après mon enquête, j'ai aussi pu constater que 47% des personnes qui utilisent les produits solaires, ne l'applique qu'une seule fois en cas d'exposition.

Il est vrai que les produits solaires ont montré leur intérêt dans la protection solaire mais, mal utilisés ou non adaptés, ils ne sont pas totalement efficaces.

Il faudrait communiquer des informations sur les effets du soleil et les règles d'exposition, proposer la protection la plus adaptée à la personne et bien sur, apporter des conseils sur la bonne utilisation du produit.

C'est seulement lorsque tous ces éléments sont réunis que la protection pourra être la plus efficace possible.

Éduquer c'est aussi répéter sans cesse les mêmes informations. La population ne le dit pas toujours mais elle est en recherche d'informations.

60% des personnes interrogées ne se sentent pas suffisamment sensibilisées contre le mélanome et 44% ne se sentent pas assez informées sur la conduite à tenir lorsqu'elles présentent des grains de beauté alors que la surveillance de ces derniers est la clé pour éviter de passer à côté d'une dégénérescence.

J'ai également pu constater que moins d'un tiers d'entre eux ont déjà fait contrôler leurs grains de beauté par un dermatologue, ce qui est bien trop peu.

Dans mon enquête, près de 95% pensent qu'il faudrait améliorer l'éducation des patients et/ou fournir davantage de dépliants d'informations. Parmi eux, beaucoup pensent qu'il faudrait en parler davantage à la télévision ou lors d'interventions en milieu scolaire dès l'école primaire puis au collège ou au lycée pour sensibiliser les jeunes le plus tôt possible.

Même si ces chiffres reposent sur un petit échantillon de personnes, on peut quand même se rendre compte que la prévention présente des lacunes et il est clair que l'éducation doit être améliorée.

Cette éducation passe aussi par une collaboration entre médecins, pharmaciens et industriels impliqués dans la distribution des produits solaires. Elle repose sur la connaissance des effets du soleil et les règles d'exposition mais aussi sur l'utilisation des moyens de protection.

En effet, d'après une étude officielle réalisée en 2000 lors d'un essai multicentrique randomisé de prévention et de diagnostic précoce des tumeurs cutanées sur plus de 33000 personnes, 42% des personnes interrogées pensent que tous les produits sont identiques et 53% qu'ils permettent une exposition plus longue.

De plus, dans cette étude, presque 99% des adultes interrogés souhaitaient recevoir des informations complémentaires sur les risques liés au soleil, ce qui rejoint tout à fait mon enquête.

## **III.2.Règles d'exposition au soleil**

Comme nous l'avons vu, la plupart des mélanomes résultent de la répétition des expositions au soleil.

Bien évidemment, la solution n'est pas d'éviter en permanence le soleil mais de s'en protéger et d'en réduire l'exposition. Il est important que les gens prennent conscience de l'enjeu qu'il y a à respecter les bonnes règles de photoprotection.

### **III.2.1.Chez l'adulte (5,35,99,133)**

- Avant toute chose, il faut éviter de s'exposer au soleil aux heures les plus chaudes c'est-à-dire au zénith, entre midi et 16h pendant l'été. C'est le moment où les rayons ultraviolets émis par le soleil sont les plus intenses et donc les plus dangereux. Il existe une règle simple qui permet de savoir si l'on est dans les heures dangereuses : si l'ombre projetée est plus petite que l'individu, cela signifie que les rayons sont verticaux et donc qu'ils sont les plus néfastes.
- Dès que cela est possible, il faut chercher les coins d'ombre, quel que soit le type d'activité. Même quand le temps est nuageux ou venteux, les UV persistent, il faut donc faire attention à l'augmentation de la tolérance aux UV. Sur la plage, il est conseillé de se protéger avec un parasol, même si la protection n'est pas maximale du fait de la réverbération des UV sur le sable.
- Il est nécessaire de boire beaucoup pour éviter la déshydratation et le coup de chaleur, en particulier chez les personnes âgées.
- La meilleure protection restant la protection vestimentaire, il est important de se couvrir avec des vêtements, un chapeau et des lunettes de soleil.

Il est donc important de :

- conserver le plus longtemps possible des vêtements ne laissant que très peu de zones découvertes tels que les T-shirt, les pantalons d'été..., car ce sont eux qui stoppent le mieux les rayons UV. Attention cependant à l'état du vêtement: si celui-ci est mouillé, il peut perdre beaucoup de son effet protecteur. De même, nous l'avons déjà mentionné, en fonction de sa couleur ou son maillage, son degré de protection est variable.
- mettre un chapeau suffisamment large afin de protéger les yeux, le visage, les oreilles et le cou.
- porter des lunettes de soleil avec filtre anti-UV (norme CE catégorie 3 ou 4).

- Il faut également éviter l'exposition solaire en cas de prises de médicaments photosensibilisants comme les cyclines, les fluoroquinolones,.. De même, les patients qui ont une pathologie cardiaque ou rénale doivent être informés des risques en cas de déshydratation, ou de prise de médicaments photosensibilisants (amiodarone, furosemide,...)

Là encore, le pharmacien doit informer les patients de ces risques lors de la délivrance.

- Enfin, il est impératif d'utiliser de la crème solaire de haute protection et de renouveler régulièrement l'application: c'est un moyen de protection très efficace mais qui doit être utilisé en complément des autres précautions, et appliqué correctement car il ne filtre pas tous les UV. Pour que la crème soit le plus efficace possible, il faut :
  - choisir un produit stoppant à la fois les UVB et les UVA, adapté à son phototype, à l'ensoleillement et aux conditions d'exposition; pour assurer une protection plus large. La loi européenne recommande une longueur d'onde critique d'au moins 370 nm.
  - utiliser de préférence les indices de protection élevés (indice 30 minimum);
  - appliquer 15 à 30 minutes avant le début de l'exposition solaire une couche de produit suffisamment épaisse et l'étaler de façon homogène sur toutes les parties du corps découvertes en prenant soin de ne pas oublier les oreilles, la nuque, les mains et les pieds. La dose recommandée de produit est de 2 mg/cm<sup>2</sup> de peau, cela correspond à une cuillerée à café pour le visage et à 2 à 3 cuillerées à soupe pour l'ensemble du corps quelle que soit le degré de protection. Cette quantité est supérieure à celle généralement appliquée par les utilisateurs.
  - renouveler régulièrement l'application (au moins toutes les deux heures), car la protection diminue avec la transpiration, les baignades, l'activité physique, et la durée d'exposition. Après chaque baignade, il faut se sécher et ré appliquer de la crème solaire.

Si le produit est utilisé en trop faible quantité, il ne protégera pas efficacement. La réduction de moitié de la quantité appliquée peut entraîner une réduction des deux tiers de la protection assurée.

De plus, la crème solaire ne doit pas conduire à une exposition plus longue car la surexposition au soleil reste risquée même avec une bonne protection.

### **III.2.2.Chez l'enfant (35,105,134,135)**

Les enfants et les adolescents sont les plus fragiles vis à vis du soleil. En effet, jusqu'à la puberté, la peau n'est pas encore apte à se défendre contre les rayons UV.

C'est pourquoi les coups de soleil et les expositions intenses avant l'âge de 15 ans

sont une source majeure d'apparition de mélanomes à l'âge adulte.

Il est donc primordial de limiter leur exposition au soleil et de suivre les conseils de protection :

Comme pour les adultes, l'exposition solaire entre midi et 16H est fortement déconseillée. Il faut privilégier le plus possible les zones d'ombrages.

Il ne faut surtout pas oublier de faire boire un enfant pour éviter les risques et coup de chaleur et de déshydratation.

Chez l'enfant, le premier choix de photoprotection est la **protection vestimentaire**.

Quelle que soit l'activité de plein air (plage, pique-nique, randonnée, sport extérieur...), les enfants doivent toujours porter au moins un tee-shirt, un chapeau et des lunettes de soleil, mettre de la crème solaire d'indice 30 minimum. Il ne faut jamais laisser un enfant nu ou torse nu lors d'une exposition.

Les bébés ne doivent jamais être exposés au soleil, car leur peau et leurs yeux sont encore extrêmement fragiles.

Des lignes de vêtements anti-UV adaptés aux enfants ont vu le jour depuis plusieurs années.



**Figure 59: exemple de vêtement anti-UV adapté aux jeunes enfants (105)**

Ensuite, on pourra utiliser les **produits de protection solaire**. Ceux-ci sont à appliquer sur les zones non protégées par les vêtements. En aucun cas, ils ne doivent être utilisés comme moyen de photoprotection principal, ils permettent simplement de compléter la photoprotection vestimentaire. De plus, contrairement à la photoprotection vestimentaire, aucune étude n'a prouvé l'efficacité des produits de protection solaires sur la prévention des cancers cutanés.

Il faudra choisir un produit dont le passage cutané est faible, car, la couche cornée étant très fine chez un enfant, le risque de toxicité systémique est beaucoup plus important que chez un adulte.

Le produit doit également être résistant à l'eau, de haute protection (indice 50+) et il faudra l'appliquer en couche épaisse 15 à 30 minutes avant le début de l'exposition, solaire et le renouveler régulièrement (au minimum toutes les 2 heures).

Comme pour les adultes, la quantité recommandée est de 2mg/cm<sup>2</sup> Après chaque baignade, il est nécessaire de sécher l'enfant, de remettre sa protection vestimentaire et d'appliquer de nouveau la crème solaire sur les zones découvertes.

Dans tous les cas, les expositions prolongées sont déconseillées. Le soleil n'est bénéfique que s'il n'est pas recherché à outrance.

Les parents ont un devoir d'éducation vis à vis de leurs enfants, ce sont donc à eux de montrer l'exemple.

Ils doivent être vigilants tant sur la photoprotection que sur la durée d'exposition.

Pour que toutes ces règles soient respectées, il convient d'éduquer les parents, de leur communiquer tous les conseils et les règles d'exposition et de leur rappeler que l'utilisation des produits solaires ne permet pas d'augmenter la durée d'exposition.

### ***III.3.Critères de choix de la protection solaire***

Le choix d'un PPS dépend principalement du **phototype** et du **type d'ensoleillement**.

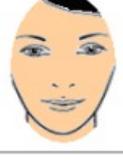
En effet, notre façon de se défendre vis-à-vis du soleil est très différente d'un individu et d'un lieu à un autre.

#### **III.3.1.Le phototype (134,136)**

Il existe classiquement 6 phototypes définis en fonction de la couleur de peau, de la couleur des cheveux, de la présence ou non de taches de rousseur, des chances d'apparition de coups de soleil ou de la capacité à bronzer. :

Le phototype 1 correspond à une peau extrêmement blanche et qui ne bronze jamais et le phototype 6 correspond au sujet noir qui ne brûle jamais. On parle parfois d'un phototype 0, il s'agit des sujets albinos.

On a l'habitude de regrouper ces phototypes en 4 grands profils (**Figure 60**).

<b>Sujet extrêmement sensible au soleil</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sujet à peau « blanc-laiteux » avec de nombreuses taches de rousseur, des cheveux roux.</li> <li>- Sujet prenant toujours des coups de soleil lors de l'exposition solaire et ne bronzant que très difficilement.</li> <li>- Sujet ayant des antécédents de cancers cutanés ou de pathologies s'accompagnant d'une photosensibilité.</li> </ul>
<b>Sujet sensible au soleil</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sujet à peau claire, avec souvent quelques taches de rousseur et/ou cheveux blond vénitien ou auburn.</li> <li>- Sujet prenant souvent des coups de soleil lors de l'exposition solaire, mais pouvant obtenir un hâle.</li> </ul>
<b>Sujet à peau intermédiaire</b>		Peau claire bronzant assez facilement, ne prenant des coups de soleil que lors des expositions intenses.
<b>Sujet à peau assez résistante</b>		Peau mate bronzant facilement sans prendre de coups de soleil.

**Figure 60: Tableau récapitulatif des différents phototypes (119)**

Plus le phototype est faible, plus la personne doit utiliser une crème solaire d'indice élevé.

Par exemple, les sujets roux à peau claire doivent éviter au maximum le bronzage. Ils ne développeront que des éphélides ne permettant pas de les protéger. Une protection maximale est nécessaire (indice 50+).

En revanche, chez le sujet à peau mate ou bronzée, il faut compléter la protection naturelle par un produit antisolaire en cas d'exposition prolongée ou dans des conditions d'ensoleillement extrêmes car il possède déjà une grande capacité de défense naturelle contre les UV.

Quel que soit le phototype d'un individu, il faut lui conseiller des produits à large spectre offrant une protection à la fois contre les UVB et les UVA, il ne faut jamais utiliser un produit qui stoppe uniquement les UVB.

### **III.3.2. Les conditions d'ensoleillement (119)**

Le type d'ensoleillement est également un critère important pour le choix du produit solaire.

En effet, plus il sera intense et prolongé, plus la protection devra être haute. On

dissocie trois catégories d'expositions :

- **L'exposition modérée** : il s'agit de l'exposition non prolongée dans la vie de tous les jours dans les conditions habituelles.
- **L'exposition importante** : il s'agit des expositions prolongées, le plus souvent à la plage ou lors d'une activité sportive.
- **L'exposition extrême** : ce sont les expositions dans des conditions extrêmes telles que dans les glaciers ou les tropiques là où la puissance des UV est maximale.

En combinant ces deux critères, on pourra choisir le produit de protection solaire le plus adapté.

On pourra par exemple, conseiller un produit de faible protection (indice 6 ou 10) pour les peaux mates en cas d'exposition modérée ou importante ou au contraire conseiller un produit de très haute protection (indice 50+) pour les sujets dont la peau est très sensible au soleil c'est-à-dire les phototypes I si l'exposition est importante ou extrême.

			
<b>Sujet extrêmement sensible au soleil</b>	<b>Haute Protection</b> (SPF 30-50) 	<b>Très Haute Protection</b> (SPF 50+) 	<b>Très Haute Protection</b> (SPF 50+) 
<b>Sujet sensible au soleil</b>	<b>Moyenne Protection</b> (SPF 15-20-25) 	<b>Haute Protection</b> (SPF 30-50) 	<b>Très Haute Protection</b> (SPF 50+) 
<b>Sujet à peau intermédiaire</b>	<b>Faible Protection</b> (SPF 6-10) 	<b>Moyenne Protection</b> (SPF 15-20-25) 	<b>Haute Protection</b> (SPF 30-50) 
<b>Sujet à peau assez résistante</b>	<b>Faible Protection</b> (SPF 6-10) 	<b>Faible Protection</b> (SPF 6-10) 	<b>Moyenne Protection</b> (SPF 15-20-25) 

**Figure 61: Tableau de choix de produit de produit de protection solaire en fonction du phototype et du type d'exposition solaire (119)**

### **III.3.3. Autres critères de choix (105,119,134,137)**

- Afin de préserver la stabilité des produits, il est conseillé de choisir de petits conditionnements d'autant plus si l'utilisation est de courte durée car les produits s'altèrent rapidement. Il est préférable de jeter les fonds de produits et de changer à chaque saison.
- Avant de choisir ou de conseiller un produit de protection solaire, il est important de connaître les éventuels antécédents de réactions allergiques ou photo-allergiques. Dans ce cas, il faudra lire en détail la composition des produits pour éviter les substances à l'origine de ces allergies. De même, pour une personne qui a la peau sensible, il faut impérativement éviter les composants connus pour leur caractère potentiellement irritant ou allergisant.
- Il est important de prendre en compte les traitements en cours car, en cas de prise de médicaments photo-sensibilisants, la protection devra être haute. C'est le cas avec des produits tels que les cyclines, les fluoroquinolones, les sulfamides, l'amiodarone, le methotrexate, le ketoprofène.
- Chez l'enfant, il est conseillé de choisir un produit qui possède une grande résistance à l'eau et de haute protection, de l'appliquer régulièrement en couche épaisse 15 à 30 minutes avant le début de l'exposition et 15 à 30 après le début de l'exposition solaire. On privilégie également les écrans minéraux car ils ont une meilleure tolérance et ne pénètrent pas la peau.
- Chez les adolescents, il faut privilégier des émulsions ou des crèmes non comédogènes pour éviter l'aggravation de lésions d'acné.
- Si l'on possède une peau à tendance grasse ou si l'on a une pilosité très développée, on conseillera plutôt des gels ou des émulsions fluides type « lait » car ces formes pénètrent plus facilement la peau.
- Chez une femme enceinte, on privilégie des produits qui ne franchissent pas la barrière transcutanée pour limiter les risques pour le fœtus. On conseillera donc plutôt des écrans minéraux ou un filtre organique (Tinosorb M).

### **III.4. Lutte contre les idées reçues**

Le pharmacien, a un rôle de conseil indispensable mais il doit aussi essayer de repérer les mauvaises habitudes.

Nous n'imaginons pas le nombre de fausses idées que peuvent mentionner les adultes sur ce sujet, et notamment sur des pratiques à risque comme le recours aux UVA artificiels.

Au comptoir, il est important d'être attentif à cela et de fournir de vraies informations.

### **III.4.1. Le danger des cabines UV (103)**

Depuis les années 70-80, la pratique du bronzage artificiel connaît une importante expansion.

Pourtant, la pratique du bronzage par UV artificiels est fortement déconseillée par l'institut national du cancer.

En effet, en 2009, le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) a classé les UV artificiels dans le groupe des agents cancérigènes certains pour l'homme.

Les idées reçues sur l'intérêt des UV artificiels, sont encore fortement ancrées dans la croyance populaire.

Environ 40% des personnes qui fréquentent les cabines UV pensent que les UV artificiels permettent d'éviter les coups de soleil et prépare la peau au soleil.

Pourtant même bronzé, il est impératif de se protéger des expositions importantes surtout après une exposition aux UV artificiels.

En effet, l'épiderme de la peau ne s'épaissit que sous l'action des UVB et c'est ce phénomène d'épaississement qui confère une protection pour les prochaines expositions. Comme les cabines d'UV sont très pauvres en UVB, la pigmentation obtenue après ces séances ne confère aucune protection vis-à-vis du soleil.

De plus, les UV artificiels sont dépourvus de rayonnements infrarouges.

Les systèmes d'alerte physiologiques ne sont donc pas déclenchés. Il n'y a ni sensation de chaleur, ni coup de soleil ce que donne à l'utilisateur une fausse impression de sécurité.

Par ailleurs, les effets des UV artificiels s'ajoutent aux effets des UV naturels, ce qui augmente le risque de cancer cutané.

L'autre motivation du recours aux cabines UV est esthétique. Le bronzage est en effet, considéré comme un signe de bonne santé et un atout esthétique.

Pourtant, l'exposition répétée aux UV accélère, après plusieurs années, le vieillissement de la peau.

C'est d'autant plus vrai avec les UV artificiels qui pénètrent la peau plus en profondeur et induisent une perte d'élasticité irréversible.

L'apparition plus précoce de taches et de rides caractérise ce vieillissement prématuré de la peau.

En informant les utilisateurs et notamment les femmes, de ces conséquences pour la peau, permettrait de les dissuader de s'exposer à ces UV artificiels.

### III.4.2. Quelques idées reçues (5,138,139,140)

Voici une liste non exhaustive des idées reçues les plus entendues :

– ***Si je reste sous un parasol à la plage, je n'ai pas besoin d'appliquer de la crème solaire :***

Le sable réfléchit les rayons du soleil donc, même sous un parasol, il est possible d'attraper un coup de soleil. Il faut se protéger avec un vêtement ou un produit de protection solaire ainsi que des lunettes de soleil pour limiter le risque de mélanome oculaire ou de cataracte.

– ***Il est déconseillé de porter du maquillage en cas d'exposition:***

Le seul produit que l'on doit éviter est le parfum car il contient souvent des substances phototoxiques qui peuvent induire des pigmentations parfois définitives. Si le maquillage utilisé renferme un parfum, il est déconseillé sinon il n'y a pas de risque pour la peau. Certains cosmétiques très couvrants possèdent même un effet protecteur.

– ***Quand on attrape un coup de soleil, cela habitue et protège ultérieurement la peau :***

Au contraire, le coup de soleil fragilise la peau. Non seulement il provoque une brûlure de la peau mais il entraîne un effet toxique après plusieurs années qui peut déboucher sur un cancer de la peau.

– ***Si j'utilise une crème d'indice 50, je ne vais jamais bronzer :***

Les produits de protection solaires n'empêchent pas de bronzer, ils empêchent de brûler et protègent la peau contre les effets nocifs du soleil. Si l'indice de protection est élevé, le bronzage se fera plus lentement mais il persistera plus longtemps.

– ***Le temps est nuageux, je n'ai pas besoin de me protéger :***

Les rayons UV sont invisibles. Même si on ne ressent pas la chaleur, ils peuvent induire de fortes brûlures. La sensation de chaleur est due aux rayons infrarouges qui sont stoppés par les nuages à la différence des UV. Il ne faut donc pas se fier à la baisse de température par temps nuageux.

– ***Je n'attrape jamais de coup de soleil, je n'ai pas besoin de protéger ma peau je ne risque rien :***

Le danger ne vient pas que des coups de soleil, il vient aussi des doses d'UV reçues au cours de la vie. A chaque exposition sans protection, la dose d'UV s'accumule et cela augmente les risques pour la peau mais également pour les yeux.

– ***Les autobronzants permettent de préparer la peau au soleil:***

Les produits autobronzants provoquent une coloration de la peau, sans pour autant déclencher le phénomène réel de bronzage. Ils ne la protègent donc pas du soleil. Cependant, ils peuvent être considérés comme une alternative intéressante pour limiter les expositions au soleil tout en ayant un teint plus bronzé.

## Conclusion

Même si les habitudes de la population vis à vis du soleil ont commencé à évoluer au cours des dernières années, l'incidence du mélanome ne cesse d'augmenter et constitue encore aujourd'hui un problème de santé publique.

Quelle que soit son origine, cette tumeur peut être évitée si on la détecte suffisamment tôt.

La prévention solaire et l'éducation des patients sont la clé pour lutter contre ce cancer et faire face à sa recrudescence.

Cela passe avant tout par l'implication des professionnels de santé.

Le pharmacien a un rôle primordial du fait de sa proximité vis à vis des patients. Il se situe en première ligne dans la diffusion des messages de prévention, en particulier chez les plus jeunes et les personnes à risque. C'est le cas notamment des personnes présentant un nombre important de naevus.

De nombreux progrès ont été effectués en terme de photoprotection, cependant le manque d'observance des conseils ou notices d'utilisation, les mauvaises pratiques voire la mise en évidence d'effets nocifs poussent à améliorer sans cesse ces moyens de protection solaire et à chercher de nouveaux produits de photoprotection sans danger pour notre santé.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Principales substances utilisées dans les filtres solaires (141)

**Tableau I.** Les principaux filtres solaires (tableau modifié et complété d'après MC Marguery. Photoprotection interne et externe Encycl Med Chir Dermatologie 2001;98-944 A610:11).

UVB purs Famille	Dénomination commune internationale	Pic d'absorption	Noms commerciaux	Photostabilité
Cinnamates	2-éthylhexyl p-méthoxycinnamate (octylméthoxycinnamate Isoamyl-p-méthoxycinnamate	310 nm	Escalol 557 Eusolex 2292 Parsol MCX Neo heliopan E1000	Non
Dérivés camphrés	3-(4'méthylbenzylidène) camphre 3-benzylidène camphre	290-300 nm	Unisol S22 Ultren BK	Oui
Acide para-aminobenzoïque (PABA) et dérivés	PABA 2-ethylhexyl p-diméthylamino-benzoate (octyl diméthyl PABA) Amyldiméthyl PABA Monoglycéryl PABA	310 nm	Escalol 507 Eusolex 6007 Padimate o Escalol 506 Padimate A Escalol 106	Non
Salicylates	Homomenthyl salicylate (homosalate) Octylsalicylate (2 éthylexylsalicylate)	300 nm	Eusolex HMS Escalol 587	Mal évaluée
Benzimidazolés	Acide-2phénylbenzimidazole 5-sulfonique	308 nm	Eusolex 232 Parsol HS	Mal évaluée
Triazolés Acrylate	Octyltriazone Octocrylene	303 nm	Uvinul T150	Oui Oui
Large spectre Famille	Dénomination commune internationale	Pic d'absorption	Noms commerciaux	
Benzophénones (BZP)	Oxybenzone (BZP3 ou 2 hydroxy-4 méthoxybenzophénone) Sulisobenzone (BZO4 ou Ac 2-hydroxy 4-méthoxy-benzophénole 5-sulfonique	288 et 330 nm	Eusolex 4360  Escalol 567 Escalol 577	Non
Dibenzoylméthane	Butylméthoxy-dibenzoylméthane	356 nm (pas d'absorption UVB)	Parsol 1789 ; Avobenzone Eusolex 8020 (retiré du marché en 1993)	Non
Phényl Benzotriazoles	Acide terephthalaldène dibornanone (dicamphro) sulfonique Drométrizole trisiloxane (silatrizole) Dibenzotriazole Anisotriazine	345 nm  303 et 344 nm 306, 348, 378 nm 310 et 340 nm	Mexoryl SX 1  Mexoryl XL Tinosorb M Tinosorb S	Oui  Oui Oui Oui

## Annexe 2 : Principaux médicaments responsables de photosensibilisation par voie systémique et locale (124)

Photosensibilisants systémiques	Phototoxiques	Photoallergiques
Psoralènes	Méladinine	Méladinine
Antibiotiques	Tétracyclines, fluoroquinolones, acide nalidixique, sulfonamides	Isoniazide, Pyrazinamide
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Ibuprofène, kétoprofène Naproxène	Piroxicam, kétoprofène Diclofénac
Diurétiques	Hydrochlorothiazide Furosémide	
Antimitotiques	5-fluoro-uracile, Dacarbazine Méthotrexate, Vinblastine	
Drogues psychiatriques		Carbamazépine, Flupenthixol Chlorpromazine, Prométhazine Chlorproéthazine
Divers	Amiodarone, diltiazem Phénothiazines, quinine Quinidine, flutamide Tétrazépam	Captopril, Chloroquine Fénofibrate, Énoxacine Flutamide, Nifédipine Quinidine, Simvastatine Thiazidiques Sulfasalazopyridine Tolbutamide, Chlorpropamide Triamtérène
Photosensibilisants topiques		
Rétinoïdes	Peroxyde de benzoyle Trétinoïne	
Antimicrobiens		Clioquinol
Parfums		Musk ambrette 6-méthylcoumarine
Filtres solaires		Acide para-aminobenzoïque Oxybenzone Dibenzoylméthane
Anti-inflammatoires non stéroïdiens		Acide tiaprofénique Kétoprofène

## **Annexe 2 : Questionnaire de l'enquête**

### **I. Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?**

- 18 à 40 ans
- 40 à 60 ans
- 60 ans et plus

### **II. A quelle fréquence consultez-vous un dermatologue ?**

- Je n'ai jamais consulté
- J'ai consulté une fois dans ma vie
- J'ai consulté quelque fois dans ma vie . Combien de fois ? \_\_\_\_\_
- Je consulte au moins une fois par an

### **III. Pour quelle(s) raison(s) consultez-vous ?**

- Contrôle de routine
- affection de la peau. Laquelle ? \_\_\_\_\_ (facultatif)
- autres \_\_\_\_\_

### **IV. Avez-vous des grains de beauté ?**

- Oui
- non

### **V. Si oui, vous sentez-vous suffisamment informé sur la conduite à tenir par rapport à vos grains de beauté ?**

- Oui
- non

### **VI. Faites-vous contrôler vos grains de beauté ?**

- Oui
- non

### **VII. Si oui, à quelle fréquence ?**

### **VIII. Quels sont selon vous, les signes d'évolution de vos grains de beauté qui doivent vous alerter ?**

### **IX. Qu'évoque pour vous le « mélanome » ? (donnez des mots clés)**

### **X. D'après vous, quelle est l'origine/ la cause d'apparition d'un mélanome ?**

### **XI. Vous trouvez-vous assez sensibilisé contre le mélanome ?**

- Oui
- non

### **XII. Si non, pourquoi ?**

**XIII. En été, appliquez-vous de la crème solaire ?**

**XIV. Si oui, à quelle fréquence ?**

**XV. Pour quelle(s) raison(s) appliquez-vous de la crème solaire ?**

**XVI. Quelles mesures pensez-vous qu'il faudrait améliorer pour la prévention contre le mélanome ?**

- Prospectus d'information, dépliants
- campagne de dépistage
- éducation des patients

autres : \_\_\_\_\_

**XVII. Avez-vous des questions à propos du mélanome ?**

## Bibliographie

1. Aliouat E moukhtar. La peau. Cours de dermatologie présenté en octobre 2012; faculté de pharmacie lille 2.
2. Delaporte E. La peau, cette inconnue qui nous protège. La dermatologie au quotidien. Groupe Pasteur Mutualité p4–6.
3. Dubois J. La peau de la santé à la beauté. Edition Privat. 2001.
4. Franceschini P. La peau et son vieillissement. Edition Flammarion. 1994.
5. Berard F. Peau et soleil. Edition Michel Servet. 2002.
6. Peyrefitte G. Biologie de la peau. SIMEP. 1993.
7. Cancer.ca [Internet]. Canadian Cancer Society. <http://www.cancer.ca>, consulté le 18 septembre 2013
8. Passeron T, Ballotti R, Ortonne J-P. Mélanogenèse. EMC - Dermatol-Cosmétologie. 2005 Nov;2(4):204–16.
9. Ortonne J-P. La couleur de la peau humaine : de la recherche à l'esthétique. Ann Dermatol Vénéréologie. 2009 Oct;136:S252–S256.
10. Stoitchkov K, Bricon TL. Marqueurs biologiques actuels de progression du mélanome cutané. Ann Biol Clin (Paris). 2000 Apr 3;58(2):157–65.
11. Les grandes fonctions de la peau, Pigmentation et réparation de l'ADN aux agressions par les ultraviolets. Ann Dermatol Venereol. 2005;132.
12. CEDEF\_pigmentation\_cutanee.pdf [Internet]. 2011 [http://document.cedef.org/enseignement/cours\\_semiologie/CEDEF\\_pigmentation\\_cutanee.pdf](http://document.cedef.org/enseignement/cours_semiologie/CEDEF_pigmentation_cutanee.pdf), consulté le 19 septembre 2013
13. Nævus. Item no149: Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. Module transdisciplinaire 10 : Cancérologie, oncohématologie. Ann Dermatol Venereol 2003;130:3S146-3S149
14. Dummer R, Hess Schmid M, Burg G, Hafner J. Naevi mélanocytaires et mélanome cutané. Forum Med Suisse. 2002 Mar 6;10.
15. Becuwe C, Dalle S, Ronger S, Balme B, Thomas L. Naevus pigmentaires. Encycl Medico Chir. 2003;98(590-A-10):13 p.
16. Grosshans E, Saurat J-H, Laugier P, Lachapelle J-M. DERMATOLOGIE ET MALADIES SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES. 5ème édition. Masson; 2009. 1020 p.
17. Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques: naevus. Ann Dermatol Venereol. 2005;Cancérologie, Oncohématologie:S147–S152.

18. SKIN SCIENCE - L'UNIVERS DE LA PEAU [Internet].  
[http://www.skin-science.fr/int\\_fr/index.aspx](http://www.skin-science.fr/int_fr/index.aspx), consulté le 30 octobre 2013
19. Doebelin B, Balme B. Histopathologie cutanée. Nævus communs. Ann Dermatol Vénéréologie. 2005 132:1027-9
20. GRANGE F, GROB J. Soleil, nævus et risque de mélanome. Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0151963801345-C228. 2008 Mar 27;134(5-C2):28–33.
21. Yus ES, del Cerro M, Simón RS, Herrera M, Rueda M. Unna's and Miescher's nevi: two different types of intradermal nevus: hypothesis concerning their histogenesis. Am J Dermatopathol. 2007 Apr;29(2):141–51.
22. Bertolotto C.  $\beta$ -caténine et N-ras: Une association dangereuse pour le mélanocyte. médecine/sciences. 2008 Feb 15;24(2):122–3.
23. Dermagazine, Grain de beauté : Comment se passe l'exérèse [Internet].  
<http://www.dermagazine.fr/articles/grain-de-beaute-comment-se-passe-l-exerese.html>, consulté le 26 septembre 2013
24. Dr Varlet - Modification des grains de beauté [Internet].  
<http://www.drvarlet.fr/ENCAPSULES/naevus-modifications-ad.html>, consulté le 26 septembre 2013
25. Vivier AD, McKee PH. Atlas de dermatologie clinique. De Boeck Supérieur; 1996. 576 p.
26. NEAVUS ET HAMARTOMES [Internet].  
<http://www.atlas-dermato.org/atlas/naevusfin2.htm>, consulté le 3 octobre 2013
27. Naevus Dysplasiques Et Risque de Mélanome - SkinCancer.org [Internet].  
<http://www.skincancer.org/fr-FR/NAEVUS-DYSPLASIQUES>, consulté le 3 octobre 2013
28. Vignon-Pennamen M-D. Histopathologie cutanée. Naevus de Spitz. Ann Dermatol Vénéréologie. 2005 132:498-500
29. Miteva M, Lazova R. Spitz Nevus and Atypical Neoplasm. Semin Cutan Med Surg [Internet]. 2010;29(165-173).  
[http://www.oncologypractice.com/fileadmin/content\\_pdf/san/scms\\_pdf/Vol29\\_i3\\_Spitz\\_Nevus.pdf](http://www.oncologypractice.com/fileadmin/content_pdf/san/scms_pdf/Vol29_i3_Spitz_Nevus.pdf), consulté le 10 octobre 2013
30. Richard M-A, Grob J-J. Naevus. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Elsevier Masson. 2008. p. 658–66.
31. Notre parole - Le monde est ailleurs [Internet].  
[http://www.lemondeestailleurs.com/Notre\\_parole/S1\\_D8.htm](http://www.lemondeestailleurs.com/Notre_parole/S1_D8.htm), consulté le 5 février 2014
32. ATLAS TUNISIEN DE DERMATOLOGIE ON LINE [Internet].  
<http://www.atlas-dermato.org/>, consulté le 10 octobre 2013

33. Naevi of Ota and Ito. DermNet NZ [Internet].  
<http://dermnetnz.org/lesions/naevus-ota-ito.html>, consulté le 10 octobre 2013
34. Comment surveiller ses «grains de beauté» ? [Internet].  
<http://www.syndicatdermatos.org/le-dermatologue-soigne/cancers-de-la-peau/comment-surveiller-ses-grains-de-beaute-158.html>, consulté le 12 octobre 2013
35. Mélanomes de la peau - Les cancers - Info patient - Institut National Du Cancer [Internet].  
<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/melanomes-de-la-peau/points-cles>, consulté le 5 novembre 2013
36. INPES - Institut national de prévention et d'éducation pour la santé [Internet].  
<http://www.inpes.sante.fr/default.asp>, consulté le 10 octobre 2013
37. Kornberg R, Ackerman AB. Pseudomelanoma: recurrent melanocytic nevus following partial surgical removal. Arch Dermatol. 1975 Dec;111(12):1588–90.
38. SFCPP - naevus-tâches pigmentées de la peau [Internet].  
<http://www.chirurgie-plastique-pediatrique.fr/2138-à-propos.php>, consulté le 15 octobre 2013
39. Association NAEVI. Association d'aide aux personnes atteintes de naevus géant [Internet].  
<http://www.naevi.com/traitements.php>, consulté le 15 octobre 2013
40. Bonnevalle A. Peau et soleil. Cours de dermatologie présenté le 25 octobre 2012
41. Robert P. Dermopharmacologie clinique. Edisem; 1985. 313 p.
42. SHISEIDO | Soins solaires | Les rayons UV [Internet].  
[http://www.ca-f.shiseido.com/uvray\\_a/uvrays.htm](http://www.ca-f.shiseido.com/uvray_a/uvrays.htm), consulté le 22 octobre 2013
43. Michel Jeanmougin. Peau et soleil. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2000:1-8 [Article 50-060-A-10].
44. OMS | Les effets connus des UV sur la santé [Internet].  
<http://www.who.int/uv/faq/uvhealthfac/fr/index2.html>, consulté le 22 octobre 2013
45. Manciet J-R. Coup de soleil et prévention. EMC - Traité Médecine AKOS. 2011 Jan;6(1):1–5.
46. Beani J-C. Photodermatoses. EMC - Dermatol. 2008 Jan;3(2):1–31.
47. Catégorie:Maladie - Atlas de dermatologie professionnelle [Internet].  
<http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Cat%C3%A9gorie:Maladie>, consulté le 25 octobre 2013
48. Leccia M-T. Vieillesse cutané photo-induit. EMC - Cosmétologie Dermatol Esthét. 2006 Jan;1(1):1–10.

49. Édouard Grosshans. Carcinomes basocellulaires. EMC - Dermatologie 1999:1-8 [Article 98-620-A-10].
50. Perrinaud A. Carcinomes épidermoïdes (ou spinocellulaires). Presse Médicale. 2008 Oct;37(10):1485–9.
51. Présentation [Internet].  
<http://www.docteursales.be/carcinomes-basocellulaires.html>, consulté le 30 octobre 2013.
52. Carcinome spinocellulaire [Internet].  
<http://www.euromelanoma.org/belgium/francais/carcinome-spinocellulaire>, consulté le 30 octobre 2013.
53. Marie-Pierre Di Cesare, Agnès Antunes, François Truchetet. Mélanome. EMC - Dermatologie 2000:1-15 [Article 98-595-A-10].
54. La situation du cancer en France en 2012. Boulogne-Billancourt: Institut National du Cancer; 2012.
55. RISC-UV | GIS Climat Environnement Société [Internet].  
<http://www.gisclimat.fr/projet/risc-uv>, consulté le 8 novembre 2013.
56. Item 149 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : mélanomes. Ann Dermatol Vénérologie. 2012 Oct;139(11):A150–A157.
57. Fauri J, Ricardi F, Diehl E, Cartell A, Furian R, Bakos L, et al. P16 protein expression in primary cutaneous melanoma with positive and negative lymph node biopsies: Particular aspects of a study performed at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil. Can J Plast Surg. 2011;19(3):77–81.
58. Sicsis L. Avancées des thérapies ciblées dans les mélanomes métastatiques. Dermatol Prat. 2013 Mar;(n°368).
59. France-Cancer - Net-Scope : Mélanome [Internet].  
<http://www.france-cancer.net/netscope.php?i=3&titre=M%E9lanome>, consulté le 7 novembre 2013.
60. Conseils - les mélanomes [Internet].  
[http://pharmadata.starconet.com/Datas/FR/conseils/datas/soleil\\_melanome.htm](http://pharmadata.starconet.com/Datas/FR/conseils/datas/soleil_melanome.htm), consulté le 8 novembre 2013.
61. Ollivaud L, Basset-Seguin N, Archimbaud A. Mélanome de Dubreuilh. Ann Dermatol Venereol 2001;128:172–6
62. Diagnostic clinique de mélanome. La Presse Médicale. janv 2003; 32,(1) - pp. 33-38
63. Photos de mélanomes - Réseau Mélanome Ouest [Internet].  
<http://www.reseau-melanome-ouest.com/melanome/photos-de-melanomes.html>, consulté le 8 novembre 2013
64. AIM at Melanoma - Le Mélanome Acrolentigineux [Internet].

<http://www.aimatmelanoma.org/fr/aim-for-answers/facteurs-de-risque/le-melanome-chez-les-personnes-de-couleur/le-melanome-acrolentigineux.html>, consulté le 8 novembre 2013

65. DermIS - Mélanome lentigineux (Information sur le diagnostic) [Internet]. <http://www.dermis.net/dermisroot/fr/17418/diagnose.htm>, consulté le 8 novembre 2013
66. Quels sont les différents types de mélanomes? [Internet]. [http://fr.medipedia.be/cancer-de-la-peau/comprendre/articles\\_types-melanome](http://fr.medipedia.be/cancer-de-la-peau/comprendre/articles_types-melanome), consulté le 8 novembre 2013
67. Erkurt MA, Aydogdu I, Kuku I, Kaya E, Basaran Y. Nodular melanoma presenting with rapid progression and widespread metastases: a case report. *J Med Case Reports*. 2009 Feb 6;3:50.
68. Types de mélanomes [Internet]. <http://www.docteursales.be/produits.html>, consulté le 12 novembre 2013
69. Clark, Breslow [Internet]. Melanoma blog. [http://www.melanomablog.hu/2009/04/11/clark\\_breslow/](http://www.melanomablog.hu/2009/04/11/clark_breslow/), consulté le 12 novembre 2013
70. Hohl MV et D. Diagnostic histopathologique du mélanome primaire en 2011, et après ? *Dermatologie*. 2011 Apr 6;Volume 289(13):739–46.
71. Grob JJ, Richard MA, Gouvernet J, Avril MF, Delaunay M, Wolkenstein P, et al. The kinetics of the visible growth of a primary melanoma reflects the tumor aggressiveness and is an independent prognostic marker: a prospective study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2002 Nov 1;102(1):34–8.
72. AIM at Melanoma - Anatomico-pathologie [Internet]. <http://www.aimatmelanoma.org/fr/aim-for-answers/cheminement-vers-un-diagnostic/anatomico-pathologie.html>, consulté le 13 novembre 2013
73. Stades du mélanome [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/pathology-and-staging/staging/?region=qc>, consulté le 13 novembre 2013
74. Mélanome : symptômes, traitement, définition - docteurclic.com [Internet]. <http://www.docteurclic.com/maladie/melanome.aspx>, consulté le 14 novembre 2013
75. Dégardin N, Delesalle F, Mortier L, Duquennoy-Martinot V. Chirurgie des tumeurs cutanées. *EMC - Tech Chir - Chir Plast Reconstr Esthét*. 2009 Jan;4(3):1–20.
76. ☞ Les tumeurs de l'appareil unguéal [Internet]. <http://www.mmt-fr.org/article303.html>, consulté le 14 novembre 2013
77. [melanome-patients.fr](http://melanome-patients.fr) | La chirurgie [Internet].

<http://www.melanome-patients.fr/pageArticle.php?dArticle=13&title=La+chirurgie>, consulté le 14 novembre 2014

78. Terheyden P, Becker JC, Kämpgen E, Bröcker EB. Sequential interferon-alpha2b, interleukin-2 and fotemustine for patients with metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2000 Oct;10(5):475–82.
79. Dreno B. Interféron et mélanome malin. *B. Revue de medecine interne* 23 Suppl. 4 (2002) 489s-493s
80. AIM at Melanoma - Les Traitements contre le Mélanome [Internet]. <http://www.aimatmelanoma.org/fr/aim-for-answers/les-traitements-du-melanome.html>, consulté le 15 novembre 2013
81. Radiothérapie pour le mélanome [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/treatment/radiation-therapy/?region=qc>, consulté le 18 novembre 2013
82. Chimiothérapie du mélanome [Internet]. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/treatment/chemotherapy/?region=qc>, consulté le 18 novembre 2013
83. Dréno B, Wallon-Dumont G. Traitement des mélanomes. *La Presse Médicale*-Janv 2003; 32 - N° 1 - p. 39-43
84. Effets secondaires possibles de la chimiothérapie systémique du mélanome [Internet]. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-melanoma/treatment/chemotherapy/potential-side-effects-systemic-chemotherapy/?region=qc>, consulté le 24 novembre 2013
85. Les différents traitements - Réseau Mélanome Ouest [Internet]. <http://www.reseau-melanome-ouest.com/melanome/les-differents-traitements.html>, consulté le 24 novembre 2013
86. Cancers de la peau : de nouveaux traitements prometteurs [Internet]. <http://sciencesetavenir.nouvelobs.com/sante/20130723.OBS0695/cancers-de-la-peau-de-nouveaux-traitements-prometteurs.html>, consulté le 24 novembre 2013
87. Mélanomes avancés : bénéfices confirmés des traitements par ipilimumab : Allodocteurs.fr [Internet]. <http://www.allodocteurs.fr/actualite-sante-melanomes-avances-benefices-confirmes-des-traitements-par-ipilimumab-11295.asp?1=1>, consulté le 24 novembre 2013
88. Yervoy Side Effects in Detail - Drugs.com [Internet]. <http://www.drugs.com/sfx/yervoy-side-effects.html>, consulté le 24 novembre 2013
89. Dreno B, Leccia M-T, Guillot B. Les nouveaux traitements dans le mélanome. *Eur J Dermatol.* 2013 avril;23(Supplément n°1).
90. Haute Autorité de Santé - ZELBORAF (vemurafenib), inhibiteur de la protéine

- kinase BRAF [Internet].  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1329823/fr/zelboraf-vemurafenib-inhibiteur-de-la-proteine-kinase-braf?xtmc=&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1329823/fr/zelboraf-vemurafenib-inhibiteur-de-la-proteine-kinase-braf?xtmc=&xtcr=1), consulté le 27 novembre 2013
91. European Medicines Agency - Find medicine - Zelboraf [Internet].  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human\\_med\\_001544.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002409/human_med_001544.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), consulté le 27 novembre 2013
  92. La FDA donne son feu vert à 2 nouveaux traitements contre le mélanome métastatique | Medscape France [Internet].  
<http://www.medscape.fr/oncologie/articles/1545149/>, consulté le 27 novembre 2013
  93. MÉLANOME: Un candidat médicament, le trametinib, réduit de moitié le risque de décès [Internet].  
[http://www.santelog.com/modules/connaissances/actualite-sante-melanome-un-candidat-medicament-le-trametinib-reduit-de-moitie-le-risque-de-deces\\_8414.htm](http://www.santelog.com/modules/connaissances/actualite-sante-melanome-un-candidat-medicament-le-trametinib-reduit-de-moitie-le-risque-de-deces_8414.htm), consulté le 27 novembre 2013
  94. Research C for DE and. Approved Drugs - Trametinib [Internet].  
<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm354478.htm>, consulté le 27 novembre 2013
  95. La Combinaison du dabrafenib et du trametinib retarde le développement de la résistance de demande de règlement dans des patients de MILLIMÈTRE [Internet].  
<http://www.news-medical.net/news/20121001/9791/French.aspx>, consulté le 27 novembre 2013
  96. melanome-patients.fr | Mélanomes métastatiques [Internet].  
<http://www.melanome-patients.fr/pageArticle.php?idArticle=17&title=M%C3%A9lanomes+m%C3%A9tastatiques>, consulté le 18 novembre 2013
  97. L'histoire du bronzage | Santé | www.soleil.info [Internet].  
<http://www.soleil.info/sante/dossiers/lhistoire-du-bronzage.html>, consulté le 29 novembre 2013
  98. Dépistage du mélanome cutané - ameli-santé [Internet].  
<http://www.ameli-sante.fr/melanome/depister-un-melanome-cutane.html>, consulté le 27 novembre 2013
  99. Dermatologie SF de. DERMATO-INFO.fr, la dermatologie grand public [Internet].  
[http://dermato-info.fr/article/L\\_auto-examen](http://dermato-info.fr/article/L_auto-examen), consulté le 27 novembre 2013
  100. Cancer de la peau : dépister soi-même un mélanome [Internet].  
<http://sciencesetavenir.nouvelobs.com/sante/20130704.OBS6524/cancer-de-la-peau-depister-soi-meme-un-melanome.html>, consulté le 27 novembre 2013

101. Journée de Prévention et Dépistage des Cancers de la Peau [Internet]. <http://www.syndicatdermatos.org/journee-de-prevention-et-depistage-des-cancers-de-la-peau-69.html>, consulté le 27 novembre 2013
102. Administrateur. JOURNEE NATIONALE DU DEPISTAGE des cancers de la peau Jeudi 22 MAI 2014 Sites de Dépistage en Franche Comté | ASFODER [Internet]. <http://www.asfoder.net/?p=1330>, consulté le 25 février 2014
103. Gaillot-de Saintignon J, Boniol M, Doré J-F, Césarini J-P, Besette D, Tordjiman I. Retour sur les idées reçues qui motivent le recours au bronzage en cabine UV. BULLETIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE. - N°18-1,22 mai 2012, p.215-216
104. Marie-Claude Marguery. Photoprotection (interne et externe). EMC - Dermatologie 2001:1-11 [Article 98-944-A-10].
105. Administrateur. PROTECTION SOLAIRE et ENFANTS Dr E. PUZENAT CHU Besançon | ASFODER [Internet]. <http://www.asfoder.net/?p=493>, consulté le 2 janvier 2014
106. Sun-protective clothing: what does the UPF mean? [Internet]. Clinuvel Pharmaceuticals news and discussion blog. <http://www.clinuvel.com/en/blog/lightandhealth/sun-protective-clothing-what-does-the-upf-mean/>, consulté le 29 novembre 2013
107. Pierre Amblard. Photodermatoses. Photoprotection. EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses 2001:1-10 [Article 4-115-A-10].
108. Ferreira Cestari T, Bazanella de Oliveira F, Catucci Boza J. Photoprotection et maladies cutanées. Ann Dermatol Vénéréologie. 2012 Nov;139:S83-S91.
109. Conseils beauté Bio avec Mademoiselle Bio » Tout savoir sur les filtres solaires [Internet]. <http://www.mademoiselle-bio.com/conseils-beaute/filtres-solaires.html>, consulté le 3 décembre 2013
110. PROTECTION SOLAIRE - Rapport de synthèse - [Internet]. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/87901c558f6e84c37cd1e321fd958331.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/87901c558f6e84c37cd1e321fd958331.pdf), consulté le 12 décembre 2013
111. CAS Database 4-Chlorobenzyl cyanide,140-53-4,1-Piperazinepropanol,5317-32-8,(3S)-(+)-1-Benzyl-3-(methylamino)pyrrolidine,169749-99-9,3-Fluoro-4-methylbenzotrile,170572-49-3, [Internet]. [http://www.chemicalbook.com/CASDetailList\\_11200\\_EN.htm](http://www.chemicalbook.com/CASDetailList_11200_EN.htm), consulté le 24 août 2014
112. Search chemBlink database of chemicals and suppliers Around the World: intermediates, biochemicals, agrochemicals, flavors, fragrances, additives, reagents, dyestuffs, pigments. [Internet]. <http://www.chemblink.com/asp/searching.asp>, consulté le 24 août 2014

113. Martini M-C. Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. Lavoisier; 2011. 531 p.
114. d.berger. Solaires Peaux Sensibles [Internet]. Eau Thermale Avène. 2012 [http://www.eau-thermale-avene.ca/fr\\_CA/solaire/protection-solaire/solaires-peaux-sensibles](http://www.eau-thermale-avene.ca/fr_CA/solaire/protection-solaire/solaires-peaux-sensibles), consulté le 5 décembre 2013
115. Anthelios: produit de beauté et soin avec [Internet]. La Roche-Posay. <http://www.laroche-posay.fr/site/pages/rangePage.aspx?Rangeld=93>, consulté le 11 juin 2014
116. Bioderma FRANCE - Site officiel <http://www.bioderma.fr/fr/node>, consulté le 11 juin 2014
117. butyl-methoxydibenzoylmethane | C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> | ChemSpider [Internet]. <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.21377550.html>, consulté le 24 août 2014
118. Beani J-C. Produits de protection solaire : efficacité et risques. Ann Dermatol Vénérologie. 2012 Apr;139(4):261–72.
119. Accueil - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. <http://ansm.sante.fr/>, consulté le 17 janvier 2014
120. Thomas P., Bonnevalle A. Produits de protection solaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-200-A-10, 2011
121. Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Henseler M, et al. Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters—an update. Toxicology. 2004 décembre;205(1–2):113–22.
122. Attention aux filtres chimiques [Internet]. <http://www.protegez-vous.ca/sante-et-alimentation/cremes-solaires/filtres-chimiques.html>, consulté le 11 décembre 2013
123. Utilisation de la benzophénone-3 dans les produits cosmétiques : Avis de l’Afssaps [Internet]. <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-de-la-benzophenone-3-dans-les-produits-cosmetiques-Avis-de-l-Afssaps-Point-d-information>, consulté le 11 décembre 2013
124. Progrès en dermato-allergologie: Paris [sic] 2008. John Libbey Eurotext; 2008. 324 p.
125. Pharmacopée Française - Emulsions - [Internet]. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/481f85f6fc3c4213083d387a3ad83527.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/481f85f6fc3c4213083d387a3ad83527.pdf), consulté le 16 décembre 2013
126. Leroy D. Les crèmes solaires. Formation médicale continue. Ann Dermatol Venereol 1999;126:357-63.

127. A quoi correspondent les indices de protection solaire ? [Internet]. Culture générale.  
<http://www.culture-generale.fr/objets/2749-a-quoi-correspondent-les-indices-de-protection-solaire>, consulté le 12 décembre 2013
128. Produit de protection solaire | Ministère de l'Economie et des Finances [Internet].  
<http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Fiches-pratiques/Produit-de-protection-solaire>, consulté le 12 décembre 2013
129. Bédane C. Photodermatologie: photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. Wolters Kluwer France; 2008. 476 p.
130. Recommandation européenne Mise à jour portant sur les conditions d'étiquetage des produits de protection solaire - [Internet].  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c409c512c75859f37ed600a6b94ba623.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c409c512c75859f37ed600a6b94ba623.pdf), consulté le 1 août 2014
131. STOEBNER-DELBARRE A, THEZENAS S, KUNTZ C, NGUYEN C, GIORDANELLA J-P, SANCHO-GARNIER H, et al. Connaissances, attitudes et comportements des adultes vis-à-vis du soleil en France. *Ann Dermatol Venerol* 2005;132:652-7
132. Dubertret L. Information, désinformation et photo-éducation. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:303-5
133. Les 10 règles d'or de la protection solaire [Internet].  
<http://www.biafine.fr/la-peau-fragile-au-soleil/les-10-regles-d-or-de-la-protection-solaire>, consulté le 27 décembre 2013
134. Indices de protection et phototypes. *Monit Pharm Se Prot Soleil*. 2011 mai;Cahier 2 du n°2884.
135. Meunier L. Photoprotection de l'enfant et de l'adolescent. *J Pédiatrie Puériculture*. 2009 Feb;22(1):19–22.
136. Thomas P et Segard Drouard M. Indications des antisolaires. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-200-B-10, 2001, 5 p*
137. Photodermatoses d'origine médicamenteuse. *Rev PRESCRIRE*. 2009 Mar;Tome 29(n°305).
138. Retour sur les idées reçues qui motivent le recours au bronzage en cabine UV. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2012 mai;(n°18-19):p . 215–216.
139. Combattre les idées reçues sur le soleil [Internet].  
<http://www.biafine.fr/la-peau-fragile-au-soleil/combattre-les-idees-recues-sur-le-soleil>, consulté le 17 janvier 2014

140. Risques solaires: SE PROTÉGER DU SOLEIL, C'EST PROTÉGER SA SANTÉ [Internet].  
<http://www.prevention-soleil.fr/>, consulté le 5 février 2014
141. LACOUR J, BÉANI J. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire). Le soleil et la peau de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:4S18-4S24



**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : DELAITRE CELINE

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12 11 2014 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Avis du conseiller de thèse:

Nom : STEPHANN

Prénom : FLORENO

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....

Date :

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : STEPHANN

Prénom : J. Siepmann

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....

Date :

Signature:   
Prof. J. Siepmann  
College of Pharmacy  
3, rue du Prof. Laguesse, BP 83  
59006 Lille Cedex, France  
Tel. : + 33 3 20 96 47 08

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable



Le Doyen

L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**  
Année Universitaire 2014/2015

**Nom :** DELATTRE  
**Prénom :** Céline

**Titre de la thèse :**  
Naevus mélanocytaires, Impact des rayonnements UV et prévention  
contre le mélanome

**Mots-clés :**Peau, naevus, soleil, ultraviolets, mélanome, photoprotection, produits solaires,

---

**Résumé :**

Depuis des années, les croyances vis-à-vis du soleil et des naevus sont faussées par la diffusion de message incomplets ou déformés. Surveiller l'évolution de ses grains de beauté est un acte essentiel mais seule une protection solaire régulière et efficace dès le plus jeune âge limitera le risque d'apparition de naevus douteux et de cancers cutanés.

De part sa proximité géographique et son accessibilité, le pharmacien représente un pilier majeur dans l'éducation des patients. Il a un rôle de prévention et de sensibilisation des patients vis-à-vis des comportements à risque, il doit lutter contre les idées reçues, il doit aussi se former sur les moyens de photoprotection afin de conseiller les moyens les plus adaptés au phototype des patients et aux conditions d'exposition. Enfin, il doit orienter les personnes à risque vers un dépistage.

**Membres du jury :**

**Président :** M. SIEPMANN Juergen  
Professeur de Pharmacotechnie à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur :** Mme KARROUT Youness  
Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

**Membres extérieurs :** Docteur BONNEVALLE Annie  
Dermatologue et praticien attaché en  
photodermatologie au CHRU de Lille

Melle CLAY Céline  
Docteur en pharmacie - Saint-Omer